

# RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2020

15 DICEMBRE

Sara Ferraro  
Claudia Bartolini



**20**  
ANNI  
**ARS TOSCANA**  
agenzia regionale di sanità

**Ritardo diagnostico,  
farmacoutilizzazione ed esiti di  
efficacia e sicurezza  
in pazienti con malattia di  
Crohn: studio osservazionale  
delle banche dati  
amministrative della Toscana**

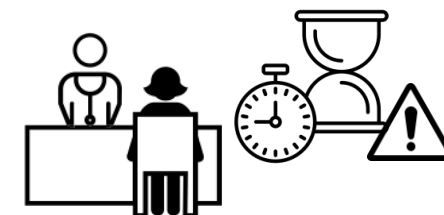
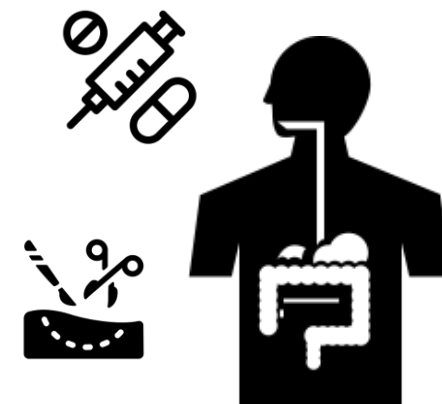


# CONTESTO



## LA MALATTIA DI CROHN

- malattia infiammatoria cronica intestinale
- prevalenza > 0,3%
- infiammazione transmurale asimmetrica dell'intero tratto gastrointestinale
- sintomi severi che possono condurre a ospedalizzazione e/o chirurgia
- terapia farmacologica a breve o a lungo termine per indurre e mantenere la remissione (budesonide, azatioprina, farmaci biologici)
- altri approcci terapeutici: chirurgia
- **ritardo diagnostico**



# DOMANDE



## I. RITARDO DIAGNOSTICO

Quanti pazienti con malattia di Crohn presentano un potenziale ritardo diagnostico? Quale grado di ritardo possono mostrare?



## II. ESITI CLINICI DI EFFICACIA E SICUREZZA

Qual è l' impatto del ritardo diagnostico sugli esiti di efficacia e sicurezza?



## III. FARMACOUTILIZZAZIONE: ADERENZA AL TRATTAMENTO

Quali sono le traiettorie di aderenza al trattamento con budesonide e come è distribuito il ritardo diagnostico in queste traiettorie?

# METODO



Studio di coorte retrospettivo



Periodo di studio: 1 giugno 2006 – 30 giugno 2019

Periodo di arruolamento: 1 giugno 2011 – 30 giugno 2016



Banche dati amministrative sanitarie della Toscana (registri di accessi in pronto soccorso, le schede di dimissione ospedaliera e i registri di erogazione dei farmaci, registri di esenzione)

## Criteri d' inclusione

Pazienti con almeno uno fra questi criteri

- record ICD-9 (malattia di Crohn)
- dispensazione di budesonide orale
- registrazione di esenzione per malattia di Crohn

} **Data indice**

## Criteri di esclusione

Pazienti con

- dati incompleti
- < 18 anni
- < di 5 anni di periodo di look-back
- < di 3 anni di periodo di follow-up
- epatite autoimmune
- esenzione per cancro

**Coorte principale**

## Criteri di esclusione

Pazienti senza dispensazione di budesonide nel follow-up

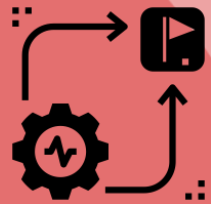
**Coorte ristretta**

## COORTE PRINCIPALE

- Ritardo diagnostico
- Efficacia e sicurezza

## COORTE RISTRETTA

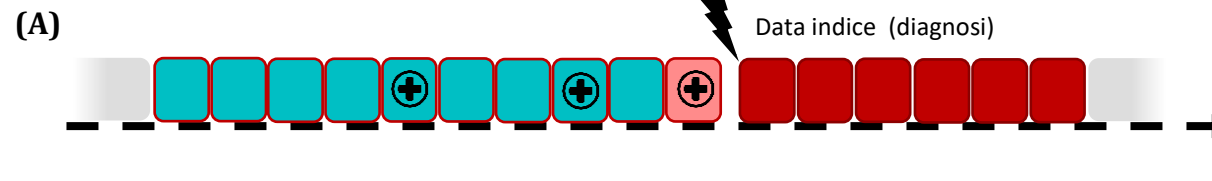
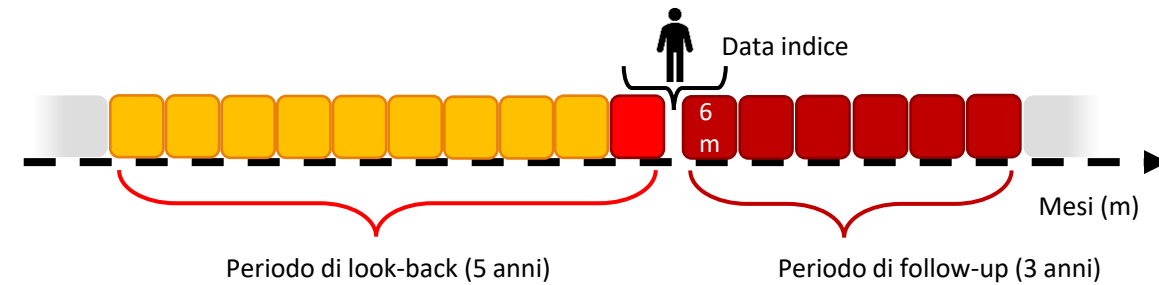
- Farmacoutilizzazione



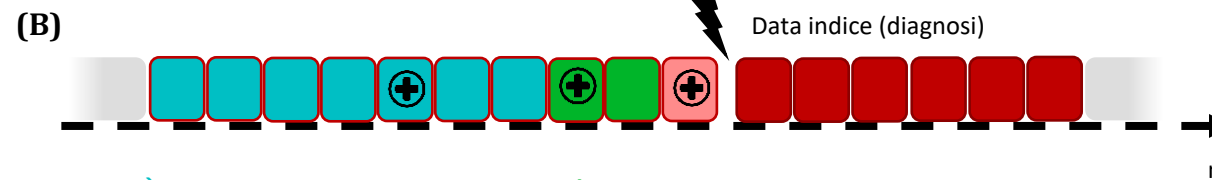
# METODO (I)

## Ritardo diagnostico: data analisi e covariate

- Sono state calcolate la media e la deviazione standard del tempo dal primo evento di accesso al pronto soccorso o ospedalizzazione per cause gastrointestinali alla data indice.
- Gli eventi di interesse sono stati considerati come variabile **dicotomica (A)** o **categorica (B)**
- Le covariate considerate nelle analisi sono state: sesso, età e numero di farmaci concomitanti.



⊕ Primo evento di ospedalizzazione o accesso in pronto soccorso per cause gastrointestinali



Ritardo diagnostico: SÌ  
Livello 2  
(19-60 m precedenti la data indice)

Ritardo diagnostico: SÌ  
Livello 1  
(7-18 m precedenti la data indice)

Ritardo diagnostico: NO  
Livello 0  
(6 m precedenti la data indice)

# METODO (II)



## Esiti di efficacia e sicurezza

### Efficacia

Tempo dalla data indice alla prima

- dispensazione di azatioprina
- dispensazione di un farmaco biologico
- resezione ileocecale



### Sicurezza

Tempo dalla data indice al primo

- accesso in pronto soccorso per qualsiasi causa
- evento di ospedalizzazione per qualsiasi causa
- accesso in pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa (esito composito)



## Analisi dei dati

- Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per le variabili dicotomiche e categoriche del ritardo diagnostico
- Hazard ratio per le variabili dicotomiche e categoriche del ritardo diagnostico



# RISULTATI (I)



## Ritardo diagnostico

- ✓ La **coorte principale** dei pazienti con malattia di Crohn ha incluso 3333 soggetti.

Ingresso nella coorte per				
	Diagnosi nella scheda di dimissione ospedaliera	Esenzione per malattia di Crohn	Dispensazione di budesonide	Totale
Numero	730	799	1804	3333
Età (media, DS)	50,6 (18,4)	46,3 (17,3)	51,4 (15,5)	49,4 (17,4)
Donne (numero, %)	389 (53,3)	339 (42,4)	954 (52,8)	1682 (50,5)
Farmaci concomitanti (media, DS)	2,0 (2,6)	1,4 (1,9)	1,7 (2,1)	1,7 (2,1)

- ✓ I pazienti con sospetto **ritardo diagnostico** sono risultati 2059 su 3333 (**61,8%**)



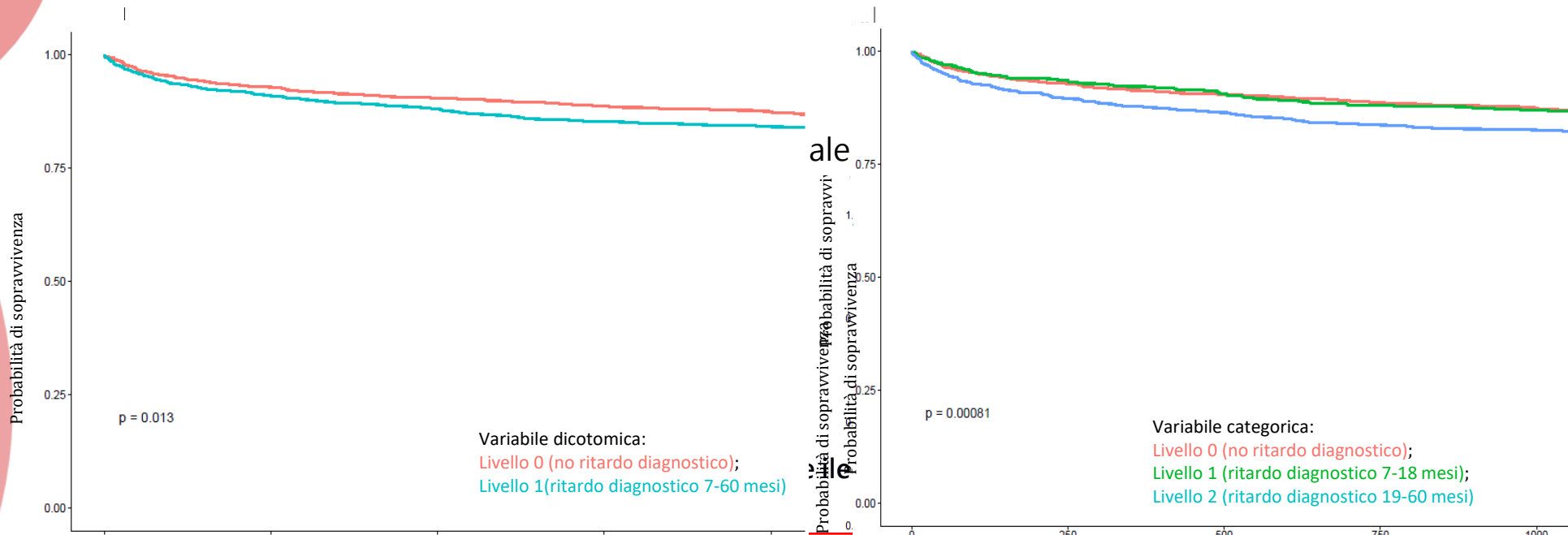
	NO Ritardo diagnostico	Ritardo diagnostico (7-18 mesi)	Ritardo diagnostico (19-60 mesi)	p-value
Numero	1274 (38,2)	759 (22,8)	1300 (39,0)	<0,001
Età (media, DS)	50,4 (17,0)	50,3 (18,3)	48,6 (17,3)	0,1710
Donne (numero, %)	618 (48,5)	397 (52,3)	667 (51,3)	0,1755
Farmaci concomitanti (media, DS)	1,5 (1,9)	1,8 (2,3)	1,8 (2,3)	<0,001

# RISULTATI (II)



## Efficacia

Tempo libero dal primo utilizzo di farmaco biologico



	Ritardo diagnostico (7-18 mesi)		Ritardo diagnostico (19-60 mesi)	
	Hazard ratio (IC 95%)	Adj. Hazard ratio (IC 95%)	Hazard ratio (IC 95%)	Adj. Hazard ratio (IC 95%)
Azatioprina	1,12 (0,90-1,40)	1,14 (0,92-1,42)	0,95 (0,78-1,15)	0,95 (0,78-1,16)
Farmaco Biologico	1,02 (0,80-1,31)	1,03 (0,81-1,32)	<b>1,41 (1,56-1,72)</b>	<b>1,41 (1,61-1,72)</b>
Resezione ileocecale	4,21 (0,82-21,71)	4,18 (0,81- 21,56)	4,42 (0,95-20,46)	4,40 (0,95-20,35)

a: Aggiustamento per genere; IC: intervallo di confidenza; n: numero; n: numero RD: ritardo diagnostico

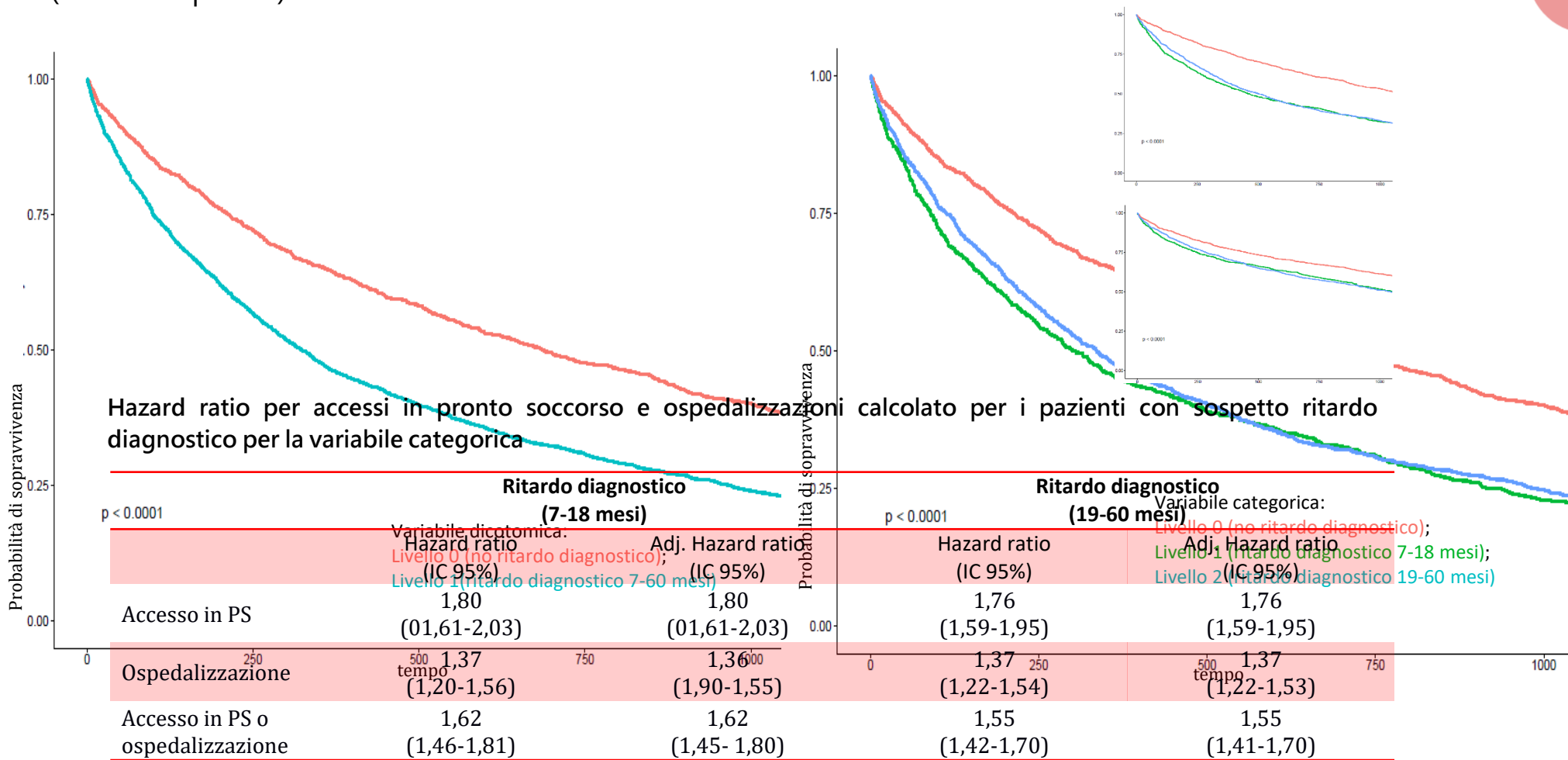


# RISULTATI (II)



## Sicurezza

Tempo libero dal primo accesso in pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa (esito composto)



# RISPOSTE (I, II)



## I. Ritardo diagnostico

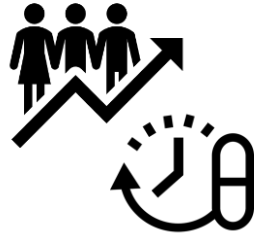
- ✓ Più del 60% dei pazienti inclusi nello studio presenta un sospetto ritardo diagnostico, la maggior parte con un sospetto ritardo superiore a un anno.

## II. Efficacia e sicurezza

- ✓ Non sono state osservate differenze nel tempo libero da azatioprina o da chirurgia.
- ✓ È stata identificata una differenza significativa nel tempo libero dal primo utilizzo di farmaco biologico per i pazienti con potenziale ritardo diagnostico, in particolare quando questo è superiore a un anno.
- ✓ È stata evidenziata una differenza significativa nel tempo libero della prima ospedalizzazione e/o accesso al pronto soccorso per qualsiasi causa per i pazienti con potenziale ritardo diagnostico sia nel breve che nel lungo ritardo.

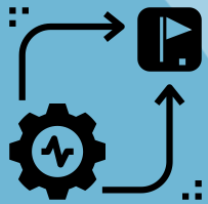


## III. FARMACOUTILIZZAZIONE: ADERENZA AL TRATTAMENTO



Quali sono le traiettorie di aderenza al trattamento con budesonide e come è distribuito il ritardo diagnostico in queste traiettorie?

## METODO (III)



### Aderenza al trattamento con budesonide

L'aderenza al trattamento è stata identificata per ogni soggetto calcolando la **copertura delle dispensazioni** nel periodo di follow-up come il prodotto tra la DDD (*defined daily dose*) e il numero di scatole.

Si è calcolato un indice di aderenza al trattamento **MPR** (*medication possession ratio*) e le traiettorie, con una procedura a tre steps:

- 1) computazione di 24 misure statistiche per discriminare tra pattern (ad esempio crescente/decrescente, lineare/non lineare, monotone/non monotone, ecc);
- 2) analisi fattoriale per evitare ridondanze e facilitare l'interpretazione dei risultati;
- 3) analisi dei cluster, scegliendo il numero di cluster con *NbClust*

La **distribuzione del ritardo diagnostico** all'interno delle traiettorie ottenute è stata valutata sia per la variabile dicotomica sia per quella categorica.

**AdhereR**

(Dima AL., 2017)

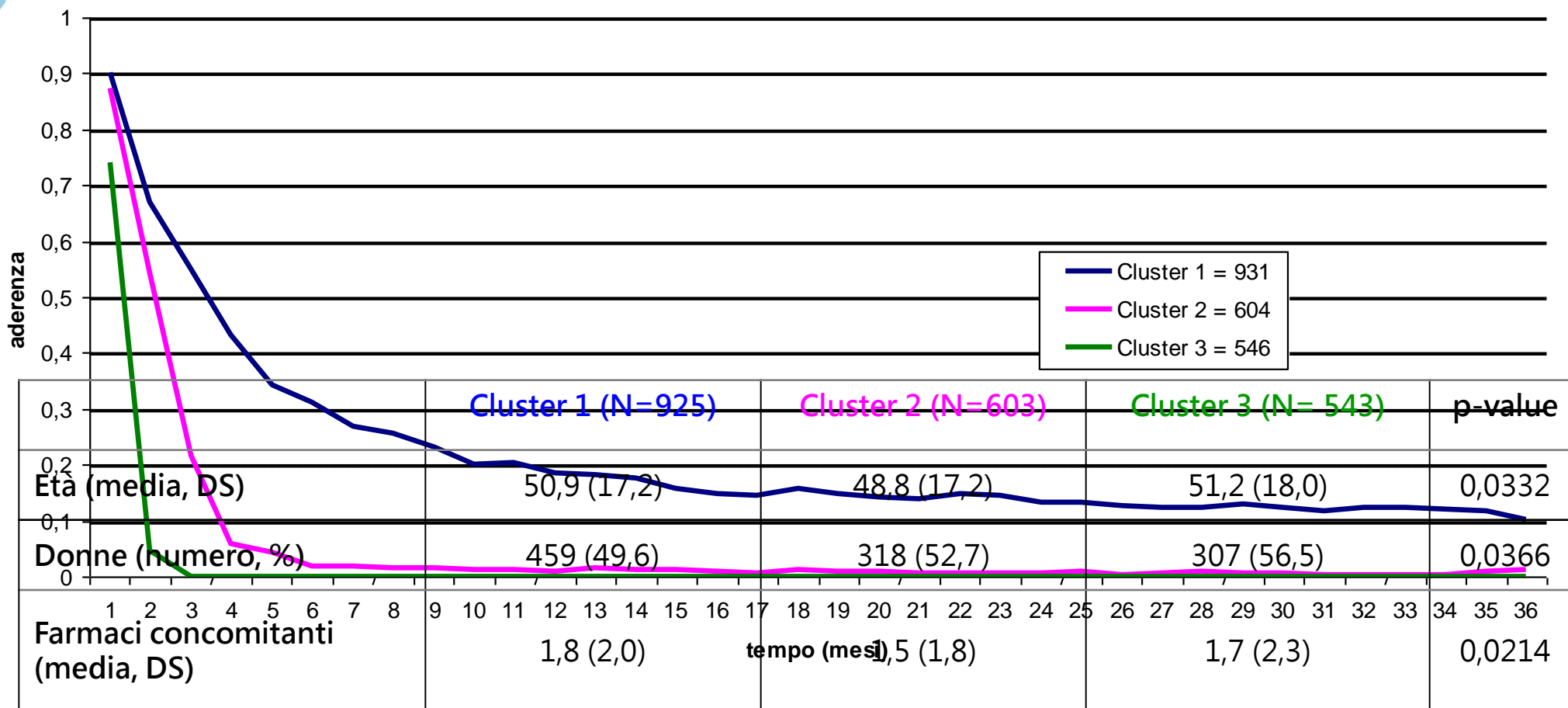
**traj**

(Leffondrè, 2004)

# RISULTATI (III)



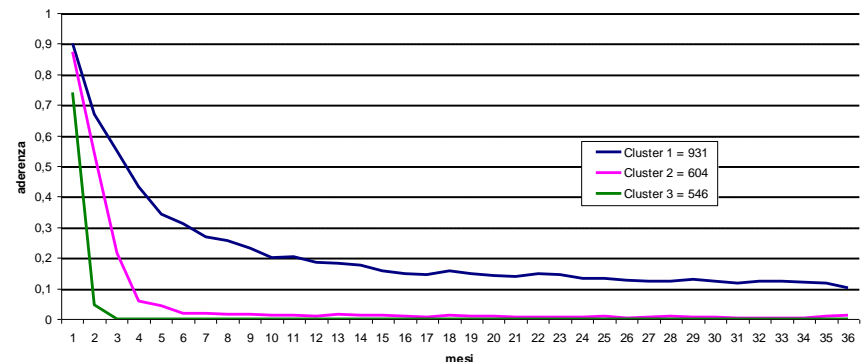
Traiettorie di aderenza alla budesonide nella coorte ristretta di pazienti con malattia di Crohn



## RISPOSTA (III)



### III. Farmacoutilizzazione



- ✓ Il **cluster 1** ha descritto un'aderenza più elevata, che probabilmente identifica pazienti con un trattamento prolungato con budesonide che potrebbe rivelare un uso non appropriato del farmaco.
- ✓ Al contrario, i **cluster 2** e **3** hanno evidenziato bassa aderenza e potrebbero rappresentare pazienti con trattamento acuto, come previsto dalle linee guida.
- ✓ **Non** sono state osservate differenze significative per la distribuzione del sospetto ritardo diagnostico nei tre cluster.

## SVILUPPI FUTURI



Estensione del progetto  
alla coorte di pazienti  
affetti da colite ulcerosa

# GRUPPO DI LAVORO

Unità di Farmacologia e Farmacovigilanza,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università di Pisa

**Marco Tuccori**

**Irma Convertino**

**Sara Ferraro**

**Giulia Valdiserra**

**Emiliano Cappello**

Agenzia regionale di sanità della Toscana,  
Unità di Farmacoepidemiologia

**Rosa Gini**

**Claudia Bartolini**

Dipartimento di ricerca traslazionale  
e delle nuove tecnologie in medicina,  
Università di Pisa

**Lorenzo Bertani**

Dipartimento di Medicina Clinica e  
Sperimentale, Università di Pisa

**Ersilia Lucenteforte**

**Sabrina Giometto**

UO Gastroenterologia, Azienda  
Ospedaliero Universitaria Pisana

**Francesco Costa**

Eu2P - Università di Bordeaux

**Francesco Salvo**





*grazie per l'attenzione*