
IMPATTO DELLE PIÙ RECENTI MISURE EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE GRAVIDANZE DURANTE IL TRATTAMENTO CON VALPROATO E RETINOIDI ORALI

Olga Paoletti, Anna Girardi – ARS Toscana, Firenze

DOMANDA

Quali effetti hanno avuto le misure introdotte dall'Unione Europea nel 2018 sulla gestione del rischio nell'uso di medicinali a base di valproato e retinoidi orali in Europa?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci a base di valproato sono stati approvati a livello nazionale all'interno dell'Unione Europea per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare e, in alcuni Paesi, anche per la prevenzione dell'emicrania. Tuttavia, l'uso di questi medicinali durante la gravidanza è stato associato a un rischio teratogeno per il nascituro, con la possibilità di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico (1,2).

Anche i retinoidi sono noti per il loro effetto teratogeno. L'embriopatia derivante dall'esposizione fetale a queste sostanze può causare, tra le altre anomalie, idrocefalo, palatoschisi, alterazioni del condotto uditivo esterno e difetti del setto (3). Nei casi in cui la gravidanza esposta ai retinoidi si concluda con la nascita di un bambino vivo, il rischio di malformazioni congenite può arrivare fino al 28% (4). In Europa, i retinoidi orali disponibili in commercio (isotretinoina, acitretina, alitretinoina) vengono utilizzati per trattare diverse patologie cutanee, tra cui acne grave e psoriasi.

Dal 2003 per i retinoidi (5) e dal 2014 per il valproato (6) l'Agenzia Europea del farmaco (European Medicines Agency, EMA) ha introdotto misure per la minimizzazione del rischio (*Risk Minimization Measures, RMMs*) con l'obiettivo di informare adeguatamente sui pericoli legati a questi trattamenti e scoraggiarne l'uso nelle donne fertili, soprattutto durante la gravidanza.

Nel 2018, a seguito persistere di una esposizione non trascurabile ai farmaci contenenti valproato tra le donne in età fertile e ai retinoidi orali nelle donne in gravidanza, EMA ha rafforzato tali misure. L'uso di questi medicinali è stato vietato in gravidanza, salvo nei casi in cui, per il valproato, non fosse disponibile un'alternativa efficace per il trattamento dell'epilessia. Inoltre, nelle donne in età fertile, il loro

utilizzo è stato subordinato all'adesione a uno specifico programma di prevenzione della gravidanza (7,8). Questo programma prevede, tra le varie misure, test di gravidanza prima e durante il trattamento, consulenze sui rischi legati alla terapia, l'adozione di una contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento e una valutazione specialistica del piano terapeutico almeno una volta all'anno.

Per valutare l'efficacia delle RMMs, EMA ha richiesto l'esecuzione di studi specifici, tra cui studi basati sull'analisi di banche dati amministrative. A seguito di un bando competitivo, tali studi sono stati affidati a una rete internazionale coordinata dall'Università di Utrecht (EU PE&PV Research Network), che collabora con EMA attraverso una convenzione generale e di cui ARS è parte. Entrambi gli studi sono stati registrati nel registro pubblico di EMA (9,10) e i loro risultati pubblicati (11,12).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono state condotte due analisi delle serie temporali interrotte per misurare l'impatto delle RMMs del 2018 sull'utilizzo di medicinali contenenti valproato e retinoidi orali. Tali analisi si sono basate sui dati amministrativi di cinque, nel caso di valproato, o sei, nel caso dei retinoidi orali, fonti di dato europee, quattro di queste comuni ai due studi:

1. Agenzia Sanitaria Regionale (ARS) della Toscana, banca dati amministrativa contenente informazioni su ricoveri, visite ambulatoriali, registri di distribuzione delle farmacie comunitarie e ospedaliere e accessi al pronto soccorso, collegati all'anagrafe;
2. banca dati spagnola Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), con informazioni provenienti dal contesto sanitario di base (Visite dal medico di famiglia, procedure diagnostiche e di laboratorio, prescrizioni e dispense e consulti specialistici) (13);
3. banca dati olandese PHARMO (PHARMO), che include dati dei medici di base e diagnosi ospedaliere, prescrizioni solo dal medico di famiglia e il registro perinatale (14);
4. Registro nazionale danese (DNR) avente dati amministrativi e clinici dei registri nazionali danesi, compreso quello delle prescrizioni dal 2010 al 2018. Purtroppo per questa fonte di dato non sono disponibili dati sulle gravidanze e dati ospedalieri a causa di ritardi nella fornitura dei dati dovuti alla pandemia da COVID-19;
5. banca dati integrata del sistema sanitario valenciano (VID), con informazioni provenienti dall'assistenza primaria e specialistica ambulatoriale, dal pronto soccorso, dai ricoveri ospedalieri, dalla prescrizione e dispensazione di farmaci e da un registro delle nascite (15);

6. banca dati dell'Azienda Sanitaria Locale di Caserta (Caserta), che raccoglie dati sulle dispensazioni farmaceutiche nelle farmacie territoriali, sulle diagnosi di dimissione dal pronto soccorso e dagli ospedali, nonché informazioni ambulatoriali. I dati di Caserta hanno mostrato una variabilità significativa tra il 2010 e il 2014 e sono stati utilizzabili solo a partire dal 2015.
7. Clinial Practice Research Datalink (CPRD), una banca dati di assistenza primaria del Regio Unito contenente informazioni su tutte le visite mediche di base, le prescrizioni e i test di laboratorio.

Tutte le fonti di dato sono state convertite nel *Common Data Model* di ConcePTION (16).

Per rispondere al quesito di ricerca, entrambi gli studi sono stati strutturati secondo i seguenti obiettivi: (i) pattern di utilizzo (prevalenza, incidenza) e interruzione del trattamento; (ii) utilizzo di metodi contraccettivi prima e durante il trattamento; (iii) test di gravidanza prima e durante il trattamento; (iv) passaggio a trattamento alternativo; (v) concomitanza del trattamento e inizio di una gravidanza. In questa scheda descriveremo in dettaglio i metodi e i risultati degli obiettivi ai punti (i), (iv) e (v).

SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE E DESCRIZIONE DELLE UTILIZZATRICI

Gli studi hanno coinvolto tutte le donne in età fertile (12-55 anni) nel periodo compreso tra il 1/1/2010 e il 31/12/2020. La data di ingresso nello studio è stata determinata come la più recente tra il 1/1/2010, il compimento del dodicesimo anno di età o la registrazione nella banca dati.

L'uscita dallo studio è avvenuta alla prima delle seguenti condizioni: 31/12/2020, compimento di 56 anni, sterilizzazione chirurgica, decesso o uscita dalla banca dati. Sono state incluse esclusivamente donne con almeno un anno di presenza nella banca dati al momento dell'ingresso nello studio

L'erogazione (o prescrizione, a seconda della fonte di dato) di medicinali contenenti valproato o retinoidi orali (isotretinoina, acitretina, alitretinoina) è stata identificata attraverso il codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification, 17).

Nel periodo 2010-2020 sono state incluse nello studio 9.699.377 donne in età fertile per l'analisi sui medicinali contenenti valproato e 10.714.182 per quella sui retinoidi orali. Le utilizzatrici di valproato hanno rappresentato tra lo 0,4% e il 2,6% del totale delle donne incluse, mentre una percentuale simile, compresa tra lo 0,3% e il 2,6%, è stata osservata tra le utilizzatrici di retinoidi orali. L'età media al momento dell'entrata nello studio era superiore ai 33 anni per le donne che assumevano valproato, mentre la maggior parte delle utilizzatrici di retinoidi orali aveva meno di

23 anni (**Tabella 1**). Tra i retinoidi orali, il farmaco più utilizzato è risultato essere isotretinoina.

Tabella 1

Caratteristiche della popolazione di studio all'inizio del periodo di osservazione nelle fonti di dato considerate

1A: Caratteristiche della popolazione in studio per i medicinali contenenti valproato

Valproato	ARS Italia	BIFAP Spagna	PHARMO Olanda	DNR Danimarca	CPRD Regno Unito
Numero totale di donne incluse nello studio	1.117.251	5.066.393	591.500	1.575.216	1.349.011
Utilizzatrici, n (% della popolazione totale)	29.093 (2,6)	22.325 (0,4)	2725 (0,5)	9159 (0,6)	6.231 (0,5)
Tempo di osservazione mediano (IQR)	11,0 (4,4)	10,0 (3,9)	10,0 (1,4)	8,7 (2,0)	4,4 (3,9)
<i>Età</i>					
Età media all'inizio del periodo di osservazione, anni (ds)	36,5 (11,3)	34,7 (12,1)	34,4 (12,3)	33,9 (12,4)	37,0 (11,7)
12-20 anni (%)	3.648 (12,5)	3.630 (16,3)	510 (18,7)	1.801 (19,7)	699 (11,2)
21-30 anni (%)	4.216 (14,5)	3.903 (17,5)	455 (16,7)	1.749 (19,1)	1.098 (17,6)
31-40 anni (%)	8.612 (29,6)	6.362 (28,5)	693 (25,4)	2.281 (24,9)	1.554 (24,9)
41-55 anni (%)	12.617 (43,4)	8.430 (37,8)	1.067 (39,2)	3.328 (36,3)	2.880 (46,2)

IQR: intervallo interquartile; ds: deviazione standard.

1B: Caratteristiche della popolazione in studio per i medicinali contenenti retinoidi orali

Retinoidi orali	ARS Italia	BIFAP Spagna	PHARMO Olanda	DNR Danimarca	Caserta Italia	VID Spagna
Numero totale di donne incluse nello studio	1.117.251	5.066.393	591.500	1.575.216	319.962	2.043.860
Utilizzatrici, n (% della popolazione totale)	6.930 (0,6)	15.981 (0,3)	4.225 (0,7)	40.834 (2,6)	5.565 (1,7)	15.457 (0,8)
Tempo di osservazione mediano (IQR)	8,2 (6,8)	9,4 (6,4)	10,0 (2,4)	7,6 (3,9)	9,9 (5,1)	11 (6)
<i>Età</i>						
Età media all'inizio del periodo di osservazione, anni (ds)	22,2 (11,1)	21,4 (10,6)	21,4 (10,6)	21,4 (9)	18,9 (8,5)	20,3 (10,2)
12-20 anni (%)	4.105 (59,2)	9.519 (59,6)	2.535 (60,0)	24.552(60,1)	3.971 (71,4)	10.071(65,2)
21-30 anni (%)	1.358 (19,6)	3.436 (21,5)	859 (20,3)	9.407 (23,0)	1.023 (18,4)	2.866 (18,5)
31-40 anni (%)	715 (10,3)	1.659 (10,4)	479 (11,3)	4.810 (11,8)	337 (6,1)	1.399 (9,1)
41-55 anni (%)	752 (10,9)	1367 (9,0)	352 (8,3)	2065 (5,0)	234 (4,2)	1.121 (7,3)

IQR: intervallo interquartile; ds: deviazione standard.

PATTERN DI UTILIZZO

L'episodio di trattamento è stato definito come il periodo di tempo tra l'inizio dell'esposizione (prima data di dispensazione) e l'interruzione del trattamento (nessuna dispensazione per più di 90 giorni dalla fine della più recente dispensazione). È stato tenuto conto della possibilità che una nuova dispensazione avvenisse prima della fine della precedente (i giorni di sovrapposizione sono stati aggiunti alla fine della dispensazione precedente) ed è stata ammessa una tolleranza di 30 giorni tra due dispensazioni contigue.

Le donne sono state successivamente definite utilizzatrici prevalenti su base mensile, quando per almeno un giorno del mese considerato ci fosse un episodio di trattamento, e utilizzatrici incidenti quando nel mese considerato fosse registrato il primo episodio di trattamento dalla data di inizio dello studio (e nessuna dispensazione anche nell'anno precedente). Nel caso di interruzione di trattamento è stata considerata la possibilità che il farmaco potesse essere dispensato nuovamente, portando ad avere più episodi di trattamento per una singola utilizzatrice.

I tassi di prevalenza e incidenza mensile delle utilizzatrici di valproato e retinoidi orali sono stati analizzati sull'intero periodo di studio, per ogni fonte di dato e stratificati in base all'età, l'indicazione e la durata del trattamento. Inoltre, è stata condotta una analisi delle serie storiche interrotte per confrontare il livello e il trend di modifica pre-intervento (gennaio 2010-luglio 2018) e post-intervento (agosto 2018-dicembre 2020) per ogni outcome considerato.

Durante il periodo di studio, in quasi tutte le fonti di dato è stata osservata una diminuzione del numero di utilizzatrici prevalenti di valproato (tra il 24,4% e il 37,7%), con l'eccezione di ARS, dove si è osservato un aumento delle utilizzatrici prevalenti pari al 2,2%. Il tasso di utilizzatrici prevalenti di valproato su base mensile durante il periodo di studio è variato tra 6,1 e 7,7 per 1.000 donne in età fertile in ARS, tra 1,3 e 2,0 in BIFAP, tra 1,2 e 1,6 in PHARMO, 1,9 e 2,2 DNR e 1,9 e 3,2 in CPRD.

Inoltre, considerando tutto il periodo di studio (2010–2020), è stato osservato un trend in diminuzione del tasso di incidenza di utilizzatrici di valproato in tutte le fonti di dato considerate.

L'analisi dei tassi di prevalenza ed incidenza delle utilizzatrici di retinoidi orali su base mensile hanno mostrato un pattern stagionale molto marcato, con diminuzione delle prescrizioni/dispensazioni nei mesi estivi, specialmente nei paesi dell'Europa meridionale. Il tasso di incidenza delle nuove utilizzatrici su base mensile è risultato inferiore a 1 per 1000 donne in età fertile: 0,06/1000 in ARS, 0,03/1000 in BIFAP, 0,06/1000 in PHARMO, 0,22/1000 in DNR, 0,16/1000 in Caserta e 0,07/1000

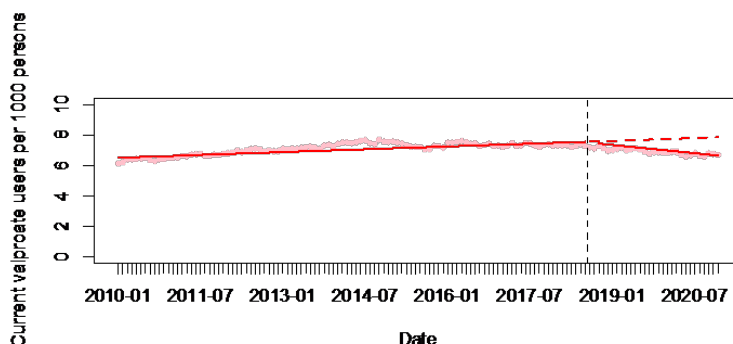
in VID. Inoltre, per tutte le fonti di dato considerate, la prescrizione/dispensazione su base mensile è lievemente aumentata durante il periodo di studio, ad eccezione di BIFAP.

Per quanto riguarda l'utilizzo prevalente di valproato, è stato osservato una modifica statisticamente significativa nel trend dopo l'implementazione delle RMMs del 2018 rispetto al periodo pre-intervento in ARS, BIFAP e CPRD (**Figura 1a**). A differenza dell'analisi sulla prevalenza, non c'è stato alcun cambiamento statisticamente significativo nel livello o nel trend del tasso di incidenza in nessuna delle fonti di dato considerate.

Per quanto riguarda i retinoidi orali, non sono state rilevate modifiche statisticamente significative nel trend e nel livello dei tassi di incidenza e prevalenza delle utilizzatrici prima e dopo l'implementazione delle RMMs del 2018 in nessuna delle fonti di dato (**Figura 1b**).

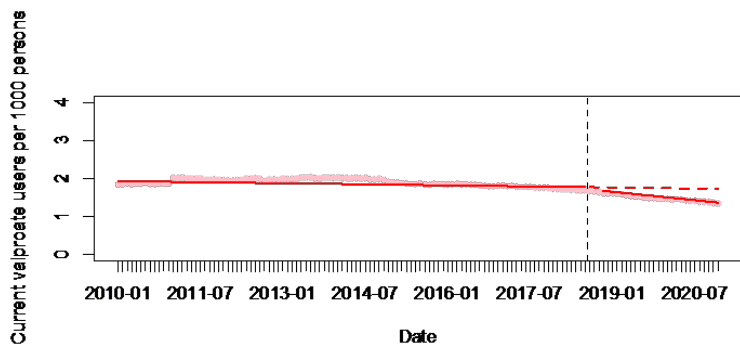
Figura 1a
Modifiche del livello e del trend dei tassi di prevalenza di utilizzo dei medicinali contenenti valproato, secondo l'analisi delle serie storiche interrotte in ARS, BIFAP, PHARMO e CPRD. (in DNR non è stato possibile condurre l'analisi a causa della mancanza di sufficiente periodo di osservazione dopo l'implementazione delle RMMs)

a. ARS, Italia



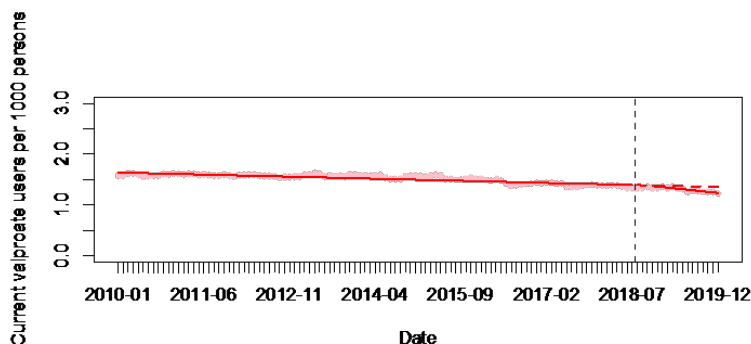
Modifica del livello: -0,027 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,879$
Modifica del trend: -0,040 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,002^*$

b. BIFAP, Spagna



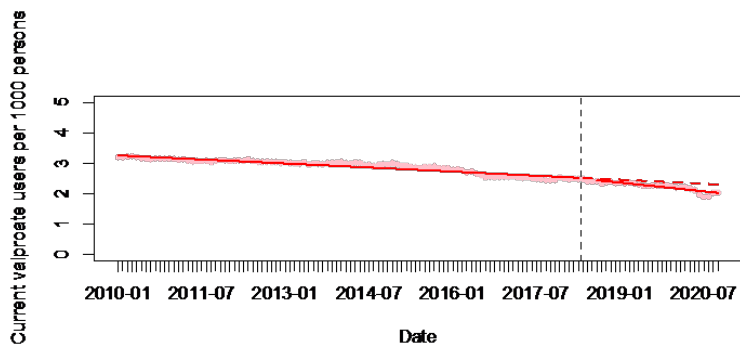
Modifica del livello: -0,048 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,299$
 Modifica del trend: 0,011 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,008^*$

c. PHARMO, Olanda



Modifica del livello: 0,021 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,647$
 Modifica del trend: -0,008 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,051$

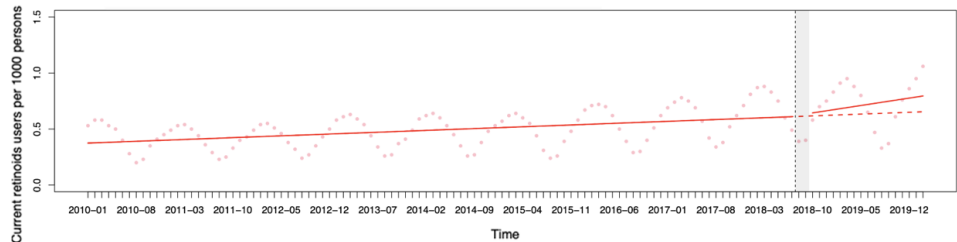
e. CPRD, Regno Unito



Modifica del livello: -0,021 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,762$
 Modifica del trend: -0,008 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,042^*$

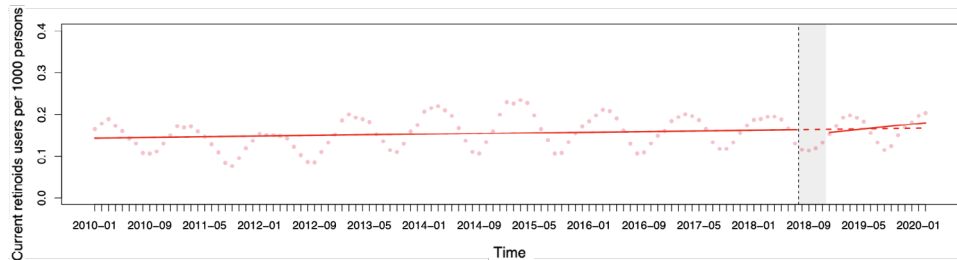
Figura 1b

Modifiche del livello e del trend dei tassi di prevalenza di utilizzo di retinoidi orali secondo l'analisi delle serie storiche interrotte in ARS, BIFAP, PHARMO, Caserta e VID (in DNR non è stato possibile condurre l'analisi a causa della mancanza di sufficiente periodo di osservazione dopo l'implementazione delle RMMs)

a. ARS, Italia

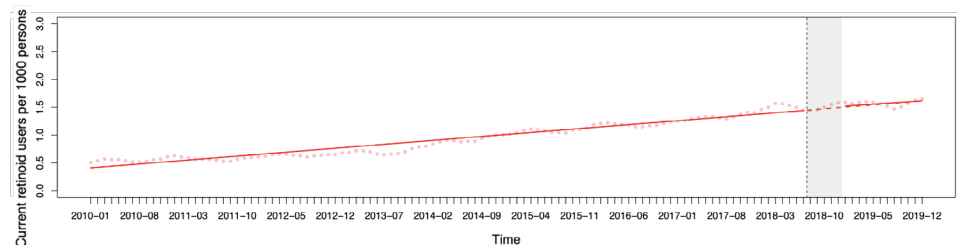
Modifica del livello: -0,019 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,82$

Modifica del trend: -0,007 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,30$

b. BIFAP, Spagna

Modifica del livello: -0,016 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,57$

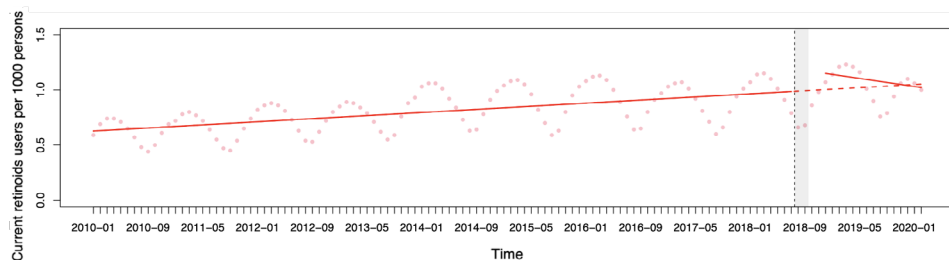
Modifica del trend: 0,001 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,70$

c. PHARMO, Olanda

Modifica del livello: 0,02 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,73$

Modifica del trend: -0,001 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,79$

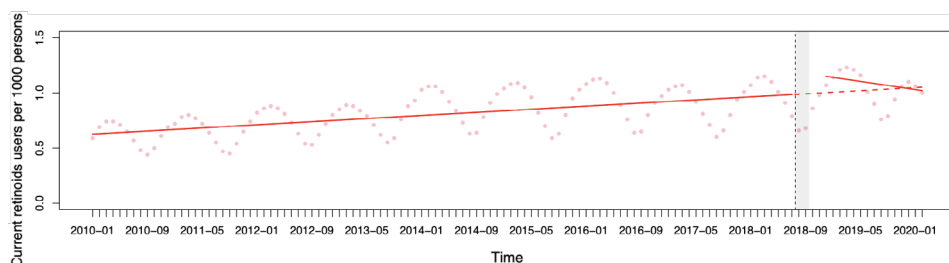
d. Caserta, Italia



Modifica del livello: 0,043 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,65$

Modifica del trend: 0,013 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,08$

e. VID, Spagna



Modifica del livello: 0,160 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,26$

Modifica del trend: -0,012 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,23$

INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO E PASSAGGIO A MEDICINALI ALTERNATIVI

L'interruzione del trattamento è stata definita come l'assenza di una prescrizione/dispensazione per più di 90 giorni dalla fine del precedente episodio di trattamento.

Per la valutazione della modifica del trattamento con valproato a favore di un medicinale alternativo, sono stati considerati tutti i farmaci indicati per il trattamento di epilessia, disturbo bipolare e profilassi dell'emicrania. Nel caso dei retinoidi orali sono stati considerati come medicinali alternativi tutti i farmaci indicati per il trattamento di acne, psoriasi e eczema. In entrambi i casi la dispensazione del medicinale alternativo doveva avvenire durante o non più di 90 dopo la fine di un episodio di trattamento.

Le analisi condotte sulla popolazione delle utilizzatrici di retinoidi orali che sono passate a medicinali alternativi non hanno rilevato modifiche significative nei livelli e trend nel periodo post-intervento rispetto al periodo pre-intervento in nessuna delle fonti di dato. Lo stesso si può affermare per le utilizzatrici che hanno interrotto il trattamento. Il risultato non è cambiato modificando la definizione di interruzione da 90 a 30 giorni. Inoltre, data la stagionalità del trattamento con retinoidi orali, i tassi di interruzione sono risultati superiori al 15% nei mesi estivi in ARS, BIFAP e VID e superiori al 30% in Caserta.

La proporzione su base mensile di utilizzatrici di valproato che hanno interrotto il trattamento è oscillata tra l'1,3-2,6% in DNR, 1,5-5,3% in PHARMO, 3,2-5,2% in BIFAP, 4,4-7,5% in ARS e 0,8-3,2% in CPRD. Inoltre, solamente in quest'ultima fonte di dato si è osservato un incremento statisticamente significativo nel tasso di utilizzatrici che sono passate ad un trattamento alternativo nel periodo post-intervento rispetto al pre-intervento.

GRAVIDANZA E TRATTAMENTO CON VALPROATO O RETINOIDI ORALI

Un altro degli obiettivi dello studio riguardava l'assunzione di valproato o retinoidi orali in concomitanza ad una gravidanza. L'evento gravidanza è stato identificato in tutte le fonti di dato utilizzando un algoritmo sviluppato dal team di ARS Toscana all'interno del progetto europeo ConcePTION (<https://www.imi-conception.eu/>). Questo algoritmo, applicato a fonti di dato amministrative, è stato progettato per identificare nel modo più completo possibile tutti gli episodi di gravidanza avvenuti nella popolazione di studio. L'algoritmo è accessibile pubblicamente (<https://github.com/ARS-toscana/ConcePTIONAlgorithmPregnancies/wiki>) ed è stato descritto nel dettaglio in una precedente pubblicazione (18). Brevemente, l'algoritmo identifica inizialmente tutti i record correlabili ad una gravidanza, in corso o appena terminata alla data del record, presenti nella fonte di dato amministrativa, come ad esempio i codici di diagnosi o procedura delle schede di dimissione ospedaliera, i record del certificato di assistenza al parto, come anche quelli del registro degli aborti spontanei e delle interruzioni volontarie di gravidanza, e record delle prestazioni fatte in consultorio. Tutti i record così identificati vengono poi classificati sulla base della presenza o meno della data di inizio e fine gravidanza nel record stesso, assegnando la qualità più alta ai record con entrambe le date. Ove non presente nel record, queste date vengono imputate dall'algoritmo sulla base di criteri prestabiliti. Successivamente, i record di una stessa donna vengono raggruppati e, qualora necessario, separati in diversi episodi di gravidanza. Per ogni episodio di gravidanza vengono definiti l'inizio, la fine e il tipo di fine riconciliando tutte le informazioni disponibili secondo la qualità di ciascun record. L'algoritmo si avvale anche di un modello predittivo per migliorare l'imputazione della data di inizio gravidanza in quelle fonti di dato che non hanno accesso al registro di nascita e quindi non hanno a disposizione record di alta qualità (i.e., record con data di inizio e di fine gravidanza). Tutti gli episodi di gravidanza così generati sono caratterizzati da una data di inizio, una data di fine e tipo di fine, oltre ad una qualità che corrisponde a quella più alta tra i record che la compongono.

Nel caso di CPRD, le gravidanze sono state estratte dal già esistente registro di gravidanze (CPRD Pregnancy Register, 19).

L'analisi delle gravidanze è avvenuto secondo due approcci: "A" utilizzo di valproato o retinoidi orali durante la gravidanza (verifica su base mensile della registrazione di una dispensazione di valproato o retinoidi orali all'interno del periodo di una gravidanza), "B" inizio di una gravidanza durante il trattamento con valproato o retinoidi orali (verifica su base mensile dell'inizio di una gravidanza durante un episodio di trattamento con valproato o retinoidi orali). In entrambi i casi i tassi sono stati prodotti per il numero di utilizzatrici prevalenti per mese, per anno e per i periodi pre- e post-intervento. Nell'analisi principale sono state considerate solo le gravidanze aventi qualità più alta (i.e., almeno uno dei record che le compongono aveva data di inizio e fine gravidanza oppure almeno un record con data di fine). Una analisi di sensibilità è stata condotta in ARS includendo nell'analisi anche le gravidanze con qualità più bassa (i.e., quelle con data di inizio e fine entrambe imputate dall'algoritmo).

Per i medicinali contenenti valproato, i risultati ottenuti secondo i due approcci analitici sono simili e mostrano una diminuzione del numero di gravidanze concomitanti ad un episodio di trattamento con valproato e del tasso di utilizzatrici prevalenti nel periodo post-intervento rispetto al periodo pre-intervento (**Tabella 2a**). Non è stato possibile condurre l'analisi in DNR. La distanza mediana tra l'inizio di una gravidanza e la dispensazione di valproato è stata calcolata solo in ARS e PHARMO ed è rispettivamente di 27 giorni (scarto interquartile=48 giorni, valore massimo=278 giorni) e 38 giorni (scarto interquartile=63 giorni, valore massimo=272 giorni). In generale, le gravidanze esposte a valproato sono un numero non trascurabile.

Anche per i retinoidi orali si è notata una diminuzione dei casi e dei tassi delle utilizzatrici nel periodo post-intervento rispetto al periodo pre-intervento per entrambe le metodiche di analisi (**Tabella 2b**). Tale diminuzione è risultata significativa nel caso di VID e Caserta per l'analisi "A" (utilizzo di retinoidi orali durante la gravidanza) e solo in VID per l'analisi "B" (inizio di una gravidanza durante il trattamento con retinoidi orali). Solamente in BIFAP si è osservato un aumento dei tassi di gravidanze durante il trattamento nel periodo post-intervento rispetto al periodo pre-intervento, anche se non statisticamente significativo.

Tabella 2

Concomitanti eventi gravidanza ed esposizione a valproato (A) e retinoidi orali (B), stratificati per approccio analitico utilizzato e periodo pre- e post-intervento

A)

		ARS, Italia			PHARMO, Olanda			BIFAP, Spagna			CPRD, Regno Unito		
		Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#
A. Utilizzo di valproato durante la gravidanza	Pre 2018 RMMs	386	552.506	0,70	27	79.197	0,34	330	694.549	0,48	204	181.054	1,13
	Post 2018 RMMs	40	150.769	0,27	0	10.896	0	20	157.981	0,13	56	11.043	5,07
B. Inizio di una gravidanza durante un episodio di trattamento con valproato	Pre 2018 RMMs	374	552.506	0,68	24	79.197	0,30	316	694.549	0,45	200	181.054	1,10
	Post 2018 RMMs	50	150.769	0,33	0	10.896	0	21	157.981	0,13	68	11.043	6,16

* Cut-off: 01 agosto 2018; † il numero di utilizzatrici prevalenti, utilizzato come denominatore nel calcolo dei tassi, è la somma delle persone esposte ogni mese; # per 1000 utilizzatrici

Analisi non condotta in DNR a causa dei limitati dati post-intervento disponibili

B)

		ARS, Italia			PHARMO, Olanda			BIFAP, Spagna			Caserta, Italia			VID, Spagna		
		Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#	Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza#
A. Utilizzo di retinoidi orali durante la gravidanza	Pre 2018 RMMs	7	38.189	0,18	18	47521	0,38	10	57217	0,17	7	27.307	0,22	88	117.247	0,75
	Post 2018 RMMs	2	15.823	0,13	2	12893	0,16	2	18244	0,11	0	11.677	0	15	36.055	0,42
B. Inizio di una gravidanza durante un episodio di trattamento con retinoidi orali	Pre 2018 RMMs	15	38.189	0,39	38	47521	0,80	7	57217	0,12	6	27.307	0,60	82	117.247	0,69
	Post 2018 RMMs	4	15.823	0,25	3	12893	0,23	4	18244	0,22	0	11.677	0	14	36.055	0,39

* Cut-off: 01 agosto 2018; † il numero di utilizzatrici prevalenti, utilizzato come denominatore nel calcolo dei tassi, è la somma delle persone esposte ogni mese; # per 1000 utilizzatrici

Analisi non condotta in DNR a causa dei limitati dati post-intervento disponibili

Dall’analisi di sensibilità condotta in ARS si sono osservati tassi di gravidanza pre- e post-intervento superiori a quello dell’analisi principale, con diminuzione dei casi e dei tassi in entrambe le analisi (**Tabella 3**).

Tabella 3
Concomitanti eventi di gravidanza ed esposizione a retinoidi orali, stratificati per approccio analitico utilizzato e periodo pre- e post-intervento in ARS: analisi principale e analisi di sensibilità

			ARS, Italia			
			Casi	Utilizzatrici prevalenti	Tassi di prevalenza	Impatto dell’aggiunta delle gravidanze rosse
A. Utilizzo di valproato durante la gravidanza	Analisi principale	Pre 2018 RMMs	7	38189	0,18	
	analisi di sensibilità	Pre 2018 RMMs	20	38189	0,52	+189%
	Analisi principale	Post 2018 RMMs	<5	15823	0,13	
	analisi di sensibilità	Post 2018 RMMs	<5	15823	0,19	+50%
B. Inizio di una gravidanza durante un episodio di trattamento con valproato	Analisi principale	Pre 2018 RMMs	15	38189	0,39	
	analisi di sensibilità	Pre 2018 RMMs	19	38189	0,50	+46%
	Analisi principale	Post 2018 RMMs	<5	15823	0,25	
	analisi di sensibilità	Post 2018 RMMs	6	15823	0,39	+52%

*Tassi per 1000 utenti, i numeratori includono solo le gravidanze classificate come verdi (data di fine e inizio registrate, o gialle: data di inizio imputata e data di fine registrata)
† Utilizzatori prevalenti di retinoidi orali
& Impatto calcolato come 100 x ((tasso di prevalenza dell’analisi di sensibilità/ tasso di prevalenza dell’analisi principale) - 1)

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nelle fonti di dato analizzate tra il 2010 e il 2020, le donne in età fertile che hanno utilizzato il valproato hanno rappresentato tra lo 0,4% e il 2,6% del totale, con un’età media all’inizio dello studio superiore ai 33 anni. La prevalenza mensile delle utilizzatrici è variata tra 1,2 e il 7,7 per 1.000 donne, a seconda della fonte di dato considerata. Per quanto riguarda i retinoidi orali, la percentuale di donne in età fertile in trattamento è stata compresa tra lo 0,3% e il 2,6%, con una età media all’inizio dello studio inferiore ai 23 anni.

L'analisi dei tassi di prevalenza e incidenza delle utilizzatrici di retinoidi orali ha evidenziato un marcato andamento stagionale, caratterizzato da una riduzione delle prescrizioni/dispensazioni nei mesi estivi, specialmente nei paesi dell'Europa meridionale.

Nel periodo post-intervento, rispetto al periodo precedente, si è osservata una riduzione del trend di prevalenza delle utilizzatrici di valproato. Tuttavia, non sono emersi cambiamenti significativi nel livello o nel trend del tasso di incidenza in nessuna delle fonti di dato analizzate. L'aumento del tasso di utilizzatrici che hanno effettuato il passaggio a un trattamento alternativo è risultato significativo solamente in una delle fonti di dato considerate. Per quanto riguarda i retinoidi orali, non sono invece state riscontrate variazioni significative nei trend e nei livelli dei tassi di incidenza e prevalenza prima e dopo l'implementazione misure adottate dall'Unione Europea.

Nel periodo post-intervento e per entrambe le classi terapeutiche, si è registrata una riduzione sia del tasso di utilizzatrici in gravidanza sia del tasso di gravidanze iniziate durante il trattamento. Tuttavia, il numero non trascurabile di gravidanze avvenute durante un trattamento con valproato o retinoidi orali, anche dopo l'adozione delle misure europee, suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti sull'effettiva implementazione del programma di prevenzione delle gravidanze nella pratica clinica.

Nel complesso, i risultati indicano che le più recenti misure europee per la minimizzazione del rischio nell'utilizzo di medicinali contenenti valproato e retinoidi orali hanno avuto un impatto limitato.

Bibliografia

1. Schachter SC, Garcia P, Dashe JF. Antiepileptic medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CE, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11(11):CD010224.
3. Soprano DR, Soprano KJ. Retinoids as teratogens. *Annu Rev Nutr*. 1995;15:111-32. doi:10.1146/annurev.nu.15.070195.000551
4. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(4):599-606
5. Isotretinoin article 29 Referral document 2003 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/isotretinoin-article-29-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf

6. European Medicines Agency. Valproate and related substances Article-31 referral assessment report. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500177352.pdf
7. European Medicines Agency. Valproate and related substances. Accessed on 15 December 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>
8. European Medicines Agency. Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use_en.pdf
9. Impact of EU label changes and revised pregnancy prevention programme for oral retinoid containing medicinal products: utilization and prescribing trends <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3450/administrative-details>
10. Impact of EU label changes and revised pregnancy prevention programme for medicinal products containing valproate: utilisation and prescribing trends <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3456/administrative-details>
11. Abtahi, S., Pajouheshnia, R., Durán, C.E. et al. Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study. *Drug Saf* 46, 689–702 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01314-3>
12. Maciá-Martínez, M. A., Gil, M., Huerta, C., Martín-Merino, E., Álvarez, A., Bryant, V., et al. (2020). Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 29 (10), 1236–1245. doi:10.1002/pds.5006
13. Kuiper, J. G., Bakker, M., Penning-Van Beest, F. J. A., and Herings, R. M. C. (2020). Existing data sources for clinical epidemiology: the PHARMO database network. *Clin. Epidemiol.* 12, 415–422. doi:10.2147/CLEP.S247575
14. García-Sempere, A., Orrico-Sánchez, A., Muñoz-Quiles, C., Hurtado, I., Peiró, S., Sanfélix-Gimeno, G., et al. (2020). Data resource profile: the Valencia health system integrated database (VID). *Int. J. Epidemiol.* 49 (3), 740–741e. doi:10.1093/ije/dyz266
15. Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, Dodd C, Hyeraci G, Bartolini C, et al. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):321–31.
16. Struttura e principi del Sistema ATC https://atcddd.fhi.no/atc/structure_and_principles/
17. Gini, R., Limoncella, G., Jordan, S., Lopez, S., Roberto, G., Girardi, A., Paoletti, O., Bartolini, C., Grilli, L., Dreassi, E., Rampichini, C., Thayer, D., Turner Evans, H., Coldea, A., Sturkenboom, M., Riera-Arnau, J., Duran Salinas, C., Dood, C. Report with publications on results of component algorithms (D7.16). Zenodo, September 2024. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13860418>
18. Campbell J, Bhaskaran K, Thomas S, et al. Investigating the optimal handling of uncertain pregnancy episodes in the CPRD GOLD Pregnancy Register: a methodological study using UK primary care data. *BMJ Open.* 2022;12(2): e055773.