



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità


Regione Toscana



RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2022

Documenti
ARS Toscana

dicembre
2022 **119**



**RAPPORTO SUI FARMACI
IN TOSCANA
2022**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Lucia Turco

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2022

Coordinamento

a cura di Rosa Gini e Giulia Hyeraci
Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di sanità della Toscana

Supervisione scientifica

Giampiero Mazzaglia
Dipartimento di Medicina e chirurgia
Università di Milano Bicocca

Layout e impaginazione

Caterina Baldocchi, Elena Marchini
PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica
Agenzia regionale di sanità della Toscana

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 7
PREFAZIONE: Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana e il contributo del Rapporto sui farmaci in Toscana alla valutazione dell'appropriatezza e del profilo rischio/beneficio dei farmaci in commercio	9
PREFAZIONE: Studi europei - Studio post-autorizzativo sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID19: Early Covid Vaccine Monitoring	11
IL DOCUMENTO IN SINTESI: le domande e le risposte	15
SEZIONE 1	
Monitoraggio tempestivo dei vaccini Covid-19	27
Associazione tra miocardite e/o pericardite e vaccinazioni antiCOVID19: uno studio multi-database basato su dati sanitari da 4 paesi europei	41
Utilizzo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza covid (Progetto CONSIGN)	60
Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Comirnaty® in Toscana nei primi mesi della campagna vaccinale e rischio di insorgenza di eventi avversi	69
Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Vaxzevria in Regione Toscana e rischio di insorgenza di trombosi con sindrome da trombocitopenia	76
Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Spikevax in Regione Toscana nella prima metà del 2021	82
Esito dell'applicazione delle nuove misure europee sulla prevenzione delle gravidanze durante l'utilizzo di valproato e retinoidi orali	87
Rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati con Entresto® o ACE-inibitori per l'insufficienza cardiaca	96

SEZIONE 2

TheShinISS-Network: 3 anni di esperienza nella conduzione di studi multi-regionali di farmacoepidemiologia che utilizzano Real World Data 105

Confronto del pattern d'uso e delle caratteristiche degli utilizzatori di farmaci biologici approvati per il trattamento di malattie infiammatorie croniche immuno-mediate nei trial clinici registrativi vs. real-world setting: uno studio multiregionale dal Progetto VALORE 114

Pattern prescrittivi delle terapie farmacologiche in pazienti affetti da miastenia gravis in tre regioni italiane 121

Aderenza alla terapia con riluzolo nei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica: studio delle traiettorie in tre regioni italiane 127

Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento più efficace e sicura nella pratica clinica per i pazienti con trapianto di rene? Lo studio CESIT 135

SEZIONE 3

Andamento del consumo e della spesa dei farmaci rimborsati dal Sistema sanitario nazionale tra il 2017 e il 2021 in Toscana: un'analisi descrittiva condotta sul Cruscotto Direzionale Toscana 144

Modalità di utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana e impatto della terapia rispetto al consumo di triptani 151

Vaccini antiCOVID19 ed emofilia A acquisita: uno studio descrittivo di tipo ecologico in Toscana 162

Gli effetti indiretti della pandemia da COVID-19 sull'epidemia da virus respiratorio sinciziale e sui consumi di palivizumab 175

Impatto delle modifiche regolatorie sull'utilizzo di visite specialistiche a carico del Sistema sanitario regionale toscano nei pazienti diabetici trattati con farmaci incretinici tra il 2008 e il 2019	182
Uso di azitromicina nei soggetti positivi a Sars-Cov2 ed esiti clinici	190
La prevalenza d'uso degli antidepressivi nella popolazione generale: revisione sistematica e meta-analisi di studi osservazionali di drug utilization	204

INTRODUZIONE

Il Rapporto sui Farmaci in Toscana è l'appuntamento annuale consolidato in cui l'unità di farmaco epidemiologia dell'ARS Toscana riporta gli studi che conduce insieme ai suoi partner nazionali e internazionali.

Quest'anno due prefazioni aprono il volume e chiariscono la cornice in cui ARS si muove. Nella prima viene illustrata la stretta collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana, che prosegue dal 2016, anno del primo Rapporto, e che investe le attività regionali e multiregionali. Nella seconda parte della prefazione si illustra il quadro normativo europeo della farmacovigilanza: a fianco agli studi finanziati direttamente dall'Agenzia Europea del Farmaco svolgono un ruolo centrale gli studi post autorizzativi, finanziati dalle case farmaceutiche, ma richiesti dalle autorità regolatorie per una migliore caratterizzazione del profilo di rischio dei loro farmaci, e condotti in modo indipendente da enti di ricerca quali ARS Toscana.

Nel volume vengono riportati anzitutto i risultati degli studi condotti per l'Agenzia europea del farmaco per monitorare la sicurezza dei vaccini contro il COVID-19, e l'uso di farmaci per il COVID-19 in donne in gravidanza. Inoltre sono riportati i risultati intermedi degli studi post-autorizzativi dei vaccini Pfizer, Moderna e AstraZeneca. Sono poi descritti i risultati intermedi di un altro studio post-autorizzativo, sul rischio di sviluppare angioedema a seguito dell'uso di Entresto, un farmaco indicato per l'insufficienza cardiaca. Si valuta inoltre l'efficacia dell'applicazione delle nuove misure europee sulla prevenzione delle gravidanze durante l'utilizzo di valproato e retinoidi orali, due farmaci che hanno un rischio teratogeno.

Gli studi multiregionali di farmacovigilanza sono rappresentati in numerosi contributi: il progetto CAESAR, sulle terapie farmacologiche utilizzate nei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica e il progetto VALORE sui farmaci biologici nelle malattie reumatiche. Viene inoltre presentato uno studio su efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori nei pazienti sottoposti a trapianto renale, curato dal progetto CESIT. Viene descritta l'infrastruttura TheShinISS, sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità, per la conduzione di studi multiregionali sui dati amministrativi italiani.

Seguono gli studi eseguiti a livello regionale. Gli studi condotti in Toscana riguardano farmaci per l'emicrania, il diabete e il virus respiratorio sinciziale. È presente inoltre una scheda sull'incidenza di emofilia A osservata in Toscana durante e prima la campagna vaccinale anti-COVID19. Un altro studio realizzato in Lombardia indaga invece gli esiti clinici dell'uso di azitromicina nei pazienti malati di COVID-19. Infine, è presente un

contribuito sulla prevalenza d'uso degli antidepressivi nella popolazione generale curato da un gruppo di ricerca internazionale con rappresentanti dell'Università di Bologna.

Come di consueto, il formato dei capitoli del rapporto è quanto possibile sintetico ed efficace: ogni studio è strutturato attorno a una coppia 'domanda-risposta', con elementi di approfondimento per chi desidera comprendere il contesto della domanda e la metodologia che ha prodotto la risposta. Per consultazione rapida, tutte le coppie domanda-risposta sono riportate nel 'documento in sintesi'.

In conclusione, è importante menzionare un elemento di criticità. La procedura che ARS ha seguito fino ad oggi per certificare la coerenza con le normative sulla protezione dei dati è da qualche mese in corso di revisione. Di conseguenza, le attività dell'unità di farmacoepidemiologia sono state negli ultimi mesi rallentate fino all'interruzione. Ci auguriamo che il processo di revisione si compia celermente e che l'attività di ARS Toscana possa riprendere, per continuare a portare il suo contributo alle decisioni di sanità pubblica riguardanti farmaci e vaccini, a livello regionale, nazionale e internazionale.

Rosa Gini, Fabio Voller
Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

PREFAZIONE

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana e il contributo del Rapporto sui farmaci in Toscana alla valutazione dell'appropriatezza e del profilo rischio/beneficio dei farmaci in commercio

Alfredo Vannacci, Università di Firenze

Marco Tuccori, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa

Sandra Donnini, Università di Siena

Rosa Gini, Giuseppe Roberto, ARS Toscana

Maria Parrilli, ASL Toscana Centro

L'attività di farmacovigilanza garantisce la sicurezza di impiego dei farmaci, dei vaccini e dei dispositivi medici e coinvolge allo scopo le istituzioni di tutto il mondo.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana (CRFT) è costituito dalla collaborazione delle aziende sanitarie e delle università toscane. L'assetto della gestione della Farmacovigilanza in Toscana è stato definito dalla delibera di Giunta regionale n.790/2016 che prevede diverse istituzioni e figure professionali: un Responsabile regionale di Farmacovigilanza e un referente del CRFT, con funzioni di coordinamento e controllo delle attività del CRFT e di collegamento operativo con AIFA; l'insieme delle strutture del Sistema sanitario regionale, che comprendono l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, l'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Centro, l'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Nord-Ovest, l'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Sud-Est, dotate ognuna di un Responsabile della Farmacovigilanza; le Università e le strutture ad esse afferenti, Università degli Studi di Firenze, Università di Pisa, Università degli Studi di Siena, dotate di un Referente Universitario, con funzioni di supporto e consulenza delle strutture del Sistema sanitario geograficamente affini.

A partire dal 2016, il Centro si è arricchito della collaborazione sistematica con l'ARS Toscana, che è entrata attivamente a supporto dei progetti multiregionali e delle attività regionali del Centro. L'ARS Toscana collabora con la sua expertise metodologica in farmacoepidemiologia e con attività di analisi dei dati.

Il Rapporto sui farmaci in Toscana è la pubblicazione annuale che riassume le evidenze prodotte da questa collaborazione. A livello regionale sono stati condotti dettagliati studi sui farmaci per l'artrite reumatoide, la psoriasi e le malattie infiammatorie dell'intestino; numerosi contributi hanno sviscerato l'uso dei farmaci per il tumore polmonare non

a piccole cellule; sono state eseguite analisi comparative tra farmaci originator e i loro generici/biosimilari; sono stati approfonditi l'uso, l'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti orali diretti, ed è stato descritto l'utilizzo dell'idarucizumab, l'antidoto per uno di essi. Quando la pandemia ha dilagato, l'uso dei farmaci per affrontarla è stato investigato prontamente. A livello multiregionale, ARS è coinvolta in molti dei progetti, anch'essi riportati annualmente nel Rapporto sui Farmaci, tra cui VALORE, CAESAR, l'uso dei farmaci in gravidanza, e la collezione di progetti guidati dall'Istituto Superiore di Sanità con l'infrastruttura distribuita TheShinISS.

Con l'obiettivo di potenziare le attività di monitoraggio della sicurezza d'uso dei farmaci nella popolazione Toscana, si prevede l'ingresso di ARS a pieno titolo tra gli attori del Sistema Regionale di Farmacovigilanza nel 2023.

PREFAZIONE

Gli studi post-autorizzativi (PASS): uno strumento strategico di valutazione del profilo di rischio in farmacovigilanza

*Rosa Gini, Fabio Voller, ARS Toscana
Giampiero Mazzaglia, Università Milano - Bicocca*

Un programma di sviluppo clinico per la valutazione del profilo beneficio - rischio dei farmaci, per quanto esaustivo, è sempre soggetto a diverse limitazioni. Tali limitazioni sono generalmente associate al numero relativamente basso di soggetti arruolati, nonché al fatto che il setting altamente controllato di un trial non riflette adeguatamente la pratica clinica "real-life", sia in termini di intensità di monitoraggio, sia in termini di eterogeneità dei pazienti trattati.

A tal proposito la legislazione europea di Farmacovigilanza, in particolare il Regolamento N° 726/2004, la Direttiva 2001/83/EC ed il Regolamento Esecutivo della Commissione N° 520/2012, hanno introdotto gli strumenti legali per la pianificazione e conduzione degli studi post-autorizzativi atti a riempire il debito informativo sulla sicurezza ed efficacia dei medicinali nel periodo successivo alla loro autorizzazione nella Comunità Europea (EU) e nei rispettivi stati membri [1].

In questa cornice legislativa, i PASS (Post-Authorisation Safety Studies) sono studi imposti e/o richiesti dalle autorità sanitarie ai titolari dei prodotti medicinali e condotti con l'obiettivo di valutare la sicurezza dei farmaci. Tali studi, pertanto, forniscono un supporto strategico essenziale per valutare, dalla prospettiva della sicurezza, il profilo beneficio - rischio di un medicinale nel periodo successivo alla sua approvazione. I PASS possono essere parte del dossier di autorizzazione del medicinale, oppure possono essere richiesti dall'autorità regolatoria sia come condizione per l'autorizzazione del farmaco, sia nel periodo successivo in presenza di dubbi sulla sicurezza dei farmaci.

Sebbene tali studi siano finanziati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, essi sono imposti o richiesti dalle autorità regolatorie come studi necessari per una valutazione post-autorizzazione del profilo beneficio-rischio oppure come studi necessari per una migliore caratterizzazione del profilo di rischio da includere nel piano di gestione del rischio (Risk Management Plan). In aggiunta, per essere approvati, tali studi sono soggetti ad una valutazione ed approvazione da parte del PRAC, ossia il comitato di farmacovigilanza dell'EMA, che è deputato a stabilire l'aderenza alle linee guida regolatorie, ai codici di condotta, ed agli standard metodologici.

Attualmente sono disponibili diverse linee guida regolatorie sui PASS. Tra queste, il modulo VIII delle "Good Vigilance Practice" (GVP VIII) [2]: (1) definisce le diverse

tipologie di PASS e i relativi aspetti legislativi/regolatori, (2) identifica il ruolo dei diversi attori del sistema (EU, EMA, stati membri EU, aziende farmaceutiche), (3) stabilisce il formato ed il contenuto del protocollo di studio e del report finale.

In parallelo, sin dal 2010 l'EMA ha istituito il "Network dei Centri di Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza" (ENCePP) con l'obiettivo di rafforzare il monitoraggio dei medicinali in Europa attraverso alcuni principi chiave come la qualità degli studi, l'indipendenza e la trasparenza. In questo contesto ENCePP mette a disposizione:

- un portale per la registrazione di tutti gli studi richiesti dalle autorità regolatorie, incluso il protocollo e il report finale (EU PAS Register);
- un Codice di Condotta sui PASS che definisce regole e principi che hanno l'obiettivo di promuovere l'indipendenza scientifica e la trasparenza di tutto il processo di ricerca [3];
- una Guida sugli Standard metodologici in Farmacoepidemiologia che offre a tutti i ricercatori ENCePP una risorsa per la conduzione dei PASS improntata al raggiungimento di alti standard di qualità [4].

Tutti questi strumenti hanno favorito l'uso sempre crescente dei PASS come strumento di supporto dei trials per i processi decisionali relativi al profilo beneficio-rischio dei farmaci. Uno studio recente [5] condotto da EMA in collaborazione con centri accademici Olandesi e Britannici ha analizzato i dati relativi a tutti i farmaci per i quali è stata richiesta a EMA nel biennio 2018-2019 l'autorizzazione all'immissione in commercio (MAA). Su 158 MAA, 63 (39,9%) contenevano ben 117 studi post-autorizzativi pianificati dall'azienda e/o richiesti dall'EMA. Di questi 117 studi, l'87,3% si configurava come PASS.

L'Italia possiede un numero rilevante di dati sanitari locali e nazionali che sono stati utilizzati negli ultimi 20 anni per condurre studi di monitoraggio sull'uso dei farmaci, nonché studi di valutazione della sicurezza ed efficacia real-world. In aggiunta, l'Italia con i suoi 30 centri di ricerca afferenti alla rete ENCePP sui 170 complessivi è il paese più rappresentato in Europa collaborando attivamente con altri network europei alla conduzione di un numero rilevante di PASS. In molte circostanze, il contributo italiano ai PASS è stato determinante per permettere alle autorità regolatorie di prendere decisioni informate sul profilo beneficio - rischio di farmaci e vaccini. In questo volume sono riportati i risultati intermedi di diversi studi PASS che sono in corso e cui l'Agenzia regionale di sanità della Toscana partecipa con la propria expertise, e in cui, fino ad ora, ha portato il contributo di dati italiani. Si tratta di studi relativi ai vaccini COVID-19, o ad altri prodotti attualmente sul mercato, quali il farmaco Entresto per l'insufficienza cardiaca [6,7,8,9,] In tutti i casi gli studi sono aderenti al Codice di Condotta ENCePP e aderiscono ai migliori standard metodologici.

Tuttavia, la conduzione di PASS da parte di centri italiani della rete ENCePP è

attualmente soggetta a percorsi di autorizzazione che rischiano di essere ostacolati dalla mancanza di chiarezza rispetto al loro contesto. Questi ostacoli rischiano, tra l'altro, di far perdere all'Italia quel ruolo competitivo che si è guadagnato al pari di altri paesi europei, dimostrando solidità scientifica e capacità di utilizzare il ricco patrimonio informativo.

La medesima mancanza di chiarezza ostacola la conduzione di studi direttamente finanziati dall'EMA, quali quelli riportati in questo volume sul monitoraggio della sicurezza dei vaccini COVID-19 [10,11,12] o l'impatto delle decisioni regolatorie sull'utilizzo di farmaci potenzialmente teratogeni da parte di donne in età fertile o in gravidanza [13].

È pertanto auspicabile un chiarimento da parte delle autorità competenti su quale sia il ruolo dei PASS come strumento di valutazione della sicurezza, parte integrante del sistema europeo di farmacovigilanza. Inoltre, poiché una parte rilevante di PASS vengono condotti attraverso l'uso secondario di fonti dati raccolte per obiettivi di gestione clinica del paziente e/o per attività di monitoraggio e programmazione dei servizi sanitari, sarebbe utile chiarire l'utilità di tali fonti dati anche per la conduzione di PASS, e definire chiari requisiti di accesso a tali informazioni se utilizzate per PASS condotti secondo i principi ENCePP.

Riferimenti bibliografici

- [1] European Commission, 2012. Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the Performance of Pharmacovigilance Activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Available at: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj
- [2] EMA, 2017. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VIII e Post Authorisation Safety Studies (Rev 3). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf
- [3] Gini R, Fournie X, Dolk H, Kurz X, Verpillat P, Simondon F, et al. The ENCePP Code of Conduct: A best practise for scientific independence and transparency in noninterventional postauthorisation studies. PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY. 2019 Apr;28(4):422–33
- [4] Kurz X, Perez-Gutthann S, ENCePP Steering Grp. Strengthening standards, transparency, and collaboration to support medicine evaluation: Ten years of the European Network of Centres for Pharmacoeepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY. 2018 Mar;27(3):245–52.
- [5] Flynn R, Plueschke K, Quinten C, Strassmann V, Duijnhoven RG, Gordillo-Marañón M, Rueckbeil M, Cohet C, Kurz X. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018-2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? Clin Pharmacol Ther. 2022 Jan;111(1):90-97.

- [6] Hyeraci G, et al. Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Comirnaty® in Toscana nei primi mesi della campagna vaccinale e rischio di insorgenza di eventi avversi. . In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [7] Girardi A, et al. Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Vaxzevria in Regione Toscana e rischio di insorgenza di trombosi con sindrome da trombocitopenia. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [8] Girardi A, et al. Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Spikevax in Regione Toscana nella prima metà del 2021. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [9] Hyeraci G, et al. Rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati con Entresto® o ACE-inibitori per l'insufficienza cardiaca. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [10] Gini R, et al. Monitoraggio tempestivo dei vaccini COVID-19. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [11] Roberto G, et al. Associazione tra miocardite e/o pericardite e vaccinazioni antiCOVID19: uno studio multi-database basato su dati sanitari da 4 paesi europei. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [12] Roberto G, et al. Utilizzo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza covid (Progetto CON-SIGN). In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).
- [13] Girardi A, et al. Esito dell'applicazione delle nuove misure europee sulla prevenzione delle gravidanze durante l'utilizzo di valproato e retinoidi orali. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa).

IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE

STUDI EUROPEI

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID19: Early Covid Vaccine Monitoring

Quali informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID si sono potute ottenere dal monitoraggio svolto nei primi mesi di campagna vaccinale per conto dell'Agenzia Europea del Farmaco utilizzando i dati 'real world' di quattro sorgenti di dato europee?

Il monitoraggio ha consentito un'osservazione sistematica e scrupolosa di una lunga serie di potenziali eventi avversi, in popolazioni sufficientemente ampie da mettere in evidenza possibili eccessi di rischio anche per eventi estremamente rari (incidenza minore di 10 casi per 100.000 anni-persona), con una catena di produzione di risultati trasparente ed efficiente, che ha permesso di cominciare presto ed eseguire aggiornamenti periodici. I segnali generati hanno fornito un complemento al sistema di segnalazione spontanea.

Al momento dei primi calcoli di rapporto tra casi osservati e attesi (si veda il caso delle prime indicazioni relative alla sindrome trombotica trombocitopenica dopo AstraZeneca) la stima dei casi attesi era basata su dati 'real world', mentre la stima dei casi osservati era basata sulla segnalazione spontanea. In questo studio invece entrambe le misure sono state generate dalla stessa fonte, 'real world', e questa maggior omogeneità metodologica ha ridotto il rischio di distorsione.

Le informazioni generate dallo studio sono state riportate puntualmente alle autorità competenti, che hanno potuto includere queste informazioni nelle decisioni regolatorie, e sono stata rese disponibili pubblicamente per accrescere la trasparenza di queste scelte.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID19: Covid Vaccine Monitoring

Qual è stato l'impatto delle vaccinazioni contro il COVID19 sul rischio di sviluppare miocardite e/o pericardite in Italia, Spagna, Olanda e Regno Unito?

Il rischio di miocardite è risultato aumentare nei soggetti di età <30 anni sia dopo la prima sia dopo la seconda dose di vaccino Pfizer sia dopo la seconda dose di vaccino Moderna. Anche la seconda dose con AstraZeneca potrebbe avere avuto un effetto sul rischio di miocardite. L'incidenza assoluta è risultata comunque bassa con un eccesso di 30-35 casi circa di miocardite per milione di vaccinati, supportando quindi la decisione di EMA di considerare i benefici della vaccinazione antiCOVID19 superiori al rischio di miocardite nei soggetti giovani.

Progetto CONSIGN

Quale è stato l'utilizzo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza covid durante il primo anno di pandemia?

Durante il primo anno di pandemia i farmaci più utilizzati nelle donne in gravidanza sono stati gli antibatterici, gli antitrombotici, i vaccini e i corticosteroidi. La prevalenza d'uso di questi farmaci è stata tendenzialmente maggiore nei trimestri esposti a COVID19 rispetto a quelli non esposti.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza del vaccino Comirnaty®

Quali sono le caratteristiche dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino Comirnaty® in Toscana nei primi otto mesi di campagna vaccinale? Quali eventi avversi di interesse hanno avuto il più alto tasso d'incidenza? Quale incidenza hanno avuto questi eventi nei vaccinati e in una coorte comparabile di persone non vaccinate?

I dati a disposizione di ARS hanno permesso di identificare la coorte dei soggetti vaccinati con il vaccino Comirnaty® entro l'agosto 2021 e le loro caratteristiche sia demografiche che cliniche. Il vaccino in prima dose è stato somministrato più frequentemente nelle donne che negli uomini. La maggior parte dei soggetti che ha ricevuto almeno una dose di Comirnaty® aveva età compresa tra 50 e 59 anni. Come atteso dall'epidemiologia delle malattie cardiovascolari e dalle caratteristiche demografiche delle coorti di studio, le reazioni avverse per le quali sono stati registrate i tassi d'incidenza più alti nei soggetti vaccinati sono risultate per lo più appartenenti ai disturbi del sistema cardiovascolare: danno cardiovascolare acuto, aritmia, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, disturbi della coagulazione. Gli stessi tassi d'incidenza sono tuttavia risultati comparabili e più bassi rispetto a quelli osservati nei soggetti non esposti al vaccino.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza del vaccino Vaxveria®

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)? Qual è stato il rischio di sviluppare trombosi con sindrome da trombocitopenia dopo la vaccinazione?

L'utilizzo del vaccino Vaxzevria in Regione Toscana si è concentrato nei primi due trimestri del 2021 e specialmente nel secondo trimestre. In linea con quanto raccomandato dal Ministero della Salute, la maggior parte dei soggetti vaccinati aveva età superiore ai 60 anni: la iniziale popolazione target per questo vaccino aveva età compresa tra 18 e 55 anni, a seguito però della rivalutazione del rapporto rischio-beneficio a marzo 2021 ne è stato raccomandato l'uso preferenziale in soggetti con età superiore a 60 anni.

Durante il periodo di studio, l'incidenza di TTS nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria è stata di 2 eventi per 10,000 persone-anno (tasso di incidenza 0.28) e per i non vaccinati di 4 eventi per 10,000 persone-anno (tasso di incidenza 0.21). I tassi osservati nella popolazione non vaccinata suggeriscono che si tratti di casi di trombosi con concomitante trombocitopenia, ad es. soggetti con nuova diagnosi di cancro in chemioterapia che sviluppano trombosi venosa profonda. Per quanto riguarda i tassi osservati nella popolazione vaccinata con Vaxzevria, sebbene siano in linea con quanto osservato globalmente, non è possibile confermare il nesso di causalità con il vaccino poiché la definizione dell'evento si è basata sull'applicazione di un algoritmo nei dati estratti da banche dati amministrative. Questa conferma sarà possibile a seguito della revisione e validazione dei casi, come previsto per il report finale dello studio.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza del vaccino Spikevax®

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Spikevax (Moderna) durante le prime fasi della campagna di vaccinazione anti Covid-19?

La quasi totalità dei soggetti che ha ricevuto prima o seconda dose di Spikevax aveva età compresa tra i 18 e i 79 anni, meno dell'1% aveva età superiore a 80 anni e circa il 6% dei soggetti vaccinati con prima dose era in età adolescenziale. I risultati sulle caratteristiche dei soggetti vaccinati sono in linea con le fasi della campagna di vaccinazione nazionale anti Covid-19: il vaccino Spikevax è stato reso disponibile inizialmente agli operatori sanitari e socio-sanitari, personale e ospiti delle RSA, aprendo solo in seguito ai soggetti con più di 80 anni di età, che avevano quindi già avuto la possibilità di prenotare la vaccinazione con altro vaccino anti Covid-19.

Questi dati preliminari presentati nel secondo interim report saranno implementati nei report successivi grazie all'estensione del periodo di studio e alle analisi per la valutazione dell'incidenza degli AESI nelle coorti considerate.

Esito delle nuove misure europee sulla prevenzione delle gravidanze durante l'utilizzo di valproato e retinoidi orali

Qual è stato l'impatto delle misure varate dall'Unione Europea nel 2018 sulla minimizzazione del rischio per l'utilizzo di medicinali contenenti valproato e retinoidi orali in Regione Toscana?

In Regione Toscana nel decennio 2010-2020, le utilizzatrici di valproato sono state il 2,6% delle donne in età fertile (età media all'inizio dello studio: 36,5 anni), con una prevalenza di utilizzatrici su base mensile di 6,1-7,7/1000 donne. La percentuale delle donne in età fertile in trattamento con retinoidi orali è stata 0,6%, con una età media all'inizio dello studio di 22,2 anni. L'analisi dei tassi di prevalenza ed incidenza delle utilizzatrici di retinoidi orali hanno mostrato un pattern stagionale molto marcato, con diminuzione nei mesi estivi.

Rispetto al periodo pre-intervento (gennaio 2010-luglio 2018), nel periodo post-intervento (agosto 2018-dicembre 2020) è stata osservata una significativa diminuzione nel trend dei tassi di prevalenza delle utilizzatrici di valproato come anche un incremento significativo del tasso di utilizzatrici che sono passate ad un trattamento alternativo.

Inoltre, per entrambe le classi terapeutiche considerate si è osservata nel periodo post-intervento la diminuzione del tasso di utilizzatrici durante una gravidanza.

È possibile quindi affermare che in Regione Toscana ci sia stato un impatto positivo delle nuove misure europee per la minimizzazione del rischio per l'utilizzo di medicinali contenenti valproato, ma un impatto molto limitato per quanto riguarda i retinoidi orali.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza del farmaco Entresto®

Quanti sono stati gli utilizzatori del farmaco Entresto® in Toscana a partire dalla sua commercializzazione? Qual è stato il rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati per insufficienza cardiaca con Entresto® o con ACE-inibitori?

A partire da aprile 2016 fino a dicembre 2020 il numero di utilizzatori di Entresto® in Toscana è risultato pari a 3.606 soggetti di cui 474 (13,1%) non erano stati precedentemente esposti a farmaci ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina II. I dati a disposizione dell'ARS Toscana hanno permesso di stimare i tassi d'incidenza di angioedema nei soggetti utilizzatori di Entresto® e di ACE-inibitori. Nella prima coorte, l'incidenza è risultata pari a 1,4 per 1.000 anni-persona (95% CI 1,2-1,8), nella seconda è risultata 0,3 per 1,000 anni-persona (95% CI 0,2-0,4). Come analisi di sensibilità è stata misurata anche l'incidenza ottenuta con un algoritmo più sensibile (i.e. includendo i codici diagnostici ICD-9 relativi a sintomi potenzialmente indicativi di angioedema), e il tasso di incidenza è risultato 1,9 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,8-3,5) nella prima coorte e 3,8 per 1.000 anni-persona (95% CI 3,1-4,5) nella seconda. L'incidenza di questo evento avverso è quindi risultata sovrapponibile nelle coorti in studio, con entrambe le misurazioni.

STUDI NAZIONALI

TheShinISS-Network

Quale è il ruolo della rete TheShinISS nella pianificazione e conduzione di studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data?

TheShinISS si è dimostrato di facile uso a livello locale e flessibile nell'adattarsi a differenti quesiti di ricerca. Attraverso la riproducibilità di tutte le fasi di analisi, secondo un flow-chart predefinito, l'applicativo ha garantito un controllo di qualità adeguato nell'elaborazione dei flussi e nella creazione dei dataset analitici. Tali caratteristiche hanno reso possibile la partecipazione di più Regioni/ASL nella rete ITA-COVID19, e

soprattutto la riduzione dei tempi di conduzione degli studi. Successivamente, man mano che si è andata costituendo la rete TheShinISS-Network, l'applicativo è stato adattato a nuovi ambiti di ricerca quali il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale, Progetto VALORE, l'efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati, Progetto CESIT, la sicurezza dei vaccini antinfluenzali, TheShinISS-Vax|Flu, e la sicurezza e l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, TheShinISS-Vax|Covid. Infine l'approccio di sviluppo collaborativo del Network ha facilitato lo scambio di idee e la condivisione delle differenti competenze, delle abilità e quindi della creatività.

Il Progetto VALORE

Le caratteristiche delle popolazioni arruolate negli studi clinici registrativi rispecchiano le caratteristiche delle popolazioni trattate nella comune pratica clinica?

Qual è la proporzione di soggetti trattati con farmaci biologici per malattie infiammatorie croniche immunomediate in real-world che non sarebbe stata inclusa negli studi clinici registrativi?

In generale, le caratteristiche al baseline dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici trattati in real-world erano leggermente diverse da quelle dei pazienti arruolati negli RCT registrativi degli stessi farmaci (es. età media più alta). Un'elevata proporzione di utilizzatori trattati in real-world è risultata essere non eleggibile al trattamento applicando i criteri di inclusione ed esclusione definiti dai singoli RCT registrativi. I distributed multi-database network, come il progetto VALORE, possono rappresentare strumenti utili per esplorare la generalizzabilità dei risultati dai trial clinici registrativi a setting di real-world.

Il Progetto CAESAR

Quali sono i farmaci usati nel trattamento dei pazienti affetti da miastenia gravis, valutando la terapia di prima linea, quella con altri farmaci indicati e le terapie concomitanti con potenziali controindicazioni?

Oltre la metà dei pazienti affetti da miastenia gravis vengono trattati con piridostigmina, con una piccola proporzione di pazienti che presentano delle potenziali controindicazioni (come da scheda tecnica). Anche l'uso di altri farmaci indicati è molto comune, in particolare con prednisone, vitamina D e azatioprina.

L'uso di terapie farmacologiche concomitanti con potenziali controindicazioni richiede un'attenta valutazione da parte del prescrittore, sia esso uno specialista neurologo ma anche un medico di medicina generale, del loro rapporto rischio-beneficio.

La variabilità tra le regioni partecipanti (Lazio, Toscana e Umbria) nell'uso dei farmaci nella MG, oltre a mostrare potenziali differenze nelle scelte terapeutiche regionali, potrebbe essere in parte spiegata da differenti politiche del farmaco e differenze tra i flussi dei dati amministrativi.

I pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica in Toscana, Lazio e Umbria che ricevono il riluzolo, sono aderenti alla terapia?

La maggioranza dei pazienti affetti da SLA che iniziano il trattamento con riluzolo è aderente alla terapia nel primo anno. I pochi pazienti che interrompono la terapia precocemente dimostrano maggiore fragilità e maggiore mortalità, fattori che potrebbero aver portato all'interruzione della terapia.

Lo studio CESIT

Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento più efficace e sicura nella pratica clinica per i pazienti sottoposti a trapianto di rene?

Lo studio mostra che tra il 2009 e il 2019, nelle quattro regioni italiane considerate, la terapia immunosoppressiva prescritta ai soggetti trapiantati di rene era basata, nella maggior parte dei casi, sull'utilizzo di Tacrolimus, ma prevedeva una quota non trascurabile di pazienti trattati con Ciclosporina.

I risultati ottenuti, in linea con la letteratura scientifica precedentemente prodotta, [4,5] dimostrano come gli schemi terapeutici a base di Tacrolimus presentino un profilo rischio-beneficio significativamente superiore rispetto a quelli a base di Ciclosporina; I nostri risultati suggeriscono inoltre che, nella pratica clinica, la Ciclosporina potrebbe essere considerata in alternativa al Tacrolimus in soggetti che presentino fattori di rischio per l'insorgenza di diabete; d'altro canto, la scelta della strategia terapeutica dovrebbe, inoltre, tener particolarmente conto del miglior profilo di beneficio del Tacrolimus in associazione con un inibitore del segnale di proliferazione (sirolimus o everolimus) nei soggetti più giovani.

STUDI REGIONALI

Andamento del consumo e della spesa dei farmaci in Toscana

Qual è stato l'andamento del consumo e della spesa dei farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale tra il 2017 e il 2021 in Toscana?

Durante il periodo 2017-2021 sia il consumo che la spesa per i farmaci rimborsati dal SSN in Toscana hanno mostrato un lieve calo in concomitanza dell'emergenza pandemica (i.e. 2020-2021). Tuttavia, nello stesso periodo si è osservato un andamento in controtendenza, sia del consumo sia della spesa, circa i farmaci erogati dalle farmacie territoriali per conto dell'Ausl di competenza (i.e. dati della distribuzione per conto), fenomeno principalmente riconducibile agli interventi di tipo organizzativo del servizio sanitario e finalizzati al contenimento dell'epidemia. Circa il 30% della spesa farmaceutica totale è stata dedicata ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori tra

i quali rientrano medicinali innovati e ad alto costo come le terapie CAR-T. Per queste ultime, il consumo nel 2021 è raddoppiato rispetto all'anno precedente facendo registrare una spesa totale nel biennio 2020-2021 di circa 3,8 milioni di Euro a fronte di sole 34 DDD erogate. I farmaci antimicrobici per uso sistemico, classe J, hanno fatto registrare una sensibile riduzione della spesa (2017: 227 milioni di Euro; 2021: 122 milioni di Euro), principalmente ascrivibile alla diminuzione del consumo di antibiotici osservato su tutto il territorio nazionale durante il periodo di osservazione della presente analisi.

Modalità di utilizzo dei mAb anti-CGRP e impatto della terapia rispetto al consumo di triptani

Quali sono state le modalità d'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Qual è stato l'impatto della terapia rispetto al consumo di triptani?

A partire da aprile 2019 fino a settembre 2021 il numero di utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana è andato costantemente aumentando fino a superare i 400 pazienti con almeno una dispensazione nell'ultimo mese di reclutamento di questo studio (settembre 2021). In generale, le caratteristiche osservate dei nuovi utilizzatori appaiono riflettere il *place in therapy* di questi farmaci, i quali sono destinati a pazienti che rispetto ai nuovi diagnosticati con emicrania appaiono avere un'età media maggiore, hanno già fatto ricorso a diversi farmaci profilattici e sono più frequentemente donne, caratteristica quest'ultima che si associa ad una frequenza e severità degli attacchi. La persistenza e la frequenza di switch osservate suggeriscono indirettamente un buon livello di efficacia e tollerabilità. La prima, sebbene probabilmente sottostimata per ragioni metodologiche, è risultata essere pari al 50% dopo 12 mesi mentre la probabilità di switch è rimasta intorno al 10% fino a 18 mesi. L'andamento della persistenza durante il follow-up è apparso in linea con la sospensione della terapia successiva ai primi 12 mesi di trattamento prevista dal piano terapeutico AIFA. Oltre il 50% dei pazienti che avevano interrotto dopo i primi 12 mesi riiniziava il trattamento, sebbene questa percentuale sia verosimilmente una sottostima dovuta all'insufficiente follow-up disponibile. Tra i pazienti con ≥ 2 dispensazioni di triptani nei 6 mesi precedenti l'inizio di un mAb anti-CGRP è stata osservata una riduzione del consumo medio mensile di triptani rispetto al basale superiore alle 4 unità posologiche/mese sostenuta fino a 15 mesi. Inoltre, circa la metà dei pazienti riduceva di almeno il 50% il proprio consumo di triptani fino al quindicesimo mese di trattamento.

Vaccini anti-COVID19 ed emofilia acquisita nella popolazione toscana

Quale è stato l'impatto della campagna vaccinale antiCOVID19 sull'insorgenza di nuovi casi di emofilia A acquisita nella popolazione Toscana?

Le evidenze generate da questo studio, sebbene non possano essere considerate conclusive, non supportano l'ipotesi di un aumento dei casi di AHA nella popolazione Toscana durante la campagna vaccinale antiCOVID19 rispetto al passato. Ulteriori studi osservazionali su larga scala saranno comunque necessari per escludere qualsiasi ruolo delle vaccinazioni antiCOVID19 nell'insorgenza di AHA.

Andamento dell'epidemia da virus respiratorio sinciziale e consumi di palivizumab

Quali sono state le conseguenze della pandemia da COVID-19 sull'andamento epidemico stagionale del virus respiratorio sinciziale (VRS) e sui consumi di palivizumab – farmaco utilizzato per la profilassi della infezione da VRS - nei bambini di età inferiore a due anni?

I risultati dello studio mostrano come la pandemia da COVID-19 abbia causato un notevole effetto sull'andamento epidemico delle infezioni da VRS. In particolare, la prima stagione epidemica di VRS occorsa in epoca COVID-19 ha visto un quasi totale azzeramento dei ricoveri da VRS, fatto probabilmente legato alle stringenti misure di contenimento della pandemia. Nella successiva stagione epidemica si è verificato un aumento drammatico del numero complessivo di ricoveri da VRS che è avvenuto in maniera anticipata rispetto a quanto osservato in epoche pre-pandemiche. Questa recrudescenza e anticipo dell'epidemia di VRS è probabilmente da ascrivere al rilassamento delle misure di contenimento previste per la pandemia da COVID-19 e al debito immunitario contratto nella stagione precedente che hanno fatto sì che il virus potesse circolare in una popolazione più suscettibile all'infezione.

Per quanto riguarda la profilassi con palivizumab, le erogazioni del farmaco sono aumentate durante la pandemia da COVID-19. Questi risultati non solo mostrano che la profilassi con palivizumab non ha risentito di eventuali effetti indiretti della pandemia da COVID-19 sull'utilizzo dei servizi sanitari, ma evidenziano anche come questi abbiano reagito in maniera tempestiva aumentando le erogazioni di palivizumab a fronte dell'arrivo di una epidemia di VRS più forte.

Utilizzo di visite specialistiche nei pazienti diabetici trattati con farmaci incretinici

Qual è stato l'impatto delle modifiche del piano terapeutico per la prescrizione dei farmaci incretinici sulla frequenza di utilizzo di visite diabetologiche a carico del Sistema Sanitario Regionale Toscano tra il 2008 e il 2019?

La frequenza di utilizzo delle visite specialistiche diabetologiche a carico del SSN nei pazienti diabetici toscani che hanno iniziato un farmaco incretinico tra il 2008 e il 2019 è apparsa riflettere le modifiche del piano terapeutico per la prescrizione e rimborsabilità di questi farmaci che si sono susseguite nel tempo. È stata osservata,

infatti, una costante e significativa riduzione della frequenza di ricorso a visita specialistica nei pazienti in trattamento con iDPP4 e aGLP1. Tuttavia, tra il 2017 e 2019 una percentuale non trascurabile di pazienti è risultata effettuare 2 o più visite in un anno sebbene la normativa allora vigente permettesse, in assenza di particolari necessità, di effettuare una sola visita specialistica l'anno per accedere alla rimborsabilità dei farmaci incretinici. Data la natura osservazionale dei dati utilizzati e il disegno descrittivo del presente studio, ulteriori studi saranno necessari per confermare l'effettiva appropriatezza del ricorso a visita specialistica diabetologica in questi pazienti.

Uso di azitromicina nei soggetti positivi a Sars-Cov2 ed esiti clinici

La somministrazione di azitromicina nei pazienti positivi a SARS-CoV-2 è associata ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione? L'utilizzo pregresso di azitromicina nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati può ridurre il rischio di outcome gravi quali ricorso alla ventilazione meccanica, accesso in terapia intensiva e morte?

I risultati del presente studio evidenziano un aumentato rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 e trattati con azitromicina rispetto ai non utilizzatori di antibiotici. In aggiunta, nei soggetti positivi al virus e ospedalizzati, l'uso di azitromicina non è stato associato ad una variazione del rischio di ricorso alla ventilazione meccanica o accesso in terapia intensiva ma al contrario è stato associato ad una riduzione della mortalità durante il follow-up per alcune fasce della popolazione.

Quanto descritto porta ad interrogarsi se durante le fasi critiche della pandemia vi sia stato un uso appropriato dell'azitromicina o se al contrario l'uso empirico di tale farmaco unito ad una percezione distorta della gravità della patologia, in alcune fasce della popolazione, non abbia portato ad un peggioramento del quadro clinico dei pazienti trattati con un conseguente aumento di complicanze.

Ciò sottolinea l'importanza di mantenere ben saldi i principi dell'antibioticoterapia, soprattutto durante un periodo critico come quello pandemico, al fine di preservare l'efficacia degli antibiotici e ridurre la potenziale occorrenza di complicanze, compresa la diffusione di germi antibiotico resistenti.

Prevalenza d'uso degli antidepressivi nella popolazione generale

Qual è la prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale?

La prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale è estremamente variabile. La prima fonte di variabilità è data dall'età. Infatti, i farmaci antidepressivi sono per lo più utilizzati fra gli adulti e le persone anziane, e in misura minore fra i bambini e gli adolescenti. Secondo i dati preliminari della revisione sistematica e meta-analisi sopra citata, la prevalenza d'uso degli antidepressivi è stimata a circa il 10%

negli adulti, 15% nelle persone anziane e 0,7% nei bambini e adolescenti. Nonostante sia stato possibile arrivare a queste stime globali, la seconda fonte di variabilità è quella geografica. Infatti, le prevalenze d'uso variano enormemente fra i vari paesi. In generale, le prevalenze sono più alte in Nord America (specialmente negli Stati Uniti), mentre a livello europeo non si evidenzia un pattern specifico tra i Paesi nordici e quelli Mediterranei. Per quanto riguarda l'Italia, essa si pone a livello medio di utilizzo con un tasso stimato del 9%, di poco sotto al valore globale di 10%. La prevalenza d'uso in Toscana è in linea con la stima per l'Italia e con il valore medio internazionale riportato nella revisione sistematica. Infine, la terza fonte di variabilità nell'uso degli antidepressivi è data dal genere. Infatti, le donne (e le bambine/ragazze) consumano mediamente più antidepressivi degli uomini (e dei bambini/ragazzi). Ulteriori studi sono quindi necessari per investigare le indicazioni d'uso dei farmaci antidepressivi per identificare potenziali livelli di inappropriatelyzza.

Quali informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID si sono potute ottenere dal monitoraggio svolto nei primi mesi di campagna vaccinale per conto dell'Agenzia Europea del Farmaco utilizzando i dati 'real world' di quattro sorgenti di dato europee?

Qual è stato l'impatto delle vaccinazioni contro il COVID19 sul rischio di sviluppare miocardite e/o pericardite in Italia, Spagna, Olanda e Regno Unito?

Quale è stato l'utilizzo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza covid durante il primo anno di pandemia?

Quali sono le caratteristiche dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino Comirnaty® in Toscana nei primi otto mesi di campagna vaccinale? Quali eventi avversi di interesse hanno avuto il più alto tasso d'incidenza? Quale incidenza hanno avuto questi eventi nei vaccinati e in una coorte comparabile di persone non vaccinate?

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)? Qual è stato il rischio di sviluppare trombosi con sindrome da trombocitopenia dopo la vaccinazione?

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Spikevax (Moderna) durante le prime fasi della campagna di vaccinazione anti Covid-19?

Qual è stato l'impatto delle misure varate dall'Unione Europea nel 2018 sulla minimizzazione del rischio per l'utilizzo di medicinali contenenti valproato e retinoidi orali in Regione Toscana?

Quanti sono stati gli utilizzatori del farmaco Entresto® in Toscana a partire dalla sua commercializzazione? Qual è stato il rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati per insufficienza cardiaca con Entresto® o con ACE-inibitori? dopo l'inizio della terapia?

SEZIONE 1

STUDI EUROPEI:

- EARLY COVID VACCINE MONITORING
- COVID VACCINE MONITORING
- PROGETTO CONSIGN
- SICUREZZA DEL VACCINO COMIRNATY®
- SICUREZZA DEL VACCINO VAXVERIA®
- SICUREZZA DEL VACCINO SPIKEVAX®
- PREVENZIONE DELLE GRAVIDANZE DURANTE L'UTILIZZO DI VALPROATO E RETINOIDI ORALI
- STUDIO POST-AUTORIZZATIVO SULLA SICUREZZA DEL FARMACO ENTRESTO®

MONITORAGGIO TEMPESTIVO DEI VACCINI COVID-19

Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Claudia Bartolini, Olga Paoletti, Giorgio Limoncella, Davide Messina. ARS Toscana

DOMANDA

Quali informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID si sono potute ottenere dal monitoraggio svolto nei primi mesi di campagna vaccinale per conto dell'Agenzia Europea del Farmaco utilizzando i dati 'real world' di quattro sorgenti di dato europee?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il piano europeo per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini COVID richiede che l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) monitori i potenziali effetti collaterali riportati spontaneamente da individui e professionisti sanitari e registrati nel database europeo EudraVigilance [1]. Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA e le autorità regolatorie competenti (in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA) eseguono un continuo monitoraggio di EudraVigilance per identificare possibili problemi di sicurezza che meritano un approfondimento, per esempio pattern insoliti di eventi che vengono riportati nei vaccinati. Questi 'possibili problemi' sono chiamati 'segnali di sicurezza'. La descrizione del processo regolatorio di monitoraggio dei vaccini COVID 19 è disponibile online [2].

All'inizio della campagna vaccinale contro il coronavirus, nell'ottobre 2020, l'EMA ha lanciato un bando pubblico per complementare il sistema di sorveglianza appena descritto. Il bando è stato vinto da un progetto denominato Early Covid Vaccine Monitoring (ECVM). Il progetto si basava sui risultati di ACCESS, un progetto finanziato dall'EMA nel periodo precedente [3,4,5]. ECVM aveva l'incarico di monitorare la lista di eventi avversi di interesse creati dal progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACCines) della Brighton Collaboration e altri eventi potenzialmente associati all'esposizione al vaccino che erano stati individuati da ACCESS o che fossero emersi durante la campagna vaccinale. L'obbiettivo del monitoraggio non era stabilire nessi causali, bensì fornire bimestralmente, quasi in tempo reale, stime quantitative di popolazioni di esposti e di incidenza di eventi, calcolate su quattro basi di dati europee, per complementare il sistema di segnalazione spontanea appena descritto. Le quattro basi di dati erano trattate localmente, ciascuna da un diverso istituto di ricerca, ed erano: ARS, (IT-ARS) dall'Italia, trattata da ARS Toscana; Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (ES-BIFAP), dalla Spagna, trattata dall'Agenzia regolatoria spagnola;

PHARMO Database Network (NL-PHARMO), dai Paesi Bassi, trattata dal PHARMO Institute; e il Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum, dal Regno Unito, trattato dall'Università di Utrecht.

Come ACCESS, anche il progetto ECVM era stato presentato all'EMA dall'associazione di istituzioni di ricerca VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU) [6]. VAC4EU è nata come prodotto del progetto ADVANCE, che era stato finanziato a seguito della pandemia di influenza suina del 2009 per dotare l'Europa di strumenti per monitorare la sicurezza dei vaccini in future pandemie [7,8,9]. ARS Toscana ha partecipato ad ADVANCE ed è parte di VAC4EU fin dalla sua fondazione.

VAC4EU, a sua volta è partner di una rete guidata dall'Università di Utrecht (EU PE&PV Research Network), titolare di una convenzione generale con EMA – solamente i network titolari di queste convenzioni possono partecipare ai bandi pubblici dell'EMA.

ARS Toscana ha contribuito allo studio ECVM su diversi fronti: usando le proprie competenze metodologiche per lo sviluppo del protocollo di studio; eseguendo estrazione e analisi delle informazioni contenute nel database a propria disposizione e interpretando i risultati. Inoltre, ha eseguito la programmazione dello script che ha prodotto i risultati in tutte e quattro le basi di dati (<https://ars-toscana.github.io/ECVM/en/>), secondo il modello distribuito di conduzione degli studi multidatabase [10,11]. Lo studio è aderente al Codice di Condotta ENCePP [12]. Questa infrastruttura etica e tecnica assicura che il progetto sia stato condotto con standard alti di trasparenza e indipendenza scientifica.

Prima dell'estrazione dati, il protocollo dello studio è stato caricato sul registro online EU PAS Register, nella scheda EUPAS 40404 [13]. Il rapporto finale dello studio è disponibile sullo stesso registro, e sulla piattaforma Zenodo [14]. Un manoscritto tratto dal rapporto è disponibile sul sito di pre pubblicazione medRxiv [15].

I rapporti generati da ECVM sono stati presentati estesamente al PRAC dell'EMA durante le sessioni del 29 novembre – 2 dicembre 2021.

In questa scheda descriviamo quali analisi sono state eseguite periodicamente da ECVM durante il suo svolgimento (gennaio-ottobre 2021), e descriviamo l'analisi presentata nel rapporto finale, disponibile pubblicamente [14], soffermandoci, a titolo illustrativo, sul capitolo del rapporto relativo a uno specifico evento (eritema multiforme).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato previsto il monitoraggio dei seguenti 29 eventi avversi di interesse:

- Aritmia (Arrhythmia)
- Insufficienza cardiaca (Heart failure)
- Sindrome coronarica acuta (Acute coronary artery disease)
- Miocardite o pericardite (Myo/pericarditis)

- Cardiomiopatia da stress (Stress Cardiomyopathy)
- Ictus emorragico (Hemorrhagic stroke)
- Ictus ischemico (Ischemic Stroke)
- Microangiopatia (Microangiopathy)
- Microangiopatia trombotica (Thrombotic microangiopathy)
- Trombocitopenia (Thrombocytopenia)
- Mielite trasversa (Transverse myelitis)
- Tromboembolismo venoso (Venous thromboembolism)
- Coagulazione Intravascolare Disseminata (Disseminated Intravascular Coagulation)
- Encefalomielite acuta disseminata (Acute disseminated encephalomyelitis)
- Meningoencefalite (Meningo-encephalitis)
- Insufficienza renale acuta (Acute kidney injury)
- Insufficienza epatica acuta (Acute liver injury)
- Anafilassi (Anaphylaxis)
- Anosmia (Anosmia)
- Insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (Acute respiratory distress)
- Lesioni tipo Chilblain (Chilblain like lesions)
- Paralisi di Bell (Bell's Palsy)
- Eritema multiforme (Erythema multiforme)
- Vasculite cutanea di un singolo organo (Single Organ Cutaneous Vasculitis)
- Sindrome di Guillain Barré (Guillain Barré Syndrome)
- Crisi convulsive generalizzate (Generalized convulsions)
- Sindrome Infiammatoria Multisistemica (Multi-Inflammatory syndrome)
- Narcolessia (Narcolepsy)
- Morte per qualsiasi causa (Death any cause)

Il monitoraggio della morte improvvisa e del diabete di tipo 1 erano stati previsti ma si sono rivelati impossibili nelle fonti di dato incluse nello studio. Durante lo svolgimento della campagna vaccinale, alcuni eventi avversi più dettagliati sono stati aggiunti alla lista, in quanto si sono rivelati necessari per approfondire dei sospetti:

- Sindrome trombotica trombocitopenica (Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome)
- Miocardite (Myocarditis)
- Pericardite (Pericarditis)

Accanto agli eventi avversi, è stata monitorata anche l'incidenza del COVID-19 e dei suoi diversi livelli di gravità.

Tra gennaio e ottobre 2021 il monitoraggio ha seguito le indicazioni del progetto ADVANCE [8,9]: l'incidenza degli eventi è stata calcolata sia per settimana di calendario che per settimana dopo la vaccinazione, retrospettivamente a partire dal gennaio 2020 (per avere a disposizione un lungo periodo di tempo di persone non vaccinate) e cumulando poi il tempo delle persone vaccinate e non, man mano che la campagna proseguiva. Le coorti di non vaccinati e di vaccinati (queste ultime divise per dose e per marca di vaccino) erano stratificate per età e per fattori di rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. I dati venivano caricati ogni due mesi su un cruscotto a disposizione del PRAC.

Tabella 1
Soggetti inclusi nello studio da tutte le sorgenti di dato. Le variabili sono calcolate al 1 gennaio 2020. Il tempo-persona indicato nella tabella è calcolato al momento del rapporto finale

Variable	Values	ARS Toscana	Spagna: BIFAP (solo dati di assistenza za primaria)	Spagna BIFAP (inclusi i dati ospede- dattieri)	Paesi Bassi: PHARMO	Regno Unito: CPRD		
Popolazione in studio	N	3.489.623	5.816.555	3.034.926	2.312.454	14.101.526		
Anni di follow up	Anni-persona	5.103.641	9.336.755	2.422.922	3.117.555	17.825.614		
Età in anni	Min	0	0	0	0	0		
	P25	29	27	30	23	23		
	P50	49	46	49	44	40		
	Media	47	45	47	43	41		
	P75	66	63	65	61	58		
	Massimo	119	113	113	120	120		
Età in categorie	0-4	113.669	220.670	97.779	98.505	4,3%	698.613	5%
	5-11	211.885	385.632	174.324	169.465	7,3%	1.137.333	8,1%
	12-17	185.910	335.254	154.293	159.050	6,9%	914.983	6,5%
	18-24	212.915	365.851	174.301	193.115	8,4%	1.124.457	8%
	25-29	155.684	278.046	133.298	136.145	5,9%	958.862	6,8%
	30-39	359.062	711.513	346.769	270.731	11,7%	2.075.853	14,7%
	40-49	521.342	939.792	473.541	295.905	12,8%	1.940.625	13,8%
	50-59	562.496	880.812	482.679	349.615	15,1%	1.965.633	13,9%
	60-69	448.863	702.145	412.271	302.116	13,1%	1.446.722	10,3%
	70-79	401.694	531.479	312.825	226.903	9,8%	1.129.563	8%
80+	316.103	465.361	272.846	110.904	4,8%	708.882	5%	

Tabella 1 (segue)

Variabile	Values	ARS Toscana	Spagna: BIFAP (solo dati di assistenza primaria)	Spagna BIFAP (inclusi i dati ospedalieri)	Paesi Bassi: PHARMO	Regno Unito: CPRD				
Malattie cardiovascolari	969.895	27,8%	1.107.931	19%	582.132	19,2%	452.131	19,6%	2.263.129	16%
Cancro	84.142	2,4%	67.793	1,2%	55.848	1,8%	51.417	2,2%	165.691	1,2%
Malattie croniche polmonari	195.898	5,6%	248.979	4,3%	153.744	5,1%	144.273	6,2%	931.935	6,6%
HIV	8.728	0,3%	702	0%	407	0%	2.519	0,1%	3.923	0%
Popolazione con fattori di rischio di COVID grave	17.536	0,5%	16.539	0,3%	8.804	0,3%	13.093	0,6%	23.076	0,2%
Diabete	193.969	5,6%	323.509	5,6%	173.341	5,7%	110.086	4,8%	650.872	4,6%
Obesità	5.391	0,2%	47.823	0,8%	31.973	1,1%	3.703	0,2%	87.926	0,6%
Sickle cell disease	3.560	0,1%	2.882	0%	2.084	0,1%	827	0%	2.230	0%
Use di immunosoppressori	207.855	6%	70.646	1,2%	45.631	1,5%	68.202	2,9%	53.977	0,4%
Almeno uno tra i fattori precedenti	1.200.345	34,4%	1.392.185	23,9%	762.800	25,1%	605.829	26,2%	3.111.051	22,1%

Tabella 2
Soggetti con almeno una dose di vaccino al momento del rapporto finale, dalla sola sorgente di dato ARS. Le variabili sono calcolate al momento della vaccinazione

Variabile	Valori	Pfizer	Moderna	AstraZen-eca	J&J
Persone con la 1 ^a dose	N	1.320.326	184.013	332.872	58.513
follow-up prima della seconda dose (anni)	Anni-persona	87.593	13.726	66.133	6.140
Month 1st vaccination		Dicembre 2020	Gennaio 2021	Febbraio 2021	Marzo 2021
2020 Dicembre	N	1.583	0	0	0
2021 Gennaio	N	62.665	2.984	0	0
2021 Febbraio	N	68.773	5.938	48.174	0
2021 Marzo	N	117.022	28.654	89.203	1
2021 Aprile	N	248.304	26.011	110.435	10.250
2021 Maggio	N	338.400	60.291	82.873	24.871
2021 Giugno	N	483.579	60.135	2.187	23.391
	Min	11	9	1	18
	P25	48	39	57	60
	P50	59	57	69	62
	Media	60	52	63	65
	P75	76	64	74	69
	Max	108	103	91	102

Tabella 2 (segue)

Variabile	Valori	Pfizer	Moderna	AstraZen-eca	J&J			
0-4	0	0%	0	0%	1	0%	0	0%
5-11	1	0%	2	0%	1	0%	0	0%
12-17	13.924	1,1%	120	0,1%	0	0%	0	0%
18-24	61.759	4,7%	13.613	7,4%	2.004	0,6%	58	0,1%
25-29	37.391	2,8%	4.497	2,4%	5.606	1,7%	78	0,1%
30-39	103.599	7,8%	30.177	16,4%	15.756	4,7%	206	0,4%
40-49	148.244	11,2%	27.111	14,7%	34.948	10,5%	434	0,7%
50-59	297.275	22,5%	51.110	27,8%	36.370	10,9%	7.014	12%
60-69	216.806	16,4%	33.056	18%	79.766	24%	37.411	63,9%
70-79	152.143	11,5%	23.050	12,5%	158.292	47,6%	13.162	22,5%
80+	289.184	21,9%	1.277	0,7%	128	0%	150	0,3%
Malattie cardiovascolari	620.684	47%	70.923	38,5%	162.002	48,7%	28.471	48,7%
Cancro	57.368	4,3%	20.967	11,4%	8.821	2,6%	1.344	2,3%
Malattie croniche polmonari	123.168	9,3%	16.360	8,9%	25.816	7,8%	4.191	7,2%
HIV	4.228	0,3%	1.779	1%	389	0,1%	78	0,1%
Insufficienza renale cronica	15.140	1,1%	4.210	2,3%	877	0,3%	120	0,2%
Diabete	134.732	10,2%	19.235	10,5%	18.690	5,6%	3.254	5,6%
Obesità	5.101	0,4%	1.057	0,6%	589	0,2%	125	0,2%
Sickle cell disease	2.504	0,2%	603	0,3%	185	0,1%	19	0%
Use di immunosoppressori	192.122	14,6%	33.640	18,3%	42.622	12,8%	7.761	13,3%
Almeno uno tra I fattori precedenti	739.700	56%	94.645	51,4%	188.759	56,7%	33.550	57,3%

Popolazione con fattori di rischio di COVID grave al momento della prima vaccinazione

In **Tabella 1** è descritta la popolazione inclusa nello studio. Dalla sorgente di dato di ARS Toscana sono stati individuati 3.489.623 individui, il 13,6% della popolazione totale di 25.720.158. Rispetto alle altre popolazioni, quella toscana era più anziana: era la popolazione con la maggior proporzione di persone con 70-79 anni (11,5%) e con 80 anni e più (9,1%). Inoltre era la popolazione con la maggior proporzione di comorbidità (34,4%).

In **Tabella 2** è descritta la popolazione della sorgente di dato di ARS che, dai dati aggiornati al momento della fine dello studio, risultava esposta ad almeno una dose di vaccino. Sono state analizzate 1.895.724 persone, il 69,6% con Pfizer, il 9,7% con Moderna, il 17,6% con AstraZeneca e il 3,1% con J&J. Rispetto alla popolazione generale della base di dati ARS, la popolazione vaccinata con Pfizer aveva una proporzione più alta di soggetti con 80 anni e più (21,9%). Tra coloro che erano vaccinati con Moderna, il 27,8% erano nella fascia d'età 50-59. Il 47,6% di coloro che erano stati vaccinati con AstraZeneca era nella fascia 70-79 anni. Il 63,9% di coloro che erano stati vaccinati con J&J era nella fascia 60-69 anni.

Le popolazioni vaccinate avevano una proporzione marcatamente maggiore di persone con comorbidità (Pfizer: 56%; Moderna: 51,4%; AstraZeneca: 56,7%; J&J: 57,3%).

Nel rapporto sono riportate tabelle analoghe che descrivono le popolazioni vaccinate nelle altre sorgenti di dato [14].

Come abbiamo visto, tra i vaccinati i fattori di rischio di sviluppare il COVID 19 in forma grave e le classi di età più anziane erano rappresentate in modo sproporzionato: questo è dovuto al fatto che la vaccinazione è stata offerta in modo prioritario a persone anziane e a rischio. Inoltre, questi fattori sono rappresentati in modo sbilanciato tra le diverse marche di vaccino. Anche per questa ragione nella fase finale del progetto sono state incluse delle analisi più complesse.

Sulla stessa lista di eventi avversi, ristrette alla finestra di 28 giorni dopo ciascuna delle due dosi, sono state calcolate l'incidenza grezza, l'incidenza standardizzata per età (sulla popolazione europea), e la differenza tra incidenze, anch'essa standardizzata per età, stratificate per fonte di dato, marca e dose. Per aumentare la potenza, è stata inoltre stimata l'incidenza relativa di ciascun evento avverso nei 28 giorni successivi alle due dosi, comparata con l'incidenza nel periodo precedente la vaccinazione, nelle coorti congiunte di tutte le fonti di dato. Per evitare il confondimento è stato inoltre stimato un modello di Poisson con effetti casuali, aggiustato congiuntamente per età e per i fattori di rischio. Nonostante la grande dimensione complessiva della popolazione, per alcune le coppie evento/esposizione non è stato possibile stimare il modello. Il rapporto disponibile pubblicamente presenta questa seconda analisi [14]. A titolo illustrativo ne descriviamo il capitolo relativo all'evento eritema multiforme.

L'eritema multiforme è una reazione infiammatoria caratterizzata da lesioni cutanee a bersaglio o a iride. L'eritema multiforme si manifesta con un esordio improvviso

di macule, papule, pomfi, vescicole, bolle, anche in associazione tra loro, asintomatiche, a livello delle estremità distali (che spesso includono il palmo delle mani e la pianta dei piedi) e sul volto. Alcuni pazienti presentano prurito. L'eritema multiforme si risolve spontaneamente, di solito quindi non è necessario alcun trattamento [16].

In **Tabella 3** sono riportati i risultati relativi ai casi di eritema multiforme osservati nella sorgente di dati di ARS. Prima della campagna vaccinale si osservavano 4,2 casi per 100.000 anni-persona, e il tasso standardizzato per età era 4,0 per 100.000 anni-persona. Nel periodo di studio dopo le vaccinazioni sono stati osservati 7 casi dopo la vaccinazione con Pfizer (6 dopo la prima dose, 1 dopo la seconda), un caso dopo la prima dose di AstraZeneca, 3 dopo la prima dose di Moderna, nessuno dopo J&J. Comparando questi numeri con i numeri di background si osserva tra i vaccinati un'occorrenza in linea con l'atteso, tranne nel caso della seconda dose di Pfizer e della prima dose di AstraZeneca dove l'incidenza sembra inferiore all'atteso. Nel caso di Moderna invece si osserva un eccesso di 17,3 casi per 100.000 anni-persona, che però potrebbe essere dovuto a un'oscillazione statistica.

In **Tabella 4** sono riportati i risultati relativi ai casi di eritema multiforme osservati in tutte le sorgenti di dato incluse nello studio nel periodo precedente all'inizio della campagna vaccinale e nei 28 giorni successivi a ciascuna vaccinazione. Il tasso di incidenza standardizzato è di 4,8 casi per 100.000 anni-persona. Si conferma che l'incidenza è in linea o inferiore all'atteso in tutti i casi, tranne nel caso del vaccino Moderna. In questo caso mettendo insieme tutte le sorgenti di dato sono stati osservati 7 eventi, che, analizzati con il modello di Poisson, evidenziano un rischio più che raddoppiato, con un rapporto tra tassi di incidenza aggiustato di 2,65 (intervallo di confidenza: 1,25 – 5,60).

I risultati dell'analisi dei 29 eventi hanno portato a evidenziare altri nove eccessi di rischio: anafilassi dopo AstraZeneca, sindrome trombotica trombocitopenica sia dopo AstraZeneca che dopo J&J, sindrome di Guillain Barré dopo J&J, vasculite cutanea di un singolo organo dopo J&J, trombocitopenia dopo J&J e Moderna, e tromboembolismo venoso dopo Moderna e Pfizer. Non è possibile concludere che l'eccesso sia stato causato dal vaccino, e queste osservazioni hanno costituito un segnale che è stato riferito alle autorità competenti per ulteriori approfondimenti ed eventuali decisioni.

Alcuni dei segnali generati da ECVM sono stati approfonditi nel progetto Covid Vaccine Monitoring, descritto in un'altra scheda di questo volume [17].

Tabella 3

Ertema multiforme nella sola sorgente di dato ARS. Tassi di incidenza, grezzi e standardizzati per età, nella popolazione prima dell'inizio della campagna vaccinale (background). Per ciascun vaccino e dose: numero di anni-persona osservati dopo l'esposizione, numero di eventi osservati, numero di eventi attesi sulla base del background, tasso di incidenza grezzo e standardizzato per età, e differenza con il background standardizzata per età. Tassi e differenze sono calcolati per 100.000 anni-persona e sono accompagnati da intervalli di confidenza al 95%

Vaccino		Dose	Misura	Valore osservato
Nessuno			Tasso di incidenza background, grezzo	4,2 (3,5;4,9)
Tasso di incidenza background, standardizzato per età			4,0 (3,3;4,7)	
Pfizer			Anni-persona osservati dopo questa dose	76.904
			Casi attesi	4
		1	Casi osservati	6
			Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	7,6 (2,4;18,3)
			Differenza tra tassi, standardizzata per età	3,6 (-3,3;10,6)
			Anni-persona osservati dopo questa dose	43.593
			Casi attesi	2
		2	Casi osservati	1
			Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	0,3 (0,0;1,8)
			Differenza tra tassi, standardizzata per età	-3,7 (-4,6;-2,8)
			Anni-persona osservati dopo questa dose	25.477
			Casi attesi	1
		1	Casi osservati	1
			Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	0,8 (0,0;4,7)
			Differenza tra tassi, standardizzata per età	-3,2 (-4,9;-1,4)
AstraZeneca			Anni-persona osservati dopo questa dose	8.367
			Casi attesi	0
		2	Casi osservati	0
			Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	
			Differenza tra tassi, standardizzata per età	

Tabella 3 (segue)

Vaccino	Dose	Misura	Valore osservato
Moderna	1	Anni-persona osservati dopo questa dose	12.228
		Casi attesi	0
		Casi osservati	3
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	21,3 (3,9;65,7)
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	17,3 (-8,1;42,8)
		Anni-persona osservati dopo questa dose	6.481
2	Casi attesi	0	
	Casi osservati	0	
	Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età		
	Differenza tra tassi, standardizzata per età		
Janssen	1	Anni-persona osservati dopo questa dose	4.072
		Casi attesi	0
		Casi osservati	0
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	

Tabella 4

Eritema multiforme nelle quattro sorgenti di dato. Tasso di incidenza, standardizzato per età, nella popolazione prima dell'inizio della campagna vaccinale (background). Per ciascun vaccino e dose, e per le due dosi messe insieme: differenza tra il tasso di incidenza nei 28 giorni dopo la dose e il background, standardizzata per età. Per le sole due dosi messe insieme: numero di eventi osservati, rapporto tra tassi di incidenza grezzo e aggiustato con un modello di Poisson con effetti casuali. Tassi e differenze sono calcolati per 100.000 anni-persona. Tutte le misure sono accompagnate da intervalli di confidenza al 95%

Vaccino	Dose	Differenza tra tassi, standardizzata per età, con intervalli di confidenza del 95%	Numero di eventi	Rapporto grezzo tra tassi di incidenza, con intervallo di confidenza del 95%	Rapporto aggiustato tra tassi di incidenza, con intervallo di confidenza del 95%
Nessuno	<i>Background</i>	4,81 (4,54;5,10)			
Pfizer	1	-2,19 (-3,95;-0,43)			
	2	-2,00 (-4,17;0,17)			
	1 e 2	-1,96 (-3,52;-0,39)	21	0,77 (0,43;1,37)	0,79 (0,51;1,23)
AZ	1	-1,98 (-3,65;-0,30)			
	2	-3,37 (-5,14;-1,60)			
	1 e 2	-2,18 (-3,59;-0,78)	17	0,83 (0,51;1,34)	0,90 (0,56;1,46)
Moderna	1	9,07 (-0,70;18,85)			
	2	-1,93 (-7,59;3,72)			
	1 e 2	5,16(-1,47;11,79)	7	2,45 (1,16;5,20)	2,64 (1,25;5,60)
J&J	1	-4,81 (-5,09;-4,53)	0		

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Il monitoraggio ha consentito un'osservazione sistematica e scrupolosa di una lunga serie di potenziali eventi avversi, in popolazioni sufficientemente ampie da mettere in evidenza possibili eccessi di rischio anche per eventi estremamente rari (incidenza minore di 10 casi per 100.000 anni-persona), con una catena di produzione di risultati trasparente ed efficiente, che ha permesso di cominciare presto ed eseguire aggiornamenti periodici. I segnali generati hanno fornito un complemento al sistema di segnalazione spontanea.

Al momento dei primi calcoli di rapporto tra casi osservati e attesi (si veda il caso delle prime indicazioni relative alla sindrome trombotica trombocitopenica dopo AstraZeneca [3,9]) la stima dei casi attesi era basata su dati 'real world', mentre la stima dei casi osservati era basata sulla segnalazione spontanea. In questo studio invece entrambe le misure sono state generate dalla stessa fonte, 'real world', e questa maggior omogeneità metodologica ha ridotto il rischio di distorsione.

Le informazioni generate dallo studio sono state riportate puntualmente alle autorità competenti, che hanno potuto includere queste informazioni nelle decisioni regolatorie, e sono stata rese disponibili pubblicamente per accrescere la trasparenza di queste scelte.

Riferimenti bibliografici

- [1] European Medicines Agency. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. 2020; Disponibile a questo indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf
- [2] European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. 2020; Disponibile a questo indirizzo (accesso novembre 2022): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
- [3] Gini R, Bartolini C, Paoletti O, Messina D, Limoncella G, Hyeraci G, et al. Occorrenza di eventi avversi di interesse prima della somministrazione dei vaccini contro il COVID-19. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Documenti ARS Toscana n 115. Dicembre 2021. Disponibile a questo indirizzo: https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARIS/2021/Documento_ARIS_115/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2021_new.pdf
- [4] Willame C, Dodd C, Durán C, Elbers R, Gini R, Bartolini C, et al. Background rates of 41 Adverse Events of Special Interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases - An ACCESS cohort study. Vaccine. 2022 Nov 22; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014293>
- [5] Willame, C, Dodd, C, Gini, R, Durán, CE, Thomsen, RM, Wang, L, Gedebjerg, A, Kahlert, J, Ehrenstein, V, Bartolini, C, Droz, C, Moore, N, Haug, U, Schink, T, Diez-Domingo, J, Mira-Iglesias, A, Vergara-Hernández, C, Carreras, JJ, Villalobos, F, ... Sturkenboom, MCJM. (2021). Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines (2.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870>
- [6] Vaccine monitoring Collaboration for Europe. vac4eu.org
- [7] Monitoraggio in tempo reale della sicurezza dei vaccini: l'esperienza del progetto ADVANCE nel vaccino contro la pertosse. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2019. Documenti ARS Toscana n 105. Dicembre 2019. Disponibile a questo indirizzo: https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARIS/2019/Documento_farmaci_2019_11_12_19.pdf
- [8] Bollaerts K, de Smedt T, McGee C, Emborg HD, Villa M, Alexandridou M, et al. ADVANCE: Towards near real-time monitoring of vaccination coverage, benefits and risks using European electronic health record databases. Vaccine. 2020 Dec 22;38:B76–83.
- [9] Gini R, Voller F. Il ruolo di ARS nella sorveglianza della sicurezza dei vaccini in Europa. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Documenti ARS Toscana n 115. Dicembre 2021. Disponibile a questo indirizzo: https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARIS/2021/Documento_ARIS_115/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2021_def2.pdf
- [10] Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J, Cave A, Landi A, Pacurariu A, et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2020;108(2):228–35.

- [11] 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.
- [12] Gini R, Fournie X, Dolk H, Kurz X, Verpillat P, Simondon F, et al. The ENCePP Code of Conduct: A best practise for scientific independence and transparency in noninterventional postauthorisation studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28(4):422–33.
- [13] EUPAS40404. Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination. Disponibile a questo indirizzo: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=48671>
- [14] Sturkenboom, MCJM, Messina, D, Paoletti, O, de Burgos, A, Garcia, P, Huerta Álvarez Consuelo, Llorente, A, Klungel, O, Martin, M, Martinez, M, Martin, I, Overbeek, J, Souverein, P, Swart, K, & Gini, R. (2022). Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination (1.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6762311>
- [15] Sturkenboom, MCJM, Messina, D, Paoletti, O, de Burgos, A, Garcia, P, Huerta Álvarez Consuelo, Llorente, A, Klungel, O, Martin, M, Martinez, M, Martin, I, Overbeek, J, Souverein, P, Swart, K, & Gini, R. (2022) Cohort monitoring of 29 Adverse Events of Special Interest prior to and after COVID-19 vaccination in four large European electronic healthcare data sources. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1.full.pdf>
- [16] Manuale MSD. Versione per professionisti. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/malattie-cutanee-reattive-e-da-ipersensibilit%C3%A0/eritema-multiforme?-query=eritema%20multiforme>
- [17] Roberto G, et al. Associazione tra miocardite/pericardite e vaccinazioni antiCOVID19: uno studio multi-database basato su dati sanitari da 4 paesi europei. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa)

ASSOCIAZIONE TRA MIOCARDITE E/O PERICARDITE E VACCINAZIONI ANTICOID19: UNO STUDIO MULTI-DATABASE BASATO SU DATI SANITARI DA 4 PAESI EUROPEI

Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Claudia Bartolini, Olga Paoletti, Giorgio Limoncella, Davide Messina, Rosa Gini. ARS Toscana

DOMANDA

Qual è stato l'impatto delle vaccinazioni contro il COVID19 sul rischio di sviluppare miocardite e/o pericardite in Italia, Spagna, Olanda e Regno Unito?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel gennaio 2021, agli inizi della campagna vaccinale contro il COVID-19, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha lanciato un bando per selezionare un progetto destinato ad approfondire eventuali segnali di sicurezza legati all'uso dei vaccini antiCOVID-19 che si fossero presentati nei due anni successivi l'inizio dell'utilizzo degli stessi nella popolazione europea. L'attività proposta dal bando era a complemento di altre attività finanziate da EMA e descritte in altri capitoli di questo volume(1). Il bando è stato vinto da un progetto denominato Covid Vaccine Monitoring (CVM). Come altri progetti su questo tema, anche il progetto CVM era stato presentato all'EMA dall'associazione di istituzioni di ricerca VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU)(2), di cui ARS Toscana è parte. Il progetto è tuttora in corso e risponde ai quesiti dell'EMA presentando rapporti che vengono discussi nelle riunioni del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC).

Nel luglio 2021 il PRAC, a seguito di evidenze preliminari provenienti da numerose segnalazioni di sospetta reazione avversa alla somministrazione dei vaccini antiCOVID-19, ha emesso un comunicato sulla possibilità di un aumento del rischio di miocardite e di pericardite dopo esposizione a vaccini COVID-19 a base mRNA, raccomandando l'aggiunta di questa informazione negli stampati che accompagnano questi prodotti(3).

La miocardite e la pericardite sono patologie di tipo infiammatorio, la prima al carico del miocardio, ovvero il muscolo cardiaco, e la seconda a carico del pericardio, una struttura costituita da due membrane che circonda il cuore. Le cause dell'infiammazione alla base sia della miocardite sia della pericardite possono essere differenti e vengono

distinte in cause di natura infettiva e non infettiva, sebbene in molti casi restano sconosciute. La stessa infezione da Sars-Cov-2 rappresenta una delle cause riconosciute di queste patologie. A seconda della gravità e dell'estensione dell'infiammazione i pazienti possono rimanere asintomatici o manifestare dolore toracico. In caso di miocardite è possibile l'insorgenza di aritmie, insufficienza cardiaca e, nelle manifestazioni più gravi, morte cardiaca improvvisa (4,5). Ad oggi, tuttavia, la maggior parte dei casi di pericardite e miocardite descritti successivamente alla somministrazione di vaccini a mRNA antiCOVID-19 sono andati in contro a guarigione e in assenza di conseguenze gravi e/o permanenti (6,7).

Al progetto CVM è stato richiesto di approfondire questo segnale di sicurezza e, in particolare, quantificarne il rischio associato all'uso di tutti i vaccini antiCOVID-19 disponibili in Europa, non solo a mRNA, per ciascuna dose ricevuta, per età, e per sesso attraverso uno studio internazionale multi-database. In questa scheda sono riportati i risultati di tale studio pubblicati di recente su una rivista scientifica internazionale (8).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno studio retrospettivo multi-database con architettura distribuita basato sull'utilizzo di 5 diverse fonti di dati sanitari da 4 diversi paesi europei, trattata ciascuno da un diverso istituto di ricerca. Le fonti erano ARS, (IT-ARS) dall'Italia, trattata da ARS Toscana; Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (ES-BIFAP), dalla Spagna, trattata dall'Agenzia regolatoria spagnola; il Sistema d'Informació per el Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (ES-SIDIAP), dalla Spagna, trattato dall'istituto IDIAP Jordi Gol; PHARMO Database Network (NL-PHARMO), dai Paesi Bassi, trattata dal PHARMO Institute; e il Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum, dal Regno Unito, trattato dall'Università di Utrecht. Le caratteristiche di queste fonti di dato sono riportate in

Tabella 1.

Tabella 1
Caratteristiche delle fonti di dato

	IT-ARS	ES-BIFAP	ES-BIFAP-HOSP [#]	ES-SIDIAP	NL-PHARMO	UK-CPRD
<i>Area geografica di pertinenza</i>	Toscana	Spagna, regioni diverse	Spagna, regioni diverse	Spagna, Catalogna	Olanda	Regno Unito
<i>Copertura</i>	100%	9%	9%	80%	45%	20%
<i>Disponibilità dei dati</i>	Agosto 2021	Ottobre 2021	Ottobre 2021	Giugno 2021	Dicembre 2021	Dicembre 2021
<i>Provenienza diagnosi di peri/miocardite</i>	Dimissione ospedaliera, pronto soccorso	Medicina generale & informazioni riportate da visite specialistiche	Medicina generale e dimissione ospedaliera	Medicina generale e dimissione ospedaliera	Medicina generale & informazioni riportate da visite specialistiche	Medicina generale & informazioni riportate da visite specialistiche
<i>Sistema di codifica delle diagnosi</i>	ICD9CM	SNOMED, ICD9CM	ICD10CM	IC10CM	ICPC	SNOMED, RCCD2
<i>Vaccinazioni antiCOVID19</i>	Registro vaccinazioni	Registro vaccinazioni antiCOVID19	Registro vaccinazioni antiCOVID19	Cartelle cliniche	Cartelle cliniche di medicina generale	Cartelle cliniche di medicina generale
<i>Diagnosi di COVID19</i>	Registro COVID19	Test PCR-RT	Test PCR-RT	Test PCR-RT	Diagnosi e test PCR-RT	Cartelle cliniche di medicina generale
<i>Provenienza altre informazioni utilizzate</i>	Dispensazioni farmacie territoriali, utilizzo test e procedure diagnostiche	Dispensazioni farmacie territoriali	Dispensazioni farmacie territoriali	Acquisti in farmacie territoriali, visite specialistiche		

[#]ES-BIFAP-HOSP rappresenta una popolazione solo parzialmente sovrapponibile a quella catturata da ES-BIFAP.

In ciascuna fonte di dati, la popolazione di studio corrispondeva a tutti i soggetti con almeno 365 giorni di osservazione precedenti l'1 gennaio 2020. A partire da questa data, tutti i soggetti eleggibili sono stati seguiti fino all'occorrenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi: peri/miocardite, morte fine della disponibilità dei dati.

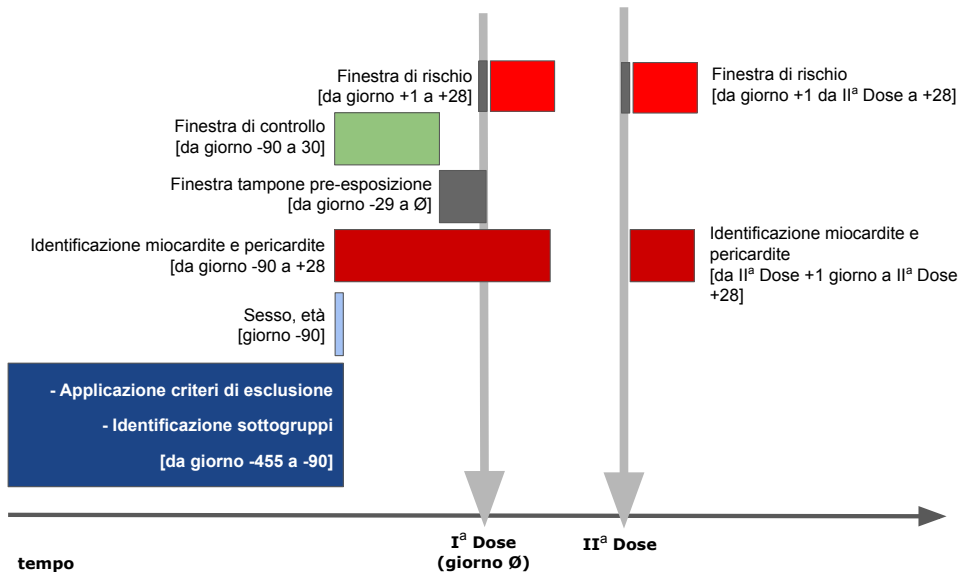
È stato effettuato dapprima uno studio coorte attraverso il quale è stata osservata la frequenza di peri/miocardite sia nei periodi in cui i soggetti nella coorte di studio risultavano non esposti a vaccinazione (basale) sia nei periodi in cui risultavano esposti (finestre di rischio). Il tempo-persona trascorso da ciascun soggetto all'interno della coorte di studio è stato pertanto categorizzato in "non esposto a vaccinazione"

ed “esposto” rispettivamente alla prima e alla seconda dose. La durata prestabilita dell’esposizione successiva alla data di somministrazione di ciascuna dose di vaccino è stata di 28 giorni. In particolare, la durata dell’esposizione alla prima dose è stata censurata nel caso in cui la seconda dose occorreva prima della fine dei 28 giorni di esposizione alla prima dose.

All’interno della stessa coorte di studio è stata innestata un’analisi “self-controlled risk intervals” (SCRIs) la quale rappresenta una modificazione del disegno self-controlled case series (SCCSs). Utilizzando delle finestre di controllo prestabilite precedenti la prima dose di vaccino, ciascun soggetto contribuisce allo studio con del tempo-persona sia non-esposto sia esposto a vaccinazione, permettendo così di confrontare la frequenza dell’outcome d’interesse durante il tempo-persona esposto rispetto al tempo-persona non esposto e al netto dei fattori confondenti non influenzati dal trascorrere del tempo di follow-up (9). Pertanto, sono stati inclusi nell’analisi SCRIs solo i soggetti che avevano ricevuto almeno una vaccinazione e avevano sperimentato una peri/miocardite durante il follow-up. I pazienti con una seconda dose eterologa (0,81%) o dal brand sconosciuto sono stati esclusi in quanto in numero troppo ridotto per essere studiati separatamente oltre che per evitare la misclassificazione dei brand.(10) In questa analisi anche i dati da ES-BIFAP-HOSP sono stati esclusi per evitare la duplicazione dei casi identificati in ES-BIFAP (le rispettive popolazioni sono identificate all’interno della stessa fonte di dati, i.e. BIFAP, attraverso l’utilizzo di registri elettronici differenti che identificano popolazioni in parte sovrapponibili). Secondo il disegno di studio SCRIs, sono stati considerati per lo studio solo i casi di peri/miocardite insorti tra l’inizio della finestra di controllo e la fine del follow-up disponibile per ciascun soggetto. La finestra di controllo, di durata pari a 60 giorni, iniziava il 90esimo giorno precedente la prima dose di vaccino. La finestra di rischio, invece, corrispondeva a 28 giorni a partire dal giorno successivo alla somministrazione di ciascuna dose di vaccino. Nel caso in cui la seconda dose veniva somministrata prima della fine della finestra di rischio della prima dose, veniva data precedenza alla seconda dose. Per evitare di introdurre un bias dovuto alla dipendenza dell’esposizione dall’evento d’interesse, è stata introdotta una finestra tampone corrispondente ai 30 giorni precedenti la prima dose (**Figura 1**), durante la quale sia il tempo persona sia gli eventi insorti sono stati esclusi dall’analisi.

L’esposizione d’interesse è stata la prima e la seconda dose dei seguenti vaccini antiCOVID19: Pfizer/BioNtech (Comirnaty), Moderna (Spikevax), AstraZeneca (Vaxzevria), e Janssen (COVID-19 Vaccine Janssen).

Figura 1
Disegno dell'analisi Self-controlled risk intervals (SCRIs)



L'esito primario di studio è stato la diagnosi di miocardite o pericardite identificata una lista di codici diagnostici specifica per ciascuna fonte di dati inclusa nella studio (vedi appendice **Tabella 1a**).

Informazioni circa età, sesso, malattia da COVID19 (diagnosi o test PCR-RT), patologie cardiovascolari, cancro, malattie polmonari croniche, HIV, malattia renale cronica, diabete tipo I e II, obesità, anemia falciforme e utilizzo di immunosoppressori prima dell'entrata nella coorte sono stati identificati attraverso diagnosi e farmaci utilizzati come proxy di malattia (11).

La coorte è stata stratificata secondo le seguenti classi d'età 5-11, 12-17, 18-29, e ≥ 30 anni. L'analisi SCRI ha invece utilizzato solo due classi d'età a causa del numero ridotto di eventi nei soggetti più giovani, i.e. < 30 e ≥ 30 anni.

La struttura dei dati locali di ciascuna delle 5 fonti di dati incluse nello studio è stata armonizzata attraverso la conversione nel ConcePTION common data model(12). Pertanto le analisi sono state effettuate a livello locale attraverso uno script comune i cui output in forma aggregata sono stati caricati su un Digital Research Environment per le successive standardizzazioni e meta-analisi (13).

I tassi d'incidenza di pericardite e miocardite durante i periodi esposti a vaccinazione e non esposti sono stati rispettivamente calcolati utilizzando il numero di casi osservati nella finestra temporale d'interesse al numeratore e il tempo-persona cumulato dai soggetti in studio nella stessa finestra al denominatore. Per le stime così ottenute, sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (IC95%) corrispondenti (14). Per le persone con età ≥ 30 anni, i tassi d'incidenza sono stati standardizzati utilizzando la popolazione Eurostat come riferimento. La differenza tra i tassi d'incidenza (Risk difference= RD) è stata calcolata includendo soltanto i soggetti senza COVID19 per evitare di introdurre bias dovute alle diverse strategie di vaccinazione nei diversi paesi.

Per quanto riguarda l'analisi SCRI, è stato utilizzato un modello di regressione condizionale di Poisson per il calcolo del rapporto dei tassi d'incidenza (IRR= Incidence Rate Ratio) osservati rispettivamente nelle finestre temporali di controllo e nelle finestre successive alla somministrazione del vaccino. I risultati sono stati aggiustati per tempo di calendario (i.e. finestre di 30 giorni). La sintesi quantitativa dei risultati ottenuti da ciascuna fonte di dato è stata effettuata attraverso una meta-analisi ad effetti random.

I risultati principali di questo studio sono stati presentati e discussi con il PRAC dell'EMA e con il Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency del Regno Unito.

La coorte di studio comprendeva 35.369.669 persone, di cui 49,2% donne, con un'età media di circa 49 anni. Approssimativamente il 25-35% della popolazione di studio aveva almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di malattia grave da COVID-19 (**Tabella 2**).

Tabella 2
Caratteristiche di base della coorte di studio all'1 gennaio 2020

	IT-ARS	ES-BIFAP	ES-BIFAP-HOSP	ES-SIDIAP	NL-PHARMO	UK-CPRD	
Popolazione in studio, n	3.490.375	11.996.689	9.211.907	5.283.944	2.302.018	12.296.643	
Durata cumulativa del follow-up (anni-persona)	5.670.102	19.040.824	9.660.986	7.770.414	3.621.169	21.686.454	
<i>Caratteristiche demografiche</i>							
Anni- persona, donne (%)	47,9	48,2	47,7	49,3	49,0	50,5	
Età in anni (mediana, IQR)	49 [29-66]	44 [26-60]	45 [27-61]	43 [25-59]	44 [23-61]	39 [21-57]	
Classi d'età (%)	0-4	3,3	4,0	3,9	4,2	4,4	5,5
	5-11	6,1	7,1	7,0	7,2	7,2	8,7
	12-17	5,3	6,1	6,0	6,3	6,8	6,9
	18-24	6,1	6,4	6,3	6,8	8,2	8,3
	25-29	4,5	5,0	5,0	5,4	6,0	6,8
	30-39	10,3	13,2	13,2	13,4	12,0	14,5
	40-49	14,9	17,1	17,2	17,4	13,0	13,4
	50-59	16,1	14,8	14,9	14,2	15,2	13,6
	60-69	12,9	11,1	11,3	10,8	13,2	10,0
	70-79	11,5	8,4	8,6	8,3	9,7	7,7
80+	9,1	6,8	6,7	5,9	4,3	4,6	
<i>Fattori di rischio per malattia COVID19 grave (%)</i>							
Malattia cardiovascolare	27,8	18,5	18,3	19,1	19,4	17,5	
Cancro	2,4	1,6	1,9	2,1	2,2	1,3	
Malattia polmonare cronica	5,6	4,9	5,0	6,3	6,2	7,3	
HIV	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	
Malattia renale cronica	0,5	0,5	0,5	0,9	0,6	0,2	
Diabete	5,6	5,8	5,6	6,4	4,8	5,0	
Obesità grave	0,2	0,9	1,0	2,5	0,2	0,7	
Anemia falciforme	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	
Uso di immunosoppressori	6,0	1,4	1,4	1,8	2,8	0,4	
≥1 fattore di rischio	34,4	23,9	23,9	26,2	26,2	24,1	

IQR: interquartile range; HIV: human immunodeficiency virus

In totale, 20.484.323 persone (57,9%) avevano ricevuto almeno una dose di un vaccino antiCOVID19, di cui 77,6% aveva ricevuto almeno due dosi (0,81% eterologhe) (**Tabella 3**). I vaccinati con vaccino Pfizer hanno rappresentato circa i due terzi delle prime dosi in Italia, Spagna, e Olanda, mentre AstraZeneca comprendeva

circa il 50% delle prime dosi in UK. Soltanto il 7,3% e il 2,7% degli individui avevano rispettivamente ricevuto Moderna e Janssen. La distanza tra le prime due dosi di vaccino differiva nei diversi paesi, con una distanza mediana maggiore in UK e minore in Spagna (**Tabella 3**). Ciascuno dei diversi vaccini disponibili è stato somministrato preferenzialmente a popolazioni differenti in termini di area geografica, età e comorbidità (dati consultabili nei materiali supplementari dell'articolo scientifico di riferimento (15)).

Analisi di coorte

Nelle diverse fonti di dato l'incidenza di riferimento di miocardite osservata nel 2020 nelle persone senza COVID19 variava tra lo 0,5 e il 2,9/100.000 persone-anno nei bambini di età 5-11 anni, 1,2-9,9 nelle persone di età 12-17 anni, 2,8-6,4 nella fascia d'età 18-29 anni, e 2,7-4,5 per gli individui ≥ 30 anni (**Figura 1**). Per la pericardite, questi valori erano 0,6-5,2 / 2,8-12,6 / 10,0-21,9 / 11,6-29,7, rispettivamente (**Figure 2**). Nei bambini di età 5-11 anni non è stato osservato alcun caso di mio/pericardite successivo alla somministrazione di un vaccino antiCOVID19 (**Figura 2 e 3**). Negli adolescenti di età 12-17 anni, la differenza tra il rischio di miocardite osservato al basale (tempo-persona non esposto al vaccino) e quello osservato nei giorni successivi la vaccinazione è risultato elevato dopo entrambe le dosi con Pfizer e in tutte le fonti di dato. Aumenti non significativi del tasso di miocardite sono stati osservati dopo la prima dose del vaccino Moderna in ES-BIFAP dopo la seconda dose di Moderna in UK-CPRD. A causa del limitato tempo di osservazione cumulato in questa fascia d'età successivamente alla somministrazione di AstraZeneca (1.262 anni-persona) e Janssen (62,5 anni-persona) non sono stati osservati eventi di peri/miocardite (**Figura 2 e 3**)

Tabella 3
Soggetti vaccinati e distanza in giorni tra le dosi per specifico vaccino antiCOVID19 ricevuto

	Total	IT-ARS	ES-BIFAP	ES-BI-FAP-HOSP	ES-SIDIAP	UK-CPRD	NL-PHAR-MO
Popolazione vaccinate, n	20.484.323	2.451.105	6.301.092	574.782	2.793.996	7.466.594	1.471.53
AstraZeneca (Vaxzevria)							
Dose 1, n (%)	5.849.250 (28,6)	333.457 (13,6)	1.025.725 (16,3)	76.841 (13,4)	555.077 (19,9)	3.785.156 (50,7)	149.835 (10,2)
Dose 2 omologa, %	82,5	91,7	63,8	96,9	52,4	92,5	48,4
Dose 2 eterologa, %	2,5	4,6	1,4	1,1	2,1	2,7	<0,1
Dose 2 non ricevuta, %	15,0	3,7	34,8	2,0	45,5	4,8	51,2
Giorni tra dose 1 e dose 2, mediana [IQR]	-	84 [84-84]	79 [74-86]	82 [72-84]	84 [79-92]	77 [69-79]	77 [76-84]
Moderna (Spikevax)							
Dose 1, n (%)	1.488.801 (7,3)	344.899 (14,1)	600.100 (9,5)	76.254 (13,3)	234.851 (8,4)	200.407 (2,7)	108.544 (7,4)
Dose 2 omologa, %	77,6	66,1	86,9	91,0	74,0	84,9	57,4
Dose 2 eterologa, %	0,2	0,1	0,1	0,1	<0,1	0,6	<0,1
Dose 2 non ricevuta, %	22,2	33,8	13,0	9,9	26,0	14,5	42,6
Giorni tra dose 1 e dose 2, mediana [IQR]	-	42 [28-42]	28 [28-28]	28 [28-28]	28 [28-29]	63 [57-77]	35 [35-35]
Pfizer (Comirnaty)							
Dose 1, n (%)	12.388.919 (60,5)	16.99.855 (69,4)	4.352.441 (69,1)	391.433 (68,1)	1875.374 (67,1)	34.80.150 (46,6)	981.099 (66,7)
Dose 2 omologa, %	78,8	81,3	81,8	93,7	67,4	81,8	71,8
Dose 2 eterologa, %	0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	<0,1
Dose 2 non ricevuta, %	21,2	18,7	18,2	6,3	32,6	17,8	28,2
Giorni tra dose 1 e dose 2, mediana [IQR]	-	42 [21-42]	21 [21-22]	21 [21-21]	21 [21-22]	74 [59-78]	35 [35-36]
Janssen (Janssen Covid-19 vaccine)							
Dose 1, n (%)	563.984 (2,7)	72.894 (3,0)	322.588 (5,1)	30.254 (5,3)	128.694 (4,6)	626 (0,0)	39.182 (2,7)
Dose 2 eterologa, %	0,4	<0,1	0,3	0,8	<0,1	75,2	1,6
Dose 2 non ricevuta, %	99,6	100	99,7	99,2	100	24,8	98,4
Vaccino sconosciuto	193.369 (0,9)	-	238 (<0,1)	-	-	255 (<0,1)	192.876 (13,1)

IQR: intervallo interquartile

Figura 2
Differenza dei tassi d'incidenza di miocardite stimati nelle finestre di rischio successive a ciascuna dose rispetto al baseline

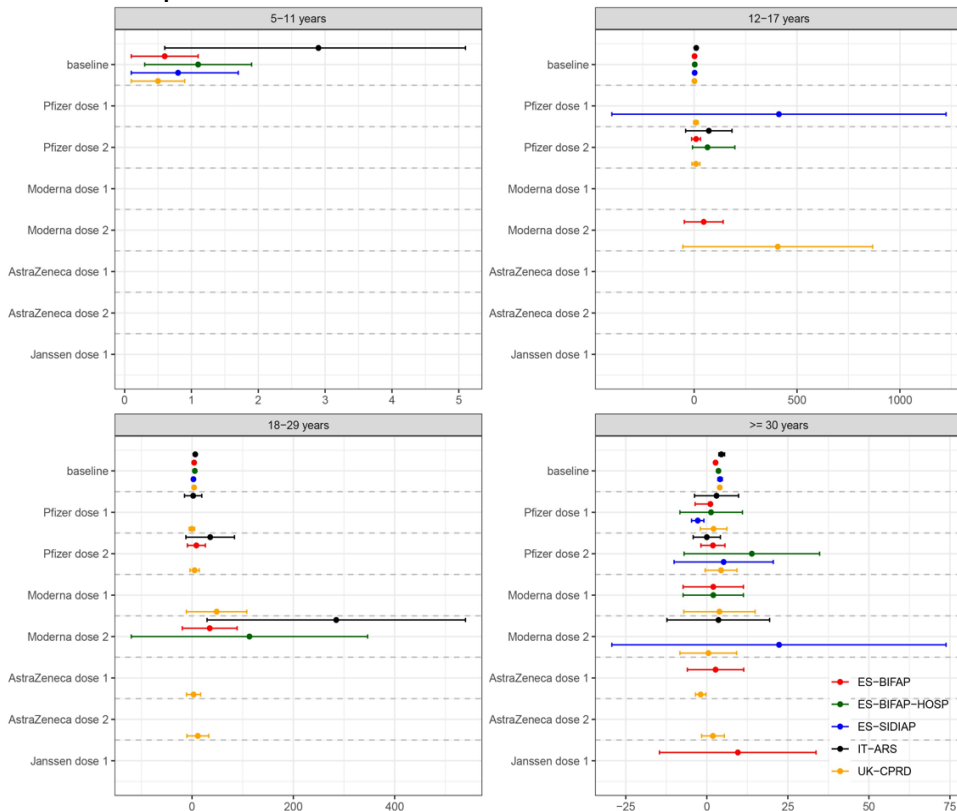


Figura 3

Differenza dei tassi d'incidenza di pericardite stimati nelle finestre di rischio successive a ciascuna dose rispetto al baseline

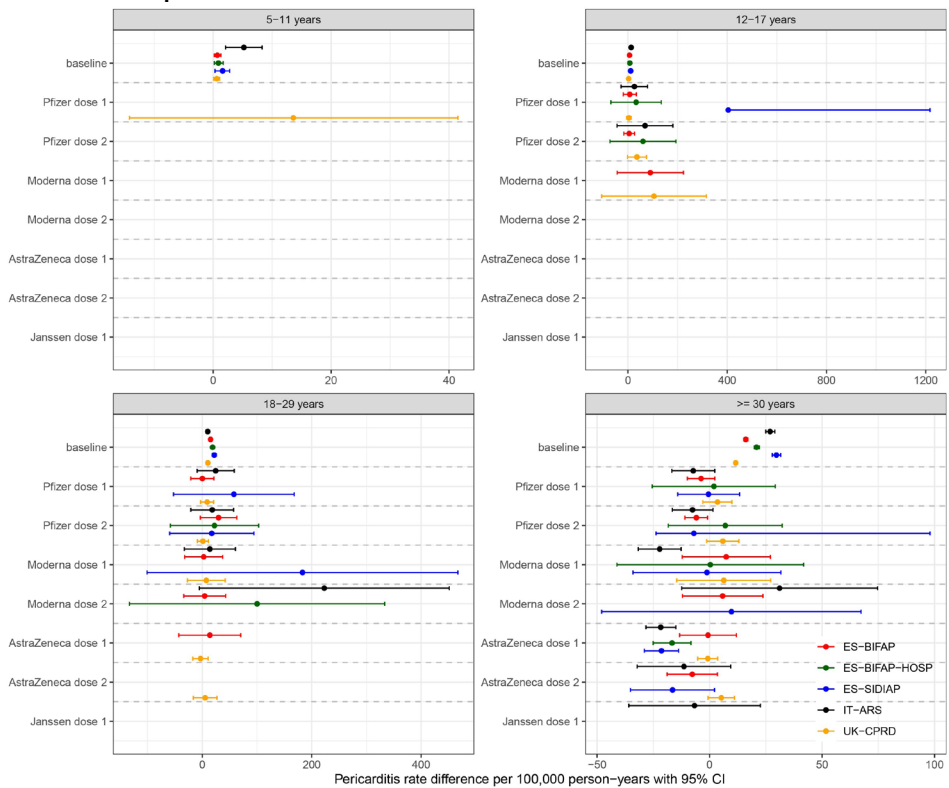


Figura adattata da "Bots et al. 2022. Myocarditis and pericarditis associated with SARS-CoV-2 vaccines: a population based descriptive cohort and a nested self-controlled risk interval study using electronic health care data from four European countries(8) especially in age- and sex-stratified analyses.Methods: Population-based cohort study with nested self-controlled risk interval (SCRI."

Negli individui di età 18-29 anni, l'incidenza di miocardite è risultata elevata rispetto al basale sia dopo la prima che la seconda dose di Pfizer sebbene in maniera non statisticamente significativa in nessuna delle singole fonti di dato considerate. Un aumento significativo del rischio di miocardite è stato osservato dopo la seconda dose del vaccino Moderna in IT-ARS (RD = 284,7, IC95% 29,6-539,9). Il rischio di miocardite è risultato essere elevato dopo ciascuna delle dosi di AstraZeneca in UK-CPRD, sebbene in maniera non statisticamente significativa. Nessun evento è stato osservato dopo la vaccinazione con Janssen (763 anni-persona) (Figura 2).

Nei soggetti di età ≥ 30 anni, il rischio di miocardite standardizzato per età era significativamente ridotto dopo la prima dose di AstraZeneca in IT-ARS (RD= -21,7

IC95% -28,3; -15,0), ES-BIFAP-HOSP (RD= -16,7 IC95% -25,1; -8,3) e ES-SIDIAP (RD= -2,8 IC95% -4,7; -0,9). Il rischio di pericardite era anche ridotto dopo la seconda dose di Pfizer in ES-BIFAP (RD= -5,9 IC95% -11,0; -0,9) e la prima con Moderna in IT-ARS (RD= -22,2 IC95% -31,7; -12,7). Il tasso di miocardite era di poco elevato, e in maniera eterogenea nelle diverse fonti di dato (**Figure 2**). In PHARMO il rischio di mio/pericardite era significativamente ridotto dopo la prima dose di Moderna (RD= -21,2 IC95% -23,5; -18,9) e la seconda dose di AstraZeneca (RD= -21,2, IC95% -23,5; -18,9) (risultati non riportati in questo report).

Self-controlled risk interval analyses

In totale, 2675 casi di mio/pericardite sono stati inclusi nell'analisi SCRCI, di cui quasi la metà provenivano da UK-CPRD (47%), e la maggior parte riguardavano il vaccino Pfizer (57%). In particolare, casi identificati in NL-PHARMO (n=115) non potevano essere distinti in miocardite e pericardite, rispettivamente. I risultati hanno mostrato una certa eterogeneità tra le fonti di dato (**Figura 4**). Le stime aggregate del rapporto dei tassi di rischio (IRRs) osservati rispettivamente nei periodi di controllo e nelle finestre di rischio sono state calcolate sulla base di tutte le fonti di dato partecipanti, esclusa ES-BIFAP-HOSP. I risultati ottenuti hanno indicato un aumento significativo del rischio di miocardite dopo la seconda dose con il vaccino Pfizer (IRR= 3,18 IC95% 1,65-6,12) e Moderna (IRR= 5,28 IC95% 1,68-16,6) (**Figura 4**). Un pattern simile è stato osservato per la seconda dose del vaccino AstraZeneca, sebbene le stime non siano risultate statisticamente significative (IRR= 2,42 IC95% 0,96-6,07). La stratificazione per età ha mostrato che l'effetto osservato per i vaccini Pfizer e Moderna era fondamentalmente riconducibile agli individui di età <30 (**Tabella 4**). In questa fascia d'età, il rischio di miocardite è risultato aumentare sia dopo la prima dose sia dopo la seconda dose del vaccino Pfizer (IRR= 3,30 IC95% 1,16-9,37; IRR= 7,78 IC95% 2,58-23,5, rispettivamente) come anche dopo la seconda dose del vaccino Moderna (IRR= 6,05, IC95% 1,09-33,5). Non c'è stato un aumento significativo del rischio di miocardite nei soggetti di età ≥30 anni. Per quanto riguarda la pericardite, non è stato evidenziato un aumento del rischio dopo la vaccinazione antiCOVID19 nella popolazione totale di studio. (**Tabella 4**). Un aumento del rischio è stato osservato limitatamente agli uomini di età <30 anni che avevano ricevuto una seconda dose del vaccino Pfizer. La stratificazione per sesso invece ha mostrato un rischio significativamente elevato soltanto per la miocardite in associazione alla seconda dose dei vaccini Pfizer e Moderna. Mentre il rischio di pericardite è risultato aumentato.

Figura 4

Risultati dell'analisi self-controlled risk intervals (SCRIs) circa il rischio di miocardite e pericardite successive a vaccinazione antiCOVID19

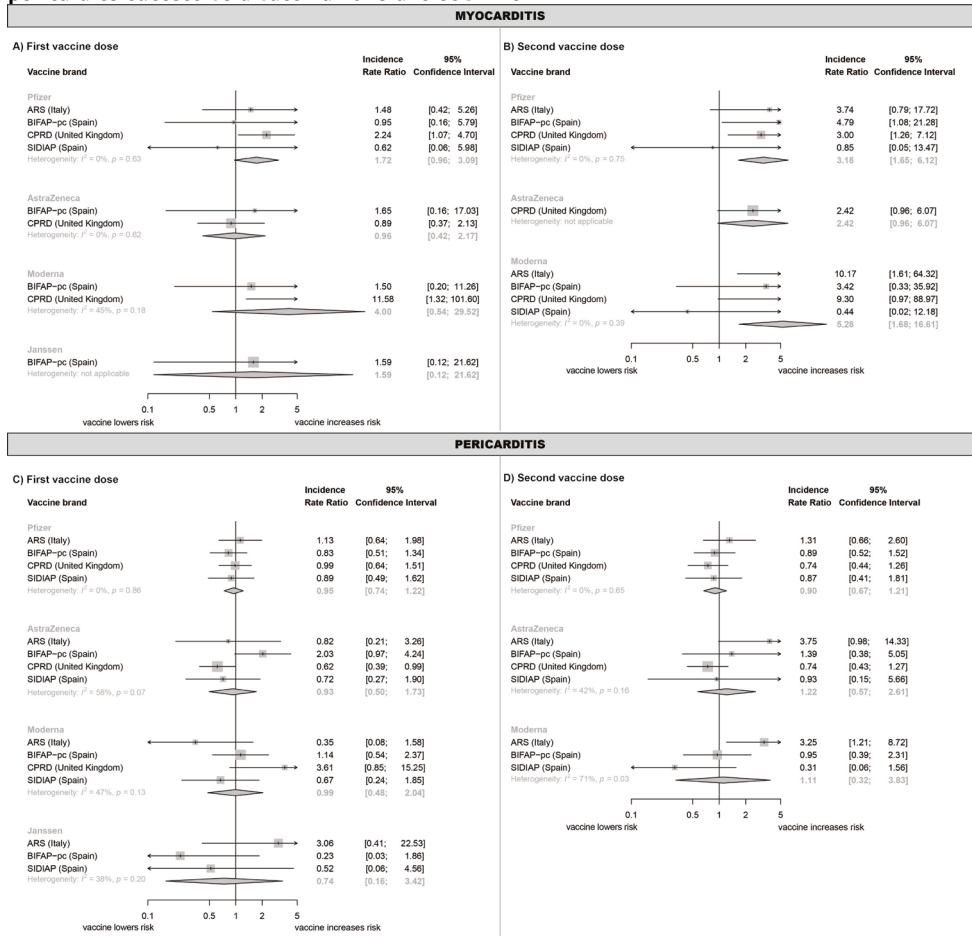


Figura adattata da "Bots et al. 2022. Myocarditis and pericarditis associated with SARS-CoV-2 vaccines: a population based descriptive cohort and a nested self-controlled risk interval study using electronic health care data from four European countries"(8) especially in age- and sex-stratified analyses.Methods: Population-based cohort study with nested self-controlled risk interval (SCRI).

Infine, non è stata osservata alcuna associazione tra la vaccinazione antiCOVID19 e I casi di peri/miocardite identificati in NL-PHARMO (risultati non presentati in questo report).

Sulla base dei risultati ottenuti, è stato stimato il numero di casi di peri/miocardite in eccesso per milione di soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Pertanto, per ogni milione di soggetti vaccinati con Pfizer potrebbero essersi verificati 32,3 (IC95% 10,6-87,0) casi di peri/miocardite in più rispetto ai non vaccinati e 33,7 (IC95% 3,8-153,0) per il vaccino Moderna(16).

Infine, sono state effettuate due analisi di sensibilità. Nella prima è stato testato l'utilizzo di finestre di rischio consecutive della durata di 7 giorni ciascuna. I risultati ottenuti hanno mostrato che il rischio di miocardite era massimo nei primi 7 giorni successivi la vaccinazione con Pfizer e Moderna e tra gli 8 e i 14 giorni dopo il vaccino AstraZeneca (risultati non mostrati in questo report). Escludendo i soggetti con precedente COVID19 non modificava significativamente il senso dei risultati ottenuti nell'analisi principale (risultati non mostrati in questo report).

In generale i risultati di questo studio appaiono in linea con quanto riportato da altri osservazionali (10,17,18) evidenziando un rischio di miocardite associato ai vaccini Pfizer e Moderna, particolarmente elevato negli adolescenti e giovani adulti, particolarmente di sesso maschile.

Il maggior punto di forza di questo studio è stata l'applicazione di due distinti approcci analitici. Il primo, rappresentato da un'analisi di coorte, ha permesso di quantificare il rischio assoluto di peri/miocardite durante le finestre di esposizione ai diversi vaccini disponibili, e relative dosi, rispetto a quello atteso in assenza di vaccinazione. In questo modo è stato possibile misurare la differenza di rischio assoluto permettendo così di fornire anche una stima del numero di casi di miocardite in eccesso potenzialmente causati dalla vaccinazione. Il secondo approccio, il SCRI, ha permesso di stimare il rischio relativo degli eventi d'interesse al netto delle caratteristiche di base dei soggetti in studio, misurate e non, che potevano rappresentare dei confondenti residui rispetto ai risultati ottenuti attraverso l'approccio di coorte.

Tabella 4

Rapporto dei tassi d'incidenza di miocardite e pericardite aggiustati per tempo di calendario: risultati dell'analisi self-controlled risk interval analysis (SCRIs) stratificati per tipo di vaccino, dose, età e sesso

	Miocardite		Pericardite	
	Prima dose IRR (CI95%)	Seconda dose IRR (CI95%)	Prima dose IRR (CI95%)	Seconda dose IRR (CI95%)
Intera popolazione di studio				
Controlli	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Pfizer	1,72 (0,96-3,09)	3,18 (1,65-6,12)	0,95 (0,74-1,22)	0,90 (0,67-1,21)
AstraZeneca	0,96 (0,42-2,17)	2,42 (0,96-6,07)	0,93 (0,50-1,73)	1,22 (0,57-2,61)
Moderna	4,00 (0,54-29,5)	5,28 (1,68-16,6)	0,99 (0,48-2,04)	1,11 (0,32-3,83)
Janssen	1,59 (0,12-21,6)	3,18 (1,65-6,12)	0,74 (0,16-3,42)	0,90 (0,67-1,21)
12-29 anni				
Controlli	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Pfizer	3,30 (1,16-9,37)	7,78 (2,58-23,5)	1,73 (0,98-3,05)	1,74 (0,98-3,08)
AstraZeneca	0,32 (0,04-2,63)	0,72 (0,14-3,69)	1,14 (0,27-4,81)	1,55 (0,41-5,87)
Moderna	3,49 (0,59-20,5)	6,05 (1,09-33,5)	1,84 (0,74-4,58)	0,48 (0,05-4,18)
Janssen	-	-	-	-
≥ 30 anni				
Controlli	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Pfizer	0,90 (0,43-1,89)	1,34 (0,70-2,59)	0,75 (0,57-0,98)	0,67 (0,49-0,91)
AstraZeneca	0,82 (0,35-1,91)	1,92 (0,79-4,68)	0,83 (0,46-1,50)	0,88 (0,51-1,52)
Moderna	0,68 (0,05-9,01)	0,26 (0,04-1,76)	0,72 (0,22-2,38)	0,81 (0,42-1,54)
Janssen	0,88 (0,07-11,7)	-	0,63 (0,16-2,53)	-
Donne				
Controlli	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Pfizer	1,03 (0,43-2,48)	1,54 (0,67-3,58)	0,82 (0,59-1,15)	0,69 (0,47-1,00)
AstraZeneca	0,17 (0,02-1,34)	1,29 (0,45-3,68)	0,98 (0,44-2,19)	1,19 (0,51-2,77)
Moderna	-	-	0,33 (0,11-0,96)	0,83 (0,36-1,94)
Janssen	-	-	-	-
Uomini				
Controlli	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Pfizer	1,90 (0,98-3,67)	2,78 (1,53-5,07)	1,02 (0,70-1,50)	1,06 (0,79-1,43)
AstraZeneca	1,19 (0,52-2,74)	1,91 (0,81-4,51)	0,88 (0,58-1,35)	1,08 (0,69-1,71)
Moderna	2,86 (0,63-13,1)	5,80 (1,62-20,7)	1,75 (0,96-3,19)	1,51 (0,48-4,75)
Janssen	1,24 (0,10-15,7)	-	1,70 (0,33-8,63)	-

IC: intervalli di confidenza, IRR: incidence rate ratio. I valori di IRR sono stati aggiustati per tempo di calendario considerando finestre di 30 giorni.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Il rischio di miocardite è risultato aumentare nei soggetti di età <30 anni sia dopo la prima sia dopo la seconda dose di vaccino Pfizer sia dopo la seconda dose di vaccino Moderna. Anche la seconda dose con AstraZeneca potrebbe avere avuto un effetto sul rischio di miocardite. L'incidenza assoluta è risultata comunque bassa con un eccesso di 30-35 casi circa di miocardite per milione di vaccinati, supportando quindi la decisione di EMA di considerare i benefici della vaccinazione antiCOVID19 superiori al rischio di miocardite nei soggetti giovani(3).

Riferimenti bibliografici

1. Gini R, et al. Monitoraggio tempestivo dei vaccini COVID-19. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa). In.
2. Vaccines monitoring Collaboration for Europe. vac4eu.org.
3. EMA. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis pericarditis [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citato 17 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>
4. Miocardite - Disturbi cardiaci e dei vasi sanguigni [Internet]. Manuale MSD, versione per i pazienti. [citato 28 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/pericardiopatia-e-miocardite/miocardite>
5. Pericardite acuta - Disturbi cardiaci e dei vasi sanguigni [Internet]. Manuale MSD, versione per i pazienti. [citato 28 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/pericardiopatia-e-miocardite/pericardite-acuta?query=pericardite>
6. Kracalik I, Oster ME, Broder KR, Cortese MM, Glover M, Shields K, et al. Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 1 novembre 2022;6(11):788–98.
7. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 25 gennaio 2022;327(4):331–40.
8. Bots SH, Riera-Arnau J, Belitser SV, Messina D, Aragón M, Alsina E, et al. Myocarditis and pericarditis associated with SARS-CoV-2 vaccines: A population-based descriptive cohort and a nested self-controlled risk interval study using electronic health care data from four European countries. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [citato 29 novembre 2022];13. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.1038043>
9. Baker MA, Lieu TA, Li L, Hua W, Qiang Y, Kawai AT, et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol*. 15 aprile 2015;181(8):608–18.

10. Vu SL, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. novembre 2022;70:S262.
11. Willame C, Dodd C, Gini R, Durán C, Thomsen R, Wang L, et al. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines [Internet]. Zenodo; 2021 ago [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://zenodo.org/record/5255870>
12. 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*. gennaio 2022;111(1):321–31.
13. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. novembre 2019;22(4):153–60.
14. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR) - PubMed [Internet]. [citato 17 novembre 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296988/>
15. S.H. Bots et al. Myocarditis and pericarditis associated with SARS-CoV-2 vaccines: a populationbased descriptive cohort and a nested self-controlled risk interval study using electronic health care data from four European countries.
16. Drug safety studies and measures of effect using the self-controlled case series design - PubMed [Internet]. [citato 18 novembre 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22915354/>
17. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection | Nature Medicine [Internet]. [citato 21 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01630-0>
18. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2 dicembre 2021;385(23):2132–9.

APPENDICE

Tabella 1a

Codici diagnostici utilizzati per l'identificazione di miocardite e pericardite

Event	Dictionary	Codes
Miocardite	ICD9	"422","422,91","422,93","422.0","422.9","422.90","422.99","429.0"
	ICD10	"I40","I41","I51.4","I40.1","I40.8","I40.9"
	READ	"G52..","G520.","G520z","G52y.","G52y0","G52yz","G52z.","G5y0.","Gyu5F","Gyu-5G","Gyu5H","Gyu5J","Gyu5K","Gyu5L","X779D","XaDyL","G52..","G520z","G52y.","G52y2","G52y7","G52yz","G5y0.","Gyu5F","Gyu5H","Gyu5J","Gyu5K","Gyu5L"
	ICPC	"K70"
	ICPC2P	"K70002"
	SNOMED	"155336004","155380004","194942007","194951004","194952006","194953001","194954007","194955008","194960007","194961006","195119007","195568002","195569005","195570006","195571005","195572003","195573008","251060004","266238009","31993003","37925008","45093008","45124100000000000000","46701001","488007","50920009","91025000","11176009","155380004","194942007","194951004","194952006","194953001","194955008","194960007","194961006","195119007","195568002","195569005","195570006","195571005","195572003","195573008","22653005","251060004","266238009","31993003","45093008","46701001","488007","50920009","723863003","89141000","91025000"
	ICD9	"420.90","420.99","423.2","420","420.90","420.99","423.2","420.99","423","423.3","423.9"
	ICD10	"I30","I30.8","I30.9","I32","I32.0","I32.1","I32.8","A18.84","I30","I30.1","I30.8","I30.9","I31.9","I32","I31","I31.9","I30.1","I31","I31.4","I31.9"
	READ	"24C..","24CA.","A17y2","G5003","G50z0","G50z2","G50z3","G-50z4","G50zz","G532.","G5321","G532z","G53yz","Gyu50","Gyu52","Gyu53","Gyu54","G50z5","G53.." ,"G53z."
	ICPC	-
ICPC2	"K70003","K84010"	
Pericardite	SNOMED	"D-7484","F-74750","M-40000","M-46000","140297001","140300006","14455008","155333007","155340008","15555002","163083006","163086003","173574009","194902002","194908003","194914005","194916007","194917003","194918008","194919000","194920006","194968000","194969008","194974000","195552008","195554009","195555005","195556006","19880000","23627006","2554006","266236008","301124004","3238004","39517008","5836005","67256000","7036007","7607008","85598007","140300006","14455008","15555002","163083006","163086003","173574009","17668000","177291008","194908003","194914005","194916007","194917003","194918008","194920006","194969008","195552008","195554009","195555005","195556006","233881003","233883000","23627006","2554006","266235007","266236008","301124004","3238004","37715009","39517008","40959008","41739008","5836005","67256000","70189005","7036007","7607008","81376009","85598007","86504008","D-7480","F-70330","NO-CODE","155337008","155341007","194919000","194962004","194975004","22167000","25503004","266240004","266295005","35304003","55855009","155337008","194962004","22167000","25503004","266240004","35304003","373945007","55855009"

Tabella 1a (segue)

Event	Dictionary	Codes
	ICD9	"420","422","422.0","422.9","422.90","422.91","422.93","422.99","423.2","429.0","423.9"
	ICD10	"I30","I32","I40","I41","I51.4","I40.1","I40.8","I40.9"
	READ	"G50z0","G50zz","G52..","G520.","G520z","G52y.","G52y0","G52yz","G52z." "G532.","G532z","G5y0","Gyu50","Gyu52","Gyu53","Gyu54","Gyu5F","G- yu5G","Gyu5H","Gyu5J","Gyu5K","Gyu5L","X201j","X779D","XE0Up","Xa- DyL","G50..","G52..","G520z","G52y.","G52y2","G52y7","G52yz","G5y0." "Gy u50","Gyu52","Gyu53","Gyu54","Gyu5F","Gyu5H","Gyu5J","Gyu5K","Gyu5L", "X201i","G53.."
	ICPC	"K70"
	ICPC2	"K70002","K70003","K84010"
Mio-/pericar- dite	SNOMED	"155333007","155336004","155340008","155380004","15555002","194902002"," 194903007","194905000","194906004","194907008","194908003","194909006"," 194910001","194914005","194916007","194917003","194918008","194920006"," 194942007","194951004","194952006","194953001","194954007","194955008"," 194960007","194961006","194969008","195119007","195552008","195554009"," 195555005","195556006","195568002","195569005","195570006","195571005"," 195572003","195573008","233883000","233885007","251060004","266235007"," 266238009","31993003","3238004","37715009","37925008","45093008","451241 0000000000000","46701001","488007","50920009","70189005","85598007","91 025000","11176009","155380004","15555002","17668000","177291008","194914 005","194920006","194942007","194951004","194952006","194953001","194955 008","194960007","194961006","194969008","195119007","195552008","195554 009","195555005","195556006","195568002","195569005","195570006","195571 005","195572003","195573008","22653005","233881003","251060004","2662380 09","31993003","3238004","40959008","41739008","45093008","46701001","488 007","50920009","723863003","81376009","85598007","86504008","89141000"," 91025000","155341007","194964003","194965002","194970009","22167000","2 3412002","23627006","266295005","35304003","373945007","37980001","39117 9008","42653000","55855009","57231008","60254004","842701000000106","855 98007","55855009"

UTILIZZO DI FARMACI TRA LE DONNE IN GRAVIDANZA CON E SENZA COVID (PROGETTO CONSIGN)

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Giorgio Limoncella, Olga Paoletti, Anna Girardi, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze

Eimir Hurley, Hedvig Nordeng - PharmacoEpidemiology and Drug Safety Research Group, Facoltà di Matematica e scienze naturali, Università di Oslo, Norvegia

Miriam Sturkenboom - University Medical Center, Utrecht, Paesi Bassi

DOMANDA

Quale è stato l'utilizzo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza covid durante il primo anno di pandemia?

CONTESTO DELLA DOMANDA

A causa della pandemia da SARS-CoV-2 tutt'ora in corso, un gran numero di donne in gravidanza sono state, e saranno, infettate dal virus e, in alcuni casi, saranno trattate per le manifestazioni cliniche del COVID-19 e le sue complicanze. La conoscenza degli effetti sulla salute sia delle gestanti che dei nascituri derivanti dall'esposizione a farmaci per il trattamento del COVID19 resta ancora limitata, ed era particolarmente scarsa nei primi anni della pandemia.

Per questi motivi, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha deciso nel 2020 di finanziare il progetto CONSIGN – Covid-19 infectiOn aNd medicineS In pregnancy - (contratto quadro di attuazione n. EMA//28/PE, lotto 4) con l'obiettivo di generare evidenze circa l'utilizzo dei farmaci in gravidanza durante la pandemia, sia nelle donne affette da COVID-19 sia in quelle sane, attraverso l'utilizzo di diverse fonti di dati sanitari presenti sul territorio europeo(1).

Nello specifico, il progetto, che è oggi nelle sue fasi finali, si poneva tre obiettivi principali: 1) stimare la prevalenza d'uso dei farmaci nelle donne in età fertile, confrontata tra donne in gravidanza con e senza COVID19 (per trimestre di gravidanza), e tra donne con COVID19 in gravidanza e non in gravidanza; 2) descrivere la severità e gli esiti clinici del COVID19 nelle donne in gravidanza in base al trattamento ricevuto durante la gravidanza, e confrontare le stime ottenute con quanto osservato nelle donne in età fertile non in gravidanza e positive al COVID19; 3) misurare e confrontare la frequenza di esiti avversi a carico delle madre e del nascituro nelle donne in gravidanza con e senza COVID19 esposte a farmaci.

Le evidenze fornite dal progetto CONSIGN permetteranno all'EMA e alle altre agenzie regolatorie di disporre di informazioni circa l'impatto dell'uso dei farmaci utilizzati per COVID-19 in gravidanza sulla salute sia delle gestanti sia dei nascituri. In

questo modo le agenzie regolatorie saranno facilitate nel proprio compito di valutare l'appropriatezza d'uso dei farmaci in gravidanza, nonché l'appropriatezza di eventuali misure di minimizzazione del rischio correlato all'uso dei farmaci in gravidanza.

Per il raggiungimento di tali obiettivi il progetto si avvale della collaborazione di oltre trenta ricercatori internazionali e dell'utilizzo di nove fonti di dati sanitari da otto diversi paesi europei, ovvero Regno Unito, Spagna, Francia, Germania, Danimarca, Italia, Norvegia, Spagna, Svezia. Tali fonti di dato sono tra loro eterogenee e comprendono anche dati elettroniche come quelle di medicina generale, amministrativo-sanitarie o talvolta in grado di agganciare informazioni da registri elettronici di diverse natura.

Questa scheda rappresenta un focus sulle evidenze generate dal progetto CONSIGN riportate nell'interim report 1 già consegnato all'EMA(2). La scheda riporta i soli dati toscani e si incentra su un aspetto del primo dei tre obiettivi del progetto(1), ovvero la stima della prevalenza d'uso dei farmaci, per età e trimestre di gestazione, nelle donne in gravidanza positive al COVID19, e il confronto dei dati ottenuti con quelli osservati nelle donne in gravidanza non positive al COVID19 per età e trimestre di gravidanza. Abbiamo inoltre comparato alcuni risultati di CONSIGN con i risultati del più recente rapporto Osmed sull'uso dei farmaci in gravidanza(2,3).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

All'interno di uno studio multi-database basato su un'architettura distribuita che ha visto partecipare 5 fonti di dato da 4 diversi stati europei, l'unità di farmacoepidemiologia dell'Agenzia regionale di sanità della Toscana (ARS) è stata responsabile dell'analisi dei flussi amministrativi regionali toscani in cui vengono registrate tutte le prestazioni sanitarie erogate a carico della Servizio Sanitario Regionale toscano. In particolare, per questo studio è stata utilizzata l'anagrafe regionale degli assistibili, le schede di dimissione ospedaliera (SDO), le prestazioni specialistiche e le procedure diagnostiche ambulatoriali (SPA), il registro delle cause di esenzione (EXE), l'assistenza farmaceutica territoriale (SPF), i farmaci ad erogazione diretta (FED) e per conto (DPC), i registri degli aborti spontanei (AS) e delle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) e registro COVID.

La coorte di studio era costituita da donne di età compresa tra 12 e 55 anni che risultavano essere in gravidanza all'inizio della diffusione della pandemia in Europa (stabilita convenzionalmente al 1 marzo 2020) e da coloro che iniziavano la gravidanza successivamente a questa data. Ciascuna donna poteva contribuire allo studio con le informazioni riguardanti una o più gravidanze. Le donne con meno di un anno di osservazione nella banca dati prima dell'inizio della gravidanza sono state escluse dallo studio.

Le analisi sono state condotte a livello di trimestre di gravidanza, data l'importanza rispetto la prescrizione e l'utilizzo dei farmaci. Pertanto, ciascuna donna poteva contribuire con più di una gravidanza e più di un trimestre. Solo i trimestri che si

sovrapponevano, anche parzialmente con la pandemia sono stati considerati nello studio: il trimestre doveva concludersi dopo l'1 marzo 2020 e prima del 31 marzo 2021, data di fine della disponibilità dei dati al momento dello studio. Nei trimestri inclusi perché a cavallo dell'inizio della pandemia sono stati considerati per l'analisi i farmaci utilizzati durante l'intero trimestre.

La data d'inizio della gravidanza è stata definita come il primo giorno stimato dell'ultimo ciclo mestruale (LMP - last menstrual period); la fine della gravidanza invece corrispondeva alla data del parto o dell'aborto (elettivo/spontaneo). Le date d'inizio e fine gravidanza sono state definite sulla base delle informazioni disponibili nei vari registri elettronici a disposizione(4).

In particolare, l'unità di farmacoepidemiologia di ARS ha applicato un metodo innovativo d'identificazione delle gravidanze il cui sviluppo era stato iniziato in un precedente progetto internazionale sull'uso dei farmaci in gravidanza, il progetto ConcePTION(5). Il grande valore aggiunto dell'applicazione di tale algoritmo è stato quello di permettere l'identificazione delle gravidanze in corso e quelle con esito sconosciuto, censurate alla fine del trimestre, fino al 31 marzo 2021: includere solo le gravidanze concluse a quella data avrebbe consentito di studiare un numero estremamente ridotto di gravidanze riducendo così la tempestività dell'informazione.

La durata di ciascun trimestre di gravidanza è stata definita secondo la definizione dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):

- I° trimestre: da LMP fino al primo evento tra il giorno 98 dopo LMP oppure termine della gravidanza,
- II° trimestre: dal giorno 98 dopo LMP al primo evento tra il giorno 196 dopo LMP oppure termine della gravidanza,
- III° trimestre: dal giorno 196 dopo LMP fino alla fine della gravidanza.

Per ciascun record di dispensazione di farmaci osservato, è stato assunto che il giorno di dispensazione corrispondesse al giorno di inizio dell'utilizzo del farmaco stesso. Di seguito sono elencati i farmaci d'interesse raggruppati secondo la classificazione ATC (II° livello): Antiipertensivi (C02, C03, C04, C07, C08 and/or C09), Antitrombotici (B01), Antivirali (J05), Antibatterici (J01), Antimicotici (J02), Antimicobatterici (J04), Sieri immune e immunoglobuline (J06), Vaccini (J07), Analgesici (N02), Psicolettici (N05), Psicoanalettici (N06), Antidibetici (A10), Corticosteroidi (H02), Immunostimolanti (L03), Immunosoppressori (L04), Anti-infiammatori (M01), Preparazioni nasali (R01), Farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree (R03), Farmaci per tosse e raffreddore (R05).

Sono state considerate due fasce d'età, 12-34 e 35-55 anni, calcolate in corrispondenza alla data d'inizio della gravidanza(6). In linea un altro progetto Europeo, il progetto ACCESS, è stata definita una lista di comorbidità associate ad un maggior rischio di

malattia grave da COVID19(7) (vedi Appendice del documento (2) Tabella 1a) basata sulle evidenze scientifiche disponibili sulle pagine web dello US Centres for Disease Control and Prevention (CDC, accesso luglio 2020). I pazienti sono stati inclusi nella categoria a rischio se risultavano avere almeno una delle comorbidità identificate durante l'anno precedente all'entrata nella coorte di studio.

La prevalenza d'uso dei farmaci d'interesse è stata analizzata per trimestre di gravidanza e positività al COVID19:

- Analisi 1. Prevalenza d'uso nelle donne senza COVID19 né nel trimestre d'interesse né in precedenza durante la gravidanza,
- Analisi 2: Prevalenza d'uso nel trimestre in cui la donna era risultata positiva al COVID19.
- Analisi 3: Prevalenza d'uso nel trimestre successivo a quello in cui la donna era risultata positiva al COVID19.

In ciascuna analisi, il denominatore era costituito da tutte le donne nel trimestre d'interesse e il numeratore corrispondeva alle donne con almeno una dispensazione del farmaco d'interesse durante lo stesso trimestre. I risultati sono stati stratificati per fascia d'età, presenza di almeno un fattore di rischio, mese di calendario dell'infezione da COVID-19.

Sono state identificate un totale di 43.066 gravidanze di cui il 23,2% aveva almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di malattia grave da COVID19 registrato durante l'anno precedente l'inizio della gravidanza. Il 60,3% delle gravidanze identificate, aveva un'età inferiore ai 34 anni mentre l'1,7% aveva contratto l'infezione da SarsCov-2 durante la gravidanza.

Nell'ultimo Rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in gravidanza (3) a cui ha partecipato anche la regione Toscana, sono state identificate 46.725 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni che avevano concluso la gravidanza in Toscana tra l'1° aprile 2016 e il 31 marzo 2018. Diversamente dal presente studio, il rapporto Osmed ha utilizzato come strategia d'identificazione i soli certificati di assistenza al parto (CAP) escludendo perciò tutte quelle gravidanze che durante lo studio erano ancora in corso, o si erano concluse con un esito che non dava luogo alla registrazione nel CAP. Per questa ragione, nonostante un periodo di reclutamento doppio rispetto a quello del presente studio, il Rapporto Osmed ha identificato in Toscana un numero di gravidanze di poco superiore. In questa coorte la percentuale di donne con età minore di 34 anni era simile (62,5%) (3).

In **Tabella 1** è riportato il numero di trimestri totali inclusi nelle successive analisi, per stato di positività a COVID19.

Tabella 1
Numero di trimestri di gravidanza inclusi in ciascuna delle tre analisi

	No positività a COVID19 né durante il trimestre d'interesse né in precedenza nella gravidanza	Trimestre con il primo record di positività a COVID19	Trimestre successivo al trimestre con positività a COVID19
Trimestri inclusi nell'analisi	82.821	722	237
Trimestre 1	24.623	191	NA
Trimestre 2	27.311	217	93
Trimestre 3	30.887	314	144

Le 43.066 gravidanze identificate corrispondevano a 82.821 trimestri inclusi nello studio, di cui circa il 20% riguardava donne con almeno un fattore di rischio per sviluppare un quadro clinico grave da COVID19 (**Tabella 2**).

Tabella 2
Caratteristiche dei trimestri di gravidanza con e senza positività a COVID19

	Trimestri senza alcun record di positività a COVID-19 né durante il trimestre d'interesse né precedentemente durante la gravidanza	Trimestri in cui è stato osservato il primo record di positività a COVID-19
	N (%)	N (%)
Età all'inizio della gravidanza		
12-34 anni	50.634 (61,1%)	476 (65,9%)
35-55 anni	32.187 (38,9%)	246 (34,1%)
Condizione di rischio	19.152 (23,1%)	158 (21,9%)
Totale	82.821	722

I farmaci maggiormente utilizzati nei trimestri non esposti a COVID 19 né nel trimestre d'interesse né in precedenza in gravidanza (i.e. analisi I) sono stati gli antibatterici (Tabella 3) con una prevalenza d'uso nel I°, II° e III° trimestre di 12,1 (11,7-12,5), 9,1 (8,7-9,4), 6,9% (6,6-7,2), rispettivamente. Nel rapporto Osmed erano stati riportati valori sovrapponibili per quanto riguarda il I° trimestre di gravidanza, ma erano stati indicati valori superiori nei trimestri successivi (I° trimestre=11,3; II° trimestre=12,6; III° trimestre=10,8). Nel presente studio, la prevalenza d'uso osservata per questi farmaci è risultata aumentare nei trimestri di positività (i.e. analisi II), sebbene non in maniera statisticamente significativa. Questo

utilizzo è compatibile con il trattamento di possibili sovrainfezioni batteriche nelle donne in gravidanza positive al COVID19, sebbene non sia possibile escludere un uso inappropriato degli antibiotici finalizzato al trattamento del COVID19 stesso, fenomeno ampiamente documentato in Italia particolarmente riguardo l'azitromicina(8-10). Nei trimestri successivi a quelli di positività (analisi III), invece, il consumo di antibatterici è risultato diminuire in maniera statisticamente significativa, probabilmente a causa di una maggiore attenzione sia alla prevenzione delle malattie infettive sia all'uso non strettamente necessario degli antibatterici stessi.

Per gli antitrombotici ed i corticosteroidi è stato osservato un aumento di circa tre volte nei trimestri di positività rispetto ai trimestri senza COVID19 né nel trimestre d'interesse né in precedenza in gravidanza. Ciò è da ascrivere probabilmente all'uso di alcuni farmaci appartenenti a queste classe nel trattamento del COVID19, sebbene l'AIFA ne raccomandasse l'uso fondamentalmente nei pazienti gravi e ospedalizzati(11). In particolare l'utilizzo di corticosteroidi nei trimestri non esposti a COVID19 (I° trimestre=2,4 (2,2-2,6); II° trimestre=1,7 (1,6-1,9); III° trimestre=1,8 (1,7-2,0) è risultato sovrapponibile a quanto riportato da OsMed (I° trimestre=2,3; II° trimestre=1,4 (1,6-1,9); III° trimestre=1,7 (1,7-2,0))(3).

In accordo con le raccomandazioni generali sulle vaccinazioni in gravidanza(12), in tutte e tre le analisi effettuate si è osservato un trend di crescita della prevalenza d'uso dei vaccini attraverso i trimestri di gravidanza. In particolare, i vaccini sono stati la categoria con la maggiore prevalenza d'uso nel terzo trimestre in ciascuna delle tre analisi effettuate, con un picco della prevalenza d'uso pari al 35,4% (IC95%: 30,1-40,6) nell'analisi dei trimestri con prima positività a COVID19.

L'utilizzo di psicoanalettici, farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree, antidiabetici, antiipertensivi è stato più limitato rispetto alle classe di farmaci precedentemente discusse, e senza mostrare cambiamenti rilevanti nei trimestri con e senza COVID19 risultando in linea con quanto riportato in precedenza tra le donne in gravidanza in Toscana (3).

È certamente necessario sottolineare che i risultati presentati qui descrivono l'utilizzo dei soli farmaci dispensabili con prescrizione medica a carico del Servizio Sanitario Regionale Toscano e dispensati a pazienti non ospedalizzati. Pertanto, la prevalenza d'uso di alcune categorie in cui rientrano prevalentemente farmaci non rimborsabili, come preparazioni nasali, antimicobatterici, immunostimolanti e farmaci per il trattamento di tosse e raffreddore, è da ritenersi significativamente sottostimata. Inoltre, i farmaci considerati in queste analisi erano destinati a pazienti non ospedalizzate, per cui i risultati presentati qui non riflettono l'utilizzo dei farmaci per il trattamento di casi di COVID19 più gravi.

Tabella 3
Prevalenza d'uso dei farmaci* per trimestre di gravidanza e stato di positività al COVID-19

	Analisi I			Analisi II			Analisi III		
	Nessun record di positività a COVID-19 né durante il trimestre d'interesse né precedentemente in gravidanza								
	Primo trimestre	Secondo trimestre	Terzo trimestre	Primo trimestre	Secondo trimestre	Terzo trimestre	Primo trimestre	Secondo trimestre	Terzo trimestre
Antibatterici	12,1 (11,7-12,5)	9,1 (8,7-9,4)	6,9 (6,6-7,2)	14,1 (9,2-19,1)	13,4 (8,8-17,9)	9,2 (6,0-12,4)	3,2 (0,0-6,8)	4,2 (0,9-7,4)	
Antitrombotici	6,7 (6,4-7,1)	5,9 (5,6-6,2)	4,3 (4,0-4,5)	13,6 (8,7-18,5)	16,1 (11,2-21,0)	15,9 (11,9-20,0)	5,4 (0,8-10,0)	9,7 (4,9-14,6)	
Vaccini	4,8 (4,5-5,0)	9,1 (8,8-9,4)	25,0 (24,5-25,4)	7,3 (3,6-11,0)	17,1 (12,0-22,1)	35,4 (30,1-40,6)	7,5 (2,2-12,9)	32,6 (25,0-40,3)	
Corticosteroidi	2,4 (2,2-2,6)	1,7 (1,6-1,9)	1,8 (1,7-2,0)	6,8 (3,2-10,4)	6,5 (3,2-9,7)	2,2 (0,6-3,9)	1,1 (0,0-3,2)	2,1 (0,0-4,4)	
Psicoanalitici	1,9 (1,7-2,1)	1,6 (1,4-1,7)	1,6 (1,5-1,7)	1,0 (0,0-2,5)	0,9 (0,0-2,2)	1,0 (0,0-2,0)	2,2 (0,0-5,1)	0,7 (0,0-2,1)	
Malattie ostruttive aeree	1,9 (1,7-2,0)	1,8 (1,6-1,9)	1,5 (1,3-1,6)	3,1 (0,7-5,6)	0,5 (0,0-1,4)	1,3 (0,0-2,5)	1,1 (0,0-3,2)	2,1 (0,0-4,4)	
Antidiabetici	1,1 (0,9-1,2)	1,6 (1,5-1,8)	2,6 (2,4-2,7)	1,6 (0,0-3,3)	1,4 (0,0-2,9)	3,2 (1,2-5,1)	1,1 (0,0-3,2)	2,1 (0,0-4,4)	
Antiinfiammat.	1,0 (0,9-1,1)	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	1,6 (0,0-3,3)	0,9 (0,0-2,2)	0,3 (0,0-0,9)	0	0	
Antipertensivi	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	1,2 (1,0-1,3)	1,6 (0,0-3,3)	0,5 (0,0-1,4)	1,9 (0,4-3,4)	0	1,4 (0,0-3,3)	
Analgesici	0,6 (0,5-0,7)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,3-0,4)	0,5 (0,0-1,5)	0	0,3 (0,0-0,9)	0	0	
Antimicotici	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,2 (0,2-0,3)	0	0,5 (0,0-1,4)	0,3 (0,0-0,9)	0	0	
Psicolettici	0,3 (0,3-0,4)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,3)	0,5 (0,0-1,5)	0	1,0 (0,0-2,0)	1,1 (0,0-3,2)	0	
Sieri immuni e immunoglobul.	0,2 (0,1-0,2)	0,4 (0,4-0,5)	0,9 (0,8-1,0)	0	0	1,0 (0,0-2,0)	1,1 (0,0-3,2)	0,7 (0,0-2,1)	
Antivirali	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,2-0,3)	0,5 (0,0-1,5)	0	0,3 (0,0-0,9)	1,1 (0,0-3,2)	0	
Immunosoppr.	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0	0	0	0	0	
Immunostimolanti	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)	0	0	0	0	0	
Preparazioni nasali	0,1 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,1)	0	0	0	0	0	
Antimicobatter.	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0	0	0	0	0	
Tosse e raffreddore	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)	0	0	0	0	0	

* Antipertensivi (C02, C03, C04, C07, C08 and/or C09), Antitrombotici (B01), Antivirali (J05), Antibatterici (J01), Antimicotici (J02), Antimicobatterici (J04), Sieri immuni e immunoglobuline (J06), Vaccini (J07), Analgesici (N02), Psicolettici (N05), Psicoanalitici (N06), Antidiabetici (A10), Corticosteroidi (H02), Corticosteroidi (H03), Immunosoppressori (L04), Anti-infiammatori (M01), Preparazioni nasali (R01), Farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree (R03), Farmaci per tosse e raffreddore (R05).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante il primo anno di pandemia i farmaci più utilizzati nelle donne in gravidanza sono stati gli antibatterici, gli antitrombotici, i vaccini e i corticosteroidi. La prevalenza d'uso di questi farmaci è stata tendenzialmente maggiore nei trimestri esposti a COVID19 rispetto a quelli non esposti.

Riferimenti bibliografici

1. EMA. COVID-19: EMA sets up infrastructure for real-world monitoring of treatments and vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citato 28 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-sets-infrastructure-real-world-monitoring-treatments-vaccines>
2. Hurley E, Sturkenboom M, Poblador-Plou B, Sanfelix-Gimeno G, Sanchez F, Hurtado I, et al. COVID-19 infection and medicines in pregnancy – a multinational registry based study Medication use in pregnant women with COVID-19: an interim report [Internet]. Zenodo; 2021 nov [citato 28 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://zenodo.org/record/5775644>
3. L'uso dei Farmaci in gravidanza - Rapporto nazionale [Internet]. [citato 1 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-uso-dei-farmaci-in-gravidanza-rapporto-nazionale>
4. Matcho A, Ryan P, Fife D, Gifkins D, Knoll C, Friedman A. Inferring pregnancy episodes and outcomes within a network of observational databases. PLoS One. 2018;13(2):e0192033.
5. ConcePTION [Internet]. [citato 28 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.imi-conception.eu/>
6. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(10):e0186287.
7. Willame C, Dodd C, Gini R, Durán C, Thomsen R, Wang L, et al. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines [Internet]. Zenodo; 2021 ago [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://zenodo.org/record/5255870>
8. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 Anno 2020 [Internet]. [citato 1 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-sull-uso-dei-farmaci-durante-l-epidemia-covid-19-anno-2020>
9. Ferrara P, Albano L. Azithromycin Has Been Flying Off the Shelves: The Italian Lesson Learnt from Improper Use of Antibiotics against COVID-19. Medicina (Kaunas). 1 marzo 2022;58(3):363.
10. AIFA: no effective antibiotics against COVID-19 [Internet]. [citato 15 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/en/-/aifa-non-esistono-antibiotici-efficaci-per-il-covid-19>
11. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19 | Agenzia Italiana del Farmaco [Internet]. [citato 1 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
12. Salute M della. Donne in età fertile e in gravidanza [Internet]. [citato 1 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?id=4809&area=vaccinazioni&menu=fasce>

APPENDICE

Tabella 1a
Comorbidità associate ad una maggiore gravità del COVID-19

Comorbidità	Farmaci utilizzati come proxy (codice ATC)
Malattie cardiovascolari e del sangue	
<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca • Malattia coronarica • Caridiomiopatia 	Antiaritmici, classe I e III (C01B) Stimolanti cardiaci esclusi glicosidi cardoattivi (C01C) Vasodilatatori utilizzati nelle malattie cardiache (C01D) Altri preparazioni cardache (C01E) Antitrombotici (B01A)
Talassemia e anemia falciforme	Idrossiurea (L01XX05) Altri agenti ematologici (B06AX)
Respiratorie	
Malattia polmonare cronica inclusa BPCO, asthma	Farmaci per malattie ostruttive delle vie aeree (R03) Surfattanti polmonari (R07AA) Stimolanti respiratori (R07AB)
Endocrine e metaboliche	
Diabete tipo 1 e 2	Insulina e analoghi (A10A) Ipoglicemizzanti (A10B)
Diagnosi di obesità o BMI ≥ 30 kg/m ²	Prodotti antiobesità ad azione periferica (A08AB) Prodotti antiobesità ad azione centrale (A08AA)
Renali	
Malattia renale cronica	Eritropoietina (B03XA01)
Immunologica	
HIV	Inibitori delle proteasi (J05AE) Combinazioni per il trattamento dell'HIV (J05AR) NRTI (J05AF) NNRTI (J05AG)
Immunosoppressione	Farmaci immunosoppressori (L04A) Corticosteroidi (H02)
Cancro	Agenti alchilanti (L01A) Antimetaboliti (L01B) Alcaloidi di origine vegetale e altri prodotti di origine naturale (L01C) Antibiotici citotossici e sostanze correlate (L01D) Altri agenti antineoplastici (L01X) Ormoni e agenti correlati (L02A) Antagonisti ormonali e agenti correlati (L02B) Immunostimolanti (L03) Immunosoppressori (L04)

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI VACCINATI CON COMIRNATY® IN TOSCANA NEI PRIMI MESI DELLA CAMPAGNA VACCINALE E RISCHIO DI INSORGENZA DI EVENTI AVVERSI

Giulia Hyeraci, Claudia Bartolini, Anna Girardi, Giuseppe Roberto, Rosa Gini – Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze

Daniel Weibel – UMC Utrecht, NL

Miriam Sturkenboom – VAC4EU, Brussels, Belgio

Alejandro Arana, RTI Health Solutions, Barcellona, Spagna

Natasha Yefimenko – Teamit Institute, Barcellona, Spagna

DOMANDA

Quali sono le caratteristiche dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino Comirnaty® in Toscana nei primi otto mesi di campagna vaccinale? Quali eventi avversi di interesse hanno avuto il più alto tasso d'incidenza? Quale incidenza hanno avuto questi eventi nei vaccinati e in una coorte comparabile di persone non vaccinate?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Non appena la sequenza genetica del virus Sars-Cov2 è stata pubblicata, scienziati e aziende farmaceutiche di tutto il mondo hanno investito le proprie risorse ed energie per sviluppare nel più breve tempo possibile vaccini efficaci e sicuri contro la malattia COVID-19. Sulla base di una rolling review dei dati presentati all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dalle aziende produttrici e del parere favorevole degli Stati Membri UE, il 21 dicembre 2020, la Commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il primo vaccino mRNA contro il COVID-19 prodotto da Pfizer e BioNTech: Comirnaty® (1). Il 22 dicembre 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'immissione in commercio in Italia del vaccino Comirnaty® per le persone di età pari o superiore a 16 anni (2). Dopo i primi mesi di campagna vaccinale, l'EMA, il 28 maggio 2021, ha raccomandato di estendere l'utilizzo del vaccino Comirnaty® ai bambini di età compresa tra 12 e 15 anni, e successivamente, il 25 novembre 2021, anche ai bambini nella fascia d'età 5-11 anni (3,4). Il vaccino Comirnaty® è stato sviluppato sfruttando la tecnologia a RNA messaggero. In particolare, attraverso il vaccino, viene inoculata la sequenza genetica che codifica per la proteina spike di Sars-CoV-2, una proteina presente sulla superficie esterna del virus, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi. Riconosciute come estranee dal sistema immunitario, le proteine spike stimolano la produzione di anticorpi specifici ed attivano le cellule T preparandole a rispondere a future esposizione al Sars-CoV-2.

Il parere positivo dell'EMA alla commercializzazione del vaccino Comirnaty® è derivato dai dati raccolti nell'ambito di un trial clinico internazionale pubblicato il 10 dicembre 2020 sul *New England Journal of Medicine* (5). L'obiettivo principale dello studio è stato valutare sicurezza ed efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica COVID-19 confermata in laboratorio. I risultati dello studio hanno dimostrato che il vaccino Comirnaty® è stato capace di prevenire con un'efficacia del 95% il numero di casi sintomatici di COVID-19 confermati in laboratorio, nei soggetti dai 16 anni di età in su, durante il periodo di circolazione del ceppo virale originario di Wuhan.

Nell'ambito della continua valutazione del profilo beneficio/rischio dei vaccini appena autorizzati, l'EMA impone un'intensa attività di valutazione della loro efficacia e sicurezza. In tale contesto, gli studi sulla sicurezza post-autorizzativi (Post-Authorization Safety Study - PASS) sono uno strumento estremamente prezioso per generare evidenze su rischi e benefici a lungo termine di un medicinale usato su larga scala nella pratica clinica reale. A tal riguardo, l'EMA ha chiesto alle due aziende produttrici del vaccino, Pfizer e BioNTech, l'esecuzione di uno studio post-autorizzativo (PASS). Le aziende produttrici hanno affidato lo studio post-autorizzativo all'associazione internazionale di istituti di ricerca VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU)(6), di cui ARS Toscana è membro, e ha coinvolto diversi partner europei. Lo studio è aderente ai principi della rete europea ENCePP, che comprendono standard metodologici, di trasparenza e indipendenza scientifica (7,8). Il protocollo è stato pubblicato nel registro EU PAS prima dell'estrazione dei dati (EUPAS41623)(9). ARS Toscana ha fornito il proprio contributo sia in termini di competenze metodologiche per lo sviluppo del protocollo di studio che di estrazione e analisi delle informazioni contenute nel database a disposizione di ARS, che in termini di interpretazione dei risultati. Il protocollo prevede la valutazione dell'occorrenza nella popolazione real-world vaccinata con Comirnaty® di selezionati eventi avversi. In particolare, la lista di eventi avversi indagati¹ è stata selezionata nel 2020 nell'ambito del progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACcines) della Brighton Collaboration (10). Sebbene lo studio abbia coinvolto 8 fonti di dato europee, in questa scheda riportiamo soltanto i risultati principali relativi alla Toscana. Tali risultati, insieme a quelli provenienti dagli altri partner europei, sono riportati in esteso nel primo rapporto intermedio dello studio che è stato presentato e discusso al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA durante la seduta del 4-7 aprile 2022 (11). I rapporti successivi saranno sottoposti al vaglio del PRAC ogni sei mesi, fino al rapporto finale che verrà presentato nel settembre del 2024.

1 Gli eventi avversi di interesse sono eventi proposti per essere monitorati con alta priorità perché, sulla base di esperienze con vaccini simili a quelli in questione (e.g. stessi adiuvanti, simile immunogenicità), rappresentano in rischio potenziale che merita una tempestiva azione regolatoria; questi potrebbero cambiare il profilo rischio-beneficio del vaccino e richiedere una pronta comunicazione al pubblico da parte delle autorità regolatorie o di sanità pubblica.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere ai quesiti di ricerca è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando la banca dati amministrativa di ARS Toscana in cui sono registrate le informazioni anonimizzate relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del Sistema Sanitario Nazionale a favore di ciascun soggetto assistito da un medico di medicina generale in Toscana. In particolare, ai fini della realizzazione di questo studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'anagrafe vaccinale, all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera e del pronto soccorso, al registro delle esenzioni dal ticket, agli archivi dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale e al registro delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. È stata selezionata la coorte dei soggetti vaccinati con almeno una dose di vaccino Comirnaty® nel periodo compreso tra l'1 dicembre 2020 e il 31 agosto 2021. I criteri di inclusione nella coorte prevedevano la disponibilità di almeno 12 mesi di registrazione nella banca dati di ARS e nessuna precedente esposizione ad un vaccino COVID-19 al momento della data indice. I soggetti inclusi nella coorte sono stati censurati qualora avessero ricevuto un vaccino diverso da Comirnaty® durante il follow-up.

In **Tabella 1** è riportato il numero di soggetti vaccinati in Toscana con Comirnaty® nel periodo dicembre 2020-agosto 2021 e l'intervallo temporale intercorso tra le somministrazioni. I soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Comirnaty® in Toscana nel periodo di studio sono stati 1.732.610 di cui 1.636.308 (94,5%) e 6.394 (0,4%) hanno ricevuto rispettivamente la seconda e terza dose. Il numero di giorni mediano tra prima e seconda dose, e tra seconda e terza dose è stato rispettivamente di 42 (Q1, Q3=21,42) e 152 giorni (Q1, Q3=132,222). Come riportato in **Tabella 2**, tra coloro che hanno ricevuto la prima dose, le donne sono risultate numericamente superiori rispetto agli uomini (53% vs 47%) e l'età media è risultata 53,9 anni. La percentuale di soggetti che aveva ricevuto una precedente vaccinazione antiinfluenzale è risultata circa il 37%.

Tabella 1
Numero di soggetti vaccinati in Toscana con il vaccino Comirnaty® e intervallo tra le somministrazioni

ARS Toscana	
Soggetti vaccinati con prima dose	1.732.610
Seconda dose ricevuta entro 6 settimane	1.624.702 (93,8)
Seconda dose ricevuta oltre il termine raccomandato, n (%)	11.606 (0,7)
Intervallo tra prima e seconda dose (giorni)	
Mediana (Q1, Q3)	42 (21, 42)
Minimo, Massimo	15, 275
< 2 settimane, n (%)	0
2-4 settimane, n (%)	637.399 (39,0)
5-6 settimane, n (%)	987.303 (60,3)
7-8 settimane, n (%)	6582 (0,4)
9-12 settimane, n (%)	2453 (0,2)
13-18 settimane, n (%)	1164 (<0,1)
>18 settimane, n (%)	1407 (<0,1)
Soggetti che hanno ricevuto la terza dose	6394 (0,4)
Intervallo tra seconda e terza dose (giorni)	
Mediana (Q1, Q3)	152 (132, 222)

Tabella 2
Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Comirnaty® in Toscana

ARS Toscana	
Prima dose	
Soggetti vaccinati, n	1.732.610
Media (SD)	53,9 (21,5)
Mediana (Q1, Q3)	54 (38, 70)
0-5	4 (<0,1)
6-11	17 (<0,1)
12-17	84.885 (4,9)
18-29	199.713 (11,5)
30-39	171.747 (9,9)
40-49	256.068 (14,8)
50-59	345.420 (19,9)
60-69	225.043 (13,0)
70-79	156.934 (9,1)
80+	292.779 (16,9)
Donne, n	918.531 (53,0)
Precedente infezione da COVID-19, n (%)	92.348 (5,3)
Precedente vaccinazione antiinfluenzale, n (%)	645.390 (37,2)

Per la valutazione della sicurezza del vaccino Comirnaty® è stata selezionata come comparazione una coorte di soggetti che non avevano ricevuto nessuna dose di vaccino anti COVID-19 durante il periodo di studio. Ogni soggetto della coorte dei vaccinati è stato appaiato a un soggetto della coorte dei non vaccinati, e questi ultimi sono stati appaiati più volte, se necessario. I criteri di appaiamento delle due coorti sono stati età, sesso, regione geografica, precedente infezione da COVID-19 e precedente vaccinazione antinfluenzale alla data indice. Come data indice per i soggetti non esposti al vaccino è stata scelta la data indice del soggetto vaccinato a lui appaiato. Dei 1.732.610 soggetti vaccinati con almeno una dose di Comirnaty®, 1.732.147 (99,9%) sono stati appaiati a soggetti non vaccinati. I soggetti non vaccinati entrati nello studio sono stati 1.137.691, e in media ogni soggetto non vaccinato è stato appaiato 1,5 volte. Quando un soggetto appaiato si vaccinava, sia lui che il suo vaccinato appaiato venivano censurati: tra i soggetti non vaccinati appaiati, 864.639 sono poi stati censurati perché si sono vaccinati. Il tempo mediano di follow-up delle due coorti è stato di 30 giorni (range interquartile: 11-76).

Grazie ai criteri di appaiamento, le caratteristiche demografiche e cliniche basali erano bilanciate e paragonabili tra le due coorti di studio.

Sono stati calcolati i tassi d'incidenza (IR) di 35 eventi avversi d'interesse nei soggetti vaccinati e nei non vaccinati. Il tasso d'incidenza è stato calcolato come il numero di soggetti con una nuova diagnosi dell'evento d'interesse nella relativa finestra di rischio, dopo aver ricevuto almeno una dose di vaccino, diviso per il numero di anni-persona accumulato nella stessa finestra di rischio. Le finestre di rischio erano state specificate nel protocollo, prima dell'estrazione dei dati, sulla base delle caratteristiche dell'evento. In questo documento sono riportate le 7 reazioni avverse con i più alti tassi registrati nella coorte dei soggetti vaccinati e i corrispondenti tassi d'incidenza nella coorte degli individui appaiati non esposti al vaccino. In **Tabella 3** si osserva che i tassi di incidenza risultano comparabili tra le due coorti e più bassi nei soggetti vaccinati.

Tabella 3
Reazioni avverse con i più alti tassi d'incidenza nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Comirnaty® e corrispettivi tassi d'incidenza nei soggetti non vaccinati

	Vaccinati				Non vaccinati			
	N. eventi	N. anni-persona	IR per 10,000 anni-persona	95% CI	N. eventi	N. anni-persona	IR per 10,000 anni-persona	95% CI
Malattia COVID-19*	6950	214,244.6	324.4	(316.8; 332.1)	13763	210,315.4	654.4	(640.1; 669.0)
Morte*	3835	228,668.8	167.7	(162.4; 173.1)	9698	226,168.8	428.8	(414.5; 443.6)
Danno cardiovascolare acuto*	2742	222,298.8	123.3	(118.8; 128.1)	3158	220,234.6	143.4	(135.8; 151.4)
Aritmia*	2571	222,849.7	115.4	(111.0; 119.9)	2944	220,733.4	133.4	(126.0; 141.2)
Insufficienza cardiaca*	1831	224,622.9	81.5	(77.8; 85.3)	2234	222,485.4	100.4	(94.0; 107.3)
Malattia coronarica*	1448	225,217.1	64.3	(61.0; 67.7)	1611	222,882.7	72.3	(67.0; 77.9)
Disturbi della coagulazione**	517	97,258.9	53.2	(48.7; 57.9)	663	97,076.2	68.3	(61.4; 75.9)

*Finestra di rischio considerata: qualunque momento a partire dalla data indice.

** Finestra di rischio considerata: 42 giorni a partire dalla data indice.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

I dati a disposizione di ARS hanno permesso di identificare la coorte dei soggetti vaccinati con il vaccino Comirnaty® entro l'agosto 2021 e le loro caratteristiche sia demografiche che cliniche. Il vaccino in prima dose è stato somministrato più frequentemente nelle donne che negli uomini. La maggior parte dei soggetti che ha ricevuto almeno una dose di Comirnaty® aveva età compresa tra 50 e 59 anni. Come atteso dall'epidemiologia delle malattie cardiovascolari e dalle caratteristiche demografiche delle coorti di studio, le reazioni avverse per le quali sono stati registrati i tassi d'incidenza più alti nei soggetti vaccinati sono risultate per lo più appartenenti ai disturbi del sistema cardiovascolare: danno cardiovascolare acuto, aritmia, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, disturbi della coagulazione. Gli stessi tassi d'incidenza sono tuttavia risultati comparabili e più bassi rispetto a quelli osservati nei soggetti non esposti al vaccino.

Riferimenti bibliografici

1. EMA. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

2. Autorizzato il vaccino BioNTech/Pfizer [Internet]. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/autorizzato-il-vaccino-biontech-pfizer>
3. EMA. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>
4. EMA. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 dicembre 2020;383(27):2603–15.
6. EU PAS Register, studio EUPAS41623 . [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46939>
7. bc-coordinator. Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) [Internet]. Brighton Collaboration. 2019 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://brightoncollaboration.us/speac/>

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI VACCINATI CON VAXZEVRIA IN REGIONE TOSCANA E RISCHIO DI INSORGENZA DI TROMBOSI CON SINDROME DA TROMBOCITOPENIA

Anna Ginardi, Claudia Bartolini, Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini – Agenzia Regionale di Sanità Toscana

DOMANDA

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)? Qual è stato il rischio di sviluppare trombosi con sindrome da trombocitopenia dopo la vaccinazione?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il vaccino Vaxzevria, sviluppato dall'Università di Oxford in collaborazione con AstraZeneca in risposta alla pandemia globale da coronavirus, è stato autorizzato in Italia alla fine di gennaio 2021 e fornito alla Regione Toscana a partire dalla seconda settimana di febbraio 2021. Le prenotazioni in Toscana sono state inizialmente aperte per i soggetti con età compresa tra 18 e 55 anni appartenenti alle seguenti categorie: personale scolastico e universitario, docente e non docente, Forze Armate e di Polizia. La somministrazione del primo ciclo di Vaxzevria consiste in due iniezioni, che inizialmente sono state impostate a distanza di 10-12 settimane (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78775&parte=1%20&serie=null>).

Come richiesto dalla Commissione Europea, a seguito del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio è prevista la conduzione di uno studio che ne esamini il profilo di sicurezza nella popolazione esposta (post-authorization safety study, PASS), con particolare attenzione all'incidenza di eventi avversi prestabiliti (eventi avversi di interesse, AESI). Nel caso di Vaxzevria, uno dei principali AESI è la trombosi con sindrome da trombocitopenia, evento avverso identificato durante le prime fasi della campagna di vaccinazione tramite il sistema di segnalazione spontanea e oggetto della temporanea sospensione di questo vaccino a marzo 2021.

Il protocollo di studio ha ricevuto approvazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ed è presente nel registro EU PAS (EUPAS43556), come anche i primi risultati (Interim Report 1 <https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/documents.otherDocument-0/48709>).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio multinazionale di natura osservazionale utilizzando i dati amministrativi di quattro fonti di dato europee, corrispondenti ad altrettanti Stati. Tutte le fonti di dato sono state convertite nel Common Data Model sviluppato all'interno del progetto ConcePTION (progetto numero IMI-821520, Thurin et al. 2022), disponibile come risorsa open source. Ai fini di questo documento verranno descritti i risultati ottenuti dall'estrazione dei dati del database di ARS.

La popolazione di studio è stata selezionata a partire dai soggetti residenti in Regione Toscana vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria durante il periodo 1 febbraio 2021 – 31 agosto 2021.

Il periodo di osservazione ha avuto inizio a partire dalla data della prima dose di Vaxzevria (data indice) e fine al momento della registrazione del primo di uno dei seguenti eventi: fine del periodo di studio, decesso del soggetto, spostamento in altra regione. Per tutti i soggetti è stata richiesta la presenza di almeno 1 anno nel database a partire dalla data di entrata nello studio. Sono stati estratti i dati dal registro anagrafe, registro vaccini, schede di dimissione ospedaliera, schede degli accessi al pronto soccorso e registro Covid-19.

Circa 342 mila soggetti residenti in Toscana hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Vaxzevria tra febbraio e agosto 2021, la maggior parte durante il secondo trimestre del 2021 e più del 70% di essi avevano un'età superiore a 60 anni alla data della vaccinazione (**Tabella 1**).

La quasi totalità dei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria ha ricevuto questo vaccino come prima dose e più del 90% di questi hanno ricevuto lo stesso vaccino come seconda dose (**Tabella 2**). La distanza tra la prima e la seconda dose di vaccino è stata in media di 12 settimane.

In linea con l'obiettivo di esaminare il profilo di sicurezza del vaccino, nel report ad interim è stata analizzata l'incidenza degli AESI previsti dal protocollo nelle popolazioni di studio. In questa scheda verrà presentato l'evento AESI trombotici con sindrome da trombocitopenia (TTS). Questo evento è stato definito come la presenza di nuovo evento tromboembolico (comprese diagnosi di embolia o trombotici venosa profonda o tromboembolismo) e nuova diagnosi di trombocitopenia con insorgenza 10 giorni prima o 10 giorni dopo l'evento tromboembolico; entrambi i componenti dell'evento non dovevano essere stati diagnosticati nell'anno precedente per lo stesso soggetto. La finestra di rischio per TTS, ovvero il periodo di tempo in cui viene monitorata l'insorgenza dello specifico evento avverso, ha avuto inizio il giorno della vaccinazione con Vaxzevria e termine il 42esimo giorno successivo (AESI Working

Group of Vaccines Europe). La fine del periodo di osservazione è coincisa con la fine della finestra di rischio definita per questo AESI.

Per la valutazione di questo evento sono stati selezionati anche soggetti che non hanno ricevuto alcuna dose di qualsiasi vaccino anti COVID-19 nel periodo 1 febbraio 2021 – 31 agosto 2021, presenti almeno da 1 anno nel database a partire dalla data di entrata nello studio. I soggetti vaccinati e non vaccinati sono stati abbinati secondo le variabili sesso, età (± 2 anni) e precedente diagnosi di COVID-19, con un rapporto 1:5 tra vaccinati e non vaccinati. La data indice per i soggetti non vaccinati è corrisposta alla data indice del soggetto vaccinato a lui abbinato. La fine del periodo di osservazione per i soggetti non vaccinati è coincisa con la registrazione del primo di uno dei seguenti eventi: fine del periodo di studio, decesso del soggetto, spostamento in altra regione, data di somministrazione del vaccino Vaxzevria, registrazione dell'evento TTS.

Il tasso di incidenza (IR) di TTS nei soggetti in studio è stato calcolato come il numero di soggetti con nuova diagnosi di TTS nella finestra di rischio, dopo prima o seconda dose di vaccino, diviso per il numero totale di persone-anno accumulate nel periodo delle finestre di rischio riferite alla prima e alla seconda dose (se somministrata).

In ARS sono stati registrati 2 eventi TTS tra i soggetti vaccinati, entrambi i soggetti erano di sesso femminile, uno appartenente alla fascia d'età 50-59 anni e l'altro alla fascia 79-79 anni (**Tabella 3**). Il tasso di incidenza di TTS nel periodo di studio è risultato comparabile tra i soggetti vaccinati e quelli non vaccinati (**Tabella 4**).

Tabella 1
Caratteristiche dei soggetti vaccinati con almeno una dose di vaccino Vaxzevria in Regione Toscana tra febbraio e agosto 2021

	ARS Toscana	
	N	% ^a
Soggetti vaccinati	342,255	100.00%
Quartile dell'anno alla data indice		
Q1 2021	142,284	41.57%
Q2 2021	199,358	58.25%
Q3 2021	613	0.18%
Età alla data indice (anni)		
Media (SD)	63.17	(13.64)
Mediana (Q1, Q3)	69	(56, 74)
Gruppi di età (anni)		
0-11	1	<0.01%
12-15	2	<0.01%
16-19	144	0.04%
20-29	8,397	2.45%
30-39	17,585	5.14%
40-49	36,615	10.70%
50-59	37,334	10.91%
60-69	81,767	23.89%
70-79	160,289	46.83%
80 o più	121	0.04%
Sesso		
Maschi	153,184	44.76%
Femmine	189,071	55.24%
Durata del periodo antecedente la data indice (anni)		
Media (SD)	24.94	(10.88)
Mediana (Q1, Q3)	25	(17, 33)
Storia di COVID19 (test PCR)	10,985	3.21%

a percentuale se non diversamente specificato

Tabella 2
Pattern di utilizzo di seconda dose di vaccino anti COVID-19 nei soggetti vaccinati con Vaxzevria come prima dose

	ARS Toscana (Italy)	
Soggetti vaccinati con prima dose di Vaxzevria, n %	342,030	100%
Soggetti vaccinati solamente con prima dose di Vaxzevria, n %	12,138	3.55%
Soggetti vaccinati con prima dose di Vaxzevria e seconda dose di uno dei vaccini anti COVID-19 disponibili, n %	329,892	96.45%
Seconda dose con Vaxzevria	313,454	91.65%
Seconda dose con Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	14,188	4.15%
Seconda dose con Spikevax (Moderna)	2,239	0.65%
Seconda dose con Janssen	11	<0.01%
Seconda dose con altro vaccino anti COVID 19	0	0%
Tempo (settimane) intercorso tra la prima dose di Vaxzevria e la seconda dose di uno dei vaccini anti COVID-19 disponibili, media (SD)		
Vaxzevria	11.92	(0.44)
Comirnaty	12.45	(2.50)
Spikevax	12.70	(3.11)
Janssen	15.19	(4.12)
altro vaccino anti COVID 19	0	(0)

Tabella 3
Tasso di incidenza di TTS per i soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria

	N. soggetti	N. eventi	Persone-anno	IR 10,000 persone-anno	(95% CI)
Totale	340.774	2	71.472,9	0,28	(0,03-1,01)
Secondo gruppi di età (anni)					
0-11	1	0	0.1	0.00	(0.00-6,825.00)
12-15	2	0	0.1	0.00	(0.00-5,245.32)
16-19	144	0	22.3	0.00	(0.00-803.25)
20-29	8,218	0	1,691.5	0.00	(0.00-149.81)
30-39	17,303	0	3,646.2	0.00	(0.00-95.82)
40-49	36,353	0	7,253.6	0.00	(0.00-71.11)
50-59	37,173	1	7,599.8	0.27	(0.00-70.64)
60-69	81,467	0	15,572.9	0.00	(0.00-47.58)
70-79	159,993	1	35,661.4	0.06	(0.00-34.02)
80 o più	120	0	24.9	0.00	(0.00-1,057.20)
Secondo il sesso					
Maschi	152,355	0	31,618.5	0.00	(0.00-34.79)
Femmine	188,419	2	39,854.4	0.11	(0.00-31.39)

Tabella 4

Tassi di incidenza di TTS nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria e soggetti non vaccinati abbinati secondo le variabili sesso, età e precedente diagnosi di COVID-19

TTS (finestra di rischio: 1-42 giorni)	ARS Toscana	
	N. eventi	IR 10,000 persone-anno (95% CI)
Soggetti vaccinati	2	0.28 (0.03-1.02)
Soggetti non vaccinati	4	0.21 (0.03-1.52)

RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'utilizzo del vaccino Vaxzevria in Regione Toscana si è concentrato nei primi due trimestri del 2021 e specialmente nel secondo trimestre. In linea con quanto raccomandato dal Ministero della Salute, la maggior parte dei soggetti vaccinati aveva età superiore ai 60 anni: la iniziale popolazione target per questo vaccino aveva età compresa tra 18 e 55 anni, a seguito però della rivalutazione del rapporto rischio-beneficio a marzo 2021 ne è stato raccomandato l'uso preferenziale in soggetti con età superiore a 60 anni

Durante il periodo di studio, l'incidenza di TTS nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria è stata di 2 eventi per 10,000 persone-anno (tasso di incidenza 0.28) e per i non vaccinati di 4 eventi per 10,000 persone-anno (tasso di incidenza 0.21). I tassi osservati nella popolazione non vaccinata suggeriscono che si tratti di casi di trombosi con concomitante trombocitopenia, ad es. soggetti con nuova diagnosi di cancro in chemioterapia che sviluppano trombosi venosa profonda. Per quanto riguarda i tassi osservati nella popolazione vaccinata con Vaxzevria, sebbene siano in linea con quanto osservato globalmente, non è possibile confermare il nesso di causalità con il vaccino poiché la definizione dell'evento si è basata sull'applicazione di un algoritmo nei dati estratti da banche dati amministrative. Questa conferma sarà possibile a seguito della revisione e validazione dei casi, come previsto per il report finale dello studio.

Riferimenti bibliografici

Thurin HN 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):321-331. doi: 10.1002/cpt.2476

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI VACCINATI CON SPIKEVAX IN REGIONE TOSCANA NELLA PRIMA METÀ DEL 2021

*Girardi A., Bartolini C., Hyenaci G., Roberto G., Gini R. – Agenzia Regionale di Sanità Toscana
Ehrenstein V., Sørup S. – Aarhus University Hospital (Aarhus, Denmark)*

DOMANDA

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Spikevax (Moderna) durante le prime fasi della campagna di vaccinazione anti Covid-19?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il vaccino Spikevax è un vaccino a mRNA sviluppato da Moderna Biotech in risposta alla pandemia globale da Covid-19, è stato autorizzato in Italia nella seconda settimana di gennaio 2021 e fornito alla Regione Toscana a partire dalla settimana successiva. Le prime somministrazioni del vaccino Spikevax in Toscana sono iniziate il 18 gennaio 2021 e sono state dispensate agli operatori dei servizi di emergenza-urgenza e i volontari impegnati nei trasporti sanitari (tra le categorie coinvolte nella fase 1 del piano nazionale di vaccinazione anti Covid-19). La somministrazione del primo ciclo di Spikevax consiste in due iniezioni intramuscolo a distanza di 28 giorni l'una dall'altra (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78398&parte=1%20&serie=null>), con la possibilità di estensione dell'intervallo tra le due dosi a 42 giorni secondo la circolare di aprile 2021 (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79656&parte=1%20&serie=null>).

Come richiesto dalla Commissione Europea, a seguito del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio è prevista la conduzione di uno studio che ne esamini il profilo di sicurezza nella popolazione esposta (post-authorization safety study, PASS), con particolare attenzione all'incidenza di eventi avversi prestabiliti (eventi avversi di interesse, AESI).

Il protocollo di studio ha ricevuto approvazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ed è presente nel registro EU PAS (EUPAS44450, <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=45467>).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio multinazionale di natura osservazionale utilizzando i dati amministrativi di tre fonti di dato europee, corrispondenti ad altrettanti Stati. Tutte le fonti di dato sono state convertite nel Common Data Model di ConcePTION

(Thurin et al. 2022). Ai fini di questo documento verranno descritti i risultati ottenuti dall'estrazione dei dati del database di ARS per la produzione del secondo Interim Report.

I soggetti inclusi nello studio hanno afferito a due coorti: coorte storica e vaccinati con Spikevax. La creazione di queste due coorti è stata necessaria per la fase di identificazione degli AESI, tra quelli prestabiliti, che hanno più probabilità di essere associati alla vaccinazione con Spikevax. La lista degli AESI risultate da questa prima fase di studio verrà utilizzata nella fase successiva di valutazione del segnale.

Nella coorte storica sono stati inclusi tutti i soggetti presenti nel database dal 1 gennaio 2015, vivi o nati tra il 1 gennaio 2017 e il 31 dicembre 2019, che non avessero dati mancanti per le variabili sesso e data di nascita. I soggetti di questa coorte sono stati osservati a partire dal 1 gennaio 2017 (oppure dalla data di nascita se successiva) e fino alla registrazione del primo tra i seguenti eventi: AESI di interesse, morte, uscita dal database, data fine del periodo di osservazione (31 dicembre 2019).

Nella coorte di vaccinati con Spikevax sono stati inclusi i soggetti con almeno una somministrazione di vaccino Spikevax a partire dal 11 gennaio 2021. I criteri di inclusione ed esclusione sono stati applicati ad ogni somministrazione di vaccino per ogni soggetto incluso, così da creare due sotto-coorti in base alla dose di vaccino ricevuta (prima o seconda). I soggetti inclusi nella coorte dei vaccinati dovevano essere presenti nel database da almeno 2 anni prima della data della vaccinazione, non avere dati mancanti per le variabili sesso e data di nascita, non aver ricevuto altri vaccini anti Covid-19 in precedenza. L'inizio del periodo di osservazione è coinciso con la data di somministrazione del vaccino Spikevax e la fine del periodo è coincisa con la registrazione del primo tra i seguenti eventi: AESI di interesse, morte, uscita dal database, somministrazione di altro vaccino anti Covid-19, data ultima utile per il secondo Interim Report (31 agosto 2021).

I dati utilizzati sono stati estratti dal registro anagrafe, registro vaccini, schede di dimissione ospedaliera, schede degli accessi al pronto soccorso, registro Covid-19, registro esenzioni, registro dei servizi di salute mentale. Le date di somministrazione del vaccino Spikevax sono state estratte dal registro vaccini e laddove ci fossero state più di una registrazione nell'arco di 20 giorni, si è mantenuta solamente la prima registrata.

I soggetti in studio sono stati descritti secondo le variabili sesso, età e l'appartenenza ad una delle seguenti sotto-popolazioni (**Tabella 1**): donne in età fertile (età compresa tra 12 e 49 anni al momento dell'inizio del periodo di osservazione), soggetti fragili e con comorbidità gravi, soggetti con patologie autoimmuni o infiammatorie, pazienti con precedente diagnosi di Covid-19 (registro Covid-19).

Tabella 1

Elenco delle patologie considerate per ciascuna sotto-popolazione in studio*

Sotto-popolazione	Principale categoria di patologia	Sotto-categorie di patologia
Soggetti fragili e con comorbidità gravi	Patologie cardiovascolari	Infarto del miocardio Angina pectoris Aritmia Cardiopatia ischemica Scempenso cardiaco Miocardite Pericardite Valvulopatia cardiaca Ictus cerebrale emorragico Ictus ischemico Sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare Trombosi venosa profonda Ipertensione Microangiopatia Malattia vascolare periferica Tromboembolismo arterioso Vasculite Tromboembolismo venoso
	Diabete Mellito tipo 1 o 2	
	Patologie neurologiche croniche	Crisi epilettiche generalizzate Demenza Sclerosi multipla demielinizante Emiplegia Malattia di Parkinson Neuropatie periferiche e polineuropatie Ictus cerebrale emorragico Ictus ischemico Attacco ischemico transitorio
	Patologie respiratorie croniche	
Soggetti con patologie autoimmuni o infiammatorie	Artrite reumatoide Tiroidite autoimmune Vasculite Gotta Diabete Mellito tipo 1 Sclerosi Multipla demielinizante Lupus eritematoso sistemico Artrite psoriasica Psoriasi Malattie infiammatorie corniche intestinali, (colite ulcerosa, morbo di Cohn) Spondiloartrite	
Indicatori di immuno-compromissione	Patologie autoimmuni o infiammatorie	Artrite reumatoide Tiroidite autoimmune Vasculite Gotta Diabete Mellito tipo 1 Sclerosi Multipla demielinizante Lupus eritematoso sistemico Artrite psoriasica Psoriasi Malattie infiammatorie corniche intestinali, (colite ulcerosa, morbo di Cohn) Spondiloartrite
	Immunodeficienza Neoplasia ematologica Ricevente trapianto d'organo	
Soggetti con precedente diagnosi di Covid-19		

* identificate secondo i codici di diagnosi (schede di dimissione ospedaliera, schede degli accessi al pronto soccorso, registro esenzioni, registro dei servizi di salute mentale).

Nel periodo di studio considerato, la coorte dei vaccinati con Spikevax è risultata essere di circa 348 mila soggetti che hanno ricevuto la prima dose e circa 229 mila soggetti con la seconda dose, mentre nella coorte storica sono stati inclusi circa 3,4 milioni di soggetti (**Tabella 2**).

I soggetti inclusi nella coorte dei vaccinati con prima dose avevano età media di 44.1 anni mentre quelli con seconda dose di 49.1 anni, per entrambe le coorti di vaccinati la maggior parte dei soggetti era di sesso maschile. Poco più dell'80% dei soggetti vaccinati aveva età compresa tra 18 e 64 anni, sia che avessero ricevuto la prima o la seconda dose di vaccino Spikevax. Poco meno del 6% dei soggetti vaccinati con prima dose aveva precedente diagnosi di Covid-19, questa percentuale cala a circa il 2% per i soggetti vaccinati con seconda dose. La percentuale di donne in età fertile è superiore nella coorte dei vaccinati con prima dose (30,7%) rispetto ai vaccinati con seconda dose (25,7%). Per quanto riguarda le altre sottopopolazioni identificate, la percentuale dei soggetti è paragonabile tra le due coorti di pazienti vaccinati.

Tabella 2
Caratteristiche dei soggetti inclusi nelle coorti di vaccinati con Spikevax e coorte storica

	Vaccinati Spikevax prima dose	Vaccinati Spikevax seconda dose	Coorte storica
Totale, N (%)	348,127 (100%)	229,281 (100%)	3,440,635 (100%)
Sesso, N (%)			
Femmine	167,079 (48.0%)	110,639 (48.3%)	1,792,879 (52.1%)
Maschi	181,048 (52.0%)	118,642 (51.7%)	1,647,756 (47.9%)
Età			
Media (SD)	44.1 (17.3)	49.1 (16.2)	46.7 (24.5)
Mediana (Q1-Q3)	44.1 (30.1-58.0)	48.4 (38.4-59.5)	48.6 (28.3-66.0)
Gruppi di età, N (%)			
Bambini e adolescenti	21,608 (6.2%)	320 (0.1%)	570,446 (16.6%)
<12 anni	9 (0.0%)	0 (0.0%)	402,019 (11.7%)
12-17 anni	21,599 (6.2%)	320 (0.1%)	168,427 (4.9%)
Adulti (18-64 anni)	280,174 (80.5%)	184,928 (80.7%)	1,968,929 (57.2%)
18-24 anni	43,610 (12.5%)	25,220 (11.0%)	195,209 (5.7%)
25-34 anni	38,656 (11.1%)	17,237 (7.5%)	306,661 (8.9%)
35-44 anni	78,507 (22.6%)	52,932 (23.1%)	453,614 (13.2%)
45-54 anni	58,834 (16.9%)	36,881 (16.1%)	552,789 (16.1%)
55-64 anni	60,567 (17.4%)	52,658 (23.0%)	460,656 (13.4%)
Anziani (≥ 65 anni)	46,345 (13.3%)	44,033 (19.2%)	901,260 (26.2%)
65-74 anni	33,562 (9.6%)	31,936 (13.9%)	421,940 (12.3%)
75-79 anni	11,265 (3.2%)	10,743 (4.7%)	189,011 (5.5%)
≥ 80 anni	1,518 (0.4%)	1,354 (0.6%)	290,309 (8.4%)
Donne in età fertile, N (%)	106,877 (30.7%)	58,814 (25.7%)	703,491 (20.4%)
Soggetti fragili e con comorbidità gravi, N (%)	7,295 (2.1%)	6,278 (2.7%)	102,135 (3.0%)
Soggetti con patologie autoimmuni o infiammatorie, N (%)	1,522 (0.4%)	1,186 (0.5%)	10,623 (0.3%)
Indicatori di immunocompromissione, N (%)	2,946 (0.8%)	2,539 (1.1%)	15,881 (0.5%)
Pazienti con precedente diagnosi di Covid-19, N (%)	20,082 (5.8%)	4,470 (1.9%)	ND

Abbreviazioni: ND=non disponibile.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

La quasi totalità dei soggetti che ha ricevuto prima o seconda dose di Spikevax aveva età compresa tra i 18 e i 79 anni, meno dell'1% aveva età superiore a 80 anni e circa il 6% dei soggetti vaccinati con prima dose era in età adolescenziale. I risultati sulle caratteristiche dei soggetti vaccinati sono in linea con le fasi della campagna di vaccinazione nazionale anti Covid-19: il vaccino Spikevax è stato reso disponibile inizialmente agli operatori sanitari e socio-sanitari, personale e ospiti delle RSA, aprendo solo in seguito ai soggetti con più di 80 anni di età, che avevano quindi già avuto la possibilità di prenotare la vaccinazione con altro vaccino anti Covid-19.

Questi dati preliminari presentati nel secondo interim report saranno implementati nei report successivi grazie all'estensione del periodo di studio e alle analisi per la valutazione dell'incidenza degli AESI nelle coorti considerate.

Riferimenti bibliografici

Thurin HN 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):321-331. doi: 10.1002/cpt.2476

ESITO DELL'APPLICAZIONE DELLE NUOVE MISURE EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE GRAVIDANZE DURANTE L'UTILIZZO DI VALPROATO E RETINOIDI ORALI

*Anna Ginardi, Claudia Bartolini, Giorgio Limoncella, Olga Paoletti, Giuseppe Roberto, Rosa Gini – ARS Toscana, Firenze
Shahab Abtahi - Università di Utrecht, Utrecht, Paesi Bassi
Carlos E. Durán – Utrecht Medical Center University, Utrecht, Paesi Bassi*

DOMANDA

Qual è stato l'impatto delle misure varate dall'Unione Europea nel 2018 sulla minimizzazione del rischio per l'utilizzo di medicinali contenenti valproato e retinoidi orali in Regione Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I medicinali contenenti valproato sono stati approvati a livello nazionale nell'Unione Europea (UE) per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare e in alcuni paesi per la prevenzione dell'emigrania. L'utilizzo di questi medicinali durante la gravidanza è stato associato a rischio teratogeno per il bambino, in particolare malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo neurologico (1,2).

Anche i retinoidi sono note sostanze teratogene e l'embriopatia conseguente all'esposizione del feto comprende, tra le altre, idrocefalo, palatoschisi, alterazioni del condotto uditivo esterno e difetti del setto (3). Nei casi in cui la gravidanza esposta a retinoidi termini con un nato vivo, questo bambino ha una probabilità fino al 28% di avere malformazioni congenite (4). I retinoidi orali in commercio in EU (isotretinoina, acitretina, alitretinoina) sono impiegati nel trattamento di diverse condizioni che interessano principalmente la pelle, tra cui acne grave e psoriasi.

A partire dal 2003 per i retinoidi (5) e dal 2014 per il valproato (6) l'Agenzia Europea del farmaco (European Medicines Agency, EMA) ha approvato delle misure per la minimizzazione del rischio (Risk Minimization Measures, RMMs) con la finalità di informare adeguatamente sui rischi associati all'utilizzo di questi medicinali e scoraggiarne l'uso per tutte le donne in età fertile, specialmente in gravidanza.

Nel 2018, a seguito della persistenza di livelli non trascurabili di esposizione a medicinali contenenti valproato tra le donne in età fertile e a retinoidi orali in donne gravide, queste misure sono state rafforzate da parte di EMA: l'utilizzo di questi medicinali è stato controindicato in gravidanza (a meno che, in riferimento al valproato, mancasse un altro trattamento efficace per le pazienti epilettiche), e in donne in età fertile, a

meno che non venisse seguito uno speciale programma di prevenzione della gravidanza (7,8). Tale programma include, tra gli altri provvedimenti, test di gravidanza prima di iniziare e durante il trattamento, consulenza sui rischi del trattamento, necessità di una contracccezione efficace durante tutto il trattamento, e una revisione del trattamento in corso da parte di uno specialista almeno una volta l'anno.

Al fine di verificare l'efficacia delle RMMs, EMA ha disposto la conduzione di specifici studi, tra cui questi studi basati sull'analisi di banche dati amministrative. Dopo un bando competitivo, entrambi gli studi sono stati affidati a una rete internazionale guidata dall'Università di Utrecht (EU PE&PV Research Network), titolare di una convenzione generale con EMA, di cui ARS è parte. Entrambi gli studi sono stati registrati nel registro pubblico EUPAS Register (EUPAS31001, <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=45883>, report al link <https://zenodo.org/record/7074588#.Y2jOcezMLPA>; EUPAS31095 <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=45887>).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati condotti due studi osservazionali retrospettivi su serie storiche utilizzando i dati di quattro fonti di dato europee. Tutte le fonti di dato sono state convertite nel Common Data Model di ConcePTION (9).

Per rispondere al quesito di ricerca, 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). Ai fini di questa scheda verranno descritti i risultati provenienti dall'analisi del database di ARS.

Selezione della popolazione e descrizione delle utilizzatrici

La popolazione di studio ha compreso tutti i soggetti di sesso femminile che fossero in età fertile (12-55 anni) tra il 1/1/2010 e il 31/12/2020. La data di entrata nello studio è coincisa con la data più recente tra 01/01/2010, compimento di 12 anni e registrazione nel database. L'uscita dallo studio è invece coincisa con la prima data tra 31/12/2020, compimento di 56 anni, sterilizzazione chirurgica, morte, uscita dal database. Sono state incluse solo donne con un anno di presenza nel database alla data di entrata nello studio.

La dispensazione (o prescrizione, in altre fonti di dato) di medicinali contenenti valproato o retinoidi orali (isotretinoina, acitretina, alitretinoina) è stata identificata attraverso il codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification, <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>).

Per quanto riguarda la Regione Toscana, sono state incluse 1.117.251 donne in età fertile nel periodo 2010-2020, di queste il 2,6% erano utilizzatrici di valproato

e lo 0,6% utilizzatrici di retinoidi orali. L'età media al momento dell'entrata nello studio delle utilizzatrici di valproato è risultata essere superiore ai 35 anni, mentre la maggior parte delle utilizzatrici di retinoidi orali aveva meno di 21 anni (**Tabella 1**). Tra i retinoidi orali, il più utilizzato è stato isotretinoina (83,6% delle utilizzatrici).

Tabella 1

Popolazione di studio totale, N		1.117.251
	VALPROATO	RETINOIDI ORALI
Utilizzatrici, N (% della popolazione totale)	29.093 (2,6%)	6.930 (0,6)
Tempo di osservazione medio, anni (scarto interquartile)	11,0 (4,4)	8.2 (6,8)
<i>Età</i>		
Età media all'inizio del periodo di osservazione, anni (deviazione standard)	36,5 (11,3)	22,2 (11,1)
12-20 anni (%)	3.648 (12,5%)	4.105 (59,2)
21-30 anni (%)	4.216 (14,5%)	1.358 (19,6)
31-40 anni (%)	8.612 (29,6%)	715 (10,3)
41-55 anni (%)	12.617 (43,4%)	752 (10,9)

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 dell'episodio di trattamento (i giorni di sovrapposizione sono stati aggiunti alla fine dell'episodio), nonché una tolleranza di 30 giorni tra due episodi di trattamento.

Sulla base degli episodi di trattamento e su base mensile, le donne sono state definite utilizzatrici prevalenti 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 (tenendo presente anche l'anno precedente di osservazione). Nel caso di interruzione di trattamento è stata considerata la possibilità che il farmaco fosse 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. Le analisi di sensibilità previste nello studio hanno riguardato la restrizione dei periodi di studio specialmente rispetto alla pandemia da Covid-19 (data fine periodo di studio: febbraio 2020).

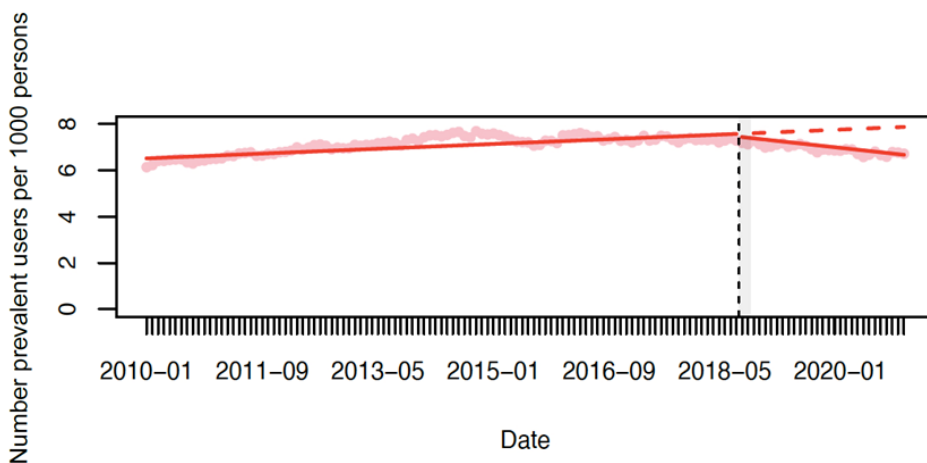
In Regione Toscana, il tasso di utilizzatrici prevalenti di valproato su base mensile durante il periodo di studio è risultato di 6,1-7,7 per 1.000 donne in età fertile. Inoltre, considerando tutto il periodo di studio, è stato osservato un trend in diminuzione del tasso di incidenza di utilizzatrici di valproato.

L'analisi dei tassi di prevalenza ed incidenza delle utilizzatrici di retinoidi orali ha mostrato un pattern stagionale molto marcato, con diminuzione nei mesi estivi. Il tasso di incidenza delle utilizzatrici su base mensile è risultato di 0,06 per 1000 donne in età fertile e la prevalenza mensile è risultata in crescita durante il periodo di studio.

È stato osservato un trend di diminuzione statisticamente significativo nei tassi di prevalenza di utilizzo di valproato dopo l'implementazione delle RMMs del 2018 rispetto al periodo pre-intervento (**Figura 1a**). Non si può affermare lo stesso per il tasso di incidenza.

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

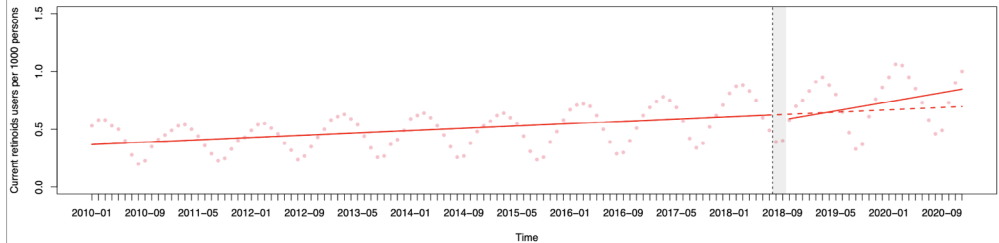
Figura 1a
Modifiche del livello e trend dei tassi di prevalenza di utilizzo per medicinali contenenti valproato secondo l'analisi delle serie storiche interrotte sui dati della Regione Toscana. (cut-off: agosto 2018)



Modifica del livello: -0.110 utilizzatrici/1000 donne, $p=0.292$
 Modifica del trend: -0.038 utilizzatrici /1000 donne, $p=0.001^*$

Figura 1b

Modifiche del livello e trend dei tassi di prevalenza di utilizzo di retinoidi orali secondo l'analisi delle serie storiche interrotte sui dati della Regione Toscana. (cut-off: agosto 2018)



Modifica del livello: -0.047 utilizzatrici /1000 donne, $p=0.60$

Modifica del trend: 0.007 utilizzatrici/1000 donne, $p=0.13$

Interruzione del trattamento e passaggio a medicinali alternativi

L'interruzione del trattamento è stata definita come la mancanza di una prescrizione/dispensazione per più di 90 giorni dalla fine del più recente episodio di trattamento.

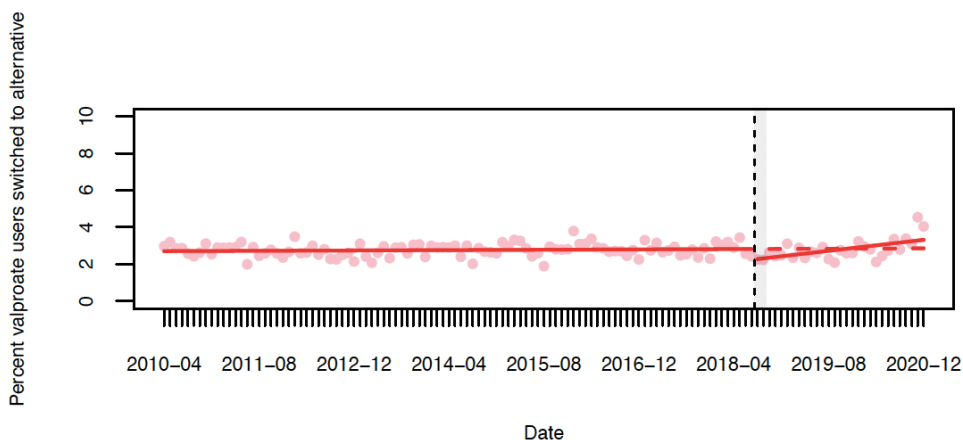
Per la valutazione della modifica del trattamento con valproato a favore di un medicinale alternativo, sono stati considerati tutti i farmaci indicati per il trattamento di epilessia, disturbo bipolare e profilassi dell'emicrania. Nel caso dei retinoidi orali sono stati considerati come medicinali alternativi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

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

La proporzione su base mensile di utilizzatrici di valproato che hanno interrotto il trattamento in Regione Toscana è stata di 4,4-7,5%. Non sono stati osservati cambiamenti significativi nei livelli o trend per questi soggetti nel periodo post-intervento. C'è stato invece un incremento statisticamente significativo nel tasso di utilizzatrici che sono passate ad un trattamento alternativo nel periodo post-intervento rispetto al pre-intervento (**Figura 2**).

Figura 2

Modifiche del livello e trend dei tassi di utilizzatrici di valproato che sono passate a medicinali alternativi secondo l'analisi delle serie storiche interrotte sui dati della Regione Toscana. (cut-off: agosto 2018)



Modifica del livello: -0.583 utilizzatrici passate a medicinali alternativi/100 utilizzatrici di valproato, $p=0.001^*$
 Modifica del trend: 0.036 utilizzatrici passate a medicinali alternativi /100 utilizzatrici di valproato, $p=0.000^*$

Gravidanza e trattamento con valproato o retinoidi orali

Un altro degli obiettivi dello studio ha riguardato la concomitante assunzione di valproato o retinoidi orali e la 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/>). Attraverso questo algoritmo si identificano inizialmente tutti i record correlabili ad una gravidanza che si possono individuare nelle schede di dimissione ospedaliera e nelle schede di prestazione ambulatoriale (utilizzando una lista di codici riferiti a diagnosi o procedure), i record di registri che indicano una gravidanza (certificato di assistenza al parto, registro degli aborti spontanei, registro delle interruzioni volontarie di gravidanza), e altre fonti quali i record delle prestazioni consultoriali. Successivamente i record di una stessa donna vengono separati per identificare diverse gravidanze, e vengono definiti l'inizio e la fine di ciascuna gravidanza processando tutte le informazioni disponibili secondo una gerarchia prestabilita, basata sulla qualità di ciascun record. Le gravidanze così generate possono avere quindi diversi livelli di qualità, in base al fatto che l'inizio e la fine della gravidanza siano registrate nel database oppure imputate dall'algoritmo, e rappresentano una modalità estremamente sensibile di individuare le gravidanze, comprese quelle terminate precocemente (<https://docs.google.com/document/d/1HzmoAOi9x9CSRZdg5qCwEHTQqMvJStH/Z/edit>; <https://github.com/ARS-toscana/ConcePTIONAlgorithmPregnancies>)

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.

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**). La distanza media tra l'inizio di una gravidanza e la dispensazione di valproato è stata di 28 giorni (scarto interquartile=48 giorni, valore massimo=278 giorni). La distanza invece tra l'inizio di un episodio di trattamento con valproato e l'evento gravidanza è stata in media di 119 giorni (scarto interquartile = 431 giorni, valore massimo=4199 giorni).

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**).

Una cosa estremamente interessante di questa analisi sull'identificazione delle gravidanze è che grazie all'algoritmo di ConcePTION è stato possibile identificare le gravidanze anche nelle prime fasi: il tempo medio tra l'identificazione e l'inizio di una gravidanza è stato di 72 giorni (mediana = 49 giorni, range interquartile = 41-301 giorni), permettendo quindi di includere non solo le gravidanze a termine ma anche quelle gravidanze concluse con aborto spontaneo o interruzione volontaria.

Tabella 2a

Concomitanti eventi gravidanza ed esposizione a valproato in Regione Toscana, stratificati per approccio analitico utilizzato e periodo pre- e post-intervento.

		Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza (per 1000 utilizzatrici)
A. Utilizzo di valproato durante la gravidanza	Pre 2018 RMMs*	386	552,506	0.70
	Post 2018 RMMs*	40	150,769	0.27
B. Inizio di una gravidanza durante un episodio di trattamento con valproato	Pre 2018 RMMs*	374	552,506	0.68
	Post 2018 RMMs*	50	150,769	0.33

* 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.

Tabella 2b
Concomitanti eventi gravidanza ed esposizione a retinoidi orali in Regione Toscana, stratificati per approccio analitico utilizzato e periodo pre- e post-intervento

		Casi	Utilizzatrici prevalenti†	Tassi di prevalenza (per 1000 utilizzatrici)	Differenza nei tassi di prevalenza
A. Utilizzo di retinoidi orali durante la gravidanza	Pre 2018 RMMs*	7	38.189	0,18	-0,05 (-0,3-0,2)
	Post 2018 RMMs*	2	15.823	0,13	
B. Inizio di una gravidanza durante un episodio di trattamento con retinoidi orali	Pre 2018 RMMs*	15	38.189	0,39	-0,14 (-0,5-0,2)
	Post 2018 RMMs*	4	15.823	0,25	

* 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.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In Regione Toscana nel decennio 2010-2020, le utilizzatrici di valproato sono state il 2,6% delle donne in età fertile (età media all'inizio dello studio: 36,5 anni), con una prevalenza di utilizzatrici su base mensile di 6,1-7,7/1000 donne. La percentuale delle donne in età fertile in trattamento con retinoidi orali è stata 0,6%, con una età media all'inizio dello studio di 22,2 anni. L'analisi dei tassi di prevalenza ed incidenza delle utilizzatrici di retinoidi orali hanno mostrato un pattern stagionale molto marcato, con diminuzione nei mesi estivi.

Rispetto al periodo pre-intervento (gennaio 2010-luglio 2018), nel periodo post-intervento (agosto 2018-dicembre 2020) è stata osservata una significativa diminuzione nel trend dei tassi di prevalenza delle utilizzatrici di valproato come anche un incremento significativo del tasso di utilizzatrici che sono passate ad un trattamento alternativo.

Inoltre, per entrambe le classi terapeutiche considerate si è osservata nel periodo post-intervento la diminuzione del tasso di utilizzatrici durante una gravidanza.

È possibile quindi affermare che in Regione Toscana ci sia stato un impatto positivo delle nuove misure europee per la minimizzazione del rischio per l'utilizzo di medicinali contenenti valproato, ma un impatto molto limitato per quanto riguarda i retinoidi orali.

Riferimenti bibliografici

- Schachter SC, Garcia P, Dashe JF. Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, 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. 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.

RISCHIO DI SVILUPPARE ANGIOEDEMA NEI SOGGETTI TRATTATI CON ENTRESTO® O ACE-INIBITORI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA

*Giulia Hyeraci, Anna Girardi, Claudia Bartolini, Rosa Gini- Agenzia Regionale di Sanità della Toscana
Edith Heintjes, Hilda de Jong - Pharmo Institute, Utrecht
Paola Primatesta - Novartis
Sturkenboom M – Utrecht Medical Center University, Utrecht, Paesi Bassi*

DOMANDA

Quanti sono stati gli utilizzatori del farmaco Entresto® in Toscana a partire dalla sua commercializzazione? Qual è stato il rischio di sviluppare angioedema nei soggetti trattati per insufficienza cardiaca con Entresto® o con ACE-inibitori??

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel 2015 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato l'immissione in commercio di un nuovo farmaco per il trattamento dell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, ovvero Entresto®, composto dall'associazione di principi attivi sacubitril e valsartan (1). Il meccanismo d'azione di tale associazione è riconducibile all'inibizione simultanea di due bersagli (i.e. neprilisina e recettore dell'angiotensina II) coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa e del rimodellamento del cuore secondario a una condizione di insufficienza cardiaca. I benefici cardiovascolari complementari di sacubitril/valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti alla diminuzione della pressione arteriosa e all'aumento di natriuresi e diuresi con conseguente riduzione del lavoro da parte del muscolo cardiaco (2).

L'efficacia clinica di sacubitril/valsartan è stata valutata nello studio "Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure" (PARADIGM-HF), studio internazionale randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto circa 8.400 pazienti affetti da insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione ($\leq 40\%$) (3). La combinazione sacubitril/valsartan ha mostrato di ridurre di circa il 20% sia la mortalità cardiovascolare che il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nei soggetti trattati con il farmaco sperimentale rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto il farmaco di riferimento enalapril. Sacubitril/valsartan si è rivelato superiore ad enalapril anche nella riduzione dei sintomi e delle difficoltà fisiche secondarie all'insufficienza cardiaca con un profilo di sicurezza paragonabile a quello di enalapril.

Nell'ambito del Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP), obbligatorio per ogni nuova autorizzazione all'immissione in commercio secondo la legislazione europea entrata in vigore nel 2012 (4), l'EMA ha richiesto all'azienda produttrice

di Entresto® uno studio di sicurezza post-autorizzativo (Post Authorization Safety Study, PASS) per valutare il rischio di sviluppare alcuni specifici eventi avversi nella popolazione real-world trattata con Entresto®(5). In particolare, l'obiettivo primario dello studio è stato quello di indagare se nei soggetti utilizzatori di Entresto® esiste un aumentato rischio di sviluppare eventi di angioedema. A tal proposito, infatti, studi sia pre- che post-autorizzativi suggeriscono la possibilità di insorgenza di tale complicazione (3,6,7). L'angioedema è il gonfiore (di solito localizzato) dei tessuti sottocutanei che interessa il più delle volte il viso, le labbra e/o la lingua, ma può manifestarsi anche sul dorso delle mani o dei piedi o a carico delle vie aeree superiori provocando dispnea e, nei casi più gravi, completa ostruzione respiratoria. Le altre manifestazioni dell'angioedema includono prurito, orticaria, flushing, shock anafilattico. Il trattamento prevede primariamente la gestione delle vie aeree e, in secondo luogo, la somministrazione di antistaminici e/o cortisonici se richiesto dalla gravità della sintomatologia (8). Come menzionato nella scheda tecnica e nel RMP di Entresto®, la fisiopatologia dell'angioedema è compatibile con il meccanismo d'azione dell'associazione sacubitril/valsartan (2,5).

Questo studio è stato affidato da Novartis a un consorzio internazionale guidato dall'istituto di ricerca olandese PHARMO Institute. ARS Toscana è stata coinvolta nello studio a causa della sua expertise negli studi basati su dati amministrativi italiani. Il protocollo dello studio è registrato nel database europeo degli studi post-marketing con codice di registrazione EUPAS18214 (9).

Sebbene lo studio coinvolga diversi paesi europei, lo scopo di questa scheda è descrivere i risultati generati dai dati relativi alla Toscana. Tali risultati, insieme a quelli provenienti dagli altri partner europei, sono riportati per esteso nel quinto rapporto intermedio dello studio che è stato presentato e discusso al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA durante la seduta del 7-10 giugno 2022.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere al quesito presentato in questa scheda, è stato eseguito uno studio di coorte retrospettivo basato sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari contenuti nelle banche dati a disposizione dell'ARS Toscana. In particolare, le banche dati registrano, in modo anonimizzato, le prestazioni sanitarie erogate ai cittadini assistiti in Toscana. A partire dai soggetti residenti in Regione Toscana durante il periodo compreso tra il 1° aprile 2016 e il 31 dicembre 2020 (i.e. periodo di reclutamento), sono state identificate le seguenti 4 coorti di studio: coorte 1) nuovi utilizzatori del farmaco Entresto® indipendentemente dal precedente utilizzo di farmaci ACE-inibitori² (ACEi) o bloccanti del recettore dell'angiotensina II³ (ARB), coorte 2) nuovi utilizzatori del farmaco Entresto® senza precedente utilizzo di ACEi/ARB, coorte 3)

2 ACE-inibitori: C10BX15, C10BX12, C10BX06, C10BX11, C09A, C09B

3 Bloccanti del recettore dell'angiotensina II: C09C, C09D

utilizzatori di ACEi indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB, coorte 4) nuovi utilizzatori di ACEi senza precedente utilizzo di ACEi/ARB. La data della prima dispensazione di Entresto® o di un farmaco ACEi durante il periodo di reclutamento è stata considerata come la data indice. Sono stati inclusi nelle rispettive coorti di studio i soggetti che presentavano età >18 anni al momento della data indice, una diagnosi di insufficienza cardiaca nei 3 mesi precedenti o successivi la data indice, e la disponibilità di almeno 12 mesi di registrazione nella banca dati di ARS. Come riportato in **Tabella 1**, le caratteristiche demografiche (i.e. genere ed età) delle due coorti di utilizzatori del farmaco Entresto® risultano comparabili: l'età media è intorno ai 70 anni e c'è una netta prevalenza di soggetti di genere maschile (coorte 1: 78% vs 22%; coorte 2: 74% vs 26%). Relativamente alla distribuzione delle caratteristiche cliniche, ipertensione e fibrillazione atriale sono le patologie più frequentemente riscontrate nella coorte 1, fibrillazione atriale e malattia valvolare cardiaca nella coorte 2. In merito agli utilizzatori di ACEi (i.e. coorti 3 e 4), le caratteristiche demografiche appaiono bilanciate tra le due coorti in cui l'età media risulta di 77 anni e il genere maschile prevale numericamente su quello femminile (coorte 3: 56% vs 44%; coorte 4: 55% vs 45%). Analogamente, la distribuzione delle caratteristiche cliniche è simile tra le due coorti. Si osserva soltanto una maggiore frequenza di infarto del miocardio e fibrillazione atriale e una minore frequenza di uso di statine e antidiabetici nella coorte 3 rispetto alla coorte 4.

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti appartenenti alle 4 coorti di studio

	Coorte 1 ¹ n=3,606	Coorte 2 ² n=474	Coorte 3 ³ n=55,669	Coorte 4 ⁴ n=15,390
Età, n (%)				
Media (SD)	71 ± 11	70 ± 12	77 ± 11	77 ± 13
Mediana (IQR)	73 (64-80)	71 (62-80)	79 (70-86)	78 (68-86)
18-44	58 (2)	7 (1)	599 (1)	280 (2)
45-64	887 (25)	144 (30)	7,809 (14)	2,708 (18)
65-74	1,113 (31)	131 (28)	11,515 (21)	3,040 (20)
75+	1,548 (43)	192 (41)	35,746 (64)	9,362 (61)
Genere, n (%)				
Uomini	2,807 (78)	352 (74)	31,038 (56)	8,494 (55)
Donne	799 (22)	122 (26)	24,631 (44)	6,896 (45)
Comorbidità*, n (%)				
Ipertensione	893 (25)	81 (17)	11,394 (20)	3,475 (23)
Infarto del miocardio	584 (16)	73 (15)	5,377 (10)	2,495 (16)
Stroke/TIA	120 (3)	535 (14)	2,565 (5)	838 (5)
Angina pectoris	133 (4)	245 (6)	1,400 (3)	497 (3)
Fibrillazione atriale	897 (25)	1,593 (41)	9,062 (16)	3,384 (22)

Tabella 1 (segue)

	Coorte 1 ¹ n=3,606	Coorte 2 ² n=474	Coorte 3 ³ n=55,669	Coorte 4 ⁴ n=15,390
Malattia valvolare	576 (16)	1,329 (34)	4,227 (8)	1,738 (11)
Diabete mellito	656 (18)	1,209 (31)	6,075 (11)	1,839 (12)
Asma, COPD	24 (1)	911 (23)	314 (1)	103 (1)
Reazioni allergiche	19 (1)	445 (11)	299 (1)	119 (1)
Insufficienza renale cronica	415 (12)	938 (24)	3,795 (7)	1,254 (8)
Epatite cronica	18 (<0.5)	535 (14)	356 (1)	149 (1)
Farmaci concomitanti*, n (%)				
ACE-inibitori	2,133 (59)	0 (0)	32,795 (59)	0 (0)
Bloccanti recettore angiotensina	1,290 (36)	0 (0)	8,970 (16)	0 (0)
Inibitori del sistema RAS	2 (<0.5)	46 (1)	47 (<0.5)	22 (<0.5)
Beta-bloccanti	3,324 (92)	3,270 (84)	38,354 (69)	10,531 (68)
Calcio-antagonisti	711 (20)	455 (12)	17,405 (31)	3,788 (25)
Antialdosteronici	2,418 (67)	2,335 (60)	15,041 (27)	4,513 (29)
Diuretici dell'ansa	3,163 (88)	2,955 (76)	37,732 (68)	10,349 (67)
Altri diuretici	532 (15)	680 (18)	11,778 (21)	1,711 (11)
Digossina	542 (15)	12 (<0.5)	6,794 (12)	1,558 (10)
Ivabradina	448 (12)	192 (5)	2,179 (4)	544 (4)
Nitrati	225 (6)	266 (7)	5,646 (10)	1,103 (7)
Idralazina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antiarritmici	858 (24)	445 (11)	6,554 (12)	1,690 (11)
Anticoagulanti	1,955 (54)	2,066 (53)	27,250 (49)	7,742 (50)
Antiaggreganti	2,135 (59)	1,231 (32)	33,945 (61)	8,415 (55)
Ipolipemizzanti (escl. statine)	623 (17)	176 (5)	4,621 (8)	1,063 (7)
Statine	2,336 (65)	1,808 (47)	28,247 (51)	6,641 (43)
Antidiabetici	1,120 (31)	811 (21)	15,317 (28)	3,335 (22)
Fluorochinoloni	875 (24)	413 (11)	16,342 (29)	4,242 (28)
FANS	775 (21)	979 (25)	15,258 (27)	3,993 (26)

¹nuovi utilizzatori di Entresto® indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

²nuovi utilizzatori di Entresto® senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

³utilizzatori di ACE-inibitori indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

⁴utilizzatori di ACE-inibitori senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

*misurati/e nei 365 giorni precedenti la data indice

Nelle quattro coorti di studio è stata stimata l'incidenza dell'evento "angioedema" definito secondo criteri "narrow" (analisi primaria) e "broad" (analisi di sensibilità). In particolare, l'angioedema "narrow" è stato identificato attraverso l'utilizzo di un codice di diagnosi ICD-9 altamente specifico per l'angioedema (vedi **Tabella 2**).

Diversamente, per l'identificazione di angioedema "broad" sono stati utilizzati codici diagnostici ICD-9 relativi a sintomi non necessariamente specifici ma potenzialmente indicativi di angioedema (vedi **Tabella 2**).

Tabella 2

Codici diagnostici utilizzati per identificare i casi di angioedema "narrow" e "broad"

Sistema di classificazione	Codice	Descrizione	Definizione
ICD-9	995.1	Edema angioneurotico	Narrow
	995.0	Altro shock anafilattico non classificato altrove	Broad
	995.27	Altra allergia ai farmaci	Broad
	708.0	Orticaria allergica	Broad
	708.1	Orticaria idiopatica	Broad
	708.8	Altre orticarie specificate	Broad
	708.9	Orticaria, non specificata	Broad
	782.3	Edema	Broad
	376.33	Edema o congestione dell'orbita	Broad
	478.25	Edema della faringe o del nasofaringe	Broad
	374.82	Edema delle palpebre	Broad
	478.6	Edema della laringe	Broad
	478.75	Spasmo laringeo	Broad
	478.79	Altre malattie della laringe	Broad
	508.8	Manifestazioni morbose respiratorie da altri specificati agenti esterni	Broad

Come riportato in **Tabella 3**, nella coorte 1 è stato identificato 1 evento di angioedema "narrow" corrispondente ad un tasso d'incidenza pari a 0,2 per 1.000 anni-persona (95% CI 0.0-1.1). Nella coorte 3 sono stati registrati 45 eventi di angioedema "narrow" con un corrispondente tasso d'incidenza di 0,3 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,2-0,4). Restringendo la coorte 3 ai soli nuovi utilizzatori di ACEi/ARB (i.e. coorte 4), gli eventi di angioedema "narrow" identificati risultano 4 e il tasso d'incidenza si abbassa a 0,1 per 1,000 anni-persona (95% CI 0.0-0.4) (**Tabella 4**). Considerando invece l'angioedema secondo la definizione "broad", sono stati identificati 9 eventi nella coorte 1 e il relativo tasso d'incidenza è pari a 1,9 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,8-3,5) (**Tabella 3**). Nelle coorti 3 e 4, il tasso d'incidenza di angioedema secondo la definizione "broad" è simile e pari a 3,8 per 1.000 anni-persona (95% CI 3,1-4,5) (**Tabella 4**).

Tabella 3

Tassi d'incidenza (IR) di angioedema secondo le definizioni "broad" e "narrow" nelle coorti di nuovi utilizzatori di Entresto (i.e. coorte 1 e 2) in Toscana

	Coorte 1 ¹				Coorte 2 ²			
	Numero soggetti	Anni-persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)	Numero soggetti	Anni-persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)
Angioedema ('narrow')	3.606	4.849	1	0,2 (0,0-1,1)	474	551	0	-
Angioedema ('broad')	3.606	4.844	9	1,9 (0,8-3,5)	474	551	0	-

¹nuovi utilizzatori di Entresto[®] indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

²nuovi utilizzatori di Entresto[®] senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

Tabella 4.

Tassi d'incidenza di angioedema secondo le definizioni "broad" e "narrow" nelle coorti di utilizzatori di ACE-inibitori (i.e. coorte 3 e 4) in Toscana

	Coorte 3 ³				Coorte 4 ⁴			
	Numero soggetti	Anni-persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)	Numero soggetti	Anni-persona	Numero soggetti con evento	IR (95% CI) (per 1,000 PYs)
Angioedema ('narrow')	55.669	149.519	45	0,3 (0,2-0,4)	15.390	28.094	4	0,1 (0,0-0,4)
Angioedema ('broad')	55.669	148.815	564	3,8 (3,5-4,1)	15.390	27.982	105	3,8 (3,1-4,5)

³utilizzatori di ACE-inibitori indipendentemente dal precedente utilizzo di ACEi/ARB

⁴utilizzatori di ACE-inibitori senza precedente utilizzo di ACEi/ARB

RISPOSTA ALLA DOMANDA

A partire da aprile 2016 fino a dicembre 2020 il numero di utilizzatori di Entresto[®] in Toscana è risultato pari a 3.606 soggetti di cui 474 (13,1%) non erano stati precedentemente esposti a farmaci ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina II. I dati a disposizione dell'ARS Toscana hanno permesso di stimare i tassi d'incidenza di angioedema nei soggetti utilizzatori di Entresto[®] e di ACE-inibitori. Nella prima coorte, l'incidenza è risultata pari a 0,2 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,0-1,1), nella seconda è risultata 0,3 per 1,000 anni-persona (95% CI 0,2-0,4). Come analisi di sensibilità è stata misurata anche l'incidenza ottenuta con un algoritmo più sensibile (i.e. includendo i codici diagnostici ICD-9 relativi a sintomi potenzialmente

indicativi di angioedema), e il tasso di incidenza è risultato 1,9 per 1.000 anni-persona (95% CI 0,8-3,5) nella prima coorte e 3,8 per 1.000 anni-persona (95% CI 3,1-4,5) nella seconda. L'incidenza di questo evento avverso è quindi risultata sovrapponibile nelle coorti in studio, con entrambe le misurazioni.

Riferimenti bibliografici

1. EMA. Entresto [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citato 24 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>
2. Scheda tecnica Entresto [Internet]. [citato 24 ottobre 2022]. Disponibile su: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133232/anx_133232_it.pdf
3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 11 settembre 2014;371(11):993–1004.
4. Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, del 19 giugno 2012, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio Testo rilevante ai fini del SEE. :21.
5. entresto-epar-risk-management-plan-summary_.pdf [Internet]. [citato 23 settembre 2022]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/entresto-epar-risk-management-plan-summary_.pdf
6. Yu W, Zhang H, Shen W, Luo F, Yang S, Gan L, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med.* 8 settembre 2022;9:897423.
7. Gatti M, Antonazzo IC, Diemberger I, De Ponti F, Raschi E. Adverse events with sacubitril/valsartan in the real world: emerging signals to target preventive strategies from the FDA adverse event reporting system. *Eur J Prev Cardiol.* 9 agosto 2021;28(9):983–9.
8. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 13 aprile 2017;10:15.
9. EUPAS Register [Internet]. [citato 24 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=49019>

Quale è il ruolo della rete TheShinISS nella pianificazione e conduzione di studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data?

Le caratteristiche delle popolazioni arruolate negli studi clinici registrativi rispecchiano le caratteristiche delle popolazioni trattate nella comune pratica clinica?

Qual è la proporzione di soggetti trattati con farmaci biologici per malattie infiammatorie croniche immunomediate in real-world che non sarebbe stata inclusa negli studi clinici registrativi?

Quali sono i farmaci usati nel trattamento dei pazienti affetti da miastenia gravis, valutando la terapia di prima linea, quella con altri farmaci indicati e le terapie concomitanti con potenziali controindicazioni?

I pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica in Toscana, Lazio e Umbria che ricevono il riluzolo, sono aderenti alla terapia?

Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento più efficace e sicura nella pratica clinica per i pazienti sottoposti a trapianto di rene?

SEZIONE 2

STUDI NAZIONALI:

- **THE SHINISS-NETWORK**
- **IL PROGETTO VALORE**
- **IL PROGETTO CAESAR**
- **LO STUDIO CESIT**

THE SHINISS-NETWORK: 3 ANNI DI ESPERIENZA NELLA CONDUZIONE DI STUDI MULTI-REGIONALI DI FARMACOEPIDEMIOLOGIA CHE UTILIZZANO REAL WORLD DATA

Gruppo di lavoro TheShinISS-Network con il contributo di Istituto Superiore di Sanità (Marco Massari, Stefania Spila Alegiani, Maria Cutillo, Roberto Da Cas, Giuseppe Marano, Francesca Menniti Ippolito, Cristina Morciano); Università di Verona (Gianluca Trifirò, Luca L'Abbate, Salvatore Crisafulli, Andrea Fontana, Valentina Ientile, Ylenia Ingrassiotta, Nicoletta Luxi, Matilde Tanaglia); Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (Valeria Belleudi, Alessandro De Rosa, Marco Finocchietti, Sara Lopes, Francesca Romana Poggi)

DOMANDA

Quale è il ruolo della rete TheShinISS nella pianificazione e conduzione di studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Gli studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data richiedono il coinvolgimento di reti di regioni, di aziende sanitarie locali e di professionisti della salute [1].

A seguito dell'emergenza pandemica da COVID-19, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha coordinato la rete multiregionale ITA-COVID19 che ha condotto studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data [2-5]. Per la conduzione di tali studi i ricercatori del Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza del Centro Nazionale per la Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci (CNRVF) dell'ISS hanno concepito e realizzato TheShinISS, uno strumento statistico informatico open-source che elabora localmente i dati raccolti dai database sanitari regionali secondo un modello comune di dati [6].

A partire da queste esperienze, si è creata la rete TheShinISS-Network a cui hanno aderito i ricercatori dell'Università di Verona e del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (DEP) contribuendo al miglioramento dell'applicativo e all'adattamento a diversi progetti intrapresi dalla rete stessa. L'utilizzo di TheShinISS ha consentito la conduzione di studi post-marketing, con differenti disegni di studio, in grado di rendere disponibili informazioni per la salute pubblica con un maggior grado di accuratezza e tempestività, riducendo il carico di lavoro per i professionisti coinvolti [7-10].

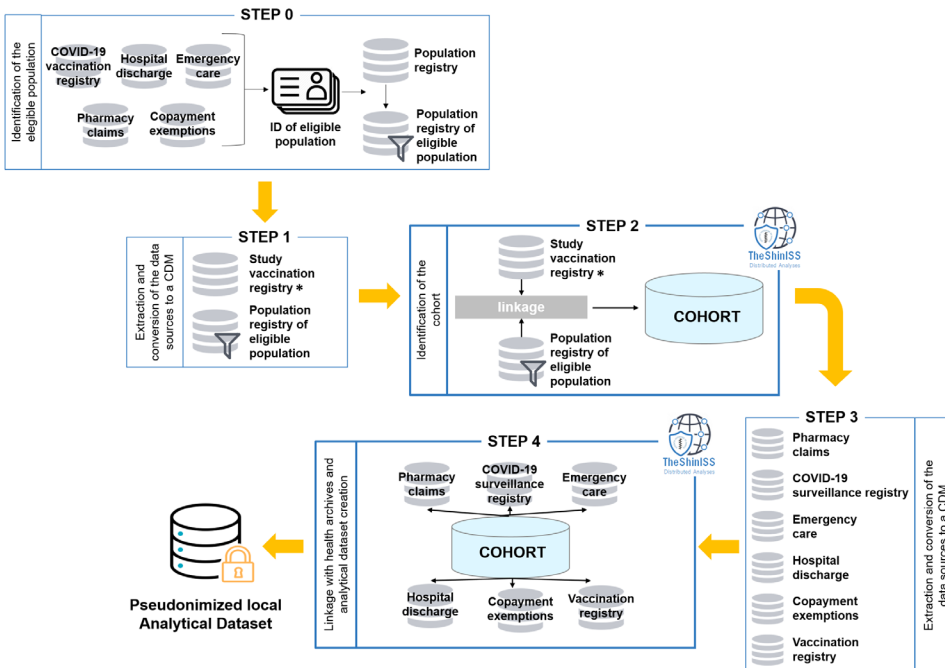
In questo contributo è descritta l'esperienza della rete TheShinISS-Network, che grazie alla fondamentale collaborazione delle regioni partecipanti, ha permesso la conduzione di studi di farmacoepidemiologia Real World in Italia.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

TheShinISS [6] è un progetto open-source sviluppato con il software statistico R [11] per la conduzione di analisi distribuite applicate ai principali disegni di studi di farmacoepidemiologia multi-database (descrittivi, coorte, caso-controllo, caso-coorte, self-controlled case series). Il nome dell'applicativo proviene dalla libreria Shiny, del software R, che permette di creare front-end interattivi [12]. Tra gli aspetti caratterizzanti di TheShinISS vi sono la facilità di utilizzo da parte dell'utente, grazie a un'interfaccia grafica che non richiede la conoscenza di R; una reportistica flessibile, dettagliata e riproducibile grazie al linguaggio R Markdown e un'elaborazione efficiente dei dati grazie all'insieme di librerie note con il nome di Tidyverse.

Attraverso TheShinISS è possibile condurre analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia multiregionali, in cui le Regioni partecipanti condividono un modello comune di dati studio-specifico (Common Data Model, CDM). Tramite l'applicativo è possibile eseguire, a livello locale, le seguenti fasi operative: caricare gli archivi necessari per lo studio; effettuare il controllo di qualità dei flussi originali; identificare la popolazione in studio; effettuare il record linkage tra gli archivi sanitari; creare i file di analisi pseudonimizzati (**Figura 1**).

Figura 1
Schema tipo delle fasi operative di analisi distribuite di un progetto attraverso TheShinISS



Intorno all'applicativo si è costituita una rete multidisciplinare di istituzioni pubbliche e università che coinvolge diverse figure quali farmacoepidemiologi, statistici, informatici, data scientist, medici, farmacologi e farmacisti, con l'obiettivo di adattare e customizzare l'applicativo ai diversi progetti collaborativi. Attualmente la gestione di TheShinISS, incluso l'adattamento alle finalità di altri progetti nazionali, è a cura del gruppo di lavoro TheShinISS-Network che coinvolge ricercatori dell'ISS, del DEP e dell'Università di Verona (**Figura 2**).

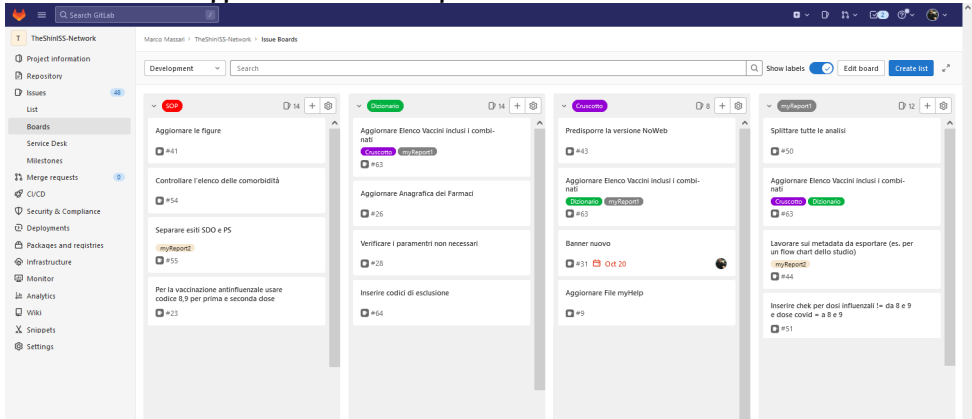
Figura 2
Gruppo di lavoro TheShinISS-Network



Il Gruppo di lavoro di TheShinISS-Network segue un approccio di sviluppo del software di tipo collaborativo. Il cuore di tale approccio si basa su Git [13], uno strumento open-source che permette di effettuare il controllo di versione del codice e rende possibile collaborare con gli altri programmatori della rete lavorando in modo autonomo su un progetto comune senza generare conflitti. Per ogni nuovo progetto di analisi distribuite della rete, TheShinISS viene adattato a partire da una versione principale (master/demo) creando delle ramificazioni (branch) per le finalità del nuovo progetto stesso.

Il luogo dove ciascun progetto viene condiviso tra gli sviluppatori è GitLab (<https://gitlab.com/>) che è una piattaforma web di gestione del progetto di sviluppo software che permette di salvare il proprio codice in un repository ad accesso pubblico o privato. In questo modo è possibile la scrittura condivisa del codice tra tutti gli sviluppatori. I cambiamenti pianificati all'applicativo TheShinISS vengono condivisi come (issues) su una lavagna condivisa (board) dove ciascuna sezione del progetto e dell'applicativo viene raggruppata (**Figura 3**).

Figura 3
Gitlab issue board: pianificazione, organizzazione e visualizzazione del flusso di lavoro per l'adattamento dell'applicativo TheShinISS per un nuovo rilascio



Per l'adattamento dell'applicativo a un nuovo progetto di analisi distribuite è necessario in primo luogo generare flussi simulati per la fase di testing e di debug, successivamente customizzare il front-end, gli script per il controllo di qualità dei flussi, gli script per la selezione della popolazione in studio, per il record-linkage e infine per la creazione dei dataset analitici pseudonimizzati. Infine si procederà al rilascio o all'aggiornamento, e alla distribuzione ai centri partecipanti. Tutte le fasi operative (Fasi 1-4) sono descritte in dettaglio nelle SOP (Procedure Operative Standard) (**Figura 4**).

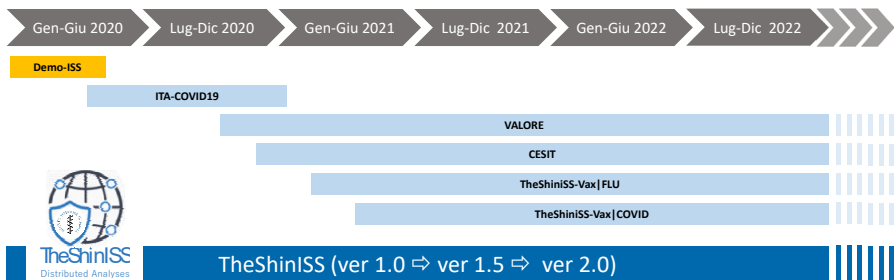
Figura 4
Fasi Operative di un Progetto di Analisi Distribuite

	Inizio Studio	FASI 1-2			FASI 3-4		Merge Dataset Locali
Stesura del protocollo/ Submission CE	Kick-off meeting						
SOP		PRE SOP	SOP 1	SOP 2	SOP 3	SOP 4	
Simulazione flussi							
Progettazione Front-End							
Progettazione controlli di qualità							
Definizione dei dizionari							
Sampling/Matching/Linkage							
Script di creazione del dataset analitico pseudonimizzato							
Rilascio/Aggiornamento							
Help Desk							
Raccolta flussi							
Controlli di qualità comparativi post-creazione del dataset analitico							
Analisi dati centralizzata							

L'applicativo TheShinISS è stato inizialmente utilizzato in studi di farmacoepidemiologia multi-database condotti all'interno della rete ITA-COVID19 che hanno avuto l'obiettivo di favorire la rapida conduzione di studi osservazionali durante la prima fase della pandemia COVID-19 per contribuire a fornire evidenze in tempi brevi sul ruolo di farmaci o vaccini sull'insorgenza di infezione da SARS-CoV-2 e sul rischio di ospedalizzazione o morte in pazienti affetti da COVID-19 [3-5].

Successivamente, a seguito della costituzione della rete TheShinISS-Network, l'applicativo è stato adattato ad altri ambiti di ricerca quali il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale, Progetto VALORE [7], l'efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati, Progetto CESIT [8], la sicurezza dei vaccini antinfluenzali, TheShinISS-Vax|Flu [9], e la sicurezza e l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, TheShinISS-Vax|Covid [10] (**Figura 5, Tabella 1**).

Figura 5
Cronoprogramma dei progetti della rete TheShinISS Network



L'esperienza della rete TheShinISS-Network ha permesso di esplorare diversi disegni di studi di farmacoepidemiologia con un aumento della complessità dei progetti in termini di numero di regioni partecipanti, numero di archivi sanitari utilizzati e popolazione in studio che hanno portato all'elaborazione di milioni di record (**Tabella 1**).

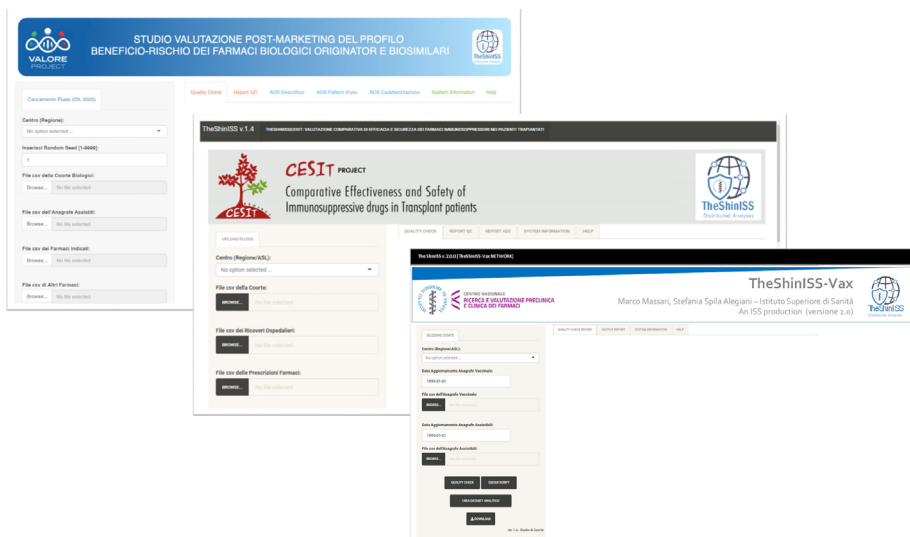
Tabella 1
Progetti di TheShinISS Network

Progetti	Obiettivi	Disegno dello studio	Regioni	Popolazione	Archivi sanitari	Gruppo di ricerca
ITA-COVID19 ACEI-ARBs	Fattori di rischio	Coorte	3	43.000	4	ISS,ME
ITA-COVID19 Survival	Sopravvivenza	Coorte	3	43.000	4	ISS,ME
ITA-COVID19 HCQ	Fattori di rischio	Caso-Controllo	5	662.000	4	ISS,ME,DEP
ITA-COVID19 FLU	Fattori di rischio	Coorte	5	116.000	5	ISS,ME,VR,DEP
VALORE	Uso, aderenza, sicurezza	Coorte	16	144.000	9	VR,DEP,ISS
CESIT	Uso, efficacia, sicurezza	Coorte	4	10.000	9	DEP,ISS
Vax Flu	Sicurezza	SCCS	7	6 mln	5	ISS, DEP, VR
Vax Covid	Efficacia, sicurezza	SCCS	5	16 mln	6	ISS, DEP, VR

ISS: Istituto Superiore di Sanità; DEP: Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio; ME: Università di Messina; VR: Università di Verona

Di seguito vengono descritti i progetti nazionali della rete TheShinISS-Network, attualmente in corso (**Figura 6**).

Figura 6
Front end dell'applicativo TheShinISS dei progetti VALORE, CESIT, e TheShinISS-Vax



- Il progetto VALORE ha come obiettivo la valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica. È uno strumento di valutazione post-marketing dei farmaci biologici. Lo scopo del progetto è di creare un network multiregionale tramite l'integrazione di dati provenienti da diverse banche dati

amministrative regionali, registri clinici e dati raccolti tramite sorveglianze attive con il fine ultimo di: a) valutare l'appropriatezza d'uso ed effectiveness e safety a breve e lungo termine dei farmaci biologici inclusi i biosimilari (II generazione) in Real World setting in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica; b) esplorare l'intercambiabilità tra prodotti di riferimento e biosimilari. Ciò, nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy, permetterà di superare da una parte i limiti tradizionali legati alle banche dati amministrative (mancanza di alcuni dettagli clinici, quali parametri di efficacia, informazione sugli stili di vita, ecc.) e dall'altro lato, quelli legati ai registri clinici (ridotta numerosità dei pazienti arruolati e danni di follow-up, limitata capacità di osservazione del paziente a lungo termine, soprattutto per quanto concerne le reazioni avverse da farmaci gravi che portano ad ospedalizzazione) [7].

- Il progetto CESIT è una rete di ricerca multiregionale per confrontare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci immunosoppressori nei pazienti sottoposti a trapianto. Lo studio ha arruolato una coorte di pazienti con trapianto di organo solido multi-database utilizzando un modello di dati comune basato sui dati dei sistemi informativi sanitari di quattro regioni italiane (Lombardia, Veneto, Lazio e Sardegna) integrati con il Sistema Informativo Trapianti (SIT) disponibile a livello nazionale. Per ogni organo considerato (rene, fegato, cuore e polmone) lo studio permetterà di: a) identificare i pattern di trattamento della terapia di mantenimento nell'immediato post-trapianto e nel tempo; b) identificare le caratteristiche demografiche e cliniche del donatore e del ricevente che determinano l'utilizzo di una terapia rispetto ad un'altra; c) valutare il profilo rischio-benefico delle diverse terapie nella pratica clinica. La rete CESIT rappresenta una grande opportunità per studiare diversi aspetti legati all'uso, alla sicurezza e all'efficacia della terapia immunosoppressiva di mantenimento post-trapianto [8].
- Il progetto TheShinISS-Vax riguarda due studi. Il primo, lo studio TheShinISS-Vax|Flu, è una sorveglianza post-marketing sulla sicurezza della vaccinazione antinfluenzale attiva da diversi anni. TheShinISS-Vax|Flu è uno studio multiregionale SCCS, coordinato dall'ISS e dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), basato su record linkage tra archivi sanitari regionali. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra vaccini antinfluenzali ed eventi avversi gravi, rari o di particolare interesse. Si è concluso lo studio relativo alla campagna di vaccinazione 2020/2021 [9], e nei prossimi mesi saranno estratti e elaborati i dati relativi alle campagne di vaccinazione 2021/2022 e 2022/2023. Il secondo, lo studio TheShinISS-Vax|Covid, è una sorveglianza post-marketing sulla efficacia e sicurezza della vaccinazione anti COVID-19, coordinato dall'ISS e dall'AIFA. Si tratta di uno studio multiregionale osservazionale di coorte e SCCS. Gli obiettivi dello studio sono: stimare il rischio di insorgenza di reazioni avverse dopo vaccinazione anti COVID-19 dal momento della disponibilità dei vaccini in Italia nel periodo gennaio 2021-maggio 2023; stimare l'efficacia Real World, confrontando diversi intervalli di somministrazione per lo stesso vaccino (anche in relazione alle fasce d'età e al sesso),

diversi vaccini (schedula standard), sia per brand che piattaforma, vaccinazione mista (eterologa) vs singoli vaccini somministrati con schedula standard [10].

RISPOSTA ALLA DOMANDA

TheShinISS si è dimostrato di facile uso a livello locale e flessibile nell'adattarsi a differenti quesiti di ricerca. Attraverso la riproducibilità di tutte le fasi di analisi, secondo un flow-chart predefinito, l'applicativo ha garantito un controllo di qualità adeguato nell'elaborazione dei flussi e nella creazione dei dataset analitici. Tali caratteristiche hanno reso possibile la partecipazione di più Regioni/ASL nella rete ITA-COVID19, e soprattutto la riduzione dei tempi di conduzione degli studi. Successivamente, man mano che si è andata costituendo la rete TheShinISS-Network, l'applicativo è stato adattato a nuovi ambiti di ricerca quali il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale, Progetto VALORE, l'efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati, Progetto CESIT, la sicurezza dei vaccini antinfluenzali, TheShinISS-Vax|Flu, e la sicurezza e l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, TheShinISS-Vax|Covid. Infine l'approccio di sviluppo collaborativo del Network ha facilitato lo scambio di idee e la condivisione delle differenti competenze, delle abilità e quindi della creatività.

Riferimenti bibliografici

1. Trifirò G. Real World Evidence e farmaci. Razionale, criticità e applicazioni nel contesto italiano. 2019 SEEd srl
2. Spila Alegiani S, Massari M, Da Cs R, Menniti Ippolito F. ITA-COVID19: rete multiregionale per la conduzione di studi osservazionali sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e COVID-19. In Rapporto sui farmaci in Toscana 2020. Documenti ARS Toscana, 110, dicembre 2020:31-38. https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARS/2020/Documento_farmaci_110/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2020_def.pdf
3. Trifirò G, Massari M, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Sultana J, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Marino M, Zorzi M, Bovo E, Leoni O, Luderngnani M, Spila Alegiani S, ITA-COVID-19: RAAS inhibitor group. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID 19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients. *Drug Safety* 2020;43:1297–1308 <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>
4. Spila Alegiani S, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Mancuso P, Salvarani C, Atzeni F, Gini R, Kirchmayer U, Belleudi V, Leoni O, Luderngnani M, Ferroni E, Baracco S, Massari M, Trifirò G on behalf of ITA-COVID19-HCQ. Risk of COVID-19 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional DMARDs in Italy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 9;60(S1):S125–S136. doi: 10.1093/rheumatology/keab348. PMID: 33856453; PMCID: PMC8083276
5. Massari M, Spila Alegiani S, Fabiani M, Belleudi V, Trifirò G, Kirchmayer U, Poggi FR, Mancuso P, Menniti Ippolito F, Gini R, Bartolini C, Leoni O, Ercolanoni M, Da Re F, Guzzinati S, Luxi N, Riccardo F, Giorgi Rossi P on behalf of ITA-COVID19-FluVaccine. Association of influenza vaccination and prognosis in patients testing positive to SARS-COV-2 swab test: a large-scale Italian multi-database cohort study. *Vaccines* 2021, 9(7), 716; <https://doi.org/10.3390/vaccines9070716>

6. Massari M, Spila Alegiani S, Da Cas R, Menniti Ippolito F. TheShinISS: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database. *Boll Epidemiol Naz* 2020; 1(2):39-45. doi.org/10.53225/BEN_006
7. Trifirò G, Igrò V, Ingrasciotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, Belleudi V, Poggi F, Fontana A, Moretti U, Lora R, Sabaini A, Senesi I, Sorrentino C, Puzo MR, Padula A, Fusco M, Giordana R, Solfrini V, Puccini A, Rossi P, Del Zotto S, Leoni O, Zanforlini M, Ancona D, Bavaro V, Garau D, Ledda S, Scondotto S, Allotta A, Tuccori M, Gini R, Bucaneve G, Franchini D, Cavazzana A, Biasi V, Spila Alegiani S, Massari M, VALORE Project Collaborators. Large-scale post-marketing surveillance of biological drugs for immune-mediated inflammatory diseases through an Italian distributed multi-database healthcare network: the VALORE project. *BioDrugs*. 2021 Oct 12:1–16. doi: 10.1007/s40259-021-00498-3. Epub ahead of print. PMID: 34637126; PMCID: PMC8507511
8. Belleudi V, Rosa AC, Finocchietti M, Poggi FR, Marino ML, Massari M, Spila Alegiani S, Masiero L, Ricci A, Bedeschi G, Puoti F, Cardillo M, Pierobon S, Nordio M, Ferroni E, Zanforlini M, Piccolo G, Leone O, Ledda S, Carta P, Garau D, Lucenteforte E, Davoli M and Addis A CESIT Study Group. An Italian multicentre distributed data research network to study the use, effectiveness, and safety of immunosuppressive drugs in transplant patients: Framework and perspectives of the CESIT project. *Front. Pharmacol.* 2022 13:959267. doi: 10.3389/fphar.2022.959267
9. Spila Alegiani S, Morciano C, Belleudi V, Poggi FR, Felicetti P, Marchione P, Petronzelli F, Tartaglia L, Clagnan E, Gini R, Giordana R, Fioraso S, Puccini A, Albano N, Carbonara MC, Da Cas R, Ruffini M, Sapigni E, Parrilli M, Limoncella G, Tuccori M, Bonaiuti R, Lombardozzi L, Mores N, Trama U, Capuano A, Di Gennaro M, Fumo MG, Ancona D, Stella P, Tafuri S, Stefanizzi P, Menniti Ippolito F, Marra AR, Massari M. Valutazione post-marketing della sicurezza del vaccino antinfluenzale durante la campagna di vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 in Italia: uno studio Self-Controlled Case-Series sulla sindrome di Guillain-Barré. *Boll Epidemiol Naz* 2022; 3(2):1-9
10. Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, Belleudi V, Poggi FR, Lazeretti M, Ercolanoni M, Clagnan E, Bovo E, Trifirò G, Moretti U, Monaco G, Leoni O, Da Cas R, Petronzelli F, Tartaglia L, Mores N, Zanoni G, Rossi P, Samez S, Zappetti C, Marra AR, Menniti Ippolito F on behalf of the TheShinISS-Vax|COVID surveillance Group. Post-marketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12-39 years in Italy: a multi-database, self-controlled case series study. Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med* 2022; 19(7): e1004056. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004056>
11. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna; 2013. www.R-project.org/
12. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Sievert C, Schloerke B, Xie Y, Allen J, McPherson J, Dipert A, Borges B (2021). shiny: Web Application Framework for R. R package version 1.6.0, <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>
13. Chacon S and Straub B. Pro git. 2014 Apress Berkeley, CA. <https://doi.org/10.1007/978-1-4842-0076-6>

CONFRONTO DEL PATTERN D'USO E DELLE CARATTERISTICHE DEGLI UTILIZZATORI DI FARMACI BIOLOGICI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DI MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE IMMUNO-MEDIATE NEI TRIAL CLINICI REGISTRATIVI VS. REAL-WORLD SETTING: UNO STUDIO MULTIREGIONALE DAL PROGETTO VALORE

Gruppo di Lavoro del Progetto VALORE, con il contributo del Centro di Coordinamento e le regioni/centri regionali di Farmacovigilanza delle regioni Toscana, Veneto, Lazio, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Puglia e Sicilia

DOMANDA

Le caratteristiche delle popolazioni arruolate negli studi clinici registrativi rispecchiano le caratteristiche delle popolazioni trattate nella comune pratica clinica?

Qual è la proporzione di soggetti trattati con farmaci biologici per malattie infiammatorie croniche immunomediate in real-world che non sarebbe stata inclusa negli studi clinici registrativi?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le malattie infiammatorie croniche immunomediate (IMID) comprendono una serie di patologie piuttosto comuni come psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondiloartrite e malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI).

Secondo quanto riportato dalle linee guida nazionali ed internazionali, i farmaci biologici rappresentano una valida opzione terapeutica per rallentare o prevenire la progressione dell'infiammazione causata dalle patologie sopracitate qualora i precedenti trattamenti con farmaci convenzionali abbiano dimostrato fallimento terapeutico e/o controindicazioni. I pazienti con IMID, spesso e volentieri, presentano differenti comorbidità, che possono incidere fortemente sulla qualità della vita e sulla mortalità. Per tale ragione, questi pazienti sono generalmente esclusi dagli studi clinici registrativi (RCT), in fase di arruolamento, perché non soddisfano i criteri di eleggibilità (criteri di inclusione ed esclusione) (1).

Ad oggi nessuno studio osservazionale italiano ha confrontato le caratteristiche della popolazione arruolata negli RCT registrativi dei farmaci biologici approvati per il trattamento di IMID rispetto alle caratteristiche della popolazione trattata in real-world (RW).

Con lo scopo ultimo di valutare la generalizzabilità dei risultati dei trial clinici registrativi rispetto alla comune pratica clinica, obiettivo primario del presente studio è stato quello

di confrontare le caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati negli RCT di fase III dei farmaci biologici approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche immunomediate con quelle dei pazienti trattati con gli stessi farmaci biologici in real-world, identificati tramite una rete multiregionale di banche dati amministrative di sette regioni italiane (Toscana, Veneto, Lazio, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Puglia, Sicilia) dal 2010 al 2020. Obiettivo secondario del suddetto studio è stato quello di valutare la proporzione di pazienti trattati con biologici in real-world, ma che sarebbero risultati non eleggibili al trattamento secondo i criteri di eleggibilità definiti dai singoli RCT registrativi.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Al fine di estrarre le caratteristiche dei pazienti arruolati negli RCT registrativi dei farmaci biologici approvati per il trattamento delle IMID, sono stati presi in considerazione tutti gli RCT registrativi di fase III, riportati negli European Public Assessment Reports (EPAR) disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) fino al 31 dicembre 2020 (2) e registrati su clinicaltrials.gov (3).

Sono state raccolte le caratteristiche degli RCT dei farmaci biologici in studio, comprendenti le informazioni sul numero di pazienti arruolati in ciascuno studio clinico ed il tipo di comparatore valutato, distinguendole per indicazione d'uso; inoltre, sono stati identificati i criteri di inclusione e di esclusione riportati nei singoli studi registrativi per ogni farmaco autorizzato e per ciascuna specifica indicazione d'uso.

Per l'identificazione della popolazione trattata in real-world, invece, sono stati utilizzati i flussi amministrativi, anonimizzati, di sette regioni italiane (Toscana, Veneto, Lazio, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Puglia e Sicilia), che coprono una popolazione di oltre 29 milioni tra il 2010 ed il 2020 e che partecipano attivamente al progetto "VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica tramite la costituzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e REgistri clinici – progetto VALORE", finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco con fondi di Farmacovigilanza Attiva 2012-2014.

Riguardo alla popolazione in studio, dagli RCT sono stati identificati tutti i pazienti con diagnosi di IMID in studio (artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite, psoriasi, Morbo di Crohn, colite ulcerosa); dal network VALORE, invece, sono stati estratti tutti gli utilizzatori incidenti di farmaci biologici approvati per il trattamento delle IMID (nessuna dispensazione pregressa di farmaco biologico in studio rispetto alla data indice (ID)) con almeno un anno di osservazione pre- e post-ID, stratificati per singolo farmaco e per singola indicazione d'uso.

Le specifiche indicazioni d'uso dei biologici in studio sono state identificate da algoritmi precedentemente validati.

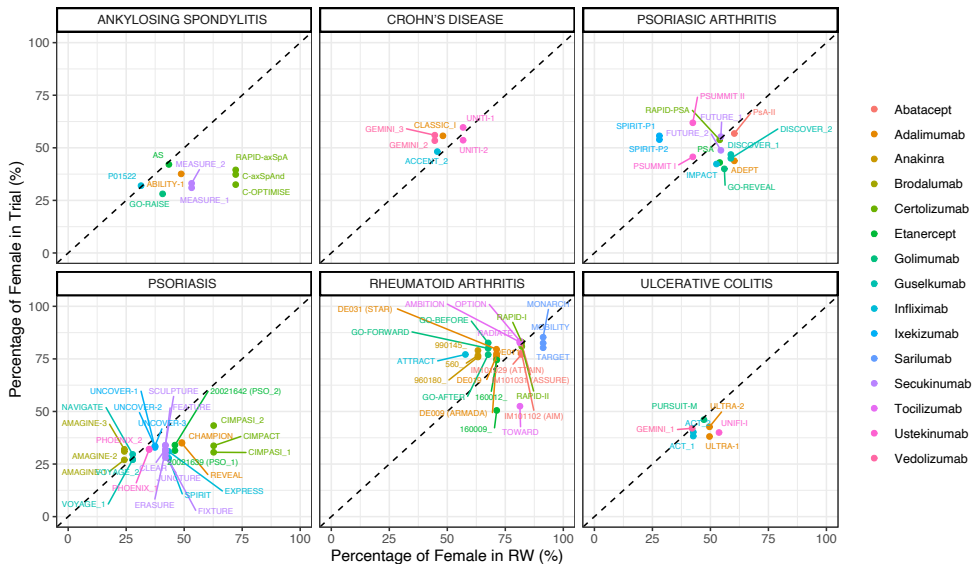
Tutti i farmaci biologici approvati in Italia per il trattamento delle IMID fino al 31 dicembre 2020, quali inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol), inibitori dell'interleuchina (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab, ixekinumab, brodalumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab), agenti immunosoppressivi selettivi (abatacept e vedolizumab) sono stati inclusi nello studio e codificati utilizzando il sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) e il codice di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

A fronte di una popolazione totale di oltre 29 milioni di assistiti provenienti da sette regioni italiane (48% della popolazione totale italiana), 88.067 soggetti (0,3%) avevano ricevuto almeno un farmaco biologico approvato per il trattamento delle IMID negli anni 2010-2020. Di questi, 57.208 (64,9%) sono risultati essere nuovi utilizzatori di farmaci biologici con indicazione d'uso per IMID. Dal setting degli studi clinici di fase III, invece, stati arruolati 37.807 utilizzatori di farmaci biologici con IMID.

Sono state confrontate le caratteristiche (es. sesso ed età media) al baseline della popolazione arruolata nei singoli RCT registrativi dei biologici approvati per IMID con le caratteristiche della popolazione trattata in RW, stratificando per singolo principio attivo e indicazione d'uso. Tale analisi ha mostrato che l'uso di biologici era più comune nelle donne affette da artrite reumatoide rispetto agli uomini, senza osservare differenze statisticamente significative tra i due setting (**Figura 1**). Per la maggior parte delle indicazioni d'uso, non si osservavano differenze statisticamente significative tra la proporzione di donne selezionate negli RCT vs il RW, tranne nel caso del certolizumab (RW: 72%; RCTs <38%) e sekukinumab (RW: 53%; RCTs: 32%) utilizzati per il trattamento delle spondiloartriti.

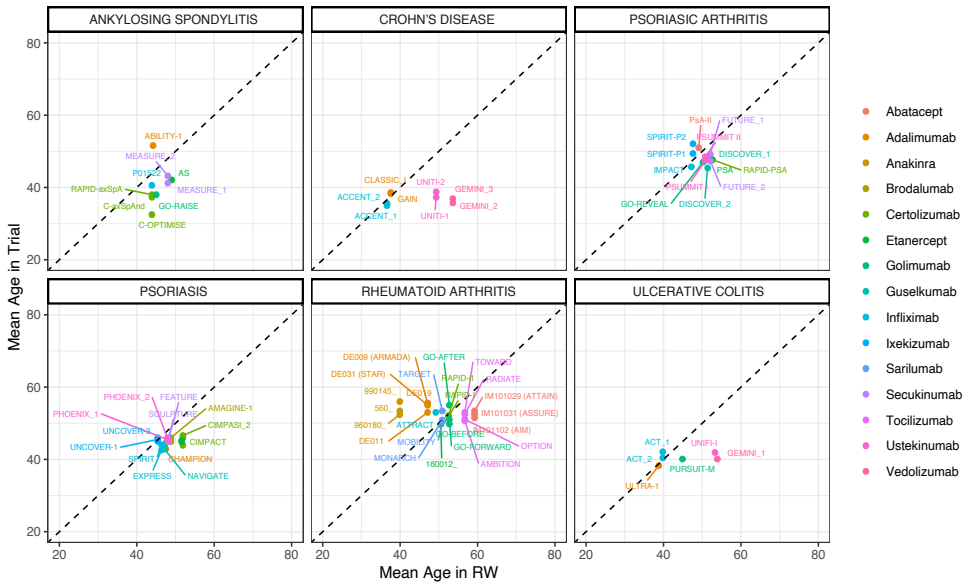
Figura 1

Confronto delle caratteristiche della popolazione arruolata negli RCT vs popolazione trattata in RW, stratificato per singola indicazione d'uso e farmaco biologico (proporzione di donne)



Come atteso, l'analisi sull'età media ha mostrato che gli utilizzatori di biologici trattati per malattie infiammatorie croniche intestinali erano più giovani (<40 anni) rispetto agli utilizzatori di biologici con altre indicazioni d'uso, ad eccezione degli utilizzatori di ustekinumab e vedolizumab in RW, che risultavano avere un'età media maggiore rispetto a quella riportata nei singoli RCT (CD: 55 anni in RW vs 37 anni negli RCT; CU: 57 anni in RW vs 40 anni negli RCT). Relativamente all'artrite reumatoide, psoriasi e artrite psoriasica, complessivamente, non si osservavano differenze statisticamente significative dell'età media dei pazienti arruolati negli RCT registrativi rispetto ai pazienti trattati in RW (**Figura 2**). Nel caso della spondiloartrite, gli utilizzatori di certolizumab pegol trattati in RW presentavano un'età media superiore rispetto ai pazienti arruolati negli RCT di riferimento. Al contrario, nel caso dell'adalimumab, si registrava un'età media inferiore in RW (43 anni) rispetto al RCT Ability-1 (57 anni).

Figura 2
Confronto delle caratteristiche della popolazione arruolata negli RCT vs popolazione trattata in RW, stratificato per singola indicazione d'uso e farmaco biologico (età media)



In funzione dei dati attualmente in nostro possesso, al fine di effettuare un confronto della proporzione di pazienti non eleggibili al trattamento con farmaci biologici negli RCT vs RW, l'analisi è stata condotta con un focus su artrite reumatoide.

E' stata infatti calcolata la proporzione di pazienti trattati con biologici in pratica clinica, ma che non sarebbero stati eleggibili al trattamento con tali farmaci, partendo dai criteri di inclusione ed esclusione definiti dagli stessi RCT.

Come mostrato in **Tabella 1**, in alcuni casi, la proporzione di soggetti non eleggibili al trattamento con biologico è risultata essere molto elevata in RW, come ad esempio per i principi attivi anakinra (52-66%) ed etanercept (43-59%), mentre in altri casi era comparabile o inferiore rispetto al dato riportato nel RCT di riferimento.

Questo potrebbe essere un punto di partenza per definire le categorie di pazienti escluse dall'arruolamento negli studi clinici ma che, di fatto, potrebbero richiedere un monitoraggio rispetto all'assunzione di tali farmaci biologici.

Occorre precisare che le proporzioni di soggetti trattati in RW potevano risultare sottostimate, in quanto, con le fonti dati, ad oggi a disposizione, non tutti i criteri di eleggibilità previsti dagli studi clinici registrativi erano tracciabili.

Tabella 1

Confronto della distribuzione di nuovi utilizzatori di biologici approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche immunomediate non eleggibili al trattamento negli RCT registrativi vs. RW, stratificato per indicazione d'uso e farmaco biologico

		Soggetti screenati negli RCT	Pazienti non eleggibili dagli RCT	Pazienti trattati per IMID in RW	Pazienti trattati in RW e non eleggibili secondo i criteri di eleggibilità riportati negli RCT
		N	N (%)	N	N (%)
ARTRITE REUMATOIDE					
Adalimumab	ARMADA or DE009	336	65 (19)	8.545	1.251 (15)
	DE011	544	283 (52)		2.140 (25)
	DE019(NCT00195702)	619	212 (34)		2.113 (25)
Abatacept	STAR or DE031	756	120 (16)	4.093	1.251 (15)
	AIM(NCT00048568)	738	285 (39)		1.368 (33)
	ATTAIN or IM101029	1.250	519 (42)		65 (2)
Anakinra	ASSURE (NCT00124982)	1.795	354 (20)	698	66 (2)
	960180	633	**		458 (66)
	0560	658	**		364 (52)
Certolizumab pegol	990145	579	**	2.069	451 (65)
	RAPID-I (NCT00152386)	950	279 (29)		728 (35)
	RAPID-II (NCT00175877)	857	238 (28)		101 (5)
Etanercept	160009	246	12 (5)	11.934	7.056 (59)
	160012	596	**		5.105 (43)
Golimumab	GO-FORWARD (NCT00264550)	633	189 (30)	1.705	722 (42)
	GO-AFTER(NCT00299546)	642	181 (28)		19 (1)
	GO-BEFORE (NCT00264537)	637	**		703 (41)
Infliximab	ATTRACT(NCT00269867)	428	**	1.761	955 (54)
Sarilumab	MOBILITY(NCT01061736)	1.675	431 (26)	196	43 (22)
	TARGET(NCT01709578)	1.224	678 (55)		79 (40)
	MONARCH(NCT02332590)	369	171 (46)		72 (37)
Tocilizumab	AMBITION(NCT00109408)	673	**	2.413	790 (38)
	LITHE(NCT00106535)	1.196	**		268 (11)
	OPTION(NCT00106548)	623	189 (30)		21 (1)
	TOWARD (NCT00106574)	1.220	**		899 (37)
	RADIATE(NCT00106522)	499	227 (46)		141 (6)

** Dato non disponibile

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In generale, le caratteristiche al baseline dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici trattati in real-world erano leggermente diverse da quelle dei pazienti arruolati negli RCT registrativi degli stessi farmaci (es. età media più alta). Un'elevata proporzione di utilizzatori trattati in real-world è risultata essere non eleggibile al trattamento applicando i criteri di inclusione ed esclusione definiti dai singoli RCT registrativi. I distributed multi-database network, come il progetto VALORE, possono rappresentare strumenti utili per esplorare la generalizzabilità dei risultati dai trial clinici registrativi a setting di real-world.

Riferimenti bibliografici

1. Regnault et al. Users of biologics in clinical practice: would they be eligible for phase III clinical studies? Cohort Study in the French Psoriasis Registry PSOBIOTEQ. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):293-300.
2. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/european-public-assessment-report> (Accesso verificato il 02/11/2022)
3. ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov> (Accesso verificato il 02/11/2022)

PATTERN PRESCRITTIVI DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA MIASTENIA GRAVIS IN TRE REGIONI ITALIANE

Marco Finocchietti, Ursula Kirchmayer, Silvia Cascini, Anna Maria Bargagli, Valeria Belleudi, Antonio Addis, Marina Davoli – Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, SSR Lazio

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci, Roberto Bonaiuti – Università di Firenze

Marco Tuccori – Università di Pisa

Olga Paoletti, Giulia Hyeraci, Rosa Gini – Agenzia regionale di sanità della Toscana

Giampaolo Bucaneve, Rosalba Elisabetta Rocchi, Mariangela Rossi - Regione Umbria

Livia Convertino - Area Data Analytics, PuntoZero scarl

Teresa Cantisani, Maria Grazia Celani, Paola Brunori – Ospedale di Perugia

Ilaria Bacigalupo, Nicola Vanacore, Francesco Sciancalepore, Antonio Ancidoni – Istituto Superiore di Sanità

DOMANDA

Quali sono i farmaci usati nel trattamento dei pazienti affetti da miastenia gravis, valutando la terapia di prima linea, quella con altri farmaci indicati e le terapie concomitanti con potenziali controindicazioni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La miastenia gravis (MG) è una patologia autoimmune neuromuscolare rara. In mancanza di una terapia specifica per la patologia, il trattamento farmacologico mira al controllo dei sintomi, e i farmaci usati in prima linea sono gli anticolinesterasici (in Italia la piridostigmina) [1-7]. Sono indicati per la MG anche altri farmaci, come gli immunomodulatori, in particolare i corticosteroidi e l'azatioprina. Inoltre, tra i farmaci prescritti per il trattamento di comorbidità presenti negli stessi pazienti ci possono essere alcuni principi attivi che presentano potenziali controindicazioni [8-9].

Ad oggi, non ci sono dati relativi ai pattern prescrittivi nella popolazione Italiana affetta da MG. In ambito dello studio CAESAR (“Valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nelle patologie rare neuromuscolari e neurodegenerative”) è stato effettuato un approfondimento sui pattern prescrittivi nella coorte di pazienti con MG nelle regioni di Lazio, Toscana e Umbria, considerando: 1) i farmaci di prima linea (piridostigmina), anche in presenza di potenziali controindicazioni; 2) altri farmaci indicati per la MG; 3) farmaci concomitanti con potenziali controindicazioni in questa popolazione.

Disporre di un quadro completo delle terapie farmacologiche usate nella reale pratica clinica per questa patologia rara in tre regioni italiane, è utile sia per i clinici, quando devono scegliere il migliore trattamento farmacologico, sia per il governo del farmaco per stimare la popolazione target e incentivare l'uso più appropriato delle terapie farmacologiche.

Oltre alla presente analisi, il progetto CAESAR, che è stato realizzato con fondi AIFA Farmacovigilanza 2012-13-14 e registrato nello EU PAS Register (N° EUPAS37983), prevede la valutazione di efficacia e sicurezza della terapia farmacologica nella MG, che completerà il quadro di real-world evidence sull'uso dei farmaci in questa specifica popolazione.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo in Lazio, Toscana e Umbria. Le coorti dei pazienti con MG sono state identificate da sistemi informativi sanitari, considerando dimissione da ricovero ospedaliero (SDO) o accesso in pronto soccorso (PS) con diagnosi di MG (codi ICD-9-CM 358.0) o esenzione per malattia (RFG101) nel periodo 2016-2019.

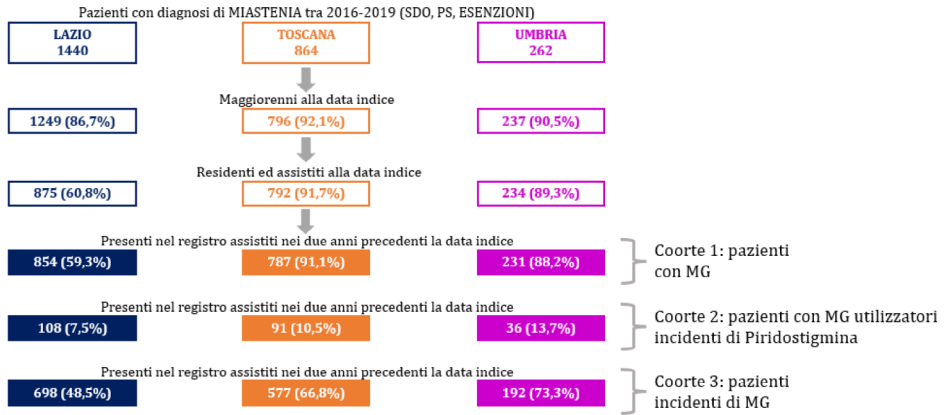
Ai fini dello studio sono state considerate tre coorti differenti (**Figura 1**):

- Coorte 1: casi di MG prevalenti (854 nel Lazio, 787 in Toscana, 231 in Umbria);
- Coorte 2: casi di MG che hanno iniziato il trattamento con piridostigmina (utilizzatori incidenti: 108 nel Lazio, 91 in Toscana, 36 in Umbria);
- Coorte 3: casi di MG incidenti (698 nel Lazio, 577 in Toscana, 192 in Umbria).

Sono stati analizzati i pattern prescrittivi dell'uso di farmaci, definito come almeno una prescrizione nei 365 giorni dopo la data indice, considerando:

1. Farmaci di prima linea: anticolinestasi (piridostigmina), anche in presenza di controindicazioni. Le controindicazioni all'uso della piridostigmina identificate da SDO e PS nei 24 mesi precedenti la data della prima prescrizione del farmaco comprendono malattie respiratorie ostruttive (codici ICD-9 CM: 490-494, 496), malattie cardiovascolari (codici ICD-9 CM code: 410-414, 428), ostruzione meccanica ureterale (codice ICD-9 CM: 593.4), occlusioni meccaniche gastrointestinali (codici ICD-9 CM: 560.0, 560.9) e ventilazione meccanica (codice ICD-9-CM: V570).
2. Altri farmaci indicati per la MG: vitamina D, calcio, loperamide, bromuro di glicopirronio, acido folico, corticosteroidi (prednisone, metilprednisolone), immunoglobuline, immunosoppressori selettivi/inibitori JAK (fingolimod, micofenolato mofetile), inibitori della calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), altri immunosoppressori (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide), rituximab, eculizumab, amifampridina.
3. Farmaci concomitanti per il trattamento di comorbidità con potenziali controindicazioni in questa popolazione: agenti beta-bloccanti, calcio-antagonisti, procainamide, disopiramide, statine, antibatterici per uso sistemico, alcuni anticorpi monoclonali (eccetto rituximab ed eculizumab), antiepilettici, antipsicotici, antidepressivi, idrossiclorochina, oftalmologici, deferoxamina, agenti diagnostici.

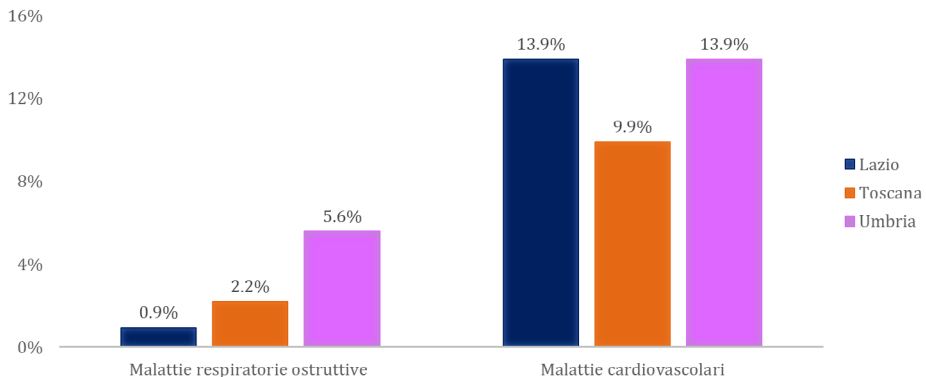
Figura 1
Selezione delle coorti nelle tre regioni



Domanda 1: Pattern prescrittivo della piridostigmina in pazienti affetti da MG, anche in presenza di potenziali controindicazioni

La prima domanda si basa su pazienti con MG che hanno iniziato il trattamento con la piridostigmina nel periodo in studio (coorte 2). L'analisi mostra nelle tre regioni partecipanti una presenza limitata di controindicazioni al momento della scelta del trattamento con piridostigmina, con percentuali che variano tra 0,9% e 5,6% per le malattie respiratorie ostruttive e tra 9,9% e 13,9% per le malattie cardiovascolari, mentre non sono state riscontrate le altre controindicazioni (**Figura 2**).

Figura 2
Proporzione dei pazienti che presentano potenziali controindicazioni alla prima prescrizione di piridostigmina nelle tre regioni



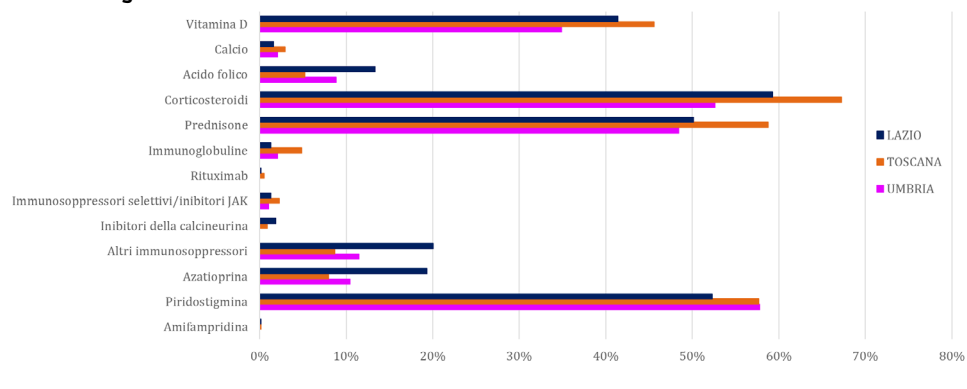
*Non sono stati identificati pazienti affetti da ostruzione gastrointestinale meccanica, occlusione ureterale meccanica o cure che coinvolgono esercizi di respirazione

Domanda 2: Pattern prescrittivo degli altri farmaci indicati per il trattamento della MG

Le scelte terapeutiche nel primo anno dopo la diagnosi della malattia sono state valutate nei pazienti identificati come nuovi casi di MG (coorte 3). L'analisi mostra che oltre la metà dei pazienti riceve il trattamento di prima linea con piridostigmina (52.3%-57.8%). I più prescritti tra gli altri farmaci indicati sono il prednisone (48.4%-58.8%), la vitamina D (34.9%- 45.6%), l'azatioprina (8.0%-19.3%), e l'acido folico (5.2%-13.3%), con delle variazioni tra le regioni (**Figura 3**).

Figura 3

Proporzione di pazienti trattati con farmaci indicati nel trattamento della miastenia gravis nelle tre regioni



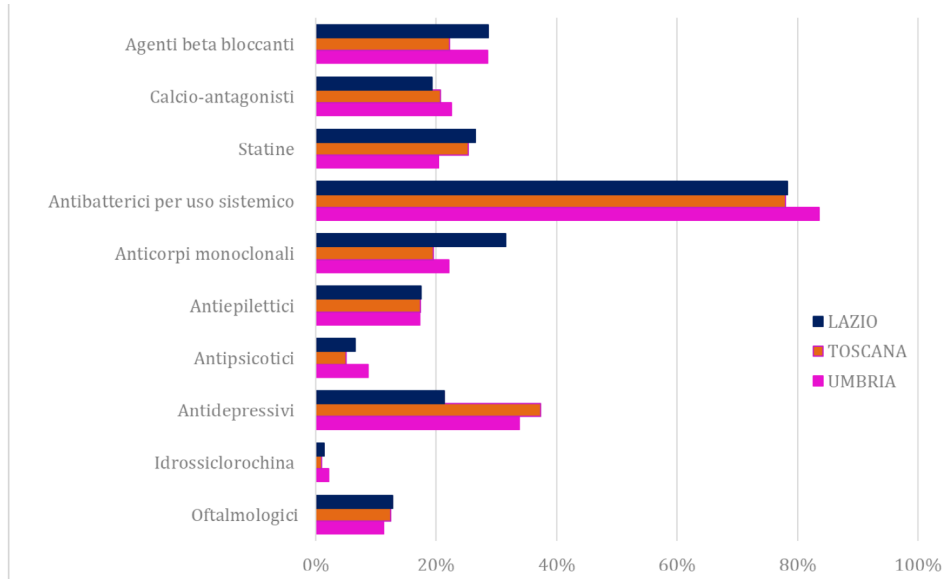
*Non sono state identificate prescrizioni con eculizumab, bromuro di glicopirronio, loperamide.

Domanda 3: Pattern prescrittivo dei farmaci concomitanti con potenziali controindicazioni in pazienti affetti da MG

È stato misurato l'uso di trattamenti farmacologici concomitanti, che presentano potenziali controindicazioni nella popolazione con MG (coorte 1). La maggior parte delle prescrizioni concomitanti hanno riguardato per gli antibatterici per uso sistemico (78.0%-83.5%), gli antidepressivi (21.3%-37.4%), alcuni anticorpi monoclonali (19.6%-31.5%), i beta-bloccanti (22.2%-28.7%), i calcio-antagonisti (19.3%-22.5%) e le statine (20.3%-26.5%), anche in questo caso con delle variazioni tra le regioni partecipanti (**Figura 4**).

Figura 4

Proporzione di pazienti con miastenia gravis trattati con farmaci concomitanti potenzialmente controindicati



*Non sono state identificate prescrizioni con procainamide, disopiramide, deferoxamina, agenti diagnostici.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Oltre la metà dei pazienti affetti da miastenia gravis vengono trattati con piridostigmina, con una piccola proporzione di pazienti che presentano delle potenziali controindicazioni (come da scheda tecnica). Anche l'uso di altri farmaci indicati è molto comune, in particolare con prednisone, vitamina D e azatioprina.

L'uso di terapie farmacologiche concomitanti con potenziali controindicazioni richiede un'attenta valutazione da parte del prescrittore, sia esso uno specialista neurologo ma anche un medico di medicina generale, del loro rapporto rischio-beneficio.

La variabilità tra le regioni partecipanti (Lazio, Toscana e Umbria) nell'uso dei farmaci nella MG, oltre a mostrare potenziali differenze nelle scelte terapeutiche regionali, potrebbe essere in parte spiegata da differenti politiche del farmaco e differenze tra i flussi dei dati amministrativi.

Riferimenti bibliografici

1. Renato Mantegazza, Paola Cavalcante. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol*; 2019 Nov;31(6):623-633. doi: 0.1097/BOR.0000000000000647

2. Constantine Farmakidis, Mamatha Pasnoor, Mazen M. Dimachkie, Richard J. Barohn. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018 May; 36(2): 311–337. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.011.
3. Evoli A, Antonini G, Antozzi C, DiMuzio A, Habetswallner F, Iani C, Inghilleri M, Liguori R, Mantegazza R, Massa R, Pegoraro E, Ricciardi R, Rodolico C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2019 Jun;40(6):1111-1124. doi: 10.1007/s10072-019-03746-
4. R.TannemaatJan J.G.M.Verschuuren. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscular Disorders* Volume 30, Issue 2, February 2020, Pages 111-119 <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.12.003>
5. <https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2020-2/july-2020-faqs/what-drugs-should-be-avoided-in-myasthenia-gravis/>
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/1992-public-summary-opinion-orphan-designation-efgartigimod-alfa-treatment-myasthenia-gravis_en.pdf
7. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis>
8. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.
9. Myasthenia Gravis Foundation of America - <https://myasthenia.org/Newly-Diagnosed/Cautio-nary-Drugs-for-MG-Patients>

ADERENZA ALLA TERAPIA CON RILUZOLO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: STUDIO DELLE TRAIETTORIE IN TRE REGIONI ITALIANE

*Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte, Marco Tuccori - Università di Pisa
 Marco Finocchietti, Ursula Kirchmayer, Silvia Cascini, Anna Maria Bargagli, Valeria Belleudi, Antonio Addis, Marina Davoli – Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, SSR Lazio
 Olga Paoletti, Giulia Hyeraci, Rosa Gini – Agenzia regionale di sanità della Toscana
 Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci, Roberto Bonaiuti – Università di Firenze
 Giampaolo Bucaneve, Rosalba Elisabetta Rocchi, Mariangela Rossi - Regione Umbria
 Livia Convertino - Area Data Analytics, PuntoZero scarl
 Teresa Cantisani, Maria Grazia Celani, Paola Brunori – Ospedale di Perugia
 Ilaria Bacigalupo, Nicola Vanacore, Francesco Sciancalepore, Antonio Ancidoni – Istituto Superiore di Sanità*

DOMANDA

I pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica in Toscana, Lazio e Umbria che ricevono il riluzolo, sono aderenti alla terapia?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa molto rara che si manifesta con una progressiva riduzione della capacità motoria che può colpire qualunque muscolatura volontaria. La prevalenza nella popolazione europea è stimata a 2,6-3,0 casi per 100.000 abitanti ed è maggiore nei maschi, colpendone 1,2-1,5 per ogni femmina (1). Il rischio di sviluppare la SLA è massimo tra i 50-75 anni, pur essendoci eterogeneità nell'età di manifestazione. Si presentano con ampia variabilità anche la sede di insorgenza della malattia, la velocità di progressione e la sopravvivenza, anche se nella maggior parte dei casi l'insufficienza respiratoria porta al decesso dopo 3-4 anni dall'esordio (2). Il primo farmaco che negli studi clinici ha dimostrato l'efficacia nel rallentare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza è il riluzolo (3,4), ed in Italia è l'unico farmaco specifico per la SLA concedibile ad oggi (5). Essendo un farmaco per uso cronico, l'aderenza alla terapia è fondamentale, ma l'evidenza scientifica in merito all'aderenza al trattamento con riluzolo e ai fattori ad essa associati è scarsa (7).

Il progetto CAESAR ("Valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nelle patologie rare neuromuscolari e neurodegenerative", Bando AIFA Farmacovigilanza 2012-13-14) prevede la valutazione dei pattern prescrittivi, compresa l'aderenza al riluzolo, nei soggetti con SLA.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo sui dati amministrativi di Lazio, Toscana e Umbria. Sono stati identificati i soggetti con nuova diagnosi di SLA (dimissione ospedaliera o Pronto Soccorso codice ICD-9-CM 335.20 o codice esenzione RF0100) nel periodo 2014-2019 e con prima erogazione di riluzolo (codice ATC N07XX02) entro 180 giorni dalla diagnosi. La data di prima diagnosi è stata definita come data indice. Si è considerato un periodo di look-back di tre anni e un periodo di follow-up di un anno. Sono stati esclusi i soggetti non maggiorenni o non assistiti alla data indice, i soggetti non assistiti nei tre anni precedenti la data indice e i soggetti deceduti entro 30 giorni dalla diagnosi. La coorte così definita è stata seguita per un anno dalla data di prima erogazione di riluzolo e i soggetti sono stati censurati per decesso o fine assistibilità. Per identificare i pattern d'uso di riluzolo, sono state prima calcolate 12 misure di aderenza mensile con il Medication Possession Ratio attraverso l'utilizzo della Dose Giornaliera Definita. Poi sono state individuate le traiettorie di aderenza con un metodo a tre passi: i) calcolo di misure statistiche riassuntive della variabilità intra-soggetto delle aderenze mensili; ii) analisi delle componenti principali per selezionare le misure che spiegano la maggior parte di variabilità; iii) analisi dei gruppi per raggruppare i soggetti con pattern di aderenza simili. È stata inoltre condotta un'analisi di sensibilità calcolando l'aderenza mensile con la Proportion of Day Covered. Successivamente sono stati individuati i soggetti con un'interruzione precoce della terapia con riluzolo, ovvero nessuna copertura nella seconda metà del periodo osservato, e ne sono state descritte le caratteristiche, confrontandole con quelle del gruppo senza interruzione.

Abbiamo identificato 264 pazienti con SLA nuovi utilizzatori di riluzolo nel Lazio, 344 in Toscana e 63 in Umbria. Le caratteristiche delle tre coorti sono mostrate in Tabella 1. I pazienti sono maggiormente maschi e con un'età media tra 66 e 69 anni, affetti da numerose comorbidità e trattati con numerosi farmaci. Le comorbidità più frequentemente osservate sono: malattie del sistema nervoso centrale (58%, 84% e 86%, rispettivamente), malattie del sistema circolatorio (26%, 35% e 33%, rispettivamente), malattie del sistema osteo-muscolare e del tessuto connettivo (15%, 20% e 21%, rispettivamente) e malattie endocrine, nutrizionali o metaboliche (14%, 21% e 16%, rispettivamente). Tra i trattamenti farmacologici concomitanti più frequentemente utilizzati troviamo i farmaci per il reflusso gastroesofageo (61%, 47% e 56%, rispettivamente), farmaci per tromboembolia (42%, 42% e 43%, rispettivamente), antidolorifici (47%, 42% e 35%, rispettivamente), e antidepressivi (20%, 26% e 29%, rispettivamente).

Tabella 1
Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte, per regione

	Lazio (N=264)	Toscana (N=344)	Umbria (N=63)
Genere, M (%)	150 (57)	192 (56)	35 (56)
Età, media (DS)	65,9 (10,1)	68,3 (10,9)	69,0 (9,7)
Età medico, media (DS)	58,9 (5,8)	60,0 (6,4)	60,1 (6,2)
Dimissione dal reparto di neurologia, n (%)	119 (45)	240 (70)	51 (81)
Comorbidità (2 anni precedenti)			
Altre patologie del motoneurone, n (%)	31 (12)	18 (5)	2 (3)
Disfagia, n (%)	5 (2)	17 (5)	2 (3)
Fratture da infortunio, n (%)	19 (7)	36 (10)	4 (6)
Ansia/Panico, n (%)	0 (0)	2 (1)	3 (5)
Tumori, n (%)	21 (8)	23 (7)	4 (6)
Malattie endocrine/nutrizionali/metaboliche, n (%)	37 (14)	71 (21)	10 (16)
Disturbi mentali, n (%)	4 (2)	24 (7)	7 (11)
Malattia sistema nervoso centrale, n (%)	154 (58)	288 (84)	54 (86)
Malattia sistema nervoso periferico, n (%)	16 (6)	39 (11)	5 (8)
Malattia sistema circolatorio, n (%)	68 (26)	119 (35)	21 (33)
Malattia apparato respiratorio, n (%)	30 (11)	29 (8)	8 (13)
Malattia apparato digerente, n (%)	23 (9)	25 (7)	2 (3)
Malattia sistema genitourinario, n (%)	14 (5)	24 (7)	5 (8)
Malattia pelle tessuto sottocutaneo, n (%)	2 (1)	7 (2)	3 (5)
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, n (%)	40 (15)	69 (20)	13 (21)
Malformazioni congenite, n (%)	3 (1)	5 (1)	7 (11)
Sintomi/segni morbidity maldefinita, n (%)	51 (19)	86 (25)	12 (19)
Trauma/avvelenamento, n (%)	64 (24)	93 (27)	11 (17)
Terapia farmacologica (2 anni precedenti)			
Farmaci ipersecrezione bronchiale, n (%)	47 (18)	60 (17)	10 (16)
Farmaci reflusso gastroesofageo, n (%)	160 (61)	163 (47)	35 (56)
Farmaci crampi/spasmi, n (%)	60 (23)	59 (17)	6 (10)
Farmaci depressione/ansia, n (%)	52 (20)	91 (26)	18 (29)
Farmaci dolore, n (%)	125 (47)	145 (42)	22 (35)
Farmaci tromboembolia, n (%)	111 (42)	143 (42)	27 (43)
Altra terapia farmacologica, n (%)			
≤1	45 (17)	77 (22)	18 (29)
2-5	122 (46)	156 (45)	26 (41)
6+	97 (37)	111 (32)	19 (30)
Numero farmaci sintomatici totale, media (DS)	2,5 (1,8)	2,4 (1,8)	2,3 (2,2)
Numero ricoveri ordinari/day hospital, media (DS)	1,1 (1,1)	1,3 (1,0)	1,3 (1,0)
Numero accessi PS, media (DS)	1,1 (1,5)	1,2 (1,6)	1,4 (1,6)
Numero visite specialistiche, media (DS)	2,3 (2,7)	3,7 (3,9)	3,8 (2,9)

Il metodo adottato per l'individuazione delle traiettorie di aderenza ha mostrato due diversi andamenti nel Lazio, con un gruppo più numeroso (222, 91,0%) aderente alla terapia nel primo anno di osservazione dalla prima erogazione di riluzolo, e un secondo gruppo (22, 9,0%) che ha interrotto il trattamento entro il terzo mese (**Figura 1**). In Umbria e Toscana invece l'analisi dei cluster non ha evidenziato un gruppo di soggetti che interrompe il trattamento nel primo anno di osservazione (**Figure 2 e 3**).

Figura 1
Traiettorie di aderenza a 2 cluster nel Lazio

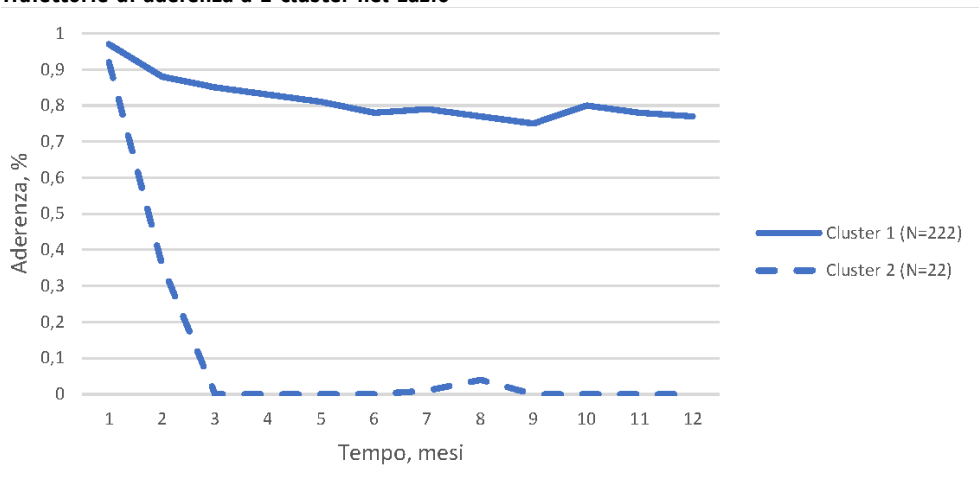


Figura 2
Traiettorie di aderenza a 2 cluster in Toscana

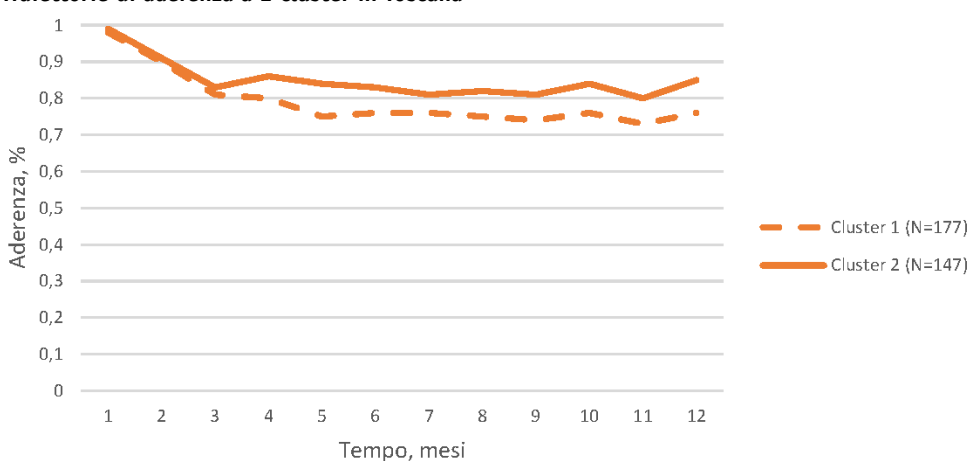
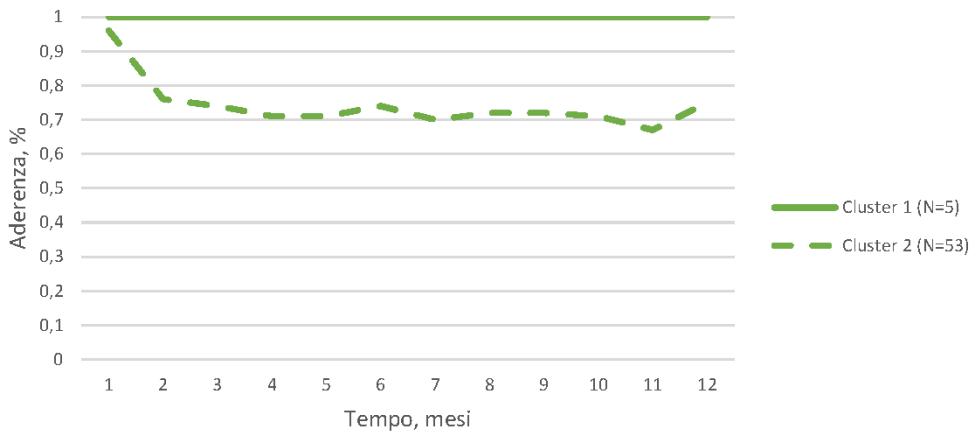
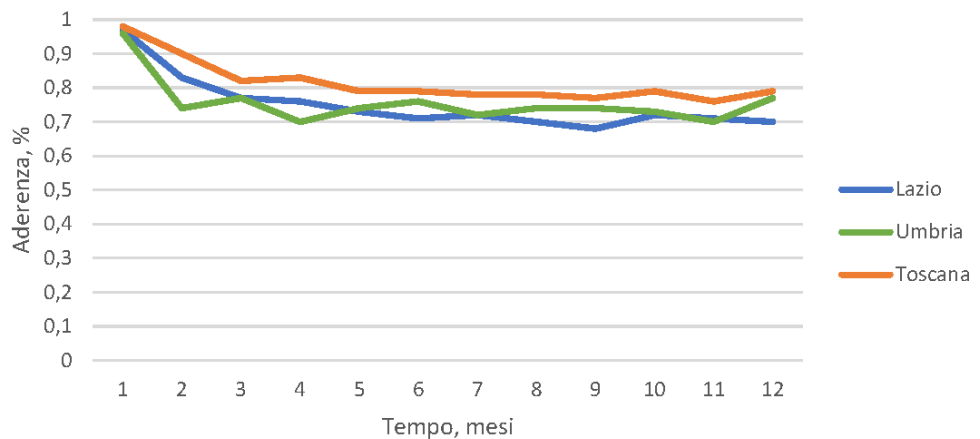


Figura 3
Traiettorie di aderenza a 2 cluster in Umbria



Si è deciso quindi di considerare un unico andamento medio di aderenza per regione. Le curve sono quasi sovrapponibili tra loro, con la Toscana che si discosta con valori leggermente più alti in tutto l'anno di osservazione. In particolare, si osservano nel primo mese valori di 97%, 98% e 96%, rispettivamente, e nel dodicesimo mese di 70%, 79% e 77%, rispettivamente (**Figura 4**).

Figura 4
Traiettorie di aderenza nelle tre regioni



L'analisi di sensibilità ha mostrato andamenti simili, con valori di aderenza al dodicesimo mese di 63%, 75% e 69%, rispettivamente.

Per l'analisi dei determinanti di aderenza, i soggetti sono stati definiti come aderenti, in presenza di almeno un mese con aderenza non nulla nella seconda metà del periodo osservato, e soggetti che interrompono la terapia, in assenza di copertura nello stesso periodo (**Tabella 2**).

Si è così identificato un gruppo di 83 soggetti che interrompe la terapia precocemente (45 (17,0%) nel Lazio, 26 (7,6%) in Toscana e 12 (19,0%) in Umbria). Rispetto ai pazienti aderenti, chi interrompe presenta maggiore frequenza di altre patologie del motoneurone (12% vs 7%), di depressione (4% vs 2%), traumi (28% vs 25%) e malattie infettive (4% vs 1%), pur non raggiungendo la significatività statistica.

È stata inoltre indagata la mortalità per classe di aderenza. In tutte e tre le regioni si osserva una maggior frequenza di decesso nel gruppo di pazienti che interrompe il trattamento, con una differenza statisticamente significativa quando si combinano i dati delle tre regioni. In particolare nel Lazio si osserva il 17,8% di decessi nel gruppo di pazienti aderenti e 31,1% nel gruppo di pazienti che interrompono il trattamento, entro l'anno di follow-up; in Toscana il 22,3% e il 34,6%, rispettivamente; in Umbria il 29,4% e il 50,0%, rispettivamente.

Tabella 2
Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte, per classe di aderenza

	Pazienti aderenti (N=588)	Pazienti che interrompono la terapia (N=83)	p-value
Genere, M (%)	291 (49)	46 (55)	0,31
Età, media (DS)	67,5 (10,4)	67,0 (10,56)	0,69
Età medico, media (DS)	59,7 (6,1)	58,7 (6,6)	0,20
Dimissione dal reparto di neurologia, n(%)	358 (61)	52 (63)	0,70
Comorbidità (2 anni precedenti)			
Altre patologie del motoneurone, n (%)	41 (7)	10 (12)	0,16
Fratture da infortunio, n (%)	55 (9)	4 (5)	0,25
Malattie infettive/parassitarie, n (%)	7 (1)	3 (4)	0,22
Tumori, n (%)	43 (7)	5 (6)	0,84
Malattie endocrine/nutrizionali/metaboliche, n (%)	109 (19)	9 (11)	0,08
Disturbi mentali, n (%)	30 (5)	5 (6)	0,93
Malattia sistema nervoso centrale, n (%)	433 (74)	63 (76)	0,66
Malattia sistema nervoso periferico, n (%)	55 (9)	5 (6)	0,32
Malattia sistema circolatorio, n (%)	184 (31)	24 (29)	0,66
Malattia apparato respiratorio, n (%)	58 (10)	9 (11)	0,78
Malattia apparato digerente, n (%)	44 (7)	6 (7)	0,93
Malattia sistema genitourinario, n (%)	39 (7)	4 (5)	0,70
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, n (%)	104 (18)	18 (22)	0,38
Sintomi/segni morbidity maldefinita, n (%)	135 (23)	14 (17)	0,21
Trauma/avvelenamento, n (%)	145 (25)	23 (28)	0,55
Terapia farmacologica (2 anni precedenti)			
Farmaci ipersecrezione bronchiale, n (%)	107 (18)	10 (12)	0,17
Farmaci reflusso gastroesofageo, n (%)	318 (54)	40 (48)	0,31
Farmaci crampi/spasmi, n (%)	112 (19)	13 (16)	0,46
Farmaci depressione/ansia, n (%)	142 (24)	19 (23)	0,80
Farmaci dolore, n (%)	254 (43)	38 (46)	0,66
Farmaci tromboembolia, n (%)	247 (42)	34 (41)	0,86
Altra terapia farmacologica, n (%)			0,08
≤1	115 (20)	25 (30)	
2-5	270 (46)	34 (41)	
6+	203 (35)	24 (29)	
Numero farmaci sintomatici totale, media (DS)	2,4 (1,9)	2,2 (1,9)	0,37
Numero ricoveri ordinari/day hospital, media (DS)	1,2 (1,1)	1,3 (1,2)	0,47
Numero accessi PS, media (DS)	1,2 (1,5)	1,3 (1,8)	0,63
Numero visite specialistiche, media (DS)	3,2 (3,4)	3,0 (3,1)	0,59
Mortalità (1 anno di follow-up)			
Totale, n (%)	125 (21,3)	29 (34,9)	0,01
Lazio, n (%)	39 (17,8)	14 (31,1)	0,07
Toscana, n (%)	71 (22,3)	9 (34,6)	0,24
Umbria, n (%)	15 (29,4)	6 (50,0)	0,31

RISPOSTA

La maggioranza dei pazienti affetti da SLA che iniziano il trattamento con riluzolo è aderente alla terapia nel primo anno. I pochi pazienti che interrompono la terapia precocemente dimostrano maggiore fragilità e maggiore mortalità, fattori che potrebbero aver portato all'interruzione della terapia.

Riferimenti bibliografici

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* [Internet]. 2017 Nov 4 [cited 2022 Oct 17];390(10107):2084–98. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617312874/fulltext>
2. Beers DR, Appel SH. Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Oct 19];18(2):211–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663610/>
3. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, Group the AS. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300901> [Internet]. 1994 Mar 3 [cited 2022 Oct 19];330(9):585–91. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199403033300901>
4. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* [Internet]. 1996 May 25 [cited 2022 Oct 19];347(9013):1425–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8676624/>
5. *Gazzetta Ufficiale* [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-11-06&atto.codiceRedazionale=098A9645
6. Rilutek | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilutek>
7. Geronimo A, Albertson RM, Noto J, Simmons Z. Ten years of riluzole use in a tertiary ALS clinic. *Muscle Nerve* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Oct 19];65(6):659–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353910/>

QUAL È LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI MANTENIMENTO PIÙ EFFICACE E SICURA NELLA PRATICA CLINICA PER I PAZIENTI CON TRAPIANTO DI RENE? LO STUDIO CESIT

Arianna Bellini, Marco Finocchietti, Alessandro Cesare Rosa, Maria Lucia Marino, Francesca Romana Poggi, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Antonio Addis, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, SSR Regione Lazio

Marco Massari, Stefania Spila Alegiani- Centro nazionale per la ricerca e la valutazione pre-clinica e clinica dei farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Lucia Masiero, Andrea Ricci, Gaia Bedeschi, Massimo Cardillo-Centro nazionale trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Ersilia Lucenteforte – Università di Pisa

Silvia Pierobon, Maurizio Nordio, Eliana Ferroni- Regione Veneto

Martina Zanforlini, Giuseppe Piccolo, Olivia Leone- Regione Lombardia

Stefano Ledda, Paolo Carta, Donatella Garau- Regione Sardegna

DOMANDA

Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento più efficace e sicura nella pratica clinica per i pazienti sottoposti a trapianto di rene?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I pazienti sottoposti a trapianto renale devono assumere per tutta la durata della loro vita farmaci immunosoppressori, necessari a prevenire il rigetto o il fallimento del trapianto.

La terapia immunosoppressiva, fondamentale per la sopravvivenza del paziente, può tuttavia associarsi a diversi effetti collaterali, alcuni dei quali dovuti all'immunosoppressione stessa (come l'aumentato rischio di infezioni e di alcuni tumori), altri legati all'utilizzo di specifici farmaci (come l'insorgenza di disturbi metabolici) [1].

Allo stato attuale i principali protocolli raccomandano nei riceventi di trapianto di rene una terapia immunosoppressiva composta da un inibitore di calcineurina (Ciclosporina-CsA o Tacrolimus-TAC), in combinazione con un antimetabolita (micofenolato mofetile o acido micofenolico-MMF o azatioprina AZA), o con un inibitore del segnale di proliferazione-mTOR (cioè sirolimus- SIR o everolimus-EVE); con o senza corticosteroidi. Non esiste, tuttavia, allo stato attuale consenso su quale sia la migliore combinazione di farmaci [2,3].

Nel caso del trapianto di rene, diversamente rispetto ad altri trapianti d'organo, sono presenti in letteratura diversi RCT che valutano o confrontano le diverse terapie

immunosoppressive. [4,5,6] Nonostante questo, rimane importante l'effettuazione di studi osservazionali che permettano la produzione di evidenze basate su dati reali, questo per diverse motivazioni: la popolazione selezionata per studi RCT essendo sottoposta a stringenti criteri di selezione, può non essere rappresentativa della parte di popolazione più anziana o con molteplici comorbidità; negli RCT spesso i follow-up sono di breve durata e non permettono l'analisi di esiti a lungo termine.

Inoltre, l'effettuazione di uno studio osservazionale permette di individuare quali sono le terapie effettivamente scelte nella pratica clinica ed eventualmente mettere in luce elementi di contesto che possono condizionare la scelta di uno schema terapeutico rispetto ad un altro (es: costi o disponibilità dei farmaci).

Il presente lavoro si pone l'obiettivo di valutare e confrontare l'efficacia e la sicurezza di diversi trattamenti immunosoppressivi nei pazienti sottoposti a trapianto renale.

Lo studio si inserisce nell'ambito del progetto CESIT, un progetto multiregionale di farmacovigilanza sulla valutazione comparativa di efficacia e la sicurezza degli immunosoppressori nei pazienti trapiantati.

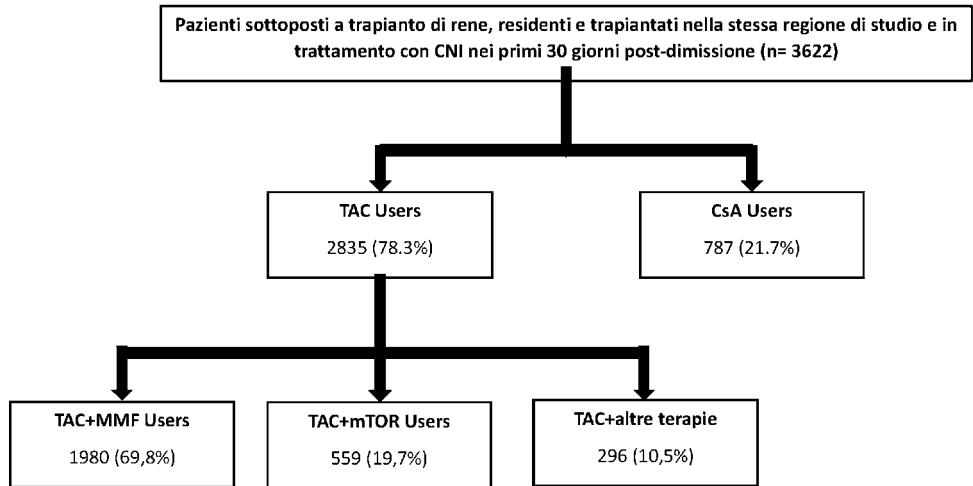
COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo multicentrico che ha coinvolto pazienti provenienti da Lombardia, Veneto, Lazio e Sardegna; utilizzando uno strumento open-source per l'analisi distribuita sviluppato dai ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità, The ShinISS,[7] sono stati integrati dati provenienti dai flussi sanitari amministrativi regionali e dal sistema informativo nazionale dei trapianti.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti incidenti sottoposti a trapianto renale negli anni compresi tra 2009 e 2019, residenti nella stessa regione in cui hanno effettuato il trapianto e in trattamento con un inibitore della calcineurina: complessivamente, sono stati presi in considerazione 3.622 soggetti, di questi al 21,7% è stata prescritta una terapia immunosoppressiva a base di CsA, al 78,3% una terapia a base di TAC (**Figura 1**).

I soggetti appartenenti ai due gruppi di terapia sono stati abbinati in rapporto 1:1 mediante propensity score, ovvero tramite la probabilità di ricevere un trattamento rispetto all'altro stimata sulla base delle caratteristiche demografiche e cliniche di donatore e ricevente (**Tabella 1**); sono state poi effettuate analisi di confronto per valutare l'incidenza di esiti di efficacia (mortalità e rigetto/fallimento del trapianto) e di sicurezza (incidenza di infezioni gravi, cancro, diabete e eventi cerebrovascolari maggiori-MACE).

Figura 1
Selezione della coorte in studio



Da questo primo confronto risulta che la terapia a base TAC, rispetto a quella a base CsA, mostra un rischio minore di rigetto/fallimento d'organo (HR: 1.46; IC: 1.02-2.09) e di infezioni severe (HR: 1.27; IC: 1.01-1.61); al contrario la ciclosporina si associa ad un minor rischio di diabete di nuova insorgenza (HR: 0.71; IC: 0.51-1.0) (**Figura 2**). Le stesse analisi sono state eseguite restringendo la coorte ai soli soggetti con più di 60 anni di età; in questo sottogruppo a causa della ridotta numerosità le stime risultano meno precise, si evidenziano rischi confrontabili con quelli stimati nell'intera coorte ad eccezione del rischio di rigetto che risulta aumentato nei pazienti che assumono CsA (HR: 1.75; IC: 0.90-3.40) e del rischio di infezioni che risulta confrontabile nei due gruppi di terapia (HR: 0.97; IC: 0.67-1.41) (**Tabella 2**).

Nei pazienti in terapia con TAC i due farmaci più frequentemente associati sono risultati essere MMF (69,8%) e mTOR-i (19,7%). Le analisi effettuate per il primo confronto sono state replicate per la valutazione di efficacia e sicurezza di queste due principali combinazioni terapeutiche. I risultati mostrano che la terapia TAC+mTOR si associa a un rischio maggiore di uso incidente di statine e una minore probabilità di rigetto (HR: 1.61 CI:1.19-2.19; HR:0.61 CI:0.36-1.04) (Figura 3). In questo caso la considerazione del solo gruppo dei soggetti anziani mostra esiti di efficacia comparabili tra le due combinazioni (**Tabella 2**).

Tabella 1
Caratteristiche della coorte in studio

		TAC 2835	CsA 787
Ricevente			
secco			
	<i>f</i>	1019 (35,9%)	258 (32,8%)
età			
	<60	1886 (66,5%)	492(62,5)
	≥60	949 (33,5%)	295 (37,5%)
BMI			
	<i>sottopeso</i>	194 (6,8%)	55 (7%)
	<i>normopeso</i>	1520 (53,7%)	405 (51,5%)
	<i>sovrapeso</i>	853 (30,1%)	264 (33,5)
	<i>obeso</i>	266 (9,4%)	63 (8,0%)
Malattia renale			
	<i>Nefropatie glomerulari</i>	1214 (43%)	338 (43%)
	<i>Nefropatie cistiche</i>	576 (20%)	151(19%)
	<i>Altre nefropatie</i>	585 (21%)	167 (21%)
	<i>Altre patologie</i>	460 (16%)	131 (17%)
Donatore			
secco			
	<i>f</i>	1319 (46,5%)	370 (47%)
età			
	<18	87 (3,1%)	31 (3,9%)
	18-64	1759 (62%)	499 (63,4%)
	≥65	989 (34,9%)	257 (32,7)
Trapianto			
Panel Reactivity Antibodies			
	<80	2549 (96%)	764 (97,3)
	≥80	98 (4%)	21 (2,7%)
casemix			
	<i>elevato</i>	754 (31%)	312 (41%)
	<i>non elevato</i>	1702 (69%)	457 (59%)
Storia clinica			
Charlson Index			
	0-1	2312 (81,6%)	644 (81,8%)
	2	423 (14,9%)	115 (14,6%)
	≥3	100 (3,5%)	28 (3,6%)
Malattie del cuore		580(20,5%)	162 (20,6%)
Malattie respiratorie		326(11,5%)	65 (8,3%)
Tumori		190 (6,7%)	42 (5,3%)
Disturbi della ghiandola tiroidea		395 (13,9%)	74 (9,4%)
Diabete		360 (12,7%)	113 (14,4%)
Disturbi metabolismo lipidico e obesità		157(5,5%)	48 (6,1%)
Malattie ematologiche		464 (16,4%)	108 (13,7%)
Infezioni gravi		106 (3,7%)	44 (5,6%)
Anticoagulanti		337 (11,9)	54 (6,9%)
Antiaggreganti		933 (32,9%)	242 (30,7%)
Diuretici		1231 (43,4%)	301 (38,2%)
Statine		1102 (38,9%)	310 (39,4%)

Nota: non sono riportati in tabella i dati missing.

Figura 2

Profilo rischio-benefico della Ciclosporina rispetto al Tacrolimus: Hazard Ratio e intervalli di confidenza al 95%

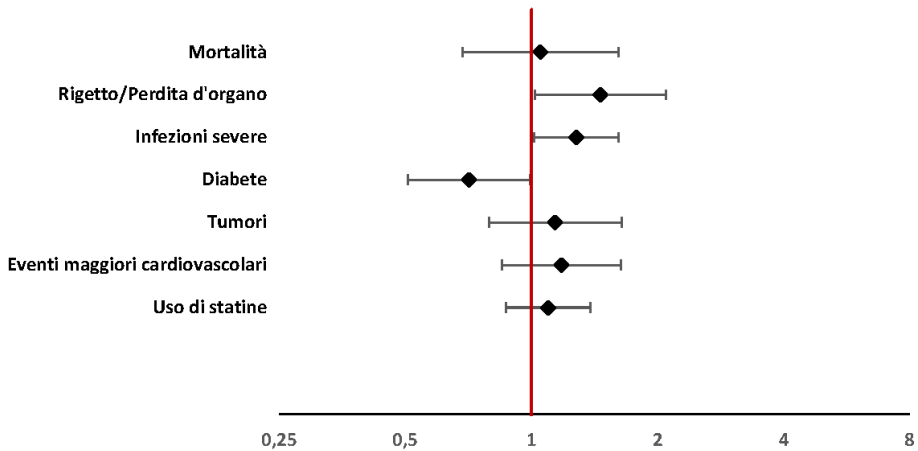


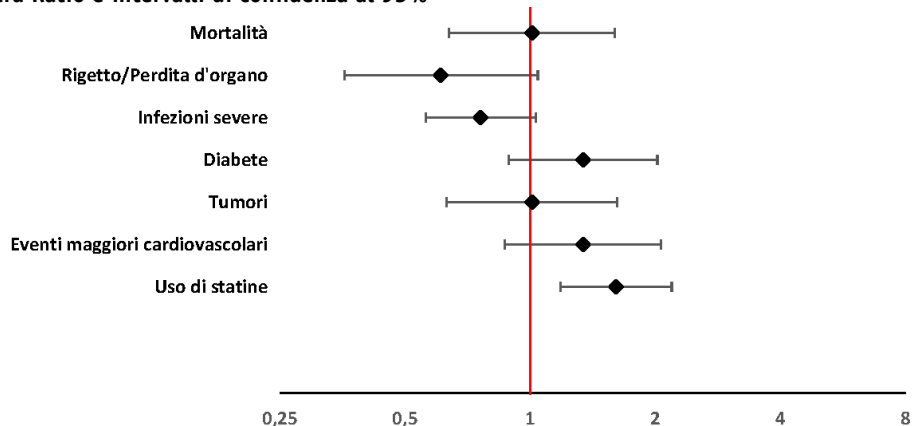
Tabella 2

Profilo rischio benefico Ciclosporina verso Tacrolimus e Tacrolimus+mTOR verso Tacrolimus+MMF nella popolazione con età ≥ 60 anni

	Ciclosporina verso Tacrolimus			Tacrolimus+mTOR verso Tacrolimus+MMF		
	HR	CI95%		HR	CI95%	
Mortalità	1.90	0.94	3.85	1.07	0.61	1.89
Rigetto/Perdita d'organo	1.75	0.90	3.40	0.95	0.39	2.35
Infezioni severe	0.97	0.67	1.41	0.97	0.64	1.46
Diabete	0.74	0.45	1.22	1.21	0.67	2.20
Tumori	1.24	0.74	2.05	1.24	0.65	2.34
Eventi maggiori cardiovascolari	1.20	0.76	1.91	1.18	0.68	2.04
Uso di statine	0.89	0.60	1.32	1.76	1.10	2.81

Figura 3

Profilo rischio-beneficio della combinazione Tacrolimus/mTOR rispetto a Tacrolimus/MMF: Hazard Ratio e intervalli di confidenza al 95%



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Lo studio mostra che tra il 2009 e il 2019, nelle quattro regioni italiane considerate, la terapia immunosoppressiva prescritta ai soggetti trapiantati di rene era basata, nella maggior parte dei casi, sull'utilizzo di Tacrolimus, ma prevedeva una quota non trascurabile di pazienti trattati con Ciclosporina.

I risultati ottenuti, in linea con la letteratura scientifica precedentemente prodotta, [4,5] dimostrano come gli schemi terapeutici a base di Tacrolimus presentino un profilo rischio-beneficio significativamente superiore rispetto a quelli a base di Ciclosporina; I nostri risultati suggeriscono inoltre che, nella pratica clinica, la Ciclosporina potrebbe essere considerata in alternativa al Tacrolimus in soggetti che presentino fattori di rischio per l'insorgenza di diabete; d'altro canto, la scelta della strategia terapeutica dovrebbe, inoltre, tener particolarmente conto del miglior profilo di beneficio del Tacrolimus in associazione con un inibitore del segnale di proliferazione (sirolimus o everolimus) nei soggetti più giovani.

Riferimenti bibliografici

1. BC Transplant. Clinical Guideline for transplant medication 2019 - AMB.03.007 Rev 11 Eff Date: 08-Jan-19
2. Kasiske BL, [et.al.](#) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010; 77:299-311.
3. Nelson J, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Pharmacotherapy.* 2022 Aug;42(8):599-633.

4. Webster A, Woodroffe RC, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003961.
5. Azarfar A, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 Nov-Dec;29(6):1376-1385.
6. Wiseman AC, et al. The effect of everolimus versus mycophenolate upon proteinuria following kidney transplant and relationship to graft outcomes. *Am J Transplant.* 2013 Feb;13(2):442-9.
7. Massari M, Spila Alegiani S, Da Cas R, Menniti Ippolito F. TheShinISS: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database ["TheShinISS": an open-source tool for conducting distributed analyses within pharmacoepidemiological multi-database studies]. *Boll Epidemiol Naz* 2020; 1(2):39-45.

Qual è stato l'andamento del consumo e della spesa dei farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale tra il 2017 e il 2021 in Toscana?

Quali sono state le modalità d'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Qual è stato l'impatto della terapia rispetto al consumo di triptani?

Quale è stato l'impatto della campagna vaccinale antiCOVID19 sull'insorgenza di nuovi casi di emofilia A acquisita nella popolazione Toscana?

Quali sono state le conseguenze della pandemia da COVID-19 sull'andamento epidemico stagionale del virus respiratorio sinciziale (VRS) e sui consumi di palivizumab – farmaco utilizzato per la profilassi della infezione da VRS - nei bambini di età inferiore a due anni?

Qual è stato l'impatto delle modifiche del piano terapeutico per la prescrizione dei farmaci incretinici sulla frequenza di utilizzo di visite diabetologiche a carico del Sistema Sanitario Regionale Toscano tra il 2008 e il 2019?

La somministrazione di azitromicina nei pazienti positivi a SARS-CoV-2 è associata ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione? L'utilizzo pregresso di azitromicina nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati può ridurre il rischio di outcome gravi quali ricorso alla ventilazione meccanica, accesso in terapia intensiva e morte?

Qual è la prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale?

SEZIONE 3

STUDI REGIONALI:

- **ANDAMENTO DEL CONSUMO E DELLA SPESA DEI FARMACI IN TOSCANA**
- **MODALITÀ DI UTILIZZO DEGLI mAb ANTI-CGRP E IMPATTO DELLA TERAPIA RISPETTO AL CONSUMO DI TRIPTANI**
- **VACCINI ANTI-COVID19 ED EMOFILIA ACQUISITA**
- **ANDAMENTO EPIDEMIA DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE E CONSUMI DI PALIVIZUMAB**
- **UTILIZZO DI VISITE SPECIALISTICHE NEI PAZIENTI DIABETICI TRATTATI CON FARMACI INCRETINICI**
- **USO DI AZITROMICINA NEI SOGGETTI POSITIVI A SARS-COV2 ED ESITI CLINICI**
- **PREVALENZA D'USO DEGLI ANTIDEPRESSIVI NELLA POPOLAZIONE GENERALE**

ANDAMENTO DEL CONSUMO E DELLA SPESA DEI FARMACI RIMBORSATI DAL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE TRA IL 2017 E IL 2021 IN TOSCANA: UN'ANALISI DESCRITTIVA CONDOTTA SUL CRUSCOTTO DIREZIONALE TOSCANA

Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Anna Girardi, Rosa Gini – Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze

DOMANDA

Qual è stato l'andamento del consumo e della spesa dei farmaci a carico del Sistema sanitario nazionale tra il 2017 e il 2021 in Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il monitoraggio della spesa e dei consumi dei farmaci erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale è uno strumento fondamentale e oramai imprescindibile per la programmazione dell'assistenza farmaceutica e gli interventi in ambito di politiche del farmaco.

Da questo punto di vista, i flussi di dati amministrativi rappresentano una risorsa di inestimabile valore che, tuttavia, rimane spesso sottoutilizzata, laddove il loro riutilizzo e analisi per tali scopi non è supportato da risorse adeguate.

Per questi motivi, nel dicembre 2019 il settore delle Politiche del Farmaco della Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale ha commissionato all'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) Toscana il disegno e la realizzazione di uno strumento di monitoraggio della spesa e dei consumi dei farmaci in Toscana. Pertanto, l'ARS Toscana, con il supporto della Regione Toscana e dell'Ente di supporto tecnico amministrativo regionale (Estar), ha sviluppato un applicativo web, il Cruscotto Direzionale Toscana, che consente di monitorare spesa e consumo dei farmaci rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) attraverso la misurazione di una serie di indicatori prestabiliti. Tale applicativo è stato presentato alla Direzione Generale della Regione Toscana durante l'estate del 2020 e validato durante la primavera del 2022 attraverso il supporto dei farmacisti ospedalieri delle Aziende sanitarie toscane. Il Cruscotto è attualmente disponibile per l'utilizzo alle Aziende sanitarie e alla Regione Toscana.

Lo scopo della presente scheda è quello di descrivere l'andamento generale del consumo e della spesa farmaceutica a carico del SSN in Toscana dal 2017 al 2021 attraverso l'utilizzo del Cruscotto Direzionale e dimostrare l'utilità e le potenzialità di questo strumento.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

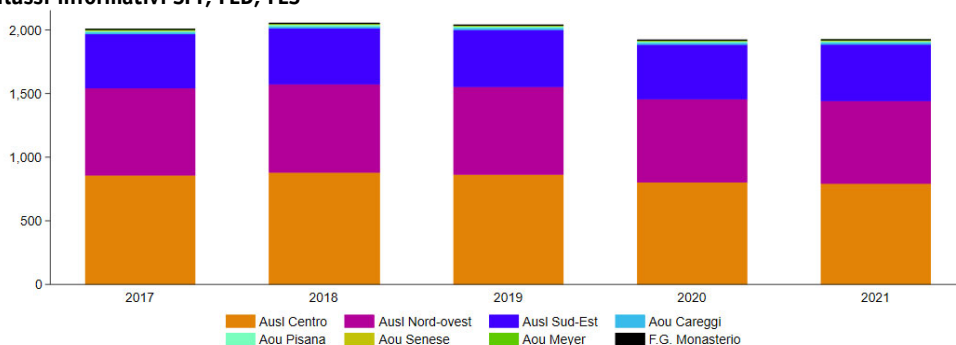
E' stata condotta un'analisi descrittiva dei dati relativi all'assistenza farmaceutica regionale toscana attraverso l'utilizzo del Cruscotto Direzionale. In particolare, i dati che alimentano tale applicativo web riguardano i seguenti flussi di dati amministrativi regionali: i farmaci erogati in convenzione attraverso l'assistenza farmaceutica territoriale, cioè i farmaci per uso domiciliare dispensati ai pazienti dalle farmacie territoriali (flusso SPF), i farmaci erogati ai pazienti dalle strutture sanitarie (flusso FED) e i farmaci per uso ospedaliero erogati ai reparti (flusso FES), dove, diversamente da quanto accade negli altri due flussi, le erogazioni non sono tracciate a livello individuale (del singolo paziente), ma complessivamente come quantità totale per singola tipologia di farmaco erogata a ciascun reparto o struttura sanitaria (1). Le erogazioni registrate nel flusso FED possono essere ulteriormente distinte in farmaci per uso domiciliare, dispensati ai pazienti sia direttamente dalle farmacie ospedaliere (FED-erogazione diretta) sia dalle farmacie territoriali per conto dell'Azienda territoriale di competenza (distribuzione per conto - DPC), e farmaci per uso ospedaliero, che comprendono quelli ad uso ambulatoriale, le terapie oncologiche, le terapie CAR-T (terapie geniche avanzate) e i farmaci per l'emofilia somministrati a pazienti ospedalizzati.

Per quanto riguarda le stime dei volumi di consumo dei farmaci riportate nel Cruscotto, queste sono calcolate utilizzando la dose definita giornaliera (DDD – dall'inglese Defined Daily Dose) secondo il sistema di classificazione dei farmaci ATC/DDD mantenuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (2), un'unità di misura standard convenzionalmente utilizzata in farmacoepidemiologia per il monitoraggio del consumo dei medicinali. Circa il calcolo della spesa associata ai farmaci erogati, questa si è basata sui costi riportati nei flussi stessi. In particolare, le analisi riportate di seguito sono frutto di ulteriori elaborazioni effettuate utilizzando la funzione di download dei dati aggregati che vengono resi disponibili sul Cruscotto.

In **Figura 1** è riportato il numero di DDD erogate in Toscana a carico del SSN nel periodo compreso tra il 2017 e il 2021. Si può osservare come l'andamento annuale dei consumi sia rimasto sostanzialmente invariato negli anni 2017-2019 con una media di circa 2 miliardi di DDD erogate per anno. Successivamente, nel biennio 2020-2021, in concomitanza del periodo di emergenza pandemica, i dati mostrano una lieve diminuzione del consumo totale osservato (-6% rispetto al triennio 2017-2019). In generale, la maggior parte delle DDD sono state dispensate dalle tre Aziende Unità Sanitarie Locali (AUSL) con una media di circa 1,9 miliardi di DDD totali dispensate annualmente. In particolare, l'AUSL Toscana Centro, che rappresenta l'erogatore regionale con il maggior bacino d'utenza, ha erogato il maggior numero di DDD nel periodo di osservazione considerato (media 2017-2021: 839 milioni di DDD/anno), seguita dall'AUSL Nord-Ovest (674 milioni di DDD/anno) e dalla AUSL Sud-Est (437 milioni di DDD/anno).

Figura 1

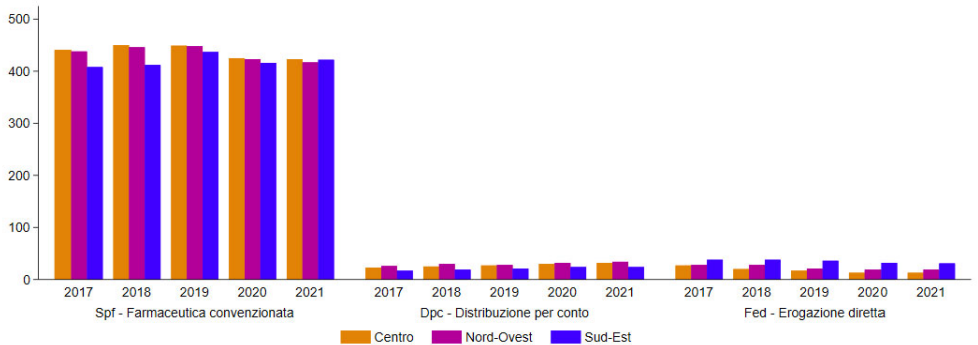
Dosi giornaliere (DDD) totali erogate, per Azienda di erogazione – Valori in milioni di DDD – Toscana, periodo 2017-2021 – Fonte: Cruscotto direzionale Toscana dati della farmaceutica sui flussi informativi SPF, FED, FES



In **Figura 2** si riporta il numero di DDD pro capite/anno erogate per Ausl di residenza del paziente e flusso di erogazione (i farmaci erogati attraverso il flusso FES non sono inclusi perché non permettono di tracciare le dispensazioni a livello di paziente). Si può osservare come il consumo dei medicinali dispensati a carico del SSN dalle farmacie territoriali abbia subito un calo piuttosto marcato negli anni 2020-2021 in concomitanza del periodo di emergenza sanitaria legato alla pandemia da coronavirus. Al contrario, nello stesso periodo, il consumo pro capite annuo dei farmaci erogati attraverso il canale della distribuzione per conto ai residenti di ciascuna delle tre Ausl è aumentato rispetto al periodo 2017-2019 (DDD pro capite/anno nel 2019 in Dpc: Centro=27, Nord-Ovest=28, Sud-Est=21; DDD pro capite/anno nel 2021 in DPC: Centro=32, Nord-Ovest=34, Sud-Est=24). In particolare, l'incremento marcato del consumo pro capite annuo dei farmaci in DPC osservato nel biennio 2020-2021 è da ascrivere alla riallocazione in DPC di diversi farmaci in precedenza erogati esclusivamente dalle farmacie ospedaliere, al fine di limitare la circolazione dei cittadini e gli accessi alle strutture ospedaliere durante l'emergenza sanitaria da Covid-19 (3). L'andamento toscano trova riscontro in quello nazionale, caratterizzato da un'analoga flessione dei consumi generali dei farmaci di fascia-A in assistenza convenzionata durante il periodo 2020-2021 rispetto al periodo pre-pandemico, sebbene accompagnata da un aumento delle DDD erogate attraverso il canale della DPC (4).

Figura 2

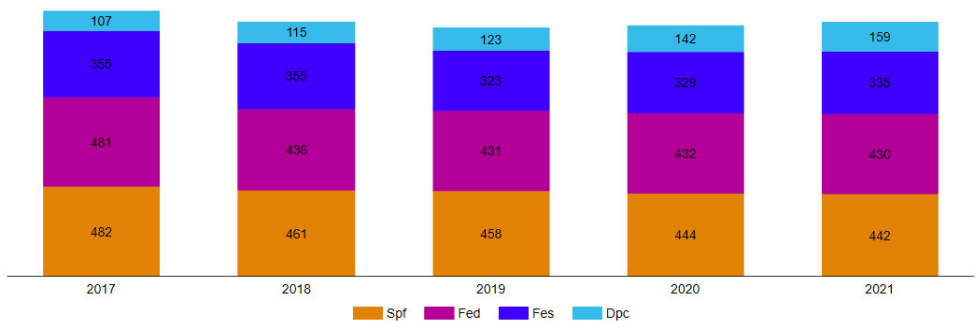
Dosi giornaliere (DDD) erogate per uso domiciliare, per Ausl di erogazione e canale di distribuzione – Valori in DDD pro capite – Toscana, periodo 2017-2021 – Fonte: Cruscotto direzionale Toscana, dati della farmaceutica sui flussi informativi SPF, FED



La **Figura 3** mostra invece l'andamento della spesa regionale per i farmaci a carico del SSN, per canale di distribuzione. Come osservato per i consumi, anche la spesa farmaceutica generale è risultata in lieve calo durante il periodo di osservazione (-4% dal 2017 al 2021), con un aumento in controtendenza limitato alla spesa per i farmaci in DPC (+48% dal 2017 al 2021). Anche i risultati di quest'ultima analisi trovano riscontro a livello nazionale, dove la spesa dei farmaci erogati in distribuzione per conto nel periodo 2017-2021 ha mostrato un costante aumento, a differenza invece di quanto osservato per i farmaci erogati in distribuzione diretta e attraverso l'assistenza farmaceutica territoriale (4).

Figura 3

Spesa farmaceutica, per canale di distribuzione – Valori in milioni di Euro – Toscana, periodo 2017-2021 – Fonte: Cruscotto direzionale Toscana, dati della farmaceutica dai flussi informativi SPF, FED, FES

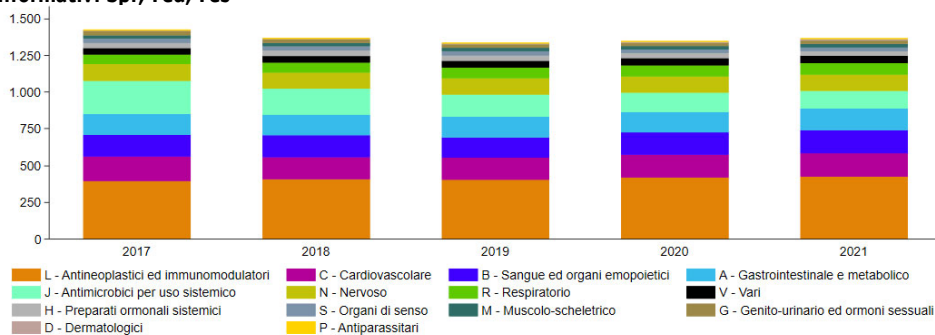


Il grafico della spesa divisa per classe di farmaci raggruppati secondo il primo livello della classificazione ATC (5) mostra come gli antineoplastici e immunomodulatori (Atc

L) abbiano rappresentato la classe di farmaci a maggior spesa durante tutto il periodo di osservazione, assorbendo in media circa il 30% della spesa farmaceutica totale a carico del SSN (**Figura 4**). Tale dato, in linea con quanto riportato a livello nazionale (4), è riconducibile ai diversi farmaci innovativi, e ad elevato costo, appartenenti a questa categoria. I farmaci antimicrobici per uso sistemico, classe J, hanno fatto registrare una sensibile riduzione della spesa (2017: 227 milioni di Euro; 2021: 122 milioni di Euro) che è da ricondursi principalmente alla diminuzione del consumo di antibiotici osservato in Italia durante il periodo di osservazione della presente analisi (4). Tra le classi di farmaci a maggior spesa, i farmaci cardiovascolari, classe Atc C, si sono collocati rispettivamente al 3° posto negli anni 2017-2018 e al 2° posto nel triennio 2019-2021. Nonostante si tratti del gruppo Atc a maggior consumo anche a livello nazionale, i farmaci innovativi e ad alto costo rientranti in questa categoria (ad esempio inibitori del Pcsk9 alirocumab ed evolocumab e l'associazione sacubitril/valsartan) sono un numero limitato e sono destinati ad essere utilizzati da un numero relativamente ristretto di pazienti (4).

Figura 4

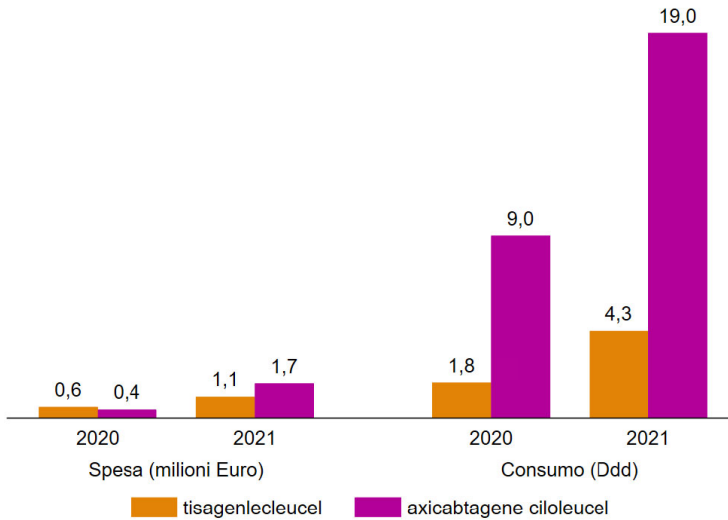
Spesa farmaceutica cumulativa, per classe Atc di livello I – Valori in milioni di Euro – Toscana, periodo 2017-2021 – Fonte: Cruscotto direzionale Toscana, dati della farmaceutica sui flussi informativi Spf, Fed, Fes



Infine, di seguito è riportato un esempio di analisi a livello di principio attivo, V livello della classificazione Atc. L'esempio riguarda le innovative terapie geniche CAR-T, cioè axicabtagene ciloleucel e tisagenlecleucel, essendo la Toscana, con Lombardia, Piemonte e Lazio, tra le quattro regioni che contano oltre la metà dei centri qualificati per la somministrazione di queste terapie sul territorio nazionale. Vista la loro commercializzazione a partire dal 2019 (6), i dati di spesa e consumo si riferiscono al biennio 2020-2021. Dalla **Figura 5** si nota come il consumo sia raddoppiato, passando dalle 11 DDD dispensate nel 2020 alle 23 nel 2021 e, di conseguenza, anche il valore della spesa ha fatto registrare un incremento notevole, da 1 a 2,7 milioni di Euro.

Figura 5

Consumo e spesa per terapie geniche CAR-T – Valori in Ddd e milioni di Euro – Toscana, periodo 2020-2021 – Fonte: Cruscotto direzionale Toscana, dati della farmaceutica sul flusso informativo Fes



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante il periodo 2017-2021 sia il consumo che la spesa per i farmaci rimborsati dal SSN in Toscana hanno mostrato un lieve calo in concomitanza dell'emergenza pandemica (i.e. 2020-2021). Tuttavia, nello stesso periodo si è osservato un andamento in controtendenza, sia del consumo sia della spesa, circa i farmaci erogati dalle farmacie territoriali per conto dell'Ausl di competenza (i.e. dati della distribuzione per conto), fenomeno principalmente riconducibile agli interventi di tipo organizzativo del servizio sanitario e finalizzati al contenimento dell'epidemia. Circa il 30% della spesa farmaceutica totale è stata dedicata ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori tra i quali rientrano medicinali innovativi e ad alto costo come le terapie CAR-T. Per queste ultime, il consumo nel 2021 è raddoppiato rispetto all'anno precedente facendo registrare una spesa totale nel biennio 2020-2021 di circa 3,8 milioni di Euro a fronte di sole 34 DDD erogate. I farmaci antimicrobici per uso sistemico, classe J, hanno fatto registrare una sensibile riduzione della spesa (2017: 227 milioni di Euro; 2021: 122 milioni di Euro), principalmente ascrivibile alla diminuzione del consumo di antibiotici osservato su tutto il territorio nazionale durante il periodo di osservazione della presente analisi.

Riferimenti bibliografici

1. Flussi informativi - Regione Toscana [Internet]. <https://www.regione.toscana.it/flussi-informativi>
2. WHOCC - Definition and general considerations [Internet]. https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

3. COVID-19. Prescrizione dematerializzata dei farmaci di fascia A precedentemente soggetti ad erogazione diretta esclusiva inclusi nella DPC Straordinaria | Ordine dei farmacisti di Firenze e provincia <https://ordinefarmacistifirenze.it/covid-19-prescrizione-dematerializzata-dei-farmaci-di-fascia-a-precedentemente-soggetti-ad-erogazione-diretta-esclusiva-inclusi-nella-dpc-straordinaria/>
4. Rapporto-OsMed-2021.pdf. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>
5. WHOCC - Structure and principles. https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/
6. GALLERY® - Compendio Farmaceutico WEB - Farmadati Italia_27 ottobre 2022 [Internet]. [citato 27 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>

MODALITÀ DI UTILIZZO DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP TRA IL 2019 E IL 2021 IN TOSCANA E IMPATTO DELLA TERAPIA RISPETTO AL CONSUMO DI TRIPTANI

*Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Olga Paoletti, Rosa Gini - Agenzia Regionale di Sanità della Toscana
Pierangelo Geppetti, Luigi Francesco Iannone, Francesco De Cesaris - Centro cefalee e farmacologia clinica,
AOU Careggi, Dipartimento di scienze della salute, Università di Firenze*

DOMANDA

Quali sono state le modalità d'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Qual è stato l'impatto della terapia rispetto al consumo di triptani?

CONTESTO DELLA DOMANDA

A partire dal 2018, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato l'immissione in commercio di tre anticorpi monoclonali inibitori del peptide correlato al gene della calcitonina (mAb anti-CGRP) ovvero erenumab, galcanezumab e fremanezumab, indicati per la prevenzione dell'emicrania sia episodica che cronica. In particolare, i mAb anti-CGRP agiscono bloccando specificatamente il neuropeptide CGRP (i.e., galcanezumab, fremanezumab), o il suo recettore (i.e., erenumab), responsabile della vasodilatazione arteriolare e della sensibilizzazione dei nocicettori alla base della patologia emicranica. I mAb anti-CGRP sono disponibili in penne/siringhe pre-riempite adatte per l'auto somministrazione sottocutanea. Inoltre, la loro lunga emivita consente un'unica somministrazione mensile o, nel caso del solo fremanezumab, addirittura trimestrale.

Gli studi clinici pre-registrativi hanno dimostrato l'efficacia preventiva dei mAb anti-CGRP nella riduzione nel numero di giorni di emicrania, nell'uso di farmaci antiemicranici, specifici (i.e. triptani) e non (e.g. FANS), valutati sia come numero totale che come giorni di utilizzo, nel migliorare la disabilità e la qualità della vita rispetto al placebo (1,2). I risultati dei trial clinici trovano conferma anche a lungo termine nei sempre più numerosi studi di pratica clinica (3-6).

A luglio 2020, l'Agenzia Italiana dei Farmaci ha definito i criteri per l'ammissione alla classe di rimborsabilità A (i.e., farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale) per i mAb anti-CGRP. In particolare, questi farmaci sono attualmente prescritti e dispensati a carico del SSN italiano per la profilassi dell'emicrania in pazienti adulti con almeno 8 episodi di emicrania disabilitante al mese negli ultimi 3 mesi, che abbiano fallito, o che siano intolleranti, o presentino chiare controindicazioni a, almeno 3 classi di farmaci per

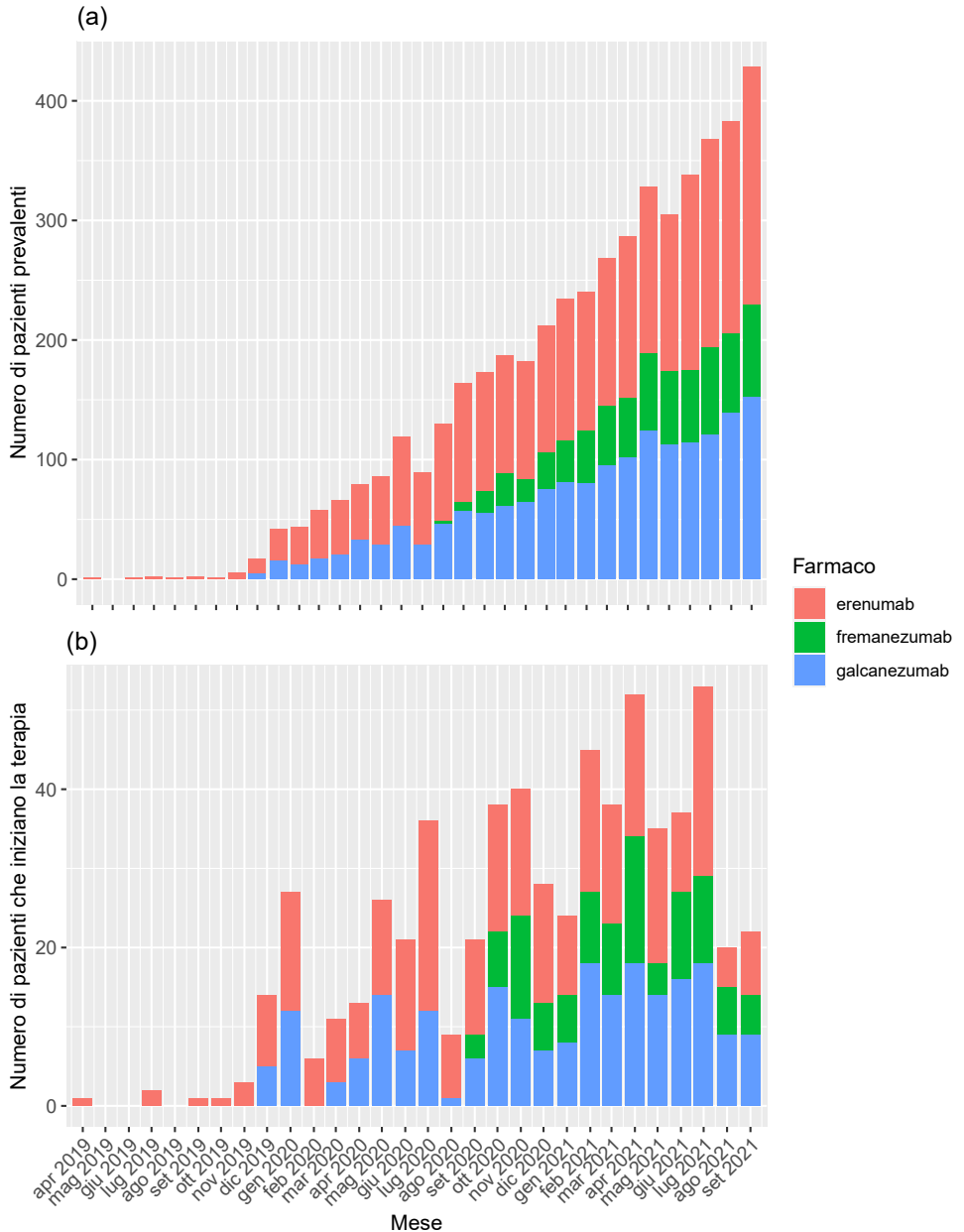
la profilassi dell'emicrania e con un punteggio del questionario MIDAS ≥ 11 (7–9). Ad oggi, tuttavia, le evidenze disponibili riguardo le modalità d'utilizzo dei mAb anti-CGRP nella pratica clinica Italiana e il loro impatto sul consumo di farmaci per il trattamento acuto dell'emicrania si basano su campioni di pazienti relativamente piccoli e periodi di osservazione che non vanno oltre i 12 mesi dall'inizio del trattamento (10–14), oltre a non esistere specifici studi di farmaco-utilizzazione italiani.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

E' stato effettuato uno studio osservazionale, descrittivo di farmaco-utilizzazione basato sulla banca dati amministrativa a disposizione dell'Agenzia regionale di sanità (ARS) Toscana. La banca dati raccoglie le informazioni relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del SSN a favore di ciascun soggetto assistito da un medico di medicina generale in Toscana. Tali informazioni vengono registrate in archivi diversi e sono agganciabili tra loro grazie ad un identificativo anonimo unico regionale attribuito a ciascun assistito. In particolare, ai fini della realizzazione di questo studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera e del pronto soccorso, al registro delle esenzioni dal ticket, agli archivi dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale, e al registro delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. Sono stati identificati i soggetti con ≥ 1 dispensazione di un mAb anti-CGRP (ATC N02CD*) nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2019 e il 30 settembre 2021. La data della prima dispensazione è stata considerata come data indice. E' stato calcolato il numero mensile di utilizzatori prevalenti (i.e., soggetti con ≥ 1 dispensazione di un mAb anti-CGRP nel mese d'interesse) e nuovi utilizzatori (NU), (i.e., soggetti con ≥ 1 dispensazione di un mAb anti-CGRP nel mese d'interesse e nessuna nel passato). Sono state identificate tre distinte coorti di utilizzatori sulla base dello specifico mAb anti-CGRP ricevuto alla data indice (i.e., prima dispensazione osservata).

In **figura 1** si osserva come il numero di utilizzatori prevalenti dei tre mAb anti-CGRP sia andato aumentando nel periodo di studio sino ad arrivare ad oltre 400 pazienti con almeno una dispensazione di un mAb anti-CGRP nell'ultimo mese del periodo di reclutamento di questo studio, (settembre 2021). Similmente, la distribuzione per mese del periodo di osservazione del numero di nuovi utilizzatori mostra un andamento crescente dal primo al terzo anno di studio con dei picchi negativi nei mesi estivi (agosto e settembre). Coerentemente con le date di commercializzazione dei 3 principi attivi (i.e. erenumab=dicembre 2018; galcanezumab=marzo 2019; fremanezumab=giugno 2019), il primo mAb anti-CGRP prescritto è stato l'erenumab, seguito dal galcanezumab e infine dal fremanezumab (15).

Figura 1
Numero mensile di utilizzatori prevalenti e incidenti di anticorpi monoclonali anti-CGRP in Toscana tra aprile 2019 e settembre 2021



Come riportato in **tabella 1**, i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP identificati nel periodo di osservazione in Toscana sono stati 624 con un rapporto donne/uomini di circa 3,6:1 (donne=488; uomini=136). L'età media alla prima dispensazione è risultata 49,2 anni e la maggior parte dei nuovi utilizzatori si concentrava nella fascia d'età 46-55 anni. Il fremanezumab è stato il mAb anti-CGRP più frequentemente prescritto ai soggetti con >65 anni coerentemente con gli studi pre-registrativi che, soltanto per questo farmaco, hanno incluso pazienti fino a 70 anni di età. In accordo con quanto riportato in letteratura, circa la metà dei nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP aveva ricevuto almeno 2 dispensazioni di triptani nei 6 mesi precedenti la data indice (16). Tuttavia, circa il 40% dei nuovi utilizzatori non aveva ricevuto alcun triptano nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con anti-CGRP. Questi sono pazienti, che verosimilmente ricorrono all'utilizzo di altri farmaci per il trattamento acuto dell'emicrania (e.g. paracetamolo, FANS, farmaco-associazioni) i quali, però, non essendo rimborsati dal SSN per questa indicazione non vengono tracciati dalla banca dati amministrativa dell'ARS. Tra i farmaci indicati per la prevenzione dell'emicrania, antiepilettici e antidepressivi della classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (i.e. SSRI) e della serotonina-norepinefrina (i.e. SNRI) sono risultati i più frequentemente utilizzati nei 6 mesi precedenti l'inizio della terapia con mAb anti-CGRP. A tal proposito, è importante sottolineare che l'indicazione d'uso dei farmaci non è un'informazione registrata nella banca dati utilizzata per questo studio. Pertanto, è possibile che i farmaci riportati in tabella 1 siano stati prescritti per il trattamento di patologie diverse dalla prevenzione dell'emicrania. Infine, circa la metà dei nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP è risultata affetta da ipertensione arteriosa mentre, inaspettatamente, il 2,1% presentava comorbidità cardiovascolari gravi come ictus, cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca. Sebbene queste ultime rappresentino controindicazioni assolute all'utilizzo di questi farmaci, non è possibile escludere che i casi identificati dall'algoritmo, non essendo stati sottoposti a validazione, potrebbero essere dei falsi positivi.

In generale, le caratteristiche osservate dei nuovi utilizzatori appaiono riflettere il *place in therapy* di questi farmaci, i quali sono destinati a pazienti che rispetto ai nuovi diagnosticati con emicrania appaiono avere un'età media maggiore, hanno già fatto ricorso a diversi farmaci profilattici e sono più frequentemente donne, caratteristica quest'ultima che si associa a maggiore frequenza e severità degli attacchi, oltre ad essere intrinsecamente relata ad una maggiore prevalenza di emicrania (17,18).

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti che hanno iniziato il trattamento con un anticorpo monoclonale anti-CGRP tra aprile 2019 e settembre 2021 in Toscana

	Erenumab n=295	Galcanezumab n=223	Fremanezumab n=106	Totale n=624
Donne, n (%)	233 (79.0)	170 (76.2)	85 (80.2)	488 (78.2)
Età media	48.1	48.4	53.8	49.2
Fasce d'età, n (%)				
18-25	18 (6.1)	8 (3.6)	4 (3.8)	30 (4.8)
26-35	26 (8.8)	24 (10.8)	10 (9.4)	60 (9.6)
36-45	65 (22.0)	45 (20.2)	16 (15.1)	126 (20.2)
46-55	103 (34.9)	88 (39.5)	24 (22.6)	215 (34.5)
56-65	65 (22.0)	47 (21.1)	20 (18.9)	132 (21.2)
>65	18 (6.1)	11 (4.9)	32 (30.2)	61 (9.8)
Precedente utilizzo di triptani, n (%)¹				
Nessun triptano	126 (42.7)	88 (39.5)	49 (46.2)	263 (42.1)
1 dispensazione	23 (7.8)	6 (2.7)	7 (6.6)	36 (5.8)
≥2 dispensazioni	146 (49.5)	129 (57.8)	50 (47.2)	325 (52.1)
Utilizzo frequente ²	18 (6.1)	24 (10.8)	5 (4.7)	43 (8.8)
Farmaci preventivi utilizzati nei 6 mesi precedenti, n (%)³:				
Tossina botulinica A	42 (14.2)	33 (14.8)	6 (5.7)	81 (13.0)
Beta-bloccanti	31 (10.5)	26 (11.7)	11 (10.4)	68 (10.9)
Antiepilettici	97 (32.9)	73 (32.7)	32 (30.2)	202 (32.4)
Antidepressivi triciclici	39 (13.2)	30 (13.5)	18 (17.0)	87 (13.9)
SSRI e SNRI	76 (25.8)	65 (29.1)	33 (31.1)	174 (27.9)
ACE-inibitori	21 (7.1)	9 (4.0)	15 (14.2)	45 (7.2)
Calcio-antagonisti ⁴	0	0	0	0
ARB	15 (5.1)	8 (3.6)	14 (13.2)	37 (5.9)
Nessuno	110 (37.3)	75 (33.6)	38 (35.8)	223 (35.7)
1 o 2 classi di farmaci	158 (53.6)	130 (58.3)	53 (50.0)	341 (54.6)
≥3 classi di farmaci	27 (9.2)	18 (8.1)	15 (14.2)	60 (9.6)
Farmacoterapie concomitanti, n (%)⁵				
Antidepressivi	111 (37.6)	94 (42.2)	45 (42.5)	250 (40.1)
Antipsicotici	12 (4.1)	7 (3.1)	5 (4.7)	24 (3.8)
Antiepilettici	109 (36.9)	78 (35.0)	32 (30.2)	219 (35.1)
Comorbidità, n (%)				
Diabete mellito	16 (5.4)	12 (5.4)	8 (7.5)	36 (5.8)
Ipertensione arteriosa	154 (52.2)	105 (47.1)	57 (53.8)	316 (50.6)
Malattie cardiovascolari	9 (3.1)	0	4 (3.8)	13 (2.1)

NOTE Tabella 1

1 misurato nei 6 mesi precedenti la data indice,

2 ≥ 15 unità posologiche/mese per ≥ 3 mesi consecutivi

3 alcuni dei farmaci considerati potrebbero non essere stati utilizzati per la prevenzione dell'emicrania (indicazione d'uso non nota),

4 in questa categoria rientrano flunarazina e cinnarazina che, non essendo rimborsati dal SSN, non vengono tracciati dalla banca dati di ARS

5 alcuni dei farmaci considerati potrebbero essere stati utilizzati per la prevenzione dell'emicrania (indicazione d'uso non nota).

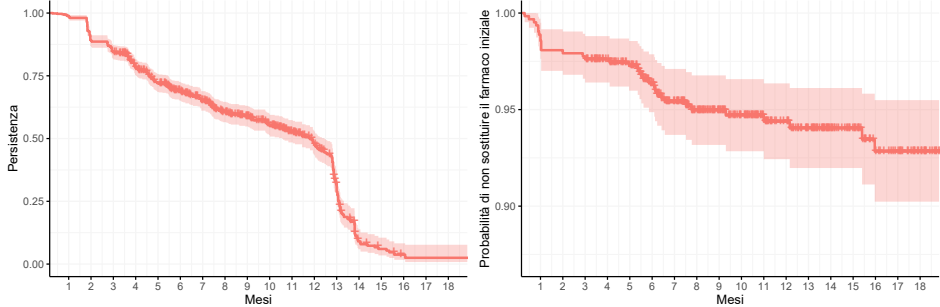
È stata effettuata un'analisi di sopravvivenza (i.e. retention analysis) con il metodo di Kaplan-Meier per descrivere le modalità d'uso dei mAb anti-CGRP in termini di persistenza al farmaco indice e switch durante tutto il follow-up disponibile a partire dalla prima dispensazione osservata. In accordo con lo schema posologico di questi farmaci, ciascuna penna/siringa pre-riempita dispensata è stata considerata come un episodio di trattamento di durata pari a 28 giorni per erenumab, 30 giorni per galcanezumab, e per fremanezumab di 30 o 90 giorni a seconda della formulazione dispensata. Pertanto, è stato definito persistente un soggetto che, tra due dispensazioni consecutive dello stesso mAb anti-CGRP presentava un intervallo temporale inferiore al doppio della durata dell'episodio di trattamento corrispondente. Sono stati inoltre identificati i soggetti che sono passati ad un mAb anti-CGRP diverso rispetto a quello iniziale, i.e. switchers, in qualunque momento durante il follow-up. Sia per l'analisi di persistenza che di switch è stato considerato soltanto il primo evento di interesse.

Come riportato in **figura 2**, la probabilità di rimanere persistenti al trattamento con anti-CGRP è risultata pari a circa il 50% a 12 mesi e a circa 5% a 15 mesi, per poi, in accordo con le indicazioni di sospensione del trattamento previste dal piano terapeutico AIFA (19–21) tendere a 0 nei mesi successivi. Per interpretare correttamente questi risultati è da tenere presente la data di interruzione della terapia non è registrata nei dati utilizzati per questo studio, per cui la data di interruzione stimata attraverso l'algoritmo sviluppato per questa analisi cade un minimo di 28/30 giorni (a seconda del farmaco utilizzato) dopo la reale interruzione. Per quanto riguarda la probabilità di switch, questa è stata di circa il 6% a 12 mesi e di poco superiore al 10% a 16 mesi. In particolare, dalla tabella 2 si evince che il 55% di soggetti che nell'analisi di persistenza riportata sopra avevano interrotto la terapia con mAb anti-CGRP durante i primi 12 mesi dalla data indice riprendevano successivamente il trattamento. Il tempo mediano intercorso tra interruzione e ripresa della terapia è stato pari a 15 giorni. Ciò pare indicare una ridotta aderenza al trattamento di questi pazienti piuttosto che una reale interruzione del trattamento con mAb anti-CGRP. Pertanto, appare plausibile che la definizione di persistenza adottata in questo studio possa aver causato una sovrastima dei pazienti che realmente hanno interrotto il trattamento. In uno studio prospettico basato su informazioni raccolte ad hoc da medici e farmacisti, infatti, la persistenza stimata a 12 mesi è stata di circa il 70% (22). Tra coloro che hanno interrotto il trattamento successivamente ai primi 12 mesi di terapia, il 56% riiniziava il trattamento prima della fine del follow-up. Tuttavia, questa percentuale appare sottostimare la reale frequenza con cui i pazienti hanno ripreso il trattamento dopo la sospensione prevista

successivamente ai primi 12 mesi di terapia (19–21) a causa dell'insufficiente durata del follow-up disponibile in questo studio. Ciò si evince chiaramente dal tempo mediano osservato tra interruzione e fine del follow-up disponibile (19,5 giorni IQR [29]).

Figura 2

Persistenza e switch tra i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana: analisi di Kaplan-Meier

**Tabella 2**

Tempo mediano tra interruzione e ripresa della terapia, switch o swap nei soggetti che interrompono il trattamento con mAb anti-CGRP entro 12 mesi o dopo 12 mesi dalla data indice

Pazienti che hanno interrotto il trattamento	Nuovi utilizzatori che hanno interrotto il trattamento durante il follow-up N=366	
	Tra 0 e 12 mesi N=249	Dopo 12 mesi N=117
<i>Tempo mediano tra inizio e interruzione, giorni [IQR]</i>	121 [148]	395 [26]
Soggetti che hanno ripreso la terapia, n (%)	137 (55,0)	66 (56,4)
<i>Tempo mediano in giorni tra interruzione e ripresa, n [IQR]</i>	15 [36]	63 [51,8]
Swappers*, n (%)	1 (0,4)	0 -
<i>Tempo mediano in giorni tra interruzione e swap, n [IQR]</i>	124 [0]	0
Switchers**, n (%)	7 (2,8)	4 (3,4)
<i>Tempo mediano in giorni tra interruzione e switch, n [IQR]</i>	117 [163]	97,5 [14,5]
Soggetti che NON hanno ripreso la terapia, n (%)	112 (45,0)	51 (43,6)
Di cui con <3 mesi di follow-up dopo l'interruzione	23	40
<i>Tempo mediano in giorni tra interruzione e fine follow-up, n [IQR]</i>	64 [22,5]	19,5 [29]

*swap: sostituzione di un principio attivo con un altro avente meccanismo d'azione differente (i.e. sostituzione galcanezumab/fremanezumab con erenumab o viceversa)

**switch: sostituzione di un principio attivo con un altro avente lo stesso meccanismo d'azione (i.e. sostituzione galcanezumab con fremanezumab o viceversa).

Per osservare l'impatto della terapia con mAb anti-CGRP sul consumo di farmaci per il trattamento acuto degli attacchi di emicrania, è stato osservato il consumo, prima e dopo la data indice, di triptani, unica classe di farmaci antiemicranici tracciabile nei flussi amministrativi. A questo scopo, sono stati identificati i nuovi utilizzatori di mAb antiCGRP con ≥ 2 dispensazioni di triptani nei 6 mesi precedenti la data indice (N=325) ed è stato calcolato il numero medio mensile di unità posologiche di triptani dispensate nei 6 mesi precedenti la data indice (i.e. baseline) e durante il follow-up nelle seguenti finestre temporali: 0-3, 4-6, 7-9, 10-12, e 13-15 mesi. In ciascuna finestra temporale, tra i soggetti osservabili per l'intera durata della finestra temporale stessa, è stata calcolata la differenza nel consumo di triptani rispetto al valore basale misurato nei 6 mesi precedenti la data indice. È stato applicato il test di Wilcoxon per valutare la significatività statistica ($p < 0,05$) della differenza tra i valori osservati. Sono state inoltre misurate le percentuali di soggetti con una riduzione di $\geq 50\%$, 75% e 100% , rispettivamente, del numero medio di unità posologiche di triptani dispensate per mese. In generale, tra i nuovi utilizzatori di anti-CGRP già in trattamento con triptani è stata osservata una riduzione statisticamente significativa e sostenuta durante tutte le finestre temporali considerate del consumo medio mensile di triptani rispetto al baseline (**Tabella 3**). Tale riduzione variava da -4.4 a -5.6 unità posologiche dispensate per mese rispettivamente negli intervalli di tempo 0-3 mesi e 7-9 mesi dopo la data indice. Circa la metà dei soggetti in studio hanno mostrato riduzione di $\geq 50\%$ nel consumo medio mensile di triptani rispetto al basale fino al quindicesimo mese mentre coloro con una riduzione $\geq 75\%$ e $\geq 100\%$ sono stati circa un terzo. Tali risultati appaiono sovrapponibili e si aggiungono a quanto riportato sia dagli studi pre-registrativi (23,24), i quali tuttavia non superavano i 6 mesi di follow-up (25), sia dagli studi real-world disponibili, i quali non vanno oltre i 12 mesi di osservazione (3,11,14). Tuttavia, considerando la natura descrittiva di questa analisi, saranno necessari futuri studi analitici per comparare l'efficacia preventiva dei mAb anti-CGRP tra di loro e rispetto alle altre classi di farmaci preventivi per l'emicrania già in uso e definire le caratteristiche demografiche e cliniche predittive di una maggiore efficacia preventiva di questa nuova classe di farmaci.

Tabella 3

Variazione del consumo medio di triptani (unità posologiche) rispetto al basale^o nei 15 mesi successivi l'inizio della terapia con mAb anti-CGRP

	Differenza nel consumo medio mensile di triptani rispetto al basale*				
	0-3 mesi	4-6 mesi	7-9 mesi	10-12 mesi	12-15 mesi
Nuovi utilizzatori anti-CGRP con follow-up completo, n	325	277	213	155	99
Numero medio mensile di unità posologiche di triptani*, Δ	-4,4	-5,2	-5,6	-5,4	-4,5
Pazienti con riduzione ≥50%, n (%)	152 (46,8)	124 (44,8)	109 (51,9)	70 (45,2)	46 (46,5)
Pazienti con riduzione ≥75%, n (%)	91 (28,0)	85 (30,7)	65 (31,0)	44 (28,4)	26 (26,3)
Pazienti con riduzione ≥100%, n (%)	79 (24,3)	75 (27,1)	58 (27,6)	37 (23,9)	25 (25,3)

^o 6 mesi precedenti la prima dispensazione di un mAb anti-CGRP.

* Tutti i risultati riportati in tabella sono statisticamente significativi secondo il test di Wilcoxon.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

A partire da aprile 2019 fino a settembre 2021 il numero di utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana è andato costantemente aumentando fino a superare i 400 pazienti con almeno una dispensazione nell'ultimo mese di reclutamento di questo studio (settembre 2021). In generale, le caratteristiche osservate dei nuovi utilizzatori appaiono riflettere il *place in therapy* di questi farmaci, i quali sono destinati a pazienti che rispetto ai nuovi diagnosticati con emicrania appaiono avere un'età media maggiore, hanno già fatto ricorso a diversi farmaci profilattici e sono più frequentemente donne, caratteristica quest'ultima che si associa ad una frequenza e severità degli attacchi. La persistenza e la frequenza di *switch* osservate suggeriscono indirettamente un buon livello di efficacia e tollerabilità. La prima, sebbene probabilmente sottostimata per ragioni metodologiche, è risultata essere pari al 50% dopo 12 mesi mentre la probabilità di *switch* è rimasta intorno al 10% fino a 18 mesi. L'andamento della persistenza durante il follow-up è apparso in linea con la sospensione della terapia successiva ai primi 12 mesi di trattamento prevista dal piano terapeutico AIFA. Oltre il 50% dei pazienti che avevano interrotto dopo i primi 12 mesi riiniziava il trattamento, sebbene questa percentuale sia verosimilmente una sottostima dovuta all'insufficiente follow-up disponibile. Tra i pazienti con ≥2 dispensazioni di triptani nei 6 mesi precedenti l'inizio di un mAb anti-CGRP è stata osservata una riduzione del consumo medio mensile di triptani rispetto al basale superiore alle 4 unità posologiche/mese sostenuta fino a 15

mesi. Inoltre, circa la metà dei pazienti riduceva di almeno il 50% il proprio consumo di triptani fino al quindicesimo mese di trattamento.

Riferimenti bibliografici

1. Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. *Headache J Head Face Pain.* 2020;60(8):1542–57.
2. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res.* 4 giugno 2022;27:86.
3. Tepper SJ, Fang J, Vo P, Shen Y, Zhou L, Abdrabboh A, et al. Impact of erenumab on acute medication usage and health care resource utilization among migraine patients: a US claims database study. *J Headache Pain.* 19 aprile 2021;22(1):27.
4. Pensato U, Baraldi C, Favoni V, Cainazzo MM, Torelli P, Querzani P, et al. Real-life assessment of erenumab in refractory chronic migraine with medication overuse headache. *Neurol Sci [Internet].* 5 luglio 2021 [citato 9 luglio 2021]; Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05426-5>
5. Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O, Thompson SF, Seminiero M, Carr K, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *J Headache Pain.* 11 aprile 2022;23(1):47.
6. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol.* 27 gennaio 2022;S1474-4422(21)00409-9.
7. Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro AIMOVIG [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-aimovig>
8. Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro AJOVY [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-ajovy>
9. Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro EMGALITY [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-emgality>
10. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Erenumab: from scientific evidence to clinical practice—the first Italian real-life data. *Neurol Sci.* 1 maggio 2019;40(1):177–9.
11. Ornello R, Casalena A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain.* dicembre 2020;21(1):32.
12. Schiano di Cola F, Rao R, Caratozzolo S, Di Cesare M, Venturelli E, Balducci U, et al. Erenumab efficacy in chronic migraine and medication overuse: a real-life multicentric Italian observational study. *Neurol Sci.* dicembre 2020;41(S2):489–90.

13. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain* [Internet]. 3 maggio 2021 [citato 28 giugno 2021];22(1). Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8091153/>
14. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Aurilia C, Egeo G, Lovati C, et al. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with galcanezumab in real life in Italy: the 12-month observational, longitudinal, cohort multicenter GARLIT experience. *J Neurol*. 2022;269(11):5848–57.
15. GALLERY® - Compendio Farmaceutico WEB - Farmadati Italia [Internet]. [citato 23 giugno 2021]. Disponibile su: <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>
16. Tepper SJ, Fang J, Zhou L, Vo P, Abdrabboh A, Glassberg M, et al. Comparative effectiveness of erenumab versus oral preventive medications among migraine patients: A US claims database study. *Cephalalgia Rep*. 1 gennaio 2021;4:25158163211040060.
17. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. gennaio 2019;25(2 Suppl):S23–34.
18. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2021;12:800605.
19. Aimovig_scheda registro.
20. Ajovy_scheda registro.
21. Emgality_scheda registro.
22. Gladstone J, Chhibber S, Minhas J, Neish CS, Power GS, Lan Z, et al. Real-world persistence of erenumab for preventive treatment of chronic and episodic migraine: Retrospective real-world study. *Headache J Head Face Pain*. 2022;62(1):78–88.
23. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol*. settembre 2018;75(9):1080–8.
24. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 30 novembre 2017;377(22):2113–22.
25. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, Paemeleire K, Reuter U, Schoenen J, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain*. 25 ottobre 2021;22(1):128.

VACCINI ANTI COVID19 ED EMOFILIA A ACQUISITA: UNO STUDIO DESCRITTIVO DI TIPO ECOLOGICO IN TOSCANA

*Giuseppe Roberto, Ola Paoletti, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze
Daniele Focosi - Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, Officina Trasfusionale di Area Vasta Nord-Ovest, Pisa
Massimo Franchini - Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,
Ospedale Carlo Poma di Mantova, Mantova
Marco Tuccori, Sara Ferraro - Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di
Farmacoepidemiologia, Pisa*

DOMANDA

Quale è stato l'impatto della campagna vaccinale antiCOVID19 sull'insorgenza di nuovi casi di emofilia A acquisita nella popolazione Toscana?

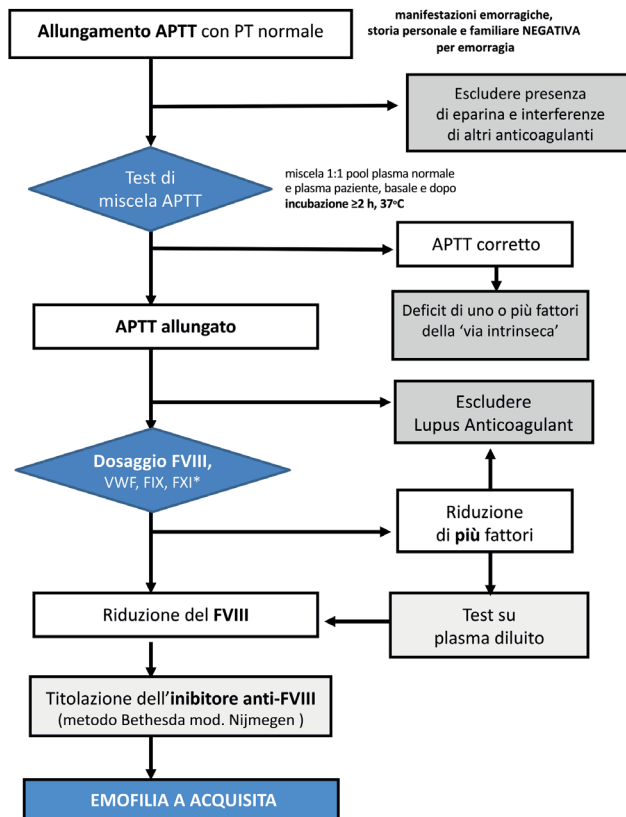
CONTESTO DELLA DOMANDA

L'AHA (AHA, dall'inglese acquired hemophilia A) è una rara sindrome emorragica autoimmune che si manifesta per lo sviluppo di autoanticorpi diretti verso il fattore VIII (FVIII) della coagulazione. Tali anticorpi causano la neutralizzazione dell'attività anticoagulante del FVIII e ne aumentano e la velocità di clearance (Franchini M. et al. 2017). Gli autoanticorpi prodotti da un paziente con AHA sono policlonali, in prevalenza di tipo IgG1 e IgG4. Essi sono in grado di individuare vari epitopi del FVIII e possono interferire nell'interazione fra FVIII, fattore IX, fattore di Von Willebrand (VWF) e fosfolipidi (Coppola A et al. 2012).

L'AHA è spesso inizialmente riscontrata in ambiente ospedaliero (medicina di urgenza o medicina interna). Tuttavia, in alcuni casi l'AHA può essere sospettata o identificata in maniera casuale, anche in assenza di eventi emorragici, ad esempio durante indagini diagnostiche per altre patologie o durante il monitoraggio dei parametri ematologici che precedono determinati interventi chirurgici. Le emorragie più comuni sono ematomi muscolari e dei tessuti molli e possono determinare una significativa anemia e/o causare compressione di strutture nervose e vascolari, dando luogo ad una sindrome compartimentale. Nei pazienti con AHA possono verificarsi anche emorragie delle mucose, come gengivorragia, metrorragia e sanguinamenti del tratto urinario. Emorragie intracraniche o gastrointestinali ed ematomi retroperitoneali rappresentano manifestazioni più gravi, potenzialmente invalidanti o fatali, e possono essere riscontrate in un numero non trascurabile di casi (Kruse-Jarres R. et al.). La figura 1 mostra il procedimento diagnostico per l'identificazione di un potenziale paziente affetto da AHA. I pazienti emorragici in cui viene rilevato un allungamento del tempo di tromboplastina parziale

attivata (APTT) possono essere trattati con una terapia trasfusionale con emocomponenti. Nel caso in cui si verifichi una mancata risposta in termini di correzione dell'alterazione dei parametri ematologici di interesse e/o di efficacia antiemorragica, si richiede l'esecuzione del test di miscela (APTT su una miscela costituita da plasma del paziente e da un pool di plasma normale in rapporto 1:1) (Kershaw G. et al. 2013). La mancata o incompleta correzione dell'APTT, conduce all'ipotesi della presenza di un anticorpo. A seguito del test di miscela APTT viene effettuato un dosaggio dei fattori FVIII, VWF, FIX e FXI. Se i risultati mostrano una riduzione del FVIII, viene eseguita la titolazione dell'inibitore anti-FVIII (antiFVIII). La presenza di anticorpi anti-FVIII è indice di AHA.

Figura 1
Algoritmo per la diagnosi differenziale di AHA*



*Figura estratta dal documento di Consenso della Società Italiana per lo studio dell'emostasi e della trombosi: Raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento delle emorragie e la gestione generale del paziente, 2020.

Durante la campagna vaccinale di massa contro il COVID19 sono stati descritti in letteratura diversi casi di AHA insorti successivamente alla vaccinazione antiCOVID19

(1-5). È stata anche suggerita la possibilità di un aumento dell'incidenza di AHA durante la campagna vaccinale rispetto agli anni precedenti(1). Tuttavia, nel 2021, il clamore mediatico che ha seguito le comunicazioni delle agenzie regolatorie nazionali e internazionali riguardanti i rari eventi trombotici causati da alcuni vaccini anti-COVID19(6) potrebbe aver causato un aumento dell'attenzione rispetto ai disordini di tipo coagulativo e di conseguenza anche un aumento della probabilità di screening e diagnosi di queste condizioni, anche nella loro manifestazioni meno gravi. Pertanto, questo fenomeno potrebbe aver causato un aumento dell'incidenza osservata di AHA durante la campagna vaccinale, sebbene non necessariamente corrispondente ad un aumento dell'incidenza reale della malattia nella popolazione (i.e. detection bias). Lo stesso clamore mediatico rispetto i disordini della coagulazione e la vaccinazione antiCOVID19, potrebbe avere influito sulla probabilità di segnalazione dei casi di AHA osservati successivamente alla somministrazione del vaccino come sospette reazioni avverse alla vaccinazione antiCOVID19 stessa (i.e. notoriety bias) (7,8). Di certo, sulla base delle evidenze attualmente disponibili non è possibile né escludere né confermare l'esistenza di un possibile nesso causale tra la vaccinazione antiCOVID19 e l'insorgenza di AHA.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno descrittivo di tipo ecologico per mettere in relazione l'incidenza osservata di casi di AHA con l'incidenza osservata di pazienti sottoposti ad indagini di laboratorio sia durante la campagna vaccinale antiCOVID19 sia nel periodo precedente l'emergenza pandemica in Toscana.

Lo studio si è basato sull'analisi dei flussi amministrativi regionali toscani i quali registrano le informazioni relative alle prestazioni sanitarie a carico del Servizio Sanitario Nazionale erogate a favore di tutti coloro che risultano assistiti da un medico di medicina generale in Toscana. In particolare, per questo studio sono stati utilizzati i seguenti registri elettronici(9): l'anagrafe regionale degli assistibili, le schede di dimissione ospedaliera e gli accessi al pronto soccorso, le prestazioni specialistiche e diagnostiche ambulatoriali, il registro delle esenzioni per patologia o invalidità, le dispensazioni dei farmaci erogate attraverso i canali dell'assistenza farmaceutica territoriale, distribuzione diretta e per conto. Sono stati selezionati i pazienti che all'1 gennaio di ciascun anno tra il 2017 e il 2021 avevano almeno 5 anni d'età (i.e. età minima dei pazienti eleggibili alla vaccinazione anti-COVID19 nel 2021) e 2 anni di osservazione pregressa nella banca dati.

Come prima analisi è stato osservato il pattern temporale sia dell'incidenza cumulativa annuale di AHA sia dei nuovi pazienti testati con almeno un test di laboratorio utilizzato nella diagnosi differenziale di AHA (i.e. aPTT, titolazione dei fattori della coagulazione e antiFVIII - vedi Appendice - Tabella A1).

Per quanto riguarda l'identificazione dei casi di AHA, è stato sviluppato un algoritmo ad hoc basato sull'incrocio delle informazioni registrate in registri amministrativi differenti (Appendice - Tabella A2). Nello specifico, l'algoritmo identificava i casi di AHA attraverso le diagnosi di pronto soccorso (PS) o ospedaliere (SDO), oppure attraverso l'uso combinato di analisi di laboratorio (TEST) e farmaci indicati "anche" per AHA durante la settimana successiva l'esame. In particolare, a causa dell'assenza di un codice diagnostico specifico per l'AHA nella terminologia ICD9CM utilizzata per la codifica delle diagnosi ospedaliere e di pronto soccorso, così come l'assenza di farmaci utilizzati esclusivamente per l'AHA, i casi identificati dall'algoritmo sono stati considerati come "possibile AHA".

Sia i nuovi casi di possibile AHA sia in nuovi testati per AHA sono stati definiti come coloro positivi al rispettivo algoritmo d'identificazione nell'anno d'interesse ma non nei due anni precedenti. I valori d'incidenza cumulativa annuale sono stati standardizzati per sesso e fascia d'età (5-30, 31-60 e 60+) rispetto alla popolazione di studio del 2021. È stato utilizzato il metodo di Poisson per il calcolo degli intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e le stime ottenute per ciascun anno di calendario sono state considerate statisticamente differenti in assenza di sovrapposizione dei rispettivi intervalli di confidenza.

Figura 2
Andamento temporale dell'incidenza cumulativa di nuovi casi di possibile AHA in Toscana tra il 2017 e il 2021

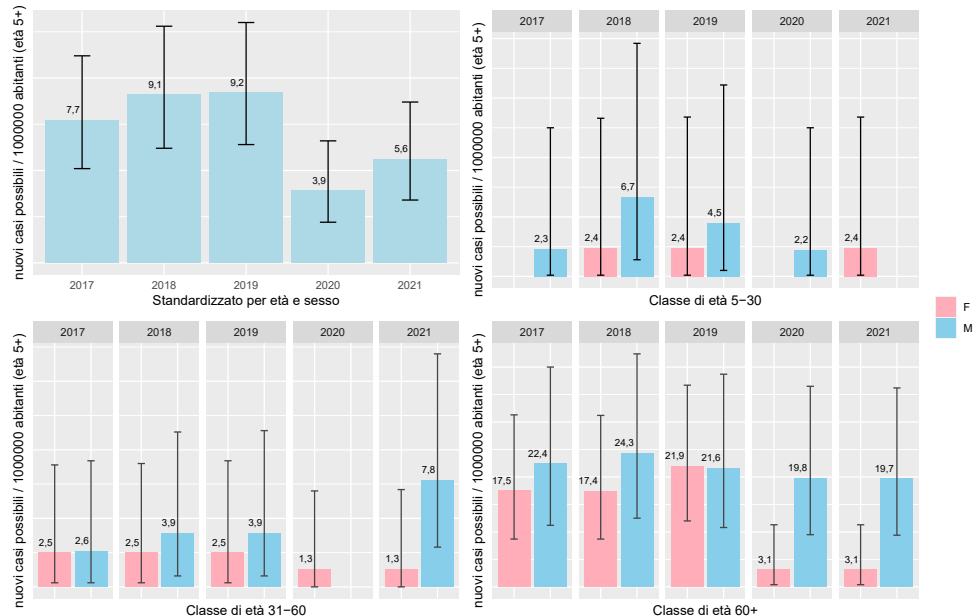
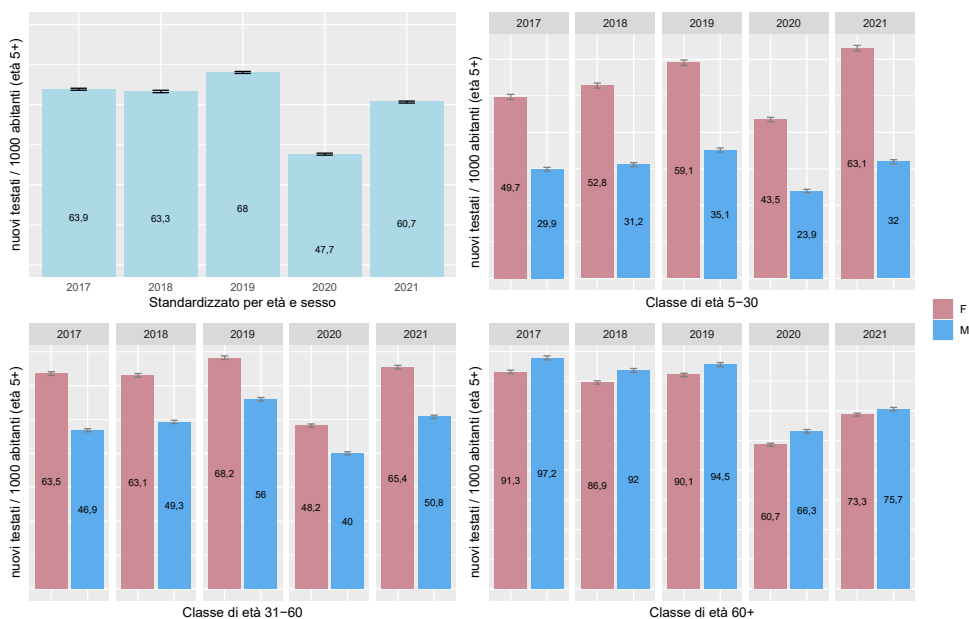


Figura 3
Andamento temporale dell'incidenza cumulativa di nuovi pazienti testati per AHA in Toscana tra il 2017 e il 2021



Come riportato in **Figura 2 e 3**, sia l'incidenza di possibili casi di AHA sia l'incidenza dei pazienti testati hanno mostrato un marcato picco negativo nel 2020 che è da ricondursi più che altro alle rigide misure di contenimento della pandemia intraprese per far fronte alle prime ondate epidemiche. Per questo motivo, i risultati ottenuti per l'anno 2020 non sono stati considerati per i fini di questo studio in quanto considerati non rappresentativi del periodo precedente la campagna vaccinale di massa del 2021. Di conseguenza, le **Figure 2 e 3** mostrano come nel 2021 siano state osservate stime puntuali più basse rispetto a quelle osservate nel periodo 2017-2019 sia per l'incidenza standardizzata dei casi possibili di AHA (5,6/milioni di soggetti/anno; IC95%=3,4-8,7) sia per l'incidenza standardizzata di pazienti testati (60,7/1000 soggetti/anno; IC95%=60,4-60,9), sebbene solo l'incidenza di nuovi testati sia risultata statisticamente significativa. In particolare, nel 2021 la stima puntuale dell'incidenza cumulativa di casi di possibile AHA osservata tra gli uomini di età compresa tra 31 e 60 anni (7,8/milioni soggetti/anno; IC95%=2,9-17) è risultata superiore rispetto a quella rispettivamente osservata in ciascun anno compreso tra il 2017 e il 2019, sebbene non statisticamente differente.

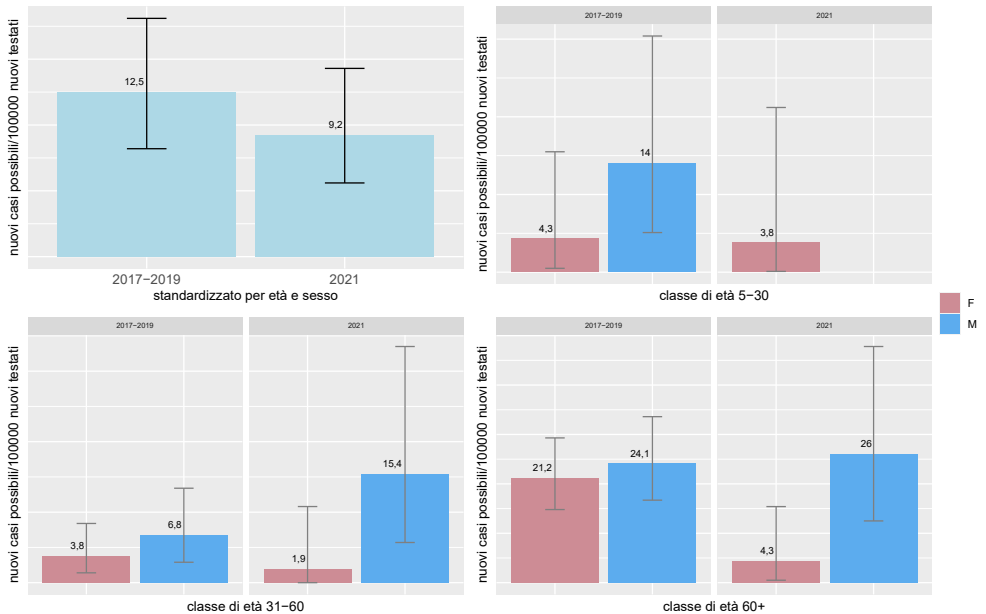
Successivamente è stato confrontato il tasso di incidenza di possibile AHA sul numero di nuovi testati con almeno un test per la diagnosi differenziale di AHA osservato nel

2021 con quello osservato nel periodo 2017-2019. In **figura 4** sono riportati i tassi d'incidenza sia standardizzati sia stratificati per sesso ed età.

Il tasso standardizzato di possibili nuovi casi di AHA per nuovi pazienti testati è stato di 5,6/100.000 (IC95%=3,4-8,7) in 2021 e 7,6/100.000 (IC95%=5-11) nel periodo 2017-2019 (**Figura 4**). Il tasso osservato nel 2021 tra gli uomini nella fascia d'età 31-60 ha mostrato una stima puntuale circa doppia rispetto a quella osservata per il periodo 2017-2019, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa, i.e. 15,4/100.000 (CI95%=5.7-33.5) nel 2021 e 6,8/100.000 (CI95%=2.9-13.4) nel periodo 2017-2019.

Figura 4

Tasso di nuovi casi di possibile AHA sui nuovi testati in Toscana: confronto 2021 versus 2017-2019



Sono state eseguite diverse analisi di sensibilità i cui risultati sono apparsi andare nella medesima direzione di quelli ottenuti nelle analisi principali suggerendo quindi l'assenza di un reale aumento dell'incidenza di AHA durante la campagna vaccinale del 2021. Le analisi di sensibilità eseguite sono state le seguenti: 1) è stata applicata una definizione di caso di AHA più stringente, definita "narrow" (**Figura 5**), per cui i casi di possibile AHA identificati nell'analisi principali venivano esclusi nel caso in cui avevano almeno una diagnosi di disturbi della coagulazione diversi da AHA, un'esenzione per emofilia congenita o una dispensazione di un farmaco utilizzato per disturbi della coagulazione diversi da AHA; 2) l'incidenza annuale dei nuovi testati

è stata ricalcolata considerando sia ciascuno tra aPTT, anti-FVIII e titolazione dei fattori della coagulazione separatamente sia considerando solo i pazienti che avevano almeno un record di ciascuno dei tre test nell'anno di calendario d'interesse; 3) è stata confrontata l'incidenza mensile di nuovi testati con almeno uno dei tre test di laboratorio osservata nel 2021 con quella osservata nel periodo 2017-2019 per verificare l'impatto delle comunicazioni sulla sicurezza dei vaccini antiCOVID19 nel 2021 sull'esecuzione dei test; 4) il tasso di nuovi casi di AHA per nuovi testati è stato ricalcolato utilizzando la definizione "narrow" di AHA (**Figura 6**); 5) dato che i flussi amministrativi tracciano solo l'utilizzo di test diagnostici in regime ambulatoriale, il tasso di nuovi casi di AHA per nuovi testati è stato ricalcolato considerando solo i casi di AHA identificati attraverso l'uso combinato di analisi di laboratorio e farmaci indicati "anche" per AHA durante la settimana successiva l'esame; 6) infine, il tasso di nuovi casi di AHA è stato ricalcolato utilizzando al denominatore il numero di nuovi pazienti testati con i tre test per la diagnosi differenziale di AHA nello stesso anno di calendario.

Figura 5
Andamento temporale dell'incidenza cumulativa di nuovi casi di AHA in Toscana tra il 2017 e il 2021: definizione di caso "narrow"

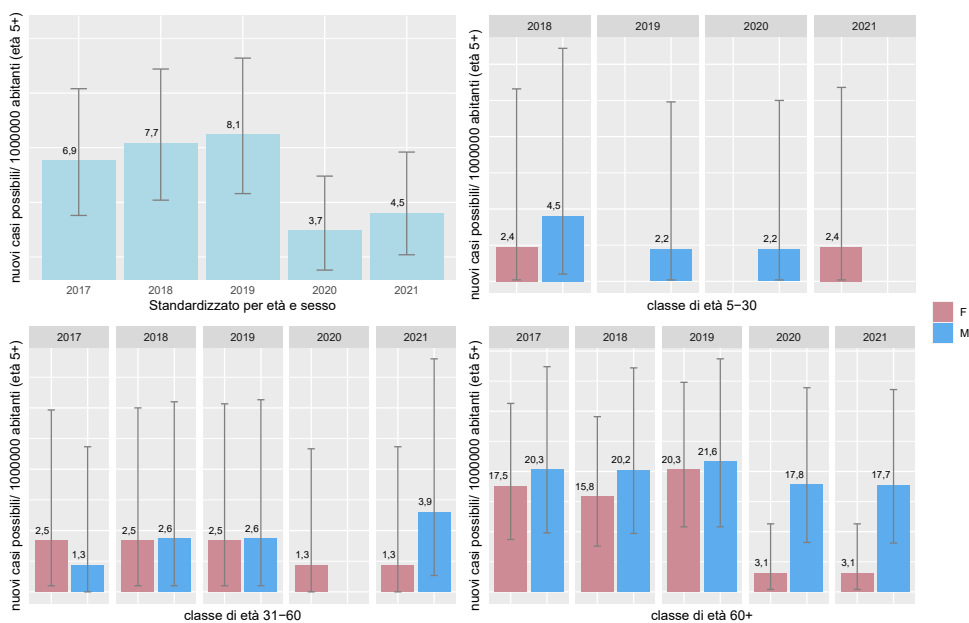
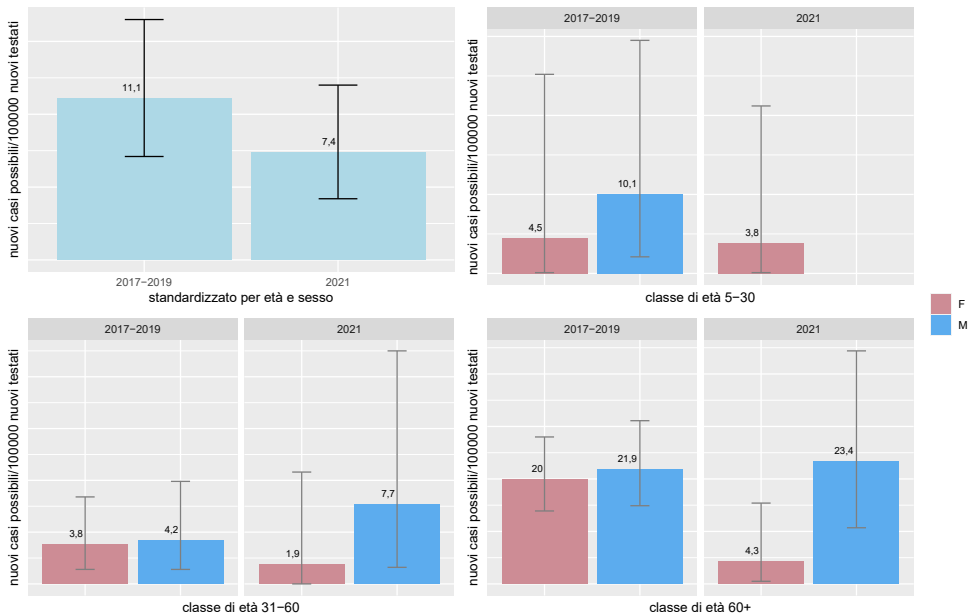


Figura 6
Tasso di nuovi casi di AHA sui nuovi testati in Toscana: confronto 2021 versus 2017-2019:
definizione di caso "narrow"



In generale, le evidenze generate da questo studio, che devono essere considerate preliminari e non conclusive, non appaiono supportare l'urgenza di una verifica attraverso studi analitici del possibile segnale di sicurezza riguardante le segnalazioni di casi di AHA successivi alla vaccinazione antiCOVID19. Nello specifico, questo studio non ha evidenziato, nel 2021, un aumento dell'incidenza né di possibili casi di AHA né di nuovi testati, rispetto al periodo 2017-2019. Sebbene la notorietà di gravi disturbi coagulativi raramente causati da alcuni vaccini antiCOVID19 potrebbe essere alla base dei numerosi case report di AHA recentemente pubblicati (1-5), ulteriori studi osservazionali, multi-database, su larga scala di tipo analitico saranno necessari per escludere qualsiasi ruolo dei vaccini antiCOVID19 nell'insorgenza dell'AHA, particolarmente nella popolazione adulta di sesso maschile di età compresa tra i 31 e i 60 anni. Quest'ultimo strato della popolazione, infatti, è stato l'unico in cui si è osservato nel 2021 un lieve aumento delle stime puntuali sia dell'incidenza sia del tasso di AHA rispetto al passato, sebbene tale aumento non fosse statisticamente significativo.

Il maggior limite di questo studio riguarda l'assenza di una definizione di caso di AHA validata. Nell'analisi principale è stata adottata una strategia d'identificazione orientata a massimizzare la sensibilità per cui parte dei possibili casi di AHA rappresentano probabilmente dei falsi positivi. Tuttavia, è poco probabile che la percentuale di

misclassificazione dei possibili casi di AHA sia stata significativamente diversa nei diversi anni del periodo di studio. Inoltre, un pattern temporale sovrapponibili dell'incidenza di AHA è stato osservato con l'applicazione della definizione "narrow" di AHA, che invece era orientata a massimizzare il valore predittivo positivo dell'algoritmo d'identificazione. In quest'ultimo caso (**Figura 4**), i valori d'incidenza di AHA ottenuti (e.g. 4,5/milioni soggetti/anno nel 2021 nella popolazione con almeno 5 anni; CI95%=2,6-7,3) sono apparsi in linea con le stime d'incidenza riportate in letteratura (10).

CONCLUSIONI

Le evidenze generate da questo studio, sebbene non possano essere considerate conclusive, non supportano l'ipotesi di un aumento dei casi di AHA nella popolazione Toscana durante la campagna vaccinale antiCOVID19 rispetto al passato. Ulteriori studi osservazionali su larga scala saranno comunque necessari per escludere qualsiasi ruolo delle vaccinazioni antiCOVID19 nell'insorgenza di AHA.

Riferimenti bibliografici

1. Leone MC, Canovi S, Pilia A, Casali A, Depietri L, Fasano T, et al. Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. *Thromb Res.* 1 marzo 2022;211:60–2.
2. Vuen LA, Su-Yin EA, Kori AN, Shah TM. Case of acquired haemophilia a in Southeast Asia following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep CP.* 1 marzo 2022;15(3):e246922.
3. Plüß M, Mitteldorf C, Szusziés CJ, Tampe B. Case Report: Acquired Haemophilia A Following mRNA-1273 Booster Vaccination Against SARS-CoV-2 With Concurrent Diagnosis of Pleomorphic Dermal Sarcoma. *Front Immunol [Internet].* 2022 [citato 5 ottobre 2022];13. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.868133>
4. Al Hennawi H, Al Masri MK, Bakir M, Albarazi M, Jazaeri F, Almasri TN, et al. Acquired Hemophilia A Post-COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review. *Cureus.* 14(2):e21909.
5. Cittone MG, Battegay R, Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Fernandes E, Galfetti E, et al. The statistical risk of diagnosing coincidental acquired hemophilia A following anti-SARS-CoV-2 vaccination. *J Thromb Haemost JTH.* settembre 2021;19(9):2360–2.
6. signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf [Internet]. [citato 6 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf
7. Wirtz HS, Calip GS, Buist DSM, Gralow JR, Barlow WE, Gray S, et al. Evidence for Detection Bias by Medication Use in a Cohort Study of Breast Cancer Survivors. *Am J Epidemiol.* 15 aprile 2017;185(8):661–72.

8. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Existence of Notoriety Bias in FDA Adverse Event Reporting System Database and Its Impact on Signal Strength. *Hosp Pharm.* 1 giugno 2021;56(3):152–8.
9. Flussi informativi - Regione Toscana [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.regione.toscana.it/flussi-informativi>
10. Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* luglio 2021;27(4):e466–8.
11. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding - Thurin - 2022 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library [Internet]. [citato 5 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.2476>
12. [renderNormsanPdf.pdf](https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84353&parte=1%20&serie=null) [Internet]. [citato 6 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84353&parte=1%20&serie=null>
13. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* luglio 2017;92(7):695–705.

APPENDICE

Tabella 1a
Codifica delle analisi di laboratorio necessarie alla diagnosi di AHA

Descrizione	Codice no- menclatore	Codice prestazione regionale	Prestazione
Tempo di tromboplastina parziale	90.76.1	6231	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE [APTT] [PLASMA]
Tempo di tromboplastina parziale	90.76.1	8365	TEST DI MIXING PTT [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5629	FATTORE II [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5630	FATTORE IX [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5631	FATTORE V [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5632	FATTORE VII [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5633	FATTORE VIII [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5634	FATTORE VON WILLEBRAND [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5635	FATTORE X [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5636	FATTORE XI [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5637	FATTORE XII [PLASMA]
Fattori della coagulazione	90.64.3	5638	FATTORE XIII [PLASMA]
Anticorpi anti-fattore VIII	90.49.4	5478	ANTICORPI ANTI FATTORE VIII [SIERO/PLASMA]

Tabella 2a
Componenti dell'algoritmo d'identificazione dei pazienti con AHA

Acronimo algoritmo	Registro	Dizionario	Codici	Descrizione codici	Pattern dei record
Possible_AHA_SDO	SDO	ICD9CM	286.7	Acquired coagulation factor deficiency	≥1 record nell'anno d'interesse
			286.5	Hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants	
			286.52	Acquired hemophilia	
			286.59	Other hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants, antibodies, or inhibitors	
Possible_AHA_PS	PS	ICD9CM	286.7	Acquired coagulation factor deficiency	≥1 record nell'anno d'interesse
			286.5	Hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants	
			286.52	Acquired hemophilia	
			286.59	Other hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants, antibodies, or inhibitors	
Anticorpi anti-fattore VIII_TEST	SPA	Nomenclatore	90.49.4	Anticorpi anti-fattore VIII	≥1 record nell'anno d'interesse
Tempo di tromboplastina parziale_TEST	SPA	Nomenclatore	90.76.1	"Tempo di tromboplastina parziale [APTT]" OR "Test di mixing PTT")	≥1 record nell'anno d'interesse
Possible_AHA_DRUGS	SPF, FED	ATC	B02BD02	coagulation factor VIII	≥1 record entro la settimana successiva la data del test Anticorpi anti-fattore VIII
			B02BD03	factor VIII inhibitor bypassing activity	
			B02BD14	susoctocog alfa	
			H01BA02	desmopressina	
			L01AA01	ciclofosfamide	
			L01FA01	rituximab	
			B02BD06	von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination	
			B02BD11	catridecog	
			B02BD10	von Willebrand factor	
B02BD08	coagulation factor VIIa				

Acronimo algoritmo	Registro	Dizionario	Codici	Descrizione codici	Pattern dei record
Congenital/ other_ disorders_SDO	SDO	ICD9CM	286.4	Von Willebrand's disease	≥1 record in qualsiasi momento
			286.0	Congenital factor VIII disorder	
			286.1	Congenital factor IX disorder	
			286.2	Congenital factor XI deficiency	
			286.3	Congenital deficiency of other clotting factors	
Congenital/ other_ disorders_PS	PS	ICD9CM	286.4	Von Willebrand's disease	≥1 record in qualsiasi momento
			286.0	Congenital factor VIII disorder	
			286.1	Congenital factor IX disorder	
			286.2	Congenital factor XI deficiency	
			286.3	Congenital deficiency of other clotting factors	
Congenital_ Hemophilia_EXE	EXE	Codici esenzione	RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	≥1 record precedente la diagnosi o il il test Anticorpi anti-fattore VIII
Other disorders_ DRUGS	SPF, FED	ATC	B02BD01	coagulation factor IX, II, VII and X in combination	≥1 record in qualsiasi momento
			B02BD04	coagulation factor IX	
			B02BD05	coagulation factor VII	
			B02BD07	coagulation factor XIII	
			B02BD13	coagulation factor X	
			B02BD30	thrombin	

GLI EFFETTI INDIRETTI DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULL'EPIDEMIA DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE E SUI CONSUMI DI PALIVIZUMAB

Vieri Lastrucci, Giorgia Alderotti, SOSA Epidemiologia, Azienda Universitaria-Ospedaliera Meyer, Firenze
Lorenzo Stacchini, medico in formazione specialistica, Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Firenze
Elettra Berti, Terapia intensiva neonatale, Azienda ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze
Martina Pacifici, Monia Puglia, Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Fabio Voller
Osservatorio di Epidemiologia, Agenzi Regionale di Sanità della Toscana

DOMANDA

Quali sono state le conseguenze della pandemia da COVID-19 sull'andamento epidemico stagionale del virus respiratorio sinciziale (VRS) e sui consumi di palivizumab – farmaco utilizzato per la profilassi della infezione da VRS - nei bambini di età inferiore a due anni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è la principale causa di infezione delle basse vie aeree nei neonati e lattanti fino a due anni di età [1]. Le epidemie si verificano con cicli annuali che iniziano con la stagione autunnale (ottobre/novembre) e si concludono con la stagione primaverile (aprile) [2]. L'infezione da VRS in questa popolazione provoca frequentemente ospedalizzazioni che possono talvolta richiedere il ricorso all'intubazione e alla terapia intensiva. I bambini di età inferiore a 2 anni sono maggiormente a rischio di ospedalizzazione e di sviluppare quadri clinici più gravi, in particolare i bambini nati pretermine e i bambini con sottostanti patologie cardiache e respiratorie sono le popolazioni che presentano le maggiori vulnerabilità [3-4].

Per prevenire e ridurre le gravi complicazioni dell'eventuale malattia causata da VRS, le linee guida internazionali e nazionali raccomandano l'utilizzo del farmaco palivizumab nei bambini ad aumentato rischio di malattia grave [5-9]. Il palivizumab è un anticorpo monoclonale ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante che si utilizza a scopo preventivo con somministrazione intramuscolari mensili durante la stagione epidemica. Il farmaco si è mostrato efficace nel ridurre i ricoveri da VRS e la loro gravità nei neonati prematuri e nei neonati con patologie sottostanti [10].

Nel 2020 i tassi di infezione e ospedalizzazione da VRS registrati a livello mondiale sono stati marcatamente bassi, questa bassa diffusione è probabilmente legata alla implementazione delle misure di sanità pubblica volte al contenimento della pandemia da COVID-19, come le misure di lock-down, le restrizioni dei movimenti, l'utilizzo di mascherine e il distanziamento sociale [11, 12].

Questa battuta di arresto dell'andamento epidemico di VRS ha fatto sollevare preoccupazioni riguardo al potenziale rischio di più severe epidemie del virus con l'allentamento delle misure di contenimento, a causa del cosiddetto "debito immunitario" termine utilizzato per descrivere la ridotta capacità protettiva del sistema immunitario causata da un prolungato periodo di mancata esposizione ad un determinato patogeno che lascia una gran parte della popolazione suscettibile all'infezione [12-13]. Il debito immunitario è di particolare preoccupazione nel caso del VRS in quanto l'immunità al virus, ottenibile attraverso l'infezione e anticorpi materni, è di breve durata. Nel 2021, con il graduale ritiro delle misure di contenimento alcuni Paesi hanno riportato un rapido e drastico aumento dei casi di infezione da VRS e delle ospedalizzazioni rispetto alle medie stagionali del periodo pre-pandemia COVID-19 [12-16].

Numerosi sono stati tuttavia gli effetti indiretti che COVID-19 ha avuto sull'utilizzo dei servizi sanitari ospedalieri e territoriali, di emergenza e programmati [17]. Tra questi, proprio i servizi preventivi, come vaccinazioni e screening, hanno visto una notevole contrazione [18-19]. Per quanto riguarda il palivizumab, i servizi di profilassi con palivizumab sono continuati durante la pandemia, tuttavia al momento non sono stati riportati dati in letteratura relativamente agli effetti indiretti che la pandemia da COVID-19 può avere avuto su erogazione e domanda.

Obiettivo del presente studio è pertanto quello di mostrare gli effetti indiretti della pandemia da COVID-19 sia sull'andamento epidemico di VRS che sui consumi di palivizumab durante il 2020 e il 2021 in Toscana.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono state considerate 5 stagioni epidemiche di VRS (dal 1° ottobre al 30 aprile) nel periodo compreso dal 2017 al 2022.

Lo studio è stato condotto sui flussi amministrativi del certificato di assistenza al parto (flusso CAP), schede di dimissione ospedaliera (flusso SDO) e dei farmaci per uso ospedaliero erogati ai reparti (flusso FES). Per ogni stagione epidemica sono stati considerati i ricoveri ospedalieri per i bambini fino a 2 anni di età con una diagnosi di infezione da VRS (ICD- IX CM 079.6, 466.11, 480.1).

Sono stati inoltre considerati i ricoveri per altri virus respiratori (ICD-IX CM 480 escluso il 480.1) per valutare sia gli effetti della pandemia su queste infezioni e sia per tenere conto di eventuali problemi di misclassificazione dei ricoveri legati a VRS.

Per quanto riguarda il palivizumab (codice ATC JO6BB16), per ogni stagione epidemica considerata, sono stati valutati il numero complessivo di scatole erogate presenti nel flusso FES. Si noti che in questo flusso non è possibile associare l'erogazione al paziente, e pertanto le erogazioni sono state valutate in forma aggregata.

In **Tabella 1** sono riportati i dati relativi alla popolazione suscettibile per stagione epidemica e i dati relativi ai ricoveri da VRS e da altri virus respiratori registrati. Nel

periodo in studio complessivamente si sono verificati 1.756 ricoveri per infezione da VRS. La maggior parte dei ricoveri si sono verificati in bambini di età inferiore a 6 mesi (78.13%). Nelle stagioni pre-pandemia COVID-19 (2017/2018, 2018/2019) e nella stagione 2019/2020 il numero complessivo di ricoveri per VRS è rimasto relativamente costante (rispettivamente 341, 326, 316). Nella stagione 2020/2021 il numero di ricoveri da VRS è stato pressoché inesistente (n= 2). Nella stagione 2021/2022 si è visto un drammatico aumento del numero complessivo di ricoveri da VRS superiore al doppio della media dei ricoveri registrati nel periodo pre-pandemia COVID-19 nonostante la dimensione inferiore della coorte (n= 771).

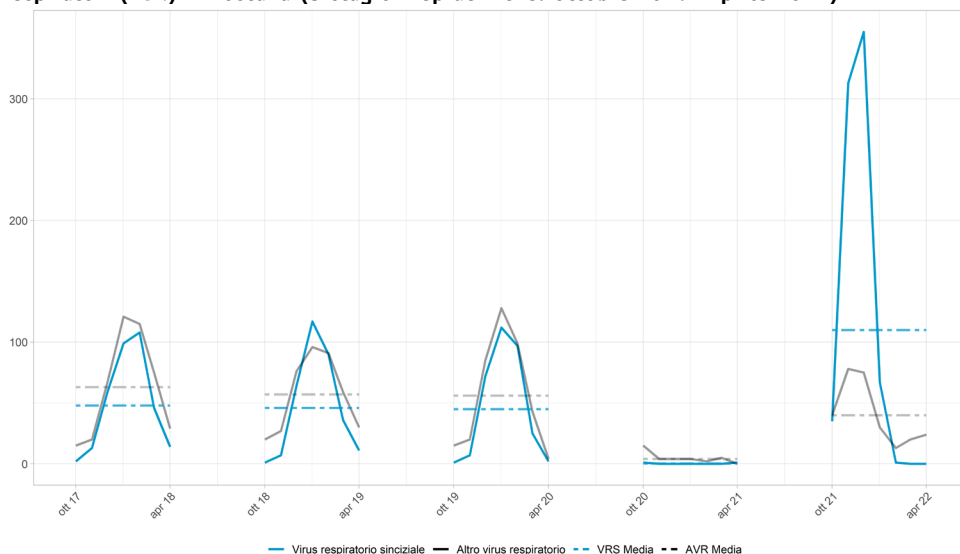
Tabella 1**Popolazione a rischio di virus respiratorio sinciziale e ospedalizzazioni durante 5 stagioni epidemiche (2017 - 2022)**

	Stagione epidemica 1 ottobre 2017 - 30 aprile 2018	Stagione epidemica 1 ottobre 2018 - 30 aprile 2019	Stagione epidemica 1 ottobre 2019 - 30 aprile 2020	Stagione epidemica 1 ottobre 2020 - 30 aprile 2021	Stagione epidemica 1 ottobre 2021 - 30 aprile 2022*
Popolazione a rischio di VRS all'inizio della stagione epidemica					
Bambini di età ≤1 anno	40969	38719	37203	36108	34691
Bambini di età ≤2 anno	67989	65120	62386	59729	58220
Età gestazionale					
≥37 settimane (n, %)	62593 (92.1)	60037 (92.3)	57613 (92.4)	55397 (92.8)	54231 (93.2)
>35 & <37 settimane (n, %)	2088 (3.1)	1997 (3.1)	1883 (3.0)	1776 (3.0)	1659 (2.8)
≥32 & ≤35 settimane (n, %)	2642 (3.9)	2446 (3.8)	2273 (3.6)	2029 (3.4)	1862 (3.2)
>29 & <32 settimane (n, %)	278 (0.4)	279 (0.4)	256 (0.4)	222 (0.4)	185 (0.3)
≤ 29 settimane (n, %)	336 (0.5)	304 (0.5)	293 (0.5)	243 (0.4)	220 (0.4)
Ospedalizzazioni					
<i>Virus respiratorio sinciziale</i>	341	326	316	2	771
Età in mesi					
0 (n, %)	32 (9.4)	17 (5.2)	19 (6.0)	0	38 (4.9)
1 (n, %)	110 (32.2)	81 (24.9)	81 (25.6)	0	183 (23.7)
2 (n, %)	78 (22.9)	68 (20.8)	48 (15.2)	0	142 (18.4)
3 (n, %)	31 (9.1)	31 (9.5)	36 (11.4)	1 (50.0)	96 (12.4)
4 (n, %)	28 (8.2)	25 (7.7)	29 (9.2)	0	57 (7.4)
5 (n, %)	15 (4.4)	12 (3.7)	19 (6.0)	0	30 (3.9)
6 (n, %)	8 (2.3)	18 (5.5)	16 (5.1)	0	23 (3.0)
6+ (n, %)	39 (11.4)	74 (22.7)	68 (21.5)	1 (50.0)	202 (26.2)
<i>Altri virus respiratori</i>	442	399	394	34	280

*Dato provvisorio

In **Figura 1** è possibile osservare l'andamento mensile dei ricoveri da VRS e da altri virus respiratori nelle 5 stagioni epidemiche considerate. Le stagioni 2017/2018, 2018/2019 e 2019/2020 mostrano una simile media mensile di ricoveri ed un simile andamento stagionale (picco dei casi tra gennaio e febbraio). Nella stagione epidemica 2020/2021 si è verificato un quasi completo azzeramento dei ricoveri sia da VRS che da altri virus respiratori. La stagione 2021/2022 ha visto un drammatico aumento della media mensile dei casi ed un cambiamento dell'andamento stagionale dell'epidemia. In particolare, soprattutto i primi mesi della stagione epidemica (ottobre e novembre) hanno visto un aumento notevole dei casi rispetto alle stagioni pre-pandemiche (a novembre i ricoveri da VRS erano 313, più di 25 volte superiori al numero dei casi registrati nelle stagioni pre-pandemiche) ed il picco dei casi è stato raggiunto anticipatamente a dicembre (n=355). Per quanto riguarda la seconda parte della stagione epidemica, nei mesi da gennaio ad aprile si sono registrati un numero inferiore di ricoveri rispetto alle stagioni pre-pandemiche.

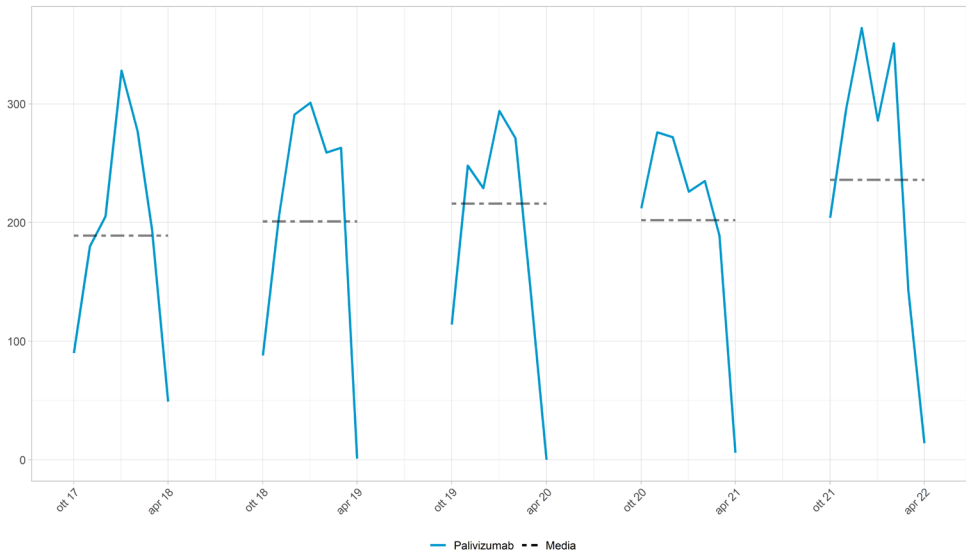
Figura 1
Numero di ricoveri ospedalieri per infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) e altri virus respiratori (AVR) in Toscana (5 stagioni epidemiche: Ottobre 2017- Aprile 2022)



La **Figura 2** mostra il numero mensile di scatole erogate in Toscana nelle stagioni epidemiche di VRS considerate. Dalla figura è possibile vedere come complessivamente il numero di scatole erogate è rimasto relativamente costante nelle stagioni pre-pandemiche e nella stagione 2019/2020 (rispettivamente 1.323, 1.408 e 1.300). Nella stagione 2020/2021, l'utilizzo di palivizumab non ha risentito di eventuali effetti

indiretti della pandemia: il numero di scatole erogate complessivamente nella stagione è stato leggermente superiore alle stagioni precedenti (1416). Nella stagione 2021/2022 il numero di scatole di palivizumab erogate in Toscana è stato considerevolmente superiore rispetto alle stagioni precedenti (1658), tale aumento delle erogazioni è avvenuto a partire sin dai primi mesi della stagione epidemica: tra ottobre e dicembre sono state erogate 864 scatole, contro le circa 530 scatole che sono state erogate in media nelle stagioni 2017/2018 e 2018/2019.

Figura 2
Andamento mensile erogazioni di scatole di palivizumab in Toscana (5 stagioni epidemiche: ottobre 2017 - aprile 2022)



RISPOSTA ALLA DOMANDA

I risultati dello studio mostrano come la pandemia da COVID-19 abbia causato un notevole effetto sull'andamento epidemico delle infezioni da VRS. In particolare, la prima stagione epidemica di VRS occorsa in epoca COVID-19 ha visto un quasi totale azzeramento dei ricoveri da VRS, fatto probabilmente legato alle stringenti misure di contenimento della pandemia. Nella successiva stagione epidemica si è verificato un aumento drammatico del numero complessivo di ricoveri da VRS che è avvenuto in maniera anticipata rispetto a quanto osservato in epoche pre-pandemiche. Questa recrudescenza e anticipo dell'epidemia di VRS è probabilmente da ascrivere al rilassamento delle misure di contenimento previste per la pandemia da COVID-19 e al debito immunitario contratto nella stagione precedente che hanno fatto sì che il virus potesse circolare in una popolazione più suscettibile all'infezione.

Per quanto riguarda la profilassi con palivizumab, le erogazioni del farmaco sono aumentate durante la pandemia da COVID-19. Questi risultati non solo mostrano che la profilassi con palivizumab non ha risentito di eventuali effetti indiretti della pandemia da COVID-19 sull'utilizzo dei servizi sanitari, ma evidenziano anche come questi abbiano reagito in maniera tempestiva aumentando le erogazioni di palivizumab a fronte dell'arrivo di una epidemia di VRS più forte.

Ringraziamenti

Il presente progetto di ricerca è stato realizzato anche grazie al contributo della Regione Toscana (Bando Ricerca Salute 2018).

Riferimenti bibliografici

1. Bont, L., Checchia, P. A., Fauroux, B., Figueras-Aloy, J., Manzoni, P., Paes, B., Simões, E. A. F., & Carbonell-Estrany, X. (2016). Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infectious Diseases and Therapy*, 5(3), 271–298. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0123-0>
2. Medici, M. C., Arcangeletti, M. C., Rossi, G. A., Lanari, M., Merolla, R., Papparati, U. D., Chezzi, C., & Osservatorio VRS Study Group (2006). Four year incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the "Osservatorio VRS" Study (2000-2004). *The new microbiologica*, 29(1), 35–43.
3. Hall, C. B., Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Blumkin, A. K., Edwards, K. M., Staat, M. A., Auinger, P., Griffin, M. R., Poehling, K. A., Erdman, D., Grijalva, C. G., Zhu, Y., & Szilagyi, P. (2009). The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *New England Journal of Medicine*, 360(6), 588–598. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>
4. Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. A., Singleton, R. J., O'Brien, K. L., Roca, A., Wright, P. F., Bruce, N., Chandran, A., Theodoratou, E., Sutanto, A., Sedyaningih, E. R., Ngama, M., Zunywoki, P. K., Kartasmita, C., Simões, E. A., Rudan, I., ... Campbell, H. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 375(9725), 1545–1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
5. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE, Brady, M. T., Byington, C. L., Davies, H. D., Edwards, K. M., Jackson, M. A., Maldonado, Y. A., Murray, D. L., Orenstein, W. A., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Schutze, G. E., Willoughby, R. E., Zaoutis, T. E., Ralston, S. L., Lieberthal, A. S., Meissner, H. C., Alverson, B. K., Baley, J. E., ... Hernández-Cancio, S. (2014). Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*, 134(2), 415–420. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1665>
6. Robinson, J. L., & Le Saux, N. (2015). Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatrics & Child Health*, 20(6), 321–326. <https://doi.org/10.1093/pch/20.6.321>
7. Friedman, D. M., Domachowske, J. B., Wong, P. C., Parimi, P. S., Garcia, D. F., Marcus, M. G., La Via, W. V., Syed, I. A., Szabo, S. M., McLaurin, K. K., & Kumar, V. R. (2016). Perceived Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease and Immunoprophylaxis Use Among US Pediatric Specialists. *Clinical Pediatrics*, 55(8), 724–737. <https://doi.org/10.1177/0009922815604598>

8. Pignotti, M. S., Carmela Leo, M., Pugi, A., De Masi, S., Biermann, K. P., Galli, L., Vitali Rosati, G., Buonocore, G., Mugelli, A., Dani, C., Lucenteforte, E., Bellini, F., Donzelli, G., & Palivizumab Consensus Group. (2016). Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease: Consensus Conference on Palivizumab. *Pediatric Pulmonology*, 51(10), 1088–1096. <https://doi.org/10.1002/ppul.23561>
9. Bollani, L., Baraldi, E., Chirico, G., Dotta, A., Lanari, M., Del Vecchio, A., Manzoni, P., Boldrini, A., Paolillo, P., Di Fabio, S., Orfeo, L., Stronati, M., Romagnoli, C., & Italian Society of Neonatology (2015). Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Italian journal of pediatrics*, 41, 97. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0203-x>
10. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. (1998). *Pediatrics*, 102(3 Pt 1), 531–537.
11. Agha, R., & Avner, J. R. (2021). Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*, 148(3), e2021052089. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052089>
12. Cohen, R., Ashman, M., Taha, M.-K., Varon, E., Angoulvant, F., Levy, C., Rybak, A., Ouldali, N., Guiso, N., & Grimprel, E. (2021). Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infectious Diseases Now*, 51(5), 418–423. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004>
13. Eden, J.-S., Sikazwe, C., Xie, R., Deng, Y.-M., Sullivan, S. G., Michie, A., Levy, A., Cutmore, E., Blyth, C. C., Britton, P. N., Crawford, N., Dong, X., Dwyer, D. E., Edwards, K. M., Horsburgh, B. A., Foley, D., Kennedy, K., Minney-Smith, C., Speers, D., ... Tran, T. (2022). Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nature Communications*, 13(1), 2884. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30485-3>
14. Weinberger Opek, M., Yeshayahu, Y., Glatman-Freedman, A., Kaufman, Z., Sorek, N., & Brosh-Nissimov, T. (2021). Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. *Eurosurveillance*, 26(29). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100706>
15. Ujite, M., Tsuzuki, S., Nakamoto, T., & Iwamoto, N. (2021). Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 27(11), 2969–2970. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211565>
16. Indolfi, G., Resti, M., Zanobini, A., Associazione Ospedali Pediatrici Italiani Research Group on Bronchiolitis, Azzari, C., Agosti, M., Bressan, S., Caselli, D., Cazzato, S., Atti, M. C. degli, Da Dalt, L., Felici, E., Furnari, M. L., Garazzino, S., Gitto, E., Lanari, M., Perosa, D., Piccotti, E., Ricci, S., ... Vuilleumier, P. L. (2022). Outbreak of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Italy. *Clinical Infectious Diseases*, 75(3), 549–550. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac120>
17. Lastrucci, V., Collini, F., Forni, S., D'Arienzo, S., Di Fabrizio, V., Buscemi, P., Lorini, C., Gemmi, F., & Bonaccorsi, G. (2022). The indirect impact of COVID-19 pandemic on the utilization of the emergency medical services during the first pandemic wave: A system-wide study of Tuscany Region, Italy. *PLOS ONE*, 17(7), e0264806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264806>
18. SeyedAlinaghi, S., Karimi, A., Mojdeganlou, H., Alilou, S., Mirghaderi, S. P., Noori, T., Shamsabadi, A., Dadras, O., Vahedi, F., Mohammadi, P., Shojaei, A., Mahdiabadi, S., Janfaza, N., Keshavarzpoor Lonbar, A., Mehraeen, E., & Sabatier, J. (2022). Impact of COVID -19 pandemic on routine vaccination coverage of children and adolescents: A systematic review. *Health Science Reports*, 5(2). <https://doi.org/10.1002/hsr2.516>
19. Laing, S., & Johnston, S. (2021). Estimated impact of COVID-19 on preventive care service delivery: An observational cohort study. *BMC Health Services Research*, 21(1), 1107. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07131-7>

IMPATTO DELLE MODIFICHE REGOLATORIE SULL'UTILIZZO DI VISITE SPECIALISTICHE A CARICO DEL SISTEMA SANITARIO REGIONALE TOSCANO NEI PAZIENTI DIABETICI TRATTATI CON FARMACI INCRETINICI TRA IL 2008 E IL 2019

*Giuseppe Roberto, Olga Paoletti, Anna Girardi, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze
Fabio Baccetti - Unità operativa di Diabetologia Massa-Carrara, AUSL Toscana Nord-Ovest, Massa*

DOMANDA

Qual è stato l'impatto delle modifiche del piano terapeutico per la prescrizione dei farmaci incretinici sulla frequenza di utilizzo di visite diabetologiche a carico del Sistema Sanitario Regionale Toscano tra il 2008 e il 2019?

CONTESTO DELLA DOMANDA

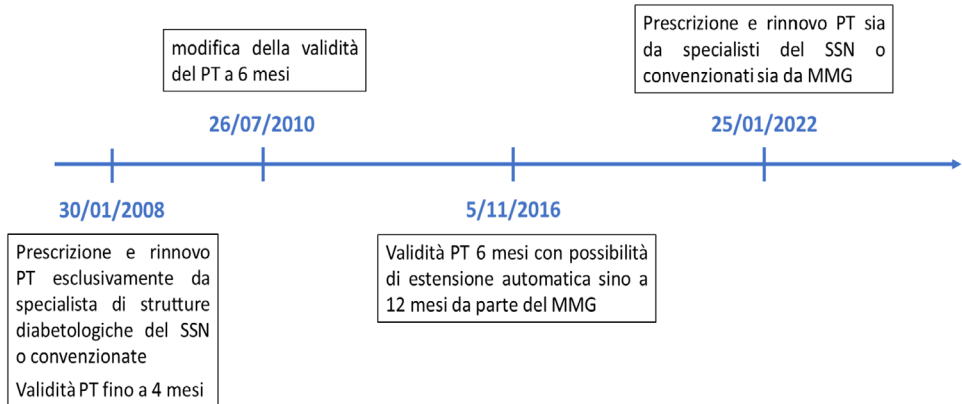
Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) il trattamento farmacologico è fortemente raccomandato quando le modifiche della dieta e dello stile di vita non sono sufficienti a mantenere un adeguato controllo glicemico (1–3). Oltre la metformina, generalmente utilizzata come farmaco di prima scelta, sono disponibili diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti utilizzabili sia in monoterapia che in associazioni a seconda dello specifico quadro clinico e caratteristiche del singolo paziente. Tra i farmaci di seconda linea di più recente commercializzazione vi sono i cosiddetti farmaci incretinici. Questi farmaci, ammessi alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a partire da febbraio 2008 (4), sono in grado di potenziare l'azione del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), un ormone endogeno appartenente alla famiglia delle incretine (5). Sulla base del loro meccanismo d'azione e via di somministrazione, i farmaci incretinici possono essere distinti in due gruppi: i) gli analoghi del GLP-1, che presentano una emivita superiore rispetto al GLP-1 endogeno, in quanto maggiormente resistenti alla degradazione, e vengono somministrati per via sottocutanea; ii) gli inibitori della dipeptil peptidasi-4 (DPP4), i quali inibiscono l'attività dell'enzima maggiormente responsabile della degradazione del GLP-1 endogeno e vengono somministrati per via orale (2,5).

Ai fini della rimborsabilità da parte del SSN, inizialmente questi farmaci potevano essere prescritti esclusivamente da specialisti di strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o con esso convenzionate, previa compilazione di un Piano Terapeutico (PT) della durata di massimo 4 mesi (GU 25 del 30/01/2008) (**Figura 1**). Nel corso del tempo l'accesso alla rimborsabilità di questi farmaci è stato man mano modificato (**Figura 1**) a fronte sia delle crescenti evidenze di sicurezza e efficacia riguardanti questi farmaci sia del significativo aumento del loro utilizzo nella pratica clinica (6). Infatti, le modifiche regolatorie che si

sono susseguite hanno avuto il duplice obiettivo di semplificare l'accesso a questi farmaci e allo stesso tempo garantire il monitoraggio specialistico alla crescente platea di utilizzatori.

Figura 1

Modifiche nella prescrivibilità e durata del Piano Terapeutico delle incretine ai fini della rimborsabilità da parte del SSN

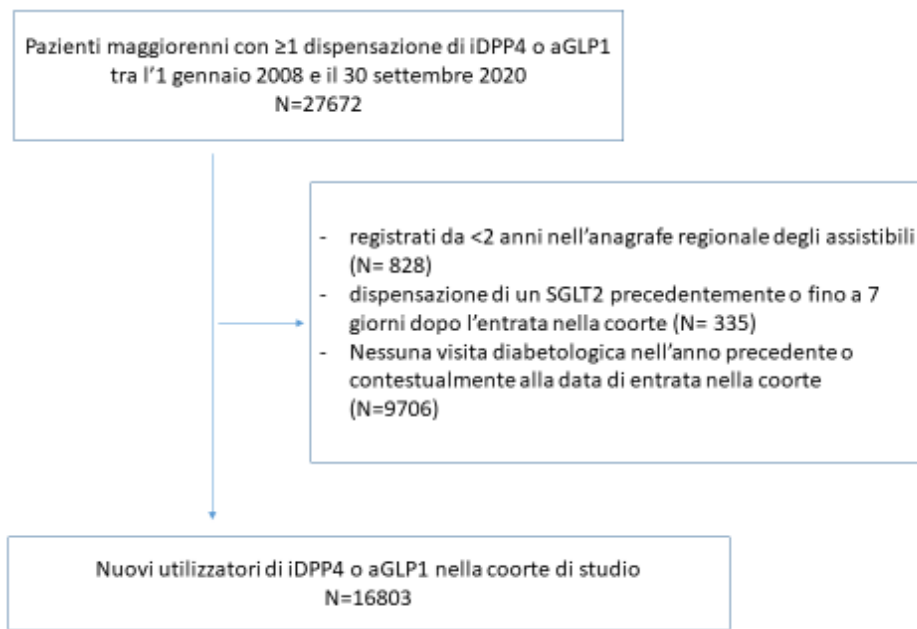


COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo condotto uno studio osservazionale di coorte descrittivo, basato sull'utilizzo anche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale. Per ogni soggetto la banca dati contiene informazioni demografiche (e.g. età e sesso) che possono essere agganciate a differenti archivi sanitari elettronici. Per questo studio sono stati utilizzati i seguenti archivi: l'anagrafe regionale degli assistibili, il flusso della specialistica ambulatoriale (SPA), i flussi dell'assistenza farmaceutica territoriale e diretta (SPF e FED).

Sono stati identificati 27672 pazienti maggiorenni con almeno una dispensazione di un inibitore del DPP4 (iDPP4) o un analogo del GLP1 (aGLP1) registrata tra l'1 gennaio 2008 e il 30 settembre 2020 (i relativi codici ATC sono riportati in appendice alla fine della scheda). A partire da questi soggetti, Sono stati esclusi dalla coorte di studio: 828 pazienti registrati nell'anagrafe regionale da meno di 2 anni dalla data di entrata nella coorte, 328 pazienti con una dispensazione di SGLT2 (farmaci soggetti a piano terapeutico di durata inferiore) registrata precedentemente o fino a 7 giorni dopo l'entrata nella coorte e, infine, 9706 pazienti senza alcuna visita diabetologica nell'anno precedente o contestualmente alla data di entrata nella coorte (possibile ricorso a visite specialistiche intramoenia non catturate dai flussi di dati amministrativi). È stata così selezionata una coorte di studio di 16803 nuovi utilizzatori di farmaci incretinici (**Figura 2**). Per ciascun paziente, la prima dispensazione osservata corrispondeva alla data di entrata nella coorte.

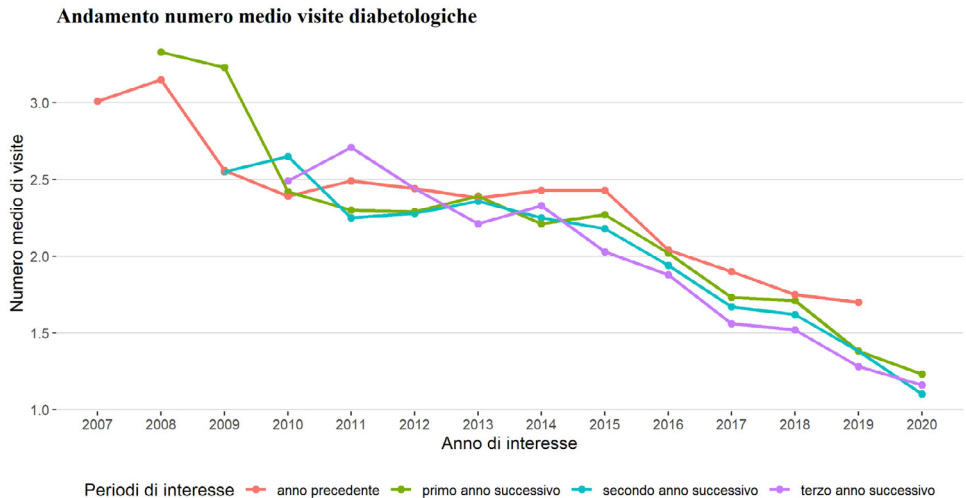
Figura 2
Selezione della coorte di studio (flow chart)



Per osservare l'impatto delle modifiche regolatorie riguardanti l'accesso alla rimborsabilità di farmaci incretinici sull'utilizzo di visite diabetologiche a carico del SSN in Toscana, a partire dalla data di entrata nella coorte, per ciascun nuovo utilizzatore di GLP1a e DPP4i è stato osservato il numero di visite diabetologiche (algoritmo d'identificazione basato su "codici del nomenclatore 89.7 OR 89.01 OR 89.07 OR 89.03" AND "codici specialità 505 OR 019") effettuate nell'anno precedente la data di entrata nella coorte e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno successivo a tale data.

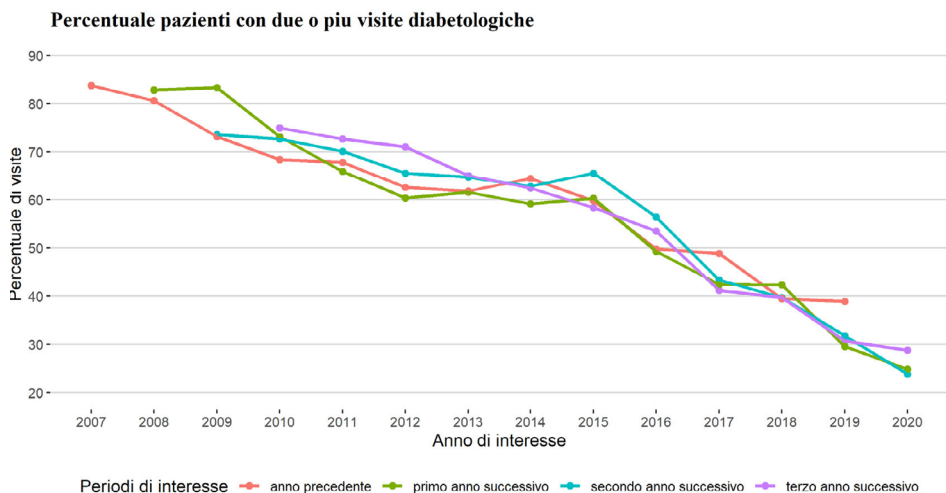
In generale, il trend di riduzione osservato del numero medio di visite diabetologiche per anno (**Figura 3**) e della percentuale di pazienti con 2 o più visite diabetologiche per anno (**Figura 4**) è apparso riflettere gli interventi regolatori susseguitesisi nel tempo.

Figura 3
Numero medio di visite diabetologiche osservate nei pazienti in terapia con farmaci incretinici durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno*



*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per l'intero anno.

Figura 4
Percentuale di pazienti in terapia con farmaci incretinici con 2 o più visite diabetologiche durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno *

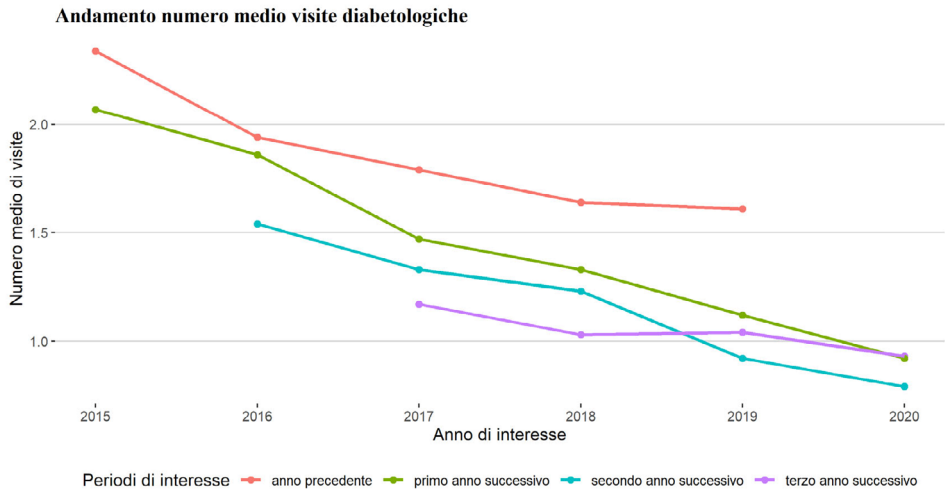


*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per l'intero anno.

Inoltre, i risultati ottenuti mostrano un ricorso alle visite diabetologiche lievemente superiore all'atteso. In particolare, tra il 2017 e il 2019, quando il piano terapeutico di sei mesi effettuato dallo specialista poteva essere rinnovato dal medico di medicina generale fino a 12 mesi, il numero medio di visite diabetologiche osservato nei pazienti rispettivamente nel primo, e nel terzo anno di terapia con farmaci incretinici variava tra 1,3 e 1,7 mentre la percentuale di pazienti che avevano 2 o più visite durante l'anno variava tra il 42% nel 2017 e il 29% nel 2019 (i risultati ottenuti per il 2020 rappresentano verosimilmente una sottostima del numero effettivo di visite effettuate a causa della fine della disponibilità dei dati al 30/09/2020). Tuttavia, tale ricorso alle visite specialistiche apparentemente maggiore dell'atteso potrebbe essere stato dovuto alla necessità di aggiustamento della terapia, come anche all'inclusione di falsi positivi all'algoritmo di identificazione delle visite diabetologiche che potrebbe aver portato a classificare erroneamente alcune visite non-diabetologiche come diabetologiche. Per questi motivi è stata effettuata un'analisi di sensibilità ristretta ai pazienti che avevano iniziato il trattamento nel 2015, anno a partire dal quale grazie all'entrata in uso dei codici regionali di prestazione è stato possibile individuare ed escludere quelle visite specialistiche che potevano essere state catturate erroneamente nell'analisi principale (i.e. visita di controllo podologica, visita di controllo per piede diabetico, visita di controllo urologica). Inoltre, in questa analisi di sensibilità sono stati inclusi solo i pazienti che: i) nel secondo e nel terzo anno di trattamento non cambiavano terapia, ii) risultavano essere osservabili in anagrafe per l'intero anno d'interesse, iii) non interrompevano la terapia con iDPP4 o aGLP1 (i.e nessuna interruzione maggiore di 90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione, calcolata tramite le Defined Daily Doses -https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ - e la successiva dispensazione).

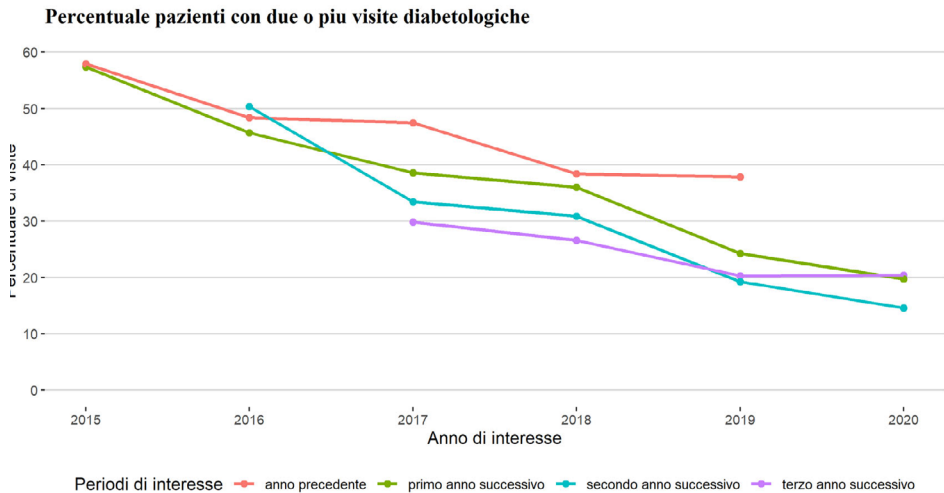
Sebbene nell'analisi di sensibilità (totale pazienti in studio n=6837) il numero medio di visite osservato tra il 2017 e il 2019 è andato progressivamente avvicinandosi al valore atteso di 1 visita l'anno (**Figura 5**), i pazienti con 2 o più visite specialistiche diabetologiche nel 2019 sono risultati essere il 20% circa anche tra coloro per i quali durante il secondo e il terzo anno di terapia non era stato osservato alcun cambio di terapia (**Figura 6**).

Figura 5
Numero medio di visite diabetologiche osservate nei pazienti in terapia con farmaci incretinici durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno: analisi di sensibilità*



*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per quell'anno.

Figura 6
Percentuale di pazienti in terapia con farmaci incretinici con 2 o più visite diabetologiche durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno: analisi di sensibilità*



*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per quell'anno.

Questi risultati sono da leggersi alla luce di alcuni limiti metodologici che impongono cautela nella loro interpretazione. Mentre l'algoritmo d'identificazione delle visite diabetologiche utilizzato nell'analisi principale potrebbe aver incluso dei falsi positivi causando perciò una sovrastima del numero di visite diabetologiche osservate, la strategia d'identificazione delle visite diabetologiche utilizzata nell'analisi di sensibilità potrebbe, invece, essere risultata poco sensibile causando possibilmente una sottostima della frequenza di visite. Inoltre, alla luce della natura descrittiva di questo studio, i risultati ottenuti possono essere utilizzati soltanto al fine di generare ipotesi che potranno essere validate attraverso studi più approfonditi.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

La frequenza di utilizzo delle visite specialistiche diabetologiche a carico del SSN nei pazienti diabetici toscani che hanno iniziato un farmaco incretinico tra il 2008 e il 2019 è apparsa riflettere le modifiche del piano terapeutico per la prescrizione e rimborsabilità di questi farmaci che si sono susseguite nel tempo. È stata osservata, infatti, una costante e significativa riduzione della frequenza di ricorso a visita specialistica nei pazienti in trattamento con iDPP4 e aGLP1. Tuttavia, tra il 2017 e 2019 una percentuale non trascurabile di pazienti è risultata effettuare 2 o più visite in un anno sebbene la normativa allora vigente permettesse, in assenza di particolari necessità, di effettuare una sola visita specialistica l'anno per accedere alla rimborsabilità dei farmaci incretinici. Data la natura osservazionale dei dati utilizzati e il disegno descrittivo del presente studio, ulteriori studi saranno necessari per confermare l'effettiva appropriatezza del ricorso a visita specialistica diabetologica in questi pazienti.

Riferimenti bibliografici

1. The Merk Manual - Professional version [Internet]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional>
2. Italian Standards of Medical Care of Diabetes 2014 [Internet]. Associazione Medici Diabetologici; Available from: http://www.gdm1.org/eventi/STANDARD_2014_May28.pdf
3. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S4.
4. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2014 Dec;24(12):1346–53.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2006 Nov 11;368(9548):1696–705.
6. Roberto G, Barone-Adesi F, Giorgianni F, Pizzimenti V, Ferrajolo C, Tari M, et al. Patterns and trends of utilization of incretin-based medicines between 2008 and 2014 in three Italian geographic areas. *BMC Endocr Disord*. 2019 Dec;19(1):18.

APPENDICE

Tabella 1a

Codici ATC per la selezione della coorte di nuovi utilizzatori di inibitori del DPP4 e analoghi del GLP1

	Codici ATC
Inibitori del DPP4	A10BH A10BD07 A10BD08 A10BD09 A10BD10 A10BD11 A10BD12 A10BD13
Analoghi del GLP1	A10BJ A10BK A10BD15 A10BD16 A10BD18 A10BD19 A10BD20 A10BD21 A10BD22 A10BD23 A10BD24 A10BD25 A10BD27
SLGT2	

USO DI AZITROMICINA NEI SOGGETTI POSITIVI A SARS-COV2 ED ESITI CLINICI

Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Davide Rozza, Sara Conti, Raffaella Di Pasquale, Paolo Cortesi, Shaniko Kaleci, Pietro Ferrara, Giancarlo Cesana, Lorenzo Giovanni Mantovani, Giampiero Mazzaglia. Centro di studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza.

Alberto Zucchi, ATS Brescia

Giovanni Maifredi, ATS Bergamo

Andrea Silenzi, Dipartimento generale prevenzione sanitaria - Ministero della salute

DOMANDA

La somministrazione di azitromicina nei pazienti positivi a SARS-CoV-2 è associata ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione? L'utilizzo pregresso di azitromicina nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati può ridurre il rischio di outcome gravi quali ricorso alla ventilazione meccanica, accesso in terapia intensiva e morte?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Ad oggi la malattia COVID-19 causata dal virus SARS-CoV-2 ha causato più di sei milioni di decessi in tutto il mondo (1). I sintomi associati all'infezione da SARS-CoV-2 sono diversi e variano da paziente a paziente. Alcuni soggetti, in seguito a questa infezione, sviluppano sintomi simili a quelli tipici delle comuni forme influenzali, mentre altri sviluppano una malattia molto più grave caratterizzata da insufficienza respiratoria che se non adeguatamente trattata può portare al ricovero del paziente e nei casi più gravi anche all'accesso in terapia intensiva e all'exitus (2). Sin dalle prime fasi della diffusione del virus, diversi sono stati i farmaci studiati quali possibili alternative terapeutiche per il trattamento della malattia COVID-19: anticoagulanti, immunomodulanti e antibiotici. Tra i vari antibiotici analizzati sicuramente l'azitromicina è il farmaco che ha destato il maggiore interesse, soprattutto alla luce di studi pregressi che hanno evidenziato la sua efficacia nel trattamento di alcune patologie virali (3-7). Nel tempo, sono stati proposti vari meccanismi biologici diretti ed indiretti per spiegare gli effetti dell'azitromicina nei confronti di alcune infezioni virali (8-12). Alcuni studi effettuati durante la pandemia, inoltre, hanno evidenziato un possibile effetto positivo di tale farmaco anche nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 e ospedalizzati (13-16). Questi dati uniti a quelli precedentemente menzionati hanno portato ad un incremento dell'utilizzo, molto spesso empirico, dell'azitromicina durante le diverse ondate di SARS-CoV-2. Tuttavia, ad oggi, pochi sono gli studi disponibili in letteratura che abbiano valutato l'effetto dell'azitromicina quando è utilizzata nella popolazione non ospedalizzata positiva a SARS-CoV-2. Per tale motivo lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare se il suo uso fosse associato ad una

riduzione del rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2. Inoltre, lo studio ha avuto lo scopo di indagare se, nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati, l'uso pregresso di azitromicina fosse associato ad una variazione del rischio di ricorso alla ventilazione meccanica, all'accesso in terapia intensiva e mortalità durante il follow-up.

Lo studio che sarà descritto nei prossimi paragrafi fa parte di un progetto regionale finanziato da regione Lombardia volto a definire l'impatto della malattia COVID-19 sul sistema sanitario nazionale dal titolo: "Valutazione dell'Impatto di COVID-19 ed Elaborazione di Strategie e Strumenti di Mitigazione del Rischio Epidemico [VICES-SMIRE]".

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere ai quesiti di ricerca, sono state utilizzate le informazioni contenute nei flussi amministrativi sanitari delle agenzie di tutela della salute (ATS) di Brescia e Bergamo. Le due aree analizzate coprono una popolazione di circa 2,3 milioni di abitanti e sono state interessate da una forte diffusione del virus SARS-CoV-2 durante le prime fasi della pandemia (17). In particolare, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo agganciando, attraverso l'uso di un codice univoco ed anonimizzato associato a ciascun soggetto, le informazioni contenute nei seguenti flussi amministrativi: 1) registro tamponi SARS-CoV-2 contenente le informazioni relative agli esiti diagnostici dei test effettuati dai cittadini per la rilevazione del virus; 2) flusso delle schede di dimissioni ospedaliere (SDO) che raccoglie le informazioni sui pazienti dimessi dagli ospedali pubblici e privati distribuiti sul territorio di competenza delle due ATS; 3) flusso della farmaceutica convenzionata che raccoglie le informazioni sui farmaci distribuiti alla popolazione generale e rimborsati dal sistema sanitario nazionale; 4) registro delle malattie che include le informazioni sulle patologie che interessano la popolazione generale, tracciate attraverso l'uso di algoritmi che utilizzano le informazioni derivanti da diversi fonti quali SDO, pronto soccorso e farmaceutica; 5) registro anagrafe territoriale degli assistiti che include le informazioni demografiche e quelle relative a ingresso (es. nascita e immigrazione) e uscita (emigrazione e morte) dei soggetti dall'area di pertinenza delle due ATS.

In una prima fase, sono stati selezionati tutti i soggetti maggiorenni (≥ 18 anni) che presentavano un tampone positivo a SARS-CoV-2 nel periodo 20 Febbraio 2020 – 31 Dicembre 2020 e presenti nel registro anagrafe da almeno 1 anno prima della data di positività al virus. In questo modo sono stati selezionati 64.327 individui che rispettavano i criteri di inclusione descritti. Successivamente sono state create due coorti di studio:

- la prima (coorte A), è servita per analizzare la possibile associazione tra l'esposizione ad azitromicina ed il rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2. Per tale motivo, tale coorte includeva tutti i soggetti che presentavano un tampone positivo a SARS-CoV-2 nel periodo 20 Febbraio 2020 – 10 Dicembre 2020. La data di positività a SARS-CoV-2 è stata considerata la data indice per i soggetti selezionati.

- la seconda (coorte B), è servita per analizzare la possibile associazione tra uso pregresso di azitromicina ed il rischio di ricorrere alla ventilazione meccanica, accesso in terapia intensiva e morte nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati nel periodo 20 Febbraio 2020 – 31 Dicembre 2020. La data di ospedalizzazione è stata considerata la data indice per i soggetti selezionati.

In entrambe le coorti l'esposizione ad azitromicina (ATC: J01FA10) è stata valutata nei 7 giorni precedenti al tampone positivo e nei successivi 20. Per i soggetti inclusi nella coorte B, l'esposizione al farmaco in studio è stata interrotta il giorno prima della data indice. Dalle coorti in studio sono stati esclusi i soggetti che risultavano esposti ad antibiotici diversi dall'azitromicina o a più di un antibiotico. Quindi sono stati identificati due gruppi di esposizione per le due coorti: i soggetti esposti ad azitromicina e i soggetti non esposti ad alcun antibiotico.

Per ogni soggetto incluso nella coorte sono state raccolte alla data indice le informazioni relative alle principali caratteristiche demografiche e cliniche. Queste includevano: sesso, età e le principali comorbidità (malattia di Alzheimer o demenza, patologie respiratorie, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattie cerebrovascolari, ipertensione, scompenso cardiaco, altre malattie cardiovascolari, dislipidemia, diabete, malattie epatiche croniche, malattie reumatiche, cancro, infezione da HIV). Contestualmente, per ogni soggetto selezionato è stata valutata l'esposizione, nei 3 mesi precedenti alla data indice, ai seguenti trattamenti: anticoagulanti, FANS, cloroquina o idrossicloroquina, corticosteroidi ad uso sistemico ed immunosoppressori. Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti selezionati sono state descritte e confrontate tra i diversi gruppi di esposizione tramite le opportune analisi statistiche.

Per cercare di bilanciare le caratteristiche demografiche e cliniche e ridurre possibili bias legati a fattori di confondimento tra i soggetti esposti e non esposti ad azitromicina è stato utilizzato il metodo del Propensity Score Matching (PSM). Tramite questa metodica ad ogni soggetto esposto è stato appaiato un soggetto non esposto con caratteristiche demografiche e cliniche simili.

Come si evince dalla **tabella 1**, nella coorte A sono stati selezionati 42.840 soggetti positivi a SARS-CoV-2 nel periodo di osservazione, di questi, prima dell'applicazione del PSM, 5.089 sono stati esposti ad azitromicina mentre 37.751 non avevano mai assunto un antibiotico nel periodo di nostro interesse. I pazienti che avevano assunto azitromicina erano prevalentemente di sesso maschile (51% versus 46%) e mediamente più anziani rispetto ai non utilizzatori di azitromicina (54,5 anni vs 48,8) [**Tabella 1**]. Inoltre, il gruppo esposto ad azitromicina presentava una più alta prevalenza di comorbidità ed assumeva più frequentemente anticoagulanti, FANS, cloroquina/idrossicloroquina e steroidi per uso sistemico rispetto ai non esposti. Dopo l'applicazione del PSM sono stati selezionati 5.861 soggetti per gruppo di esposizione che presentavano tutte le caratteristiche demografiche e cliniche selezionate ben bilanciate [**Tabella 1**].

Prima dell'applicazione del PSM, nella coorte B sono stati selezionati 7.269 soggetti di cui 1.100 nel gruppo degli esposti ad azitromicina e 6.169 nel gruppo dei non esposti agli antibiotici. Seppur con delle differenze, in entrambi i gruppi i soggetti erano prevalentemente di sesso maschile (68% negli esposti versus 59% nei non esposti). I soggetti nel gruppo degli esposti erano leggermente più giovani rispetto ai soggetti inclusi nel gruppo dei non esposti (67 anni versus 69). Inoltre, nel gruppo degli esposti vi era una maggiore prevalenza di comorbidità rispetto a quanto osservato nel gruppo dei non esposti che al contrario mostravano una maggiore prevalenza d'uso dei seguenti farmaci: anticoagulanti, cloroquina/idrossicloroquina e corticosteroidi per uso sistemico. Dopo l'applicazione del PSM i due gruppi includevano 987 soggetti ciascuno e le caratteristiche demografiche e cliniche considerate risultavano essere perfettamente bilanciate [**Tabella 1**].

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti risultati positivi a SARS-CoV-2 (coorte A) ed ospedalizzati a seguito del tampone positivo (coorte B)

Caratteristiche	Coorte A – Soggetti positivi a SARS-CoV-2				Coorte B – Soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati			
	Pre-PSM Aztromicina SI	Pre-PSM Aztromicina NO	Post-PSM Aztromicina SI	Post-PSM Aztromicina NO	Pre-PSM Aztromicina SI	Pre-PSM Aztromicina NO	Post-PSM Aztromicina SI	Post-PSM Aztromicina NO
Totale	5.089	37.751	4.861	4.861	1.100	6.169	997	997
Sesso, N (%)								
<i>Femmine</i>	2.500 (49,1%)	20.446 (54,2%)*	2.409 (49,6%)	2.447 (50,3%)	352 (32%)	2.543 (41,2%)*	323 (32,4%)	322 (32,3%)
Età in anni								
Media ±SD	54,5 (17,3)	48,8 (22,7)*	54,6 (17,2)	54,6 (17,2)	66,9 (13,2)	69,2 (15,6)*	67,9 (12,6)	67,9 (12,6)
Range								
0-44	1.308 (25,7%)	15.531 (41,1%)*	1.227 (25,2%)	1.227 (25,2%)	54 (4,9%)	433 (7%)*	33 (3,3%)	33 (3,3%)
45-64	2.367 (46,5%)	13.038 (34,5%)*	2.292 (47,2%)	2.292 (47,2%)	417 (37,9%)	1.652 (26,8%)*	367 (36,8%)	367 (36,8%)
≥65	1.414 (27,8%)	9.182 (24,3%)*	1.342 (27,6%)	1.342 (27,6%)	629 (57,2%)	4.084 (66,2%)*	597 (59,9%)	597 (59,9%)
Comorbidità, N (%)								
<i>Alzheimer/Demenza</i>	24 (0,5%)	510 (1,4%)*	22 (0,5%)	17 (0,3%)	9 (0,8%)	125 (2%)*	6 (0,6%)	4 (0,4%)
<i>Malattie respiratorie</i>	273 (5,4%)	1.422 (3,8%)*	251 (5,2%)	251 (5,2%)	63 (5,7%)	423 (6,9%)	52 (5,2%)	61 (6,1%)
<i>Cardiomiopatia ischemica</i>	210 (4,1%)	1.218 (3,2%)*	201 (4,1%)	145 (3%)	84 (7,6%)	626 (10,1%)*	79 (7,9%)	66 (6,6%)
<i>Arteriopatia periferica</i>	81 (1,6%)	516 (1,4%)*	73 (1,5%)	58 (1,2%)	24 (2,2%)	234 (3,8%)*	23 (2,3%)	20 (2%)
<i>Malattie cerebrovascolari</i>	188 (3,7%)	880 (2,3%)*	81 (1,7%)	60 (1,2%)	29 (2,6%)	341 (5,5%)*	24 (2,4%)	23 (2,3%)
<i>Ipertensione</i>	1.286 (25,3%)	7.000 (18,5%)*	1.212 (24,9%)	1.169 (24%)	428 (38,9%)	2.667 (43,2%)*	390 (39,1%)	375 (37,6%)
<i>Scompeso cardiaco</i>	103 (2%)	750 (2%)	97 (2%)	58 (1,2%)	45 (4,1%)	414 (6,7%)*	43 (4,3%)	43 (4,3%)
<i>Altre malattie cardiache</i>	385 (7,6%)	2.508 (6,6%)*	365 (7,5%)	299 (6,2%)	131 (11,9%)	1.059 (17,2%)*	124 (12,4%)	106 (10,6%)
<i>Diipidemia</i>	475 (9,3%)	2.412 (6,4%)*	447 (9,2%)	386 (7,9%)	180 (16,4%)	1124 (18,2%)	166 (16,6%)	146 (14,6%)
<i>Diabete</i>	430 (8,4%)	2.402 (6,4%)*	413 (8,5%)	360 (7,4%)	160 (14,5%)	1063 (17,2%)*	151 (15,1%)	123 (12,3%)
<i>Malattia epatica cronica</i>	141 (2,8%)	954 (2,5%)	132 (2,7%)	114 (2,3%)	45 (4,1%)	360 (5,8%)*	39 (3,9%)	34 (3,4%)
<i>Malattia reumatica</i>	53 (1%)	304 (0,8%)	50 (1%)	52 (1,1%)	15 (1,4%)	96 (1,6%)	14 (1,4%)	8 (0,8%)
<i>Cancro</i>	285 (5,6%)	1.687 (4,5%)*	273 (5,6%)	284 (5,8%)	91 (8,3%)	568 (9,2%)	84 (8,4%)	100 (10%)
<i>HTV6</i>	1 (0,1%)	68 (0,2%)	6 (0,1%)	7 (0,1%)	2 (0,2%)	20 (0,3%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)

Tabella 1 (segue)

Caratteristiche	Coorte A – Soggetti positivi a SARS-CoV-2				Coorte B – Soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati			
	Pre-PSM		Post-PSM		Pre-PSM		Post-PSM	
	Azitromicina SI	Azitromicina NO	Azitromicina SI	Azitromicina NO	Azitromicina SI	Azitromicina NO	Azitromicina SI	Azitromicina NO
Terapie concomitanti nei 3 mesi precedenti N (%)								
<i>Anticoagulanti</i>	560 (11%)	1.523 (4%)*	440 (9,1%)	389 (8%)	248 (22,5%)	900 (14,6%)*	187 (18,8%)	178 (17,9%)
<i>FANS</i>	275 (5,4%)	1.066 (2,8%)*	238 (4,9%)	261 (5,4%)	81 (7,4%)	409 (6,6%)	68 (6,8%)	61 (6,1%)
<i>Clorochina, Idrossiclorochina</i>	210 (4,1%)	337 (0,9%)*	132 (2,7%)	119 (2,4%)	73 (6,6%)	106 (1,7%)*	37 (3,7%)	28 (2,8%)
<i>Corticosteroidi per uso sistemico</i>	579 (11,4%)	1.320 (3,5%)*	430 (8,8%)	443 (9,1%)	220 (20%)	577 (9,4%)	156 (15,6%)*	160 (16%)
<i>Immunosoppressori</i>	45 (0,9%)	263 (0,7%)	39 (0,8%)	41 (0,8%)	16 (1,5%)	110 (1,8%)	14 (1,4%)	9 (0,9%)

Nella coorte A l'associazione tra l'uso di azitromicina e il rischio di ospedalizzazione durante i 21 giorni di follow-up, dopo la data indice, è stato analizzato usando un modello di regressione clustered Fine-Gray utilizzando l'evento morte come rischio competitivo rispetto all'ospedalizzazione. I risultati sono stati espressi come Hazard Ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (95%CI). Inoltre, per testare se determinate caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti selezionati potessero influenzare l'occorrenza dell'outcome studiato, sono state eseguite le seguenti analisi per sottogruppi: età (<65 o ≥ 65 anni), sesso, presenza di malattie cardiovascolari, diabete e cancro (queste ultime perché solitamente associate ad un maggior rischio di prognosi infausta nei soggetti con COVID-19). Infine, per poter tener conto di eventuali cambiamenti nella gestione del paziente positivo a SARS-CoV-2 sono state eseguite delle analisi temporali tra i soggetti selezionati durante la prima (Febbraio-Agosto 2020) e la seconda (Settembre-Dicembre 2020) ondata di SARS-CoV-2.

In **tabella 2** e **figura 1** sono stati riportati i risultati principali di tali analisi. Nella coorte analizzata è stato osservato un rischio maggiore di ospedalizzazione durante il follow-up nel gruppo degli esposti ad azitromicina rispetto al gruppo dei non esposti ad antibiotici (HR: 1,59; 95%CI: 1,45-1,75) [**Tabella 2**]. I risultati ottenuti dalle analisi stratificate erano in linea con i precedenti, evidenziando che tra i maschi (HR: 1,37; 95%CI: 1,22-1,54), quelli di età <65 anni (HR: 1,45; 95%CI: 1,24-1,69), tra coloro che non presentavano malattie cardiovascolari (HR: 1,43; 95%CI: 1,26-1,62), soggetti che non erano diabetici (HR: 1,28; 95%CI: 1,15-1,41) e coloro che non presentavano una patologia tumorale (HR: 1,22; 95%CI: 1,11-1,35) vi era un rischio maggiore di ospedalizzazione durante il follow-up tra i soggetti esposti ad azitromicina rispetto ai non esposti [**Figura 1**]. Inoltre i soggetti esposti ad azitromicina hanno mostrato un rischio maggiore di ospedalizzazione rispetto ai non esposti in entrambe le ondate SARS-CoV-2 [**Figura 1**].

Tabella 2
Uso di azitromicina e rischio di ospedalizzazione, accesso in terapia intensive, ventilazione meccanica e mortalità nei soggetti positivi a SARS-CoV-2.

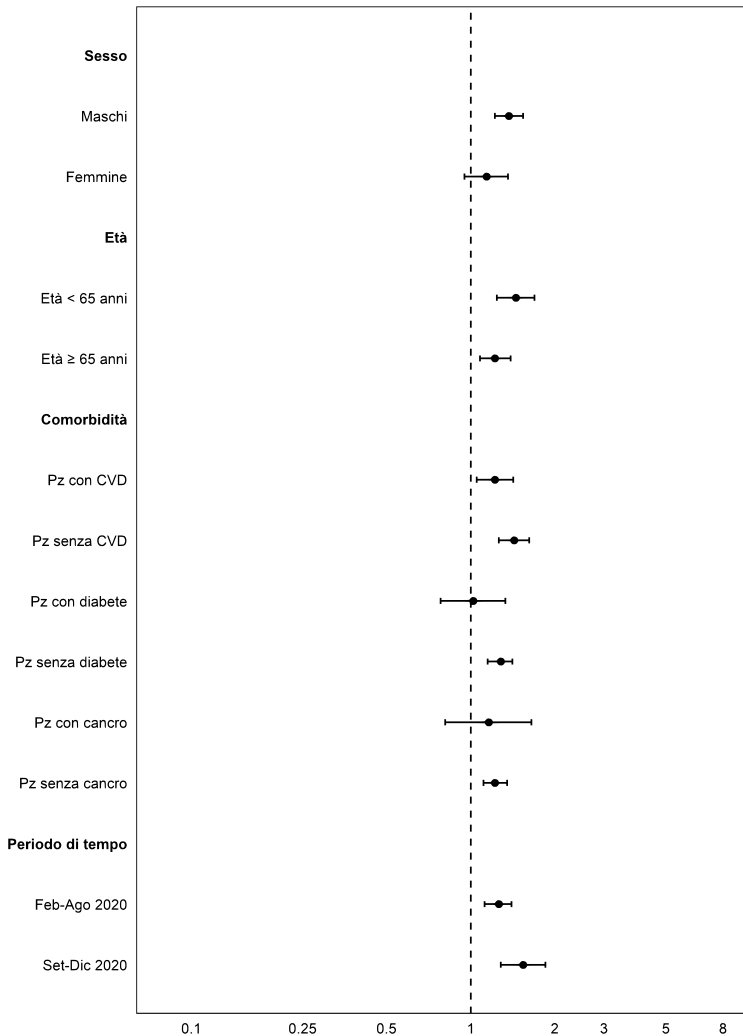
Outcome	Rischio relativo Pre-PSM		Rischio relativo Post-PSM *	
Gruppo "A" – pazienti positivi a SARS-CoV-2				
Ospedalizzazione				
<i>Non esposti</i>	3.711 (9,8%)	<i>Riferimento</i>	527 (10,8%)	<i>Riferimento</i>
<i>Esposti</i>	854 (16,8%)	1,74 (1,62 - 1,87)	820 (16,9%)	1,59 (1,45 - 1,75)
Gruppo "B" – pazienti ospedalizzati e positivi a SARS-CoV-2				
Accesso in terapia intensiva				
<i>Non esposti</i>	576 (9,3%)	<i>Riferimento</i>	104 (10,4%)	<i>Riferimento</i>
<i>Esposti</i>	132 (12,0%)	1,32 (1,08 - 1,62)	124 (12,4%)	1,22 (0,93 - 1,56)
Ventilazione meccanica				
<i>Non esposti</i>	549 (8,9%)	<i>Riferimento</i>	101 (10,1%)	<i>Riferimento</i>
<i>Esposti</i>	133 (12,1%)	1,41 (1,15 - 1,72)	127 (12,7%)	1,30 (0,99 - 1,70)
Mortalità a 14 giorni				
<i>Non esposti</i>	894 (14,5%)	<i>Riferimento</i>	167 (16,8%)	<i>Riferimento</i>
<i>Esposti</i>	153 (13,9%)	0,96 (0,81 - 1,14)	148 (14,8%)	0,88 (0,74 - 1,05)
Mortalità a 30 giorni				
<i>Non esposti</i>	1.136 (18,4%)	<i>Riferimento</i>	213 (21,4%)	<i>Riferimento</i>
<i>Esposti</i>	199 (18,1%)	0,98 (0,84 - 1,14)	191 (19,2%)	0,89 (0,77 - 1,03)

Legenda: * va interpretato come Hazard Ratio (HR) per il rischio di ospedalizzazione e mortalità, e come Odds Ratio (OR) per il rischio di accesso in terapia intensiva e ventilazione meccanica

Diverse sono le possibili ipotesi che si possono formulare partendo dai risultati menzionati. Da un punto di vista biologico, è possibile ipotizzare che l'aumentato rischio di ospedalizzazione tra gli utilizzatori di azitromicina sia potenzialmente dovuto all'effetto che questo farmaco ha sul microbiota e sul sistema immunitario (5,25,26). Infatti, è possibile che la disbiosi causata da tale farmaco risulti, a seguito di un'alterazione fisiopatologica, in una incapacità da parte del tessuto polmonare di fronteggiare l'infezione. Inoltre, è possibile ipotizzare che parte dei soggetti analizzati assumesse il farmaco studiato in assenza di una sovrainfezione. In tale contesto, è risaputo che l'uso improprio degli antibiotici, in assenza di sovrainfezione batterica, può causare un aumento dei processi proinfiammatori che nel caso dell'infezione da SARS-CoV-2 sono già presenti e che potrebbero ulteriormente esacerbarsi (25, 27, 28). Tuttavia, l'aumento del rischio di ospedalizzazione osservato nei soggetti trattati con azitromicina potrebbe derivare anche da una diversa percezione del rischio dei pazienti e dei medici prescrittori e di conseguenza esitare in una possibile differenza nell'approccio terapeutico sul territorio (28,29). È ormai noto che soprattutto durante le prime fasi della pandemia il management dei pazienti con COVID-19 era di tipo empirico e i trattamenti

utilizzati dipendevano dalla gravità della malattia, dal tipo di sintomi clinici e dal potenziale rischio di progressione (31). Per tale motivo è possibile ipotizzare che i medici propendessero ad utilizzare tale farmaco nei soggetti che presentavano una sintomatologia lieve al fine di prevenire peggioramenti della stessa (21). Tuttavia, questo approccio potrebbe aver portato parte di questi soggetti ad un peggioramento del quadro clinico tale da risultare in un'ospedalizzazione.

Figura 1
Valutazione del rischio di essere ospedalizzati nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed esposti ad azitromicina: analisi stratificate per caratteristiche demografiche e cliniche



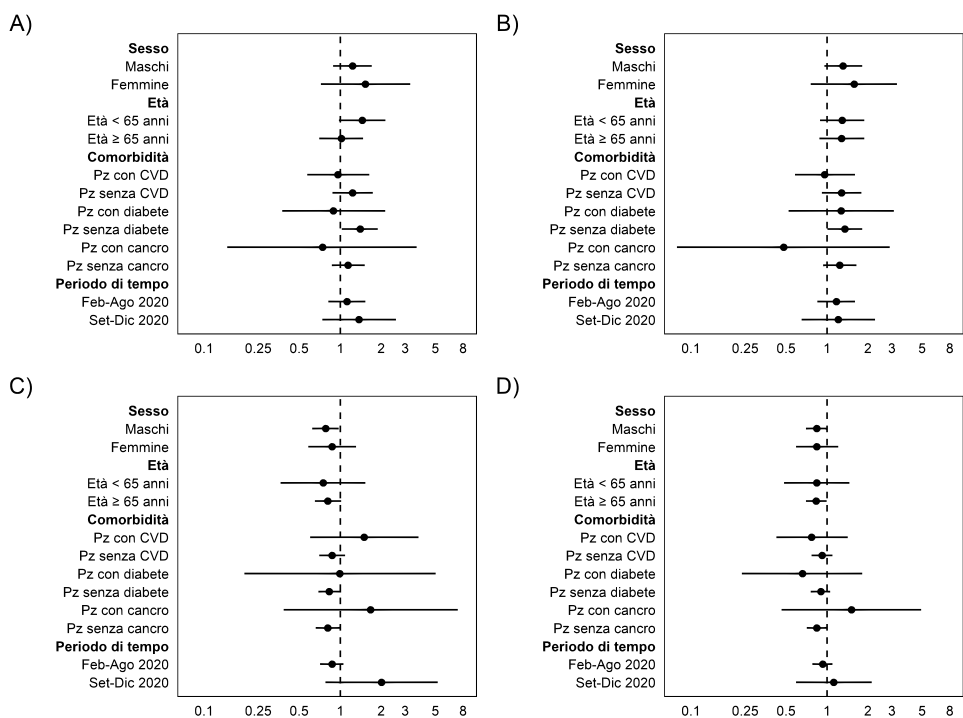
Nella coorte B, tra i soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati nel periodo di osservazione, l'associazione tra la precedente esposizione ad azitromicina e ricorso alla ventilazione meccanica e/o accesso in terapia intensiva è stato valutato utilizzando i modelli di regressione logistica. I risultati sono stati espressi come Odds Ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza (95% CI). Invece, la possibile associazione tra la precedente esposizione ad azitromicina e la mortalità nei primi 14 e 30 giorni di follow-up dalla data indice è stata valutata utilizzando dei modelli di regressione di Cox. I risultati di tali analisi sono stati espressi come HR (95% CI). Infine sono state condotte delle analisi stratificate per le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti selezionati nonché quelle per periodo di selezione dei soggetti.

Come si evince dalla **tabella 2**, nella coorte B, tra i soggetti ospedalizzati e positivi a SARS-CoV-2, non è stata osservata nessuna associazione tra l'uso pregresso di azitromicina ed una variazione significativa nel rischio di accesso in terapia intensiva (OR: 1,22; 95%CI: 0,93-1,56), di ricorso alla ventilazione meccanica (OR: 1,30; 95%CI: 0,99-1,70), della mortalità a 14 giorni (HR: 0,88; 95%CI: 0,74-1,05) e 30 giorni (HR: 0,89; 95%CI: 0,77-1,03) [Tabella 2]. Dalle analisi per sottogruppi si è evinto che l'uso pregresso di azitromicina, rispetto al non uso dell'antibiotico, è stato associato ad un aumentato rischio di accesso in terapia intensiva (OR: 1,40; 95%CI: 1,04-1,86) e ricorso alla ventilazione meccanica (OR: 1,35; 95%CI: 1,02-1,79) nei soggetti non diabetici [**Figura 2**]. Al contrario il precedente uso di azitromicina è stato associato ad una riduzione del rischio di mortalità nei 30 giorni successivi alla data indice nei soggetti di sesso maschile (HR: 0,78; 95%CI: 0,63-0,96), in quelli di età maggiore di 65 anni (HR: 0,83; 95%CI: 0,71, 0,98) e in quelli senza malattia neoplastica (HR: 0,84; 95%CI: 0,72-0,98) [**Figura 2**].

I risultati emersi dalla coorte dei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati supportano le, seppur poche, evidenze attualmente presenti in letteratura e corroborano l'ipotesi che l'uso di azitromicina in caso di infezione da SARS-CoV-2 non abbia alcun beneficio per i pazienti (10,13-16). Tuttavia, i risultati delle analisi stratificate indicano che probabilmente per alcune fasce della popolazione vi sia stata una errata percezione dei rischi associati alla nuova malattia che ha portato non solo ad un maggior rischio di ospedalizzazione ma potenzialmente anche ad un maggior rischio di utilizzo della ventilazione meccanica e/o accesso in terapia intensiva. Anche in questo caso è possibile ipotizzare che ai pazienti con una sintomatologia lieve fosse stata somministrata azitromicina a scopo preventivo ignorando che l'evoluzione della malattia e l'interferenza del farmaco potessero condurre ad un peggioramento della sintomatologia con conseguente aumento del rischio di ospedalizzazione e necessità di cure più invasive. Infine, è possibile ipotizzare che l'intensità delle cure ricevute dalla coorte dei pazienti esposti ad azitromicina durante l'ospedalizzazione potrebbe aver influenzato positivamente il rischio di morte durante il follow-up.

Figura 2

Uso pregresso di azitromicina, nei soggetti positivi a SARS-CoV-2, e rischio di ricorso alla ventilazione meccanica (A), accesso in terapia intensiva (B) e mortalità a 14 (C) e 30 giorni (D) dall'ospedalizzazione



I risultati presentati in questo lavoro devono essere letti ed interpretati alla luce di alcune limitazioni intrinseche al tipo di studio. In primo luogo, i database amministrativi utilizzati per la realizzazione dello studio non forniscono dati sul management dei pazienti durante il ricovero o sulla gravità della malattia da SARS-CoV-2 (compresa la potenziale presenza di sovrainfezioni batteriche). Inoltre, nonostante sia stato utilizzato il PSM per bilanciare le caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti inclusi nelle diverse coorti di studio (32), è possibile che tra i gruppi vi siano alcune variabili non misurabili, che non sono state del tutto bilanciate, ed impattanti sull'outcome quali la gravità della malattia (33), BMI e tabagismo.

RISPOSTA

I risultati del presente studio evidenziano un aumentato rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 e trattati con azitromicina rispetto ai non utilizzatori di antibiotici. In aggiunta, nei soggetti positivi al virus e ospedalizzati,

l'uso di azitromicina non è stato associato ad una variazione del rischio di ricorso alla ventilazione meccanica o accesso in terapia intensiva ma al contrario è stato associato ad una riduzione della mortalità durante il follow-up per alcune fasce della popolazione.

Quanto descritto porta ad interrogarsi se durante le fasi critiche della pandemia vi sia stato un uso appropriato dell'azitromicina o se al contrario l'uso empirico di tale farmaco unito ad una percezione distorta della gravità della patologia, in alcune fasce della popolazione, non abbia portato ad un peggioramento del quadro clinico dei pazienti trattati con un conseguente aumento di complicanze.

Ciò sottolinea l'importanza di mantenere ben saldi i principi dell'antibioticoterapia, soprattutto durante un periodo critico come quello pandemico, al fine di preservare l'efficacia degli antibiotici e ridurre la potenziale occorrenza di complicanze, compresa la diffusione di germi antibiotico resistenti.

Riferimenti bibliografici

- 1- World Health Organization. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 29 th August 2022).
- 2- Bonaventura A, Vecchie A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:319-29
- 3- Perico, N.; Suter, F; Remuzzi, G. A recurrent question from a primary care physician: How should I treat my COVID-19 patients at home? *Clin. Med. Investig.* 2020, 5, 1–9.
- 4- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- 5- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- 6- Abdelmalek SMA, Mousa A. Azithromycin Misuse During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study from Jordan. *Infect Drug Resist.* 2022 Mar 2;15:747-755. doi: 10.2147/IDR.S351827.
- 7- Sharma, S., Singh, A. & Banerjee, T. Antibacterial agents used in COVID-19: A systematic review and metanalysis. *Environmental Sustainability* 4, 503–513 (2021). <https://doi.org/10.1007/s42398-021-001>
- 8- Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Feb;19(2):147-163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024.
- 9- Nitulescu GM, Paunescu H, Moschos SA, et al. Comprehensive analysis of drugs to treat SARS-CoV-2 infection: mechanistic insights into current COVID-19 therapies. *Int J Mol Med.* 46(2): 467–488. 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4608.
- 10- RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 Feb 13;397(10274):605-612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.

- 11- Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf.* 2020 Aug;43(8):691-698. doi: 10.1007/s40264-020- 00976-7.
- 12- Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020 Oct 3;396(10256):959-967. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)31862-6.
- 13- Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. ; Henry Ford COVID-19 Task Force. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:396-403. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099. Epub 2020 Jul 2.
- 14- Albani F, Fusina F, Giovannini A, et al. Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Aug 30;9(9):2800. doi: 10.3390/jcm9092800.
- 15- Kokturk N, Babayigit C, Kul S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med.* 2021 Jul;183:106433. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106433.
- 16- Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One.* 2020 Aug 13;15(8):e0237693. doi: 10.1371/journal.pone.0237693.
- 17- Conti S, Ferrara P, Mazzaglia G, et al. Magnitude and time-course of excess mortality during COVID-19 outbreak: population-based empirical evidence from highly impacted provinces in northern Italy. *ERJ Open Res.* 2020 Sep 28;6(3):00458-2020. doi: 10.1183/23120541.00458-2020.
- 18- Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Apr;27(4):646- 647. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.055
- 19- Huang JT, Ran RX, Lv ZH, et al. Chronological Changes of Viral Shedding in Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2158-2166. doi: 10.1093/cid/cia631.
- 20- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment#:~:text=Use%20of%20antibiotics%20in%20patients,COVID%2D19%20%5B10%5D>. (accessed on 25th August 2022)
- 21- Khan S, Hasan SS, Bond SE, et al., Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022 May;20(5):749-772. doi: 10.1080/14787210.2022.2011719
- 22- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- 23- Hughes S, Troise O, Donaldson H, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
- 24- Chedid M, Waked R, Haddad E, et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021 May;14(5):570-576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
- 25- Wypych TP, Marsland BJ. Antibiotics as Instigators of Microbial Dysbiosis: Implications for Asthma and Allergy. *Trends Immunol.* 2018 Sep;39(9):697-711. doi: 10.1016/j.it.2018.02.008

- 26- Yin X, Xu X, Li H, et al. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Jan;59(1):106462. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106462.
- 27- McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018 Jan;48(1):39-49. doi: 10.1002/eji.201646721.
- 28- Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12 Suppl 2:S150-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
- 29- Arefi MF, Babaei AP, Barzanouni S, et al. Risk Perception in the COVID-19 pandemic; a health promotion approach. *J Educ Health Promot*. 2022 Apr 28;11:118. doi: 10.4103/jehp.jehp_1162_21.
- 30- Hayat K, Mustafa ZU, Ikram MN, et al. Perception, Attitude, and Confidence of Physicians About Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Prescribing Among COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study From Punjab, Pakistan. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 4;12:794453. doi: 10.3389/fphar.2021.794453.
- 31- Jampani M, Chandy SJ. Increased antimicrobial use during COVID-19: The risk of advancing the threat of antimicrobial resistance. *Health Sci Rep*. 2021 Dec 14;4(4):e459. doi: 10.1002/hsr2.459.
- 32- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011 May;46(3):399-424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786.
- 33- National Institutes of Health (NIH). Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. (accessed on 24th August 2022)

LA PREVALENZA D'USO DEGLI ANTIDEPRESSIVI NELLA POPOLAZIONE GENERALE: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI DI STUDI OSSERVAZIONALI DI DRUG UTILIZATION

Carlotta Lunghi, Elisabetta Poluzzi, Emanuel Raschi, Valentina Giunchi, Michele Fusaroli – Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Annie LeBlanc, Michèle Dugas, Valérie Carnovale, Théo Stéfán, Patrick Blouin, Johanie Lépine, Laura Jalbert, Nataly R. Espinoza Suarez, Olha Svyntozelska, Marie-Pier Dery – Centro di ricerca VITAM sulla salute sostenibile, Centro integrato universitario per i servizi sanitari e sociali del Quebec (CIUSSS de la Capitale-Nationale)

Jacinthe Leclerc, Giraud Ekanmian – Dipartimento di farmacia, Université Laval

Daniele Maria Nogueira – Scuola di infermieristica Ribeirao Preto - Università di San Paolo

Cathy Martineau – Université du Québec à Rimouski

Pelumi Samuel Akinola – Université du Québec à Trois-Rivières

Stephane Turcotte – Centro integrato per i servizi sanitari e sociali (CISSS) di Chaudière-Appalaches

Becky Skidmore – specialista dell'informazione, consulente indipendente

DOMANDA

Qual è la prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I disturbi mentali continuano ad essere una fonte di preoccupazione a livello mondiale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una persona su otto nel mondo vive con un disturbo mentale [1]. Delle quasi un miliardo di persone che vivono con un disturbo mentale nel mondo, la depressione e il disturbo d'ansia sono le più frequenti e debilitanti [1]. I farmaci antidepressivi sono farmaci di prima linea per il trattamento di disturbi mentali quali la depressione maggiore e i disturbi d'ansia [2-4] e queste due indicazioni sono quelle che hanno un maggiore impatto sul numero di prescrizioni annuali nella popolazione [5]. Al contempo, gli antidepressivi sono spesso prescritti per altre indicazioni, come ad esempio l'insonnia, il dolore cronico, l'emicrania, i disturbi alimentari o il disturbo da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) [5-10].

In questi ultimi anni, diversi studi epidemiologici hanno mostrato una tendenza all'aumento delle prescrizioni degli antidepressivi, soprattutto nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo [11-17]. L'aumento osservato può essere spiegato sia da un aumento dell'incidenza (ossia del numero di nuove prescrizioni), sia da un aumento della durata dei trattamenti con antidepressivi. L'aumento dell'incidenza d'uso degli antidepressivi può essere dovuto ad un aumento della prevalenza dei disturbi mentali per i quali tali farmaci sono prescritti [18-19], aumento che a sua volta può essere dovuto sia ad un aumento effettivo del numero di persone affette da tali disturbi mentali, ma anche ad un migliore riconoscimento dei pazienti affetti da parte dei medici di medicina generale. Oltre a questo,

i medici possono anche essere più aderenti alle più recenti linee guida di pratica clinica che prevedono per esempio l'uso di antidepressivi (e sempre meno quello di ansiolitici come le benzodiazepine) per il trattamento dei disturbi d'ansia. Oltre al possibile aumento delle diagnosi di depressione e disturbi d'ansia, l'aumento dell'uso degli antidepressivi può essere spiegato anche da altri fattori, come la commercializzazione di nuovi farmaci con un miglior profilo di effetti avversi e una migliore tollerabilità (per esempio gli SSRI o gli SNRI)[20], da una diminuzione della stigmatizzazione della malattia mentale e una miglior consapevolezza dell'importanza della salute mentale nella popolazione [21,22], o da un aumento della durata delle prescrizioni di antidepressivi [23,24]. L'aumento della durata del trattamento può a sua volta essere dovuto, da un lato, ad una migliore aderenza alle linee guida che prevedono durate di almeno 6 mesi dopo la remissione dei sintomi depressivi, in caso di depressione maggiore [4], e d'altro lato alla paura di interrompere il trattamento da parte del paziente, sia per possibili sintomi da astinenza o per il rischio che i sintomi depressivi possano riaffiorare [25].

Per quanto riguarda le tendenze future di prescrizione di antidepressivi ci si può attendere un ulteriore aumento, visto che i disturbi mentali sono tutt'ora poco riconosciuti e sotto-trattati nella pratica clinica con differenze fra aree geografiche [26,27]. Ad esempio, un sondaggio del Commonwealth Fund del 2020 sulle condizioni di salute mentale e l'uso di farmaci in diversi Paesi sviluppati, ha mostrato che il 23% degli adulti negli Stati Uniti ha ricevuto una diagnosi per un disturbo di salute mentale, mentre Germania, Olanda e Francia avevano tassi inferiori, ossia rispettivamente il 9%, l'8% e il 4% [28]. Uno studio canadese sulla sorveglianza delle prescrizioni di antidepressivi ha messo in evidenza un aumento della prevalenza dal 9% al 13% tra il 2006 e il 2012, mentre, nello stesso periodo, l'incidenza è rimasta stabile senza mostrare aumenti significativi [29]. Risultati simili a quelli dello studio canadese, sono stati riportati da altri studi in altri Paesi [11,13,16,23,24], indicando quindi un aumento della prevalenza degli antidepressivi apparentemente dovuto in buona misura all'aumento della durata del trattamento piuttosto che a un uso più diffuso nella popolazione. Uno studio condotto con i flussi delle AUSL di Bologna ha mostrato che quasi il 30% dei pazienti che avevano iniziato un trattamento con antidepressivi nel 2013 era ancora sotto terapia farmacologica tre anni dopo [30]. Tra questi pazienti considerati cronici, il 10% aveva utilizzato più di 180 dosi giornaliere, ossia le Defined daily doses (DDD), all'anno, mostrando quindi non solo un uso cronico ma di alta intensità [30].

Indipendentemente dalle ragioni dell'aumento della prevalenza d'uso degli antidepressivi, questi restano tra i farmaci psichiatrici più utilizzati al mondo. Una lettura approfondita degli studi sull'uso degli antidepressivi suggerisce che i tassi di prescrizione e l'uso di antidepressivi possano variare a seconda del Paese [14,21,31,32] e della popolazione in studio, con differenze importanti d'uso fra uomini e donne [12] e classi d'età [12,14], oltre che a seconda delle classi di antidepressivi [17,31,33]. I motivi che hanno spinto questo studio sono quindi legati al desiderio di esaminare i tassi di prevalenza d'uso a livello

internazionale degli antidepressivi, esaminando le differenze geografiche e le differenze fra i sessi, l'età e le classi di antidepressivi. Infatti, le uniche revisioni sistematiche sull'uso degli antidepressivi, si sono limitate a popolazioni specifiche di pazienti, come le persone affette da tumore [34], oppure le donne in gravidanza [35].

Stimare la prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale, esplorando le differenze fra Paesi, può essere di grande interesse non solo per la ricerca scientifica, ma anche per guidare le decisioni cliniche, visto che un'analisi sistematica delle prescrizioni di antidepressivi potrebbe evidenziare delle possibili zone di inappropriata prescrizione, guidando di conseguenza l'allocazione delle risorse da parte dei policymakers. Grazie alla collaborazione di un gruppo di ricerca internazionale con rappresentanti dell'Università di Bologna in Italia e di varie università e centri di ricerca specializzati in revisioni sistematiche in Canada è stata quindi intrapresa una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi per stimare la prevalenza d'uso degli antidepressivi nella popolazione in diverse zone geografiche nel mondo. Tale revisione sistematica è tutt'ora nella fase di analisi e elaborazione dei dati, ma alcuni risultati preliminari possono essere utili nel rispondere alla domanda.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

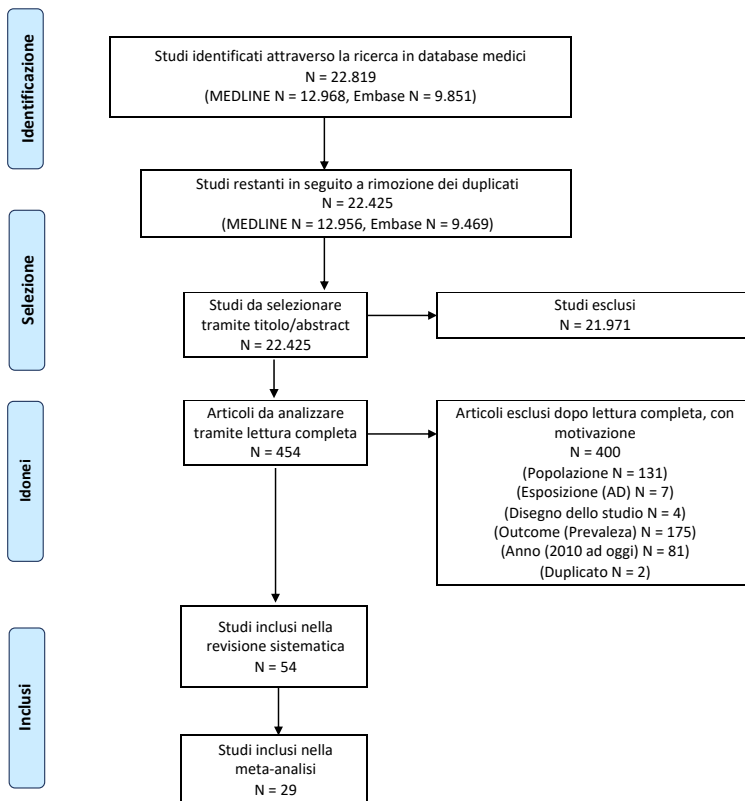
La revisione sistematica è stata condotta seguendo le indicazioni del JBI Manual for Evidence Synthesis e i risultati sono stati riportati seguendo le linee guida PRISMA e le raccomandazioni MOOSE. Come prassi per le revisioni sistematiche, specialmente quelle su larga scala, un protocollo di ricerca dettagliato è stato pubblicato sul database International Prospective Register of Systematic Reviews database (PROSPERO no. CRD42021247423) prima, e successivamente in una rivista scientifica [36].

Per effettuare questa revisione sistematica è stata effettuata una ricerca sui database medici MEDLINE ed Embase utilizzando una combinazione di specifici termini MESH (ad esempio, "Antidepressive agents" o "Drug utilization") e parole chiave (ad esempio, "antidepressivi", "SSRI", "prevalenza"). Per identificare tutti gli studi pertinenti sono stati definiti dei criteri per includere o escludere tutti gli articoli identificati tramite la procedura di ricerca nelle base dati mediche. In particolare, sono stati inclusi tutti gli studi, indipendentemente dalla lingua di pubblicazione, condotti a partire dal 2010 su individui che vivono in comunità, indipendentemente da età, sesso, etnia, religione o area geografica. Gli studi che sono stati condotti su pazienti ricoverati in ospedale, in residenze per anziani o altre strutture di degenza e quelli che si sono focalizzati solamente su pazienti con una specifica malattia (ad esempio, depressione o tumori), una specifica condizione, come il caso di donne in gravidanza, o su individui appartenenti ad un particolare gruppo sociale (come i veterani), sono stati invece esclusi. Gli studi inclusi dovevano riportare l'informazione sulla prevalenza d'uso di antidepressivi, indipendentemente dal tipo di farmaco (es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina – SSRI) e dovevano essere di tipo osservazionale,

ossia non avere un disegno dello studio non sperimentale (quindi ad esempio sono stati esclusi gli studi clinici).

Attraverso la ricerca sistematica di tutti gli studi sulla prevalenza d'uso degli antidepressivi, sono stati identificati 22.819 studi, diventati 22.425 dopo eliminazione dei doppioni, potenzialmente utili a rispondere alla domanda di ricerca. Una prima fase ha quindi previsto l'analisi tramite il titolo e l'abstract di ogni singolo studio identificato e questo ha portato all'eliminazione di 21.971 studi. Dei restanti 454, ulteriori investigazioni tramite la lettura del testo dello studio sono state necessarie per identificare quelli pertinenti. Alla fine di questo processo 54 studi sono stati inclusi nella revisione sistematica e di questi 29 per la meta-analisi, ossia la stima di valori globali di prevalenza. La **figura 1** riporta il diagramma PRISMA con i dettagli del processo di selezione degli studi pertinenti con le ragioni specifiche che hanno portato all'esclusione della maggior parte dei 454 articoli analizzati tramite lettura completa dello studio (ad esempio la mancanza di un dato di prevalenza o il tipo di farmaci studiati diverso dagli antidepressivi).

Figura 1
Diagramma di tipo PRISMA per la selezione dei studi inclusi nella revisione sistematica



La **Tabella 1** riporta invece le caratteristiche dei 54 studi inclusi nella revisione sistematica. In particolare, viene messo in evidenza il paese (o i paesi) in cui lo studio è stato condotto, il tipo di popolazione per fascia di età (bambini o adolescenti, adulti o persone anziane) e sesso (se la prevalenza d'uso è riportata per entrambi i sessi o se sono riportate stime per l'uno o l'altro sesso), l'origine dei dati (privati, pubblici, accademici), la fonte del database (es. flussi di prescrizione o dati dispensazione/utilizzo) e del tipo di antidepressivo (ad esempio un antidepressivo qualunque indipendentemente dalla classe o classi specifiche come gli SSRI, o gli antidepressivi triciclici). Da questa tabella si evince che la maggior parte degli studi sono stati condotti in Europa (6 studi nel Regno Unito e in Olanda, 5 in Svezia, 4 in Danimarca, Germania, Italia e Norvegia e, 3 in Irlanda e Spagna, 1 in Austria, Croazia, Finlandia, Francia, Galles, Groenlandia e Svizzera,) e in Nord America (8 studi negli Stati Uniti e 2 in Canada). Solamente 5 studi sono stati condotti in Oceania, di cui 3 in Australia, 2 in Nuova Zelanda e 1 solo studio in Asia (Corea del Sud) e in Medio Oriente (Israele). Nessuno degli studi pubblicati riporta dati di prevalenza d'uso in Africa o Sud America.

La maggior parte degli studi ha riportato informazioni di prevalenza d'uso di antidepressivi in generale (senza riferirsi ad una specifica classe) fra bambini e/o adolescenti (32 studi), mentre 27 studi sono stati effettuati su una popolazione adulta, e solamente 12 negli anziani. Fra gli studi nei bambini/adolescenti, in 15 di essi, i ricercatori hanno riportato dati di prevalenze specifici per maschi e femmine. Questo valore scende a 12 negli studi sugli adulti e a solamente 2 in quelli sulle persone anziane.

Fra gli studi pubblicati, una buona parte di essi ha riportato anche dati di prevalenza di singole classi di antidepressivi, in particolare, in 22 di essi la prevalenza d'uso degli SSRI, in 18 degli antidepressivi triciclici, in 7 degli SNRI, in 5 degli IMAO, in 3 di SSRI e SNRI e nei restanti casi (13 studi) di altri tipi di antidepressivi (che possono variare da uno studio all'altro).

Tabella 1
Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione sistematica

Autore, Anno	Paese	Popolazione	Sesso	Origine dei dati	Database utilizzato	AD Classes	
Aarts et al. 2014 (#17)	Olanda	Adulti	M/F	Accademici	Non riportato	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici ▪ Altri (non SSRI o triciclici) 	
Abbas et al. 2016 (#33)	Germania	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Altri (NSMRI) 	
Bachman et al. 2016 (#1323)		Bambini e Adolescenti			Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
	Germania	Bambini e Adolescenti	M, F		Pubblici	Dispensazione	
	Olanda	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Privati	Dispensazione	
	Regno Unito	Bambini e Adolescenti			Privati	Prescrizione	
	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti			Pubblici	Dispensazione	
Bijlsma et al. 2014 (#2093)	Olanda	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bambini e Adolescenti ▪ 18-24 ▪ Adulti ▪ Anziani 	M/F	Accademici	Dispensazione	SSRI	
Bowden et al. 2019 (#2426)	Nouva Zelanda	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale	
		18-24 anni	M/F			<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ Triciclici 	
Branstrom et al. 2020 (#2485)	Svezia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale	
Brett et al. 2017 (#2533)	Australia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ IMAO ▪ Altri (NaSSA) 	
Brett et al. 2021 (#2534)	Australia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ Triciclici 	
Cairns et al. 2019 (#2893)	Austria	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ Triciclici ▪ Altri (NaSSA) 	
Cao et al. 2021 (#2992)	Regno Unito	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI, triciclici, Altri (antidepressivi di nuova generazione) 	
Chon et al. 2017 (#3771)	South Korea	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale	
Forslund et al. 2020 (#6194)	Svezia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale	
Gomez-Lumbreras et al. 2021 (#7084)	Spagna	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale	
	Danimarca			Pubblici	Prescrizione		
	Norvegia			Pubblici	Dispensazione		
	Svezia			Pubblici	Dispensazione		
Gonzalez-Lopez et al. 2015 (#7120)	Spagna	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale	
Gutierrez-Abejon et al. 2020 (#7586)	Spagna	Adulti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ IMAO 	
						<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altri (tranne SSRI o IMAO) 	
Haddad et al. 2019 (#7644)	Stati Uniti d'America	Anziani	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione Prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici 	
Haller et al. 2019 (#7719)	Svizzera	Bambini e Adolescenti 18-24 Adulti Anziani	M/F	Privati	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici ▪ IMAO ▪ Altri (N06AX) 	
Halonen et al. 2018 (#7724)	Finlandia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici ▪ Altri (N06AX) 	

Tabella 1 (segue)

Autore, Anno	Paese	Popolazione	Sesso	Origine dei dati	Database utilizzato	AD Classes
Hartz et al. 2016 (#7930)	Norvegia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Publici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Hartz et al. 2016 (#7931)	Norvegia	Bambini e Adolescenti	M, F	Publici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Hassan et al. 2014 (#7966)	Regno Unito	Adulti	M, F	Publici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Hoffman et al. 2014 (#8363)	Germania	Bambini e Adolescenti	M/F	Publici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Ingemann et al. 2021 (#8888)	Goenlandia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Publici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
	Danimarca	Adulti Anziani	M/F	Publici	Dispensazione	
John et al. 2016 (#9386)	Galles	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Lagerberg et al. 2019 (#10877)	Svezia	Bambini e Adolescenti	M/F	Publici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ Triciclici ▪ IMAO ▪ Altri
Leventhal Perek et al. 2019 (#11360)	Israele	Adulti	M/F	Publici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Loikas et al. 2013 (#11905)	Svezia	Adulti	M, F	Publici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Lopez-Leon et al. 2018 (#11938)	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti	M/F	Publici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ Triciclici ▪ IMAO ▪ Altri (Tetraciclici)
Lu et al. 2014 (#12004)	Stati Uniti d'America	Adulti	M/F	Accademici	Dispensazione e Prescrizione	Antidepressivi in generale
Marengoni et al. 2016 (#12505)	Italia	Anziani	M, F, M/F	Publici	Prescrizione	SSRI e SNRI
		Bambini e Adolescenti	M/F			Antidepressivi in generale
Mars et al. 2017 (#12560)	Regno Unito	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ TRICICLICI ▪ Altri (Mirtazapina e Venlafaxina)
		Anziani	M/F			Antidepressivi in generale
Marsanic et al. 2012 (#12561)	Croazia	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Marsden et al. 2019 (#12563)	Regno Unito	18-24 anni	M/F			
		Adulti	M, F, M/F	Publici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
		Anziani	M/F			
Morgan et al. 2016 (#13571)	Canada	Anziani	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Altri (triciclici terziari)
Morkem et al. 2015 (#13593)	Canada	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
		Anziani	M/F			
		Bambini e Adolescenti	M/F			Antidepressivi in generale
Noordam et al. 2015 (#14255)	Olanda	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
			M/F			<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ TRICICLICI
		Anziani	M/F			Altri(not SSRI o triciclici)
						Antidepressivi in generale
O'Sullivan et al. 2015 (#14380)	Irlanda	Bambini e Adolescenti	M/F	Publici	Dispensazione	Antidepressivi in generale

Tabella 1 (segue)

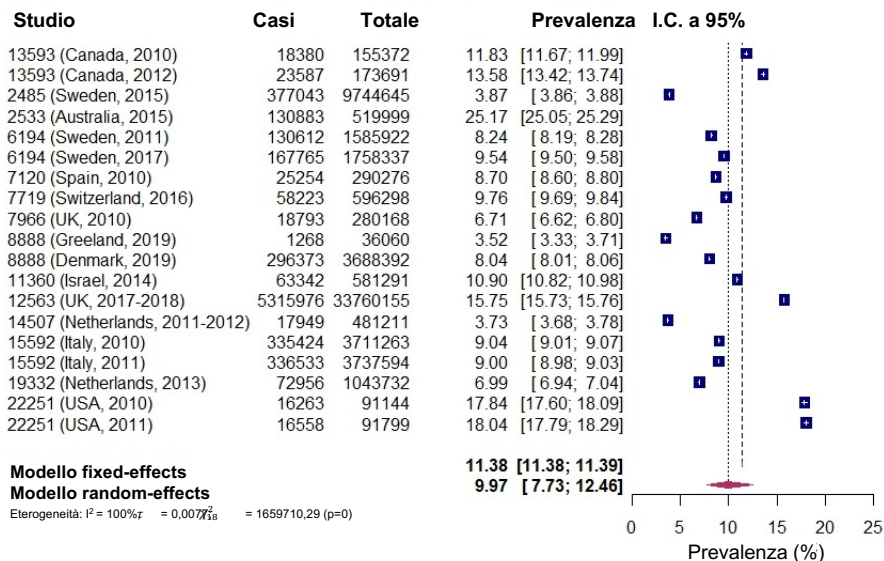
Autore, Anno	Paese	Popolazione	Sesso	Origine dei dati	Database utilizzato	AD Classes
Oktora et al. 2019 (#14507)	Olanda	Adulti	M/F	Accademici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ SNRI ▪ Triciclici
Piovani et al. 2016 (#15490)	Italia	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Poluzzi et al. 2013 (#15592)	Italia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI e SNRI
Pottegard et al. 2014 (#15663)	Danimarca	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	SSRI
Revet et al. 2018 (#16326)	Francia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici
Rhee et al. 2018 (#16361)	Stati Uniti d'America	Anziani	M/F	Pubblici	Healthcare Professional Reporting	Antidepressivi in generale
Sarginson et al. 2017 (#17192)	Regno Unito	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Schroder et al. 2017 (#17410)	Germania	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI ▪ Triciclici
Shevlin et al. 2020 (#17842)	Irlanda	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale (SSRI, triciclici e IMAO)
Simon et al. 2014 (#18047)	Stati Uniti d'America	Adulti	M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Steffenak et al. 2012 (#18572)	Norvegia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Termorshuizen et al. 2017 (#19332)	Olanda	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Trifiro et al. 2013 (#19717)	Italia	Adulti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> SSRI TRICICLICI Altri (No SSRI o triciclici)
Walsh et al. 2018 (#20594)	Irlanda	Adulti	M/F	Accademici	Prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI e SNRI ▪ Altri (NaSSA)
Wilkinson et al. 2018 (#21124)	Nouva Zelanda	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Zhong et al. 2014 (#22251)	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti Adulti Anziani	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Zito et al. 2020 (#22376)	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressivi in generale <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSRI e SNRI ▪ Triciclici

IMAO: Inibitori della monoamminoossidasi; NaSSA: antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici; NSMRI: inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine; SNRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-norepinefrina; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; F: femmine; M: maschi.

I tassi di prevalenza d'uso di antidepressivi negli adulti variano tra il 3,7% dell'Olanda nel 2010 al 25,2 % dell'Australia nel 2015. In maniera simile, differenze importanti si riscontrano per i tassi di prevalenza negli uomini adulti con variazioni fra il 2,2% della Groenlandia nel 2019 al 12,1% degli Stati Uniti nel 2011, e nelle donne, con un minimo sempre in Groenlandia nel 2019 (5,1%) ed un massimo sempre degli Stati Uniti nel 2011 (23,3%).

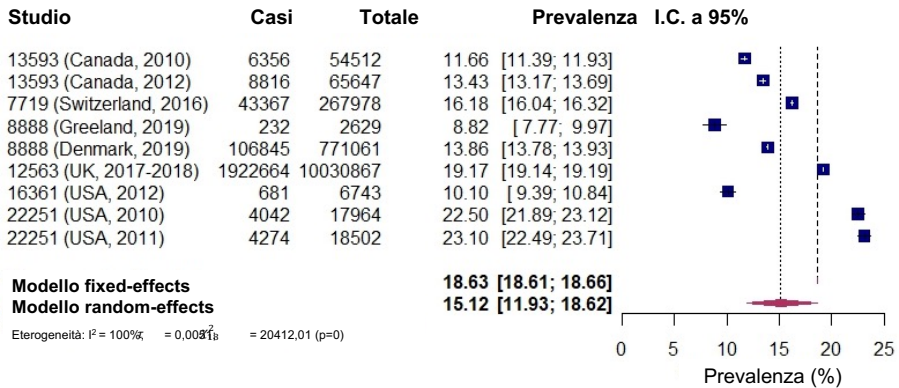
La **Figura 2** riporta una stima globale della prevalenza d'uso negli adulti di entrambi i sessi in seguito alla procedura di meta-analisi. In tale popolazione la prevalenza è stimata al 10%, anche se sono evidenti marcate differenze fra Paesi ed un'alta eterogeneità che rende meno solida la stima.

Figura 2
Diagramma di tipo Forest Plot della misura globale di prevalenza negli adulti in seguito alla meta-analisi



Per quanto riguarda la stima della prevalenza d'uso nelle persone anziane, solamente pochi studi sono stati identificati, di cui nessuno in Italia. I valori di prevalenza andavano dall'8,8% della Groenlandia nel 2019 al 23,1% degli Stati Uniti nel 2011. Anche in questo caso i valori differiscono in base al sesso, con prevalenze fra il 5,1% e il 16,7% negli uomini e il 13% e il 28,2% nelle donne. La **Figura 3** riporta una stima globale della prevalenza d'uso negli anziani di entrambi i sessi in seguito alla procedura di meta-analisi. In tale popolazione la prevalenza è stimata al 15,1%, anche se anche in questo caso sono evidenti importanti differenze fra Paesi con un'alta eterogeneità.

Figura 3
Diagramma di tipo Forest Plot della misura globale di prevalenza negli anziani in seguito alla meta-analisi



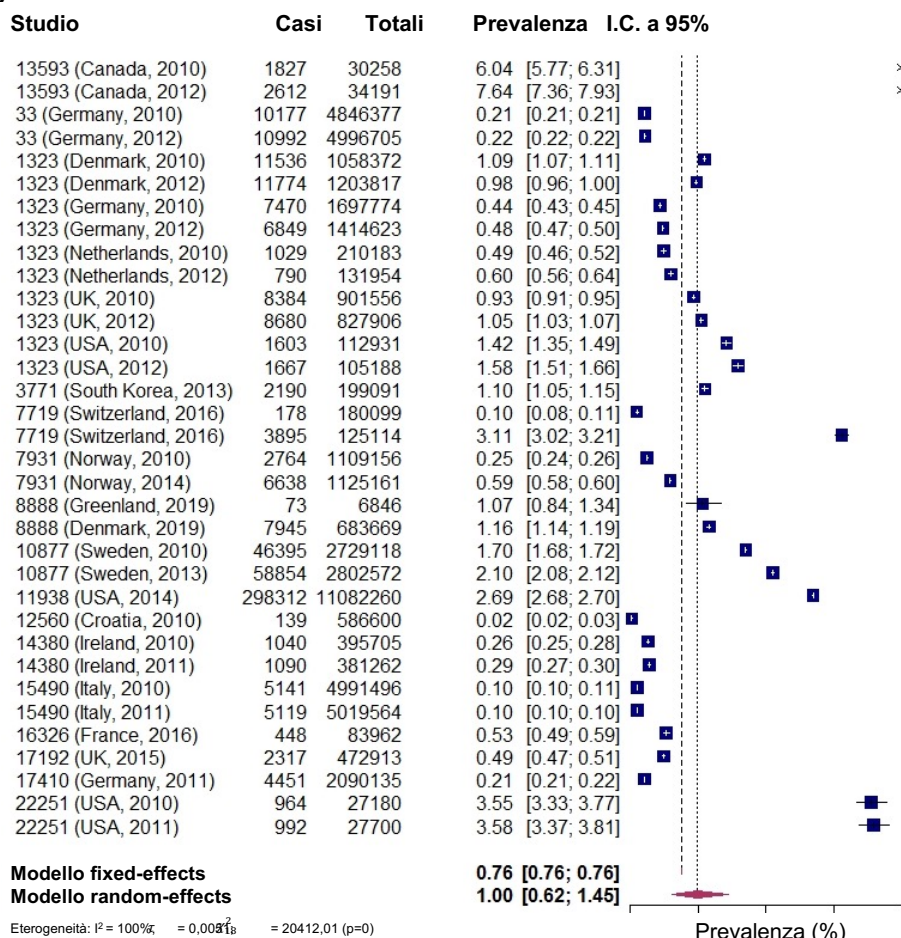
Per quanto riguarda gli studi su bambini e adolescenti, questi sono stati condotti in un'ampia selezione di Paesi. La **Figura 4** riporta la stima globale della prevalenza d'uso in entrambi i sessi in seguito alla procedura di meta-analisi.

In tale popolazione la prevalenza globale è stimata allo 0,69 %, con valori che passano dallo 0,024% della Croazia nel 2010 al 3,6% degli Stati Uniti nel 2011. In generale, i tassi di prevalenza sono ovviamente più bassi rispetto a quelli negli adulti o negli anziani, ma il valore della Croazia risulta comunque estremamente basso, circa 5 volte più basso del secondo valore più basso riscontrato, ossia lo 0,1% che si riscontra in Italia. Negli altri Paesi la prevalenza d'uso degli antidepressivi in bambini e adolescenti è mediamente più alta. Anche nei bambini e adolescenti, la prevalenza d'uso di tali farmaci è in generale più alta fra le femmine che fra i maschi. Mentre fra i maschi le stime variano fra lo 0,2% della Germania nel 2011 e il 2,9% degli Stati Uniti nel 2010, fra le femmine si parte da un valore minimo di 0,3% in Germania nel 2011 ad un valore massimo di 4,3% negli Stati Uniti nel 2010. La stima globale in seguito alla meta-analisi risente grandemente della variabilità fra i vari Paesi e quindi la validità della stima globale ne risulta affetta.

Per quanto riguarda l'Italia, i pochi studi effettuati si sono focalizzati sulla popolazione adulta da un lato e quella dei bambini e adolescenti dall'altro. I tassi di prevalenza stimati per l'Italia in questi due gruppi di età sono, rispettivamente, del 9% e 0,1%. Il tasso negli adulti è di gran lunga inferiore ai tassi stimati per gli Stati Uniti, il Regno Unito, Israele e l'Australia e sono solo di poco sotto alla stima globale ottenuta tramite meta-analisi (**Figura 2**). Il 9% di prevalenza è leggermente superiore a quanto riportato dal rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in Italia del 2021, che stima un consumo giornaliero di antidepressivi pari a 44,6 DDD per ogni 1000 abitanti [37]. La comparazione fra prevalenza d'uso e DDD giornaliero per 1000 abitanti non è semplice

e risente del fatto che le DDD/1000 abitanti die sono una stima della prevalenza d'uso che si basa sul concetto di dose giornaliera definita (DDD), la dose media di utilizzo del farmaco in analisi per l'indicazione principale (nel caso degli antidepressivi, la depressione). Secondo il Rapporto OsMed, il consumo degli antidepressivi rappresenta il 3,4% del consumo totale dei farmaci in Italia e le regioni del Centro sono quelle a maggior consumo, con la Toscana in prima posizione per DDD utilizzate (66 DDD/1000 abitanti die). Il consumo in Toscana risulta comunque in linea con i tassi globali stimati dalla meta-analisi descritta in queste pagine, senza avvicinarsi ai tassi dei Paesi a maggior consumo, come gli Stati Uniti.

Figura 4
Diagramma di tipo Forest Plot della misura globale di prevalenza nei bambini e adolescenti in seguito alla meta-analisi



RISPOSTA ALLA DOMANDA

La prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale è estremamente variabile. La prima fonte di variabilità è data dall'età. Infatti, i farmaci antidepressivi sono per lo più utilizzati fra gli adulti e le persone anziane, e in misura minore fra i bambini e gli adolescenti. Secondo i dati preliminari della revisione sistematica e meta-analisi sopra citata, la prevalenza d'uso degli antidepressivi è stimata a circa il 10% negli adulti, 15% nelle persone anziane e 0,7% nei bambini e adolescenti. Nonostante sia stato possibile arrivare a queste stime globali, la seconda fonte di variabilità è quella geografica. Infatti, le prevalenze d'uso variano enormemente fra i vari paesi. In generale, le prevalenze sono più alte in Nord America (specialmente negli Stati Uniti), mentre a livello europeo non si evidenzia un pattern specifico tra i Paesi nordici e quelli Mediterranei. Per quanto riguarda l'Italia, essa si pone a livello medio di utilizzo con un tasso stimato del 9%, di poco sotto al valore globale di 10%. La prevalenza d'uso in Toscana è in linea con la stima per l'Italia e con il valore medio internazionale riportato nella revisione sistematica. Infine, la terza fonte di variabilità nell'uso degli antidepressivi è data dal genere. Infatti, le donne (e le bambine/ragazze) consumano mediamente più antidepressivi degli uomini (e dei bambini/ragazzi). Ulteriori studi sono quindi necessari per investigare le indicazioni d'uso dei farmaci antidepressivi per identificare potenziali livelli di inappropriata.

Riferimenti bibliografici

1. GBD 2019 Diseases Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. Oct 17 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. Feb 2008;5(2):e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045
3. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. Jul 2018;19(10):1057-1070. doi:10.1080/14656566.2018.1491966
4. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. Sep 2016;61(9):540-60. doi:10.1177/0706743716659417
5. Wong J, Motulsky A, Egale T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *Jama*. May 24-31 2016;315(20):2230-2. doi:10.1001/jama.2016.3445
6. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Nov 2017;26(11):1395-1402. doi:10.1002/pds.4289

7. Hauck TS, Lau C, Wing LLF, Kurdyak P, Tu K. ADHD Treatment in Primary Care: Demographic Factors, Medication Trends, and Treatment Predictors. *Can J Psychiatry*. Jun 2017;62(6):393-402. doi:10.1177/0706743716689055
8. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. Mar 21 2019;21(4):18. doi:10.1007/s11940-019-0557-2
9. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7438):509-511. doi:10.1136/bmj.328.7438.509
10. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*. May 4 2013;14:55. doi:10.1186/1471-2296-14-55
11. Huijbregts KM, Hoogendoorn A, Slottje P, van Balkom A, Batelaan NM. Long-Term and Short-Term Antidepressant Use in General Practice: Data from a Large Cohort in the Netherlands. *Psychother Psychosom*. 2017;86(6):362-369. doi:10.1159/000480456
12. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Visser LE. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. Mar 2015;71(3):369-75. doi:10.1007/s00228-014-1803-x
13. McCool A, Lukas K, Hayes P, Kelly D. Antidepressant medication prescribing patterns in Irish general practice from 2016 to 2020 to assess for long-term use. *Ir J Med Sci*. Oct 29 2021:1-8. doi:10.1007/s11845-021-02833-7
14. Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol*. Mar 2016;26(3):411-9. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.02.001
15. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*. May 2012;200(5):393-8. doi:10.1192/bjp.bp.111.104257
16. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Aug 2009;66(8):848-56. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.81
17. Raymond CB, Morgan SG, Caetano PA. Antidepressant utilization in British Columbia from 1996 to 2004: increasing prevalence but not incidence. *Psychiatr Serv*. Jan 2007;58(1):79-84. doi:10.1176/ps.2007.58.1.79
18. Moreno-Agostino D, Wu Y-T, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021/02/15/ 2021;281:235-243. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035
19. Xiong P, Liu M, Liu B, Hall BJ. Trends in the incidence and DALYs of anxiety disorders at the global, regional, and national levels: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Affect Disord*. Jan 15 2022;297:83-93. doi:10.1016/j.jad.2021.10.022
20. Poluzzi E, Motola D, Silvani C, De Ponti F, Vaccheri A, Montanaro N. Prescriptions of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur J Clin Pharmacol*. Jan 2004;59(11):825-31. doi:10.1007/s00228-003-0692-1
21. Gomez-Lumbreras A, Ferrer P, Ballarín E, et al. Study of antidepressant use in 5 European settings. Could economic, sociodemographic and cultural determinants be related to their use? *J Affect Disord*. Apr 15 2019;249:278-285. doi:10.1016/j.jad.2019.01.039

22. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Apr 2017;210(4):261-268. doi:10.1192/bjp.bp.116.189464
23. Lockhart P, Guthrie B. Trends in primary care antidepressant prescribing 1995-2007: a longitudinal population database analysis. *Br J Gen Pract*. Sep 2011;61(590):e565-72. doi:10.3399/bjgp11X593848
24. Mars B, Heron J, Kessler D, et al. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995-2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Feb 2017;52(2):193-200. doi:10.1007/s00127-016-1306-4
25. McCabe J, Wilcock M, Atkinson K, Laugharne R, Shankar R. General practitioners' and psychiatrists' attitudes towards antidepressant withdrawal. *BJPsych Open*. Jun 18 2020;6(4):e64. doi:10.1192/bjo.2020.48
26. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. Sep 2015;17(3):327-35. doi:10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow
27. Allan CE, Valkanova V, Ebmeier KP. Depression in older people is underdiagnosed. *Practitioner*. May 2014;258(1771):19-22, 2-3.
28. Tikkanen R, Fields K, Williams RD, Abrams MK. Mental health conditions and substance use: comparing U.S. needs and treatment capacity with those in other high income countries. 2020. https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/2020-05/Tikkanen_mental_hlt_intl_comparison_db.pdf
29. Morkem R, Barber D, Williamson T, Patten SB. A Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network Study Evaluating Antidepressant Prescribing in Canada From 2006 to 2012. *Can J Psychiatry*. Dec 2015;60(12):564-70. doi:10.1177/070674371506001207
30. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, et al. Prevalence and Determinants of Long-Term Utilization of Antidepressant Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1157-1170. doi:10.2147/ndt.S241780
31. Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Sovereign PC, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. *Eur J Clin Pharmacol*. Jul 2014;70(7):849-57. doi:10.1007/s00228-014-1676-z
32. Ingemann TN, Backe MB, Bonefeld-Jørgensen EC, Skovgaard N, Pedersen ML. Prevalence of patients treated with antidepressant medicine in Greenland and Denmark: a cross-sectional study. *Int J Circumpolar Health*. Dec 2021;80(1):1912540. doi:10.1080/22423982.2021.1912540
33. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. Dec 2013;69(12):2095-101. doi:10.1007/s00228-013-1567-8
34. Sanjida S, Janda M, Kissane D, et al. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients. *Psychooncology*. Sep 2016;25(9):1002-16. doi:10.1002/pon.4048
35. Molenaar NM, Bais B, Lambregtse-van den Berg MP, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *J Affect Disord*. Mar 1 2020;264:82-89. doi:10.1016/j.jad.2019.12.014

36. Lunghi C, Dugas M, Leclerc J, et al. Global prevalence of antidepressant drug utilization in the community: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. May 31 2022;12(5):e062197. doi:10.1136/bmjopen-2022-062197
37. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. 2022. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>