

**XXVII Seminario Nazionale**

**LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA  
DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA**

**Roma 10 - 11 dicembre 2018**

# Uso dei farmaci anti-VEGF e desametasone per patologie neovascolari retiniche: uno Studio Multi-Regionale Italiano

**G. Scodotto**, V. Ientile, O. Leoni, W.S. Pollina Addario, P. Cananzi, M.R. Puzo, G. De Sarro,  
A. De Francesco, Y. Ingrasciotta, J. Sultana, G. Trifirò



Azienda Ospedaliera Universitaria *Policlinico «G. Martino»*

Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali,  
Università di Messina

**Progetto multi-regionale FarmacoVigilanza attiva:**

*Monitoraggio a breve e lungo termine del profilo beneficio-rischio dell'uso intravitreale dei farmaci anti-VEGF tramite network di dati clinici ed amministrativi*

*(CUP-H56D16000070005, finanziato da AIFA)*

# Background - 1

## Epidemiologia

- ❖ Maculopatie sono la **più comune causa di perdita della vista**
- **Degenerazione maculare legata all'età (nAMD):** principale causa di cecità tra gli anziani in USA e Europa [1,2] → **~30-50 milioni** di soggetti nel mondo [3]
- **Occlusione vena retinica (RVO):** **16,4 milioni** di soggetti nel mondo [4]
- **Edema maculare diabetico (DME):** **21 milioni** di soggetti nel mondo [5]

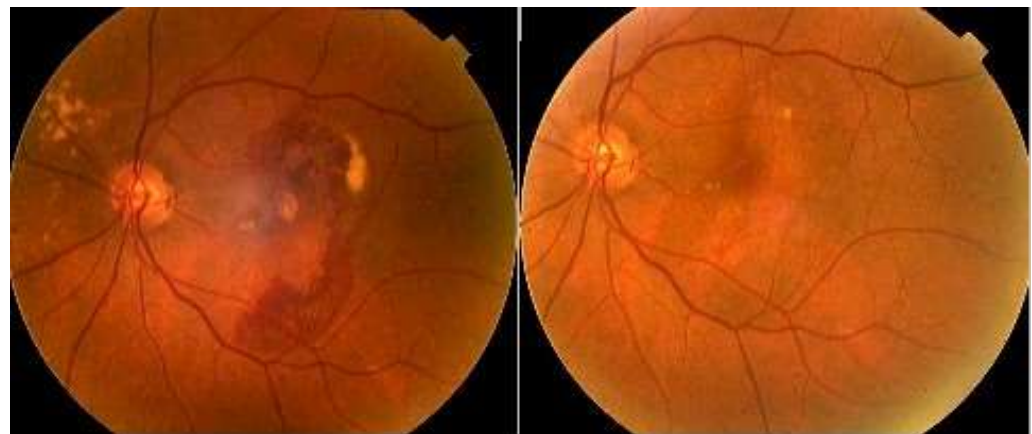


Fig 1 retinografia pre e dopo ciclo di 3 intravitreali di **anti-VEGF**  
Si nota la scomparsa dell'ampia emorragia presente all'inizio con conservazione dell'integrità maculare

1. Friedman DS et al. Arch Ophthalmol 2004; 122:564–572
2. Bourne RR et al. Br J Ophthalmol. 2014; 98: 629–638
3. Ozaki E et al. Adv Exp Med Biol. 2014; 801: 229–235
4. Rogers S et al. Ophthalmology. 2010;117(2): 313–319
5. Yau JW et al. Diabetes Care. 2012;35(3):556–564

## Background - 2

### Farmaci approvati per retinopatie

Farmaco	Data AIC	Indicazione d'uso	Posologia
Ranibizumab	2007	nAMD	1 iniez. al mese per 3 mesi → <i>treat &amp; extend</i>
		RVO	
		DME	
		CNV	Somministrazioni al bisogno (potrebbe essere sufficiente 1 iniez.)
Pegaptanib	2007	nAMD	1 iniez. ogni 6 settimane
Aflibercept	2013	nAMD	1 iniez. al mese per 3 mesi → 1 iniez. ogni 2 mesi. Dopo i primi 12 mesi → <i>treat &amp; extend</i>
		RVO	1 iniez. al mese per 3 mesi → <i>treat &amp; extend</i>
		DME	1 iniez. al mese per 5 mesi → 1 iniez. ogni 2 mesi. Dopo i primi 12 mesi di trattamento → <i>treat &amp; extend</i>
		CNV	Somministrazioni al bisogno (potrebbe essere sufficiente 1 sola iniez.)
Desametasone	2011	RVO	1 iniez. ogni 6 mesi.
		DME	
		uveite	
Fluocinolone Acetonide	2017	DME	1 iniez. ogni 18-36 mesi.

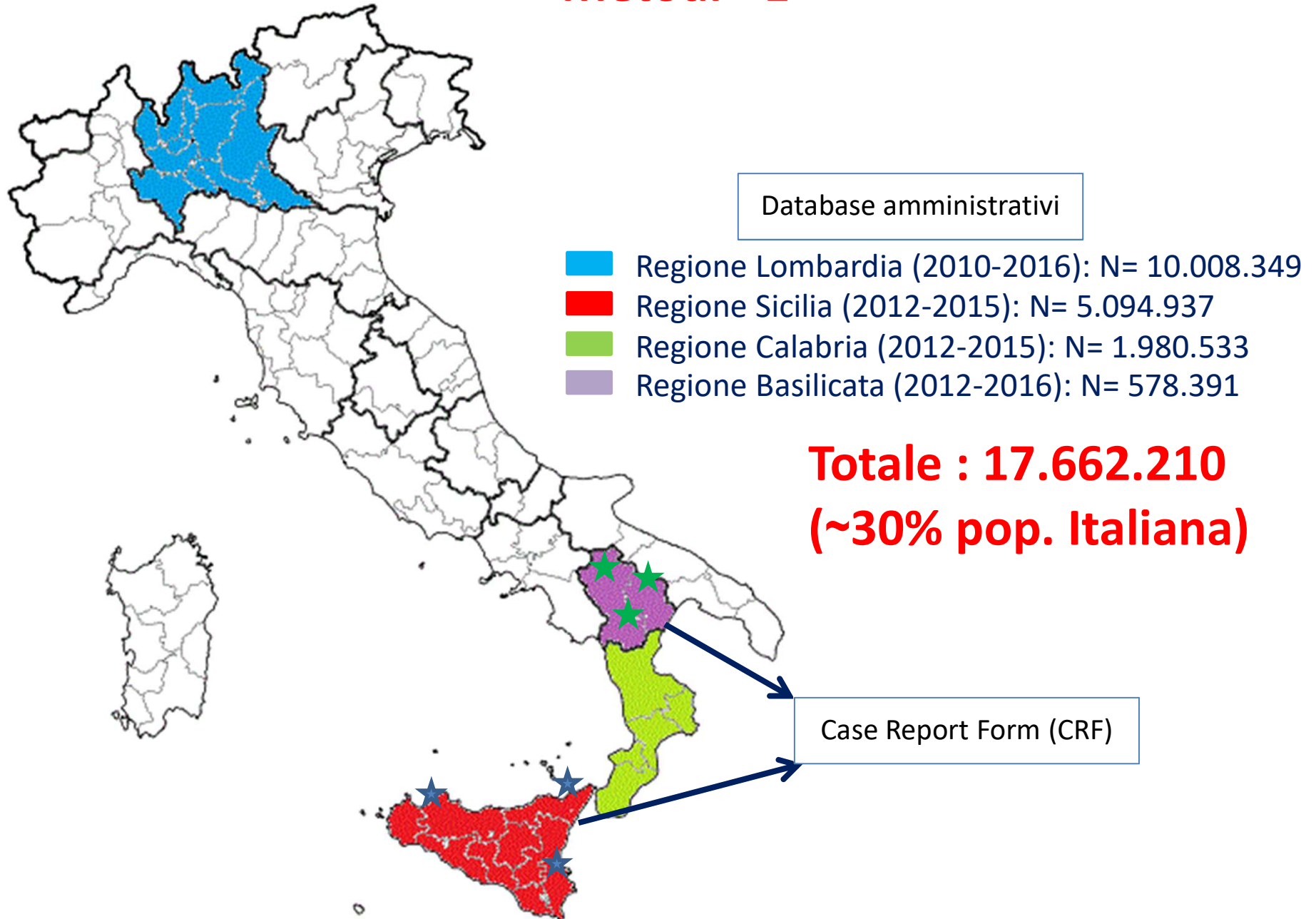
## Background -3

- Anti-VEGF sono il 60% della spesa per farmaci degli organi di senso (+18,5% rispetto 2016);
- **Ranibizumab** ed **aflibercept** sono tra i **primi 30 principi attivi** per spesa tra i farmaci erogati in regime di **assistenza ospedaliera ed ambulatoriale**;
- Ad oggi **non sono disponibili dati sul pattern d'uso** di farmaci anti-VEGF/glucorticoidi intravitreali in Italia

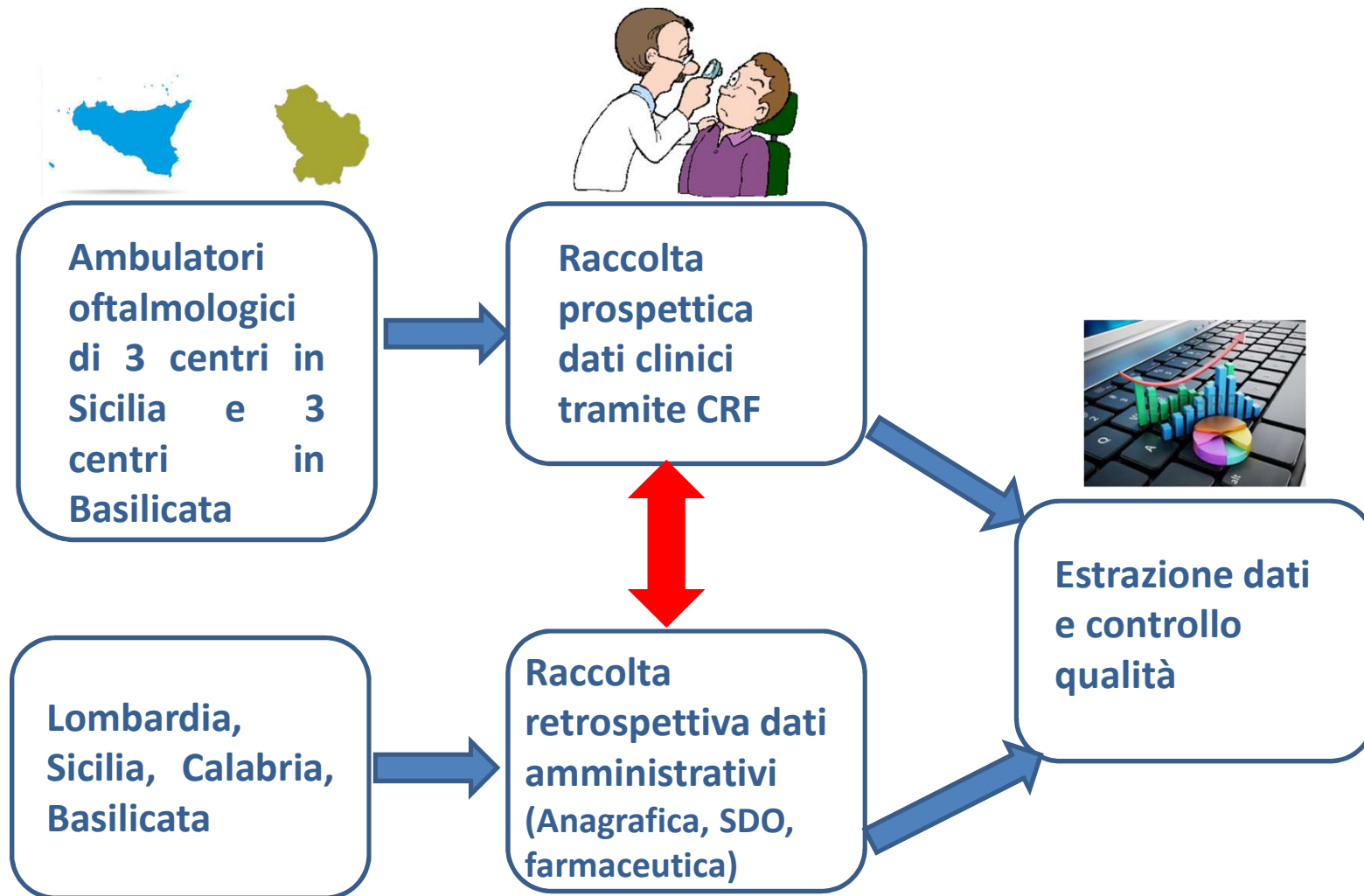
# Obiettivi del progetto

- Esplorare il pattern d'utilizzo di farmaci anti-VEGF e desametasone per uso intravitreale in 4 grandi Regioni Italiane negli anni 2010-2016
  - Integrazione di **dati amministrativi** con quelli **clinici** raccolti prospettivamente attraverso un Case Report Form (CRF) appositamente sviluppato;
- Incentivare le segnalazioni di sospette ADR da anti-VEGF in oculistica;
- Valutare i benefici di anti-VEGF in setting naturalistico per esplorare generalizzabilità risultati dei RCT alla pratica clinica.

# Metodi - 1



## Metodi - 2





## Metodi - 3

- **Disegno:** studio di coorte retrospettivo negli anni **2010-2016**
- **Farmaci in studio:** aflibercept, ranibizumab, pegaptanib, desametasone
- **Popolazione:** soggetti con almeno una somministrazione di farmaci anti-VEGF o desametasone intravitreale durante gli anni di studio
- **Follow-up:** dalla prima prescrizione ad uno degli eventi seguenti che si verifica prima:
  - morte
  - fine dello studio
  - fine assistibilità

## Metodi - 4

### ➤ **Caratterizzazione del paziente**

- Età, sesso, comorbidità etc.

### ➤ **Pattern d'uso:**

- Prevalenza d'uso (uso per 1.000 abitanti), per anno e per centro
- Intervallo di tempo tra somministrazioni consecutive tramite box plot
- Switching pattern

### ➤ **Analisi di sensibilità**

- Corrispondenza di data di dispensazione e somministrazione a 10, 20, 30 giorni: solo dati della Lombardia

### ➤ **Validazione di DME come indicazione d'uso**

**tramite link i dati amministrativi e quelli clinici tramite CRF:**

# Risultati

# Identificazione degli utilizzatori incidenti dei farmaci in studio

Soggetti assistibili nel periodo in studio (2010-2016) nei centri partecipanti:

**N= 17.662.210**

**Lombardia N= 10.008.349 (56,6%)**

**Sicilia N = 5.094.937 (28,7%)**

**Calabria N= 1.980.533 (11,5%)**

**Basilicata N= 578.391 (3,2%)**



Soggetti con almeno una dispensazione di anti-VEGF/desametasone intravitreale:

**N= 40.557 (0,2%)**

**Lombardia N= 36.315 (89,5%)**

**Sicilia N= 3.042 (7,5%)**

**Calabria N= 910 (2,2%)**

**Basilicata N= 290 (0,8%)**



Utilizzatori incidenti di anti-VEGF/desametasone intravitreale:

**N= 39.539 (97,5%)**

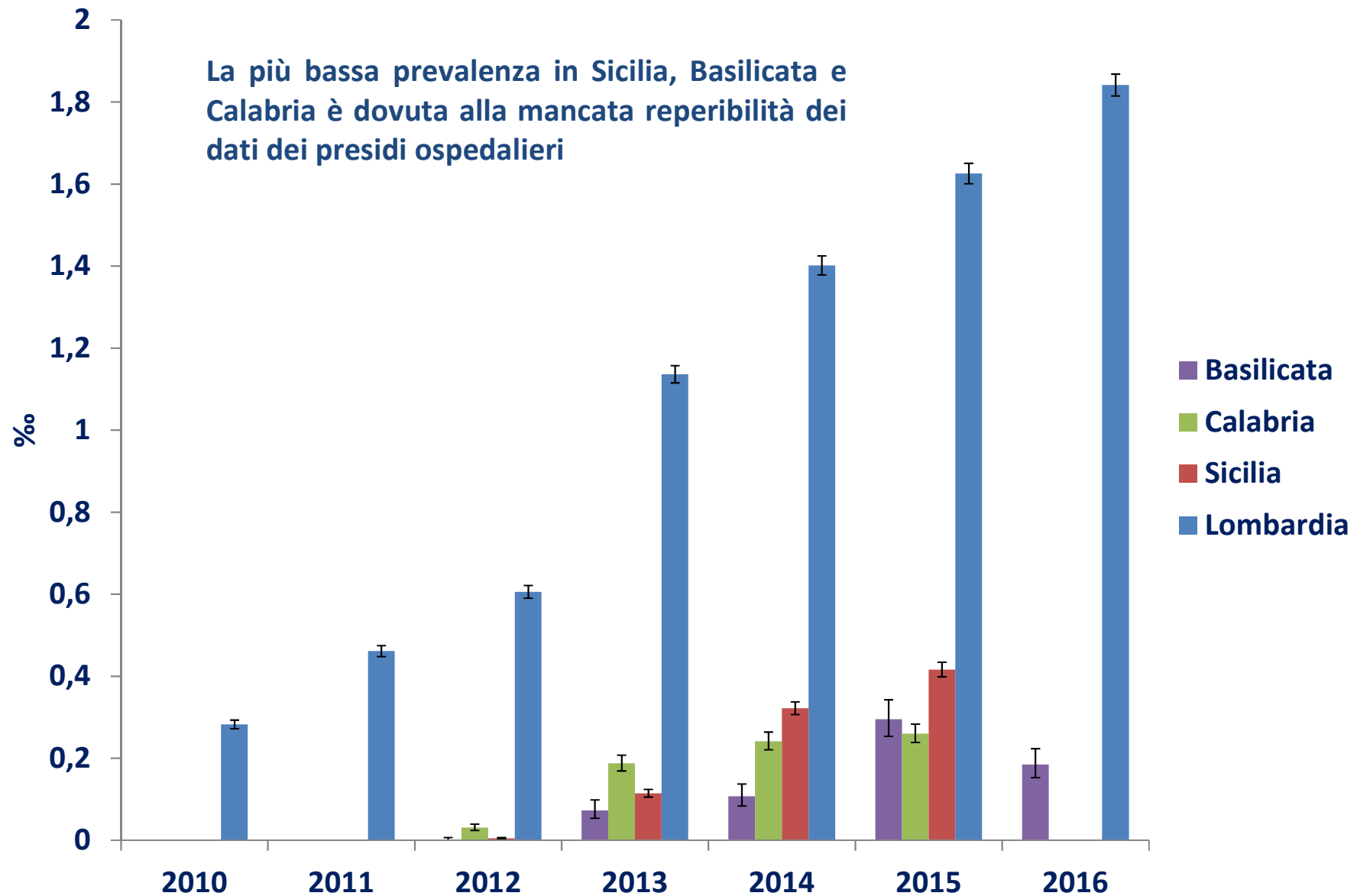
**Lombardia N= 35.344 (89,4%)**

**Sicilia N = 3.026 (7,6%)**

**Calabria N = 884 (2,2%)**

**Basilicata N = 285 (0,8%)**

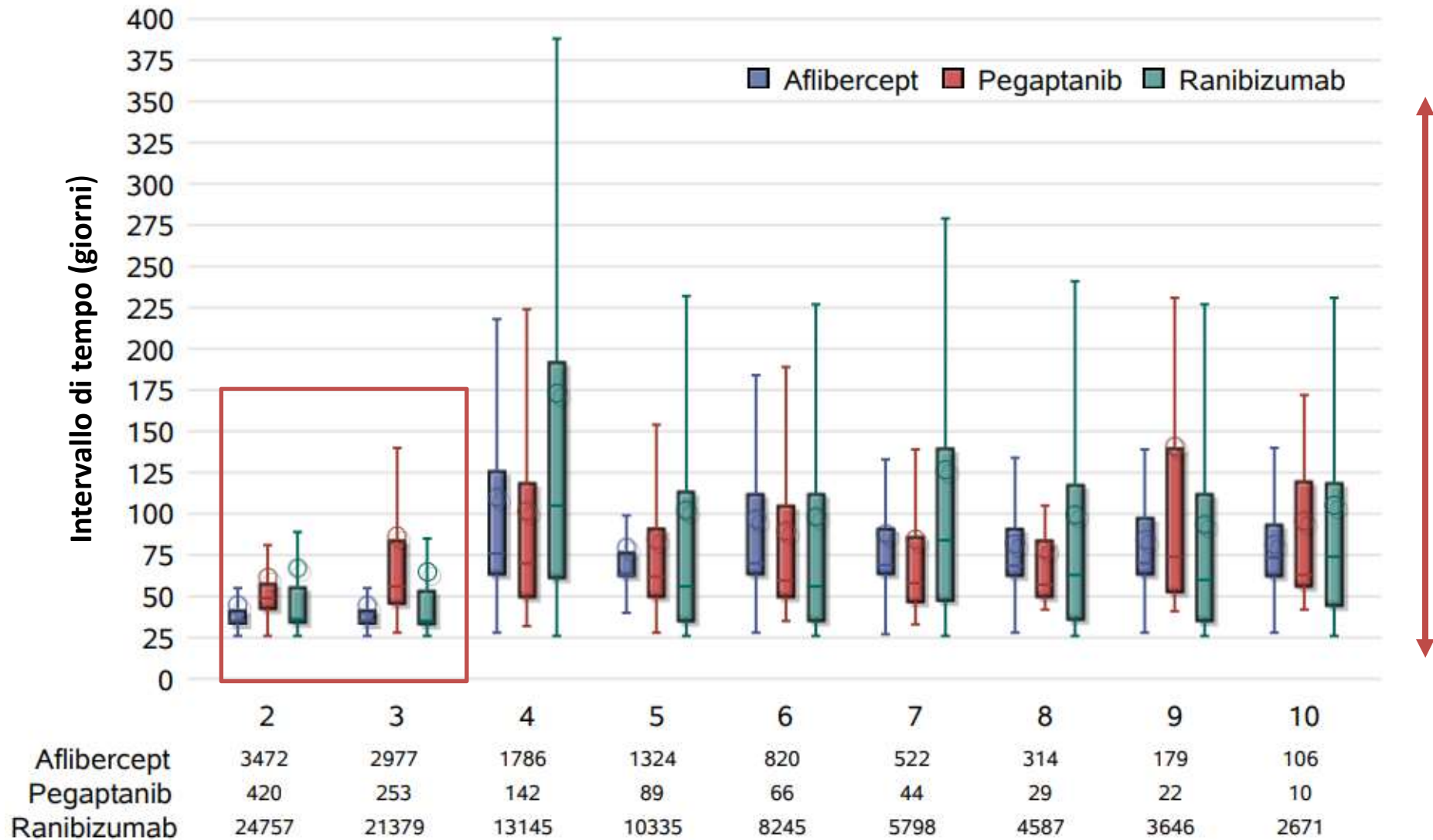
## Prevalenza per 1.000 abitanti, stratificata per anno e centro



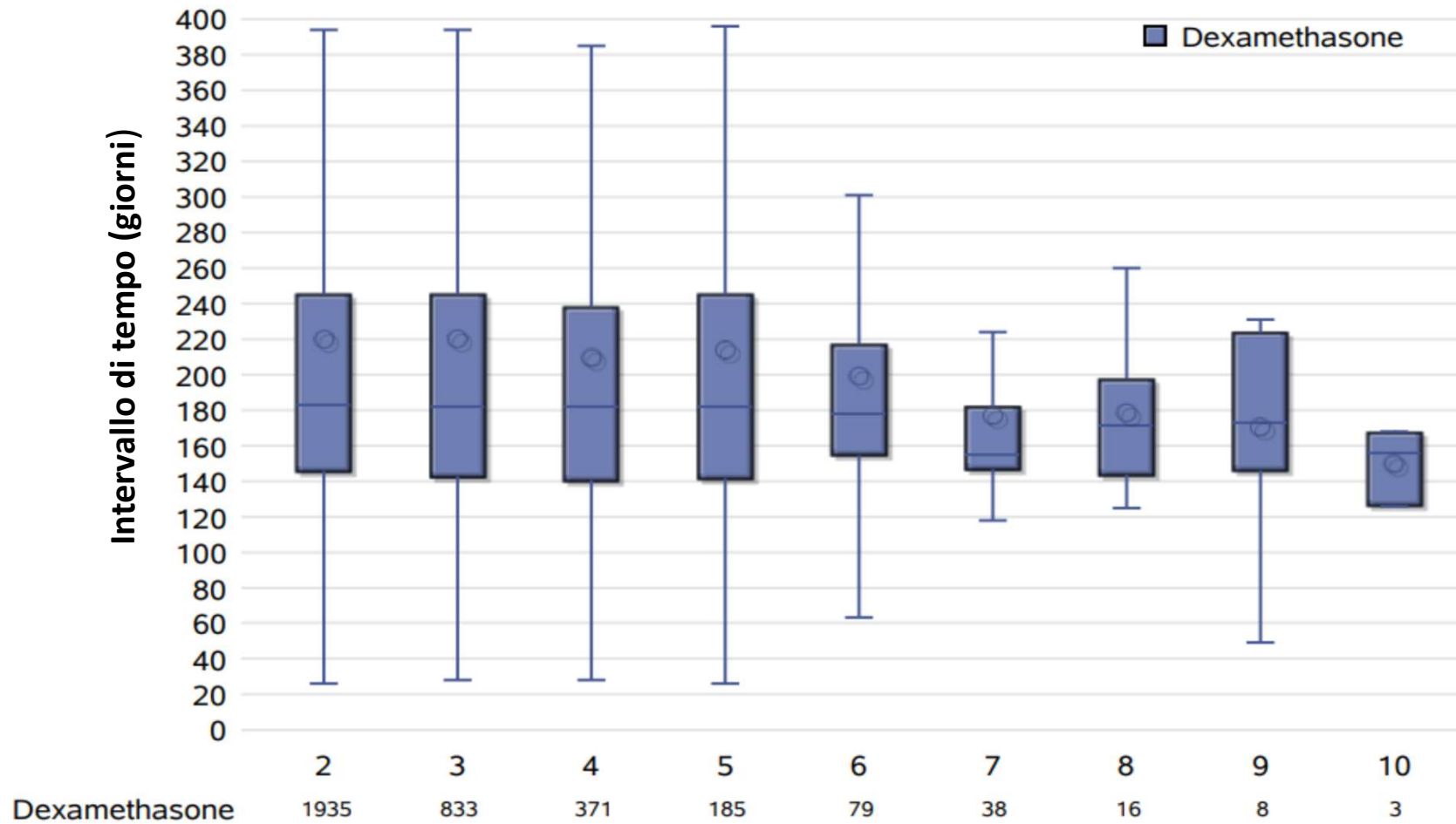
## Caratteristiche degli utilizzatori incidenti

	<b>Aflibercept</b> N= 4.232 (%)	<b>Ranibizumab</b> N= 29.646 (%)	<b>Pegaptanib</b> N= 524 (%)	<b>Desametasone</b> N= 5.137 (%)	<b>Totale</b> N= 39.539 (%)
<b>Sesso</b>					
Femmine	2.355 (55,6)	16.391 (55,3)	272 (51,9)	2.374 (46,2)	<b>21.392 (54,1)</b>
Maschi	1.877 (44,4)	13.255 (44,7)	252 (48,1)	2.763 (53,8)	<b>18.147 (45,9)</b>
<b>Età – mediana (q1-q3)</b>	78 (71-83)	76 (68-82)	80 (73-83)	72 (64-79)	<b>75 (68-82)</b>
<b>Fasce d'età</b>					
<65	443 (10,5)	5.197 (17,5)	30 (5,7)	1.410 (27,4)	<b>7.080 (17,9)</b>
65-74	1.063 (25,1)	8.316 (28,1)	121 (23,1)	1.681 (32,7)	<b>11.181 (28,3)</b>
75-84	1.940 (45,8)	11.666 (39,4)	267 (51,0)	1.654 (32,2)	<b>15.527 (39,3)</b>
≥ 85	786 (18,6)	4.467 (15,1)	106 (20,2)	392 (7,6)	<b>5.751 (14,5)</b>
<b>Comorbidità</b>					
Ipertensione	3.330 (78,7)	22.656 (76,4)	439 (83,8)	3.926 (76,4)	<b>30.351 (76,8)</b>
Dislipidemia	1.881 (44,4)	13.045 (44,0)	236 (45)	2.247 (43,7)	<b>17.409 (44,0)</b>
Diabete mellito	1.065 (25,2)	10.101 (34,1)	119 (22,7)	1.684 (32,8)	<b>12.969 (32,8)</b>
Glaucoma	586 (13,8)	4.905 (16,5)	91 (17,4)	999 (19,4)	<b>6.581 (16,6)</b>
Aritmie	605 (14,3)	3.512 (11,8)	95 (18,1)	581 (11,3)	<b>4.793 (12,1)</b>
Osteoporosi	546 (12,9)	3.180 (10,7)	57 (10,9)	441 (8,6)	<b>4.224 (10,7)</b>

# Intervallo tra dispensazioni nel 1° anno di trattamento: anti- VEGF

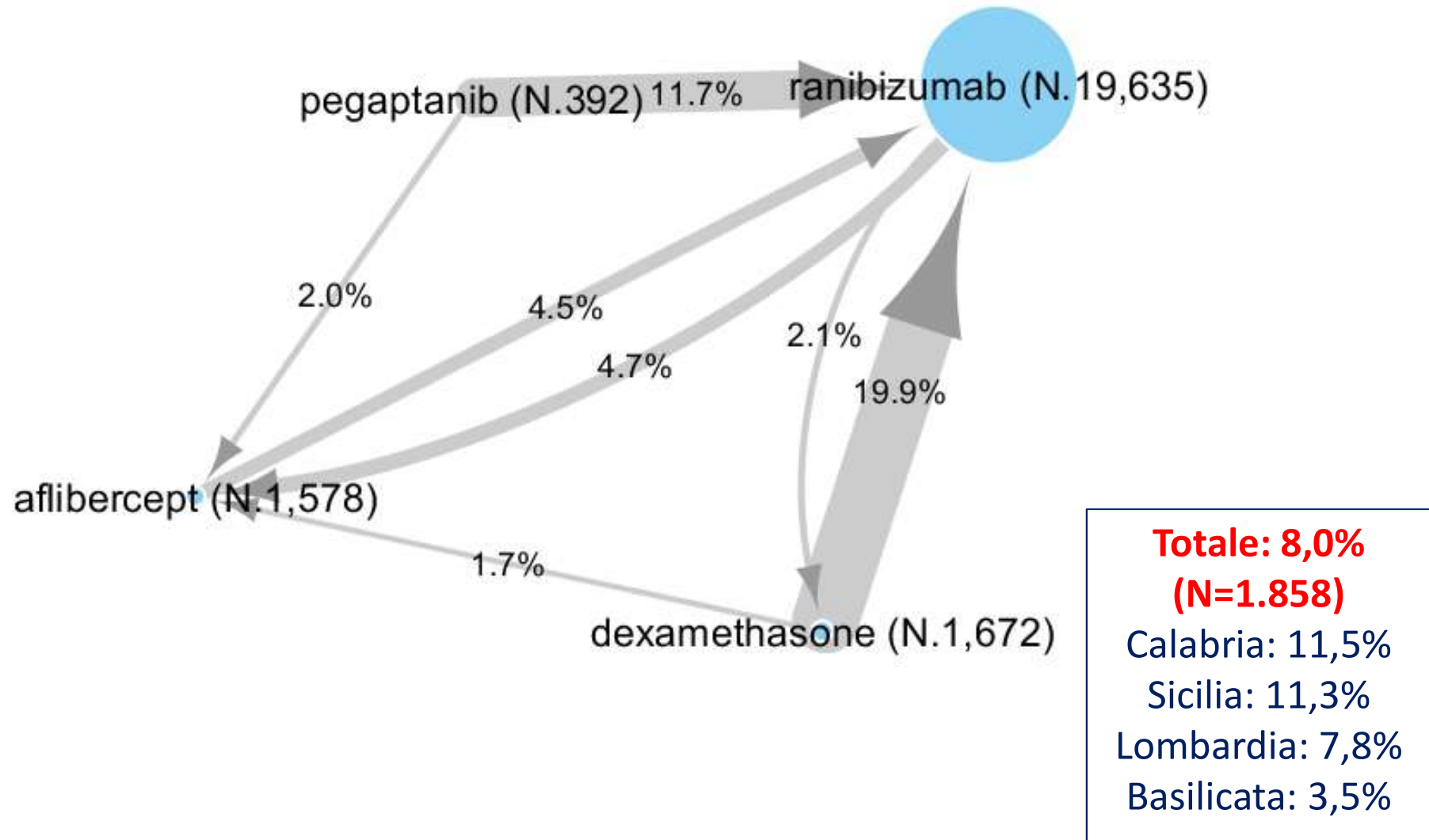


# Intervallo tra dispensazioni nel 1° anno di trattamento: desametasone





# Switching pattern durante il 1° anno di trattamento



# Analisi di sensibilità

È corretto utilizzare la data di dispensazione come equivalente alla data di trattamento?

	Lombardia			
	Aflibercept	Desametasone	Pegaptanib	Ranibizumab
<b>N. disp.</b>	<b>42.736</b>	<b>11.398</b>	<b>2.734</b>	<b>154.273</b>
<b>N. disp. con procedura IVT entro 10 giorni (%)</b>	32.754 (76,6)	10.374 (91,0)	2.416 (88,4)	123.339 (79,9)
<b>N. disp. con procedura IVT entro 20 giorni (%)</b>	34.334 (80,3)	10.927 (95,8)	2.502 (91,5)	129.182 (83,7)
<b>N. disp. con procedura IVT entro 30 giorni (%)</b>	34.525 (80,7)	10.938 (96,0)	2.505 (91,6)	129.877 (84,1)

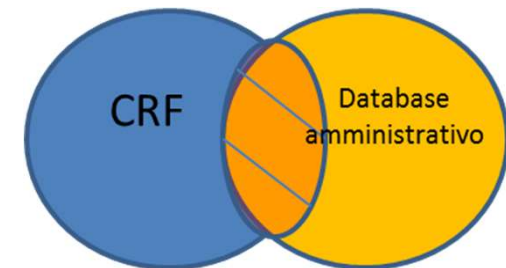
# Validazione

- **Confronto identificazione di edema maculare diabetico** in dato **flussi amministrativi** Sicilia vs. dato CRF Sicilia (**Gold Standard**) attraverso record linkage (N=388; 6% di 5.902 assistiti);

## Misure per la validazione:

- Sensitivity
  - Specificity
  - Overall accuracy
  - Positive Predictive Value (PPV)
  - Negative Predictive Value (NPP)
- Caratteristiche operative
- Utilità clinica

## Analisi preliminari



# Validazione diagnosi di Edema Maculare Diabetico

## Definizione “narrow”

Sensitivity: 21,5% (95%CI: 14,1- 30,5)

Specificity: 91,4% (95%CI: 87,6 - 94,5)

**Overall accuracy: 72,2%**  
**(95%CI: 67,4 - 76,6)**

PPV: 49% (95%CI: 36,1 - 61,9)

NPV: 75,3% (95%CI: 73,4 - 77,3)

## Definizione “broad”

Sensitivity: 95,3% (95%CI: 89,4 - 98,5)

Specificity: 74,7% (95%CI: 69,2 - 79,7)

**Overall accuracy: 80,4%**  
**(95%CI: 76,1- 84,3)**

PPV: 59% (95%CI: 53,9 - 63,8)

NPV: 97,6% (95%CI: 94,7 - 99,0)

## Punti di forza

- **Quattro grandi Regioni Italiane** (popolazione totale di più di 17,5 milioni di assistiti) per **7 anni**
- Dimensione del campione (**N= 40.557 dispensazioni;**  
**N= 39.539 utilizzatori** incidenti)
- Linkage dati amministrativi e dati clinici

## Limiti

- Mancata tracciabilità dei farmaci anti-VEGF/desametasone dei dati dei Presidi Ospedalieri → sottostima utilizzatori
- Overlap limitato tra le regioni → 3 anni
- Difficoltà a stratificare per indicazione d'uso

# Prossimi steps

## Long-Term Intravitreal Ranibizumab as a Potential Additional Risk Factor for Neurodegeneration in Parkinson's Disease: A Case Report

Gianluca Trifirò<sup>1\*</sup>, Ilaria Marciànò<sup>2</sup>, Paola M. Cutroneo<sup>2</sup>, Edoardo Spina<sup>3</sup>,  
Eliana Mirabelli<sup>1</sup>, Costantino J. Trombetta<sup>1</sup> and Francesca Morgante<sup>3,4</sup>



Signal  
detection

VigiBase → banca dati mondiale di farmacovigilanza OMS:  
oltre **16 milioni di segnalazioni**

Schede di segnalazione (2010-2016) per farmaci anti-VEGF /  
desametasone che riportino morbo di Parkinson o Parkinsonismo



Signal  
Refinement

# ANALISI DI DISPROPORZIONALITÀ-VigiBase

Signal  
Refinement

**Anti-VEGF:** Segnalazioni per morbo di Parkinson o Parkinsonismo  
N= 37/51.902  
**ROR 9,73 [IC 95%: 2,34-40,4]**

**Aflibercept:** Segnalazioni per morbo di Parkinson o Parkinsonismo  
N= 4/5.925  
**ROR 9,21 [IC 95%: 1,68-50,3]**

**Ranibizumab:** Segnalazioni per morbo di Parkinson o Parkinsonismo  
N= 20/10.913  
**ROR 25 [IC 95%: 5,85-107,1]**

# Prossimi steps

## Long-Term Intravitreal Ranibizumab as a Potential Additional Risk Factor for Neurodegeneration in Parkinson's Disease: A Case Report

Gianluca Trifirò<sup>1\*</sup>, Ilaria Marcianò<sup>2</sup>, Paola M. Cutroneo<sup>2</sup>, Edoardo Spina<sup>3</sup>,  
Eliana Mirabelli<sup>1</sup>, Costantino J. Trombetta<sup>1</sup> and Francesca Morgante<sup>3,4</sup>

**WARNING**

Signal  
detection

VigiBase → banca dati mondiale di farmacovigilanza OMS:

oltre **16 milioni di segnalazioni**

Verranno isolate le schede di segnalazione (2010-2016) per farmaci anti-VEGF / desametasone (sospetto/concomitante) che riportino Parkinson-like events

→ **Ranibizumab: ROR 25 [IC 95%: 5,85-107,1]**



Signal  
Refinement

Studio osservazionale di farmacoepidemiologia con network banche dati del progetto per consolidare eventuale associazione tra anti-VEGF e PD



Signal  
validation



# Conclusioni

- Aumento della prevalenza d'uso dei farmaci in studio nei centri considerati;
- Eterogeneità negli intervalli di somministrazione e non sempre in linea con SPC e linee guida;
- Necessario validare variabili chiave (id uso) dei flussi amministrativi attraverso l'integrazione con dati clinici;
- Infrastruttura dati del progetto può permettere validazione segnali sicurezza tenendo in considerazione i limiti di questi dati;

**Grazie per l'attenzione**

Giulia Scodotto  
email: [gscondotto@unime.it](mailto:gscondotto@unime.it)

