



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità


Regione Toscana



RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2025

Documenti
ARS Toscana

marzo
2025 **124**



**RAPPORTO SUI
FARMACI
IN TOSCANA
2025**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Fabrizio Gemmi

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 2025

Coordinamento

a cura di Rosa Gini e Anna Girardi
Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di Sanità della Toscana

Supervisione scientifica

a cura di Ersilia Lucenteforte
Dipartimento di Statistica, informatica, applicazioni
Università di Firenze

Layout, editing e impaginazione

a cura di Elena Marchini
Direzione - Soluzioni web, data visualization, formazione e documentazione scientifica
Agenzia regionale di Sanità della Toscana

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 6
PROLOGO: le metodologie sviluppate e promosse da ARS Toscana	8
IL DOCUMENTO IN SINTESI: le domande e le risposte	14
SEZIONE 1: Studi condotti sulla popolazione italiana	
Impatto delle linee guida toscane sull'utilizzo di andexanet alfa circa mortalità ed eventi tromboembolici successivi a emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban	29
Un servizio di <i>deprescribing</i> e <i>medication review</i> negli anziani in politerapia: figure e strumenti di un progetto pilota nella medicina territoriale	39
Stima dell'efficacia del vaccino anti-varicella in bambini <14 anni in un'area con un'alta copertura vaccinale dal 2004 al 2022: un'analisi con il database Pedianet	45
L'intensità delle cure nel fine vita dei pazienti oncologici	53
Impatto indiretto del COVID-19 sull'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica: conseguenze a lungo termine	62
Misure di restrizione applicate durante la pandemia SARS-CoV-2 e impatto sulla salute mentale dei giovani in termini di accesso ai servizi e utilizzo dei farmaci antipsicotici e antidepressivi	72
Analisi delle traiettorie terapeutiche dei farmaci biologici nella psoriasi moderata-severa come indicatori dell'efficacia clinica	81
Traiettorie di aderenza ai farmaci biologici nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali: uno studio multiregionale del progetto VALORE	89
Farmaco-utilizzazione di farmaci biologici in pazienti anziani affetti da malattie infiammatorie immuno-mediate croniche in Italia	99
Farmaco-utilizzazione nei pazienti diabetici di tipo 2 nella regione Veneto ed impatto della nota 100: focus sui <i>new users</i>	112

SEZIONE 2: Studi condotti sulla popolazione europea

Rischio di trombosi con trombocitopenia a seguito di vaccinazione con vaccino anti-COVID-19 AZD1222: evidenze dal Report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo	119
Profilo di sicurezza del vaccino anti-COVID-19 AZD1222: evidenze dal Report Finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo	130
Potenziali segnali di reazioni avverse persistenti di tipo gustativo, olfattivo e uditivo riportate per gli antimicrobici sistemici: analisi di disproporzione condotta nella banca dati EudraVigilance	145
Emissioni di gas climalteranti associate all'impiego di anestetici alogenati: un'analisi basata sui dati farmaceutici italiani e di altre nazioni europee	153
Impatto delle più recenti misure europee sulla prevenzione delle gravidanze durante il trattamento con valproato e retinoidi orali	158
Utilizzo di farmaci in gravidanza prima e dopo l'infezione da COVID-19 nella popolazione europea	173
Associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite: risultati dell'applicazione di quattro diversi disegni di studio <i>self-controlled</i>	189
Valutazione dell'efficacia dei diversi schemi di vaccinazione contro il COVID-19 in adulti e bambini in 5 paesi europei	200
Studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche a cui ARS Toscana ha partecipato: ruolo di ARS e interazioni con l'Agenzia europea dei medicinali	210

INTRODUZIONE

Dopo quasi tre anni di pausa, ARS Toscana torna a pubblicare il *Rapporto sui farmaci*, in cui l'Unità di Farmacoepidemiologia presenta gli studi condotti in collaborazione con partner nazionali e internazionali.

Nel prologo vengono evidenziate le metodologie sviluppate e promosse da ARS Toscana negli ultimi anni. In seguito alla sospensione dell'uso dei dati amministrativi sanitari toscani – conseguente ai provvedimenti emanati dal Garante per la Protezione dei dati personali a metà 2022 – ARS Toscana ha intensificato il proprio impegno nel fornire contributi metodologici al fine di migliorare la qualità delle evidenze generate dall'analisi di questi dati. In questo contesto, interagisce attivamente con il Centro regionale di Farmacovigilanza, le Università toscane e la rete di ricercatori italiani e internazionali, contribuendo a progetti promossi dall'AIFA e collaborando con l'Agenzia europea del Farmaco (EMA) e l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS).

Il Rapporto è diviso in due sezioni: la prima presenta gli studi sulla popolazione italiana, la seconda su quella europea.

Tra gli studi in cui ARS Toscana ha preso parte, sono presentati i risultati dello studio post-autorizzativo sulla sicurezza del vaccino anti-COVID-19 AZD1222, gli esiti delle ricerche condotte per EMA sull'utilizzo dei farmaci in gravidanza e i risultati dell'applicazione di diversi disegni *self-controlled* sui risultati dello studio sull'associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite. Sempre condotto per EMA, sono inclusi nel Rapporto i risultati dello studio che ha valutato l'efficacia dei diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19. Sono inoltre presentati i risultati di uno studio, commissionato dall'Organismo toscano per il Governo clinico, che valuta l'impatto delle linee guida per l'uso di andexanet alfa sulla mortalità e sugli eventi tromboembolici in pazienti trattati con rivaroxaban o apixaban e con emorragia grave in Toscana. Un altro approfondimento è dedicato a un'analisi degli studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche ai quali ARS ha partecipato, con particolare attenzione al ruolo di ARS e alle interazioni con il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* di EMA.

Diversi contributi derivano da studi condotti sulle popolazioni regionali da parte dei singoli gruppi italiani di farmacoepidemiologia. Tra questi, sono illustrati i risultati di

un progetto pilota per identificare strumenti e figure chiave nell'avvio di un servizio di rivalutazione delle terapie e nella riduzione del numero di farmaci assunti dagli anziani nel Lazio. Ma anche i risultati di uno studio sull'intensità delle cure nel fine vita nei pazienti oncologici del Lazio e l'impatto della nota 100 sull'uso dei farmaci nei pazienti con diabete di tipo 2 in Veneto. In altri contributi si illustrano gli effetti delle restrizioni COVID-19 sulla salute mentale dei giovani in Lombardia e l'impatto indiretto del COVID-19 sull'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica del Lazio. Infine, sono presentate le traiettorie terapeutiche dei farmaci biologici nella psoriasi moderata-severa, basate sui dati di un Ospedale universitario dell'Emilia-Romagna.

Altri contributi derivano da studi multiregionali. In particolare, il progetto multiregionale di farmacovigilanza VALORE, finanziato da AIFA, sui farmaci biologici nelle malattie reumatiche, giunto da poco alla sua conclusione riporterà gli ultimi risultati disponibili. Saranno inoltre presentati i risultati dello studio condotto sui dati di Pedianet, una rete italiana di pediatri di libera scelta, sull'efficacia del vaccino anti-varicella.

Infine, il volume include un'analisi delle segnalazioni di potenziali reazioni avverse da antimicrobici, basata sulla banca dati EudraVigilance, e uno studio sulle emissioni di gas climalteranti associate all'uso di anestetici alogenati, basata su dati farmaceutici italiani ed europei.

Come di consueto, il Rapporto mantiene un formato sintetico ed efficace: ogni studio è strutturato attorno a una coppia domanda-risposta, con approfondimenti per chi desidera comprendere il contesto e la metodologia adottata. Per una consultazione rapida, tutte le coppie domanda-risposta sono raccolte nel "Documento in sintesi".

Rosa Gini, Fabio Voller
Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

PROLOGO: LE METODOLOGIE SVILUPPATE E PROMOSSE DA ARS TOSCANA

Mentre aspettiamo che, a livello ministeriale prima e di Conferenza Stato-Regioni poi, sia affrontata in modo risolutivo la questione dell'utilizzo delle banche dati sanitarie e delle regole che ne sovrintendono l'interconnessione, in questi ultimi anni il settore di Farmacoepidemiologia dell'Agenzia regionale di Sanità della Toscana ha continuato a operare attivamente, supportando dal punto di vista metodologico gruppi di ricerca internazionali che, attraverso consorzi, lavorano per produrre evidenze post-marketing sull'uso dei farmaci.

In questo rapporto, come di consueto, presentiamo una lista di quesiti rilevanti dal punto di vista regolatorio, clinico e di sanità pubblica, e le risposte ottenute sia dal nostro gruppo di ricerca sia da altri gruppi con cui collaboriamo. Tali risposte si basano sull'analisi di banche dati esistenti, condotta attraverso metodologie avanzate e complesse.

Il gruppo di Farmacoepidemiologia di ARS Toscana partecipa inoltre in modo estremamente attivo al miglioramento di queste metodologie. In questo prologo vogliamo quindi descrivere i nostri contributi metodologici più significativi.

Codice di condotta

In Europa l'Agenzia europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA) autorizza i farmaci al commercio e fa in modo che le nuove informazioni emerse dagli studi di farmaco epidemiologia diano luogo a decisioni coerenti con l'interesse della salute pubblica, per esempio l'inclusione di avvertenze specifiche nel foglietto illustrativo. Gli studi di farmaco epidemiologia sono condotti da istituti di ricerca pubblici (per esempio il nostro gruppo in ARS Toscana) oppure privati, e, anche quando sono condotti su mandato dell'EMA, sono frequentemente finanziati dalle stesse aziende farmaceutiche che producono il farmaco o vaccino studiato. Questo crea la necessità di salvaguardare l'indipendenza scientifica dei ricercatori e di garantire la trasparenza nella conduzione degli studi, per evitare che gli interessi dei finanziatori ne condizionino le conclusioni. Nel 2008 l'EMA ha promosso la nascita della Rete europea dei Centri di Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza (*European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, ENCePP), che mette insieme le competenze dei centri accademici e degli istituti di ricerca privati che conducono studi di farmaco epidemiologia. Da quasi vent'anni ENCePP crea e aggiorna linee guida metodologiche ed etiche sulla conduzione degli studi.

Da quasi dieci anni ARS Toscana ha la responsabilità del gruppo di lavoro di ENCePP sull'indipendenza scientifica e la trasparenza. In particolare è responsabile del continuo aggiornamento del Codice di condotta ENCePP [1], un documento che stabilisce le regole per garantire che gli studi siano condotti in modo indipendente e trasparente, anche quando sono finanziati da organizzazioni che hanno interessi commerciali, finanziari o istituzionali nei prodotti studiati.

Nel 2024 ARS Toscana ha avviato in collaborazione con ENCePP una serie di podcast, *Conduct your study*, in cui le questioni relative all'indipendenza scientifica negli studi di farmacoepidemiologia sono discusse con esperti internazionali. La serie è disponibile sulla piattaforma Spotify dell'Agenzia. [2]

Diversità dei dati

La decisione regolatoria è basata anzitutto sui risultati di studi sperimentali, ovvero gli studi clinici randomizzati. Tuttavia le evidenze basate su studi osservazionali basati sul riutilizzo di dati esistenti, la cosiddetta *Real World Evidence*, RWE, basata sui *Real World Data*, RWD, interviene sempre di più non solo nelle decisioni riguardanti il periodo post-marketing, ma anche quelle riguardanti l'estensione di indicazioni di prodotti sul mercato.

Il riutilizzo di RWD può produrre evidenze fortemente distorte, se non è condotto in modo metodologicamente solido. In particolare si generano distorsioni molto pericolose se non si tiene conto di come i RWD sono generati.

ARS Toscana, grazie alla sua forte vicinanza con il territorio toscano, ha una profonda conoscenza di come il dato viene generato nel suo sistema sanitario. Grazie a questa straordinaria competenza, il nostro gruppo ha guidato un importante studio, chiamato DIVERSE [3], che ha stabilito nove dimensioni che devono essere descritte chiaramente in ogni studio basato sui RWD: il tipo di *centro di ricerca* che accede alla sorgente di dati (nel nostro caso: ARS Toscana), *l'organizzazione che genera* la sorgente di dati (nel nostro caso: il sistema sanitario toscano), *la popolazione inclusa* nella sorgente di dati (nel nostro caso: i residenti in Toscana), *le azioni che generano record* nella sorgente di dati (nel nostro caso: iscrizione al medico di base, ospedalizzazioni, accessi al pronto soccorso, erogazioni di farmaci, parto, esenzioni per patologia, vaccinazioni, erogazioni di analisi diagnostiche, erogazioni di visite specialistiche, decesso), *i contenuti registrati* nella sorgente di dati (nel nostro caso: diagnosi ospedaliere, di pronto soccorso, di esenzione e di causa di morte; codice del farmaco erogato; tipo di test diagnostico; specialità della visita; notizie sul parto, sulla gravidanza e sul neonato; vaccino somministrato); *modello di dati* (nel nostro

caso: stabilito dai Ministeri o dalla Regione Toscana); *tempi di generazione* dei dati nella sorgente di dati (nel nostro caso: dati disponibili dai primi anni Duemila, e resi disponibili ad ARS Toscana con un ritardo di pochi mesi); *qualità dei dati* (nel nostro caso: gestita da sistemi di controllo gestiti dalla Direzione Salute); *caratteristiche del sistema sanitario* (nel nostro caso: un sistema sanitario universale, sostenuto dalla tassazione, e con il medico di base).

Lo studio è stato incluso nella lista delle dieci pubblicazioni più importanti per supportare la trasparenza e la riproducibilità in farmacoepidemiologia [4].

Metadati per descrivere la diversità dei dati

Catturare la diversità dei dati con appositi *metadati* è una sfida metodologica in cui il nostro gruppo è in prima fila. Abbiamo pubblicato nel 2024 un articolo e un editoriale a conclusione del progetto MINERVA, che abbiamo condotto per consigliare all'EMA come rappresentare le sorgenti di dati nel suo nuovo Catalogo. [5,6]

Validazione

La conoscenza profonda dei dati consente al nostro gruppo di apprezzare l'importanza della validazione delle variabili incluse negli studi. È apparsa pochi mesi fa sulla prestigiosa rivista «American Journal of Epidemiology» un nostro articolo che introduce una metodologia innovativa per ridurre la sottostima dell'occorrenza di eventi avversi nella popolazione [7]. La metodologia è particolarmente importante per migliorare la stima della differenza tra i rischi sperimentati da chi è esposto ai farmaci/vaccini e chi non lo è, una misura molto importante nelle decisioni regolatorie e di sanità pubblica.

Il nostro gruppo sta già conducendo con l'Università di Firenze e l'Ospedale di Careggi due studi applicati in cui testare la nuova metodologia: lo studio VALIDA, in collaborazione con l'Università della Danimarca del Sud, e lo studio SeValid, in collaborazione con l'associazione internazionale *Vaccine monitoring Collaboration for Europe* (VAC4EU). Grazie a questi studi sarà possibile ridurre la sottostima di eventi avversi di salute mentale (VALIDA) e di natura cardiologica (SeValid). Questi studi dimostreranno nella pratica l'utilità della metodologia e ne promuoveranno un'applicazione diffusa, producendo quindi un miglioramento delle decisioni regolatorie e di sanità pubblica.

Gravidanza

Un caso importante in cui la scarsa conoscenza dei dati rischia di produrre risultati distorti è quello delle gravidanze. Condurre studi su uso e sicurezza dei farmaci in

gravidenza richiede una costruzione attenta della lista delle gravidanze, per evitare di escludere quelle gravidanze che sono terminate prematuramente, a causa per esempio di aborti spontanei, o di interruzioni di gravidanza che possono essere dovute a malformazioni. Il nostro gruppo, in collaborazione con l'università di Firenze, e all'interno del progetto europeo IMI-ConcePTION, ha sviluppato un algoritmo generale che può essere configurato a qualsiasi sorgente di dati, e che cattura il maggior numero possibile di gravidanza. In un importante studio per l'EMA si è verificato che senza il nostro algoritmo le gravidanze esposte ai retinoidi orali, farmaci con un noto potenziale teratogeno, sarebbero sottostimate almeno del 50%: questo renderebbe meno evidente l'urgenza di prevenire con maggiore efficacia le gravidanze nelle donne trattate con questi farmaci. [8]

Programmazione open source

Un'altra declinazione della trasparenza su cui il nostro gruppo si spende a livello internazionale è quello della condivisione open source dei programmi sviluppati per condurre gli studi. Abbiamo partecipato a una recente revisione che ha esaminato quasi 1000 studi, trovando che meno del 7% di essi condivideva il programma, in applicazione dei principi FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*) [9]. La pubblicazione contiene 6 raccomandazioni, cui il nostro gruppo si attiene regolarmente. In particolare i programmi dei nostri studi sono disponibili sulla piattaforma GitHub di ARS o di VAC4EU.

Metodologia di classificazione della Dose definita giornaliera

Dal 1996, l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) ha supportato e promosso la metodologia di classificazione Anatomica terapeutica chimica (ATC) e Dose definita giornaliera (DDD, dall'inglese *Defined Daily Dose*) come strumento standard globale per monitorare l'utilizzo dei medicinali.

Al fine di ridurre al minimo la variabilità con cui questo standard viene implementato, l'OMS raccomanda che ogni nazione identifichi un unico centro di riferimento responsabile di collegare il dizionario delle confezioni di prodotti medicinali autorizzati a livello nazionale con l'indice ATC/DDD più aggiornato, e di calcolare correttamente il numero di DDD per confezione.

Dal 2023 il nostro gruppo guida il progetto EMMA - Esposizione ai medicinali misurata utilizzando il sistema di classificazione ATC/DDD (dall'inglese *Exposure to Medications Measured using the ATC/DDD classification system*). Il risultato atteso da questo progetto di ricerca, che coinvolge attualmente circa 30 ricercatori provenienti da oltre 20 istituzioni in tutto il mondo, è quello di promuovere ulteriormente l'armonizzazione dell'applicazione e dell'uso dello standard ATC/DDD tra i vari paesi, facilitando così la ricerca in ambito di farmacoutilizzazione a livello globale.

Reti di centri di ricerca e società scientifiche

Abbiamo già menzionato ENCePP e VAC4EU. Il nostro gruppo è attivo anche in altre reti internazionali: la rete *European Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (EU PE&PV), che è titolare di contratti-quadro con EMA per la partecipazione ai bandi pubblici di ricerca dell'Agenzia, e il consorzio SIGMA, attivo nella conduzione di studio post-autorizzativi su prodotti medicinali. In questo volume riportiamo molti studi condotti all'interno di queste reti.

Inoltre il nostro gruppo è attivo nella società scientifica italiana AIE (Associazione italiana di Epidemiologia), nella società europea EuroDURG, e nella società internazionale ISPE (*International Society for Pharmacoepidemiology*), promuovendo attività e ricoprendo cariche sociali.

Animiamo da quasi 10 anni il "Journal Club di Farmacoepidemiologia", un appuntamento mensile in cui la vivace comunità di farmacoepidemiologi italiani si incontra per discutere di studi e metodologie.

Verso lo *European Health Data Space*

Nel 2025 ha avuto luogo l'approvazione definitiva del regolamento europeo dello *European Health Data Space* (EHDS). L'EHDS fornirà ai ricercatori l'accesso a dati sanitari anonimizzati e sicuri, consentendo loro di sfruttare il vasto potenziale offerto per informare la ricerca scientifica, e la decisione sanitaria. Grazie alla nostra riconosciuta competenza, il nostro gruppo partecipa ai gruppi di lavoro tecnici che sono attivi per generare gli standard che guideranno la circolazione di dati e metadati.

Riferimenti bibliografici

- [1] 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.
- [2] ARS Toscana. Conduct Your Study: un podcast sulla trasparenza e l'indipendenza scientifica nella generazione di evidenze sulla sicurezza di farmaci e vaccini. News ARS Toscana. <https://www.ars.toscana.it/news-ns/5165-conduct-your-study-un-podcast-su-trasparenza-e-indipendenza-scientifica-nella-generazione-di-evidenze-sulla-sicurezza-di-farmaci-e-vaccini.html>
- [3] Gini R, Pajouheshnia R, Gardarsdottir H, Bennett D, Li L, Gulea C, et al. Describing diversity of real world data sources in pharmacoepidemiologic studies: The DIVERSE scoping review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2024;33(5):e5787.
- [4] Pottegård A. Ten Must-Read Papers on Transparency and Reproducibility in Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2025;34(3):e70119.
- [5] Gini R, Pajouheshnia R, Gutierrez L, Swertz MA, Hyde E, Sturkenboom M, et al. Metadata for Data Discoverability and Study Replicability in Observational Studies (MINERVA): Lessons Learnt From the MINERVA Project in Europe. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2024;33(8):e5884.
- [6] Pajouheshnia R, Gini R, Gutierrez L, Swertz MA, Hyde E, Sturkenboom M, et al. Metadata for Data Discoverability and Study Replicability in Observational Studies (MINERVA): Development and Pilot of a Metadata List and Catalogue in Europe. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2024;33(8):e5871.
- [7] Limoncella G, Grilli L, Dreassi E, Rampichini C, Platt R, Gini R. Addressing bias due to measurement error of an outcome with unknown sensitivity in database epidemiological studies. *American Journal of Epidemiology*. 2024 Oct 29;kwae423.
- [8] Durán CE, Riera-Arnau J, Abtahi S, Pajouheshnia R, Hoxhaj V, Gamba M, et al. Impact of the 2018 revised Pregnancy Prevention Programme by the European Medicines Agency on the use of oral retinoids in females of childbearing age in Denmark, Italy, Netherlands, and Spain: an interrupted time series analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1207976.
- [9] Tazare J, Wang SV, Gini R, Prieto-Alhambra D, Arlett P, Morales Leaver DR, et al. Sharing Is Caring? International Society for Pharmacoepidemiology Review and Recommendations for Sharing Programming Code. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2024;33(9):e5856.

IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE

SEZIONE 1: STUDI CONDOTTI SULLA POPOLAZIONE ITALIANA

Impatto delle linee guida toscane sull'utilizzo di andexanet alfa circa mortalità ed eventi tromboembolici successivi a emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban

Qual è stato l'impatto dell'introduzione delle linee guida regionali per l'utilizzo di andexanet alfa sulla mortalità ed eventi tromboembolici a seguito di emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban in Regione Toscana?

Dalla valutazione complessiva dei risultati di questo studio descrittivo ecologico non si osserva un segnale di aumentata mortalità né di aumentata frequenza di eventi tromboembolici nei pazienti con sanguinamento grave in trattamento con rivaroxaban o apixaban successivamente all'introduzione delle Linee guida regionali sull'utilizzo di andexanet alfa. Queste evidenze forniscono una rassicurazione circa l'impatto delle Linee Guida regionali che, pur riducendo il consumo complessivo di andexanet alfa e restringendo l'utilizzo ad una casistica selezionata, non appaiono aver avuto un impatto negativo sugli esiti considerati.

Nel condurre questo studio abbiamo inoltre osservato un risultato contrario alle aspettative: nel periodo immediatamente successivo l'introduzione di andexanet alfa in Toscana e precedente l'implementazione delle linee guida regionali, la frequenza di mortalità ed eventi tromboembolici a 30 giorni è risultata più alta rispetto al periodo pre-COVID-19. Questo risultato va però interpretato con cautela, considerando che l'andamento temporale sia della mortalità sia della frequenza di eventi tromboembolici a 30 giorni dall'evento emorragico è apparso fortemente influenzati dalle concomitanti ondate epidemiche da COVID-19. Queste ultime hanno interessato sia il periodo di restrizioni associate all'emergenza sanitaria sia quello immediatamente successivo, come anche il periodo corrispondente all'inizio dell'utilizzo dell'antidoto precedente l'introduzione delle Linee guida regionali.

Un servizio di *deprescribing* e *medication review* negli anziani in politerapia: figure e strumenti di un progetto pilota nella medicina territoriale

Quali figure e strumenti risultano utili per avviare un servizio di medication review e deprescribing nell'ambito della medicina territoriale?

La multidisciplinarietà è un aspetto fondamentale alla base della selezione delle figure e degli strumenti utili per l'avvio di un servizio di *Medication Review and DePrescribing* (MRDP) nell'ambito della medicina territoriale. In particolare, sono richieste competenze trasversali per lo sviluppo di materiali basati su evidenze scientifiche e documenti di riferimento tecnico/regolatorio necessari per la formazione dei medici di Medicina generale (MMG). Questi materiali si focalizzano su specifiche aree terapeutiche ad alta priorità scelte dalla collaborazione di tutte le realtà che prendono parte al servizio, inclusi i Distretti sanitari e gli stessi MMG che ne fanno parte. I materiali prodotti vengono presentati ai MMG durante eventi di formazione ad hoc. Parallelamente, vengono rintracciati gli assistiti appartenenti ad una delle aree terapeutiche ad alta priorità e che potrebbero quindi beneficiare dell'attività di MRDP. Tali assistiti costituiscono delle liste sottoposte ai MMG coinvolti dell'attività di MRDP, attività coadiuvata da un "facilitatore" non medico, il quale effettua periodicamente visite informative e di supporto ai MMG. La stima delle popolazioni target, che potrebbe ad esempio riguardare i pazienti utilizzatori di statine in prevenzione primaria trattati in politerapia, facilita l'implementazione dell'attività di MRDP da parte dei MMG, alleggerendo il loro carico di lavoro. In questo modo i MMG possono facilmente individuare tra i propri assistiti quelli a maggior rischio per ciascuna area terapeutica selezionata e quindi valutare, caso per caso, se vi sia o meno la necessità di rimodulare l'attuale piano terapeutico sulla base delle informazioni fornite. In ultimo, tramite l'impiego degli strumenti di A&F, è possibile migliorare la qualità delle terapie farmacologiche erogate ai pazienti anziani in politerapia, andando a monitorare, tramite l'utilizzo di specifici indicatori di performance, l'attività dei MMG appartenenti ai Distretti coinvolti, e restituendo loro i risultati ottenuti.

Stima dell'efficacia del vaccino anti-varicella in bambini <14 anni in un'area con un'alta copertura vaccinale dal 2004 al 2022: una analisi con il database Pedianet

Qual è l'efficacia del vaccino contro la varicella nei bambini?

I risultati dello studio indicano che il vaccino contro la varicella è efficace nel prevenire la malattia nei bambini. L'efficacia di una dose di vaccino varia dal 91% nei bambini di 5-6 anni al 49% nei bambini di 7-13 anni. L'efficacia di due dosi è del 98% nei bambini di 5-6 anni e dell'89% nei bambini di 7-13 anni. Dopo sei anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella è del 10,7% nei non vaccinati, del 2,5% nei vaccinati con una dose e dello 0,4% nei vaccinati con due dosi. Questi risultati supportano l'importanza della vaccinazione universale contro la varicella nell'infanzia per ridurre l'incidenza della malattia e le sue complicazioni.

L'intensità delle cure nel fine vita dei pazienti oncologici

Qual è il livello di intensità delle cure erogate ai pazienti oncologici nella fase di fine vita?

Il presente studio fornisce evidenze preliminari sulle modalità di assistenza e sulle terapie impiegate nella fase di fine vita. I risultati indicano che la gestione dei pazienti oncologici nella regione Lazio è ancora prevalentemente ospedale-centrica, con un ricorso relativamente basso all'hospice e, al contrario, un'alta percentuale di ricoveri, accessi in PS negli ultimi giorni di vita e decessi in ambiente ospedaliero.

Per quanto riguarda le terapie erogate, emerge un utilizzo non trascurabile della chemioterapia nelle fasi finali della malattia, un aspetto che merita ulteriori approfondimenti. L'analisi dei farmaci prescritti per il trattamento dei sintomi e delle patologie croniche concomitanti evidenzia un orientamento verso il controllo del dolore e della fatica; tuttavia, il ricorso agli oppioidi rimane limitato a solo un terzo della coorte e apparentemente solo un terzo di chi riceve oppioidi fa un uso combinato di SAO e LAO. Inoltre, le variazioni nelle prevalenze d'uso degli antidiabetici suggeriscono un possibile switch da formulazioni orali a parenterali.

Nel complesso, questo studio offre spunti rilevanti per individuare aree di miglioramento nella gestione dei pazienti con tumore solido in una fase particolarmente delicata, sia per il paziente che per i suoi familiari.

Di particolare interesse potrebbe essere il confronto degli indicatori presentati con quelli calcolati in altre regioni italiane o a livello nazionale. Questo permetterebbe di comprendere se i segnali emersi siano specifici della Regione Lazio o se si riscontrino anche su scala più ampia. Inoltre, un confronto interregionale potrebbe evidenziare eventuali differenze legate agli assetti organizzativi dei sistemi sanitari regionali, offrendo spunti per identificare modelli assistenziali più efficaci e potenzialmente applicabili anche in altri contesti.

Impatto indiretto del COVID-19 sull'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica: conseguenze a lungo termine

Qual è stato l'impatto indiretto della COVID-19 a lungo termine nell'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica?

Lo studio ha evidenziato una riduzione significativa dell'uso di antibiotici durante il periodo pandemico, attribuibile alla minore circolazione di agenti patogeni dovuta alle misure di distanziamento sociale e all'uso di mascherine. Tuttavia, nel periodo post-pandemico è stato registrato un aumento importante della prevalenza d'uso di farmaci utilizzati per il trattamento di infezioni respiratorie, suggerendo una loro

maggior frequenza e complessità di gestione rispetto al periodo pre-pandemico. Tale fenomeno, può essere attribuito all'indebolimento del sistema immunitario e alla recrudescenza di virus e batteri respiratori più aggressivi che potrebbe aver reso la popolazione pediatrica maggiormente suscettibile alle infezioni. Tuttavia, non si può escludere che l'uso di alcuni questi farmaci sia in parte riconducibile anche al loro impiego nel trattamento dell'infezione da COVID-19, come suggerito dalla letteratura. Indipendentemente dall'impatto diretto o indiretto della pandemia, l'aumento osservato, in molti casi, potrebbe aver portato anche a una crescita delle terapie inappropriate, come l'uso di antibiotici in caso di infezioni virali o di cortisonici inalatori nelle flogosi delle prime vie respiratorie nei bambini. L'inappropriatezza prescrittiva è un elemento da non sottovalutare, visto l'impatto che può avere sia a livello individuale, compromettendo la gestione ottimale delle patologie, sia a livello globale, contribuendo al fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

L'analisi delle prescrizioni di farmaci per i disturbi neuropsichiatrici mette in luce, in linea con quanto riportato dalla letteratura nazionale e internazionale, un incremento significativo nell'uso di tali farmaci, verosimilmente legato al trattamento dei problemi di salute mentale negli adolescenti emersi nel corso della pandemia. Di particolare rilievo è l'impatto osservato nella popolazione femminile di età 14-17, per la quale è stato registrato un aumento sia nell'uso di farmaci, sia nell'accesso alle risorse sanitarie per il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici.

Nel complesso, i cambiamenti indotti dalla pandemia hanno avuto un impatto duraturo sui modelli di prescrizione farmacologica pediatrica. Alla luce di ciò, risulta necessario monitorare attentamente le conseguenze di tali cambiamenti a lungo termine, al fine di identificare possibili complicazioni in una fase precoce e di garantire una gestione adeguata delle terapie. Studi futuri dovrebbero focalizzarsi sull'ottimizzazione delle strategie terapeutiche, non solo per rispondere alle necessità della popolazione pediatrica post-pandemia, ma anche per migliorare la gestione di interventi preventivi e terapeutici in contesti emergenziali.

Misure di restrizione applicate durante la pandemia SARS-CoV-2 e impatto sulla salute mentale dei giovani in termini di accesso ai servizi e utilizzo dei farmaci antipsicotici e antidepressivi

Le misure di restrizione applicate durante la pandemia da COVID-19 hanno influenzato la salute mentale della popolazione minorenni?

Sulla base dell'analisi condotta si può evincere che a seguito dell'introduzione del primo lockdown si è assistito ad una riduzione dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi e antipsicotici nonché ad una rapida riduzione di accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche nella popolazione minorenni.

Inoltre, per quanto concerne l'utilizzo dei farmaci antidepressivi e antipsicotici il periodo post-primario lockdown ed i periodi successivi sono stati caratterizzati da un aumento continuo dell'incidenza d'uso di tali farmaci. Al contrario nelle settimane successive all'introduzione del primo lockdown si è assistito ad un graduale aumento dell'accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche che ha raggiunto un plateau nel periodo post-primario lockdown e che non ha evidenziato variazioni statisticamente significative nei periodi successivi.

Tali dati si uniscono a quelli esistenti in letteratura sulla popolazione adulta e sottolineano come il primo lockdown abbia impattato negativamente anche la salute mentale dei più giovani. I risultati suggeriscono altresì che il secondo lockdown abbia contribuito ad esacerbare tale fenomeno nella popolazione studiata. Le evidenze sui farmaci unite a quelle sugli accessi in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche ci consentono di supporre che, nei periodi successivi al primo lockdown, la diagnosi e cura di tali patologie avvenisse prevalentemente sul territorio/privatamente e che probabilmente i soggetti venivano trattati sin dalle fasi precoci della malattia riducendo di fatto l'accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per eventi acuti e gravi. Inoltre, la riduzione degli accessi in PS/ospedalizzazioni potrebbe dipendere in parte anche dalla paura della popolazione di contagiarsi con il virus SARS-CoV-2 che ha avuto come conseguenza un uso di tali servizi solo da parte dei soggetti che presentavano un evento grave.

I risultati del presente studio sottolineano come la salute mentale dei giovani sia stata negativamente impattata dalla pandemia e come le diverse ondate SARS-CoV-2 abbiano in qualche modo esacerbato il fenomeno. Questo porta ad interrogarsi sull'effetto di nuove ondate pandemiche o di nuovi fenomeni catastrofici su tale popolazione. In tale contesto, sarebbe auspicabile condurre nuovi studi per valutare come tale fenomeno abbia impattato ed impatterà sulla qualità di vita, sull'utilizzo di terapie psichiatriche e dei servizi psichiatrici nel corso della vita di tale fascia della popolazione. Inoltre, si rendono necessari nuovi studi per valutare i pattern di trattamento con farmaci antidepressivi e antipsicotici dei soggetti che iniziavano una terapia durante il periodo pandemico in modo da evidenziare eventuali differenze con quanto accadeva nel periodo pre-pandemico. Tali dati potrebbero essere utilizzati per introdurre politiche sanitarie volte a migliorare la salute mentale dei giovani.

Analisi delle traiettorie terapeutiche dei farmaci biologici nella psoriasi moderata-severa come indicatori dell'efficacia clinica

Quali sono i principali pattern di terapia nel trattamento della psoriasi moderata-severa e come possono fornire indicazioni utili riguardo al profilo beneficio-rischio dei diversi farmaci biologici?

L'utilizzo dei farmaci osservato nello studio risulta conforme alle linee guida regionali, italiane ed europee. Infatti, i primi trattamenti sistemici consistono nella quasi totalità dei casi (95%) in un farmaco tradizionale e, per le sequenze terapeutiche che prevedono più farmaci, la sequenza più comune coinvolge un antiTNF- α come primo trattamento.

La traiettoria terapeutica più frequente dall'inizio del farmaco biologico è rappresentata dalla monoterapia con secukinumab (antiIL-17). La prescrizione di antiIL-17 si attribuisce a una condizione di psoriasi grave (PASI > 10), tuttavia l'interpretazione di tale risultato è limitata dall' assenza in cartella clinica del valore dell'indicatore di malattia.

L'età è una delle variabili che influenza le traiettorie di trattamento. Nei pazienti più anziani la sequenza terapeutica tende ad essere più uniforme. Questo risultato potrebbe essere influenzato dalla maggiore incidenza di patologie metaboliche e cardiovascolari in questa fascia di età.

Indipendentemente dalla posizione nella sequenza di scelta, ustekinumab (antiIL-12/23), si è dimostrato il trattamento più duraturo, facendo emergere caratteristiche di efficacia, sicurezza e utilità nel contesto reale. In conclusione, questo risultato suggerisce di riconsiderare le opzioni terapeutiche per la psoriasi moderata-severa, orientandosi verso questa classe farmacologica, soprattutto per pazienti con una storia clinica complessa, come resistenza a diversi trattamenti o la presenza di altre diagnosi concomitanti.

Traiettorie di aderenza ai farmaci biologici nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali: uno studio multiregionale del progetto VALORE

Quali sono i comportamenti nel tempo, in termini di aderenza al trattamento con farmaci biologici, nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in Italia? Quali sono le caratteristiche associate a tali comportamenti?

Abbiamo osservato tre diversi pattern di aderenza ai biologici per MICI nei primi tre anni di utilizzo in una coorte di nuovi utilizzatori in Italia. La maggior parte ha mostrato un'aderenza media subottimale nei tre anni di follow-up, con valori pari a circa il 70%. Un quinto della coorte mostra un'aderenza perfetta, mentre un terzo una riduzione durante il periodo di osservazione fino a un livello di circa il 20%. Il sesso femminile, avere più di 65 anni e iniziare il trattamento con originator, sono risultati predittori di bassa aderenza. Sono risultati invece predittori di alta aderenza l'uso di anticoagulanti e farmaci per l'ulcera peptica e una diagnosi di spondilite nell'anno precedente la data indice, che possono essere proxy di maggiore costanza da parte del paziente nel contatto con il sistema sanitario.

Farmacoutilizzazione di farmaci biologici in pazienti anziani affetti da malattie infiammatorie immuno-mediate croniche in Italia

Quale è stato l'utilizzo di farmaci biologici nei pazienti anziani per il trattamento delle malattie infiammatorie immuno-mediate croniche in Italia dal 2010 al 2022?

Questo ampio studio di coorte condotto su oltre 25.000 pazienti italiani anziani con IMID ha documentato un aumento di circa 6 volte dell'uso di terapie biologiche negli anni 2010-2022. Il tasso complessivo di persistenza del trattamento con farmaco biologico tra i pazienti di età ≥ 65 anni a un anno è stato del 50%. La polifarmacoterapia e un'età più avanzata erano generalmente associate a un rischio maggiore di interruzione del trattamento ad un anno. Risulta quindi necessario condurre studi osservazionali su larga scala per indagare il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nel mondo reale, soprattutto per i pazienti molto anziani, che di solito non sono inclusi in studi clinici randomizzati.

Farmacoutilizzazione nei pazienti diabetici di tipo 2 nella Regione Veneto ed impatto della nota 100: focus sui new users

Con quale farmaco iniziano la terapia i pazienti con Diabete mellito di tipo 2?

Nel periodo 2020-2024, tra tutti i diabetici di tipo II new users, la Metformina rimane il farmaco di prima scelta, ma viene prescritta sempre meno, a vantaggio dei farmaci inibitori del trasportatore 2 legato al sodio-glucosio (SGLT2i). In presenza di comorbidità o complicanze, soprattutto cardiache, si prediligono i nuovi farmaci SGLT2i, arrivando nel 2024 ad essere la terapia iniziale più utilizzata. Per i pazienti con nefropatia cronica aumenta l'uso dei farmaci SGLT2 e inibitori della dipeptidilpeptidasi-4 (DPP4i). Nei cinque anni considerati aumenta lievemente l'utilizzo dei farmaci agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1-RA), rimanendo sempre una scelta marginale tra le terapie iniziali ai pazienti con pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica o con insufficienza cardiaca o malattia renale cronica.

SEZIONE 2: STUDI CONDOTTI SULLA POPOLAZIONE EUROPEA

Rischio di trombosi con trombocitopenia a seguito di vaccinazione con vaccino anti-COVID-19 AZD1222: evidenze dal Report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo

Quali prove sono disponibili ad oggi sull'associazione tra eventi trombotici con trombocitopenia e il vaccino COVID-19 AZD1222? Queste prove confermano le evidenze prodotte a marzo 2021 che hanno supportato la raccomandazione di limitarne la vaccinazione alle persone di età pari o superiore a 60 anni?

Le evidenze che emergono dal report finale dello studio risultano in linea con le evidenze della letteratura, e indicano un potenziale aumento del rischio di TTS in seguito alla vaccinazione con AZD1222. Questo rischio è stato segnalato più frequentemente tra i gruppi di età inferiore ai 60 anni e dopo la prima dose. Tuttavia, è necessario riconoscere un certo grado di incertezza a causa delle possibili limitazioni, inclusi gli effetti delle restrizioni sulla somministrazione del vaccino AZD1222.

Per sua natura, questo rapporto considera esclusivamente i rischi e non i benefici del vaccino.

I risultati intermedi di questo studio sono stati discussi nella riunione del comitato responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Le evidenze generate a marzo 2021 non sono smentite da questo rapporto, e la decisione di limitare la vaccinazione alla popolazione più anziana continua a essere supportata.

Profilo di sicurezza del vaccino anti-COVID-19 AZD1222: evidenze dal Report Finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo

Sulla base delle evidenze presentate nel report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo del vaccino anti-COVID-19 AZD1222, quali rischi potrebbe aver comportato la vaccinazione con tale vaccino rispetto alla non vaccinazione?

Nel periodo compreso tra 1 e 42 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di trombocitopenia, trombocitopenia senza trombosi (venosa), trombocitopenia con associato sanguinamento, cardiomiopatia da stress, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, sindrome di Guillain-Barré e paralisi di Bell. Nel periodo compreso tra 0 e 2 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di anafilassi. Nel periodo compreso tra 1 e 365 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile

aumento del rischio di eritema multiforme. Complessivamente, il possibile aumento del rischio per ciascun evento è stato inferiore a 33 casi aggiuntivi per 1.000.000 di persone vaccinate, con l'eccezione di 260 casi aggiuntivi per 1.000.000 di soggetti vaccinati osservati in una fonte di dato per trombocitopenia e trombocitopenia senza trombosì (venosa).

A causa della sua natura, questo rapporto discute esclusivamente i rischi, senza considerare i benefici del vaccino.

Se i dati ARS fossero stati inclusi nel rapporto, ciò avrebbe ulteriormente migliorato la diversità dei dati considerati e avrebbe arricchito ulteriormente la discussione dei risultati.

Durante la campagna di vaccinazione contro il COVID-19, era già stato istituito un monitoraggio rapido del rischio, a cui ARS Toscana ha contribuito. Lo studio che presentiamo in questo capitolo fornisce una valutazione più complessa rispetto a quella prodotta durante la campagna di vaccinazione. Inoltre, risultati intermedi di questo studio sono stati discussi nella riunione del comitato responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali quando il vaccino AZD1222 era ancora in commercio.

Grazie a questo studio, in futuro, una valutazione complessa simile potrà essere integrata nella generazione rapida di evidenze, per guidare le decisioni regolatorie durante la campagna vaccinale.

Potenziati segnali di reazioni avverse persistenti di tipo gustativo, olfattivo e uditivo riportate per gli antimicrobici: analisi di disproporzione condotta nella banca dati EudraVigilance

Le reazioni avverse che definiscono alterazioni dell'udito, del gusto e dell'olfatto per i farmaci antibiotici sono segnalate più frequentemente come "persistenti" rispetto ad altre reazioni avverse di questa classe di farmaci? Ci sono farmaci o sottoclassi di antibiotici per cui le alterazioni di udito, gusto e olfatto sono segnalate più frequentemente come "persistenti" rispetto alla intera classe degli antibiotici?

Le sospette reazioni gustative, olfattive e uditive vengono frequentemente segnalate con esiti non risolti per l'intera classe gli antibiotici sistemici, e ciò può essere probabilmente interpretato come una difficoltà oggettiva nel valutare un miglioramento dei sintomi da parte del paziente, e probabilmente si verifica anche per altre classi di farmaci. Questa frequenza elevata di eventi non risolti può essere utilizzata come standard per evidenziare frequenze anomale per i singoli farmaci appartenenti alla stessa classe. In questa situazione, una frequenza di segnalazioni significativamente più alta per farmaci specifici non può essere spiegata solo con la difficoltà nell'apprezzare un miglioramento e

pertanto rappresenta un potenziale segnale da indagare in studi appropriati. Il nostro approccio di disproporzionalità ha rilevato segnali potenziali di reazioni avverse gustative, olfattive e uditive persistenti/permanenti per doxiciclina, azitromicina, claritromicina, amikacina, gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Tuttavia, la possibilità che alcune di queste reazioni siano persistenti è descritta e attesa solo per gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Si tratta di eventi inattesi in tutti gli altri casi. Considerato l'impatto sulla qualità di vita di eventi di questo tipo, ulteriori indagini sono necessarie per verificare che ci sia un rischio effettivo e, nel caso sia confermato, valutare misure di minimizzazione del rischio stesso.

Emissioni di gas climalteranti associate all'impiego di anestetici alogenati: un'analisi basata sui dati farmaceutici italiani e di altre nazioni europee

Qual è la quantità di emissioni di gas climalteranti che è causata dall'utilizzo di anestetici alogenati? Come si posiziona l'Italia rispetto ad altre nazioni europee? Questa quota differisce nelle diverse regioni italiane?

La quantità di emissioni di gas climalteranti che è causata dall'utilizzo di anestetici alogenati varia notevolmente nelle nazioni studiate, da meno di 0,5 Kg di CO₂e per abitante a più di 2 Kg di CO₂e per abitante. L'Italia è una delle nazioni con i valori di emissioni più alti, attorno a 1,5 Kg di CO₂e. Vi è inoltre una notevolissima variabilità regionale, di oltre 20 volte. Questi risultati suggeriscono che in diverse nazioni, e in particolare in Italia, le raccomandazioni per una graduale eliminazione del desflurano dalla pratica clinica non sono ancora seguite in maniera diffusa. Mentre alcuni ospedali hanno già volontariamente iniziato un processo di graduale decommissioning del desflurano, la normativa europea richiede ora che questa attività venga ampliata a tutto il sistema sanitario.

Impatto delle più recenti misure europee sulla prevenzione delle gravidanze durante il trattamento con valproato e retinoidi orali

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

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

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

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

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

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

Utilizzo di farmaci in gravidanza prima e dopo l'infezione da COVID-19 nella popolazione Europea

Qual è stato l'impatto della diagnosi di COVID-19 sul consumo di farmaci tra le donne in gravidanza?

Durante la gravidanza, l'uso di farmaci antitrombotici in donne con COVID-19 ha mostrato una notevole variabilità tra le fonti di dato. In particolare, abbiamo osservato un incremento significativo dell'uso di questi farmaci in Toscana, in Francia (soprattutto nel secondo e terzo trimestre) e nelle regioni spagnole di Valencia e Aragona. Al contrario, in Galles e Norvegia, l'aumento è stato minimo o assente. Tale differenza potrebbe essere attribuita alle diverse linee guida adottate nei vari paesi. In Spagna, ad esempio, le linee guida più permissive hanno probabilmente contribuito a un aumento consistente del consumo di farmaci antitrombotici nel corso dei trimestri di gravidanza per le donne risultate positive al COVID-19. Al contrario, nelle regioni/nazioni che avevano indicazioni più restrittive, limitando l'uso di questi farmaci ai soli casi di malattia grave, l'aumento è stato più contenuto. Per quanto riguarda l'uso di antibiotici, antivirali e corticosteroidi, non abbiamo riscontrato un aumento significativo in seguito

alla diagnosi di COVID-19. Questo suggerisce che tali farmaci non sono stati impiegati di routine nel trattamento del COVID-19 in gravidanza, probabilmente a causa di una valutazione più cauta del rapporto rischio-beneficio, in particolare per quanto riguarda i potenziali effetti avversi sul feto. In sintesi, mentre l'uso di antitrombotici è variato significativamente tra le regioni/nazioni considerate, l'impiego di altri farmaci è rimasto più uniforme, riflettendo una cautela generale nel trattamento del COVID-19 in gravidanza e la necessità di bilanciare attentamente i rischi per la madre e il feto.

Associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite: risultati dell'applicazione di quattro diversi disegni di studio *self-controlled*

*È possibile che i risultati dello studio di sicurezza post-autorizzativo sull'associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite differiscano a causa di diversi disegni di studio, in particolare a causa delle differenze tra diversi disegni *self-controlled*?*

Nel contesto della nota associazione tra alcuni dei vaccini anti-COVID-19 e la miocardite, questo studio ha testato quattro diversi disegni di studio *self-controlled* (pre-SCRI, post-SCRI, SCCS standard, SCCS esteso), che testano in modalità differenti l'assunzione che il verificarsi della miocardite non influisca sulla probabilità di una successiva vaccinazione. I quattro studi hanno prodotto risultati ampiamente comparabili. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che se l'assunzione è violata, la violazione è contenuta. Inoltre, la distribuzione dell'evento nel tempo varia in modo limitato.

Di conseguenza, si suggerisce di effettuare uno studio di simulazione di tutti e quattro i disegni per identificare quello più idoneo in vari scenari, sulla base delle caratteristiche dei fattori di confondimento e i possibili bias. Ad esempio, il disegno SCCS potrebbe offrire alcuni vantaggi rispetto allo SCRI in presenza di forti fattori di confondimento variabili nel tempo, come lo stato di infezione da SARS-CoV-2 o i trends temporali, e in caso di un numero limitato di casi, poiché i modelli potrebbero risultare più semplici da adattare. Inoltre, ricercatori che utilizzano un disegno pre-SCRI e sono preoccupati per le esposizioni evento-dipendenti potrebbero trovare utile integrare un post-SCRI, con una finestra di controllo definita dall'intervallo programmato tra le dosi, per valutare la sensibilità del disegno pre-SCRI a violazioni di questa specifica assunzione.

Valutazione dell'efficacia dei diversi schemi di vaccinazione contro il COVID-19 in adulti e bambini in 5 paesi europei

Attraverso l'uso di "real-word-data" da 6 database sanitari elettronici di 5 paesi europei, quali informazioni sulla efficacia e declino dell'immunità di diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19 primaria (1a e 2a dose) e di richiamo (3a dose) possiamo ottenere?

In generale, i nostri risultati supportano la raccomandazione delle istituzioni sanitarie di mescolare diversi marchi di vaccini per la 2a dose, in particolare per coloro che sono stati vaccinati prima con il marchio AZ, poiché non sono state riscontrate maggiori differenze di VE tra schemi di vaccinazione primaria omologhi (1a e 2a dose uguali) ed eterologhi (1a e 2a dose diverse) contro eventi gravi e non gravi. Ciò è in linea con studi clinici pubblicati in precedenza su piccola scala.

Indipendentemente dalla storia vaccinale precedente, le dosi di richiamo (3a dose) con vaccini a mRNA (Comirnaty o Spikevax) hanno offerto una chiara protezione contro eventi gravi post-infezione, sia nella popolazione adulta generale che nei soggetti più vulnerabili, aggiungendo evidenze positive per questi soggetti a rischio più elevato di COVID-19 grave, e supportando precedenti osservazioni in studi clinici per adulti.

In generale, abbiamo osservato un calo dell'immunità dopo i primi 1-6 mesi dopo la vaccinazione.

I nostri dati suggeriscono che la vaccinazione primaria completa ha protetto i bambini di 12-14 anni da ospedalizzazione dovuta al COVID-19 durante i periodi delle varianti Delta e Omicron in Spagna, compresi anche i bambini immunocompromessi.

Non sono disponibili però conclusioni chiare per i vaccinati di età tra 5-11 anni poiché non sono stati riscontrati casi gravi nel nostro studio. Pertanto, ulteriori studi più ampi e specifici sui bambini sono necessari. Oltre alle prove sui vaccini COVID-19 qui riportate, utili per la valutazione del rapporto rischio-beneficio di questi prodotti, un'interpretazione cauta di questi risultati deve essere considerata. Infatti, prima di tutto, un'ampia riduzione delle notifiche di infezione di SARS-CoV-2 durante gli ultimi mesi del 2021 è *globalmente avvenuta* a causa dell'uso spiccato di test per COVID-19 a casa. Inoltre, ci sono state differenze nella scelta della campagna vaccinale tra i paesi partecipanti a questo studio che possono avere un effetto sui risultati. Bisogna anche considerare che non è stato possibile produrre risultati esaustivi per valutare la efficacia vaccinale con sottovarianti Omicron del virus. Pertanto, stime aggiornate di efficacia del vaccino in tutte le fasce d'età sulle reinfezioni gravi post-vaccinazione sarebbero utili per avere informazioni complementari e globalmente più informative.

Studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche a cui ARS Toscana ha partecipato: ruolo di ARS e interazioni con il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA

A che tipo di studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche ARS Toscana ha partecipato? Qual è stato il contributo di ARS Toscana a questi studi? Quali sono state le interazioni tra i ricercatori degli studi e l'Agenzia Europea dei Medicinali?

A partire dal 2017 fino a febbraio 2025, l'ARS Toscana ha partecipato a 13 Post Authorisation Safety studies (PASS) e 1 Post Authorization Efficacy Study (PAES). In tutti i casi si è trattato di studi previsti nel Risk Management Plan del prodotto medicinale stabilito al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte di EMA. Tutti gli studi a cui ARS Toscana ha partecipato, finanziati come previsto dalla normativa dalla casa farmaceutica proprietaria dell'AIC del farmaco oggetto di studio, sono stati condotti in accordo al Codice di Condotta ENCePP, che garantisce la trasparenza durante tutto il processo di esecuzione dello studio e l'indipendenza scientifica dei ricercatori che ne sono responsabili. L'ARS Toscana ha contribuito a questi studi mettendo a disposizione sia i risultati ottenuti sui dati amministrativi regionali toscani, sia il proprio supporto metodologico, fino a che l'utilizzo dei dati amministrativi è stato sospeso successivamente ai provvedimenti dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, per cui il contributo di ARS si è limitato al solo supporto metodologico.

Le numerose menzioni degli studi in cui ARS Toscana ha partecipato nelle minute delle sedute del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee riguardanti sia la fase di disegno, di implementazione e di reporting dei risultati finali dello studio, dimostrano lo stretto monitoraggio da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali rispetto all'esecuzione di questi studi e la rilevanza degli stessi. Inoltre, la menzione di 4 di questi studi negli European Public Assessment Report degli stessi farmaci oggetto di studio dimostra l'importante ruolo di ARS nella generazione di evidenze utili a supportare decisioni regolatorie di livello europeo sulle condizioni di commercializzazione ed uso di questi farmaci. Ciò dimostra che ARS Toscana è un ente pubblico che fornisce un contributo fattivo ed esperto rispetto alla tutela delle garanzie di sicurezza ed efficacia dell'uso dei farmaci e dei vaccini in commercio in Europa.

SEZIONE 1

STUDI CONDOTTI SULLA POPOLAZIONE ITALIANA:

- LINEE GUIDA TOSCANE PER L'USO DI ANDEXANET ALFA
- PROGETTO PILOTA RI-MEDI
- EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-VARICELLA NEI BAMBINI
- PROFILI DI ASSISTENZA EROGATI NEL FINE VITA
- PROGETTO IMPAVID
- SALUTE MENTALE DEI GIOVANI DOPO LA PANDEMIA DA COVID-19
- TRAIETTORIE TERAPEUTICHE DEI FARMACI BIOLOGICI
- PROGETTO VALORE (1)
- PROGETTO VALORE (2)
- UTILIZZO DI FARMACI NEL DIABETE DI TIPO 2

Qual è stato l'impatto dell'introduzione delle linee guida regionali per l'utilizzo di andexanet alfa sulla mortalità ed eventi tromboembolici a seguito di emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban in Toscana?

Quali figure e strumenti risultano utili per avviare un servizio di medication review e deprescribing nell'ambito della medicina territoriale?

Qual è l'efficacia del vaccino contro la varicella nei bambini?

Qual è il livello di intensità delle cure erogate ai pazienti oncologici nella fase di fine vita?

Qual è stato l'impatto indiretto del COVID-19 a lungo termine nell'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica?

Le misure di restrizione applicate durante la pandemia da COVID-19 hanno influenzato la salute mentale della popolazione minorenni?

Quali sono i principali pattern di terapia nel trattamento della psoriasi moderata-severa e come possono fornire indicazioni utili riguardo al profilo beneficio-rischio dei diversi farmaci biologici?

Quali sono i comportamenti nel tempo, in termini di aderenza al trattamento con farmaci biologici, nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in Italia? Quali sono le caratteristiche associate a tali comportamenti?

Quale è stato l'utilizzo di farmaci biologici nei pazienti anziani per il trattamento delle malattie infiammatorie immuno-mediate croniche in Italia dal 2010 al 2022?

Con quale farmaco iniziano la terapia i pazienti con diabete mellito di tipo 2?

IMPATTO DELLE LINEE GUIDA TOSCANE SULL'UTILIZZO DI ANDEXANET ALFA CIRCA MORTALITÀ ED EVENTI TROMBOEMBOLICI SUCCESSIVI A EMORRAGIA GRAVE IN PAZIENTI TRATTATI CON APIXABAN O RIVAROXABAN

Anna Girardi, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Fabrizio Gemmi – ARS Toscana

*Ersilia Lucenteforte, Sabrina Giometto, Gianni Virgili, Rossella Marcucci, Edoardo Mannucci, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, Francesco Sera, Alfredo Vannacci, Giada Crescioli, Lorenzo Parmeggiani
Università di Firenze*

Claudio Marinai, Giulia Burchini, Stefano Grifoni – Regione Toscana

DOMANDA

Qual è stato l'impatto dell'introduzione delle linee guida regionali per l'utilizzo di andexanet alfa sulla mortalità ed eventi tromboembolici a seguito di emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban in Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nonostante i NAO, a differenza degli antagonisti della vitamina K, non necessitano di uno stretto monitoraggio terapeutico, il sanguinamento correlato all'uso di questi farmaci rappresenta ancora la causa di un numero significativo di accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni. Uno studio basato su dati di accesso ai reparti di pronto soccorso degli Stati Uniti tra il 2016 e il 2020 ha riportato circa 6 accessi al pronto soccorso per sanguinamento ogni 100 pazienti-anno trattati con NAO, dei quali circa il 50% risultava in una ospedalizzazione [1]. Studi pubblicati in letteratura hanno mostrato come il rischio di sanguinamento maggiore negli utilizzatori di NAO si aggiri intorno al 2-4% l'anno con mortalità a 30 giorni compresa tra il 7 e il 20% [3, 4].

Ad oggi sono disponibili due antidoti NAO-specifici: idarucizumab, anticorpo monoclonale in grado di legare con elevata affinità e specificità il dabigatran [5], e andexanet alfa, fattore Xa ricombinante privo di attività enzimatica in grado di sequestrare gli inibitori diretti del fattore Xa [6] e autorizzato al commercio, in Italia a partire dal 09/07/2019, per il trattamento di sanguinamenti potenzialmente fatali o incontrollati in pazienti in terapia con apixaban o rivaroxaban. Sebbene tali agenti abbiano dimostrato un'elevata efficacia nel bloccare l'attività anticoagulante dei NAO, sulla base delle evidenze disponibili non è possibile escludere che la loro somministrazione possa associarsi ad un possibile effetto protrombotico di rimbalzo [7]. In particolare

per quanto riguarda andexanet alfa, a causa dei dati di letteratura ancora limitati sulla sicurezza ed efficacia comparativa rispetto ai complessi protrombinici concentrati a 4 fattori, dell'elevato costo di acquisto da parte degli ospedali e la non rimborsabilità da parte del SSN (determina AIFA 2013/2022 08/03/2022 - GU 68 22/03/2022), a fronte della possibilità di rimborso, invece, dei più economici complessi protrombinici concentrati a 4 fattori per la stessa indicazione (determina n. 20012/2023 - GU54 4/3/2023, rimborsabilità poi sospesa con comunicato AIFA 15/09/2023 GU 221 21/09/2023), il 1 agosto 2023 la Regione Toscana ha implementato delle linee guida per l'uso appropriato di andexanet alfa. Tali Linee guida, da un lato, forniscono un supporto nel processo decisionale dei clinici riguardo l'uso appropriato del farmaco, dall'altro lato ne limitano l'utilizzo ad una casistica selezionata.

Al fine di valutare l'impatto dell'introduzione di tali Linee guida, l'Organismo Toscano del Governo Clinico (OTGC) ha richiesto all'Agenzia regionale di Sanità Toscana (ARS), in collaborazione con il dipartimento di statistica dell'Università di Firenze e il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Toscana, di condurre uno studio che avesse come obiettivo quello di descrivere l'andamento degli esiti di mortalità ed occorrenza di eventi tromboembolici a seguito di emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban prima e dopo l'introduzione delle succitate Linee guida.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere alla domanda di studio, sono stati analizzati i dati amministrativi sanitari custoditi presso ARS. Si tratta di dati pseudoanonimizzati riguardanti tutti i servizi erogati agli assistibili toscani rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La registrazione presso il servizio sanitario regionale toscano determina l'inserimento nell'anagrafe sanitaria che può essere collegata alle banche dati in cui sono registrate informazioni su specifiche tipologie di servizi sanitari rimborsati (e.g. ospedalizzazioni, erogazione di farmaci). L'uscita dall'anagrafe sanitaria è determinata invece dal decesso o dal trasferimento fuori regione.

Ai fini di questo studio, sono state utilizzate le seguenti banche dati:

- (i) Anagrafe sanitaria: contiene le informazioni demografiche (ad es., età e sesso, data dell'eventuale decesso);
- (ii) Scheda di dimissione ospedaliera (SDO): contiene date di accesso e dimissione ospedaliera, diagnosi primarie e secondarie alla dimissione e procedure eseguite durante l'ospedalizzazione codificate secondo la classificazione internazionale ICD9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification). Le diagnosi possono essere, inoltre, distinte in base alla loro esistenza o meno al momento dell'accesso in ospedale;
- (iii) Accessi al pronto soccorso (PS): contiene la data di accesso, le diagnosi e procedure codificate come ICD9-CM;

- (iv) Farmaci erogati direttamente dalle strutture (FED): contiene data di dispensazione, principio attivo e classificazione ATC dei farmaci dispensati ai pazienti sia direttamente dalle farmacie ospedaliere (erogazione diretta), sia dalle farmacie territoriali per conto dell’Azienda territoriale di competenza (distribuzione per conto), e farmaci per uso ospedaliero;
- (v) Prestazioni farmaceutiche erogate in regime di convenzione SSN (SPF): contiene data di dispensazione, principio attivo e classificazione ATC dei farmaci erogati dalle farmacie, pubbliche e private, presenti nel territorio regionale dispensati in regime di convenzione SSN;
- (vi) Farmaci erogati alle strutture (FES): contiene data di dispensazione, principio attivo e classificazione ATC dei farmaci distribuiti dalle farmacie interne delle aziende sanitarie a strutture/reparti.

Dato che nei flussi di dati amministrativi regionali la somministrazione di andexanet non è registrata a livello di paziente, è stato condotto uno studio di coorte ecologico retrospettivo. Lo studio è stato condotto nel periodo compreso tra il 01/06/2017 e il 31/03/2024. All’interno di questo periodo è stata identificata la data di inizio della disponibilità di andexanet alfa in Toscana. Per valutare il possibile impatto delle Linee guida sulle restrizioni agli spostamenti nel periodo di emergenza sanitaria dovuta alla pandemia da COVID-19, il periodo precedente l’inizio dell’utilizzo di andexanet alfa (AA) in Toscana è stato ulteriormente suddiviso in tre periodi, ovvero: prima, durante e dopo l’emergenza pandemica, mentre per valutare l’impatto delle Linee guida regionali il periodo successivo all’inizio della disponibilità di andexanet alfa è stato suddiviso in pre-Linee guida e post-Linee guida (**Tabella 1**).

Tabella 1
Descrizione dei periodi di interesse dello studio

Periodo di interesse	Durata
Periodo 1: Pre-andexanet alfa andexanet alfa non in commercio in Toscana	da 01/01/2018 a 31/08/2021
Pre-andexanet alfa pre-COVID-19 ("Pre-AA, pre-COVID-19") andexanet alfa non in commercio in Toscana, prima del periodo di emergenza da COVID-19	da 01/01/2018 a 28/02/2020
Pre-andexanet alfa, COVID-19 ("Pre-AA, COVID-19") andexanet alfa non in commercio in Toscana, durante il periodo di emergenza da COVID-19	da 01/03/2020 a 31/05/2021
Pre-andexanet alfa, post- COVID-19 ("Pre-AA, post-COVID-19") andexanet alfa non in commercio in Toscana, dopo il periodo di restrizioni per COVID-19 in Toscana	da 01/06/2021 a 31/08/2021
Periodo 2: Andexanet alfa andexanet alfa disponibile in Toscana	da 01/09/2021 al 31/03/2024
Andexanet alfa in uso prima delle Linee guida ("AA pre-LG")	da 01/09/2021 al 31/07/2023
Andexanet alfa in uso con Linee guida ("AA con LG")	da 01/08/2023 a 31/03/2024

È stata definita popolazione sorgente l'insieme di tutti i soggetti registrati in anagrafe sanitaria nel periodo di studio e che fossero in trattamento con rivaroxaban o apixaban. La data di ingresso nella popolazione sorgente è corrisposta al primo giorno di esposizione a rivaroxaban o apixaban nel periodo di interesse dello studio (**Figura 1**).

Per identificare i periodi di esposizione a rivaroxaban o apixaban sono state considerate le dispensazioni registrate a partire da 180 giorni precedenti l'inizio del periodo di studio nei flussi FED e SPF utilizzando i seguenti codici ATC: B01AF02 (apixaban), B01AF01 (rivaroxaban). La durata di ciascuna dispensazione di apixaban e rivaroxaban è stata calcolata considerando la dose giornaliera raccomandata nel riassunto delle caratteristiche dei medicinali contenenti apixaban e rivaroxaban e alla specifica confezione di medicinale dispensata. L'episodio di trattamento è stato definito come un periodo di trattamento continuativo con intervalli tra la fine della durata di una dispensazione e l'inizio della dispensazione successiva inferiore a 30 giorni. Nel caso di sovrapposizione dei giorni di esposizione associati a due o più dispensazioni consecutive dello stesso farmaco, i giorni di sovrapposizione sono stati considerati nel calcolo della durata totale dell'episodio di trattamento. La durata dell'episodio di trattamento è stata censurata nei seguenti casi: occorrenza di evento emorragico grave, dispensazione di un anticoagulante orale diverso da rivaroxaban/apixaban, fine del periodo di interesse.

Ogni persona inclusa nella popolazione sorgente ha avuto la possibilità di contribuire a ciascun periodo di interesse dello studio con uno o più episodi di trattamento.

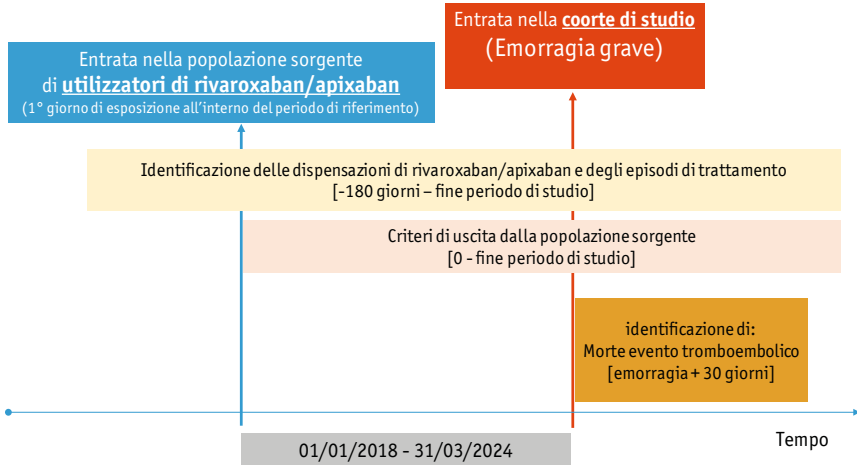
In caso di occorrenza di emorragia grave, a partire dal 31esimo giorno successivo alla data dell'evento, il paziente poteva nuovamente contribuire alla popolazione sorgente se ancora/nuovamente esposto a rivaroxaban/apixaban. L'uscita dall'anagrafe sanitaria regionale toscana è stata criterio di uscita dalla popolazione di studio.

La popolazione sorgente così selezionata corrispondeva ad una coorte dinamica di 112.493 pazienti trattati con rivaroxaban o apixaban per almeno un giorno durante il periodo di studio.

A partire dalla popolazione sorgente, sono stati identificati i pazienti con evento emorragico grave (coorte di studio). L'entrata nella coorte di studio è avvenuta alla data di registrazione dell'evento emorragico. A partire da questa data, i pazienti sono stati osservati per 30 giorni per l'occorrenza di: morte, ictus ischemico o qualsiasi evento tromboembolico (Figura 1).

Il decesso è stato identificato dalla registrazione della morte in anagrafe assistiti o la dimissione con modalità "deceduto" in SDO.

Figura 1
Disegno dello studio



L'emorragia grave è stata definita come sanguinamento in sede critica identificato attraverso i codici di diagnosi registrati in SDO o PS. La selezione dei codici di diagnosi si è basata sulle definizioni fornite dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi [8] e sulla lista di codici validata da ricercatori canadesi e quella utilizzata in uno studio precedente basato su dati amministrativi americani [9, 10, 11]. La lista è stata poi revisionata dai medici specializzati in emergenza-urgenza coinvolti nello studio (**Appendice 1**). Al fine di identificare quelle emorragie in sede critica più verosimilmente di elevata gravità ed eleggibili al trattamento con andexanet alfa, sono state considerate soltanto le diagnosi di PS con codice di dimissione 2 (ricovero in reparto di degenza), 3 (trasferimento ad altro istituto), 4 (deceduto in PS), 8 (dimissione a strutture ambulatoriali) o 9 (giunto cadavere), e le diagnosi di dimissione ospedaliera registrate in posizione primaria, o in posizione secondaria limitatamente a quelle già presenti all'ammissione).

All'interno della coorte di studio sono stati osservati 1.238 episodi totali di emorragia grave, così suddivisi nei periodi di interesse: 311 nel "Pre-AA, pre-COVID-19", 245 nel periodo "Pre-AA COVID-19", 53 nel periodo "Pre-AA, post-COVID-19", 447 nel periodo "AA, pre-LG", 182 nel periodo "AA, post-LG". I soggetti inclusi nella coorte di studio erano in prevalenza di sesso maschile (54,4%) e con età media al momento dell'emorragia di 81,2 anni (deviazione standard 8,6) con differenze nella distribuzione nelle classi 60-79 e 80+ più marcate nel periodo "Pre-AA, COVID-19" rispetto agli altri periodi d'interesse. Inoltre, il 5,6% della coorte di studio aveva avuto almeno un altro episodio di emorragia in sede critica nei tre anni precedenti (**Tabella 2**).

Tabella 2
Caratteristiche della coorte di studio

	Pre-andexanet alfa			Andexanet alfa		Totale
	pre-COVID-19	COVID-19	post-COVID-19	pre-LG	post-LG	
Numero di eventi di emorragia in sede critica	311	245	53	447	182	1238
Donne (N, %)	142 (45.7%)	122 (49.8%)	24 (45.3%)	195 (43.6%)	82 (45.1%)	565 (45.6%)
Età (media, ds)	80.9 (9.1)	80.6 (9)	81.8 (8.4)	81.5 (8)	81.4 (8.5)	81.2 (8.6)
Classe di età (N, %)						
0-17	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
18-39	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)
40-49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
60-79	96 (30.9%)	92 (37.6%)	17 (32.1%)	152 (34%)	57 (31.3%)	414 (33.4%)
80+	206 (66.2%)	149 (60.8%)	35 (66%)	289 (64.7%)	120 (65.9%)	799 (64.5%)
Numero di sanguinamenti nei 3 anni precedenti (N, %)						
0	294 (94.5%)	228 (93.1%)	48 (90.6%)	427 (95.5%)	171 (94%)	1168 (94.3%)
1	15 (4.8%)	0 (0%)	4 (7.5%)	16 (3.6%)	10 (5.5%)	62 (5%)
≥2	2 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.9%)	4 (0.9%)	1 (0.5%)	8 (0.6%)

Gli eventi tromboembolici sono stati selezionati sulla base dei risultati dello studio ANNEXA-4 [12] e il riassunto delle caratteristiche del prodotto medicinale a base di andexanet alfa [6], risultando essere: infarto del miocardio, ictus ischemico, trombosi venosa profonda, attacco ischemico transitorio, embolia polmonare. I codici di diagnosi utilizzati per identificare tali eventi sono stati ulteriormente verificati rispetto alle liste di codici di diagnosi mantenute dell'organizzazione internazionale VAC4EU [13] (**Appendice 2**). Tali codici sono stati ricercati nelle banche dati di ARS all'interno delle diagnosi registrate in SDO e in PS. L'andamento temporale della frequenza di eventi tromboembolici a 30 giorni dall'emorragia ha mostrato un forte impatto della pandemia passando dall'1,9% nel periodo "Pre-AA, pre-COVID-19", allo 0,8% nel periodo "Pre-AA, COVID-19", allo 0% nel periodo "Pre-AA, post-COVID-19" per poi risalire all'1,3% nel periodo "AA, pre LG", durante il quale era ancora in corso l'ondata della variante omicron [14], e successivamente all'1,6% nel periodo "AA, post-LG".

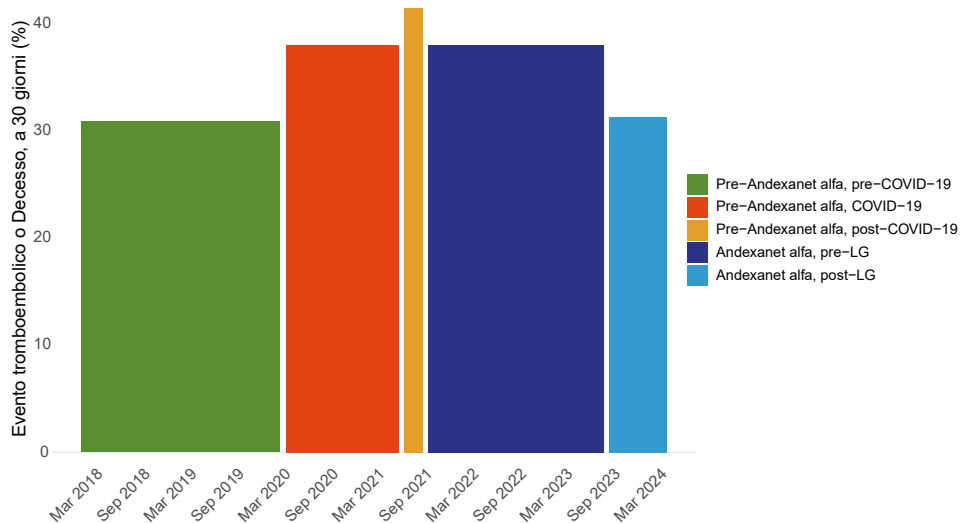
Per quanto riguarda la mortalità, il 34,1% di tutti i soggetti con emorragia grave è deceduto nei 30 giorni successivi l'evento. Anche l'andamento temporale della mortalità nei diversi periodi considerati ha mostrato un impatto significativo dell'emergenza pandemica per cui si è passati dal 28,9% nel periodo "Pre-AA,

pre-COVID-19”, al 37,1% e 41,5% rispettivamente nel periodo concomitante e immediatamente successivo la fine delle restrizioni dovute all'emergenza pandemica (i.e. “Pre-AA, COVID-19” e “Pre-AA, post-COVID-19”), per riprendere a calare periodi successivi, con una frequenza di 36,7% nel periodo “AA, pre-LG”, durante il quale l'ondata della variante omicron era ancora in corso [14] e di 30,2% nel periodo “AA, post-LG”. In media, il decesso è occorso 4 giorni dopo l'evento emorragico (Tabella 3, Figura 2).

Tabella 3
Descrittiva degli esiti dello studio

	Periodo 1 “Pre-AA, pre-COVID-19”	Periodo 2 “AA senza LG”	Periodo 3 “AA con LG”	Totale
N	449	471	106	1366
Trombosi	13 (2,9%)	10 (2,1%)	5 (4,7%)	37 (2,7%)
Decesso	79 (17,6%)	107 (22,7%)	21 (19,8%)	283 (20,7%)
Trombosi o decesso	91 (20,3%)	115 (24,4%)	26 (24,5%)	315 (23,1%)
Giorni dal sanguinamento al decesso	6 (2-11,5)	7 (2-15)	4 (1-7)	6 (2-12)

Figura 2
Frequenza degli eventi tromboembolici o decesso nei 30 giorni successivi l'emorragia grave



È stato inoltre descritto il consumo di andexanet alfa in Regione Toscana in termini di numero di erogazioni e numero di fiale dispensate nel periodo di studio, ricercando il codice ATC V03AB38 in FES. Il numero medio di dispensazioni al mese è risultato

essere inferiore nel periodo successivo all'implementazione delle Linee guida (6,2 dispensazioni/mese) rispetto al periodo precedente (7,4 dispensazioni/mese).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Dalla valutazione complessiva dei risultati di questo studio descrittivo ecologico non si osserva un segnale di aumentata mortalità né di aumentata frequenza di eventi tromboembolici nei pazienti con sanguinamento grave in trattamento con rivaroxaban o apixaban successivamente all'introduzione delle Linee guida regionali sull'utilizzo di andexanet alfa. Queste evidenze forniscono una rassicurazione circa l'impatto delle Linee guida regionali che, pur riducendo il consumo complessivo di andexanet alfa e restringendo l'utilizzo ad una casistica selezionata, non appaiono aver avuto un impatto negativo sugli esiti considerati.

Nel condurre questo studio abbiamo inoltre osservato un risultato contrario alle aspettative: nel periodo immediatamente successivo l'introduzione di andexanet alfa in Regione Toscana e precedente l'implementazione delle Linee guida regionali, la frequenza di mortalità ed eventi tromboembolici a 30 giorni è risultata più alta rispetto al periodo pre-COVID-19. Questo risultato va però interpretato con cautela, considerando che l'andamento temporale sia della mortalità sia della frequenza di eventi tromboembolici a 30 giorni dall'evento emorragico è apparso fortemente influenzato dalle concomitanti ondate epidemiche da COVID-19. Queste ultime hanno interessato sia il periodo di restrizioni associate all'emergenza sanitaria sia quello immediatamente successivo, come anche il periodo corrispondente all'inizio dell'utilizzo dell'antidoto precedente l'introduzione delle Linee guida regionali.

Riferimenti bibliografici

- [1] Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. Bleeding related to oral anticoagulants: Trends in US emergency department visits, 2016-2020. *Thromb Res.* 2023 May;225:110-115. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.010. Epub 2023 Mar 29
- [2] Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017 Feb 14;6(2):e004517. doi: 10.1161/JAHA.116.004517
- [3] S. Cormie et al. A framework for managing severe DOAC-related bleeding: Recognize, Reverse, Resume, Reduce Thrombosis update. Volume 15, June 2024, 100165

- [4] Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest*. 2017 Jul;152(1):81-91. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.009. Epub 2017 Feb 17.
- [5] Idarucizumab, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133203/anx_133203_it.pdf
- [6] Andexanet alfa, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429154893/anx_154893_it.pdf
- [7] Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, et al. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:291-296. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.003. Epub 2020 Sep 3.
- [8] Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- [9] Xu Y, Ballew SH, Chang AR, et al. Risk of Major Bleeding, Stroke/Systemic Embolism, and Death Associated With Different Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2024 Aug 20;13(16):e034641. doi: 10.1161/JAHA.123.034641. Epub 2024 Aug 9.
- [10] Arnason T, Wells PS, van Walraven C, Forster AJ. Accuracy of coding for possible warfarin complications in hospital discharge abstracts. *Thromb Res*. 2006;118(2):253-62. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.015. Epub 2005 Aug 2.
- [11] Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015 Feb 3;350:h246. doi: 10.1136/bmj.h246
- [12] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051. Epub 2019 Feb 7.
- [13] Vaccine monitoring collaboration for Europe (VAC4EU) <https://vac4eu.org/>
- [14] ARS Toscana, I dati del COVID-19 in Toscana e in Italia - https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintcovid-aggiornamenti-e-novita-sul-numero-dei-casi-deceduti-tamponi-per-provincia-e-per-asl-della-regione-toscana-e-confronto-con-italia-con-quant-sono-i-decessi-per-comune?provenienza=home_ricerca&dettaglio=ric_geo_covid&par_top_geografia=090

Appendice 1

Elenco dei codici di diagnosi per l'identificazione di emorragia in sede critica

Sede del sanguinamento	Codici ICD9CM
Gastrointestinale	455.2, 455.5, 455.8, 456.0, 456.20, 530.7, 530.8, 530.82, 531.0, 531.00, 531.01, 531.2, 531.20, 531.21, 531.4, 531.40, 531.41, 531.6, 531.60, 531.61, 532.0, 532.00, 532.01, 532.2, 532.20, 532.21, 532.4, 532.40, 532.41, 532.6, 532.60, 532.61, 533.0, 533.00, 533.01, 533.2, 533.20, 533.21, 533.4, 533.40, 533.41, 533.6, 533.60, 533.61, 534.0, 534.00, 534.01, 534.2, 534.20, 534.21, 534.4, 534.40, 534.41, 534.6, 534.60, 534.61, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61, 535.71, 537.83, 537.84, 562.02, 562.12, 562.03, 562.13, 568.81, 569.3, 569.85, 569.86, 578, 578.0, 578.1, 578.9
Intracranico	430, 431, 432.0, 432.1, 432.9, 852.2, 852.4
Altro (spinale, intraoculare pericardico, renale, emottisi)	336.1, 363.6, 376.32, 377.42, 379.23, 423.0, 599.70, 866.01, 866.02, 866.11, 866.12, 786.9

Appendice 2

Elenco dei codici di diagnosi per l'identificazione di eventi tromboembolici

Evento tromboembolico	Codici ICD9CM
Infarto del miocardio	410, 410.0, 410.00, 410.01, 410.1, 410.10, 410.11, 410.2, 410.20, 410.21, 410.3, 410.30, 410.31, 410.4, 401.40, 410.41, 410.5, 410.50, 410.51, 410.6, 410.60, 410.61, 410.7, 410.70, 410.71, 410.8, 410.80, 410.81, 410.9, 401.90, 401.91
Ictus ischemico	346.6, 346.61, 346.62, 346.63, 433.01, 433.11, 433.21, 433.31, 433.81, 433.91, 434, 434.01, 434.11, 434.91
Trombosi venosa profonda	451.1, 451.19, 451.2, 453.2, 453.4, 453.4, 453.8, 453.9
Attacco ischemico transitorio	435, 435.8, 435.9
Embolia polmonare	415.1, 415.19

UN SERVIZIO DI *DEPRESCRIBING* E *MEDICATION REVIEW* NEGLI ANZIANI IN POLITERAPIA: FIGURE E STRUMENTI DI UN PROGETTO PILOTA NELLA MEDICINA TERRITORIALE

Michela Servadio, Silvia Alessio, Alessandro Cesare Rosa, Anna Acampora, Laura Angelici, Nera Agabiti, Ursula Kirchmayer, Antonio Addis – Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, SSR Regione Lazio

DOMANDA

Quali figure e strumenti risultano utili per avviare un servizio di *medication review* e *deprescribing* nell'ambito della medicina territoriale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'aumentata aspettativa di vita della popolazione generale sta incrementando l'insorgenza di una serie di condizioni patologiche, prevalentemente a carattere cronico, che facilitano in ultimo il fenomeno della politerapia. In Italia, secondo il rapporto OsMed dedicato all'uso dei farmaci nella popolazione anziana [1], nel 2019 il 30% della popolazione di età 65+ anni faceva uso di almeno 10 farmaci concomitanti. La politerapia espone la popolazione, soprattutto se anziana, a potenziali reazioni avverse e a diversi rischi legati alla ridotta aderenza terapeutica e alle interazioni tra farmaci. Tali condizioni possono comportare il ricorso, potenzialmente evitabile, a risorse sanitarie pubbliche, culminando, nei casi più gravi, in ospedalizzazioni, accessi al PS o decesso del paziente [2, 3].

La riconciliazione terapeutica (*medication review*), insieme alla possibilità di ridurre il numero dei farmaci assunti dal singolo paziente (*deprescribing*), sono dei validi approcci per far fronte a questo problema in ottica preventiva [4, 5].

Questi approcci sono la componente fondamentale del progetto pilota Ri-Medi (Servizio di *medication review/deprescribing* nel setting territoriale dell'ASL Roma 1), in cui collaborano il Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, due distretti della ASL Roma 1 e l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. La presenza di queste diverse componenti permette la collaborazione fra diverse professionalità e garantisce un approccio multidisciplinare alla problematica. Il progetto, in questa fase preliminare, ha come ambito di applicazione le cure territoriali gestite dalla medicina generale. L'obiettivo principale è quello di

migliorare la qualità delle terapie farmacologiche in pazienti anziani in politerapia, utilizzando la tecnica dell'*Audit&Feedback* (A&F), rivolta a chi fornisce assistenza sanitaria al fine di colmare eventuali distanze tra un "goal", prefissato secondo linee guida aggiornate e supportato dalla letteratura, e la pratica clinica [6]. In particolare, il progetto prevede l'implementazione di un intervento di *medication review/deprescribing* (MRDP) destinato ai medici di medicina generale (MMG) per ridurre il rischio di potenziale inappropriata prescrizione nell'ambito di specifiche aree terapeutiche.

Il progetto fonda sullo sviluppo di strumenti e materiali basati su evidenze per l'educazione e la formazione degli MMG [7-10], rispetto al tema delle prescrizioni potenzialmente inappropriate, focalizzandosi su specifiche aree terapeutiche ad alta priorità scelte in collaborazione con i Distretti e gli MMG che ne fanno parte. È previsto che i materiali vengano presentati agli MMG durante eventi di formazione; successivamente, ogni MMG è invitato a mettere in pratica con i propri pazienti l'MRDP in base alle conoscenze acquisite, l'MMG può essere coadiuvato da un "facilitatore", figura professionale di profilo non medico predisposta ad effettuare periodicamente visite informative e di supporto agli MMG. Al fine di facilitare l'implementazione dell'attività di MRDP e alleggerire il carico di lavoro agli MMG, ad ognuno di essi viene fornita una stima della popolazione target, costituita da quei pazienti il cui profilo socio-demografico e clinico corrisponde ad un rischio di prescrizione inappropriata e che potrebbero quindi beneficiare dell'attività di MRDP. In questo modo, gli MMG possono facilmente individuare tra gli assistiti quali siano a maggior rischio per ciascuna area terapeutica selezionata, e quindi valutare, caso per caso, se vi sia o meno la necessità di rimodulare l'attuale piano terapeutico sulla base delle informazioni fornite.

Tutti gli MMG sono invitati a partecipare fattivamente alla strategia A&F. Questa, al fine di migliorare la qualità delle terapie farmacologiche erogate ai pazienti anziani in politerapia, prevede il monitoraggio dell'attività prescrittiva degli MMG appartenenti ai Distretti coinvolti, tramite specifici indicatori di performance e misure specifiche di efficacia, e la successiva restituzione dei risultati ottenuti ai medici stessi. Inoltre, nella fase finale, tramite opportuna analisi pre/post intervento, si andranno a confrontare i risultati ottenuti dagli MMG esposti all'intervento con quelli dei medici non aderenti all'iniziativa.

Una delle aree terapeutiche all'interno della quale è stata identificata una popolazione target, candidabile ad intervento, riguarda i pazienti utilizzatori di statine in prevenzione primaria trattati in politerapia [10-11]. Questa selezione è stata presa come esempio per descrivere in maniera più concreta in cosa consiste una parte fondamentale del progetto, vale a dire la definizione della popolazione target.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

In primo luogo il Dipartimento di Epidemiologia si occupa dell'analisi della letteratura e della sintesi delle evidenze scientifiche relative all'area terapeutica identificata. Durante questa fase, vengono consultate diverse fonti, fra cui materiali basati su evidenze scientifiche e documenti di riferimento tecnico/regolatorio, inclusi quelli elaborati dalle società scientifiche. In base alle evidenze raccolte, vengono preparati dei materiali per la formazione ed informazione degli MMG, che avviene durante degli incontri periodici. In particolare, dall'unione delle evidenze raccolte con il supporto del gruppo multidisciplinare, viene identificato uno specifico ambito di intervento, anche definita popolazione target. In questo caso, la popolazione target include soggetti con utilizzo di statine in prevenzione primaria cardiovascolare con età ≥ 80 anni. Vengono quindi elaborati dei documenti di formazione, fra cui le schede informative, come quella rappresentata in **Figura 1**, e in secondo luogo rintracciati i pazienti a rischio di prescrizione inappropriata, per costituire le liste da sottoporre agli MMG coinvolti dell'attività di MRDR, attività coadiuvata da un "facilitatore" non medico.

Per ottenere una stima della popolazione target si ricorre ai dati provenienti dai database amministrativi sanitari di proprietà della ASL Roma 1. La popolazione oggetto di intervento viene identificata a partire dagli assistiti degli MMG appartenenti ai Distretti 1 e 14 nel corso dell'anno di riferimento. In questo caso, sono stati inclusi gli assistiti con utilizzo di almeno 10 prescrizioni con diverso ATC di 4° livello e utilizzo di almeno 2 prescrizioni di statine: C10AA (solo statine) o C10BA (associazioni, escluso C10BA10) o C10BX (associazioni). Sono stati invece esclusi gli assistiti di età < 80 anni al 1 gennaio dell'anno di riferimento e quelli in prevenzione secondaria, vale a dire diabetici o coloro che utilizzano statine dopo un evento cardio-cerebrovascolare pregresso.

Questi passaggi hanno permesso di identificare i soggetti utilizzatori di statine in politerapia assistiti nei distretti 1 e 14 della ASL Roma 1. In particolare, si è ottenuto un totale di 11.767 pazienti e, applicando gli opportuni criteri di esclusione, sono stati identificati un totale di 1.486 pazienti, assistiti da 250 MMG, che presentavano un utilizzo potenzialmente inappropriato delle statine (cioè età maggiore ≥ 80 anni e in terapia con statine per la prevenzione primaria). Nel complesso gli MMG inclusi nell'analisi presentavano mediamente 4,7 e 7,4 pazienti con utilizzo inappropriato di statine, rispettivamente nel Distretto 1 e 14, per una media complessiva di 5,9 pazienti per MMG. I pazienti erano prevalentemente di sesso femminile e con età media di 88 anni.

Questo esempio permette di chiarire come la restituzione della stima della popolazione target agli MMG, aiutando l'identificazione degli assistiti che potrebbero beneficiare dell'intervento di MRDR, da una parte alleggerisce e facilita il carico di

lavoro degli MMG, e dall'altra mette in atto azioni di miglioramento che permettono in ultimo di aumentare la consapevolezza sull'attività prescrittiva degli MMG nella popolazione target e quindi di migliorare la qualità dell'assistenza erogata.

Figura 1
Scheda informativa per i MMG

Le statine sono sempre un beneficio per il paziente?



Nome: Maria
Sesso: F
Et : 88 anni
Peso: 60kg
Altezza: 1,65 m

La signora Maria assume oltre 10 farmaci, fra cui una statina (simvastatina 20 mg), con cui   in trattamento cronico da dieci anni.

 Le statine non sono indicate come prevenzione primaria cardiovascolare nei soggetti con et  ≥ 80 anni^{1,2}.

In base alle informazioni ricevute, il medico decide se modificare o meno la terapia farmacologica del paziente.

Bibliografia
 1. O'Keefe, D., Choudhri, A., Gutierrez, A.R., Denlinger, M., Beaudart, J.B., Ombre, G., Gudimovskan, A., Cruz-Jentoft, A.J., Ford, W., Samel, G., van der Wal, N., Pitsche, M., & Curtis, D. (2022). STOPSTART criteria for potentially inappropriate prescribing in older people version 3. *European geriatric medicine*, 14(5), 620-622.
 2. Nohs 13, AFA.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

La multidisciplinarieta    un aspetto fondamentale alla base della selezione delle figure e degli strumenti utili per l'avvio di un servizio di MRDP nell'ambito della medicina territoriale. In particolare, sono richieste competenze trasversali per lo sviluppo di materiali basati su evidenze scientifiche e documenti di riferimento tecnico/regolatorio necessari per la formazione degli MMG. Questi materiali si focalizzano su specifiche aree terapeutiche ad alta priorit  scelte dalla collaborazione di tutte le realt  che prendono parte al servizio, inclusi i Distretti sanitari e gli stessi MMG che ne fanno parte. I materiali prodotti vengono presentati agli MMG durante eventi di formazione ad hoc. Parallelamente, vengono rintracciati gli assistiti appartenenti ad una delle aree terapeutiche ad alta priorit  e che potrebbero quindi beneficiare dell'attivit  di MRDP. Tali assistiti costituiscono delle liste sottoposte agli MMG coinvolti dell'attivit  di MRDR, attivit  coadiuvata da un "facilitatore" non medico, il quale effettua periodicamente visite informative e di supporto agli MMG. La stima della popolazioni target, che potrebbe ad esempio riguardare i pazienti utilizzatori

di statine in prevenzione primaria trattati in politerapia, facilita l'implementazione dell'attività di MRDP da parte degli MMG, alleggerendo il loro carico di lavoro. In questo modo gli MMG possono facilmente individuare tra i propri assistiti quelli a maggior rischio per ciascuna area terapeutica selezionata e quindi valutare, caso per caso, se vi sia o meno la necessità di rimodulare l'attuale piano terapeutico sulla base delle informazioni fornite. In ultimo, tramite l'impiego degli strumenti di A&F, è possibile migliorare la qualità delle terapie farmacologiche erogate ai pazienti anziani in politerapia, andando a monitorare, tramite l'utilizzo di specifici indicatori di performance, l'attività degli MMG appartenenti ai Distretti coinvolti, e restituendo loro i risultati ottenuti.

Riferimenti bibliografici

- [1] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.
- [2] Chang TI, Park H, Kim DW, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):18964. Published 2020 Nov 3. doi:10.1038/s41598-020-75888-8
- [3] Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001;38(6):666-671. doi:10.1067/mem.2001.119456
- [4] Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3323-3332. doi:10.1007/s11606-020-06089-2
- [5] McKean M, Pillans P, Scott IA. A medication review and deprescribing method for hospitalised older patients receiving multiple medications. *Intern Med J.* 2016;46(1):35-42. doi:10.1111/imj.12906
- [6] Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(6):CD000259. Published 2012 Jun 13. doi:10.1002/14651858.CD000259.pub3
- [7] SIGG, SIGOT, SIMG, SIMI, FADOI, SIF. Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia 2021.
- [8] FADOI, SICP, SIFACT, SIFO, SIF, SIGOT, SIGG, SIMG, SIMI. Documento inter-societario sull'implementazione del servizio di medication review e deprescribing nei vari setting assistenziali. Ottobre 2023.

- [9] By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/jgs.18372
- [10] O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3 [published correction appears in *Eur Geriatr Med.* 2023 Aug;14(4):633. doi: 10.1007/s41999-023-00812-y]. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625-632. doi:10.1007/s41999-023-00777-y
- [11] Nota 13, Agenzia Italiana del Farmaco

STIMA DELL'EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-VARICELLA IN BAMBINI <14 ANNI IN UN'AREA CON UN'ALTA COPERTURA VACCINALE DAL 2004 AL 2022: UN'ANALISI CON IL DATABASE PEDIANET

*Elisa Barbieri, Carlo Giaquinto – Dipartimento di Salute donna e bambino, Università di Padova
Patrizia Furlan, Silvia Cocchio, Vincenzo Baldo – Dipartimento di Scienze cardio-toraco-vascolari e Sanità pubblica, Università di Padova
Luigi Cantarutti, Antonio Scamarcia – Società Servizi telematici*

DOMANDA

Qual è l'efficacia del vaccino contro la varicella nei bambini?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La varicella è una malattia infettiva causata dal virus varicella-zoster. Sebbene generalmente benigna nei bambini, può causare complicazioni gravi come polmonite, infezioni della pelle e dei tessuti molli, complicazioni neurologiche e epatite. L'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella nell'infanzia ha ridotto in modo significativo l'incidenza della malattia, le complicazioni, i ricoveri ospedalieri e i decessi nei bambini e nella popolazione generale [1].

In Italia, dopo una fase sperimentale in otto regioni a partire dal 2013, il programma di vaccinazione universale contro la varicella è stato ufficialmente lanciato nel 2017. Questo programma prevedeva la somministrazione di due dosi di vaccino ai bambini, la prima a 12-15 mesi di età e la seconda a 5-6 anni [2].

È importante valutare l'efficacia del vaccino contro la varicella nei bambini utilizzando dati non provenienti da studi clinici, poiché le condizioni ideali dei trial clinici non sempre riflettono la realtà. Inoltre, i trial clinici spesso escludono soggetti con condizioni mediche sottostanti, donne in gravidanza e bambini con comorbidità, che potrebbero essere a maggior rischio di malattia grave [3].

Questo studio è finanziato in parte attraverso un programma di ricerca di Merck Sharp & Dohme LLC e' stato pubblicato nella rivista *Vaccine* a Dicembre 2024 [4]. Elisa Barbieri dichiara che la sua posizione è finanziata nell'ambito del progetto "INF-ACT - One Health Basic and Translational Research Actions Addressing Unmet Needs on Emerging Infectious Diseases", ID MUR PE_00000007, nel quadro del

Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), Missione 4, Componente 2 – CUP C93C22005170007.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Questo studio di coorte di popolazione retrospettivo ha utilizzato il database Pedianet, un database nazionale che contiene dati anonimi a livello di paziente di oltre 500.000 bambini seguiti da 193 pediatri di famiglia in Italia dal 2004 al 2022. Lo studio ha incluso 36.498 bambini residenti nella regione Veneto con dati completi su età, sesso e stato vaccinale.

L'esposizione di interesse considerata è stata la vaccinazione contro la varicella, recuperata dal registro delle vaccinazioni regionale. L'outcome primario considerato è stato l'insorgenza di casi di varicella, identificati tramite codici ICD-9-CM (052.0–052.9) o testo libero nelle note cliniche (varicella), validati manualmente.

Le analisi descrittive sono state riassunte attraverso tabelle e rappresentazioni grafiche delle medie, mediane e deviazioni standard per le variabili continue, e distribuzioni di frequenza per le variabili categoriali.

Ogni soggetto è stato seguito a partire dal 15° giorno del mese di nascita fino alla fine dell'assistenza, alla prima diagnosi di varicella o fino al 30 aprile 2022, a seconda di quale evento si verificasse per primo.

I tassi di incidenza degli episodi di varicella sono stati calcolati in base alla fascia d'età (<12 mesi, 12-15 mesi, 16 mesi-4 anni, 5-6 anni, 7-13 anni) e allo stato vaccinale (non vaccinati, vaccinati con una dose, vaccinati con due dosi), dividendo il numero di episodi di varicella durante il periodo di follow-up per il totale del tempo-persona. Il tempo-persona nei bambini vaccinati è stato troncato a destra 41 giorni dopo la data della prima o della seconda dose di vaccino contro la varicella. Questo intervallo di 42 giorni ha fornito ai soggetti vaccinati un tempo sufficiente per sviluppare l'immunità al vaccino.

Non era noto il momento di insorgenza delle comorbidità rispetto alla vaccinazione, quindi è stata considerata solo la prematurità.

La probabilità di contrarre la varicella durante il periodo di studio, aggiustata per sesso, stato vaccinale, fascia d'età, prematurità e indice di deprivazione dell'area (un indicatore dello stato socioeconomico), sia complessiva che stratificata per fascia d'età, è stata stimata mediante regressione di Cox. Sono stati inoltre stimati gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

L'indicatore dello stato socio-economico calcolato a livello di sezione di censimento e ricavato dal Censimento Italiano del 2011, è una misura socioeconomica che varia da 1 (minima deprivazione) a 5 (massima deprivazione). È stato calcolato sulla base di cinque parametri: basso livello di istruzione, disoccupazione, affitto dell'abitazione, sovraffollamento domestico e famiglie monogenitoriali. Lo stato socio-economico è

un fattore importante da considerare, poiché per specifici vaccini (in particolare per morbillo, parotite e rosolia) è stato osservato che il tasso di copertura era più basso tra le fasce di popolazione più abbienti [5].

Per calcolare e confrontare l'incidenza della varicella in base allo stato vaccinale, è stata utilizzata l'analisi della sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier e i test log-rank. L'efficacia del vaccino è stata quindi valutata per una e due dosi di vaccino ed è stata definita come $1 - (\text{probabilità cumulata di contrarre la varicella}) * 100$, con il relativo intervallo di confidenza.

Tabella 1

Descrizione della popolazione, tassi di incidenza e Hazard Ratio aggiustati (aHR) con intervalli di confidenza relativi al 95% dei bambini con varicella per variabile di interesse - Peditanet Veneto, 2004-2022

	Soggetti		Follow-up (anni-persona)		N di casi di varicella	Incidenza x 1,000 anni-persona	Regressione di Cox	
	N	%*	Totale	Media			HR (IC 95%)	Valore P
Totale	36,498	100	233,508	6.4	1,006	4.31		--
Sesso								
Maschi	18,734	51.3	119,980	6.4	538	4.48	1.09 (0.97; 1.24)	0.153
Femmine	17,764	48.7	113,528	6.4	468	4.12	ref	
Prematurità								
Sì	1,474	4	7,275	4.9	25	3.44	0.84 (0.57; 1.25)	0.396
No	35,024	96	226,233	6.5	981	4.34	ref	
Classe di età								
<1 anno	36,498	100	34,943	1	191	5.47	0.76 (0.56; 1.04)	0.088
12-15mesi	33,307	91.3	10,822	0.3	91	8.41	2.18 (1.50; 3.18)	<0.001
16mesi-4anni	32,050	87.8	94,785	3	468	4.94	2.11 (1.61; 2.76)	<0.001
5-6anni	20,445	56	35,754	1.7	179	5.01	3.44 (2.56; 4.63)	<0.001
7-13anni	15,445	42.3	57,205	3.7	77	1.35	ref	
Stato vaccinale alla fine del follow-up								
0 dosi	36,498	100	69,231	1.9	658	9.5	ref	
1 dose	29,466	80.7	103,223	3.5	313	3.03	0.17 (0.14; 0.19)	<0.001
2 dosi	15,517	42.5	61,055	3.9	35	0.57	0.05 (0.04; 0.08)	<0.001
Indice di deprivazione socio-economica								
1 -Deprivazione bassa	7,456	20.4	47,565	6.4	233	4.9	ref	
2	7,509	20.6	49,445	6.6	252	5.1	1.03 (0.87; 1.24)	0.708
3	6,888	18.9	44,757	6.5	179	4	0.81 (0.67; 0.99)	0.039
4	6,093	16.7	39,143	6.4	153	3.91	0.81 (0.66; 1.00)	0.05
5 - Deprivazione alta	5,573	15.3	34,212	6.1	142	4.15	0.9 (0.73; 1.11)	0.324
NA	2,979	8.2	18,387	6.2	47	2.56		

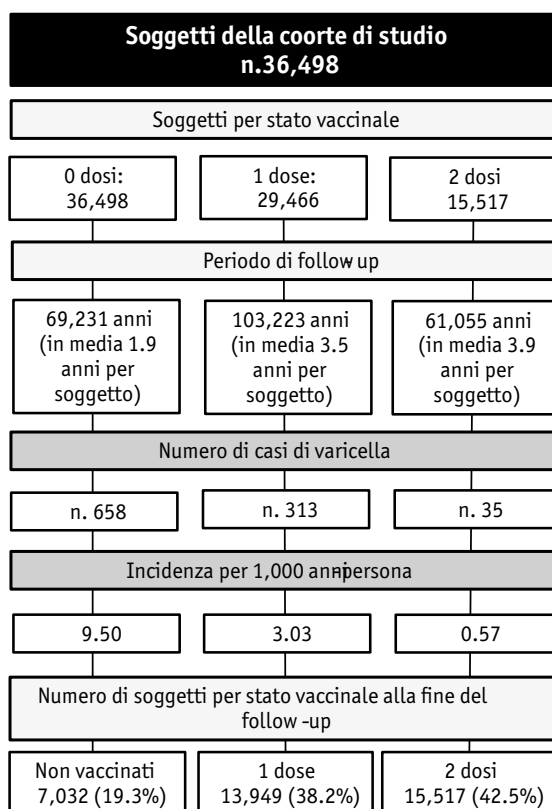
*Per lo stato vaccinale al termine del follow-up, i soggetti sono stati contattati più volte se appartenenti a categorie diverse.

Punti di forza dello studio includono l'ampia coorte di popolazione, l'uso di un database di assistenza primaria che cattura informazioni dettagliate sui pazienti e la validità dei dati sulle vaccinazioni dal registro regionale. Tuttavia, lo studio retrospettivo presenta alcune limitazioni, come la possibile mancanza di dati su fattori di confondimento non misurati e l'affidamento sulla valutazione clinica dei pediatri invece che su conferme di laboratorio.

La **Tabella 1** descrive le caratteristiche della popolazione in studio, composta da 36,498 bambini seguiti dal 2004 al 2022. Il 2.8% dei soggetti ha avuto almeno un caso di varicella. Alla fine del periodo di osservazione (follow-up), il 42.5% dei bambini aveva ricevuto due dosi di vaccino, il 38.2% una dose e il 19.3% non era vaccinato.

Su 36,498 bambini, 1,006 hanno avuto la varicella, di cui 935 non vaccinati, 36 vaccinati con una dose e 35 vaccinati con due dosi (**Figura 1**).

Figura 1
Diagramma di flusso dei casi di varicella per stato vaccinale - Pedianet Veneto, 2004-2022



Tra i non vaccinati, il tasso di incidenza è in aumento fino a 6 anni di età, da 5.5 casi di varicella per 1000 anni-persona nei bambini <12 mesi a 19.5 casi x 1000 anni-persona in quelli di età compresa tra 5 e 6 anni (**Tabella 2**). Tra i bambini vaccinati con una dose, il tasso di incidenza anche se notevolmente ridotto rispetto ai coetanei non vaccinati, è in aumento fino ai 6 anni di età, da 1.1 casi di varicella nei bambini di età compresa tra 12 e 15 mesi a 5.4 casi di varicella x 1000 anni-persona in quelli di età compresa tra 5 e 6 anni (Tabella 2).

Tabella 2

Tassi di incidenza di varicella per 1.000 persone-anno, stratificati per fascia di età e stato vaccinale - Pedianet Veneto, 2004-2022

Classe di età	Total		0 dosi		1 dose			2 dosi		
	N di soggetti	N di casi	Follow-up (anni-persona)	Incidenza x1,000 anni-persona	N di casi	Follow-up (anni-persona)	Incidenza x1,000 anni-persona	N di casi	Fol-low-up (anni-persona)	Incidenza x1,000 anni-persona
<1 anno	36,498	191	34,943	5.5						
12-15mesi	33,307	87	7,033	12.4	4	3,789	1.1			
16mesi-4anni	32,050	249	12,553	19.8	219	82,232	2.7			
5-6anni	20,445	86	4,408	19.5	85	15,804	5.4	8	15,542	0.5
7-13anni	15,445	45	10,294	4.4	5	1,398	3.6	27	45,513	0.6
Totale	364,98	658	69,231	9.5	313	103,223	3.0	35	61,055	0.6

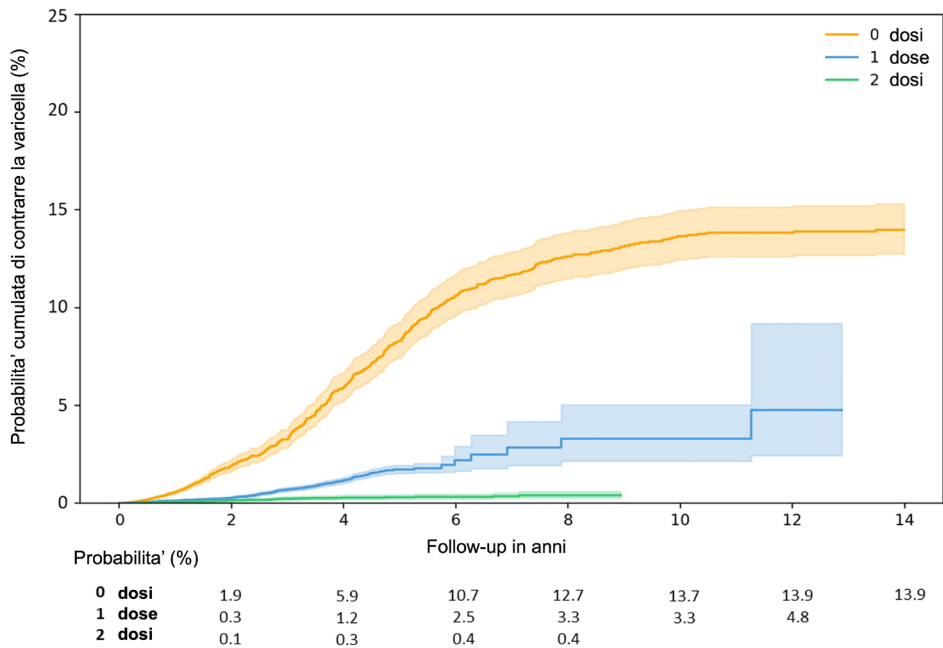
Per quanto riguarda la fascia di età, i bambini più piccoli hanno un rischio maggiore di contrarre la varicella rispetto ai bambini di età >7 anni, in base al loro stato vaccinale. Nella popolazione complessiva, l'efficacia vaccinale è stimata essere dell'83.4% in quelli vaccinati con una dose (aHR [CI95%]: 0.17 [0.14-0.19], $p < 0.001$) e del 94.5% in quelli con due dosi (aHR [CI95%]: 0,05 [0.04-0.08], $p < 0.001$) (Tabella 1). Infatti, in 15,517 soggetti che hanno ricevuto due dosi, sono stati documentati solo 35 casi di varicella (Figura 1 e Tabella 1). Se si considera l'efficacia vaccinale stratificata per fascia di età, il valore è in diminuzione con l'aumentare dell'età passando dal 91% al 49% in coloro che hanno ricevuto una dose. Si è stimato che la vaccinazione con una dose prevenga efficacemente gli episodi di varicella rispetto ai coetanei non vaccinati, tranne che nella fascia di età 7-13 anni (**Tabella 3**). L'efficacia di due dosi è stimata essere del 98% e dell'89% per i bambini di età compresa tra 5 e 6 anni e tra 7 e 13 anni, rispettivamente, dimostrando efficacia nella prevenzione degli episodi di varicella rispetto ai coetanei non vaccinati (Tabella 3).

Tabella 3
Rischio aggiustato di contrarre la varicella per classi di età e numero di dosi di vaccino - Pedianet Veneto, 2004-2022

	12-15 mesi			16 mesi – 4 anni			5-6 anni			7-13 anni		
	aHR (95%CI)	p		aHR (95%CI)	p		aHR (95%CI)	p		aHR (95%CI)	p	
Sesso (M vs F)	0.89 (0.59;1.34)	0.563		1.02 (0.85;1.23)	0.796		1.14 (0.85;1.53)	0.386		1.21 (0.77;1.89)	0.407	
Prematurita' (yes vs no)	0.57 (0.14;2.33)	0.438		0.97 (0.56;1.69)	0.922		0.68 (0.22;2.15)	0.516	--			
Stato vaccinale												
0 dosi	ref			ref			ref			ref		
1 dose	0.09 (0.03;0.25)	<0.001		0.13 (0.11;0.16)	<0.001		0.22 (0.16;0.30)	<0.001		0.61 (0.24;1.54)	0.293	
2 dosi	--			--			0.02 (0.01;0.05)	<0.001		0.11 (0.07;0.18)	<0.001	
Indice di deprivazione socio-economica												
1 - Deprivazione bassa	ref			ref			ref			ref		
2	1.06 (0.57;1.97)	0.851		0.88 (0.68;1.15)	0.361		1.02 (0.67;1.54)	0.935		1.74 (0.88;3.41)	0.109	
3	1.00 (0.53;1.91)	0.991		0.77 (0.58;1.02)	0.068		0.82 (0.53;1.29)	0.397		1.31 (0.63;2.72)	0.474	
4	0.77 (0.38;1.59)	0.485		0.74 (0.55;1.00)	0.050		0.82 (0.51;1.32)	0.421		1.16 (0.53;2.53)	0.718	
5 - Deprivazione alta	1.38 (0.73;2.61)	0.320		0.89 (0.66;1.21)	0.462		0.73 (0.43;1.24)	0.248		1.10 (0.47;2.58)	0.823	

Dopo due anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella si è rivelata essere di 1,9% per i bambini non vaccinati, di 0,3% per quelli vaccinati con una dose e di 0,1% per quelli completamente vaccinati (**Figura 2**). Dopo sei anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella è aumentata al 10,7% per i soggetti non vaccinati, al 2,5% per quelli vaccinati con una dose e allo 0,4% per quelli vaccinati con due dosi, con una differenza significativa tra i diversi gruppi (test log-rank di Kaplan-Meier, p-value <0,001) (Figura 2). In particolare, nei soggetti vaccinati con due dosi, la probabilità cumulativa di contrarre la varicella rimane stabile nel tempo, passando dallo 0,1% dopo due anni allo 0,4% dopo otto anni di follow-up.

Figura 2
Probabilità cumulata di contrarre la varicella stratificata per stato vaccinale - Pedianet Veneto, 2004-2022



RISPOSTA ALLA DOMANDA

I risultati dello studio indicano che il vaccino contro la varicella è efficace nel prevenire la malattia nei bambini. L'efficacia di una dose di vaccino varia dal 91% nei bambini di 5-6 anni al 49% nei bambini di 7-13 anni. L'efficacia di due dosi è del 98% nei bambini di 5-6 anni e dell'89% nei bambini di 7-13 anni. Dopo sei anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella è del 10,7% nei non vaccinati, del 2,5% nei vaccinati con una dose e dello 0,4% nei vaccinati con due dosi. Questi risultati supportano l'importanza della vaccinazione universale contro la varicella nell'infanzia per ridurre l'incidenza della malattia e le sue complicazioni.

Riferimenti bibliografici

- [1] Ahern S, Walsh KA, Paone S, et al. Clinical efficacy and effectiveness of alternative varicella vaccination strategies: An overview of reviews. *Rev Med Virol.* 2023;33(1):e2407. doi:10.1002/rmv.2407
- [2] Ministro della Salute. Le novità del decreto legge sui vaccini. 2017. Istituto superiore di Sanità: <https://www.epicentro.iss.it/>.
- [3] Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci.* 2018;33(34):e213. Published 2018 Jun 26. doi:10.3346/jkms.2018.33.e213
- [4] Barbieri E, Cocchio S, Furlan P, et al. A population database analysis to estimate the varicella vaccine effectiveness in children < 14 years in a high vaccination coverage area from 2004 to 2022. *Vaccine.* 2024;42(26):126387. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126387
- [5] Batzella E, Cantarutti A, Caranci N, Giaquinto C, Barbiellini Amidei C, Canova C. The Association Between Pediatric COVID-19 Vaccination and Socioeconomic Position: Nested Case-Control Study From the Pedianet Veneto Cohort. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e44234. Published 2023 Feb 1. doi:10.2196/44234

L'INTENSITÀ DELLE CURE NEL FINE VITA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Arianna Bellini – Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, SSR Lazio, Roma; Dipartimento di Sanità pubblica e Malattie infettive, Università La Sapienza di Roma, Roma

Alessandro C. Rosa, Michela Servadio, Ilaria Cozzi, Paola Michelozzi, Antonio Addis, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma 1, SSR Lazio, Roma

Elena Mazzalai – UOC Analisi dei bisogni, Programmazione e Committenza, Distretto 3, ASL Roma 1, SSR Lazio, Roma

DOMANDA

Qual è il livello di intensità delle cure erogate ai pazienti oncologici nella fase di fine vita?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Negli ultimi decenni, l'invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento delle malattie croniche, spesso a esito fatale, hanno posto sfide significative ai sistemi sanitari. In particolare, garantire un accesso equo e un'assistenza di qualità nelle fasi finali della vita è diventato sempre più prioritario [1]. Il rapporto OCSE 2023 “*Time for Better Care at the End of Life*” ha evidenziato che quasi il 90% dei decessi nei paesi OCSE tra il 2001 e il 2019 ha riguardato persone che avrebbero potuto beneficiare di cure di fine vita. Circa il 25% di questi decessi è stato causato da malattie terminali, tra cui il cancro. Inoltre, il report prevede un aumento significativo del numero di persone che necessiteranno di tali cure, da 7 milioni nel 2019 a quasi 10 milioni entro il 2050 [2].

Negli ultimi anni, il gruppo ricerca di *Earle e colleghi* ha sviluppato indicatori basati su dati amministrativi sanitari per misurare l'intensità delle cure e monitorare la qualità dell'assistenza oncologica in fase avanzata [3,4]. Tra i principali aspetti esaminati, troviamo l'uso dei farmaci antitumorali negli ultimi giorni di vita, l'accesso ai servizi ospedalieri, tra cui ricoveri e pronto soccorso (PS), e l'accesso alle cure palliative, sia in ospedale che in contesti comunitari o hospice. Particolare attenzione è stata dedicata al trattamento del dolore, analizzato attraverso le prescrizioni di oppioidi che sono essenziali per il controllo del dolore nei pazienti oncologici, anche se spesso l'accesso a questi farmaci rimane insufficiente in molti paesi, contravvenendo alle raccomandazioni dell'OMS [5]. Un altro tema importante riguarda il luogo del decesso, poiché molte evidenze suggeriscono che la maggior parte dei pazienti preferirebbe morire a casa [6].

L'utilizzo di indicatori di questo tipo può facilitare la comprensione dei percorsi di cura intrapresi dai pazienti nella fase di fine vita, soprattutto considerando l'elevato consumo di risorse sanitarie in questo periodo. Una parte significativa di queste risorse è destinata a ricoveri per acuzie e a trattamenti medico-chirurgici aggressivi, che spesso risultano eccessivi [7]. Questo approccio è in contrasto con una crescente consapevolezza sull'importanza di percorsi di cura orientati al miglioramento della qualità della vita, attraverso una gestione adeguata dei sintomi e una globale presa in carico del paziente [8].

Inoltre, analizzare l'uso dei farmaci impiegati per trattare i sintomi e le patologie croniche concomitanti può rappresentare un'opportunità per identificare eventuali elementi di inapproprietezza, ottimizzando i trattamenti e migliorando la qualità delle cure.

In questo contesto, il presente studio si pone l'obiettivo di descrivere i profili di assistenza erogati nella Regione Lazio a pazienti affetti da patologia tumorale solida durante la fase di fine vita, e di esaminare la variazione nell'utilizzo dei farmaci in questa fase.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo utilizzando dati provenienti dai flussi sanitari regionali.

Sono stati selezionati dal Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM) i soggetti deceduti per tumore di organo solido (ICD-9-CM 140-208, 225.x; ICD-10 C00-C97, D33) nel 2020, con età ≥ 35 anni e residenti nella Regione Lazio al momento della morte.

La **Tabella 1** riporta le caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei 13.736 soggetti inclusi nello studio. Al momento del decesso, la maggior parte dei pazienti aveva un'età ≥ 75 anni (56%). I tumori più frequentemente riscontrati sono stati quelli polmonari (27,2%), del colon-retto (13,4%), del pancreas (8,8%) e della mammella (8,6%). Per quanto riguarda le comorbidità, il 36,7% dei pazienti presentava due patologie concomitanti, il 19,1% ne aveva tre, mentre il 17,4% ne aveva quattro o più. Il 36,9% dei soggetti inclusi aveva un livello di istruzione pari alla scuola elementare o nessun titolo di studio, mentre il 26% aveva conseguito la licenza media inferiore, il 22,8% un diploma di scuola media superiore e il 9,5% una laurea.

Sulla base della letteratura precedentemente citata, è stato definito un set di indicatori d'intensità di cura che includono la proporzione di pazienti con almeno un giorno di ricovero ospedaliero, di coloro che hanno effettuato almeno un accesso in PS, di chi ha passato almeno una giornata in hospice, nonché la quota di soggetti sottoposti a terapie antineoplastiche (chemioterapia e/o immunoterapia) e trattati

Tabella 1
Caratteristiche socio-demografiche della coorte in studio

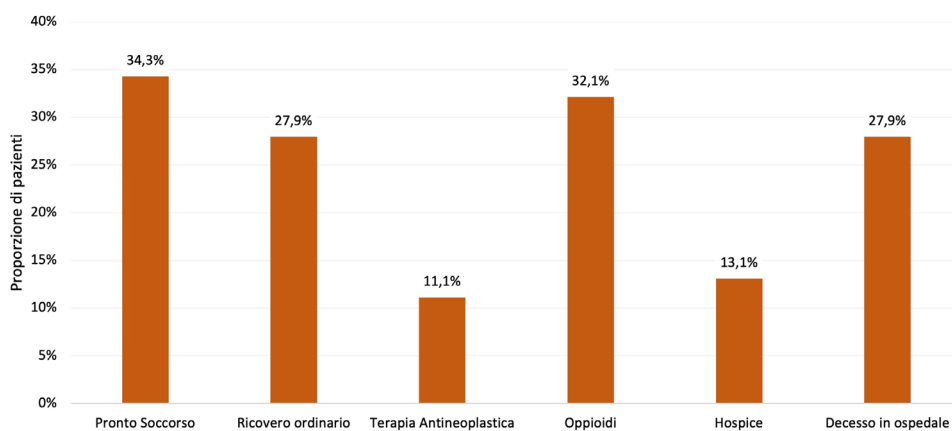
		N	%
		13736	
Sesso	M	7536	54,9
	F	6200	45,1
Età	35-49	413	3,0
	50-64	2257	16,4
	65-69	1392	10,1
	70-74	1982	14,4
	75-79	2110	15,4
	80-84	2492	18,1
	85-89	1889	13,8
	>90	1201	8,7
Charlson Index*	0-1	3695	26,9
	2	5040	36,7
	3	2617	19,1
	4+	2384	17,4
Sede tumorale	Polmone bronchi trachea	3736	27,2
	Tratto gastro-intestinale superiore	963	7,0
	Colon Retto	1836	13,4
	Fegato e vie biliari	906	6,6
	Pancreas	1210	8,8
	Mammella	1188	8,6
	Apparato genitale femminile	657	4,8
	Apparato genitale maschile	708	5,2
	Rene e apparato urinario	1028	7,5
	Sistema nervoso centrale	541	3,9
Altri tumori solidi	963	7,0	
Titolo di studio	Laurea	1304	9,5
	Medio-superiore	3137	22,8
	Medio-inferiore	3566	26,0
	Elementare/nullo	5074	36,9
	non dichiarato/non rilevabile	655	4,8

* indice di comorbidità.

con oppioidi, e la proporzione di coloro che sono deceduti in ospedale. Tutti gli indicatori sono stati valutati negli ultimi 30 giorni di vita (**Figura 1**). I risultati evidenziano come una percentuale elevata di pazienti venga ricoverata o acceda in PS negli ultimi giorni di vita, rispettivamente il 44,8% e il 34,4%; mentre solo il 13,1% dei soggetti viene ricoverato in hospice. Per quanto riguarda l'uso di farmaci,

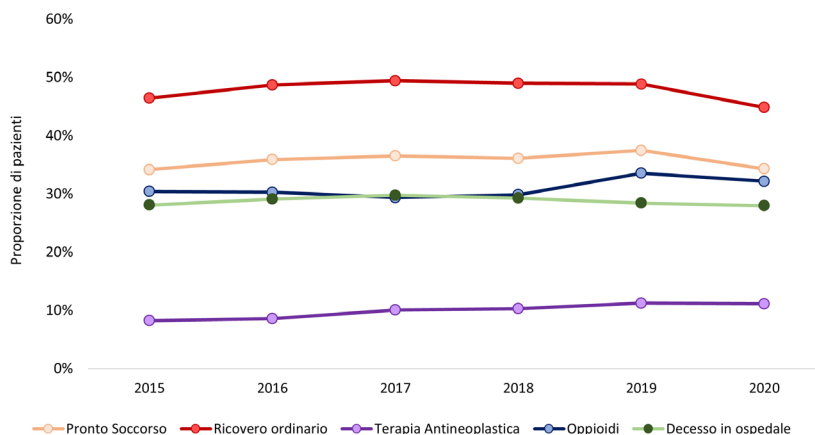
dall'analisi risulta che circa un terzo della coorte ha ricevuto almeno una prescrizione di oppioidi nell'ultimo mese di vita (32,1%), mentre l'11,1% è stato sottoposto a terapia antineoplastica. La **Figura 2** mostra l'andamento degli indicatori di intensità di cura nel periodo 2015-2020: ad eccezione di una lieve riduzione della quota di soggetti ricoverati e di coloro che hanno effettuato accesso al PS, il 2020 presenta un trend complessivamente simile agli anni precedenti. Questo suggerisce che la pandemia da COVID-19 abbia avuto un impatto limitato sulle cure erogate in fase terminale a pazienti oncologici già diagnosticati, che costituiscono la nostra coorte.

Figura 1
Indicatori di intensità di cura calcolati negli ultimi 30 giorni di vita



Note: Il trattamento con oppioidi include: l'uso di oppioidi a breve durata di azione (SAO)= 33,6%, di oppioidi a lunga durata di azione (LAO)= 30,5% e l'uso combinato (SAO+LAO)= 35,9%.

Figura 2
Trend degli indicatori di intensità di cura nel periodo compreso fra 2015 e 2020



Note: L'indicatore relativo all'hospice non è stato riportato in quanto il dato è disponibile a partire dall'anno 2020.

Nella **Tabella 2** sono riportati gli indicatori di intensità di cura suddivisi per sede tumorale. Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri e gli accessi in PS, le sedi tumorali che mostrano i valori più alti rispetto alla media della coorte complessiva sono i tumori del pancreas (rispettivamente 51,9% e 36,4%), del fegato (50,7% e 37,4%) e del polmone (48,8% e 39%). Questi risultati potrebbero essere parzialmente legati alla maggior complessità clinica della popolazione affetta da tali neoplasie, che come noto si manifestano generalmente in pazienti anziani con numerose comorbidità. Inoltre, nel caso del tumore pancreatico, il maggior ricorso a ospedalizzazione potrebbe essere dovuto al fatto che questa malattia è spesso diagnosticata in fase avanzata, con bassa probabilità di sopravvivenza. È quindi possibile che alcuni dei ricoveri siano stati effettuati durante la fase di inquadramento diagnostico.

Per quanto riguarda la terapia antineoplastica, i tumori del polmone e del pancreas mostrano una frequenza superiore alla media della coorte, rispettivamente con il 13,8% e il 14% dei pazienti trattati. Al contrario, i pazienti con tumore epatico ricevono trattamenti chemioterapici in misura inferiore rispetto alla media complessiva (5,2%); probabilmente attribuibile alla disponibilità in alcuni casi di un'opzione terapeutica alternativa, ovvero il trapianto.

Inoltre, emerge un trattamento differente per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale. Rispetto alla coorte totale, infatti, questi pazienti risultano essere ricoverati meno frequentemente (31,4%), accedono meno spesso al PS (22,4%), ricevono meno trattamenti antitumorali (6,8%) e oppioidi (17,7%), e sono più frequentemente ricoverati in hospice (18,1%).

Le differenze rilevate nell'intensità di cura per i pazienti con diverse patologie tumorali possono dipendere da vari fattori, primo fra tutti le caratteristiche specifiche della malattia. Tuttavia, possono essere influenzate anche dalla maggiore disponibilità di trattamenti farmacologici approvati per specifici tumori in fase avanzata e dall'implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici dedicati, che possono contribuire a rendere più efficace e appropriato il trattamento dei pazienti e la loro transizione tra i diversi setting di cura.

La **Tabella 3** mostra per l'intera coorte la variazione in punti percentuali (pp) fra la prevalenza d'uso di diverse categorie terapeutiche calcolata negli ultimi 30 giorni e quella relativa al 12° mese antecedente il decesso. Le variazioni più consistenti sono state osservate nell'uso di corticosteroidi sistemici (+28,8 pp) e analgesici (+26,2 pp). I corticosteroidi sistemici trovano impiego in diversi ambiti nella gestione dei pazienti con cancro nel fine vita, incluso il trattamento della *fatigue* (o astenia) e delle problematiche respiratorie. Tra i farmaci utilizzati nel trattamento delle cronicità, la riduzione maggiore si è osservata per terapie contro l'ipertensione attive sul sistema renina-angiotensina (-12,4 pp), che sono invece fra i farmaci più comunemente utilizzati nella gestione dell'ipertensione. Variazioni più contenute hanno riguardato l'intera classe degli

Tabella 2
Variabilità indicatori di intensità di cura per sede tumorale

Sede	Pronto Soccorso			Ricovero ordinario			Terapia Antineoplastica			Pazienti			
	N	%	IC	N	%	IC	N	%	IC				
Polmone bronchi trachea	1456	39,0	37,4	40,5	1823	48,8	47,2	50,4	516	13,8	12,7	14,9	3736
Tratto gastro-intestinale superiore	336	34,9	31,9	37,9	460	47,8	44,6	50,9	96	10,0	8,1	11,9	963
Colon Retto	549	29,9	27,8	32,0	761	41,4	39,2	43,7	173	9,4	8,1	10,8	1836
Fegato vie biliari	339	37,4	34,3	40,6	459	50,7	47,4	53,9	47	5,2	3,7	6,6	906
Pancreas	440	36,4	33,7	39,1	628	51,9	49,1	54,7	170	14,0	12,1	16,0	1210
Mammella	347	29,2	26,6	31,8	451	38,0	35,2	40,7	164	13,8	11,8	15,8	1188
Apparato genitale femminile	213	32,4	28,8	36,0	289	44,0	40,2	47,8	89	13,5	10,9	16,2	657
Apparato genitale maschile	190	26,8	23,6	30,1	209	29,5	26,2	32,9	32	4,5	3,0	6,0	708
Rene e apparato urinario	383	37,3	34,3	40,2	481	46,8	43,7	49,8	98	9,5	7,7	11,3	1028
Sistema nervoso centrale	121	22,4	18,9	25,9	170	31,4	27,5	35,3	37	6,8	4,7	9,0	541
Altri tumori solidi	333	34,6	31,6	37,6	428	44,4	41,3	47,6	105	10,9	8,9	12,9	963
Totale	4707	34,3	33,5	35,1	6159	44,8	44,0	45,7	1527	11,1	10,6	11,6	13736

Sede	Oppioidi			Hospice			Decesso in ospedale			Pazienti			
	N	%	IC	N	%	IC	N	%	IC				
Polmone bronchi trachea	1300	34,8	33,3	36,3	501	13,4	12,3	14,5	1228	32,9	31,4	34,4	3736
Tratto gastro-intestinale superiore	274	28,5	25,6	31,3	120	12,5	10,4	14,5	273	28,3	25,5	31,2	963
Colon Retto	553	30,1	28,0	32,2	222	12,1	10,6	13,6	525	28,6	26,5	30,7	1836
Fegato vie biliari	260	28,7	25,8	31,6	123	13,6	11,3	15,8	246	27,2	24,3	30,0	906
Pancreas	465	38,4	35,7	41,2	139	11,5	9,7	13,3	346	28,6	26,0	31,1	1210
Mammella	391	32,9	30,2	35,6	165	13,9	11,9	15,9	282	23,7	21,3	26,2	1188
Apparato genitale femminile	214	32,6	29,0	36,2	110	16,7	13,9	19,6	143	21,8	18,6	24,9	657
Apparato genitale maschile	241	34,0	30,5	37,5	85	12,0	9,6	14,4	133	18,8	15,9	21,7	708
Rene e apparato urinario	325	31,6	28,8	34,5	122	11,9	9,9	13,8	279	27,1	24,4	29,9	1028
Sistema nervoso centrale	96	17,7	14,5	21,0	98	18,1	14,9	21,4	102	18,9	15,6	22,2	541
Altri tumori solidi	295	30,6	27,7	33,5	115	11,9	9,9	14,0	282	29,3	26,4	32,2	963
Totale	4414	32,1	31,4	32,9	1800	13,1	12,5	13,7	3839	27,9	27,2	28,7	13736

Tabella 3
Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dei sintomi e delle patologie croniche concomitanti

Classi di farmaci	ATC	12° mese		ultimo mese		Δ	
		pazienti	%	pazienti	%		
Farmaci per disturbi correlati all'acidità	A02	4673	34,0	5441	39,6	+5,6	↑
Farmaci per disturbi della funzione gastrointestinale	A03	151	1,1	1921	14,0	+12,9	↑
Belladonna e derivati, non associati	A03B	9	0,1	1018	7,4	+7,3	↑
Procinetici	A03F	141	1,0	1333	9,7	+8,7	↑
Antiemetici e antinausea	A04A	387	2,8	474	3,5	+0,6	➔
Farmaci per la costipazione	A06A	123	0,9	396	2,9	+2	↗
Antidiarroici, antinfiammatori ed antimicrobici intestinali	A07	561	4,1	954	6,9	+2,9	↗
Antipropulsivi	A07DA	1	0,0	0	0,0	0,0	➔
Farmaci usati nel diabete	A10	1434	10,4	1114	8,1	-2,3	↘
Insuline ed analoghi	A10A	310	2,3	518	3,8	+1,5	↗
Ipoglicemizzanti, escluse le insuline	A10B	1203	8,8	697	5,1	-3,7	↘
Vitamine	A11	860	6,3	410	3,0	-3,3	↘
Integratori minerali	A12	202	1,5	309	2,2	+0,8	➔
Antitrombotici	B01A	3292	24,0	4460	32,5	+8,5	↑
Eparinici	B01AB	687	5,0	2941	21,4	+16,4	↑
Antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina	B01AC	1920	14,0	1008	7,3	-6,6	↘
Antiemorragici	B02	58	0,4	521	3,8	+3,4	↑
Farmaci antianemici	B03	916	6,7	1337	9,7	+3,1	↑
Terapia Cardiaca	C01	852	6,2	798	5,8	-0,4	➔
Antipertensivi	C02	267	1,9	177	1,3	-0,7	➔
Diuretici	C03	1414	10,3	3509	25,5	+15,3	↑
Betabloccanti	C07	1996	14,5	1967	14,3	-0,2	➔
Calcio-antagonisti	C08	1144	8,3	702	5,1	-3,2	↘
Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	C09	3464	25,2	1760	12,8	-12,4	↘
Sostanze modificatrici dei lipidi	C10	1927	14,0	832	6,1	-8,0	↘
Emollienti e protettivi	D02	0	0,0	0	0,0	0,0	➔
Ormoni ipofisari ipotalamici ed analoghi	H01	37	0,3	60	0,4	+0,2	➔
Corticosteroidi sistemici	H02	1459	10,6	5411	39,4	+28,8	↑
Terapia tiroidea	H03	494	3,6	403	2,9	-0,7	➔
Antibatterici per uso sistemico	J01	1861	13,5	3052	22,2	+8,7	↑
Citostatici	L01	1634	11,9	1001	7,3	-4,6	↘
Terapia endocrina	L02	687	5,0	669	4,9	-0,1	➔
Farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	M05B	304	2,2	94	0,7	-1,5	↘
Analgesici	N02	1260	9,2	4861	35,4	+26,2	↑
Oppioidi	N02A	1001	7,3	4414	32,1	+24,8	↑
Altri analgesici ed antipiretici	N02B	452	3,3	1396	10,2	+6,9	↑
Antiepilettici	N03A	431	3,1	742	5,4	+2,3	↗
Psicolettici	N05	309	2,2	1284	9,3	+7,1	↑
Antipsicotici	N05A	302	2,2	879	6,4	+4,2	↑
Ansiolitici	N05B	5	0,0	16	0,1	+0,1	➔
Ipnocici e sedativi	N05C	3	0,0	552	4,0	+4	↑
Psicoanalettici	N06	823	6,0	942	6,9	+0,9	➔
Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	R03	1020	7,4	1089	7,9	+0,5	➔
Oftalmologici	S01	454	3,3	256	1,9	-1,4	↘
Ossigeno	V03AN01	313	2,3	2251	16,4	+14,1	↑

Note: Prevalenza d'uso: individui con almeno una prescrizione/totale coorte

antidiabetici (-2,3 pp), con una tendenza diversa tra le sottocategorie: decremento degli ipoglicemizzanti orali (-3,7 pp) e aumento di insuline e analoghi (+1,5 pp). Infine, è stato registrato un aumento nell'uso di diuretici (+15,3 pp; in particolare legato all'aumento dei diuretici ad azione diuretica maggiore +13,4 pp, dato non mostrato in tabella), ossigeno (+14,1 pp), psicolettici (+7,1 pp) e farmaci per disturbi della funzione gastrointestinale (+12,9 pp), verosimilmente utilizzati per la gestione di sintomi correlati alla patologia o ai trattamenti antineoplastici. Fra gli psicolettici, rilevante è l'aumento di impiego degli antipsicotici (+4,2 pp), mentre tra i farmaci per i disturbi gastrointestinali, troviamo l'incremento sia dei procinetici (+8,7pp) che della belladonna e derivati, non associati (+7,3 pp), i primi usati nella gestione della nausea e del vomito, i secondi impiegati per il controllo delle secrezioni tracheo-bronchiali e per il *Malignant bowel obstruction*, condizione frequente nel paziente con cancro nel fine vita.

Infine, è stata svolta un'analisi di approfondimento sui tipi di oppioidi erogati negli ultimi 30 giorni di vita, tenendo conto della durata di azione. I dati mostrano che dei 4414 pazienti (32,1%) che hanno ricevuto almeno una prescrizione di oppioidi nell'ultimo mese di vita, il 33,6% ha ricevuto solo oppioidi a breve durata di azione (*Short Acting Opioids* – SAO), il 30,5% solo (*Long Acting Opioids* – LAO) e il 35,9% entrambi. Sebbene non esistano linee di indirizzo univoche nella gestione del dolore nel paziente con cancro nel fine vita, perché il principale obiettivo dovrebbe essere quello di disegnare una terapia che soddisfi al meglio le necessità del singolo paziente, generalmente i LAO vengono impiegati per la gestione del dolore cronico, perché permettono un controllo del dolore di lunga durata evitando di sottoporre il paziente a somministrazioni molto ravvicinate, mentre i SAO sono indicati nella gestione nei momenti di dolore acuto. Considerata la complessità del paziente con cancro nella fase terminale della malattia, l'utilizzo ottimale di oppioidi dovrebbe prevedere una giusta combinazione di LAO e SAO, che garantisca sia la gestione del dolore costante, sia l'insorgenza di possibili picchi, comunemente conosciuti con il nome di *breakthrough pain*.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Il presente studio fornisce evidenze preliminari sulle modalità di assistenza e sulle terapie impiegate nella fase di fine vita. I risultati indicano che la gestione dei pazienti oncologici nella regione Lazio è ancora prevalentemente ospedale-centrica, con un ricorso relativamente basso all'hospice e, al contrario, un'alta percentuale di ricoveri, accessi in PS negli ultimi giorni di vita e decessi in ambiente ospedaliero.

Per quanto riguarda le terapie erogate, emerge un utilizzo non trascurabile della chemioterapia nelle fasi finali della malattia, un aspetto che merita ulteriori approfondimenti. L'analisi dei farmaci prescritti per il trattamento dei sintomi e

delle patologie croniche concomitanti evidenzia un orientamento verso il controllo del dolore e della *fatigue*; tuttavia, il ricorso agli oppioidi rimane limitato a solo un terzo della coorte e apparentemente solo un terzo di chi riceve oppioidi fa un uso combinato di SAO e LAO. Inoltre, le variazioni nelle prevalenze d'uso degli antidiabetici suggeriscono un possibile switch da formulazioni orali a parenterali.

Nel complesso, questo studio offre spunti rilevanti per individuare aree di miglioramento nella gestione dei pazienti con tumore solido in una fase particolarmente delicata, sia per il paziente che per i suoi familiari.

Di particolare interesse potrebbe essere il confronto degli indicatori presentati con quelli calcolati in altre regioni italiane o a livello nazionale. Questo permetterebbe di comprendere se i segnali emersi siano specifici della Regione Lazio o se si riscontrino anche su scala più ampia. Inoltre, un confronto interregionale potrebbe evidenziare eventuali differenze legate agli assetti organizzativi dei sistemi sanitari regionali, offrendo spunti per identificare modelli assistenziali più efficaci e potenzialmente applicabili anche in altri contesti.

Riferimenti bibliografici

- [1] Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196-1208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4
- [2] OECD (2023), *Time for Better Care at the End of Life*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/722b927a-en>.
- [3] Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1133- 1138. doi:10.1200/JCO.2003.03.059
- [4] Earle CC, Neville BA, Landrum MB, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(6):505-509. doi:10.1093/intqhc/mzi061
- [5] WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
- [6] Gomes B, Higginson IJ, Calanzani N, et al. Preferences for place of death if faced with advanced cancer: a population survey in England, Flanders, Germany, Italy, the Netherlands, Portugal and Spain. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2006-2015. doi:10.1093/annonc/mdr602
- [7] McCall N. Utilization and costs of Medicare services by beneficiaries in their last year of life. *Med Care*. 1984;22(4):329-342. doi:10.1097/00005650-198404000-00004
- [8] Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1715-1724. doi:10.1200/JCO.2012.42.8375

IMPATTO INDIRETTO DEL COVID-19 SULL'USO DEI FARMACI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA: CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE

Marco Finocchietti, Michela Servadio, Arianna Bellini, Antonio Addis, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, SSR Regione Lazio

DOMANDA

Qual è stato l'impatto indiretto del COVID-19 a lungo termine nell'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto profondo sulla salute globale, non solo per gli effetti diretti della malattia, ma anche per le modifiche nei comportamenti e nei modelli di utilizzo dei servizi sanitari. Durante questo periodo, molte risorse sanitarie sono state riallocate verso la gestione dell'emergenza, determinando una riduzione degli accessi alle strutture sanitarie per altre patologie [1-3]. Questo ha comportato inevitabilmente anche un cambiamento nei trattamenti farmacologici, con effetti osservabili sull'intera popolazione [4].

In ambito pediatrico, dopo la fine dei periodi di lockdown è stato osservato un aumento delle infezioni virali e batteriche, probabilmente correlato alle restrizioni precedentemente imposte per limitare la diffusione del virus [5-6]. Inoltre, le politiche sanitarie messe in atto durante la pandemia, hanno provocato significativi cambiamenti nelle dinamiche sociali, con effetti particolarmente rilevanti sullo sviluppo emotivo e psicologico dei bambini e degli adolescenti [7].

Gli effetti indiretti a lungo termine di tali cambiamenti sono ancora oggetto di studio, ma è evidente che le interruzioni nell'assistenza sanitaria, le modifiche nei regimi di prescrizione e la mancanza di routine e interazioni sociali, abbiano influito significativamente sulla salute dei giovani. Analizzare l'impatto indiretto del COVID-19 sull'uso dei farmaci in pediatria permette di comprendere meglio le modifiche nei pattern terapeutici, identificando possibili rischi per la salute futura dei bambini e degli adolescenti, e orientando le politiche sanitarie affinché, anche in situazioni emergenziali, siano garantiti interventi preventivi e trattamenti adeguati e tempestivi.

Lo studio si inserisce nell'ambito del progetto IMPAVID, un progetto regionale di farmacovigilanza volto a monitorare l'impatto del COVID-19 sulla terapia farmacologica territoriale nella Regione Lazio.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo utilizzando i dati provenienti dai flussi amministrativi sanitari regionali. Nello specifico, sono stati analizzati i dati relativi alle dispensazioni dei farmaci avvenute tra gennaio 2018 e aprile 2023, riguardanti la popolazione pediatrica assistita e residente nella Regione Lazio. Le prevalenze d'uso mensili dei farmaci, calcolate come rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nel periodo di interesse e la popolazione di riferimento, sono state confrontate nelle diverse fasce d'età (0-2, 3-5, 6-13, 14-17 anni) prima, durante e dopo la pandemia. Le categorie terapeutiche analizzate includono quelle per la cura delle infezioni, dei disturbi respiratori e dei disturbi neuropsichiatrici.

L'analisi dei macro gruppi di categorie terapeutiche ha evidenziato una riduzione nell'uso di antibiotici per uso sistemico (J01) durante il periodo pandemico rispetto a quello precedente, seguita da una successiva ripresa (**Figura 1A**). In particolare, nelle fasce di età 0-2, 3-5 e 6-13 anni, sono stati osservati dei picchi d'utilizzo tra fine 2022 e inizio 2023, nel caso della fascia 0-2 e in parte per la fascia 3-5, l'incremento era già visibile sul finire del 2021.

Andamento analogo è emerso anche nell'uso dei farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori (R03) e dei corticosteroidi sistemici (H02) (**Figura 1B e 1C**).

A partire da tali dati, per i principali principi attivi appartenenti alle categorie terapeutiche sopra descritte, sono state calcolate le prevalenze d'uso e le relative variazioni percentuali per la stagione invernale (settembre-aprile) (**Tabella 1**). Tra gli antibiotici per uso sistemico, la maggior variazione è stata osservata per l'azitromicina per le classi di età 0-2, 3-5 e 6-13 anni, con un incremento rispettivamente di +29,2%, +42,0% e +39,9% tra la stagione invernale 2018/2019 e quella 2022/2023. Nella fascia d'età 14-17 si è osservato un incremento pressoché paragonabile sia per la cefixima (+34,9%) che per l'azitromicina (+31,3%). Per quanto riguarda l'uso dei farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori, il principio attivo budesonide, un corticosteroide inalatorio, ha subito la maggiore variazione in positivo in tutte le classi di età, con un incremento crescente al crescere dell'età: +67,0% nella classe 0-2, +89,8% nella classe 3-5, +101,6% nella classe 6-13 e +102,1% nella classe 14-17. Fra i principi attivi analizzati, l'unico che ha mostrato un decremento e in tutte le classi, è stato il fluticasone, con i seguenti valori di variazione percentuale dalla classe 0-2 alla classe 14-17: -15,1%, -0,2%, -5,9% e -21,5%. Tale riduzione potrebbe essere legata a motivazioni logistiche, data la carenza di diverse specialità medicinali già a partire dal 2021 [8].

Figura 1
Trend nella prevalenza d'uso mensile dei farmaci per le infezioni respiratorie prima durante e post pandemia da COVID-19: analisi per fascia d'età

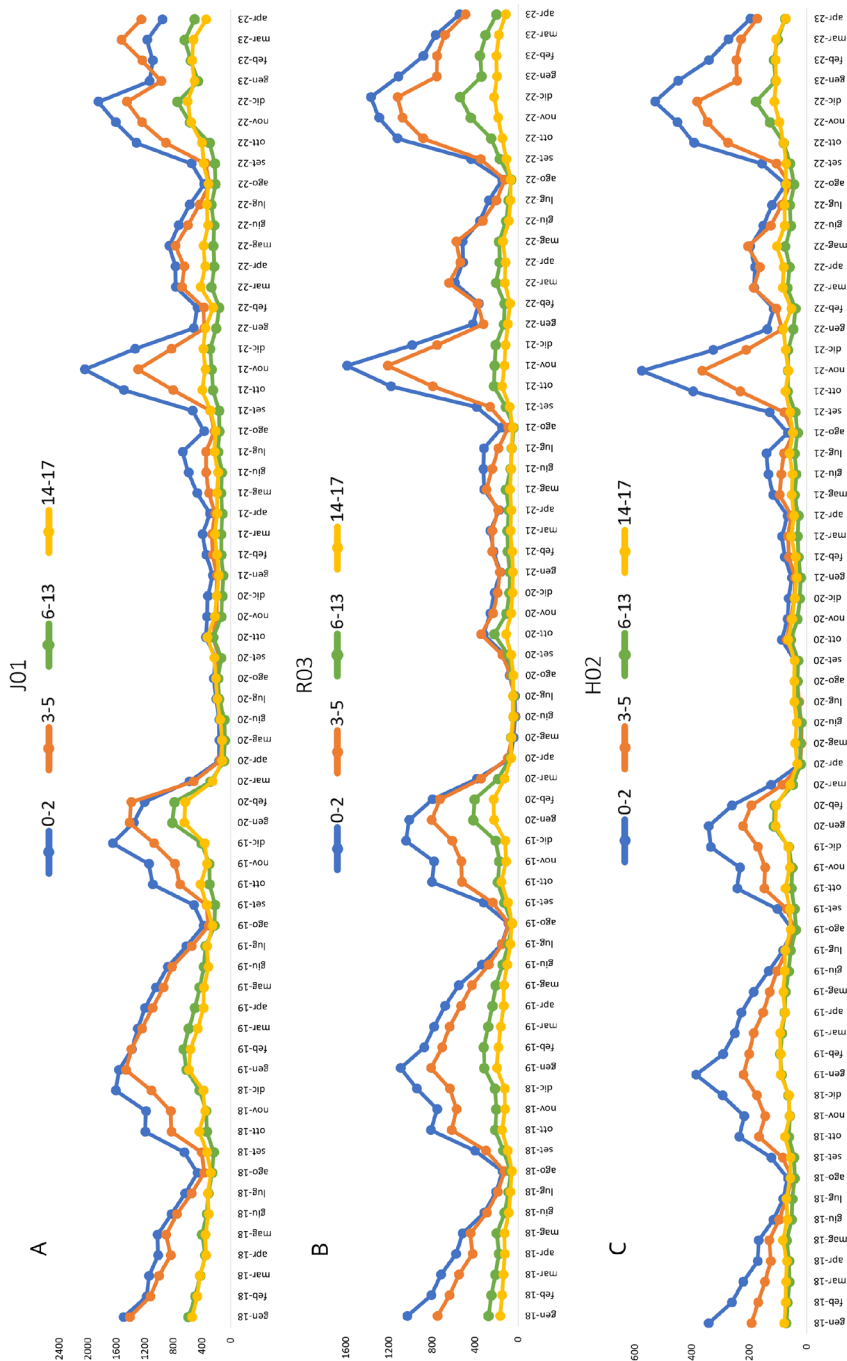


Tabella 1
Andamento della prevalenza d'uso dei principali principi attivi per le infezioni respiratorie nei periodi invernali pre-, durante e post-pandemia

Principio attivo	ATC	età 6-13				età 14-17							
		Set - Apr 18-19	Set - Apr 20-21	Set - Apr 21-2022	Set - Apr 22-23	Set - Apr 18-19	Set - Apr 20-21	Set - Apr 21-2022	Set - Apr 22-23				
				$\Delta 22-23$ vs18-19%			$\Delta 22-23$ vs18-19%						
Antibatterici per uso sistemico	J01	2563,5	2339,3	895,7	1430,8	2723,6	6,2%	2587,9	2352,2	1431,2	2225,0	2816,2	8,8%
Amoxicillina ed inibitore delle beta-lattamasi	J01CR02	1330,4	1141,3	398,8	625,1	1484,2	11,6%	1141,3	1017,4	537,3	833,0	1261,8	10,6%
Cefixima	J01DD08	561,3	486,9	181,0	342,4	663,7	18,3%	505,7	462,4	204,6	437,2	682,1	34,9%
Azitromicina	J01FA10	342,2	318,5	184,0	291,8	478,7	39,9%	398,0	367,6	329,9	579,2	522,6	31,3%
Clarithromicina	J01FA09	404,1	358,5	86,9	183,0	345,8	-14,4%	348,8	331,7	131,7	277,6	365,7	4,9%
Amoxicillina	J01CA04	196,5	221,0	51,4	84,7	155,1	-21,1%	98,0	95,8	38,8	61,0	86,5	-11,8%
Corticosteroidi sistemici	H02	473,0	426,4	218,1	382,4	676,5	43,0%	516,7	477,9	332,7	516,2	644,9	24,8%
Betametassone	H02AB01	449,3	404,9	195,8	353,2	646,5	43,9%	438,7	405,9	234,5	376,2	530,9	21,0%
Prednisone	H02AB07	21,7	20,7	19,4	26,4	29,5	36,0%	66,5	68,3	80,1	122,3	103,4	55,4%
Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	R03	1294,2	1229,9	558,4	967,5	1735,6	34,1%	834,2	793,5	348,1	650,1	970,4	16,3%
Beclometassone	R03BA01	616,9	596,7	243,0	471,6	846,2	37,2%	348,8	348,6	104,1	290,3	471,7	35,2%
Budesonide	R03BA02	310,8	302,3	104,7	254,7	626,6	101,6%	81,1	80,5	32,2	81,5	163,9	102,1%
Salbutamolo	R03AC02	470,5	416,4	192,1	326,5	518,0	10,1%	194,9	189,2	97,6	158,5	199,8	2,5%
Salbutamolo e ipratropio bromuro	R03AL02	76,6	69,9	19,1	47,9	115,4	50,6%	39,1	36,2	7,5	30,8	53,6	37,1%
Fluticasone	R03BA05	179,9	152,8	101,0	126,3	169,3	-5,9%	113,4	94,1	47,6	72,8	89,0	-21,5%

Il dato è mostrato su 10000 abitanti.

Per la classe dei corticosteroidi sistemici, sebbene il betametasona sia il principio attivo con la più alta prevalenza d'uso in tutte le classi di età, non risulta sempre quello con la maggiore variazione in positivo nella popolazione. In particolare, il prednisone mostra la maggior variazione per le classi 0-2 e 14-17 anni, con un incremento rispettivamente del +41,2% e +55,4%; mentre il betametasona registra la maggior variazione nelle classi 3-5 e 6-13 anni, con un aumento del +55,4% e +43,9%.

Inoltre, nella stagione invernale, per la popolazione sotto i 2 anni di età, è stata indagata la variazione nell'uso di palivizumab, un farmaco utilizzato nella profilassi passiva contro il virus respiratorio sinciziale nei nati a più alto rischio (**Figura 2**). In particolare, nei nati fra 0 e 5 mesi, l'uso del palivizumab tra il 2018/19 e il 2022/23 è più che raddoppiato.

Infine, di particolare interesse è stata l'analisi relativa all'uso di farmaci antipsicotici (N05A) e antidepressivi (N06A), nei minori in età scolare (6-10), nella fase puberale (11-13) o adolescenziale (14-17) (**Tabella 2**). È stato osservato un incremento nell'uso incidente di antipsicotici e antidepressivi, particolarmente marcato nelle femmine con fascia d'età tra i 14 e i 17anni. Nello specifico, per gli antipsicotici l'incidenza d'uso media quadrimestrale è passata da 9,7⁰/000 nel 2019 al 26,6⁰/000 nel 2022, mentre la variazione nello stesso periodo è stata da 16,5⁰/000 a 34,3⁰/000. Per entrambe le categorie è stata osservata una lieve flessione nel primo quadrimestre 2023 (24,4⁰/000 e 30,8⁰/000, rispettivamente).

Per avere un quadro più completo dell'uso di risorse sanitarie legate all'impatto indiretto del COVID-19 sulla salute mentale nella popolazione adolescenziale, è stata indagata la variazione quadrimestrale nell'incidenza di accessi in pronto soccorso o ricoveri per disturbi neuropsichiatrici, nonché nelle prestazioni specialistiche psichiatriche per la fascia d'età 14-17, e separatamente per sesso (**Tabella 3**). Nei maschi, nel periodo in studio, non emergono variazioni rilevanti in termini di accessi in pronto soccorso per disturbi neuropsichiatrici o prestazioni specialistiche psichiatriche. Tuttavia, è stato osservato un leggero incremento dei ricoveri a partire dal quadrimestre settembre-dicembre 2020, sia in termini di numero che di soggetti. Nelle femmine, invece, si è registrato un incremento continuo, a partire dal quadrimestre maggio-agosto 2021, nell'uso di tutte le risorse sanitarie analizzate relative al trattamento di disturbi neuropsichiatrici.

Figura 2
Trend nella prevalenza d'uso mensile del pativizumab nei bambini con età inferiore ai 2 anni prima, durante e post pandemia da COVID-19

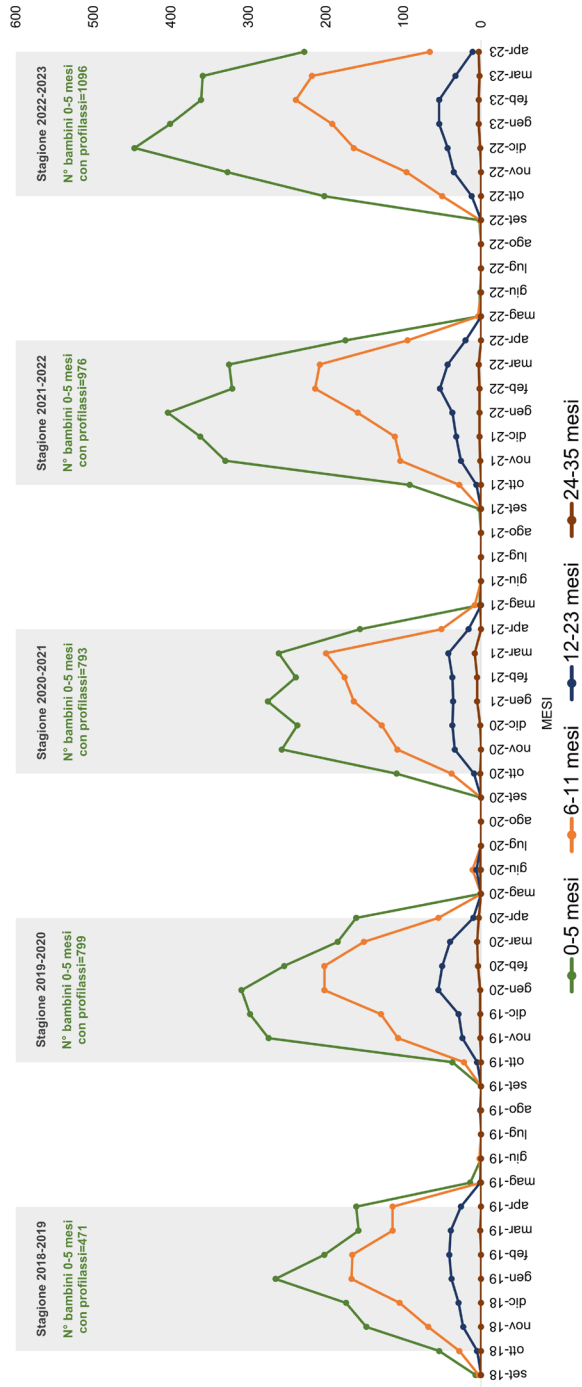


Tabella 3

Prevalenza d'uso quadrimestrale di uso di risorse sanitarie associate a disturbi psichiatrici nella popolazione adolescenziale nei periodi pre-, durante e post-pandemia

	Gen -Apr -2018	Mag -Ago -2018	Set -Dic -2018	Gen -Apr -2019	Mag -Ago -2019	Set -Dic -2019	Gen -Apr -2020	Mag -Ago -2020	Set -Dic -2020	Gen -Apr -2021	Mag -Ago -2021	Set -Dic -2021	Gen -Apr -2022	Mag -Ago -2022	Set -Dic -2022	Gen -Apr -2023
N	171	194	208	182	227	226	185	196	153	178	207	240	195	215	224	195
Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da pronto soccorso)																
Sog	155	169	183	160	194	188	151	174	129	138	179	209	167	173	184	163
%	0,16	0,17	0,19	0,16	0,20	0,19	0,15	0,18	0,13	0,14	0,18	0,21	0,16	0,17	0,18	0,16
N	93	127	169	97	177	171	94	110	187	122	123	205	117	142	208	180
Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da ricovero)																
Sog	87	119	165	89	160	163	83	104	180	109	114	187	107	134	191	160
%	0,09	0,12	0,17	0,09	0,16	0,17	0,08	0,11	0,18	0,11	0,11	0,19	0,10	0,13	0,19	0,15
N	1650	1515	1264	1696	1563	1649	1167	849	1132	1363	1104	1233	1547	1306	1557	1759
Prestazioni specialistiche legate alla psichiatria (da assistenza specialistica)																
Sog	761	659	611	718	647	721	545	396	585	597	494	520	611	497	648	657
%	0,77	0,67	0,62	0,73	0,65	0,73	0,55	0,40	0,59	0,59	0,49	0,52	0,59	0,48	0,63	0,63
N	366	331	333	360	316	326	213	246	231	369	474	545	602	514	526	538
Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da pronto soccorso)																
Sog	314	282	284	298	275	283	188	217	199	286	408	434	489	418	420	438
%	0,34	0,31	0,31	0,32	0,30	0,31	0,20	0,23	0,21	0,30	0,43	0,46	0,51	0,43	0,44	0,45
N	205	228	333	199	280	361	178	183	321	321	376	557	464	472	607	434
Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da ricovero)																
Sog	178	184	297	170	241	300	159	169	297	275	342	470	409	423	538	383
%	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	0,4	0,4	0,6	0,4
N	1886	2081	1912	2239	1908	2003	1397	1272	2022	2269	2145	2382	2940	3011	3392	3611
Prestazioni specialistiche legate alla psichiatria (da assistenza specialistica)																
Sog	706	645	668	762	640	730	563	438	681	755	696	762	830	788	923	933
%	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,6	0,5	0,7	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	1,0	1,0

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Lo studio ha evidenziato una riduzione significativa dell'uso di antibiotici durante il periodo pandemico, attribuibile alla minore circolazione di agenti patogeni dovuta alle misure di distanziamento sociale e all'uso di mascherine. Tuttavia, nel periodo post-pandemico è stato registrato un aumento importante della prevalenza d'uso di farmaci utilizzati per il trattamento di infezioni respiratorie, suggerendo una loro maggior frequenza e complessità di gestione rispetto al periodo pre-pandemico. Tale fenomeno, può essere attribuito all'indebolimento del sistema immunitario e alla recrudescenza di virus e batteri respiratori più aggressivi che potrebbe aver reso la popolazione pediatrica maggiormente suscettibile alle infezioni [9,10]. Tuttavia, non si può escludere che l'uso di alcuni questi farmaci sia in parte riconducibile anche al loro impiego nel trattamento dell'infezione da COVID-19, come suggerito dalla letteratura [11]. Indipendentemente dall'impatto diretto o indiretto della pandemia, l'aumento osservato, in molti casi, potrebbe aver portato anche a una crescita delle terapie inappropriate, come l'uso di antibiotici in caso di infezioni virali o di cortisonici inalatori nelle flogosi delle prime vie respiratorie nei bambini. L'inappropriatezza prescrittiva è un elemento da non sottovalutare, visto l'impatto che può avere sia a livello individuale, compromettendo la gestione ottimale delle patologie, sia a livello globale, contribuendo al fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

L'analisi delle prescrizioni di farmaci per i disturbi neuropsichiatrici mette in luce, in linea con quanto riportato dalla letteratura nazionale e internazionale [12-14], un incremento significativo nell'uso di tali farmaci, verosimilmente legato al trattamento dei problemi di salute mentale negli adolescenti emersi nel corso della pandemia. Di particolare rilievo è l'impatto osservato nella popolazione femminile di età 14-17, per la quale è stato registrato un aumento sia nell'uso di farmaci, sia nell'accesso alle risorse sanitarie per il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici.

Nel complesso, i cambiamenti indotti dalla pandemia hanno avuto un impatto duraturo sui modelli di prescrizione farmacologica pediatrica. Alla luce di ciò, risulta necessario monitorare attentamente le conseguenze di tali cambiamenti a lungo termine, al fine di identificare possibili complicazioni in una fase precoce e di garantire una gestione adeguata delle terapie. Studi futuri dovrebbero focalizzarsi sull'ottimizzazione delle strategie terapeutiche, non solo per rispondere alle necessità della popolazione pediatrica post-pandemia, ma anche per migliorare la gestione di interventi preventivi e terapeutici in contesti emergenziali.

Riferimenti bibliografici

- [1] Santi L, Golinelli D, Tampieri A, et al. Non-COVID-19 patients in times of pandemic: Emergency department visits, hospitalizations and cause-specific mortality in Northern Italy. *PLoS One*. 2021;16:e0248995. doi:10.1371/journal.pone.0248995
- [2] Spadea T, Di Girolamo C, Landriscina T, et al. Indirect impact of COVID-19 on hospital care pathways in Italy. *Sci Rep*. 2021;11:21526. doi:10.1038/s41598-021-00982-4
- [3] European Commission. State of Health in the EU Companion Report 2021. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2022
- [4] The Medicines Utilisation Monitoring Centre. Report on Medicines use during COVID-19 pandemic, year 2020. Rome: Italian Medicines Agency, 2020
- [5] Kadambari S, Goldacre R, Morris E, et al. Indirect effects of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observational study. *BMJ*. 2022;376:e067519. doi:10.1136/bmj-2021-067519
- [6] Ciofi Degli Atti M, Rizzo C, D'Amore C, et al. Acute respiratory infection emergency access in a tertiary care children hospital in Italy, prior and after the SARS-CoV-2 emergence. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17:e13102. doi:10.1111/irv.13102
- [7] Meade J. Mental Health Effects of the COVID-19 Pandemic on Children and Adolescents: A Review of the Current Research. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68:945-959. doi:10.1016/j.pcl.2021.05.003
- [8] <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>
- [9] <https://sip.it/2022/02/28/virus-respiratori-stagionali-cosa-e-cambiato-rispetto-allera-pre-covid-19/>
- [10] Metz C, Schmid A, Veldhoen S. Increase in complicated upper respiratory tract infection in children during the 2022/2023 winter season-a post coronavirus disease 2019 effect?. *Pediatr Radiol*. 2024;54:49-57. doi:10.1007/s00247-023-05808-1
- [11] Belleudi V, Finocchietti M, Fortinguerra F, et al. Drug Prescriptions in the Outpatient Management of COVID-19: Evidence-Based Recommendations Versus Real Practice. *Front Pharmacol*. 2022;13:825479. doi:10.3389/fphar.2022.825479
- [12] Clavenna A, Cartabia M, Fortino I, et al. Burden of the COVID-19 pandemic on adolescent mental health in the Lombardy Region, Italy: a retrospective database review. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8:e002524. doi:10.1136/bmjpo-2024-002524
- [13] Otter M, Kothgassner OD, Lepuschütz L, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on rates of adolescents receiving psychopharmacological medication in Austria. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2024;18:10. doi:10.1186/s13034-023-00684-x
- [14] Dörks M, Bachmann CJ, Below M, Hoffmann F, Paschke LM, Scholle O. Trends in antipsychotic use among children and adolescents in Germany: a study using 2011-2020 nationwide outpatient claims data. *Front Psychiatry*. 2023;14:1264047. doi:10.3389/fpsy.2023.1264047

MISURE DI RESTRIZIONE APPLICATE DURANTE LA PANDEMIA SARS-CoV-2 E IMPATTO SULLA SALUTE MENTALE DEI GIOVANI IN TERMINI DI ACCESSO AI SERVIZI E UTILIZZO DEI FARMACI ANTIPSICOTICI E ANTIDEPRESSIVI

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Manuel Zamparini, Pietro Ferrara, Alexandra Piraino, Lorenzo Giovanni Mantovani, Giampiero Mazzaglia – Centro di Studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza
Giacomo Crotti, Alberto Zucchi – Servizio Epidemiologia, Agenzia di Tutela della Salute di Bergamo, Bergamo*

DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante la pandemia da COVID-19 hanno influenzato la salute mentale della popolazione minorenni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'epidemia di COVID-19 ha provocato enormi cambiamenti nella vita di giovani ed adulti per via del suo forte impatto sia sulla vita pubblica che privata (es. istruzione, lavoro, finanza, rapporti sociali etc) [1]. Da marzo 2020 e nei mesi successivi diverse sono state le misure adottate in Italia per cercare di limitare la diffusione del virus SARS-CoV-2. Tra le misure più importanti si annovera, sicuramente, l'introduzione di periodi di lockdown. L'implementazione di questa misura, soprattutto nella fase iniziale della pandemia, ha portato ad un aumento dei disturbi psichiatrici e neuropsichiatrici, tra cui depressione, ansia e deficit cognitivi nella popolazione generale [2-6].

Studi recenti hanno evidenziato problemi di salute mentale potenzialmente associati al periodo d'isolamento forzato o alla quarantena avvenuti durante le prime ondate di SARS-CoV-2 anche nella popolazione pediatrica. Nello specifico, è stato suggerito che tale fetta della popolazione abbia un rischio maggiore, rispetto al periodo pre-lockdown, di soffrire di disturbi psichiatrici quali disturbi d'ansia, disturbi da stress post-traumatico e disturbi depressivi maggiori [7].

Nelle prime fasi della pandemia si è assistito ad una contrazione dell'utilizzo dei servizi per via delle restrizioni imposte dai periodi di lockdown e della paura di

essere contagiati da parte dei cittadini [8-10]. I dati riferiti ai primi mesi successivi all'introduzione del primo lockdown sull'uso dei servizi psichiatrici nella popolazione giovane sono contrastanti. Se da un lato alcuni studi evidenziano un aumento dell'utilizzo dei servizi di salute mentale tra gli adolescenti altri al contrario ne sottolineano una continua riduzione nel tempo [11,12].

Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato come l'introduzione del primo lockdown sia stato associato ad un aumento dell'utilizzo di farmaci utilizzati per il trattamento di patologie psichiatriche quali antidepressivi (AD) ed antipsicotici (AP) nei soggetti di età compresa tra i 12 ed i 18 anni [13-15].

Tuttavia, sebbene diversi studi abbiano indagato gli effetti a breve termine dell'introduzione del primo lockdown tra i giovani, l'impatto a lungo termine di tali misure di sanità pubblica è ancora poco conosciuto. Per tale motivo, lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare l'impatto a breve e lungo termine dei diversi lockdown introdotti in Italia durante le diverse fasi della pandemia, sulla popolazione minorenni.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

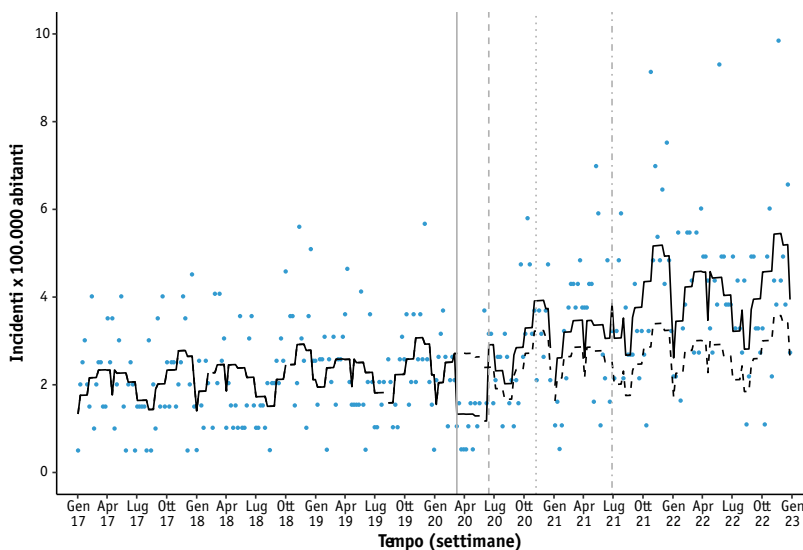
È stato condotto uno studio osservazionale utilizzando i database amministrativi sanitari dell'Agenzia di Tutela della Salute di Bergamo (ATS-Bergamo). Per la realizzazione dello studio sono state costruite due serie storiche di incidenza d'uso di risorse sanitarie nella popolazione minorenni (<18 anni) nel periodo 1 gennaio 2017 – 31 dicembre 2022. Nello specifico sono state identificate la serie storica settimanale di accessi in pronto soccorso e/o ospedalizzazione per patologie psichiatriche e quella di nuovi utilizzatori di farmaci antidepressivi e/o antipsicotici (ATC: N06A* e N05A*), soggetti incidenti al trattamento. Ai fini del presente lavoro, un soggetto è stato definito incidente al trattamento se nell'anno precedente alla data di dispensazione del farmaco in studio non presentava ulteriori dispensazioni di antidepressivi/antipsicotici. L'incidenza d'uso settimanale dei farmaci AD/AP è stata stimata come numero di soggetti incidenti nella settimana considerata diviso il numero di abitanti minorenni residenti ed iscritti alle liste dei medici di medicina generale del territorio di pertinenza di ATS-Bergamo al primo gennaio dell'anno corrispondente. Analogamente, l'utilizzo settimanale dei servizi sanitari è stato stimato dividendo il numero di soggetti con un accesso in PS/ospedalizzazione per patologie psichiatriche nella settimana considerata per il numero di abitanti minorenni residenti ed iscritti alle liste dei medici di medicina generale del territorio di pertinenza di ATS-Bergamo al primo gennaio dell'anno corrispondente.

Per valutare l'effetto dei diversi lockdown sull'incidenza d'uso dei farmaci AD/AP e sull'utilizzo dei servizi sanitari è stata condotta un'analisi delle serie storiche interrotte

(ITS) applicando un modello additivo generalizzato con distribuzione quasi Poisson [16]. Il periodo di osservazione è stato suddiviso in 5 segmenti: pre-primario lockdown (01/01/2017-08/03/2020), primo lockdown (09/03/2020-14/06/2020), post-primario lockdown (15/06/2020-06/11/2020), secondo lockdown (07/11/2020-27/06/2021) e post-secondo lockdown (28/06/2021-31/12/2022) [17]. Il modello è stato costruito in modo da stimare un eventuale variazione del livello e della pendenza della serie storica nei segmenti individuati. La variazione del livello o della pendenza è stata espressa come Incidence Rate Ratio (IRR) con rispettivi intervalli di confidenza al 95% (95%CI).

Come si evince dalla **Figura 1** e dalla **Tabella 1**, dopo l'introduzione del primo lockdown si è osservato una riduzione del livello della serie storica dell'incidenza d'uso degli AD/AP nella popolazione in studio (IRR: 0,490; 95%CI: 0,335-0,717) rispetto a quanto osservato nel periodo pre-primario lockdown. A tale riduzione durante il primo lockdown è seguita un aumento significativo del livello di incidenza d'uso settimanale di AD/AP dopo la fine del primo lockdown (2,477; 1,708-3,590). L'aumentato utilizzo di AD/AP nel periodo post-primario lockdown è perdurato per tutto il periodo successivo, mostrando un nuovo incremento statisticamente significativo nel periodo successivo al post-secondo lockdown (1,256; 1,064-1,483).

Figura 1
Analisi dell'incidenza d'uso settimanale di farmaci antidepressivi/Antipsicotici (AD/AP) nella popolazione minorenni di ATS-Bergamo nel periodo 01/01/2017-31/12/2022



Legenda: Linea continua= inizio primo lockdown, linea tratteggiata= inizio post-primario lockdown, linea punteggiata= inizio secondo lockdown, linea tratto-punto= inizio post-secondo lockdown.

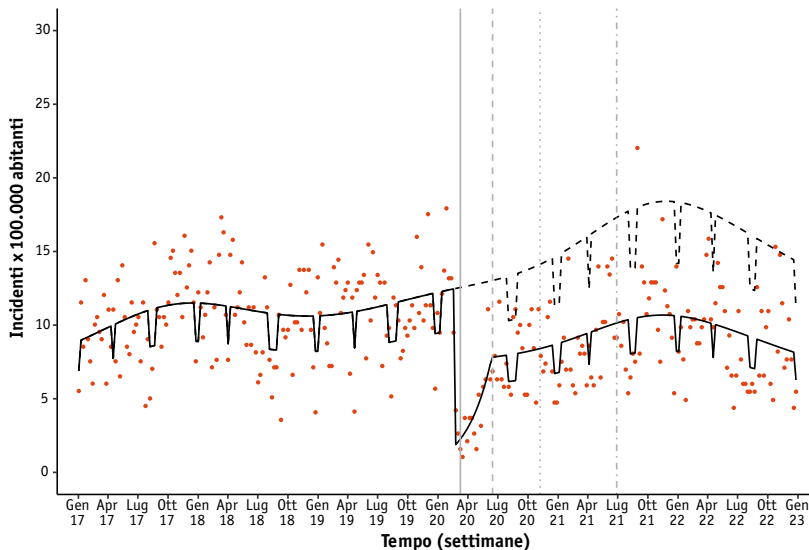
Tabella 1
Analisi dell'incidenza d'uso settimanale di farmaci antidepressivi/Antipsicotici (AD/AP) nella popolazione minorenni di ATS-Bergamo nel periodo 01/01/2017-31/12/2022

Parametri del modello	β	Incidence Rate Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown §	-0,714	0,490	0,335 – 0,717	<0,001
Post-primo lockdown §	0,907	2,477	1,708 – 3,590	<0,001
Post-secondo lockdown §	0,228	1,256	1,064 – 1,483	<0,01

Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=7). § cambio di livello; *cambio del trend.

Come evidenziato per l'incidenza di AD/AP, il primo lockdown è stato associato anche ad una riduzione del livello della serie storica degli accessi settimanali in PS/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche nella popolazione studiata (0,153; 0,095-0,247) rispetto a quanto osservato nel periodo pre-primo lockdown. A tale riduzione è seguita nelle settimane successive all'introduzione del primo lockdown si è assistito ad un graduale aumento nell'accesso in PS/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche (1,090; 1,053-1,128). Il periodo post-primo lockdown e i successivi sono stati caratterizzati da un nuovo cambio di trend nel fenomeno osservato che mostrava una leggera diminuzione/plateau (0,917; 0,883-0,952) (**Figura 2 e Tabella 2**).

Figura 2
Analisi dell'accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche nella popolazione minorenni di ATS-Bergamo nel periodo 01/01/2017-31/12/2022



Legenda: Linea continua= inizio primo lockdown, linea tratteggiata= inizio post-primo lockdown, linea punteggiata= inizio secondo lockdown, linea tratto-punto= inizio post-secondo lockdown.

Tabella 2
Analisi dell'accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche nella popolazione minorenni di ATS-Bergamo nel periodo 01/01/2017-31/12/2022

Parametri del modello	β	Incidence Rate Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown §	-1,875	0,153	0,095 – 0,247	<0.001
Primo lockdown *	0,086	1,090	1,053 – 1,128	<0.001
Post-Primo lockdown *	-0,086	0,917	0,883 – 0,952	<0.001

Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello= 10). § cambio di livello; * cambio del trend.

Quanto osservato durante il primo lockdown sia per i farmaci che per l'uso delle strutture ospedaliere per la gestione di patologie psichiatriche è in linea con quanto osservato in studi precedenti in cui è stato evidenziato una drastica riduzione di uso di farmaci AD/AP e di accesso in PS o di ospedalizzazione per patologie psichiatriche nel periodo successivo all'introduzione del primo lockdown. In tale periodo, il rimodellamento dei servizi sanitari e la paura di essere contagiati potrebbero essere stati tra i fattori principali per il fenomeno osservato.

Nelle settimane successive all'introduzione del primo lockdown si è assistito ad un lieve aumento dell'accesso in PS/ospedalizzazione per patologie psichiatriche che nel periodo post-lockdown si è stabilizzato mostrando comunque valori inferiori rispetto al periodo pre-primo lockdown. Al contrario l'incidenza di utilizzo dei farmaci AD/AP ha mostrato un incremento significativo sia nel periodo successivo alla fine del primo lockdown che in quello successivo al secondo lockdown. I risultati sono in linea con quanto osservato in altri studi sull'uso dei farmaci AD/AP nella popolazione minorenni nel periodo pandemico [18-20]. Tali dati se considerati simultaneamente potrebbero suggerire che nel periodo successivo al primo lockdown si è assistito a due fenomeni paralleli, da un lato un aumento di patologie psichiatriche tra i giovani, come tracciato dall'utilizzo di farmaci AP/AD, e dall'altro probabilmente un maggiore utilizzo delle risorse territoriali per la gestione della patologia piuttosto che l'accesso ospedaliero.

Inoltre il continuo aumento dell'incidenza di utilizzo di AD/AP nel periodo successivo al primo lockdown potrebbe essere un tracciante di un disagio sociale nella popolazione studiata che a causa dell'isolamento, della distanza sociale, e del cambiamento radicale dello stile di vita potrebbe da un lato aver visto slatentizzarsi alcune patologie psichiatriche e dall'altro potrebbe aver riportato un effetto rebound e quindi soggetti resilienti nei periodi più duri (lockdown) potrebbero aver sviluppato una patologia psichiatrica nei periodi successivi (post-lockdown) [18-20]. I risultati del presente lavoro suggeriscono altresì che ogni lockdown potrebbe aver esacerbato i sintomi psichiatrici nella popolazione studiata rappresentando di fatto un fattore che aumenta il rischio di compromissione della salute mentale dei minorenni [21,22].

Dal presente lavoro emerge che il lockdown è stato un momento storico con un forte impatto sulla salute mentale della popolazione minorenni (<18 anni). L'aumento continuo dell'incidenza di utilizzo di AD/AP se da un lato può far supporre che nella popolazione vi sia una maggiore attenzione verso la salute mentale e quindi meno stigma nell'uso di tali farmaci dall'altro ci induce sicuramente ad interrogarci su cosa sia possibile fare per poter fronteggiare il bisogno di cura della popolazione studiata nonché quali potrebbero essere gli effetti di nuovi eventi stressanti (sia a livello globale che a livello individuale) su tale popolazione. Per questo motivo nuovi studi si rendono necessari per valutare sia i pattern di trattamento con tali farmaci nella popolazione giovane nel periodo post-pandemico che analizzare se nel tempo il numero di utilizzatori di tali farmaci e delle strutture sanitarie per la gestione di patologie psichiatriche si manterrà diverso rispetto a quanto accadeva sino al periodo pre-pandemico.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Sulla base dell'analisi condotta si può evincere che a seguito dell'introduzione del primo lockdown si è assistito ad una riduzione dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi e antipsicotici nonché ad una rapida riduzione di accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche nella popolazione minorenni.

Inoltre, per quanto concerne l'utilizzo dei farmaci antidepressivi e antipsicotici il periodo post-primo lockdown ed i periodi successivi sono stati caratterizzati da un aumento continuo dell'incidenza d'uso di tali farmaci. Al contrario nelle settimane successive all'introduzione del primo lockdown si è assistito ad un graduale aumento dell'accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche che ha raggiunto un plateau nel periodo post-primo lockdown e che non ha evidenziato variazioni statisticamente significative nei periodi successivi.

Tali dati si uniscono a quelli esistenti in letteratura sulla popolazione adulta e sottolineano come il primo lockdown abbia impattato negativamente anche la salute mentale dei più giovani. I risultati suggeriscono altresì che il secondo lockdown abbia contribuito ad esacerbare tale fenomeno nella popolazione studiata. Le evidenze sui farmaci unite a quelle sugli accessi in pronto soccorso/ospedalizzazioni per patologie psichiatriche ci consentono di supporre che, nei periodi successivi al primo lockdown, la diagnosi e cura di tali patologie avvenisse prevalentemente sul territorio/privatamente e che probabilmente i soggetti venivano trattati sin dalle fasi precoci della malattia riducendo di fatto l'accesso in pronto soccorso/ospedalizzazioni per eventi acuti e gravi. Inoltre, la riduzione degli accessi in PS/ospedalizzazioni potrebbe dipendere in parte anche dalla paura della popolazione di contagiarsi con il virus SARS-CoV-2 che ha avuto come conseguenza un uso di tali servizi solo da parte dei soggetti che presentavano un evento grave.

I risultati del presente studio sottolineano come la salute mentale dei giovani sia stata negativamente impattata dalla pandemia e come le diverse ondate SARS-CoV-2 abbiano in qualche modo esacerbato il fenomeno. Questo porta ad interrogarsi sull'effetto di nuove ondate pandemiche o di nuovi fenomeni catastrofici su tale popolazione. In tale contesto, sarebbe auspicabile condurre nuovi studi per valutare come tale fenomeno abbia impattato ed impatterà sulla qualità di vita, sull'utilizzo di terapie psichiatriche e dei servizi psichiatrici nel corso della vita di tale fascia della popolazione. Inoltre, si rendono necessari nuovi studi per valutare i pattern di trattamento con farmaci antidepressivi e antipsicotici dei soggetti che iniziavano una terapia durante il periodo pandemico in modo da evidenziare eventuali differenze con quanto accadeva nel periodo pre-pandemico. Tali dati potrebbero essere utilizzati per introdurre politiche sanitarie volte a migliorare la salute mentale dei giovani.

Riferimenti bibliografici

- [1] Kerr ML, Rasmussen HF, Fanning KA, Braaten SM. Parenting During COVID-19: A Study of Parents' Experiences Across Gender and Income Levels. *Fam Relat.* 2021;70(5):1327–42. doi: 10.1111/fare.12571.
- [2] Taquet, M · Geddes, JR · Husain, M · et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records *Lancet Psychiatry.* 2021; 8:416-427.
- [3] Taquet, M · Sillett, R · Zhu, L · et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients *Lancet Psychiatry.* 2022; 9:815-827.
- [4] Xie, Y · Xu, E · Al-Aly, Z Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: cohort study *BMJ.* 2022; 376, e068993.
- [5] Wang, Y · Su, B · Xie, J · et al. Long-term risk of psychiatric disorder and psychotropic prescription after SARS-CoV-2 infection among UK general population *Nat Hum Behav.* 2024; 8:1076-1087.
- [6] Bowe, B · Xie, Y · Al-Aly, Z Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years *Nat Med.* 2023; 29:2347-2357.
- [7] Miloyan B, Joseph Bienvenu O, Brilot B, Eaton WW. Adverse life events and the onset of anxiety disorders. *Psychiatry Res.* 2018 Jan;259:488-492. doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.027. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29154170; PMCID: PMC7831231.
- [8] Leff RA, Setzer E, Cicero MX, Auerbach M. Changes in pediatric emergency department visits for mental health during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2021 Jan;26(1):33-38. doi: 10.1177/1359104520972453. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33183097.

- [9] Bortoletto R, Di Gennaro G, Antolini G, Mondini F, Passarella L, Rizzo V, Silvestri M, Darra F, Zoccante L, Colizzi M. Sociodemographic and clinical changes in pediatric in-patient admissions for mental health emergencies during the COVID-19 pandemic: March 2020 to June 2021. *Psychiatry Res Commun.* 2022 Mar;2(1):100023. doi: 10.1016/j.psychom.2022.100023. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35098254; PMCID: PMC8786397.
- [10] Berger G, Häberling I, Lustenberger A, Probst F, Franscini M, Pauli D, Walitza S. The mental distress of our youth in the context of the COVID-19 pandemic. *Swiss Med Wkly.* 2022 Feb 23;152:Swiss Med Wkly. 2022;152:w30142. doi: 10.4414/smw.2022.w30142. PMID: 35230030.
- [11] Reece L, Sams DP. The impact of COVID-19 on adolescent psychiatric inpatient admissions. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2022 Jan;27(1):112-121. doi: 10.1177/13591045211030666. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34229484; PMCID: PMC8689095.
- [12] Penner F, Rajesh A, Kinney KL, Mabus KL, Barajas KG, McKenna KR, Lim CS. Racial and demographic disparities in emergency department utilization for mental health concerns before and during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 2022 Apr;310:114442. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114442. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35219262; PMCID: PMC8840823.
- [13] Levaillant M, Wathélet M, Lamer A, Riquin E, Gohier B, Hamel-Broza JF. Impact of COVID-19 pandemic and lockdowns on the consumption of anxiolytics, hypnotics and antidepressants according to age groups: a French nationwide study. *Psychol Med.* 2023 May;53(7):2861-2867. doi: 10.1017/S0033291721004839. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34904556; PMCID: PMC8692848.
- [14] Couturas J, Jost J, Schadler L, Bodeau N, Moysan V, Lescarret B, Olliac B, Calvet B. Impact of the COVID-19 health crisis on psychotropic drug use in children and adolescents in France. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2024 Sep 16;18(1):119. doi: 10.1186/s13034-024-00806-z. PMID: 39285493; PMCID: PMC11406773.
- [15] Bliddal M, Rasmussen L, Andersen JH, Jensen PB, Pottegård A, Munk-Olsen T, Kildegaard H, Wesselhoeft R. Psychotropic Medication Use and Psychiatric Disorders During the COVID-19 Pandemic Among Danish Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Psychiatry.* 2023 Feb 1;80(2):176-180. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.4165. PMID: 36515919; PMCID: PMC9856810.
- [16] Wagner, A.K.; Soumerai, S.B.; Zhang, F.; Ross-Degnan, D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2002, 27, 299–309.
- [17] Ministero della Salute. URL: <https://www.salute.gov.it/portale/home.html>
- [18] Kauhanen L, Wan Mohd Yunus WMA, Lempinen L, Peltonen K, Gyllenberg D, Mishina K, Gilbert S, Bastola K, Brown JSL, Sourander A. A systematic review of the mental health changes of children and young people before and during the COVID-19 pandemic. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2023 Jun;32(6):995-1013. doi: 10.1007/s00787-022-02060-0. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35962147; PMCID: PMC9373888.
- [19] Di Valerio Z, Fortuna D, Montalti M, Alberghini L, Leucci AC, Saponaro A, Sangiorgi E, Berti E, Rolli M, Tedesco D. Surge in antidepressant usage among adolescents and young adults during the COVID-19 pandemic: insights from an interrupted time series analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2024 Nov 7;33:e62. doi: 10.1017/S2045796024000647. PMID: 39508311; PMCID: PMC11561682.

- [20] Daneshmand R, Acharya S, Zelek B, Cotterill M, Wood B. Changes in Children and Youth's Mental Health Presentations during COVID-19: A Study of Primary Care Practices in Northern Ontario, Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Aug 17;20(16):6588. doi: 10.3390/ijerph20166588. PMID: 37623173; PMCID: PMC10454016.
- [21] Estrela M, Silva TM, Gomes ER, Piñeiro M, Figueiras A, Roque F, Herdeiro MT. Prescription of anxiolytics, sedatives, hypnotics and antidepressants in outpatient, universal care during the COVID-19 pandemic in Portugal: a nationwide, interrupted time-series approach. *J Epidemiol Community Health*. 2022 Apr;76(4):335-340. doi: 10.1136/jech-2021-216732. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625519.
- [22] Zhang-James Y, Clay JWS, Aber RB, Gamble HM, Faraone SV. Post-COVID-19 Mental Health Distress in 13 Million Youth: A Retrospective Cohort Study of Electronic Health Records. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025 Jan;64(1):65-76. doi: 10.1016/j.jaac.2024.03.023. Epub 2024 May 28. PMID: 38815620.

ANALISI DELLE TRAIETTORIE TERAPEUTICHE DEI FARMACI BIOLOGICI NELLA PSORIASI MODERATA-SEVERA COME INDICATORI DELL'EFFICACIA CLINICA

*Angela Boccia, Valentina Giunchi, Luca Girau, Carlotta Lunghi, Elisabetta Poluzzi – Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna
Michelangelo La Placa, Federico Bardazzi – Unità di Dermatologia del Policlinico di Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

DOMANDA

Quali sono i principali pattern di terapia nel trattamento della psoriasi moderata-severa e come possono fornire indicazioni utili riguardo al profilo beneficio-rischio dei diversi farmaci biologici?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute che si manifesta attraverso la crescita anomala dell'epidermide. Colpisce fino al 3% della popolazione italiana e può manifestarsi in qualsiasi periodo della vita con la stessa incidenza tra uomini e donne [1]. Assume molteplici forme cliniche differenti, con caratteristiche diverse in base all'area del corpo interessata. Il sottotipo più comune è la psoriasi a placche cronica, che consiste in lesioni caratterizzate da placche ben demarcate, eritematose e coperte da scaglie desquamanti bianco-argentee [2,3]. Quando le lesioni insorgono, sono associate a dolore e sanguinamento, oltre che a provocare un disagio sociale dato dall'estetica delle stesse.

Per la scelta terapeutica viene valutata la gravità della malattia in termini di estensione della patologia, grado di infiammazione, sintomi, sedi coinvolte e impatto sulla qualità della vita. L'insieme di questi parametri di gravità viene inserito in indicatori, tra cui il più diffuso è il *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)¹. Per la psoriasi moderata-severa vengono utilizzate sia terapie topiche e fototerapia (PUVA), che sistemiche. Quest'ultime si distinguono in tradizionali (come ciclosporina, dimetilfumarato e metotrexato) e biologiche appartenenti a diverse classi farmacologiche [4]. Le linee

1 PASI: valuta la gravità delle lesioni psoriasiche e la loro estensione su testa e collo, arti superiori, tronco e arti inferiori. In ognuna di queste regioni la frazione di area superficiale totale colpita è valutata su una scala da 0 a 6 (0, nessuna lesione, fino a 6 per >90% di coinvolgimento). Oltre ad avere come scopo principale la valutazione dell'efficacia dei farmaci impiegati nel trattamento di questa malattia.

guida italiane, in accordo con quelle europee [5,6,7], raccomandano l'utilizzo di un trattamento biologico solo in caso di inefficacia primaria dei farmaci tradizionali, privilegiando un'inibitore del Fattore di necrosi tumorale α (antiTNF- α)², in particolare adalimumab. Gli inibitori delle interleuchine (antiIL-12/23³, antiIL-17⁴ e antiIL-23⁵) sono invece raccomandati in caso di fallimento dei precedenti, o nel caso in cui questi siano controindicati, in particolare in caso di scompenso cardiaco avanzato o tubercolosi latente o peggiorata [6].

Tuttavia, i farmaci tradizionali sono caratterizzati da un meccanismo d'azione immunologicamente aspecifico, che può incrementare il rischio di eventi avversi gravi [8]. Al contrario, i farmaci biologici offrono il vantaggio di un meccanismo d'azione selettivo, che si traduce in una maggiore efficacia terapeutica. Questa si manifesta in una riduzione più significativa della gravità della malattia, con un miglioramento del 70% rispetto al 40% ottenuto con le terapie sistemiche tradizionali entro la ventiquattresima settimana di trattamento. Inoltre, l'interruzione del trattamento con i farmaci biologici è più frequentemente legata all'inefficacia secondaria che all'insorgenza di effetti collaterali [9].

L'importanza di tale studio sta nell'ottenere una maggior consapevolezza delle modalità con cui è trattata la psoriasi moderata-severa nella pratica clinica, valutando le traiettorie terapeutiche dei farmaci biologici come un indicatore del profilo rischio-beneficio di queste classi farmacologiche, in termini di principio attivo e di durata [10,11]. Ciò permetterà di adottare regimi terapeutici più conformi alle linee guida, facilitando la durata dell'efficacia delle terapie e la loro gestione da parte di più professionisti medici.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere alla domanda è stato condotto uno studio osservazionale su una coorte storica di pazienti affetti da psoriasi moderata – severa in trattamento presso l'Ambulatorio Psoriasi severa dell'Unità operativa di Dermatologia del Policlinico di Sant'Orsola IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, sottoposti a terapia sistemica con agenti biologici o biosimilari da almeno un anno. I dati sono stati raccolti retrospettivamente da aprile ad agosto 2023. Sono stati inclusi pazienti con

- 2 Fattore di necrosi tumorale è una proteina coinvolta nella segnalazione cellulare durante l'infiammazione ed in particolare nella fase acuta. È prodotta principalmente dai macrofagi e il ruolo principale del TNF- α è nella regolazione delle cellule del sistema immunitario.
- 3 È una classe di inibitori che lega la proteina p40, subunità condivisa delle IL-12 e IL-23, citochine umane che stimolano le cellule natural killer (NK).
- 4 L'interleuchina 17 è prodotta da cellule T helper (Th) e si ritiene che svolga un ruolo chiave nello sviluppo della psoriasi oltre ad eliminare i batteri ed i funghi extracellulari.
- 5 L'Interleuchina 23, la sua funzione più importante consiste nel mantenimento ed espansione di una popolazione particolare di linfociti T, denominata Th17, responsabile di varie malattie infiammatorie autoimmuni.

un'età superiore o uguale a 18 anni, con ultima visita in ambulatorio non precedente ad aprile 2022 e in terapia attuale nota.

È stata ottenuta una coorte di 400 pazienti, le cui caratteristiche demografiche e cliniche, riportate in **Tabella 1**, sono state indagate attraverso il test Chi-quadro per le variabili categoriche e il test di Wilcoxon-Mann-Whitney per le variabili continue. Si osserva prevalenza del sesso maschile (63%). Il *Body Mass Index* (BMI), calcolato a partire da peso e altezza dei pazienti, è risultato essere maggiore negli uomini (mediana 26,2, intervallo interquartile 24,2 – 29,8) rispetto alle donne (24,9, IQR 21,7 - 29,4). Tuttavia, la prevalenza di obesità è risultata identica nei due sessi (26%), così come non si è evidenziata una differenza significativa nella prevalenza della dislipidemia (p-value >0,9). Al contrario, ipertensione arteriosa (33%) e diabete (14%) sono risultati più diffusi negli uomini. Tutta la popolazione è affetta da psoriasi a placche, le unghie maggiormente coinvolte negli uomini (22% vs 12%), mentre l'area palmo-plantare nelle donne (17% vs 5,5%).

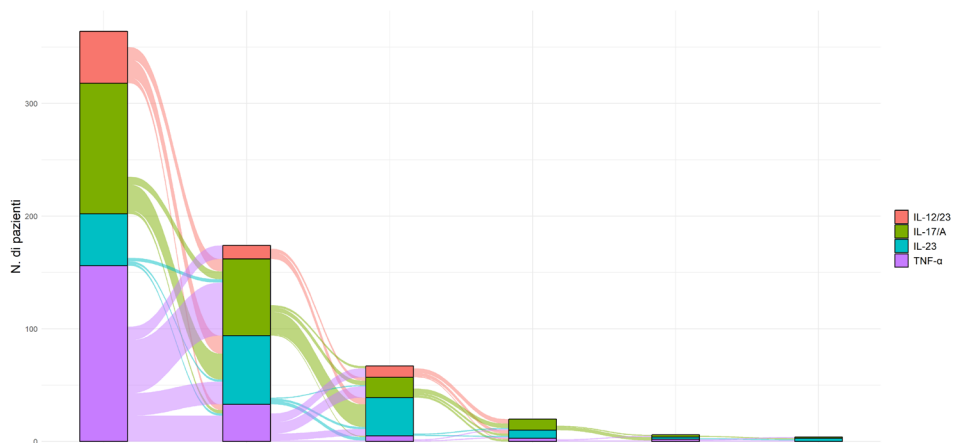
Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da psoriasi moderata-severa

Caratteristiche demografiche e cliniche	F, N = 147	M, N = 253	p-value
Età	57 (42, 65)	55 (43, 64)	0.7
BMI	24.9 (21.7, 29.4)	26.2 (24.2, 29.8)	0.009
NA	10	19	
Abitudine al fumo			0.2
sì	45 (52%)	74 (46%)	
no	31 (36%)	50 (31%)	
ex	11 (13%)	36 (23%)	
NA	60	93	
Familiarità	50 (55%)	81 (55%)	>0.9
NA	56	106	
Anni di diagnosi di psoriasi	20 (11, 31)	22 (13, 32)	0.4
NA	15	51	
Psoriasi delle unghie	17 (12%)	55 (22%)	0.011
Psoriasi palmo-plantare	25 (17%)	14 (5.5%)	<0.001
Artrite psoriasica	50 (34%)	70 (28%)	0.2
Ipertensione	31 (21%)	83 (33%)	0.012
Obesità	35 (26%)	60 (26%)	>0.9
NA	10	19	
Dislipidemia	42 (29%)	72 (28%)	>0.9
Diabete	11 (7.5%)	36 (14%)	0.043

I farmaci più prescritti per il trattamento della psoriasi moderata-severa nella coorte selezionata sono gli agenti tradizionali ciclosporina (22%) e metotrexato (20%), e gli agenti biologici adalimumab (10%) (TNF- α), secukinumab (9%)(IL-17/A), guselkumab (5%) (IL-23) e ustekinumab (5%)(IL-12/23). Il 95% della coorte è stata trattata prima con un farmaco tradizionale e poi con un farmaco biologico. Si

è osservato fino ad un massimo di sei cambi terapeutici (**Figura 1**), di cui dal quarto al sesto sperimentati da meno del 4% della coorte.

Figura 1
I flussi rappresentano i cambi terapeutici dal primo (a sinistra) al sesto trattamento (a destra) - La dimensione dei flussi è direttamente proporzionale al numero di pazienti



Il 53% delle traiettorie terapeutiche è costituita da un singolo farmaco, con una prevalenza degli antiIL-17/A (22%), seguiti dagli antiTNF- α (17%), antiIL-23 (11%) e antiIL-12/23 (4%). Diversamente, il 47% delle traiettorie è composto da due o più farmaci:

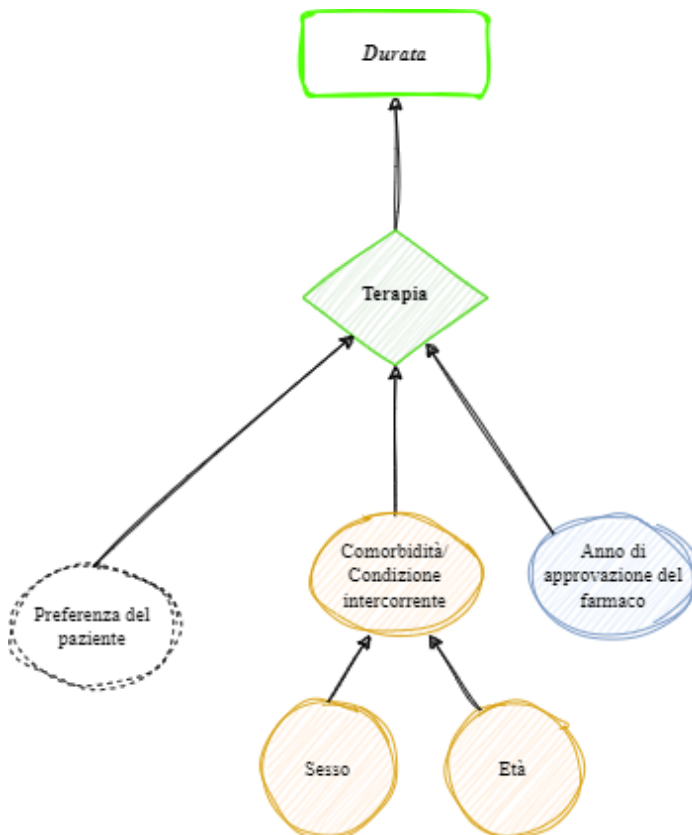
- il 28% sono traiettorie a due terapie di cui:
 - 8% con primo trattamento un inibitore del TNF- α seguito da un inibitore dell'IL-17/A;
 - 6% con un antiTNF- α seguito da un antiIL-23;
 - 5% con un antiIL-17/A seguito da un antiIL-23;
 - 5% con un antiIL-12/23 seguito da un antiIL-23;
- l'11% è costituito da tre terapie, di cui:
 - 4% con un antiTNF- α , seguito da antiIL-17/A come secondo trattamento, seguito da antiIL-23 come terzo trattamento;
 - 2% con antiIL-12/23, seguito da antiIL-17, seguito da antiIL-23;
 - 2% con antiTNF- α , seguito da antiIL-12/23, seguito da antiIL-23;
- Il restante delle sequenze ha una frequenza minore del 2%.

Successivamente, è stata effettuata la valutazione dell'entropia di Shannon, nota anche come indice di entropia, per ciascuno stato della sequenza analizzata. Questa misura è utile a quantificare l'incertezza associata alle traiettorie terapeutiche,

evidenziando la diversità degli stati assunti dal campione considerato [12]. Sono poi stati costruiti i seguenti modelli di regressione:

1. un modello di regressione lineare, per analizzare i possibili predittori clinici e demografici dell'entropia, utilizzata come outcome all'interno del modello;
2. un modello di regressione gerarchica su tre livelli al fine di valutare la relazione tra variabili cliniche e demografiche, scelta della terapia e durata del trattamento. A tal fine, è stato costruito un grafo aciclico orientato (*Directed Acyclic Graph* - DAG), in cui sono state incluse tutte le variabili possibilmente influenzanti la durata di terapia, la scelta di terapia e la relazione tra queste due (**Figura 2**).

Figura 2
DAG utilizzato per le analisi*



* Si ipotizza che la scelta del trattamento dipenda dalla presenza di comorbidity/condizioni intercorrenti, dalla disponibilità dei farmaci presenti in commercio e da preferenze del paziente. Allo stesso modo le comorbidity sono influenzate dal sesso e dall'età. La durata è la variabile dipendente e la terapia è la variabile indipendente.

Nel primo modello (**Tabella 2**) è emerso che all'aumentare dell'età aumenta l'omogeneità della sequenza di terapie coinvolte nel trattamento della psoriasi moderata-severa ($\beta=-0.00145$, $p\text{-value}=0.0424$). Anche l'abitudine al fumo sembra influire. Inoltre, i pazienti con pregressa abitudine al fumo (ex fumatori) mostrano una sequenza di trattamento più omogenea ($\beta=-0.064$, $p\text{-value}=0.0112$) rispetto ai fumatori ($\beta=-0.02035$, $p\text{-value}=0.2873$).

Tabella 2
Modello di regressione lineare per la valutazione delle variabili cliniche e demografiche che influenzano l'entropia

Variabile	β	p-value
IMC	6.28E-05	0.9834
Obesità	0.0116	0.725
Diabete	-0.01931	0.5264
Dislipidemia	0.01469	0.4935
Anno di inizio	0.00313	0.2375
Ansia	0.02243	0.598
Fumo		
sì	-0.02035	0.2873
ex	-0.064	0.0112
Ipertensione	0.04706	0.0825
Sindrome metabolica	-0.06085	0.1344
Artrite psoriasica	0.02965	0.1401
Depressione	0.04969	0.257
Sesso	-0.03573	0.0565
Età	-0.00145	0.0424

Nel secondo modello (**Tabella 3**) sono stati esclusi i farmaci con meno di dieci prescrizioni e adalimumab è stato utilizzato come farmaco di riferimento (baseline), in quanto è il farmaco biologico più utilizzato. I farmaci appartenenti alla classe degli antiIL-23 risultano essere i meno duraturi rispetto ad adalimumab (*guselkumab*: $\beta= -0.324389$, $p\text{-value}= 0.00764$; *risankizumab*: $\beta= -0.663416$, $p\text{-value}= 2.30e-07$; *tildrakizumab*: $\beta= -0.690890$, $p\text{-value}= 1.92e-05$), insieme a *brodalumab* ($\beta= -0.448789$, $p\text{-value}= 0.00110$). Al contrario, *ustekinumab* risulta essere più duraturo di adalimumab ($\beta= 0.300313$, $p\text{-value}= 0.01160$).

Tabella 3
Modello di regressione finale della durata di terapia - Viene utilizzato come baseline adalimumab

Classi	Terapie	Coefficiente	p-value
IL-17/A	Brodalumab	-0.448789	0.00110
TNF- α	Etanercept	-0.007944	0.94743
IL-23	Guselkumab	-0.324389	0.00764
TNF- α	Infliximab	0.407408	0.12517
IL-17/A	Ixekizumab	-0.118463	0.37392
IL-23	Risankizumab	-0.663416	2.30e-07
IL-17/A	Secukinumab	-0.043361	0.67116
IL-23	Tildrakizumab	-0.690890	1.92e-05
IL-12/23	Ustekinumab	0.300313	0.01160

RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'utilizzo dei farmaci osservato nello studio risulta conforme alle linee guida regionali, italiane ed europee. Infatti, i primi trattamenti sistemici consistono nella quasi totalità dei casi (95%) in un farmaco tradizionale e, per le sequenze terapeutiche che prevedono più farmaci, la sequenza più comune coinvolge un antiTNF- α come primo trattamento.

La traiettoria terapeutica più frequente dall'inizio del farmaco biologico è rappresentata dalla monoterapia con secukinumab (antiIL-17). La prescrizione di antiIL-17 si attribuisce a una condizione di psoriasi grave (PASI > 10)[13], tuttavia l'interpretazione di tale risultato è limitata dall'assenza in cartella clinica del valore dell'indicatore di malattia.

L'età è una delle variabili che influenza le traiettorie di trattamento. Nei pazienti più anziani la sequenza terapeutica tende ad essere più uniforme. Questo risultato potrebbe essere influenzato dalla maggiore incidenza di patologie metaboliche e cardiovascolari in questa fascia di età.

Indipendentemente dalla posizione nella sequenza di scelta, ustekinumab (antiIL-12/23), si è dimostrato il trattamento più duraturo, facendo emergere caratteristiche di efficacia, sicurezza e utilità nel contesto reale. In conclusione, questo risultato suggerisce di riconsiderare le opzioni terapeutiche per la psoriasi moderata-severa, orientandosi verso questa classe farmacologica, soprattutto per pazienti con una storia clinica complessa, come resistenza a diversi trattamenti o la presenza di altre diagnosi concomitanti.

Riferimenti bibliografici

- [1] Conti A. *et al.*, «Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici». [Online]. Disponibile su: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/94-linee-guida-psoriasi>
- [2] «Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate». Consultato: 11 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- [3] «Psoriasis», Humanitas. Consultato: 11 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.humanitas.it/malattie/psoriasis/>
- [4] A. Rendon e K. Schäkel, «Psoriasis Pathogenesis and Treatment», *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, fasc. 6, p. 1475, mar. 2019, doi: 10.3390/ijms20061475.
- [5] A. Nast *et al.*, «EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations», *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 34, fasc. 11, pp. 2461–2498, nov. 2020, doi: 10.1111/jdv.16915.
- [6] P. Gisondi *et al.*, «Italian adaptation of EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis», *Ital. J. Dermatol. Venereol.*, vol. 157, fasc. Suppl. 1 to No. 1, pp. 1–78, feb. 2022, doi: 10.23736/S2784-8671.21.07132-2.
- [7] A. Nast *et al.*, «EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations», *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 35, fasc. 2, pp. 281–317, feb. 2021, doi: 10.1111/jdv.16926.
- [8] «guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf». Consultato: 26 novembre 2024. [Online]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf
- [9] «Comparison of the Efficacy of Biologics Versus Conventional Systemic Therapies in the Treatment of Psoriasis at a Comprehensive Psoriasis Care Center», JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. Consultato: 20 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://jddonline.com/articles/comparison-of-the-efficacy-of-biologics-versus-conventional-systemic-therapies-in-the-treatment-of-p-S1545961613P0861X/>
- [10] R. B. Warren *et al.*, «Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)», *J. Invest. Dermatol.*, vol. 135, fasc. 11, pp. 2632–2640, nov. 2015, doi: 10.1038/jid.2015.208.
- [11] T. Torres *et al.*, «Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study», *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 23, fasc. 6, pp. 891–904, nov. 2022, doi: 10.1007/s40257-022-00722-y.
- [12] A. Gabadinho, G. Ritschard, N. S. Müller, e M. Studer, «Analyzing and Visualizing State Sequences in R with **TraMineR**», *J. Stat. Softw.*, vol. 40, fasc. 4, 2011, doi: 10.18637/jss.v040.i04.
- [13] Ministero della Salute, «Linea guida sulla psoriasi, presentato aggiornamento coordinato dall'ISS». Consultato: 11 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=1072

TRAIETTORIE DI ADERENZA AI FARMACI BIOLOGICI NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: UNO STUDIO MULTIREGIONALE DEL PROGETTO VALORE

Sabrina Giometto – Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa
Andrea Spini, Giorgia Pellegrini, Chiara Bellitto, Federica Soardo, Luca L'Abbate, Ylenia Ingrassiotta, Marco Tuccori, Gianluca Trifirò – Dipartimento di Diagnostica e Sanità pubblica, Università di Verona
Olivia Leoni – Centro regionale lombardo di Farmacovigilanza e Osservatorio epidemiologico regionale
Arianna Mazzone – Azienda regionale per l'Innovazione e gli acquisti
Domenica Ancona, Paolo Stella – Dipartimento di Sanità della Regione Puglia
Anna Cavazzana, Angela Scapin – Azienda Zero, Regione Veneto
Sara Lopes, Valeria Belleudi – Servizio sanitario regionale del Lazio, Dipartimento di Epidemiologia
Stefano Ledda, Paolo Carta – Regione autonoma della Sardegna
Paola Rossi, Lucian Ejlli – Centro regionale Farmacovigilanza Friuli-Venezia Giulia
Ester Sapigni, Aurora Puccini – Centro regionale Farmacovigilanza Emilia-Romagna
Alessandra Allotta, Sebastiano Addario Pollina – Osservatorio epidemiologico della Regione Sicilia
Giampaolo Bucaneve – Centro regionale Farmacovigilanza Umbria
Antea Maria Pia Mangano, Francesco Balducci – Agenzia regionale sanitaria della Regione Marche
Carla Sorrentino – Ufficio Monitoraggio spesa farmaci e dispositivi medici, Regione Abruzzo
Ilenia Senesi – Centro regionale Farmacovigilanza Abruzzo
Rosa Gini – Agenzia regionale di Sanità Toscana
Roberto Da Cas, Stefania Spila Alegiani, Marco Massari – Istituto superiore di Sanità
Ersilia Lucenteforte – Dipartimento di Statistica, informatica e applicazioni “G. Parenti”, Università di Firenze

DOMANDA

Quali sono i comportamenti nel tempo, in termini di aderenza al trattamento con farmaci biologici, nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in Italia? Quali sono le caratteristiche associate a tali comportamenti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le MICI, che includono colite ulcerosa e morbo di Crohn, sono condizioni progressive che aumentano il rischio di mortalità e riducono la qualità di vita, causando dolore addominale, diarrea, febbre e stanchezza cronica.

Ad oggi non è ancora disponibile una terapia risolutiva e il trattamento farmacologico mira a prevenire le ricadute e a ottenere una remissione precoce [1]. Il trattamento convenzionale prevede mesalazina, cortisone e immunosoppressori; in caso di

mancata risposta o intolleranza alla terapia convenzionale, solitamente è indicato l'uso di farmaci biologici.

Come nel caso della maggior parte delle patologie croniche, la scarsa aderenza al trattamento è un fenomeno comune [2,3] e può rappresentare un ostacolo al raggiungimento dei target di salute, comportando complicazioni nel decorso della malattia [4]. È quindi importante studiare l'aderenza e individuare i fattori associati ai vari comportamenti al fine di orientare interventi mirati al suo miglioramento.

I metodi comunemente utilizzati per stimare l'aderenza al trattamento sono la *proportion of days covered* (PDC) e il *medication possession ratio* (MPR). Si tratta di misure che non colgono variazioni nel tempo; infatti traducono l'aderenza in un singolo valore, spesso con una classificazione dicotomica, cioè fissando un valore soglia che definisce aderenti gli individui con valori maggiori di esso e non aderenti gli individui con valori minori. Metodi longitudinali, come le traiettorie di aderenza, sono più appropriati per catturare le variazioni individuali nel tempo [5]. L'aderenza ai farmaci biologici in pazienti con MICI è già stata indagata in letteratura, sebbene su numerosità limitate e riportandola con un singolo valore per un intero periodo di osservazione, mostrando percentuali di individui aderenti al trattamento che variavano dal 66% al 94% [6,7]. A nostra conoscenza, un solo studio ha valutato l'aderenza ai biologici nel tempo, seguendo una coorte di circa 400 pazienti per due anni. In questo studio è stato osservato che il 36% degli individui erano aderenti al trattamento biologico mentre i restanti presentavano un lento o rapido declino [3]. Inoltre, nello stesso studio, si è osservato che gli individui di sesso femminile avevano una minor aderenza ai biologici [8]. Infine, i pazienti con MICI che presentavano anche disturbi d'ansia e di comportamento nei due anni precedenti l'inizio della terapia biologica avevano un maggior rischio di interrompere la terapia [9].

Il nostro studio ha quindi l'obiettivo di indagare l'aderenza nel tempo ai biologici nei pazienti con MICI e di individuare i fattori associati a una scarsa aderenza.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

FONTE DI DATO

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo multi-regionale, parte del progetto di sorveglianza post-marketing VALORE [10]. Si è condotta un'analisi distribuita attraverso l'uso dell'applicativo opensource TheShinISS, sviluppato dall'Istituto superiore di Sanità [11]. I dati sono stati estratti localmente da ogni centro partecipante, convertiti in un modello comune di dati ed elaborati utilizzando uno script unico prodotto dall'Università di Verona, centro coordinatore del progetto. Le regioni partecipanti sono state 12: Abruzzo, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria e Veneto, che

corrispondono a una popolazione di circa 44 milioni di abitanti, coprendo il 74% della popolazione italiana.

Sono state incluse le seguenti banche dati: anagrafica, schede di dimissione ospedaliera, registri di esenzione, dispensazioni di farmaco da farmacie territoriali e ospedaliere, visite specialistiche.

POPOLAZIONE IN STUDIO E SELEZIONE COORTE

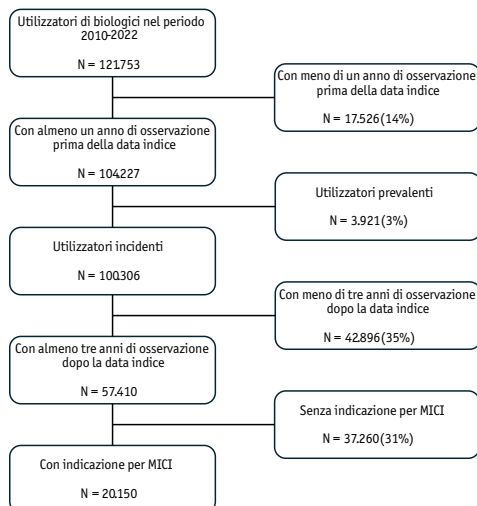
La popolazione in studio è costituita da tutti gli individui residenti nelle regioni in studio dal 2010 al 2022.

È stata identificata la coorte in studio applicando i seguenti criteri di inclusione: 1) almeno una dispensazione di biologico approvato per MICI (adalimumab (ATC code L04AB04), infliximab (L04AB02), golimumab (L04AB06), vedolizumab (L04AA33) e ustekinumab (L04AC05)) tra il 2010 e il 2022; 2) indicazione d'uso per MICI (ottenuta applicando un algoritmo validato [12]).

A questa coorte di 121.753 individui affetti da MICI e utilizzatori di farmaci biologici (**Figura 1**) sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: 1) almeno una dispensazione di biologico nell'anno precedente alla data di prima dispensazione di biologico (*data indice*); 2) meno di un anno di osservazione precedente alla data indice (*look-back*); 3) meno di tre anni di osservazione successivi alla data indice (*follow-up*).

La coorte di 20.150 individui affetti da MICI, nuovi utilizzatori di farmaci biologici, con almeno tre anni di follow-up è stata seguita per tre anni.

Figura 1
Flowchart della selezione della coorte di utilizzatori incidenti di biologici per MICI tra il 2010 e il 2022



MICI: malattie infiammatorie croniche intestinali

DESCRIZIONE DELLA COORTE IN STUDIO

In **Tabella 1** è riportata la distribuzione delle caratteristiche della coorte in studio (11.720 individui affetti da morbo di Chron e 8.430 individui affetti da colite ulcerosa). In generale, si osserva una lieve prevalenza di maschi (55,5%) e una maggior frequenza di giovani adulti e adulti (49,8% e 36,0%, rispettivamente). Queste prevalenze sono più alte tra gli individui con colite ulcerosa rispetto a quelli con morbo di Chron. I farmaci maggiormente dispensati come prima terapia biologica sono stati adalimumab (47,3%) e infliximab (41,2%), con il primo maggiormente dispensato nel gruppo con Chron (59,8%) e il secondo maggiormente dispensato nel gruppo con colite (51,3%). La prima dispensazione era più frequentemente un biologico originator (77,6%) rispetto a biosimilare. Nel *look-back*, le patologie più frequenti erano le infezioni intestinali (11,5%) e l'ipertensione (8,9%), mentre i farmaci maggiormente dispensati erano i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) convenzionali sintetici (6,9%).

CALCOLO DELLA DURATA DELLA SINGOLA DISPENSAZIONE E CALCOLO DELL'ADERENZA

La durata di una dispensazione, cioè il periodo durante il quale un individuo è considerato in trattamento con un certo farmaco, è stata calcolata utilizzando la dose giornaliera definita (*defined daily dose*, DDD): le DDD contenute in ciascuna confezione sono state moltiplicate per il numero di confezioni erogate. È stata poi calcolata l'aderenza mensile per i tre anni di osservazione, ottenendo 36 misure di aderenza. La misura considerata per il calcolo dell'aderenza mensile è stata la PDC, in modo da tenere conto una sola volta dei giorni coperti da più di una dispensazione, evitando sovrastime dovute ad esempio alle dosi di carico.

Tabella 1
Caratteristiche complessive e stratificate per indicazione d'uso delle coorte di 20.150 individui

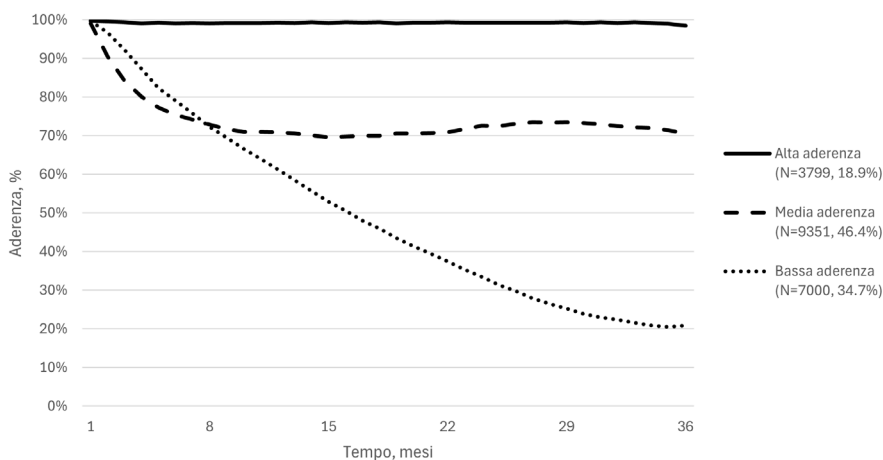
	Totale (N=20.150)	Morbo di Chron (N=11.720)	Colite ulcerosa (N=8.430)
Alla data indice			
Sesso, maschio, N (%)	11.184 (55,5)	6.422 (54,8)	4.762 (56,4)
Età, N (%)			
< 18	1.234 (6,1)	792 (6,8)	442 (5,2)
18-44	10.025 (49,8)	6.049 (51,6)	3.976 (47,2)
45-64	7.258 (36,0)	4.050 (34,6)	3.208 (38,1)
65-79	1.568 (7,8)	803 (6,9)	765 (9,1)
≥80	65 (0,3)	26 (0,2)	39 (0,5)
Farmaco indice, N (%)			
Adalimumab	9.540 (47,3)	7.013 (59,8)	2.527 (30,0)
Golimumab	991 (4,9)	154 (1,3)	837 (9,9)
Infliximab	8.307 (41,2)	3.981 (34,0)	4.326 (51,3)
Ustekinumab	83 (0,4)	81 (0,7)	2 (0,0)
Vedolizumab	1.229 (6,1)	491 (4,2)	738 (8,8)
Via di somministrazione indice, N (%)			
Endovenosa	9.575 (47,5)	4.510 (38,5)	5.065 (60,1)
Sottocutanea	10.575 (52,5)	7.210 (61,5)	3.365 (39,9)
Classe indice, N (%)			
Anti-interluchine	83 (0,4)	81 (0,7)	2 (0,0)
Immunosoppressori selettivi	1.229 (6,1)	491 (4,2)	738 (8,8)
Inibitori del fattore di necrosi tumorale-alfa	18.838 (93,5)	11.148 (95,1)	7.690 (91,2)
Tipo di farmaco indice, N (%)			
Biosimilare	4.507 (22,4)	2.286 (19,5)	2.221 (26,3)
Originator	15.643 (77,6)	9.434 (80,5)	6.209 (73,7)
Dalla disponibilità dei dati alla data indice			
Storia di comorbidità, N (%)			
Iperensione	1.803 (8,9)	898 (7,7)	905 (10,7)
Fibrillazione atriale	161 (0,8)	77 (0,7)	84 (1,0)
Patologie ischemiche e cardiovascolari	340 (1,7)	150 (1,3)	190 (2,3)
Patologie cerebrovascolari	230 (1,1)	121 (1,0)	109 (1,3)
Diabete mellito	830 (4,1)	356 (3,0)	474 (5,6)
Patologie croniche renali	195 (1,0)	110 (0,9)	85 (1,0)
Patologie croniche del fegato	204 (1,0)	104 (0,9)	100 (1,2)
Patologie croniche polmonari	192 (1,0)	115 (1,0)	77 (0,9)
Storia di tumore	937 (4,7)	520 (4,4)	417 (4,9)
Infezioni intestinali	2.313 (11,5)	1.690 (14,4)	623 (7,4)
Altre IMIDs			
Psoriasi	934 (4,6)	540 (4,6)	394 (4,7)
Artrite psoriasica	621 (3,1)	354 (3,0)	267 (3,2)
Artrite reumatoide	515 (2,6)	281 (2,4)	234 (2,8)
Spondilite anchilosante	896 (4,4)	546 (4,7)	350 (4,2)
Un anno precedente la data indice			
Precedente uso di farmaco, N (%)			
Antiaggreganti	67 (0,3)	40 (0,3)	27 (0,3)
Antiarritmici	15 (0,1)	10 (0,1)	5 (0,1)
Anticoagulanti	692 (3,4)	522 (4,5)	170 (2,0)
Antidepressivi	188 (0,9)	89 (0,8)	99 (1,2)
Antipsicotici	45 (0,2)	25 (0,2)	20 (0,2)
Antibatterici per uso sistemico	111 (0,6)	68 (0,6)	43 (0,5)
Antivirali per uso sistemico	241 (1,2)	123 (1,0)	118 (1,4)
Farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso gastroesofageo	636 (3,2)	353 (3,0)	283 (3,4)
DMARDs convenzionali sintetici	1.396 (6,9)	896 (7,6)	500 (5,9)
Metotrexato	190 (0,9)	139 (1,2)	51 (0,6)
Sulfasalazina	256 (1,3)	146 (1,2)	110 (1,3)
Mesalazina	975 (4,8)	633 (5,4)	342 (4,1)
Balsalazide	17 (0,1)	5 (0,0)	12 (0,1)
Glucocorticoidi	389 (1,9)	255 (2,2)	134 (1,6)
FANSs	326 (1,6)	177 (1,5)	149 (1,8)

INDIVIDUAZIONE DELLE TRAIETTORIE DI ADERENZA

Le traiettorie di aderenza sono state individuate attraverso un'analisi dei gruppi, preceduta da due passaggi che ne consentono l'applicazione in un contesto longitudinale [5]. Il primo passaggio ha previsto il calcolo di 24 misure che riassumevano varie dimensioni nel tempo della variabilità dell'aderenza individuale. Il secondo passaggio prevedeva un'analisi delle componenti principali per selezionare quelle misure, tra le 24, che contribuivano a spiegare la quota maggiore di variabilità nei dati. Gli individui della coorte sono stati raggruppati, utilizzando un'analisi dei gruppi, considerando le misure calcolate nel primo passaggio e selezionate nel secondo. Il numero di gruppi è stato individuato combinando un criterio statistico (calcolando 30 indici basati sulla misura di distanza euclidea) e uno di plausibilità clinica.

Abbiamo individuato tre traiettorie di aderenza ai biologici nella coorte di 20.150 individui affetti da MICI e seguiti per tre anni dopo la prima dispensazione (**Figura 2**). La maggior parte degli individui (46,4%) rientrava nel gruppo definito 'medio aderente' e mostrava una riduzione di aderenza nei primi tre trimestri di utilizzo, e una stabilità attorno al 70% nei successivi mesi di follow-up. Il 34,7% degli individui è rientrato nel gruppo definito 'basso aderente'; per questi l'aderenza si riduceva nel tempo fino al raggiungimento di un valore pari al 20%. Infine il gruppo meno numeroso che includeva il 18,9% degli individui della coorte manteneva un'aderenza pari al 100% in tutto il periodo di osservazione.

Figura 2
Traiettorie di aderenza della coorte di 20.150 individui su tre anni di *follow-up*



La stessa valutazione è stata fatta considerando separatamente gli individui affetti da morbo di Chron (N=11.720) e gli individui affetti da colite ulcerosa (N=8.430).

Il gruppo 'alto-aderente' era più numeroso nel morbo di Chron (37,2%, **Figura 3**) rispetto alla colite ulcerosa (22,0%, **Figura 4**), ma mentre nel secondo caso si osserva un'aderenza del 100% per tutto il periodo, nel primo si osserva una riduzione a valori inferiori al 90% e poi un aumento. Al contrario, il gruppo 'basso-aderente' è meno numeroso nel morbo di Chron (25,8%) rispetto alla colite ulcerosa (37,8%), ma nel primo caso i valori di aderenza arrivano a zero alla fine del periodo di osservazione, mentre nel secondo caso raggiungono valori pari a circa il 20%.

Figura 3
Traiettorie di aderenza ai biologici per MICI nella coorte di 11.720 individui con morbo di Chron

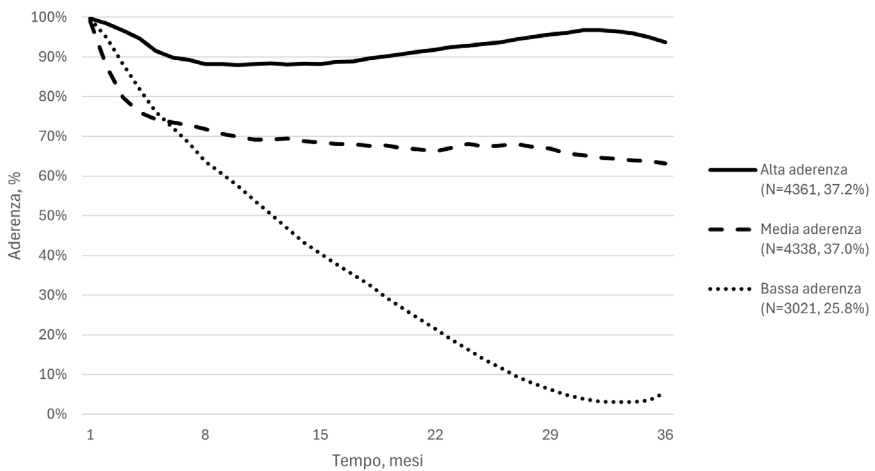
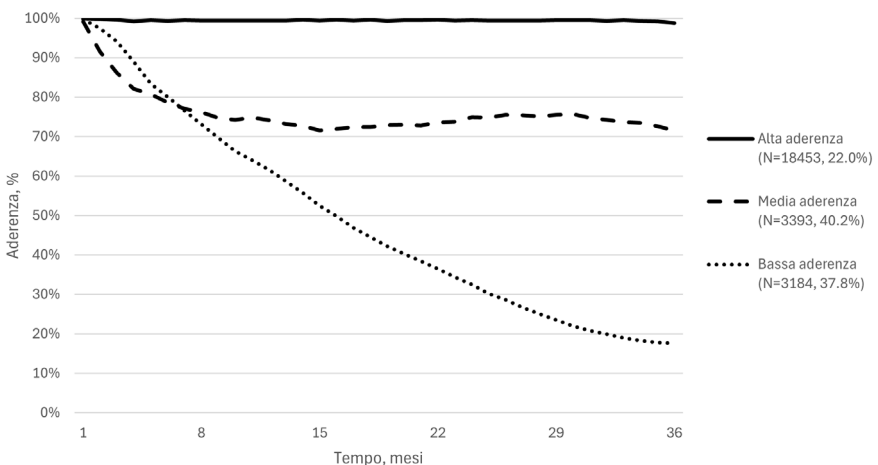


Figura 4
Traiettorie di aderenza ai biologici per MICI nella coorte di 8.430 individui con colite ulcerosa



FATTORI ASSOCIATI ALLA BASSA ADERENZA

Per identificare i determinanti di aderenza è stato usato un modello di regressione multinomiale, selezionando le variabili di aggiustamento attraverso un algoritmo a passi basato sul criterio di informazione di Akaike. Abbiamo riportato i risultati, in termini di *odds ratio* (OR) e intervallo di confidenza al 95%, graficamente in un *forest plot*.

Sono state incluse le seguenti variabili: sesso, età, farmaco indice, tipo di farmaco indice (originator/biosimilare), indicazione d'uso alla data indice, storia di spondilite, diabete mellito, infezioni intestinali, patologia polmonare cronica, patologia cerebrovascolare, anticoagulanti, farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso e metotrexato, nell'anno precedente la data indice (*look-back*). Abbiamo tenuto conto anche della variabilità regionale aggiustando per regione.

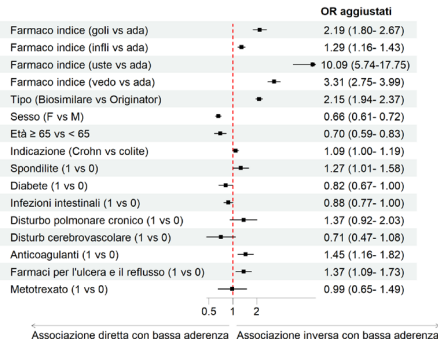
I fattori direttamente associati alla bassa aderenza rispetto all'alta aderenza (**Figura 5, pannello A**) erano: il sesso femminile (OR=0.66, 95% CI: 0.61-0.72) e l'età maggiore o uguale a 65 anni (0.70, 0.59-0.83). Quest'ultimo fattore rimane direttamente associato alla bassa aderenza anche quando il confronto è con la media aderenza (0.75, 0.66-0.86).

I fattori inversamente associati alla bassa aderenza rispetto all'alta aderenza (**Figura 5, pannello B**) erano: inizio di trattamento biologico con biosimilare (2.15, 1.94-2.37), storia di spondilite (1.27, 1.01-1.58), utilizzo nell'anno precedente la data indice di anticoagulanti (1.45, 1.16-1.82) e di farmaci per l'ulcera e il reflusso (1.37, 1.09-1.73). La direzione e la significatività di queste associazioni sono confermate anche nel confronto rispetto alla media aderenza, inoltre l'associazione inversa tra bassa aderenza e indicazione per morbo di Chron (1.47) diventa significativa (1.37-1.58).

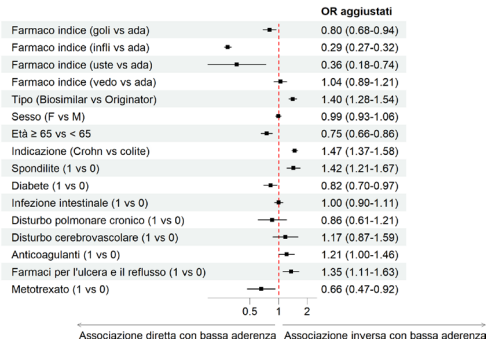
Per quanto riguarda il biologico indice vediamo direzioni opposte dell'associazione nei pannelli riportati in figura. Per semplificare l'interpretazione creiamo un ranking per ogni principio attivo. Ad esempio, iniziare la terapia biologica con golimumab rispetto ad iniziarla con adalimumab è direttamente associato a un'alta aderenza rispetto ad una bassa aderenza (OR 2.19), mentre è inversamente associato a una media aderenza rispetto ad una bassa aderenza (OR 0.80). Possiamo concludere che è più probabile che iniziare il trattamento biologico con golimumab sia associato a un'alta aderenza che a una bassa, ed è più probabile che sia associato a una bassa aderenza che ad una media aderenza, quindi l'ordine è: 1° posizione - alta aderenza (2.19), 2° *posizione* - bassa aderenza (per definizione 1.00, essendo 'bassa aderenza' il livello di riferimento), 3° *posizione* - media aderenza (0.80). La stessa interpretazione vale per infliximab [alta aderenza (1.29), bassa aderenza (1.00), media aderenza (0.29)], ustekinumab [alta aderenza (10.09), bassa aderenza (1.00), media aderenza (0.36)] e vedolizumab [alta aderenza (3.31), media aderenza (1.04), bassa aderenza (1.00)].

Figura 5
Forest plots che riportano le stime degli odds ratio aggiustati ottenuti da un modello multinomiale multivariato con outcome l'aderenza a tre livelli

Pannello A. Outcome: alta vs bassa aderenza



Pannello B. Outcome: media vs bassa aderenza



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Abbiamo osservato tre diversi pattern di aderenza ai biologici per MICI nei primi tre anni di utilizzo in una coorte di nuovi utilizzatori in Italia. La maggior parte ha mostrato un'aderenza media subottimale nei tre anni di *follow-up*, con valori pari a circa il 70%. Un quinto della coorte mostra un'aderenza perfetta, mentre un terzo una riduzione durante il periodo di osservazione fino a un livello di circa il 20%. Il sesso femminile, avere più di 65 anni e iniziare il trattamento con originator, sono risultati predittori di bassa aderenza. Sono risultati invece predittori di alta aderenza l'uso di anticoagulanti e farmaci per l'ulcera peptica e una diagnosi di spondilite nell'anno precedente la data indice, che possono essere proxy di maggiore costanza da parte del paziente nel contatto con il sistema sanitario.

Riferimenti bibliografici

- [1] H. Nakase, M. Uchino, S. Shinzaki, M. Matsuura, K. Matsuoka, T. Kobayashi, M. Saruta, F. Hirai, K. Hata, S. Hiraoka, M. Esaki, K. Sugimoto, T. Fuji, K. Watanabe, S. Nakamura, N. Inoue, T. Itoh, M. Naganuma, T. Hisamatsu, M. Watanabe, H. Miwa, N. Enomoto, T. Shimosegawa, K. Koike, Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020, *J Gastroenterol* 56 (2021) 489–526. <https://doi.org/10.1007/S00535-021-01784-1>.
- [2] J. Lasa, G. Correa, C. Fuxman, L. Garbi, M.E. Linares, P. Lubrano, A. Rausch, M. Toro, M. Yantorno, I. Zubiaurre, L. Peyrin-Biroulet, P. Olivera, Treatment Adherence in Inflammatory Bowel Disease Patients from Argentina: A Multicenter Study, *Gastroenterol Res Pract* 2020 (2020) 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/4060648>.
- [3] X. Dong, S. Zhu, Y. Jin, C. Ren, C. Chen, Trajectories of adherence to intravenous biological treatment in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal analysis, *Front Pharmacol* 15 (2024). <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1431035>.
- [4] Evidence for action, (2003).

- [5] K. Leffondré, M. Abrahamowicz, A. Regeasse, G.A. Hawker, E.M. Badley, J. McCusker, E. Belzile, Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators, *J Clin Epidemiol* 57 (2004) 1049–1062. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2004.02.012>.
- [6] N.B. Shah, J. Haydek, J. Slaughter, J.R. Ashton, A.D. Zuckerman, R. Wong, F. Raffa, A. Garrett, C. Duley, K. Annis, J. Wagnon, L. Gaines, R. Dalal, E. Scoville, D.B. Beaulieu, D. Schwartz, S.N. Horst, Risk Factors for Medication Nonadherence to Self-Injectable Biologic Therapy in Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease, *Inflamm Bowel Dis* 26 (2020) 314–320. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz253>.
- [7] L. Ramos, J. Ramos-Rodríguez, R.D. La Barreda, F. Gutiérrez-Nicolás, M. Carrillo-Palau, I. Alonso-Abreu, J. Nazco-Casariago, E. Quintero, Adherence to subcutaneous biologic treatment for inflammatory bowel disease, *Gastroenterol Hepatol* 45 (2022) 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.04.011>.
- [8] N.F. Rasmussen, C. Moos, L.H.K. Gregersen, Z. Hikmat, V. Andersen, A. Green, T. Jess, G.I. Madsen, A.K. Pedersen, S.R. Petersen, L.J. Kjeldsen, Impact of sex and socioeconomic status on the likelihood of surgery, hospitalization, and use of medications in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis, *Syst Rev* 13 (2024). <https://doi.org/10.1186/S13643-024-02584-3>.
- [9] C. Dolovich, C.N. Bernstein, H. Singh, Z. Nugent, A. Tennakoon, L.A. Shafer, R.A. Marrie, J. Sareen, L.E. Targownik, Anxiety and Depression Leads to Anti-Tumor Necrosis Factor Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 19 (2021) 1200-1208.e1. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2020.07.013>.
- [10] G. Trifirò, V. Isgrò, Y. Ingrasciotta, V. Ientile, L. L'Abbate, S.S. Foti, V. Belleudi, F. Poggi, A. Fontana, U. Moretti, R. Lora, A. Sabaini, I. Senesi, C. Sorrentino, M.R. Puzo, A. Padula, M. Fusco, R. Giordana, V. Solfrini, A. Puccini, P. Rossi, S. Del Zotto, O. Leoni, M. Zanforlini, D. Ancona, V. Bavaro, D. Garau, S. Ledda, S. Scondotto, A. Allotta, M. Tuccori, R. Gini, G. Bucaneve, D. Franchini, A. Cavazzana, V. Biasi, S. Spila Alegiani, M. Massari, G. Trifirò, S.S. Foti, I. Andretta, M. Tanaglia, M.R. Puzo, A. Carriero, S. Sassano, G. De Sarro, S. Mirarchi, C. Palleria, C. Sarro, M. Balestrieri, S. Rostan, A. Capuano, F.F. Bernardi, U. Trama, A. Russo, M.G. Fumo, A. Addis, F. Musicco, E. Sapigni, I. Mazzetti, D. Podetti, A.M. Potenza, V. Nikitina, R. Ricciardelli, N. Mogheish, S. Croce, A. Pettinelli, L. Ejlli, I. Fortino, M. Ercolanoni, A. Mazzone, A. Nisic, S. Schiatti, M. Ludergnani, M. Mancini, L. Patregnani, P. Fabbietti, E. Antonicelli, A. Mangano, A. Campomori, S.A. Urru, G. Costa, G.M. Guarrera, P. Stella, E. Serra, P. Carta, A. Vannacci, E. Lucenteforte, M. Parrilli, I. Convertino, M. De Giorgi, R.E. Rocchi, M. Rossi, G. Scroccaro, P. Deambrosis, G. Grindelli, E. Ferroni, Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project, *BioDrugs* 35 (2021) 749–764. <https://doi.org/10.1007/S40259-021-00498-3>.
- [11] M. Massari, S.S. Alegiani, R. Da Cas, F.M. Ippolito, Istituto superiore di Sanità “TheShinISS”: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database, 2020.
- [12] Y. Ingrasciotta, V. Isgrò, S.S. Foti, V. Ientile, A. Fontana, L. L'Abbate, R. Benoni, E.S. Fiore, M. Tari, A. Alibrandi, G. Trifirò, Testing of Coding Algorithms for Inflammatory Bowel Disease Identification, as Indication for Use of Biological Drugs, Using a Claims Database from Southern Italy, *Clin Epidemiol* 15 (2023) 309–321. <https://doi.org/10.2147/CLEPS383738>.

FARMACO-UTILIZZAZIONE DI FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE IMMUNO-MEDIATE CRONICHE IN ITALIA

Federica Soardo, Andrea Spini, Giorgia Pellegrini, Chiara Bellitto, Luca L'Abbate, Ylenia Ingrassiotta, Marco Tuccori, Gianluca Trifirò – Dipartimento di Diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona, Verona, Italia
Giorgio Costa, Silvana Anna Maria Urru, Annalisa Campomori – APSS Trento, Trento, Italia
Clément Mathieu – Università di Bordeaux, INSERM, BPH, team AHeaD, Bordeaux, Francia
Olivia Leoni – Osservatorio epidemiologico regionale della Lombardia, Milano, Italia
Martina Zanforlini – Azienda regionale per l'Innovazione e gli acquisti, S.p.A, Milano, Italia
Domenica Ancona, Paolo Stella – Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia
Anna Cavazzana, Angela Scapin – Azienda Zero, Regione Veneto, Italy
Sara Lopes, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio, Roma, Italia
Stefano Ledda, Paolo Carta – Regione autonoma della Sardegna, Cagliari, Italia
Paola Rossi, Lucian Ejlli – Centro regionale di Farmacovigilanza del Friuli-Venezia Giulia, Trieste, Italia
Ester Sapigni, Aurora Puccini – Centro regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna, Bologna, Italia
Rita Francesca Scarpelli – Dipartimento Salute e welfare, Regione Calabria, Catanzaro, Italia
Giovambattista De Sarro – Università “Magna Graeciae” di Catanzaro, Catanzaro, Italia
Alessandra Allotta, Sebastiano Addario Pollina – Osservatorio Epidemiologico del Servizio sanitario regionale della Sicilia, Palermo, Italia
Roberto Da Cas, Stefania Spila-Alegiani, Marco Massari – Istituto superiore di Sanità, Roma, Italia
Giampaolo Bucaneve – Centro regionale di Farmacovigilanza dell'Umbria, Perugia, Italia
Antea Maria Pia Mangano, Francesco Balducci – Agenzia regionale sanitaria della Regione Marche, Ancona, Italy
Carla Sorrentino – Unità Farmaceutica regionale, Regione Abruzzo, Italia
Ilenia Senesi – Centro regionale di Farmacovigilanza dell'Abruzzo, Teramo, Italia
Rosa Gini – Agenzia regionale di Sanità della Toscana, Firenze, Italia

DOMANDA

Quale è stato l'utilizzo di farmaci biologici nei pazienti anziani per il trattamento delle malattie infiammatorie immuno-mediate croniche in Italia dal 2010 al 2022?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) comprendono un gruppo clinicamente diverso di patologie croniche, come la psoriasi (PsO), l'artrite psoriasica (PsA), la malattia di Crohn (CD), la colite ulcerosa (UC), l'artrite reumatoide (RA), la spondilite anchilosante (AS), che negli ultimi decenni sono aumentate in termini di prevalenza anche nella popolazione anziana [1]. I farmaci biologici, come gli inibitori del TNF- α , le anti-interleuchine, gli immunosoppressori selettivi (abatacept) e le anti-integrine (vedolizumab), rappresentano opzioni farmacologiche comunemente

utilizzate per il trattamento delle IMID di grado moderato-grave. Tuttavia, l'utilizzo di un farmaco biologico in pazienti anziani affetti da IMID può rappresentare una sfida per i medici a causa della maggiore suscettibilità, in età avanzata, a reazioni avverse potenzialmente gravi, della presenza di controindicazioni e delle limitate evidenze sul profilo beneficio-rischio di questi farmaci nella popolazione anziana. È noto che i pazienti anziani possono presentare alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica [2], le quali possono influenzare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici. Una meta-analisi pubblicata recentemente ha mostrato che gli utilizzatori anziani di farmaci biologici hanno un rischio maggiore di infezioni rispetto agli utilizzatori più giovani, evidenziando la necessità di studi *real-world* su larga scala che valutino la sicurezza della terapia biologica nei pazienti anziani con IMID per informare la pratica clinica [3]. Inoltre, la politerapia, comune nei pazienti anziani, può aumentare il rischio di interazioni farmaco-farmaco nei consumatori di farmaci biologici, portando potenzialmente a un aumento della tossicità o a una riduzione dell'efficacia [4]. Un precedente studio italiano ha riportato che i pazienti trattati con farmaci biologici nel mondo reale sono sostanzialmente più anziani di quelli arruolati negli studi clinici autorizzati [5].

Questo studio ha come obiettivo quello di descrivere i pattern di utilizzo e la persistenza ai farmaci biologici specificamente nei pazienti anziani con IMID nel contesto *real-world* italiano negli anni 2010-2022.

Il protocollo di questo studio retrospettivo, descrittivo, di coorte è stato registrato nel catalogo HMA-EMA (EUPAS1000000211) e, come parte del progetto VALORE, è stato approvato dai comitati etici degli Ospedali di Messina e Verona.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

FONTE DATI

La rete VALORE raccoglie dati amministrativi completamente anonimizzati da molte regioni italiane relativi a utilizzatori di farmaci biologici. In particolare, per la conduzione di questo studio sono stati utilizzati i dati amministrativi di 13 regioni italiane (Abruzzo, Calabria, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto) che coprono circa 46 milioni di abitanti (77,3% della popolazione italiana). In particolare, sono stati utilizzati i seguenti flussi amministrativi relativi agli utilizzatori di farmaci biologici: schede di dimissione ospedaliera, dispensazione di farmaci da parte delle farmacie territoriali e ospedaliere, esenzione dal ticket per le prestazioni sanitarie, anagrafe degli abitanti e dati relativi alle prestazioni ambulatoriali [6]. Nei dati amministrativi regionali, i farmaci biologici sono codificati utilizzando il sistema di classificazione

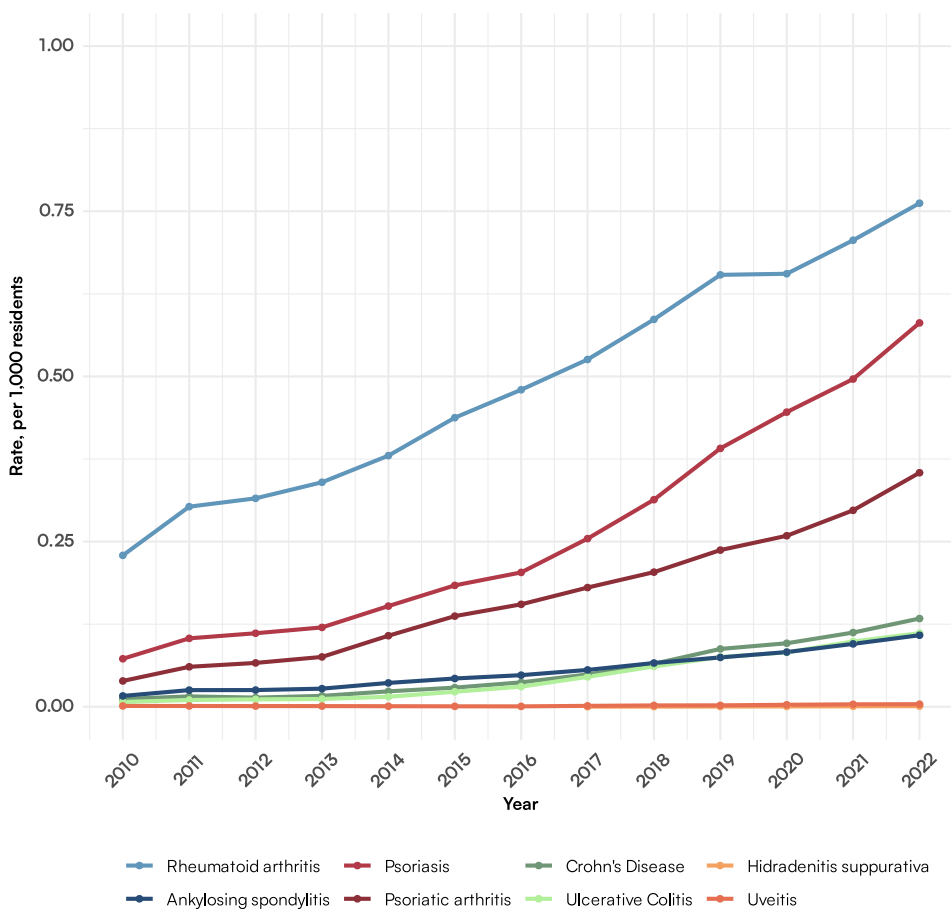
Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) e l'AIC, mentre le cause dei ricoveri e le esenzioni sono codificate utilizzando l'ICD-9-CM. Le indicazioni dei farmaci biologici sono state recuperate attraverso un META-algoritmo validato, sviluppato nell'ambito del progetto VALORE [7]. Uno strumento di analisi distribuita basato su R e sviluppato dall'Istituto superiore di Sanità (TheShinISS) è stato utilizzato da ciascun centro per elaborare localmente i dati utilizzando un *common data model*, condividendo solo un set di dati completamente anonimizzato per l'analisi centrale.

POPOLAZIONE DI STUDIO E CARATTERIZZAZIONE

Sono stati identificati tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dispensazione di farmaco biologico approvato per il trattamento delle IMID studiate (CD, UC, PsA, PsO, RA e AS) tra il 1 gennaio 2010 e il 31 dicembre 2022 (utilizzatori prevalenti) con un'età ≥ 65 anni. Tra questi, successivamente, sono stati selezionati tutti gli utilizzatori incidenti di farmaci biologici (nessuna dispensazione di farmaco biologico in qualsiasi momento prima della data di inizio del trattamento, ovvero la data indice) con almeno 1 anno di look back e 1 anno di follow-up nel database. I pazienti sono stati seguiti dalla data indice fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi: a) morte del paziente; b) emigrazione dalla regione; c) fine del periodo di studio o fine della raccolta dei dati.

Negli anni 2010-2022, sono stati identificati complessivamente 45.211 consumatori prevalenti con un'età ≥ 65 anni. La prevalenza del consumo di farmaci biologici nei pazienti anziani ha mostrato un trend crescente nel periodo di studio (+ 463,6%), passando da 0,44 per 1.000 residenti nel 2010 a 2,48 per 1.000 residenti nel 2022. La prevalenza di utilizzo di farmaci biologici in pazienti anziani stratificata per indicazione di utilizzo è riportata in **Figura 1**. Ciò è in linea con le evidenze che suggeriscono l'aumento della prevalenza delle IMID nelle persone di età superiore ai 60 anni [8]. Inoltre, tra il 2019 e il 2020 è stata osservata una leggera diminuzione del consumo di farmaci biologici, probabilmente come effetto della pandemia COVID-19.

Figura 1
Prevalenza d'uso di farmaci biologici nei pazienti italiani anziani con IMID dal 2010 al 2022, stratificata per indicazione d'uso



Complessivamente, sono stati identificati 25.284 utilizzatori incidenti anziani di farmaci biologici.

Tra questi utilizzatori, è stato osservato un rapporto femmine/maschi di 1,6 e un'età media di 71,0 anni (SD: 5,2). 1.900 utilizzatori incidenti over 80 sono stati inoltre inclusi (**Tabella 1**). Da notare che questi pazienti sono quasi totalmente esclusi dagli studi clinici autorizzativi sui farmaci biologici nelle IMID e in letteratura scientifica non sono ancora disponibili informazioni sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici in questa popolazione.

La durata mediana del follow-up è stata di 4,2 (range interquartile: 2,5 - 6,6) anni. Alla data indice, la maggior parte degli utilizzatori incidenti aveva ricevuto

adalimumab (n = 5.667; 22,4%), oppure etanercept (n = 5.638; 22,3%) o abatacept (n = 2.772; 11,0%). Le indicazioni d'uso più comuni sono state RA (n = 8.371; 33,1%) e PsO (n = 5.526; 21,9%), anche se in circa il 18% degli utilizzatori l'indicazione d'uso non è stata identificata o sono state trovate delle indicazioni che non corrispondevano ad indicazioni approvate del farmaco. Circa un quarto delle indicazioni mancanti riguardava il tocilizumab. Tocilizumab è approvato per la RA e per altre indicazioni, come l'arterite a cellule giganti e il COVID-19. In particolare, l'arterite a cellule giganti è una malattia con un'età media di insorgenza di 70 anni [9]. Il META-algoritmo utilizzato per distinguere le indicazioni all'uso dei farmaci biologici nei dati amministrativi [7] non ha tenuto conto di indicazioni non-IMID come l'arterite a cellule giganti o il COVID-19, spiegando così la percentuale più elevata di pazienti trattati con tocilizumab senza un'indicazione.

Tra le comorbidità, la più frequente era l'ipertensione (78,4%), seguita dal diabete mellito (20,6%). Complessivamente, l'uso precedente di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), glucocorticoidi per uso sistemico e DMARD convenzionali (cDMARD) è stato riscontrato rispettivamente nell'86,0%, nell'84,3% e nell'80,6% degli utilizzatori incidenti. Invece, l'utilizzo di JAK-inibitori prima del trattamento con il farmaco biologico indice è stato riscontrato in meno dell'1% (n=193) degli utilizzatori incidenti. Questo risultato è comunque in contrasto con le raccomandazioni delle linee guida cliniche di ogni IMID. Inoltre, nel 2022, un'avvertenza dell'EMA [10] ha raccomandato di limitare l'uso dei JAK-inibitori nei pazienti di età ≥ 65 anni, nei fumatori e in quelli a rischio di neoplasie e problemi cardiovascolari e di utilizzarli solo se non sono disponibili altre opzioni terapeutiche.

Infine, circa due terzi degli utilizzatori incidenti erano in politerapia nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento biologico.

Tabella 1
Caratteristiche degli utilizzatori incidenti di farmaci biologici

	Totale N = 25.284	Inibitori del TNF-alfa N = 14.974	Anti-interleu- chine N = 6.255	Immunosoppres- sori selettivi N = 2.772	Anti-integrine N = 1.283
Sesso, n (%)					
Femmine	15.659 (61,9)	9.412 (62,9)	3.612 (57,7)	2.154 (77,7)	481 (37,5)
Maschi	9.625 (38,1)	5.562 (37,1)	2.643 (42,3)	618 (22,3)	802 (62,5)
Età media, anni (SD)	71,0 (5,2)	70,8 (5,1)	71,1 (5,5)	71,6 (5,1)	71,5 (5,1)
Fascia d'età, n (%)					
65-69	12.191 (48,2)	7.447 (49,7)	3.067 (49,0)	1.131 (40,8)	546 (42,6)
70-74	7.241 (28,6)	4.301 (28,7)	1.665 (26,6)	867 (31,3)	408 (31,8)
75-79	3.908 (15,5)	2.209 (14,8)	936 (15,0)	541 (19,5)	222 (17,3)
80-84	1.507 (6,0)	790 (5,3)	433 (6,9)	196 (7,1)	88 (6,9)
≥85	437 (1,7)	227 (1,5)	154 (2,5)	37 (1,3)	19 (1,4)
Follow-up mediano, anni (IQR)	4,2 (2,5 - 6,6)	4,8 (2,7 - 7,4)	3,4 (2,1 - 5,1)	4,6 (2,8 - 6,7)	3,0 (2,0 - 4,3)
Farmaco alla data indice, n (%)					
Adalimumab	5.667 (22,4)	5.667 (37,8)	-	-	-
Certolizumab	931 (3,7)	931 (6,2)	-	-	-
Etanercept	5.638 (22,3)	5.638 (37,7)	-	-	-
Infliximab	1.419 (5,6)	1.419 (9,5)	-	-	-
Golimumab	1.319 (5,2)	1.319 (8,8)	-	-	-
Abatacept	2.772 (11,0)	-	-	2.772 (100)	-
Vedolizumab	1.283 (5,1)	-	-	-	1.283 (100)
Secukinumab	1.437 (5,7)	-	1.437 (23,0)	-	-
Ustekinumab	1.097 (4,3)	-	1.097 (17,5)	-	-
Tocilizumab	2.347 (9,3)	-	2.347 (37,5)	-	-
Altri ^a	1.374 (5,4)	-	1.374 (22,0)	-	-
Indicazione, n (%)					
Psoriasi	5.526 (21,9)	3.253 (21,7)	2.273 (36,3)	-	-
Artrite psoriasica	2.919 (11,5)	2.054 (13,7)	483 (7,7)	382 (13,8)	-
Morbo di Crohn	1.444 (5,6)	802 (5,4)	159 (2,6)	-	483 (37,6)
Colite ulcerosa	1.485 (5,8)	750 (5,0)	21 (0,3)	-	714 (55,7)
Artrite reumatoide	8.371 (33,1)	4.898 (32,7)	1.432 (22,9)	2.041 (73,6)	-
Spondilite anchilosante	858 (3,4)	749 (5,0)	109 (1,8)	-	-
Idrosadenite suppurativa	7 (0,1)	7 (0,1)	-	-	-
Uveite	43 (0,2)	37 (0,2)	6 (0,1)	-	-
Mancante o non correttamente identificata	4.631 (18,3)	2.424 (16,2)	1.772 (28,3)	349 (12,6)	86 (6,7)
Comorbidità, n (%)					
Iperensione	19.833 (78,4)	11.562 (77,2)	5.085 (81,3)	2.186 (78,9)	1.000 (77,9)
Cardiopia ischemica	2.038 (8,1)	1.046 (7,0)	611 (9,8)	237 (8,5)	144 (11,2)
Scopenso cardiaco	1.035 (4,1)	520 (3,5)	306 (4,9)	124 (4,5)	85 (6,6)
Malattia cerebrovascolare	1.344 (5,3)	733 (4,9)	378 (6,0)	153 (5,5)	80 (6,2)
Fibrillazione atriale	1.079 (4,3)	520 (3,5)	335 (5,4)	122 (4,4)	102 (8,0)
Diabete mellito	5.200 (20,6)	2.958 (19,8)	1.458 (23,3)	517 (18,7)	267 (20,8)
Insufficienza renale	745 (2,9)	383 (2,6)	244 (3,9)	54 (1,9)	64 (5,0)
Malattia epatica cronica	1.113 (4,4)	628 (4,2)	290 (4,6)	106 (3,8)	89 (6,9)
Malattia polmonare cronica	1.297 (5,1)	643 (4,3)	382 (6,1)	180 (6,5)	92 (7,2)
Precedenti trapianti	57 (0,2)	36 (0,2)	15 (0,2)	4 (0,1)	2 (0,2)
Precedenti infezioni	2.195 (8,6)	1.116 (7,5)	582 (9,3)	276 (10,0)	221 (17,2)
Precedente uso di farmaci attivi sul sistema immunitario, n (%)^b					
cDMARDs	20.375 (80,6)	12.159 (81,2)	4.398 (70,3)	2.581 (93,1)	1.237 (96,4)
JAK inibitori	193 (0,8)	96 (0,6)	57 (0,9)	40 (1,4)	-
FANS	21.732 (86,0)	12.922 (86,3)	5.328 (85,2)	2.561 (92,4)	921 (71,8)
Glucocorticoidi	21.310 (84,3)	12.486 (83,4)	5.106 (81,6)	2.591 (93,5)	1.127 (87,8)
Uso concomitante di cDMARDs, n (%)^c	7.250 (28,7)	4.635 (31,0)	1.117 (17,9)	1.361 (49,1)	137 (10,7)
Uso concomitante di glucocorticoidi, n (%)^c	4.038 (16,0)	2.440 (16,3)	828 (13,2)	674 (24,3)	96 (7,5)
Polifarmacoterapia nei tre mesi precedenti, n (%)^d	16.704 (66,1)	10.362 (69,2)	3.698 (59,1)	2.016 (72,7)	628 (48,9)

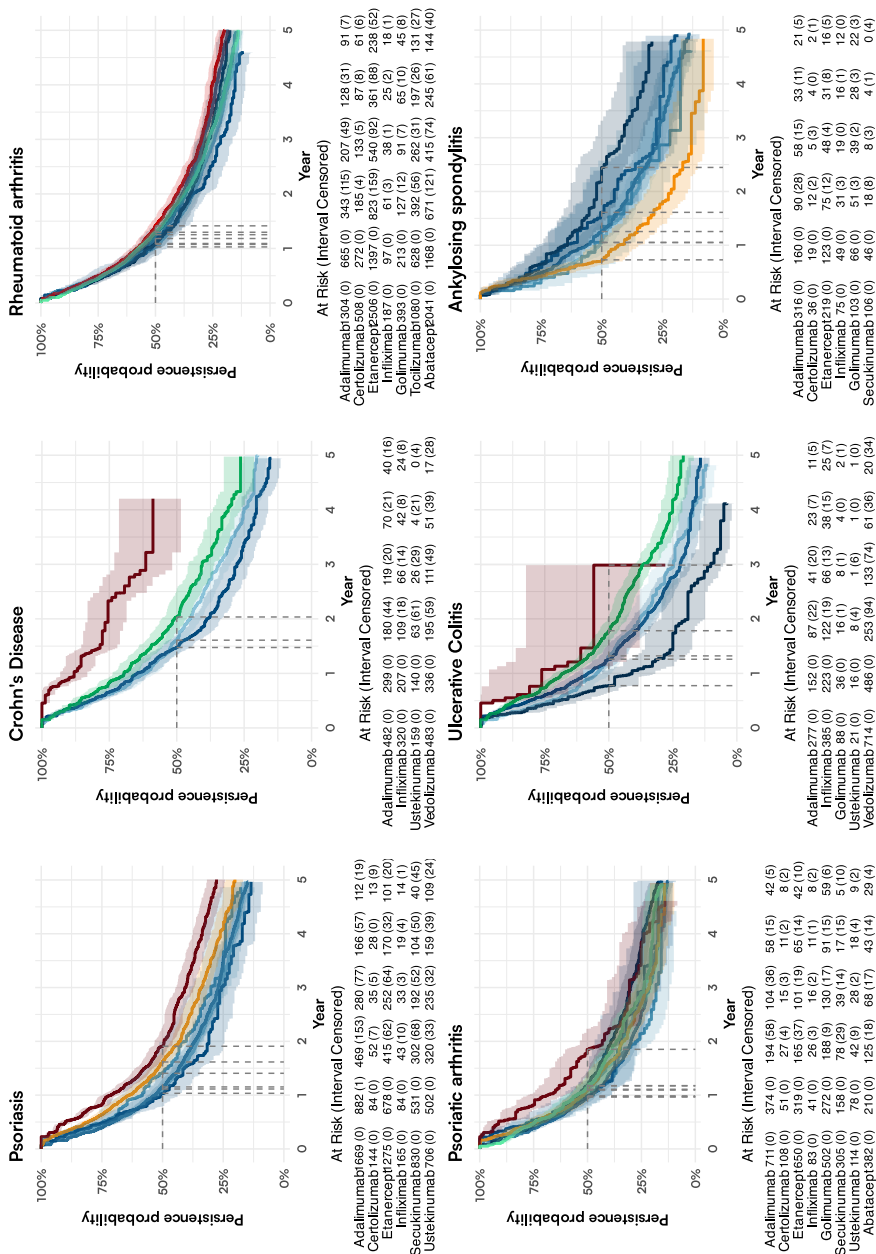
cDMARDs: farmaci antireumatici convenzionali; IQR: range interquartile; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; SD: Deviazione standard; SmPC: Riassunto delle caratteristiche del prodotto; ^aAltri: anakinra (n=251), brodalumab (n=115), guselkumab (n=221), ixekizumab (n=384), Risankizumab (n=116), sarilumab (n=230), tildrakizumab (n=57); ^bIl precedente uso di farmaci valutato in qualsiasi momento prima della data indice. ^cUso concomitante di cDMARDs e glucocorticoidi: valutato nei 3 mesi successivi alla data indice; ^dPolifarmacoterapia: cinque o più classi farmacologiche diverse nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento biologico.

PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

La persistenza al farmaco biologico di prima linea nel tempo è stata valutata e stratificata per indicazione d'uso e farmaco. Il numero di giorni coperti per ogni somministrazione di farmaco biologico è stato calcolato in base alle rispettive *defined daily doses* (DDD) [11]. I consumatori di farmaci biologici sono stati considerati *discontinuers* se non sono state registrate ulteriori erogazioni entro i 60 giorni (*grace period*) successivi all'ultimo giorno di copertura del farmaco biologico. Poiché alcuni dei farmaci biologici devono essere iniziati con dosi di carico, non è stato considerato lo *stockpiling* per evitare una sovrastima della copertura del trattamento utilizzando le DDD. I pazienti sono stati censurati in caso di decesso o fine del follow-up nei dati amministrativi oppure al termine del periodo di studio. La persistenza al trattamento è stata analizzata mediante curve di Kaplan Meier. In caso di passaggio a un altro farmaco biologico (*switch*), il paziente è stato considerato *discontinuer* del farmaco indice (la data della prima dispensazione del nuovo farmaco è stata considerata come data di interruzione).

Complessivamente, durante il primo anno di trattamento, circa la metà (54,4%) dei pazienti anziani trattati con farmaco biologico era ancora in trattamento con il farmaco indice, mentre questa percentuale è scesa al 36,5% e al 16,9% rispettivamente a 2 e 5 anni di follow-up. Il tempo mediano più elevato per l'interruzione del trattamento è stato osservato per vedolizumab (686 giorni, IQR [622; 749]), ustekinumab (535 giorni, IQR [511; 559]) e abatacept (446 giorni, IQR [417; 477]), rispetto agli inibitori del TNF- α (375 giorni, IQR: [365; 387]). La **Figura 2** mostra la probabilità di un soggetto di essere persistente al farmaco biologico di prima linea in base all'indicazione d'uso durante il follow-up. Per quanto riguarda la PsO/PsA, i pazienti che hanno iniziato il trattamento con ustekinumab hanno riportato una persistenza maggiore rispetto agli altri trattamenti biologici. Per quanto riguarda le malattie infiammatorie intestinali (IBD), i pazienti che iniziano il trattamento con vedolizumab e ustekinumab hanno mostrato una maggiore persistenza del trattamento rispetto agli altri utilizzatori di farmaci biologici a 1 anno (UC: 68,1% e 76,2% rispettivamente; CD: 69,6% e 88,1% rispettivamente), mentre gli utilizzatori di golimumab (approvato solo per UC) hanno riportato il tempo mediano più basso per l'interruzione (282 giorni, IQR [236; 395]).

Figura 2
Curve di Kaplan Meier relative alla persistenza alla prima linea di farmaco biologico ricevuto, stratificate sulla base del principio attivo, per indicazione d'uso



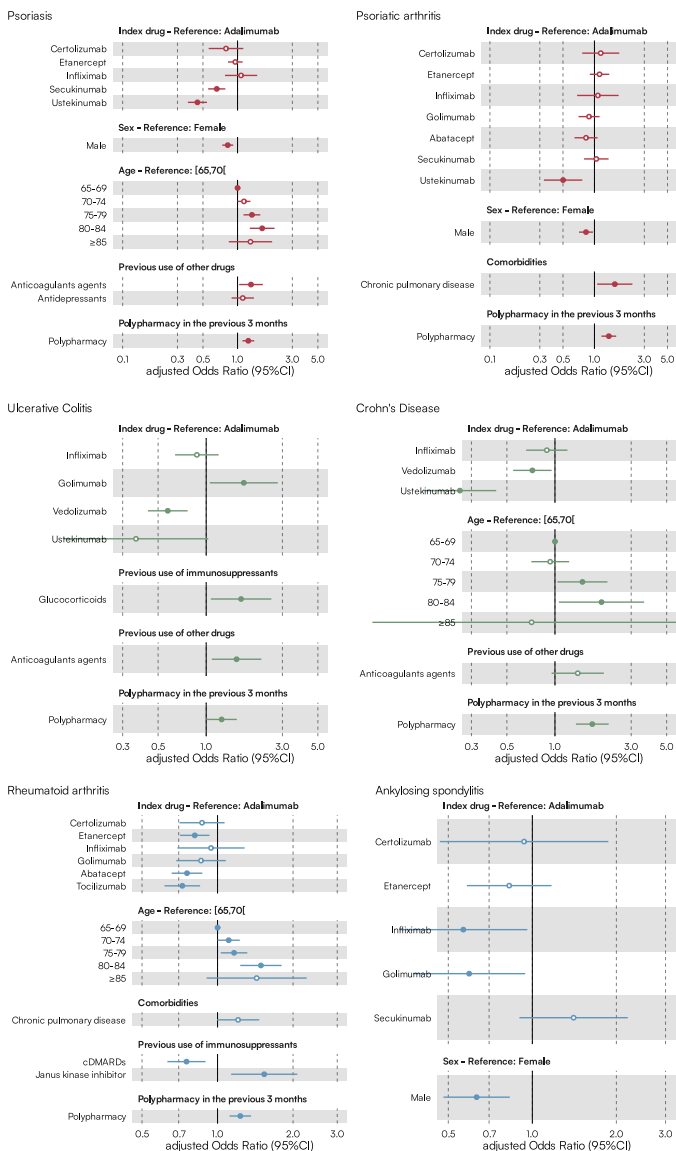
Per quanto riguarda l'area reumatologica, i pazienti hanno mostrato un tasso di persistenza del trattamento piuttosto comparabile tra le diverse molecole, ad eccezione del secukinumab (approvato solo per la AS) che ha riportato il tempo mediano più basso di interruzione del trattamento, pari a 260 giorni [IQR 231; 413].

I nostri risultati hanno evidenziato che, complessivamente, il 50% dei pazienti ha avuto almeno una interruzione del trattamento con farmaco biologico dopo un anno. Tuttavia, sono state osservate differenze in base all'indicazione d'uso e al farmaco biologico di riferimento. In particolare, i pazienti con IBD che hanno iniziato con ustekinumab o vedolizumab hanno mostrato la più alta persistenza al trattamento. Secondo le raccomandazioni dell'EMA, entrambi questi farmaci dovrebbero essere utilizzati quando la terapia convenzionale o gli inibitori del TNF- α sono inefficaci, non più efficaci o non tollerati dal paziente [12,13]; pertanto, l'uso di questi farmaci come farmaci biologici di prima linea dovrebbe essere limitato. Tuttavia, le evidenze della letteratura suggeriscono un profilo favorevole di questi farmaci nella popolazione anziana: uno studio retrospettivo su pazienti anziani con malattia di Crohn condotto in Canada tra il gennaio 2000 e il gennaio 2020, suggerisce che ustekinumab è un'opzione biologica efficace e sicura per i pazienti anziani [14]. Inoltre, un ampio studio retrospettivo multicentrico e multinazionale ha dimostrato che, nonostante i diversi meccanismi d'azione, sia ustekinumab che vedolizumab hanno un'efficacia comparabile e un profilo di sicurezza favorevole nei pazienti anziani con IBD [15]. Uno studio recente suggerisce inoltre che vedolizumab e ustekinumab dovrebbero essere considerati opzioni terapeutiche di prima linea per le IBD da moderate a gravi negli anziani [16]. Questi risultati sono stati confermati anche da studi condotti nella popolazione adulta, anche se tali risultati si riferiscono principalmente a trattamenti di seconda o successiva linea [17–19]. Da notare inoltre che i pazienti più anziani possono essere più suscettibili ad eventi avversi, come le infezioni, o alla mancanza di efficacia che possono aver determinato tassi più elevati di non persistenza.

Infine, la **Figura 3** riporta il rischio di interruzione del trattamento a un anno di follow-up, stratificato per indicazione d'uso. Per identificare i predittori dell'interruzione del trattamento con farmaco biologico a un anno, specificamente per ciascuna indicazione d'uso, sono stati eseguiti modelli di regressione logistica. Le seguenti covariate sono state inizialmente incluse nei modelli univariati: sesso, classe di età alla data indice (classificata come segue: 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 e ≥ 85), farmaco indice, comorbidità (ipertensione, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, fibrillazione atriale, diabete mellito, malattia polmonare cronica, insufficienza renale, malattia epatica cronica, precedente trapianto, infezione precedente), valutate in qualsiasi momento prima della data indice, l'uso precedente di immunosoppressori e altri farmaci di interesse, nonché la politerapia (ricezione di almeno cinque classi farmacologiche

diverse nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento biologico). Le covariate che sono risultate associate in modo statisticamente significativo all'interruzione del trattamento nell'analisi univariata sono state mantenute nell'analisi multivariata finale. I risultati sono stati riportati come Odds Ratio (OR) insieme all'intervallo di confidenza al 95%.

Figura 3
Rischio aggiustato di interruzione del trattamento con farmaci biologici a un anno nei pazienti anziani, stratificato per indicazione d'uso



Rispetto agli utilizzatori incidenti di adalimumab, nei pazienti con RA, quelli che iniziavano etanercept [OR 0,81 (95%CI 0,71-0,93)], abatacept [OR 0,76 (95%CI 0,66-0,87)] e tocilizumab [OR 0,72 (95%CI 0,61-0,85)] avevano un rischio minore di interruzione. Un rischio minore di interruzione è stato osservato anche tra gli utilizzatori incidenti di ustekinumab per le indicazioni PsO [OR 0,45 (95%CI 0,37-0,54)] e PsA [OR 0,50 (95%CI 0,33-0,76)] [questo vale anche per gli utilizzatori di secukinumab con PsO: OR 0,66 (95%CI 0,55-0,78)]. Gli utilizzatori di vedolizumab con UC e CD avevano un rischio inferiore di interruzione [OR 0,57 (95%CI 0,43-0,77) e OR 0,72 (95%CI 0,55-0,95), rispettivamente] rispetto a quelli che avevano iniziato con adalimumab. Un rischio ridotto è stato osservato anche per gli utilizzatori di ustekinumab con UC [OR 0,25 (95%CI 0,15-0,42)]. Al contrario, i pazienti con UC che iniziavano il trattamento biologico con golimumab avevano un rischio maggiore di interruzione [OR 1,72 (95%CI 1,06-2,82)]. Nei pazienti con RA, l'uso precedente di cDMARDs era associato a un rischio minore di interruzione del farmaco biologico [OR 0,75 (95%CI 0,63-0,90)]. Infine, la politerapia è stata associata a un rischio significativamente più elevato di interruzione in tutte le indicazioni d'uso, tranne che per la AS così come generalmente una età più avanzata alla data indice.

In particolare, nei pazienti anziani con IBD che ricevono farmaci biologici, l'età avanzata è associata a un rischio di infezione più elevato e questi pazienti hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare infezioni rispetto ai pazienti più giovani [3,20]. Anche il sesso femminile è stato precedentemente riportato come fattore predittivo di interruzione delle terapie biologiche per la psoriasi, confermando i risultati del nostro studio [21]. In generale quindi, sia l'età avanzata che la politerapia sono state associate generalmente ad una minore persistenza ad un anno (in media 50%) mettendo in evidenza la necessità di indagini più approfondite sul rapporto rischio-beneficio di questi farmaci in questa sotto-popolazione di utilizzatori.

PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio presenta alcuni punti di forza. In primo luogo, abbiamo incluso un'ampia coorte di pazienti (circa 25.000 utilizzatori incidenti di farmaci biologici con IMID) con un follow-up complessivo di 10 anni. In secondo luogo, l'ampio periodo di studio ha permesso di descrivere la persistenza al farmaco biologico indice a 5 anni di follow-up dopo la data indice. Inoltre, abbiamo considerato tutti i farmaci biologici approvati per le IMID, non limitando quindi l'analisi ai farmaci approvati per una sola di queste patologie, come fatto in studi precedenti. Infine, abbiamo esplorato i fattori predittivi dell'interruzione dei farmaci biologici, che finora non sono stati studiati nella popolazione anziana.

Tuttavia, lo studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, abbiamo riscontrato che circa il 16,3% dei pazienti aveva un'indicazione mancante. In particolare, all'interno

della classe delle anti-interleuchine, la maggior parte delle indicazioni mancanti (circa il 70%) riguardava pazienti trattati con tocilizumab come precedentemente commentato. In secondo luogo, informazioni come la gravità della malattia non erano disponibili nei dati amministrativi, limitando così l'interpretazione dei nostri risultati. Infine, le DDD sono state utilizzate per calcolare la copertura di singoli episodi di trattamento, ma non si possono escludere variazioni di dosaggio basate sul peso del paziente, anche se, per la maggior parte delle indicazioni, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei farmaci biologici non sono riportate variazioni di dosaggio per i pazienti anziani rispetto ai pazienti adulti.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Questo ampio studio di coorte condotto su oltre 25.000 pazienti italiani anziani con IMID ha documentato un aumento di circa 6 volte dell'uso di terapie biologiche negli anni 2010-2022. Il tasso complessivo di persistenza del trattamento con farmaco biologico tra i pazienti di età ≥ 65 anni a un anno è stato del 50%. La polifarmacoterapia e un'età più avanzata erano generalmente associate a un rischio maggiore di interruzione del trattamento ad un anno. Risulta quindi necessario condurre studi osservazionali su larga scala per indagare il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nel mondo reale, soprattutto per i pazienti molto anziani, che di solito non sono inclusi in studi clinici randomizzati.

Riferimenti bibliografici

- [1] Wu D, Jin Y, Xing Y, Abate MD, Abbasian M, Abbasi-Kangevari M, et al. Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102193.
- [2] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41:67–76.
- [3] Borren NZ, Ananthkrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:1736-1743.e4.
- [4] Armanious M, Vender R. A Review of Drug-Drug Interactions for Biologic Drugs Used in the Treatment of Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2021;25:38–44.
- [5] Ingrasciotta Y, Spini A, L'Abbate L, Fiore ES, Carollo M, Ientile V, et al. Comparing clinical trial population representativeness to real-world users of 17 biologics approved for immune-mediated inflammatory diseases: An external validity analysis of 66,639 biologic users from the Italian VALORE project. *Pharmacol Res*. 2024;200:107074.
- [6] Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, et al. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project. *BioDrugs*. 2021;35:749–64.

- [7] Spini A, L'Abbate L, Ingrassiotta Y, Pellegrini G, Carollo M, Ientile V, et al. Development and Validation of a META-Algorithm to Identify the Indications of Use of Biological Drugs Approved for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases from Claims Databases: Insights from the VALORE Project. *Clin Epidemiol.* 2024;Volume 16:395–407.
- [8] Lahaye C, Tatar Z, Dubost J-J, Soubrier M. Overview of biologic treatments in the elderly. *Joint Bone Spine.* 2015;82:154–60.
- [9] Saha P, Srikantharajah D, Kaul A, Sofat N. Tocilizumab for relapsing and remitting giant cell arteritis: a case series. *J Med Case Rep.* 2022;16:389.
- [10] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
- [11] WHO. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.
- [12] EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf.
- [13] EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf.
- [14] Garg R, Aggarwal M, Butler R, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2022;67:3138–47.
- [15] Holvoet T, Truyens M, De Galan C, Peeters H, Gismero FM, Elorza A, et al. Safety and Effectiveness of Vedolizumab and Ustekinumab in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real-Life Multicentric Cohort Study. *J Clin Med.* 2024;13:365.
- [16] Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023;25:160–8.
- [17] Zhdanava M, Ding Z, Manceur AM, Muser E, Lefebvre P, Holiday C, et al. Treatment persistence among bio-naïve patients with Crohn's disease initiated on ustekinumab or adalimumab. *Curr Med Res Opin.* 2023;39:533–43.
- [18] Zhdanava M, Zhao R, Manceur AM, Ding Z, Kachroo S, Holiday C, et al. Persistence and other treatment patterns among bio-experienced patients with Crohn's disease initiated on ustekinumab or adalimumab. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29:907–16.
- [19] Na JE, Park YE, Park J, Kim T-O, Lee JH, Park SB, et al. Comparative real-world outcomes between ustekinumab, infliximab, and adalimumab in bio-naïve and bio-experienced Crohn's disease patients: a retrospective multicenter study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24:306.
- [20] LeBlanc J-F, Wiseman D, Lakatos PL, Bessisow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol.* 2019;25:4158–71.
- [21] van der Schoot LS, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, Otero ME, Njoo MD, Ossenkoppele PM, et al. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019;33:1913–20.

FARMACO-UTILIZZAZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 NELLA REGIONE VENETO ED IMPATTO DELLA NOTA 100: FOCUS SUI *NEW USERS*

*Elisabetta Pinato, Eliana Ferroni, Manuel Zorzi – Servizio epidemiologico regionale, Azienda Zero del Veneto
Giacomo Vitturi, Ylenia Ingrassiotta, Gianluca Trifirò – Università di Verona*

DOMANDA

Con quale farmaco iniziano la terapia i pazienti con diabete mellito di tipo 2?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il diabete mellito è una malattia cronica, caratterizzata da alterazioni del metabolismo del glucosio, con conseguente iperglicemia, dovute a difetti nell'azione o nella secrezione dell'insulina [1]. La prevalenza del diabete è in aumento in tutto il mondo. L'International Diabetes Federation (IDF) ha stimato circa 536 milioni di diabetici nel 2021, numero che potrebbe aumentare del 46%, raggiungendo circa 783 milioni nel 2045 [2]. In Italia, la prevalenza del diabete è di circa il 6% [3]; il diabete mellito di tipo 2 (DM tipo 2) è il tipo di diabete più comune e rappresenta oltre il 90% di tutti i casi di diabete [4].

Il numero crescente di persone affette da T2DM ha un grande impatto in termini di effetti clinici e di oneri economici per i sistemi sanitari [5]. Il paziente diabetico può sviluppare complicanze croniche, come retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia vascolare periferica (PVD) che porta al cosiddetto "piede diabetico" e malattie cardiovascolari (CV) [6].

Le linee guida italiane per il trattamento del diabete mellito, in accordo con le linee guida americane ed europee sulla gestione del DM tipo 2, raccomandano l'uso della metformina come terapia di prima linea per il trattamento a lungo termine dei pazienti diabetici senza precedenti eventi CV, in aggiunta a modifiche dello stile di vita; nei pazienti diabetici con pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica o in quelli in cui è necessario ridurre al minimo l'aumento di peso, si raccomanda l'uso di un inibitore del trasportatore 2 legato al sodio-glucosio (SGLT2i) o di agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1-RA). Nei pazienti con insufficienza cardiaca o malattia renale cronica, si raccomanda l'uso di SGLT2i. Nei pazienti senza le condizioni clinico sopra menzionate, se è necessario ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, alla metformina vanno aggiunti gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4

(DPP4i), GLP-1RA, SGLT2i o glitazoni. Quando il controllo glicemico non viene raggiunto con i farmaci antidiabetici orali, le linee guida raccomandano l'aggiunta o il passaggio alla terapia insulinica [7-9].

Per incrementare l'utilizzo di SGLT2i e GLP1-RA, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato, il 25 gennaio 2022, la "Nota 100", estendendo l'autorità prescrittiva ai medici di medicina generale, facilitando così un più ampio accesso a questi farmaci [10]. Tuttavia, nella pratica clinica, il trattamento del DM tipo 2 non sempre è appropriato: contrariamente alle raccomandazioni delle linee guida, la terapia di prima linea non è rappresentata dalla metformina [11]. Inoltre, nonostante di recente siano stati resi disponibili nuovi trattamenti antidiabetici con effetti benefici sulla funzione CV, come GLP1-RA e SGLT2i, il loro utilizzo nei pazienti candidati al trattamento resta limitato [12].

L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare la farmaco-utilizzazione nei pazienti con DM tipo 2 della Regione Veneto, in particolare nei pazienti che iniziano la terapia con farmaci antidiabetici (New Users); inoltre, è stato approfondito l'impatto della nota 100, in termini di incremento di prescrizioni dei nuovi farmaci, con un particolare focus ai pazienti con le patologie: malattia coronarica (CAD), Arteriopatia periferica degli arti inferiori (PAD), scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare e nefropatia.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Si è condotto uno studio di coorte retrospettivo con i dati amministrativi della Regione del Veneto. Sono stati identificati i residenti assistiti con diagnosi di Diabete Mellito (Dimissione ospedaliera con codice ICD-9-CM 250.* nei 5 anni precedenti o Codice di esenzione 013* nei 5 anni precedenti o almeno 2 dispensazioni di farmaci ipoglicemizzanti con codice ATC A10* nell'anno precedente) nel periodo 2020-2024. Successivamente sono stati esclusi i pazienti diabetici di tipo I (minorenni alla diagnosi o con consumo esclusivo di insulina rapida e basale o solamente insulina rapida) e le donne con diabete gestazionale. Le persone così individuate sono state caratterizzate determinando se presentano comorbidità o complicanze, tra cui nefropatia, retinopatia, neuropatia, patologie cardiovascolari, patologie cerebrovascolari e piede diabetico. Per identificare i pazienti nuovi utilizzatori di farmaci antidiabetici (**Tabella 1**), sia singoli che in combinazione, sono stati selezionati, per gli anni 2020-2024 quei pazienti che non erano in terapia antidiabetica nei cinque anni precedenti. La coorte dei pazienti new users è stata caratterizzata per età, sesso, complicanze e comorbidità.

L'uso dei farmaci antidiabetici è stato valutato in tutta la coorte e separatamente per i sottogruppi di pazienti con patologie specifiche (malattia coronarica (CAD), Arteriopatia periferica degli arti inferiori (PAD), scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare e nefropatia), per le quali sono raccomandati i nuovi farmaci ipoglicemizzanti.

Tabella 1
Codici ATC dei farmaci oggetto di studio

Molecola	Codici ATC	Descrizione
Metformina	A10BA02	Metformina
GLP1-RA	A10BJ01, A10BJ02, A10BJ03, A10BJ04, A10BJ05, A10BJ06, A10BX04, A10BX07, A10BX10, A10BX13, A10BX14	GLP1-RA
DPP4i	A10BH01, A10BH02, A10BH03, A10BH04, A10BH05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD13	DPP4i DPP4i + Metformina
SGLT2i	A10BK01, A10BK02, A10BK03, A10BK04, A10BX09, A10BX11, A10BX12 A10BD15, A10BD16, A10BD20, A10BD23 A10BD19, A10BD21, A10BD24	SGT2i SGLT2i + Metformina SGLT2 + DPP4i

Tabella 2
Caratteristiche della coorte dei Diabetici di Tipo II New Users, residenti in Veneto nel 2024
(NOTA: i dati di utilizzo dei farmaci sono aggiornati fino al 30/11/2024)

DMT2 New Users 2024	Totale					
	N	%	N	%	N	%
Diabetici di tipo II	1.889	59%	1.310	41%	3.199	100%
Classe d'Età						
18-34	13	0,7%	28	2,1%	41	1,3%
35-44	46	2,4%	48	3,7%	94	2,9%
45-54	186	9,8%	134	10,2%	320	10,0%
55-64	408	21,6%	228	17,4%	636	19,9%
65-74	603	31,9%	328	25,0%	931	29,1%
75-84	489	25,9%	375	28,6%	864	27,0%
85 e oltre	144	7,6%	169	12,9%	313	9,8%
Totale	1.889	100%	1.310	100%	3.199	100%
Presenza di Comorbidità/Complicanze						
CAD	230	12,2%	55	4,2%	285	8,9%
Insufficienza cardiaca	132	7,0%	90	6,9%	222	6,9%
Patologia Cerebrovascolare	119	6,3%	63	4,8%	182	5,7%
Nefropatia	92	4,9%	38	2,9%	130	4,1%
PAD	40	2,1%	17	1,3%	57	1,8%
Piede diabetico	15	0,8%	6	0,5%	21	0,7%
Neuropatia	7	0,4%	6	0,5%	13	0,4%
Retinopatia	1	0,1%	0	0,0%	1	0,0%
Totale	1.889	100%	1.310	100%	3.199	100%
Utilizzo di farmaci non antidiabetici						
Antipertensivi	1.152	61,0%	788	60,2%	1.940	60,6%
Ipolipemizzanti	859	45,5%	543	41,5%	1.402	43,8%
Inibitori Pompa Protonica	679	35,9%	373	28,5%	1.052	32,9%
Antitrombotici	483	25,6%	318	24,3%	801	25,0%
Glucocorticoidi	103	5,5%	190	14,5%	293	9,2%
Antidepressivi	111	5,9%	101	7,7%	212	6,6%
Neuropatici	5	0,3%	35	2,7%	40	1,3%
Anti osteoporotici	13	0,7%	26	2,0%	39	1,2%
Totale	1.889	100%	1.310	100%	3.199	100%

In Veneto, su una popolazione totale di 4,8 milioni di abitanti, circa 258.000 (5,4%) soggetti sono affetti da DM tipo 2; di questi, l'1,2% (3.199) cominciano una terapia farmacologica antidiabetica nel 2024 (tabella 2). Il 59% dei new users sono maschi, la maggior parte hanno tra i 55 e gli 84 anni (il 76% della coorte). Le comorbidità/complicanze più frequenti sono le malattie Cardiovascolari (9%), Insufficienza cardiaca (7%), malattie cerebrovascolari (6%) e nefropatia (4%); i farmaci concomitanti più frequenti sono gli antipertensivi (61%), gli ipolipemizzanti (44%), gli inibitori di pompa protonica (33%) e gli antitrombotici (25%).

Nel 2024, il primo trattamento antidiabetico è rappresentato dalla Metformina, seguita da SGLT2 e dall'insulina (**Figura 1**). Relativamente all'impatto della Nota 100 (**Figura 2**), i pazienti con rischio cardiovascolare, che hanno cominciato il trattamento con uno dei farmaci inclusi nella Nota 100, sono passati dal 19% al 54% dal 2020 al 2024; percentuali simili si trovano tra i pazienti con scompenso cardiaco (da 19% al 61%). Tra le persone con pregressa malattia cerebrovascolare l'uso dei farmaci della Nota 100 è aumentato dal 10% al 34%, mentre i valori per i pazienti con nefropatia cronica salgono dal 30% al 55%.

Figura 1
Farmacoutilizzazione dei Diabetici di Tipo II New Users, residenti in Veneto, nel periodo 2020-2024 (NOTA: i dati di utilizzo dei farmaci sono aggiornati fino al 30/11/2024)

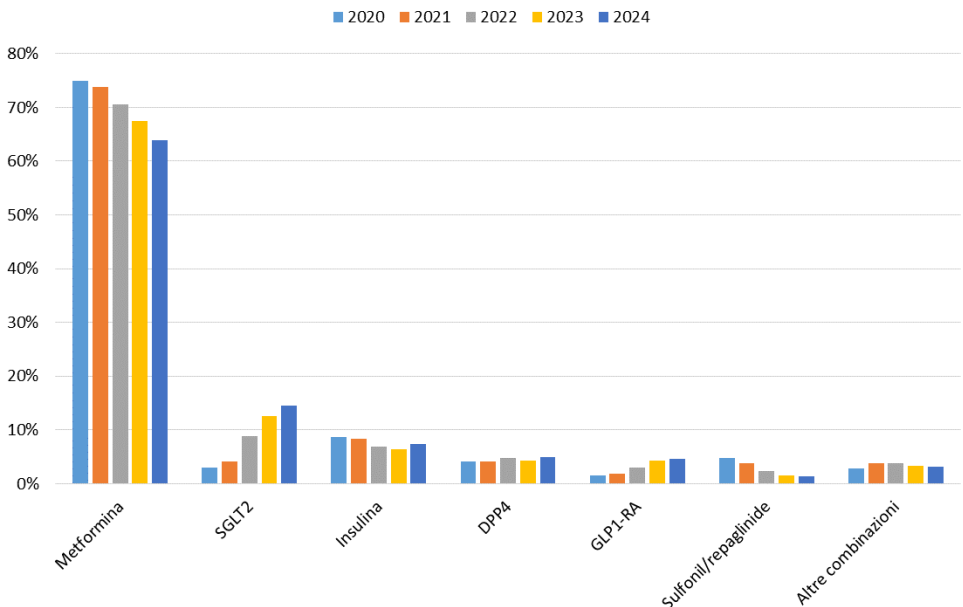
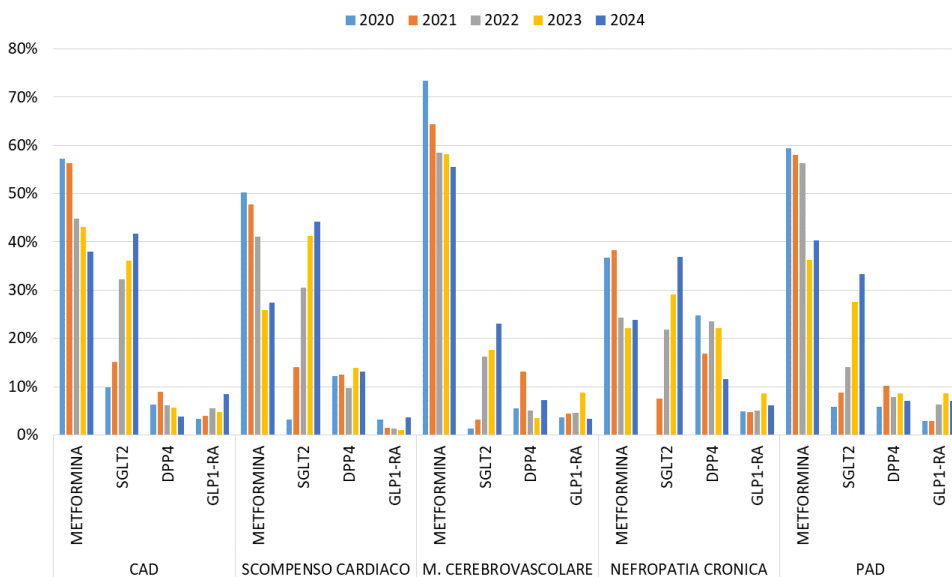


Figura 2 Trend uso dei farmaci oggetto della nota 100 AIFA dei Diabetici di Tipo II New Users, per gruppi di patologie, residenti in Veneto, nel periodo 2020-2024 (NOTA: i dati di utilizzo dei farmaci sono aggiornati fino al 30/11/2024)



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel periodo 2020-2024, tra tutti i diabetici di tipo II new users, la Metformina rimane il farmaco di prima scelta, ma viene prescritta sempre meno, a vantaggio dei farmaci SGLT2. In presenza di comorbidità o complicanze, soprattutto cardiache, si prediligono i nuovi farmaci SGLT2, arrivando nel 2024 ad essere la terapia iniziale più utilizzata. Per i pazienti con nefropatia cronica aumenta l'uso dei farmaci SGLT2 e DPP4i. Nei cinque anni considerati aumenta lievemente l'utilizzo dei farmaci GLP1-RA, rimanendo sempre una scelta marginale tra le terapie iniziali ai pazienti con pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica o con insufficienza cardiaca o malattia renale cronica.

Riferimenti bibliografici

- [1] Katzung B.G., & Kruidering-Hall M, & Tuan R, & Vanderah T.W., & Trevor A.J.(Eds.), (2021). Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 13e. McGraw Hill.
- [2] Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, *et al.* IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109118. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
- [3] EpiCentro - Istituto superiore di Sanità. Diabete - Aspetti epidemiologici. 2022. <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia> (accessed 23 December 2024).
- [4] Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito. Ministero della Salute. 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioNotizieNutrizione.jsp?lingua=italiano&menu=notizi%20e&p=dalministero&id=5900> (accessed 23 December 2024).
- [5] Giorda CB, Manicardi V, Diago Cabezudo J. The impact of diabetes mellitus on healthcare costs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11:709–19. doi: 10.1586/erp.11.78.
- [6] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- [7] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65:1925–66. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
- [8] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2023;47:S158–78. doi: 10.2337/dc24-S009.
- [9] La terapia del diabete mellito di tipo 2. Istituto superiore di Sanità - Sistema Nazionale Linee Guida. 2023. https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG_379_diabete_tipo2_ed2022.pdf/9193e1fd-5d16-6baa-6513-ac385467ec64?version=1.1&t=1678807753948 (accessed 23 December 2024).
- [10] Nota 100. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). 2022. <https://www.aifa.gov.it/nota-100> (accessed 23 December 2024).
- [11] Ingrassiotta Y, Bertuccio MP, Crisafulli S, *et al.* Real World Use of Antidiabetic Drugs in the Years 2011-2017: A Population-Based Study from Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:9514. doi: 10.3390/ijerph17249514.
- [12] Dave CV, Schneeweiss S, Wexler DJ, *et al.* Trends in Clinical Characteristics and Prescribing Preferences for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists, 2013-2018. *Diabetes Care.* 2020;43:921–4. doi: 10.2337/dc19-1943.

Quali prove sono disponibili ad oggi sull'associazione tra eventi trombotici con trombocitopenia e il vaccino COVID-19 AZD1222? Queste prove confermano le evidenze prodotte a marzo 2021 che hanno supportato la raccomandazione di limitarne la vaccinazione alle persone di età pari o superiore a 60 anni?

Sulla base delle evidenze presentate nel report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo del vaccino anti-COVID-19 AZD1222, quali rischi potrebbe aver comportato la vaccinazione con tale vaccino rispetto alla non vaccinazione?

Le reazioni avverse che definiscono alterazioni dell'udito, del gusto e dell'olfatto per i farmaci antibiotici sono segnalate più frequentemente come "persistenti" rispetto ad altre reazioni avverse di questa classe di farmaci? Ci sono farmaci o sottoclassi di antibiotici per cui le alterazioni di udito, gusto e olfatto sono segnalate più frequentemente come "persistenti" rispetto alla intera classe degli antibiotici?

Qual è la quantità di emissioni di gas climalteranti che è causata dall'utilizzo di anestetici alogenati? Come si posiziona l'Italia rispetto ad altre nazioni europee? Questa quota differisce nelle diverse regioni italiane?

Qual è stato l'impatto della diagnosi di COVID-19 sul consumo di farmaci tra le donne in gravidanza?

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

È possibile che i risultati dello studio di sicurezza post-autorizzativo sull'associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite differiscano a causa di diversi disegni di studio, in particolare a causa delle differenze tra diversi disegni self-controlled?

Attraverso l'uso di "real-world data" da 6 database sanitari elettronici di 5 paesi europei, quali informazioni sulla efficacia e declino dell'immunità di diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19 primaria (1a e 2a dose) e di richiamo (3a dose) possiamo ottenere?

A che tipo di studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche ARS Toscana ha partecipato? Qual è stato il contributo di ARS Toscana a questi studi? Quali sono state le interazioni tra i ricercatori degli studi e l'Agenzia Europea dei Medicinali?

SEZIONE 2

STUDI CONDOTTI SULLA POPOLAZIONE EUROPEA:

- **SICUREZZA DEL VACCINO VAXZEVRIA: TTS**
- **PROFILO DI SICUREZZA DEL VACCINO VAXZEVRIA**
- **REAZIONI AVVERSE DA ANTIMICROBICI**
- **EMISSIONI DI GAS CLIMALTERANTI DA ANESTETICI ALOGENATI**
- **IMPATTO DI *EU RMMs* PER VALPROATO E RETINOIDI ORALI**
- **PROGETTO CONSIGN**
- **CONFRONTO TRA DISEGNI *SELF-CONTROLLED***
- **PROGETTO CoVE**
- **ARS TOSCANA NEGLI STUDI PASS**

RISCHIO DI TROMBOSI CON TROMBOCITOPENIA A SEGUITO DI VACCINAZIONE CON VACCINO ANTI-COVID-19 AZD1222: EVIDENZE DAL REPORT FINALE DELLO STUDIO DI SICUREZZA POST-AUTORIZZATIVO

Rosa Gini, Anna Girardi, Giuseppe Roberto - ARS Toscana

DOMANDA

Quali prove sono disponibili ad oggi sull'associazione tra eventi trombotici con trombocitopenia e il vaccino COVID-19 AZD1222? Queste prove confermano le evidenze prodotte a marzo 2021 che hanno supportato la raccomandazione di limitare la vaccinazione alle persone di età pari o superiore a 60 anni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel gennaio 2021, la Commissione Europea ha concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio per il vaccino COVID-19 di AstraZeneca (AZD1222). Questo vaccino era indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della COVID-19 causata da SARS-CoV-2 negli individui di età pari o superiore a 18 anni. Nel marzo 2021, è emerso un segnale di una possibile associazione tra la vaccinazione con AZD1222 e casi di eventi trombotici con trombocitopenia (TTS), il che ha portato all'interruzione della campagna vaccinale con questo prodotto in molti Paesi europei il 15 marzo 2021. Questa questione è stata discussa durante tre riunioni del PRAC [1, 2], che hanno portato alla raccomandazione di limitare la vaccinazione con questo prodotto agli adulti di età pari o superiore a 60 anni. La raccomandazione si basava sulle evidenze generate tempestivamente da VAC4EU nello studio ACCESS, in cui i dati di ARS Toscana hanno avuto un ruolo di primo piano [3, 4, 5]. Nel maggio 2024, il produttore ha ritirato il vaccino dal mercato per motivi commerciali.

Come parte del Piano di Gestione del Rischio di questo prodotto (Risk Management Plan), previsto obbligatoriamente dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per qualsiasi medicinale al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha richiesto ad AstraZeneca uno Studio di Sicurezza Post-Autorizzazione (PASS), la cui conduzione è stata affidata a una rete di istituti di ricerca. Tra le domande di ricerca di questo PASS, vi era un'analisi dell'eventuale associazione tra la vaccinazione con il vaccino

COVID-19 di AstraZeneca e il TTS. Le altre domande di ricerca sono riportate in un capitolo separato di questo rapporto. Il primo protocollo dello studio è stato registrato nell'aprile 2021 ed è pubblicamente disponibile con tutti gli aggiornamenti [6, 7], insieme al Report Intermedio [8]. Nel dicembre 2024, il Report Finale è stato reso pubblicamente disponibile [9].

Il team di studio è stato guidato da RTI Health Solutions. Tutti i membri del team di studio, inclusa ARS Toscana, fanno parte dell'associazione internazionale VAC4EU (<https://vac4eu.org/>). È importante notare che, dopo il completamento del Report Intermedio (aprile 2022), ARS Toscana non ha più potuto contribuire allo studio con i propri dati, a causa di un'interpretazione aggiornata della normativa italiana sulla protezione dei dati e sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari italiani. Numericamente, l'assenza dei dati di ARS Toscana ha comportato una riduzione della popolazione totale dello studio AZD1222 PASS inferiore al 6%. Pertanto, l'assenza di questi dati non ha compromesso la capacità di fornire stime precise. Tuttavia, ARS Toscana dispone di dati provenienti direttamente dal pronto soccorso, che erano assenti in 3 delle altre 4 fonti di dati, riducendo così la sensibilità nello studio di alcuni eventi.

Lo studio è stato condotto nel rispetto del Codice di Condotta della Rete Europea dei Centri di Farmacovigilanza e Farmaco-epidemiologia (European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology) [10], il quale prevede che:

- (a) La versione originale del protocollo, o una versione redatta se giustificato, debba essere registrata in un archivio accessibile al pubblico, includendo tutti gli aggiornamenti;
- (b) Il finanziatore dello studio ha il diritto di visionare i risultati finali e le relative interpretazioni prima della loro presentazione per la pubblicazione e di fornire commenti in anticipo rispetto alla sottomissione. Eventuali richieste di modifica nell'interpretazione dei risultati o nella loro presentazione devono basarsi su solide motivazioni scientifiche. Il ricercatore principale è libero di non prendere in considerazione i commenti del finanziatore. Qualsiasi commento del finanziatore e la giustificazione del ricercatore devono essere resi pubblicamente disponibili;
- (c) Un riassunto chiaro dei principali risultati dello studio, sia positivi che negativi, inclusi i risultati di studi interrotti prematuramente, deve sempre essere reso disponibile al pubblico entro tre mesi dalla pubblicazione del report finale dello studio.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato utilizzato un disegno di coorte retrospettivo multinazionale per stimare l'incidenza di 40 eventi avversi di particolare interesse (incluso il TTS) dopo la somministrazione di AZD1222 e confrontare questa incidenza con quella osservata in tre diverse coorti di confronto: coorti di non vaccinati concomitanti, coorti di confronto attivo con vaccini a mRNA e coorti storiche. Ove appropriato, lo studio ha anche impiegato un disegno di studio *self-controlled risk interval*, in cui, per la stessa persona vaccinata, il periodo di tempo post-vaccinazione è confrontato con il periodo di tempo pre-vaccinazione.

In questo capitolo, ci concentreremo esclusivamente sugli eventi di TTS, che nel rapporto finale dello studio sono presentati come TTS venoso e TTS venoso e arterioso.

La definizione di TTS, come riportata nel report finale [9], era:

- Un evento tromboembolico (definito di seguito) e una diagnosi di trombocitopenia (o evidenza di laboratorio della stessa, ove disponibile, cioè conta piastrinica $< 150 \times 10^9/L$) effettuata da 10 giorni prima fino a 10 giorni dopo la data dell'evento tromboembolico.
- L'evento tromboembolico o l'evento di trombocitopenia, o entrambi, dovevano essere di nuova insorgenza.
- Sono stati esclusi solo i soggetti con una storia pregressa di TTS, ma non quelli con una storia di uno solo dei sottocomponenti del TTS (cioè trombosi o trombocitopenia).
- La data del primo (o più recente) dei due eventi, evento tromboembolico o trombocitopenia, è stata considerata la data dell'evento.

Gli eventi tromboembolici includevano nuove diagnosi di embolia venosa o trombosi venosa profonda (TVP, comprese localizzazioni splancniche, intracraniche e agli arti) o tromboembolia venosa. Secondo la definizione di caso adottata, gli infarti (inclusi miocardico e cerebrale) e l'ictus non rientravano tra gli eventi tromboembolici nell'analisi principale (TTS venoso), ma sono stati inclusi in un'analisi di sensibilità che considerava il TTS arterioso (TTS venoso e arterioso).

Oltre a valutare complessivamente gli eventi di tromboembolia venosa, gli esiti tromboembolici sono stati analizzati separatamente in base alla localizzazione dell'evento: Trombosi dei Seni Venosi Cerebrali (CVST), TVP agli arti, embolia polmonare (PE) e trombosi splancnica.

Nell'analisi di sensibilità del TTS venoso e arterioso, oltre agli eventi di TTS venoso sopra menzionati, sono stati inclusi i seguenti eventi tromboembolici arteriosi: infarto miocardico, ictus ischemico e altre tromboembolie arteriose. Anche questi eventi di TTS arterioso sono stati analizzati separatamente in base alla localizzazione dell'evento.

L'associazione è stata esplorata in vari intervalli di tempo dopo la vaccinazione, basandosi sulla letteratura esistente e sulle definizioni del gruppo di lavoro "AESI Working Group of Vaccines Europe". Per il TTS, la finestra di rischio considerata nell'analisi principale era 1- 42 giorni dopo la vaccinazione. Le analisi di sensibilità che valutavano finestre di rischio alternative per il TTS sono state di 1-14, 1-21 e 1-28 giorni, inclusi, dopo la data vaccinazione.

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati provenienti da fonti di dati amministrativo sanitari europee, tra cui CPRD-UK, VID-Spagna, SIDIAP-Spagna e PHARMO-Oldanda [9].

Un totale di 5.860.420 soggetti è stato incluso nella popolazione vaccinata con AZD1222 da gennaio 2021 a dicembre 2022, e 5.321.930 soggetti (90,8%) sono stati abbinati in un rapporto 1:1 con 5.321.930 soggetti non vaccinati concomitanti. In tutte le fonti di dato, la durata mediana del follow-up era più lunga (da 8,3 a 8,9 mesi per la coorte AZD1222 rispetto a 1,0-3,2 mesi per la coorte non vaccinata contemporanea) e mostrava una minore variabilità tra i soggetti della coorte AZD1222 rispetto ai soggetti della coorte non vaccinata concomitante. Il principale motivo di censura nella coorte AZD1222 era la vaccinazione con un vaccino COVID-19 diverso da AZD1222, mentre nella coorte non vaccinata concomitante il motivo principale di censura era la vaccinazione con qualsiasi vaccino COVID-19 [9].

Le tempistiche di applicazione delle restrizioni sono variate tra i Paesi, influenzando le caratteristiche della popolazione vaccinata con AZD1222 (**Tabella 1**). AZD1222 è stato somministrato più frequentemente a soggetti di età compresa tra 60 e 79 anni, tranne che nel Regno Unito, dove è stato somministrato a soggetti con un intervallo di età più ampio. In CPRD-UK, la maggior parte delle dosi di AZD1222 (83,0%) è stata somministrata nel primo trimestre del 2021, ovvero prima dell'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio nel Regno Unito, che hanno limitato la vaccinazione con AZD1222 agli individui di età superiore ai 30 anni (aprile 2021), seguita da una restrizione agli individui di età pari o superiore a 40 anni (maggio 2021). Nei database SIDIAP-Spagna, VID-Spagna e PHARMO-Olanda, la maggior parte delle dosi di AZD1222 (> 60%) è stata somministrata a partire dal secondo trimestre del 2021, ovvero dopo l'introduzione delle misure di minimizzazione del rischio in Spagna e Olanda, che hanno limitato l'uso di AZD1222 agli individui di età pari o superiore a 60 anni in entrambi i paesi nel marzo 2021, e successivamente agli individui di età compresa tra 60 e 69 anni in Spagna e tra 60 e 75 anni in Olanda. Di conseguenza, la popolazione dello studio (coorte vaccinata con AZD1222 e coorti di confronto abbinata) presentava una distribuzione dell'età più giovane in CPRD.

Tabella 1
Tempistiche di adozione delle restrizioni per la somministrazione di AZD1222 [riproduzione della Tabella 2 del Report Finale dello studio, 9]

CPDR-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
<p><u>Aprile 2021</u>: il vaccino AZD1222 può essere somministrato solo ad adulti con età superiore a 30 anni. Inoltre, non si deve considerare come prima scelta in donne in gravidanza di qualsiasi età che si presentano per la prima dose.</p> <p><u>Maggio 2021</u>: Il vaccino AZD1222 può essere somministrato solo ad adulti con età superiore a 40 anni. I vaccini COVID-19 a base di mRNA sono la prima scelta per una terza dose. Tuttavia, il vaccino AZD1222 può essere utilizzato come terza dose ed è un'opzione per coloro che non possono ricevere vaccini COVID-19 a base di mRNA.</p> <p>Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.</p>	<p><u>16 marzo 2021</u>: Sospesa la vaccinazione con AZD1222.</p> <p><u>23 marzo 2021</u>: Somministrato solo a individui di età ≥ 60 anni.</p> <p><u>30 marzo 2021^b</u>: Le restrizioni per gli individui sotto i 55 anni vengono eliminate.</p> <p><u>20 aprile 2021</u>: Deve essere somministrato solo a soggetti di età compresa tra i 60 e i 69 anni.</p> <p><u>11 maggio 2021</u>: Estensione dell'intervallo tra le dosi fino a 16 settimane.</p> <p><u>22 giugno 2021</u>: Individui sotto i 60 anni: è consentita la seconda dose con vaccino mRNA per gli individui che hanno ricevuto la prima dose di AZD1222. Individui di età compresa tra 60 e 69 anni: è consentita la seconda dose con AZD1222.</p> <p>Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.</p>	<p><u>16 marzo 2021</u>: Sospesa la vaccinazione con AZD1222.</p> <p><u>23 marzo 2021</u>: Somministrato solo a soggetti di età ≥ 60 anni.</p> <p><u>30 marzo 2021^b</u>: Le restrizioni per gli individui sotto i 55 anni vengono eliminate.</p> <p><u>20 aprile 2021</u>: Deve essere somministrato solo a soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni.</p> <p><u>11 maggio 2021</u>: Estensione dell'intervallo tra le dosi fino a 16 settimane.</p> <p><u>21 maggio 2021</u>: Necessario il consenso informato per la seconda dose di AZD1222 per individui di età < 60 anni.</p> <p><u>22 giugno 2021</u>: Individui sotto i 60 anni: è consentita la seconda dose con vaccino mRNA per gli individui che hanno ricevuto la prima dose di AZD1222. Individui di età compresa tra 60 e 69 anni: è consentita la seconda dose con AZD1222.</p> <p>Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.</p>	<p><u>14 marzo 2021</u>: Sospesa la vaccinazione con AZD1222.</p> <p><u>18 marzo 2021</u>: Uso consentito solo per individui di età compresa tra 60 e 64 anni e per il personale sanitario.</p> <p><u>23 marzo 2021</u>: Uso consentito solo per individui di età compresa tra 60 e 75 anni e per il personale sanitario.</p> <p><u>2 aprile 2021</u>: Sospesa la vaccinazione con AZD1222.</p> <p><u>9 aprile 2021</u>: Ripresa delle vaccinazioni per individui di età compresa tra 60 e 75 anni.</p> <p><u>21 maggio 2021</u>: Consentito l'intervallo più breve tra la prima e la seconda dose di AZD1222.</p> <p><u>6 luglio 2021</u>: Consentita la seconda dose di BioNTech/Pfizer per individui di età compresa tra 60 e 64 anni che avevano ricevuto la prima dose di AZD1222.</p> <p><u>1 novembre 2021</u>: Il vaccino AZD1222 non è più disponibile nella campagna nazionale di vaccinazione contro la COVID-19.</p> <p>Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.</p>

Le stime principali dell'associazione tra vaccinazione ed evento, provenienti dalle fonti di dato, partecipanti sono state combinate utilizzando tecniche meta-analitiche, qualora vi fossero i risultati di almeno 2 fonti di dato. Sono stati utilizzati modelli a effetto casuale per ottenere una stima combinata dell'effetto principale tra le fonti di dato dei tassi di incidenza grezzi e/o aggiustati (IRR), dei rapporti di proporzione di prevalenza (PPR) e dei rapporti di rischio (HR) insieme agli intervalli di confidenza (IC) al 95%. È stata utilizzata la trasformazione logaritmica standard delle dimensioni dell'effetto. La varianza tra gli studi è stata stimata tramite il metodo della massima verosimiglianza.

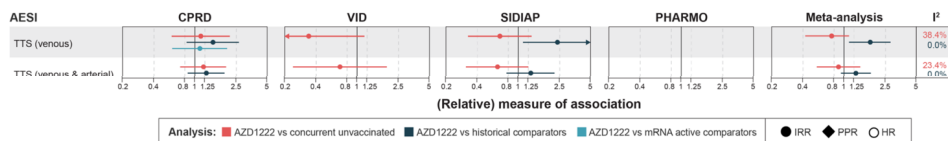
L'eterogeneità tra le fonti di dato è stata verificata utilizzando gli stimatori I^2 , H e τ^2 , e sono stati prodotti grafici forest plot mostrando le stime specifiche per ogni fonte di dato e quelle combinate. Nel report finale, i ricercatori hanno focalizzato l'interpretazione dell'eterogeneità con I^2 . In particolare, per valori di $I^2 \leq 40\%$

l'eterogeneità è stata interpretata come “potrebbe non essere importante” e per valori di $I^2 > 40\%$ l'eterogeneità è stata interpretata come “potrebbe rappresentare un'eterogeneità moderata o sostanziale.” Inoltre, la coerenza nella direzione delle stime degli effetti tra le fonti di dato è stata considerata nella relazione della stima combinata [9].

In linea con le raccomandazioni dell'American Statistical Association [11], dell'International Committee of Medical Journal Editors [12] e con il parere di esperti riguardo al possibile uso improprio dei test di significatività statistica [13, 14,15], il team di ricerca ha evitato di basare l'interpretazione dei risultati sulla significatività statistica. Invece di una lettura dicotomica basata sul *p-value* e sui test di significatività, l'interpretazione si è basata su un approccio quantitativo che considera l'ordine di grandezza, la precisione e i potenziali bias delle stime [9].

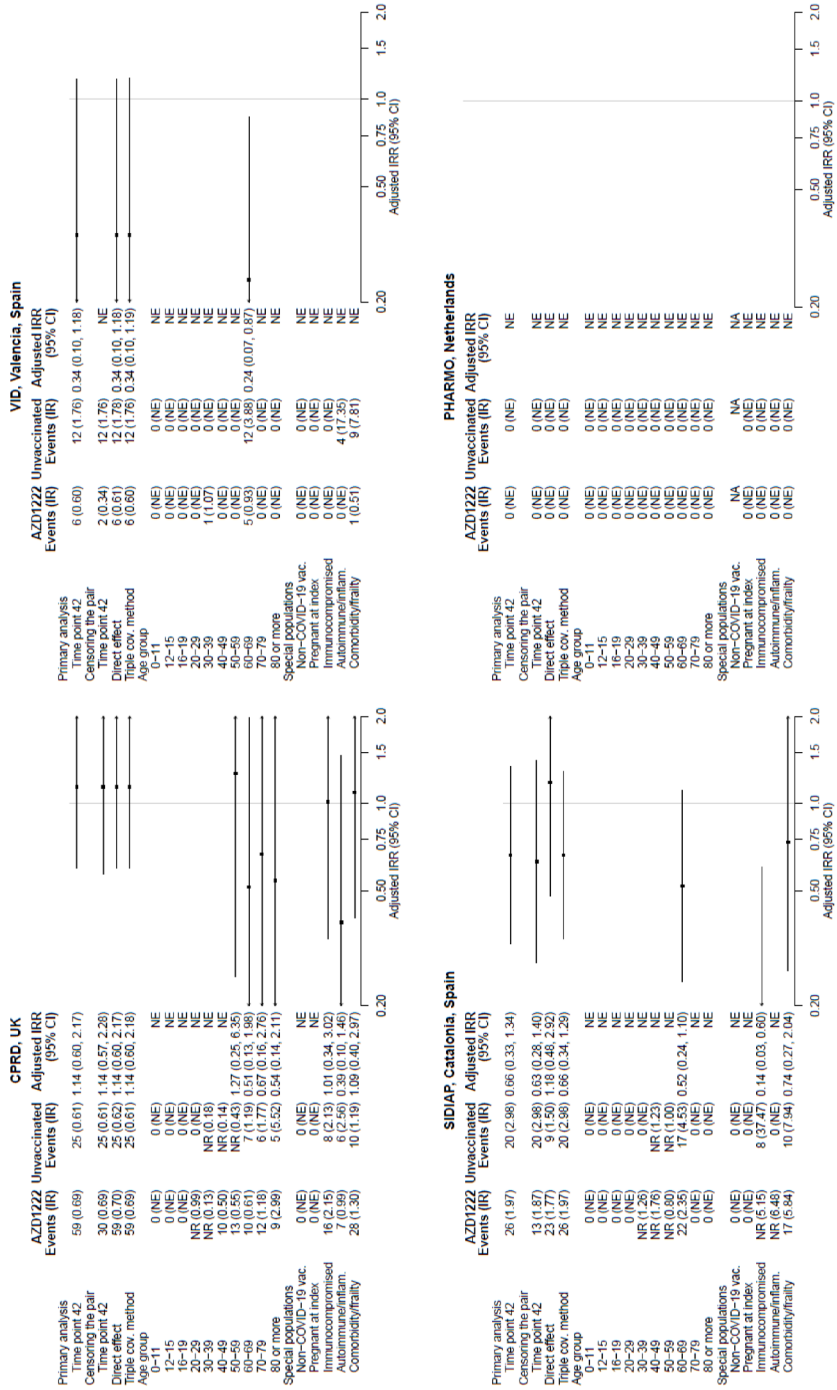
I tassi di incidenza aggiustati (aIRR) per 10.000 anni-persona per TTS venoso nell'analisi principale (finestra di rischio = 42 giorni) variavano tra 0,60 in VID-Spagna e 1,97 in SIDIAP-Spagna nel gruppo AZD1222 e tra 0,61 in CPRD-UK e 2,98 in SIDIAP-Spagna nel gruppo di soggetti non vaccinati concomitanti. aIRR e CI al 95% per il confronto del rischio di TTS venoso (finestra di rischio di 42 giorni) tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i soggetti non vaccinati concomitanti variavano tra 0,34 (0,10-1,18) in VID-Spagna e 1,14 (0,60-2,17) in CPRD-UK. In PHARMO-Olanda, non è stato possibile stimare l'IRR. La meta-analisi per questo evento ha portato a un IRR di 0,75 (IC al 95%, 0,42-1,33) con un I^2 del 38,4%; la direzione delle stime dell'effetto era incoerente tra le fonti di dato. L'ordine di grandezza delle IRDs aggiustate (CI al 95%) per 10.000 anni-persona variava da -1,16 (-2,90 a 0,58) eventi in VID-Spagna a 0,09 (-0,32 a 0,49) eventi in CPRD-UK (**Figura 1**).

Figura 1
IRR aggiustato, PPR o HR (CI 95%) per TTS nella popolazione dopo matching, per fonte di dato e meta-analisi [riproduzione dal Report Finale, 9]



In CPRD-UK, ci sono stati più eventi nel gruppo AZD1222 rispetto al gruppo non vaccinato concomitante per i gruppi di età 40-49 anni e 50-59 anni rispetto ai gruppi di età superiori. Gli IRRs aggiustati (CI al 95%) variavano da 0,51 (0,13-1,98) per il gruppo di età 60-69 anni a 1,27 (0,25-6,35) per il gruppo di età 50-59 anni, con intervalli di confidenza ampi e sovrapposti (**Figura 2**).

Figura 2
Analisi di sensibilità e sottogruppi per il confronto tra le coorti dei vaccinati con AZD1222 e non vaccinati concomitanti, per fonte di dato, per TTS venoso (finestra di rischio 1-42 giorni) [riproduzione della Figura 32 del report finale, 9]



Nota: IRs per 10.000 anni-persona, NA, non disponibile; NE, non quantificabile; NR, non riportato.

È importante riconoscere, tra le potenziali limitazioni dello studio, l'incongruenza dei risultati ottenuti nell'analisi principale tra CPRD-UK (distribuzione di età più giovane) e SIDIAP-Spagna e VID-Spagna (distribuzione di età più anziana e vaccinazione avvenuta per lo più dopo l'introduzione delle misure di minimizzazione del rischio). Tuttavia, quando il sito della trombosi era CVST, sono stati osservati tassi di incidenza più elevati di TTS tra i vaccinati con AZD1222 rispetto ai soggetti nel gruppo non vaccinato concomitante in CPRD-UK, VID-Spagna e SIDIAP-Spagna. A causa delle misure di minimizzazione del rischio emesse nel marzo 2021 (Tabella 1), il vaccino AZD1222 è stato raccomandato solo a persone sopra i 60 anni, il che limita la capacità di studiare l'effetto nella popolazione più giovane. Solo in CPRD-UK un numero sostanziale di persone, comprese quelle più giovani, è stato vaccinato prima dell'insorgenza del segnale per TTS. Il rischio aumentato osservato potrebbe essere causato da un rischio maggiore nei gruppi di età più giovane (sotto i 40 anni), come suggerito dai tassi di incidenza e IRRs più elevati (quando stimabili) di trombocitopenia tra i soggetti nel gruppo AZD1222 rispetto ai soggetti nel gruppo non vaccinato concomitante in CPRD-UK, VID-Spagna e PHARMO-Olanda [9].

Sono stati messi in campo molti sforzi per minimizzare il rischio di bias, inclusa la variazione di diversi parametri dello studio, parzialmente riportati nella Figura 2 e disponibili nel report finale [8]. Nonostante ciò, i risultati dell'analisi principale dello studio, che confrontava i soggetti vaccinati con AZD1222 con i soggetti non vaccinati concomitanti, sono stati probabilmente influenzati dal bias di selezione dovuto a *informative censoring*, ovvero la perdita di follow-up differenziale tra i soggetti non vaccinati concomitanti (a causa dell'alta percentuale di vaccinazione con vaccini COVID-19), il che limita l'interpretazione dell'analisi, anche per gli AESI con la finestra di rischio di 42 giorni. Per il confronto tra il gruppo AZD1222 e i gruppi storici, i soggetti nel gruppo AZD1222 sono stati censurati principalmente perché hanno ricevuto un vaccino successivo diverso da AZD1222. Poiché ciò è stato principalmente influenzato dalle politiche vaccinali, che difficilmente avrebbero influenzato gli esiti stessi, è improbabile che i risultati di queste analisi siano influenzati dal bias di selezione dovuto a *informative censoring*. Anche i risultati del confronto tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i gruppi storici potrebbero essere stati influenzati da alcuni bias che causano non comparabilità: infatti, il tasso di AESI è cambiato durante la pandemia a causa degli effetti della COVID-19 e/o per una minore intensità di accertamento dovuta a problemi di accesso alle cure o *healthcare-seeking behaviors*. Questi specifici problemi di non comparabilità non dovrebbero influenzare i risultati dei confronti tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i comparatori attivi a mRNA, perché la valutazione di entrambi i comparatori è stata eseguita durante lo stesso periodo pandemico, cioè abbinata alla data dell'indice (± 2 settimane). È anche

improbabile che i risultati di questo confronto siano influenzati dal bias di selezione dovuto a *informative censoring*, come dimostrato dalla durata simile del follow-up tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i comparatori attivi a mRNA, e perché sono stati osservati risultati simili tra l'analisi principale e l'analisi di sensibilità che censurava la coppia per la maggior parte degli AESI. Grazie al disegno di studio *self-controlled*, il disegno SCRI non ha le stesse limitazioni di bias di selezione.

Il report intermedio, prodotto prima dell'uscita di ARS dallo studio, riportava un numero di soggetti vaccinati con AZD1222 in questa fonte di dato pari a 342.255. Nella finestra di 42 giorni, sono stati rilevati 2 casi di TTS nella popolazione vaccinata e 4 nella popolazione non vaccinata concomitante matchata. Il tasso di incidenza riportato per il TTS nella popolazione vaccinata con AZD1222 era di 0,28 per 10.000 anni-persona (IC 95%: 0,03-1,02) e di 0,21 per 10.000 anni-persona (IC 95%: 0,03-1,52) nella popolazione non vaccinata [16].

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Le evidenze che emergono dal report finale dello studio risultano in linea con le evidenze della letteratura, e indicano un potenziale aumento del rischio di TTS in seguito alla vaccinazione con AZD1222. Questo rischio è stato segnalato più frequentemente tra i gruppi di età inferiore ai 60 anni e dopo la prima dose. Tuttavia, è necessario riconoscere un certo grado di incertezza a causa delle possibili limitazioni, inclusi gli effetti delle restrizioni sulla somministrazione del vaccino AZD1222.

Per sua natura, questo rapporto considera esclusivamente i rischi e non i benefici del vaccino.

I risultati intermedi di questo studio sono stati discussi nella riunione del comitato responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Le evidenze generate a marzo 2021 non sono smentite da questo rapporto, e la decisione di limitare la vaccinazione alla popolazione più anziana continua a essere supportata.

Riferimenti bibliografici

- [1] Minutes PRAC 8-11 March 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-march-2021_en.pdf
- [2] Minutes PRAC 6-9 April 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-april-2021_en.pdf
- [3] Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EMA/205598/2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-other-viral-vaccines_en.pdf
- [4] Durand J, Dogné JM, Cohet C, Browne K, Gordillo-Marañón M, Piccolo L, Zaccaria C, Genov G. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Perspective from the European Medicines Agency. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Jun;113(6):1223-1234. doi: 10.1002/cpt.2828
- [5] Gini R., et al. Occorrenza di eventi avversi di interesse prima della somministrazione dei vaccini contro il COVID-19. In: Documenti dell’Agenzia regionale di Sanità. Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Dicembre 2021: https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2021/Documento_ARS_115/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2021_new.pdf
- [6] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3319/administrative-details>
- [7] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: protocol https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/D8111R00006_Protocol%20v4.0%20Redacted%20%28Apr23%29.pdf
- [8] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: interim report https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/AZD1222%20PASS_Interim%20Report%201_Final_21Apr2022_Redacted.pdf
- [9] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: final report https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-12/d8111r00006-pass-final-report_final-v1.0_12Dec2024_Redacted.pdf
- [10] [The ENCePP Code of Conduct](https://encepp.europa.eu/document/download/e504e741-1813-4327-85d5-0f7ac8214ca1_en?filename=ENCePPCodeofConduct.pdf) https://encepp.europa.eu/document/download/e504e741-1813-4327-85d5-0f7ac8214ca1_en?filename=ENCePPCodeofConduct.pdf
- [11] Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat* 2016;70(2):129-33.
- [12] ICMJE. Preparing a manuscript for submission to a medical journal. 2. Reporting guidelines. International Committee of Medical Journal Editors; 2024. Available at: <http://icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#two>
- [13] Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* 2016;31(4):337–50.
- [14] Nature editorial. It’s time to talk about ditching statistical significance. *Nature* 2019;567(7748):283.

- [15] Rothman KJ, Lash TL. Precision and study size. In: Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ, editors. *Modern epidemiology*, 4th edition. Wolters Kluwer; 2021.
- [16] Girardi A, Bartolini C, Hyeraci G, Roberto G, Gini R. Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Vaxzevria in Regione Toscana e rischio di insorgenza di trombosi con sindrome da trombocitopenia. In: *Rapporto Farmaci in Toscana 2022*. https://www.ars.toscana.it/pubblicazioni/web/dettaglio.php?id_pubblicazioni=jgic52s9jldshj98ylikjnods7&x=tt

PROFILO DI SICUREZZA DEL VACCINO ANTI-COVID-19 AZD1222: EVIDENZE DAL REPORT FINALE DELLO STUDIO DI SICUREZZA POST-AUTORIZZATIVO

Rosa Gini, Anna Girardi, Giuseppe Roberto – ARS Toscana

DOMANDA

Sulla base delle evidenze presentate nel report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo del vaccino anti-COVID-19 AZD1222, quali rischi potrebbe aver comportato la vaccinazione con tale vaccino rispetto alla non vaccinazione?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel gennaio 2021, la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per il vaccino AstraZeneca anti-COVID-19 (AZD1222). Questo vaccino era indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della COVID-19 causata da SARS-CoV-2 in individui di età pari o superiore a 18 anni. Nel maggio 2024, AstraZeneca ha ritirato il vaccino dal mercato per motivi commerciali.

Come parte del Piano di Gestione del Rischio di questo prodotto (Risk Management Plan, RMP), previsto obbligatoriamente dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per qualsiasi medicinale al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha richiesto ad AstraZeneca di condurre uno Studio di Sicurezza Post-Autorizzativo (Post-Authorization Safety Study, PASS), la cui conduzione è stata affidata a una rete di istituti di ricerca [1, 2]. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare se l'uso del vaccino AZD1222 fosse associato a un aumento del rischio di eventi avversi di speciale interesse (40 eventi avversi).

Questi eventi rappresentano problemi di sicurezza e altre condizioni elencate nel RMP approvato per AZD1222 in Europa [3], tra cui: danno cardiaco acuto, infarto del miocardio, pericardite/miocardite, cardiomiopatia da stress, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, sindrome da perdita capillare, narcolessia, sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa, encefalite, altre neuropatie periferiche, convulsioni generalizzate, neurite ottica, paralisi di Bell, disturbi demielinizzanti, miastenia grave, malattia potenziata associata al vaccino (VAED), sindrome da distress respiratorio acuto, anafilassi, reazioni di ipersensibilità di tipo III, tiroidite autoimmune, dermatomiosite, insufficienza renale acuta, danno epatico acuto,

pancreatite acuta, eritema multiforme, lesioni simil-geloni, fibromialgia, artrite asettica acuta, rabdomiolisi, sindrome infiammatoria multisistemica, morte improvvisa, anosmia/ageusia, sindrome da stanchezza cronica. Sono inoltre inclusi nuovi eventi di sicurezza di interesse segnalati dall'EMA dopo la valutazione di casi di trombocitopenia associata a trombosi o sanguinamento (trattati in dettaglio in un altro capitolo di questo Rapporto). Il primo protocollo dello studio è stato registrato nell'aprile 2021 ed è pubblicamente disponibile con tutti gli aggiornamenti, insieme al Report Intermedio [4, 5, 6]. Nel dicembre 2024, il Rapporto Finale è stato reso pubblico [7].

Il team di studio è stato guidato da RTI Health Solutions. Tutti i membri del team, inclusa ARS Toscana, facevano parte dell'associazione internazionale VAC4EU (<https://vac4eu.org/>). È importante notare che, dopo il completamento del Report Intermedio (aprile 2022), ARS Toscana non è stata più in grado di contribuire allo studio con i propri dati a causa di una nuova interpretazione della normativa italiana sulla protezione dei dati e sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari. Numericamente, l'assenza dei dati di ARS Toscana ha comportato una riduzione della popolazione totale dello studio AZD1222 PASS inferiore al 6%. Pertanto, l'assenza di questi dati non ha compromesso la capacità di fornire stime precise. Tuttavia, ARS Toscana dispone di dati provenienti direttamente dal pronto soccorso, che erano assenti in 3 delle altre 4 fonti di dati, riducendo così la sensibilità nello studio di alcuni eventi.

Lo studio è stato condotto nel rispetto del Codice di Condotta della Rete Europea dei Centri di Farmacovigilanza e Farmaco-epidemiologia (European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology) [8], il quale prevede che:

- (a) La versione originale del protocollo, o una versione redatta se giustificato, debba essere registrata in un archivio accessibile al pubblico, includendo tutti gli aggiornamenti;
- (b) Il finanziatore dello studio ha il diritto di visionare i risultati finali e le relative interpretazioni prima della loro presentazione per la pubblicazione e di fornire commenti in anticipo rispetto alla sottomissione. Eventuali richieste di modifica nell'interpretazione dei risultati o nella loro presentazione devono basarsi su solide motivazioni scientifiche. Il ricercatore principale è libero di non prendere in considerazione i commenti del finanziatore. Qualsiasi commento del finanziatore e la giustificazione del ricercatore devono essere resi pubblicamente disponibili;
- (c) Un riassunto chiaro dei principali risultati dello studio, sia positivi che negativi, inclusi i risultati di studi interrotti prematuramente, deve sempre essere reso disponibile al pubblico entro tre mesi dalla pubblicazione del report finale dello studio.

Le informazioni presentate in questo capitolo sono tratte dal Report Finale dello studio PASS su AZD1222. Inoltre, viene presentata un'analisi aggiuntiva condotta da ARS Toscana, con l'obiettivo di rendere i principali risultati di tale report accessibili a un pubblico più ampio.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Lo studio è stato condotto utilizzando dati provenienti da fonti di dato amministrativo sanitari Europee: CPRD-UK, VID-Spagna, SIDIAP-Spagna, PHARMO-Olanda e ARS -Italia, quest'ultima non inclusa nel report finale.

È stato adottato un disegno di coorte retrospettivo multinazionale per stimare l'incidenza di 40 eventi avversi di particolare interesse dopo la somministrazione del vaccino AZD1222, nel periodo compreso tra gennaio 2021 e dicembre 2022, e confrontarla con quella osservata in tre coorti di confronto: soggetti non vaccinati concomitanti, soggetti vaccinati con vaccini a mRNA e soggetti appartenenti a coorti storiche. Ove appropriato, lo studio ha anche impiegato un disegno di studio *self-controlled risk interval*, in cui il periodo di tempo in cui un individuo era vaccinato è stato confrontato con il periodo in cui lo stesso individuo era non vaccinato. L'associazione è stata analizzata in diverse finestre temporali successive alla vaccinazione, sulla base della letteratura esistente e sulle definizioni del gruppo di lavoro "AESI Working Group of Vaccines Europe". Nei casi in cui non fosse disponibile un consenso riguardo al periodo di rischio, la finestra di rischio è stata impostata di default a 180 o 365 giorni dalla data indice.

I soggetti esposti al vaccino AZD1222 sono stati classificati in due gruppi: tutti i soggetti vaccinati con almeno una dose di AZD1222 durante il periodo di studio (indipendentemente dal fatto che fosse la prima, la seconda o la terza dose) e i soggetti che hanno ricevuto AZD1222 come prima dose di vaccino contro la COVID-19 (escludendo coloro che hanno ricevuto AZD1222 solo come seconda o terza dose). Solo quest'ultimo gruppo è stato abbinato ai soggetti delle coorti di confronto. In questo capitolo, ci concentreremo sulla popolazione vaccinata con AZD1222 e sui soggetti non vaccinati concomitanti.

La data indice è stata definita come la data in cui un soggetto ha ricevuto la prima dose di AZD1222 durante il periodo di studio (popolazione AZD1222) o la data indice del soggetto vaccinato corrispondente (popolazione non vaccinata). Le variabili di abbinamento erano le seguenti:

- Età (± 2 anni) alla data indice
- Sesso alla data indice (maschio/femmina)
- Diagnosi pregressa di COVID-19 (sì/no) prima o alla data indice, definita come

la presenza di una diagnosi di COVID-19 o di un test PCR/antigenico positivo in qualsiasi momento prima della data indice. L'assenza di una diagnosi o di un test positivo è stata considerata indicativa dell'assenza della malattia. Le informazioni sui risultati dei test COVID-19 non erano disponibili in PHARMO-Olanda.

- Regione geografica di residenza alla data indice
- Popolazioni speciali di interesse, ovvero gruppi di soggetti per cui mancavano informazioni nel RMP (donne in gravidanza, soggetti immunocompromessi, con disturbi autoimmuni o infiammatori, fragili o con altre comorbidità rilevanti). Un soggetto è stato classificato come appartenente a una popolazione speciale se presentava almeno un record (diagnosi, prescrizione o dispensazione, a seconda del caso) di uno degli indicatori relativi a tali popolazioni speciali durante il periodo basale specificato.

Un totale di 5.860.420 soggetti è stato incluso nella popolazione vaccinata con AZD1222 da gennaio 2021 a dicembre 2022, e 5.321.930 soggetti (90,8%) sono stati abbinati in un rapporto 1:1 con 5.321.930 soggetti non vaccinati concomitanti. La distribuzione delle variabili di abbinamento alla data indice dei soggetti vaccinati con AZD1222 e soggetti non vaccinati concomitanti è riportata nella **Tabella 1**.

In CPRD-UK, la maggior parte delle dosi di AZD1222 (83,0%) è stata somministrata nel primo trimestre del 2021, ovvero prima dell'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio nel Regno Unito, che hanno limitato la vaccinazione con AZD1222 agli individui di età superiore ai 30 anni (aprile 2021), seguita da una restrizione agli individui di età pari o superiore a 40 anni (maggio 2021). Nei database SIDIAP-Spagna, VID-Spagna e PHARMO-Olanda, la maggior parte delle dosi di AZD1222 (> 60%) è stata somministrata a partire dal secondo trimestre del 2021, ovvero dopo l'introduzione delle misure di minimizzazione del rischio in Spagna e in Olanda, che hanno limitato l'uso di AZD1222 agli individui di età pari o superiore a 60 anni in entrambi i paesi nel marzo 2021, e successivamente agli individui di età compresa tra 60 e 69 anni in Spagna e tra 60 e 75 anni in Olanda. Di conseguenza, la popolazione dello studio (coorte vaccinata con AZD1222 e coorti di confronto abbinata) presentava una distribuzione dell'età più giovane in CPRD-UK.

In tutte le fonti di dato, la durata mediana del follow-up era più lunga (da 8,3 a 8,9 mesi per la coorte AZD1222 rispetto a 1,0-3,2 mesi per la coorte non vaccinata contemporanea) e mostrava una minore variabilità tra i soggetti della coorte AZD1222 rispetto ai soggetti della coorte non vaccinata concomitante. Il principale motivo di censura nella coorte AZD1222 era la vaccinazione con un vaccino COVID-19 diverso da AZD1222, mentre nella coorte non vaccinata concomitante il motivo principale di censura era la vaccinazione con qualsiasi vaccino COVID-19.

Tabella 1
Distribuzione delle variabili di abbinamento alla data indice dei soggetti vaccinati con AZD1222 e soggetti non vaccinati concomitanti [riproduzione della Tabella 26 del Report Finale]

	CPRD - UK		VID - Spagna		SIDIAP - Spagna		PHARMO - Olanda	
	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort
Totale soggetti	4,053,603	4,053,603	498,704	498,704	611,470	611,470	158,153	158,153
Trimestre di calendario alla data indice								
Q4 2020 ^a	< 0.1%	< 0.1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Q1 2021	83.0%	83.0%	36.5%	36.5%	38.3%	38.3%	39.7%	39.7%
Q2 2021	16.3%	16.3%	62.2%	62.2%	61.4%	61.4%	59.4%	59.4%
Q3 2021	0.5%	0.5%	1.3%	1.3%	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%
Q4 2021	0.1%	0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Q1 2022	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Q2 2022	0%	0%	0%	0%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Età alla data indice (anni), media (ds)	54.5 (14.6)	54.5 (14.6)	53.8 (12.0)	53.8 (12.0)	57.9 (11.7)	57.9 (11.7)	58.7 (10.1)	58.7 (10.1)
Gruppi di età (anni)								
0-11	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
12-15	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
16-19	0.7%	0.7%	0.4%	0.4%	0.3%	0.3%	0.7%	0.7%
20-29	4.6%	4.6%	6.2%	6.2%	4.4%	4.4%	3.1%	3.1%
30-39	8.4%	8.4%	9.2%	9.2%	6.1%	6.1%	3.3%	3.3%
40-49	22.7%	22.7%	13.3%	13.3%	8.8%	8.8%	5.0%	5.0%
50-59	27.7%	27.7%	16.3%	16.6%	9.6%	10.1%	9.0%	11.9%
60-64	10.9%	10.9%	51.3%	50.8%	39.5%	39.0%	70.9%	65.2%
65-69	8.5%	8.5%	3.3%	3.4%	31.1%	31.1%	6.0%	8.7%
70-74	8.1%	8.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.8%	0.8%
75-79	4.7%	4.7%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	0.3%	0.3%
80-84	1.7%	1.7%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	0.3%	0.3%
85 or more	2.0%	2.0%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	0.6%	0.6%
Sesso, femminile	51.1%	51.1%	56.0%	56.0%	54.5%	54.5%	53.2%	53.2%
Durata del period di osservazione retrospettiva (anni), media (ds)	15.4 (9.1)	14.7 (9.1)	3.3 (0.2)	3.3 (0.2)	7.2 (0.7)*	7.0 (1.0)*	10.5 (1.8)	10.3 (2.1)
Storia di COVID-19 (test antigenico o PCR positivo o diagnosi)	6.5%	6.5%	6.1%	6.1%	5.8%	5.8%	2.7%	2.7%
Storia recente di vaccinazione con vaccini non COVID-19 entro 30 giorni prima o alla data indice	0.8%	0.8%	< 0.1%	< 0.1%	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%
In gravidanza alla data indice	0.1%	0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Soggetti immunocompromessi	8.9%	8.9%	5.4%	5.4%	4.4%	4.4%	4.8%	4.8%
Patologia autoimmune o infiammatoria	8.4%	8.4%	4.7%	4.7%	3.5%	3.5%	4.1%	4.1%
Fragilità o altre comorbidità rilevanti	25.8%	25.8%	20.1%	20.1%	22.2%	22.2%	15.4%	15.4%
Soggetti con almeno un indicatore di fragilità nell'anno precedente la data indice	3.0%	2.8%	3.3%	3.3%	1.6%	1.7%	1.7%	1.6%
Almeno un'altra comorbidità rilevante	24.8%	24.7%	17.9%	18.1%	21.1%	21.2%	14.2%	14.2%

^a In CPRD-UK 87 soggetti sono entrati nella coorte di studio in Q4 2020. Ds = deviazione standard.

I 40 eventi di interesse sono stati identificati utilizzando algoritmi basati su codici diagnostici e sono stati definiti in modo quanto più possibile uniforme tra le diverse fonti di dato. Sono stati stimati il tasso di incidenza (IR) per 10.000 anni-persona, la proporzione di casi (PP) per 10.000 soggetti, l'incidenza cumulativa (1-KM) per 10.000 anni-persona, i rapporti di incidenza (IRR), i rapporti di proporzione di casi (PPR), gli hazard ratio (HR), le differenze nei tassi di incidenza (IRD), le differenze nelle proporzioni di casi (PPD), le differenze di incidenza cumulativa (1-KM difference) per 10.000 e il relativo intervallo di confidenza al 95% per ciascuna misura (eccetto per le differenze 1-KM), al fine di descrivere la frequenza e la precisione degli eventi.

Inoltre, le principali stime di associazione provenienti dalle fonti di dato partecipanti, sia per il disegno di coorte sia per il disegno *self-controlled risk interval*, sono state aggregate utilizzando tecniche meta-analitiche qualora fossero disponibili risultati da almeno due fonti di dato. Tuttavia, i risultati della meta-analisi non sono presentati in questo capitolo, poiché qui ci concentriamo sul rischio assoluto piuttosto che sul rischio relativo, considerato più rilevante dal punto di vista della sanità pubblica.

In linea con le raccomandazioni dell'American Statistical Association [9], dell'International Committee of Medical Journal Editors [10] e con il parere di esperti riguardo al possibile uso improprio dei test di significatività statistica [11, 12, 13], il team di ricerca ha evitato di basare l'interpretazione dei risultati sulla significatività statistica. Invece di una lettura dicotomica basata sul *p-value* e sui test di significatività, l'interpretazione si è basata su un approccio quantitativo che considera l'ordine di grandezza, la precisione e i potenziali bias delle stime.

In questo capitolo, i risultati del rapporto sono stati interpretati per delineare l'aumento o la riduzione approssimativa del rischio di insorgenza degli eventi nella popolazione vaccinata con AZD1222 nel periodo di rischio dopo la vaccinazione, rispetto al rischio ipotetico nella popolazione non vaccinata, come stimato nel rapporto sulla base della popolazione abbinata. Questa analisi supplementare non fa parte del PASS di AZD1222 ed è una rielaborazione condotta da ARS Toscana.

Nella **Tabella 2** sono riportati i dati originali estratti dal rapporto finale. Nel caso in cui il rapporto fornisca IR/IRD per 10.000 anni-persona, questi valori sono stati convertiti in IR/IRD per 10.000 giorni-persona, dividendo per 365,25, e successivamente riscalati a IR/IRD per 10.000 finestre di rischio, moltiplicandoli per il numero di giorni nella finestra di rischio. Ciò ha prodotto un IR riscalato la cui unità di misura nel tempo-persona varia a seconda dell'evento, incorporando così la durata presunta del rischio nel calcolo.

Tabella 2

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persona, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscalati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persona (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale					Incidenza e differenza di incidenza riscalate al numero di casi per unità di tempo-persona corrispondente a 10.000 finestre di rischio				
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP- Spagna	PHARMO-Olanda	Finestra di rischio (giorni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda	
TTS (venoso)	IR in non vaccinati	0,61	1,76	2,98		1-42	0,07	0,20	0,33		
	IRD	0,09 (-0,32, 0,49)	-1,16 (-2,90, 0,58)	-1,00 (-2,91, 0,90)	NE	1-42	0,01	-0,13	-0,11	NE	
TTS (venoso e arterioso)	IR in non vaccinati	0,90	1,91	7,00		1-42	0,10	0,21	0,79		
	IRD	0,19 (-0,28, 0,66)	-0,61 (-2,45, 1,23)	-2,60 (-7,24, 2,04)	NE	1-42	0,02	-0,07	-0,29	NE	
Trombocitopenia	IR in non vaccinati	72,77	31,78	165,99	28,13	1-42	8,17	3,57	18,63	3,16	
	IRD	23,13 (18,47, 27,79)	-5,18 (-13,23, 2,86)	-21,47 (-38,26, -4,68)	3,86 (-8,41, 16,13)	1-42	2,60	-0,58	-2,41	0,43	
Trombocitopenia senza trombosi (venosa)	IR in non vaccinati	72,30	30,41	164,86	28,13	1-42	8,12	3,41	18,51	3,16	
	IRD	23,20 (18,56, 27,85)	-4,22 (-12,09, 3,65)	-21,23 (-37,98, -4,48)	3,86 (-8,41, 16,13)	1-42	2,60	-0,47	-2,38	0,43	
Trombosi (venosa) senza trombocitopenia	IR in non vaccinati	36,44	60,58	36,71	53,87	1-42	4,09	6,80	4,12	6,05	
	IRD	-8,11 (-11,38, -4,83)	-25,40 (-37,77, -13,03)	-7,68 (-15,62, 0,26)	-25,36 (-54,49, 3,78)	1-42	-0,91	-2,85	-0,86	-2,85	
Trombocitopenia con associato sanguinamento	IR in non vaccinati	0,75	1,30	2,64		1-42	0,08	0,15	0,30		
	IRD	0,32 (-0,14, 0,77)	0,20 (-1,44, 1,85)	-0,29 (-2,13, 1,56)	NE	1-42	0,04	0,02	-0,03	NE	
Danno cardiaco acuto	IR in non vaccinati	28,45	30,59	31,81	15,66	1-90	6,93	7,45	7,75	3,82	
	IRD	9,47 (7,08, 11,85)	-4,60 (-11,05, 1,85)	1,48 (-4,29, 7,24)	0,41 (-7,25, 8,06)	1-90	2,31	-1,12	0,36	0,10	
Infarto del miocardio	IR in non vaccinati	17,93	39,28	28,83	6,99	1-28	1,33	2,90	2,13	0,52	
	IRD	1,40 (-1,04, 3,84)	-5,30 (-15,83, 5,23)	-5,65 (-13,40, 2,10)	-2,44 (-9,64, 4,76)	1-28	0,10	-0,39	-0,42	-0,18	
Pericardite/miocardite	IR in non vaccinati	2,29	3,27	2,60	0,79	1-42	0,26	0,37	0,29	0,09	
	IRD	-0,48 (-1,31, 0,34)	-1,16 (-3,36, 1,03)	-0,17 (-2,23, 1,89)	NE	1-42	-0,05	-0,13	-0,02	NE	
Cardiomiopatia da stress	IR in non vaccinati	0,10		0,44		1-42	0,01		0,05		
	IRD	0,37 (0,20, 0,55)	NE	NE	NE	1-42	0,04	NE	NE	NE	

NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Tabella 2 (segue)

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persona, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscaldati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persona (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale				Incidenza e differenza di incidenza riscaldati al numero di casi per unità di tempo-persona corrispondente a 10.000 finestre di rischio				
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP- Spagna	PHARMO-Olanda	Finestra di rischio (giorni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
Sindrome da tachicardia ortostatica posturale	IR in non vaccinati	0,56				1-42	0,06			
	IRD	0,06 (-0,31, 0,44)				1-42	< 0,01			
Sindrome da perdita capillare*	1-KM in non vaccinati					1-365				
	Differenza 1-KM					1-365				
Narcolessia	IR in non vaccinati	0,28	0,72	0,07		1-42	0,03	0,08	< 0,01	
	IRD	-0,04 (-0,28, 0,21)	-0,32 (-1,25, 0,61)	NE	NE	1-42	> -0,01	-0,04	NE	NE
Sindrome di Guillain-Barré	IR in non vaccinati	0,39	1,11	0,98		1-42	0,04	0,12	0,11	
	IRD	0,01 (-0,27, 0,29)	0,20 (-1,34, 1,74)	0,16 (-1,17, 1,50)	NE	1-42	< 0,01	0,02	0,02	NE
Mielite trasversa	IR in non vaccinati	0,29	0,75			1-90	0,07	0,18		
	IRD	-0,02 (-0,20, 0,17)	-0,55 (-1,33, 0,23)	NE	NE	1-90	> -0,01	-0,13	NE	NE
Encefalite	IR in non vaccinati	1,06	1,59	2,05	1,40	1-42	0,12	0,18	0,23	0,16
	IRD	-0,57 (-1,10, -0,40)	-0,49 (-2,35, 1,38)	-0,91 (-2,48, 0,65)	-0,16 (-2,42, 2,09)	1-42	-0,06	-0,06	-0,10	-0,02
Altre neuropatie periferiche	IR in non vaccinati	1,24	10,91	13,05	10,09	1-42	0,14	1,22	1,46	1,13
	IRD	0,01 (-0,57, 0,58)	-0,35 (-5,09, 4,39)	-2,79 (-6,95, 1,36)	9,40 (2,28, 16,53)	1-42	< 0,01	-0,04	-0,31	1,06
Convulsioni generalizzate	IR in non vaccinati	24,72	28,72	18,16	1,43	0-14	0,95	1,10	0,70	0,05
	IRD	-0,81 (-4,46, 2,84)	5,55 (-6,45, 17,55)	-7,03 (-14,71, 0,65)	NE	0-14	-0,03	0,21	-0,27	NE
Neurite ottica	IR in non vaccinati	0,64	1,97	3,58	0,30	1-42	0,07	0,22	0,40	0,03
	IRD	0,02 (-0,36, 0,40)	-0,06 (-1,57, 1,45)	-1,91 (-5,46, 1,64)	NE	1-42	< 0,01	> -0,01	-0,21	NE
Paralisi di Bell	IR in non vaccinati	0,39	10,88	10,45	2,95	1-42	0,04	1,22	1,17	0,33
	IRD	1,11 (0,05, 2,16)	-2,04 (-6,35, 2,27)	0,42 (-3,65, 4,48)	0,76 (-3,00, 4,51)	1-42	0,12	-0,23	0,05	0,09

NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Tabella 2 (segue)

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persona, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscaldati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persona (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale						Incidenza e differenza di incidenza riscaldate al numero di casi per unità di tempo-persona corrispondente a 10.000 finestre di rischio			
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda	Finestra di rischio (giorni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda	
Disturbi demielinizzanti	1-KM in non vaccinati	3,42	4,24	3,21		1-365	NA	NA	NA	NA	
	Differenza 1-KM	1,71	0,55	-1,23	NE	1-365	NA	NA	NA	NA	
Miastenia grave	1-KM in non vaccinati	0,29	0,98	0,71	0,18	1-365	NA	NA	NA	NA	
	Differenza 1-KM	0,04	0,20	-0,22	NE	1-365	NA	NA	NA	NA	
Malattia potenziata associata al vaccino (VAED)	1-KM in non vaccinati	18,26	140,79	185,07	7,23	14-365	NA	NA	NA	NA	
	Differenza 1-KM	-7,54	-95,95	-127,36	-5,45	14-365	NA	NA	NA	NA	
Sindrome da distress respiratorio acuto	IR in non vaccinati	0,50	6,11	16,73		1-28	0,04	0,45	1,24		
	IRD	-0,32 (-0,63, -0,02)	-4,00 (-8,46, 0,46)	-12,07 (-17,44, -6,69)	NE	1-28	-0,02	-0,30	-0,89	NE	
Anafilassi	IR in non vaccinati	0,05	0,01			0-2	<0,01	<0,01			
	IRD	0,04 (0,01, 0,08)	NE	NE	NE	0-2	<0,01			NE	
Reazioni di ipersensibilità di tipo III	1-KM in non vaccinati	11,73	19,82	10,07	1,91	1-365	NA	NA	NA	NA	
	Differenza 1-KM	9,36	-2,80	1,86	1,53	1-365	NA	NA	NA	NA	
Tiroidite autoimmune	1-KM in non vaccinati	2,37	6,69	3,21		1-180	NA	NA	NA	NA	
	Differenza 1-KM	-0,42	-1,15	-0,29	NE	1-180	NA	NA	NA	NA	
Dermatomiosite	IR in non vaccinati	0,15	0,56	0,11		1-42	0,02	0,06	0,01		
	IRD	0,02 (-0,19, 0,23)	-0,26 (-1,01, 0,48)	NE	NE	1-42	<0,01	-0,03	NE	NE	
Danno renale acuto	IR in non vaccinati	19,90	41,65	54,08		1-14	0,71	1,48	1,92		
	RD	-2,99 (-6,44, 0,45)	-27,13 (-44,74, -9,52)	-21,47 (-34,92, -8,03)	NE	1-14	-0,11	-0,96	-0,76	NE	
Danno epatico acuto	IR in non vaccinati	1,00	5,46	2,80		1-14	0,04	0,19	0,10		
	IRD	-0,16 (-0,86, 0,54)	-3,05 (-7,25, 1,15)	-0,98 (-3,47, 1,52)	NE	1-14	>-0,01	-0,11	-0,03	NE	

NA = non applicabile, NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Tabella 2 (segue)

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persona, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscaldati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persona (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale				Incidenza e differenza di incidenza riscalate al numero di casi per unità di tempo-persona corrispondente a 10.000 finestre di rischio				
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda	Finestra di rischio (giorni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
Pancreatite acuta	1-KM in non vaccinati	2,97	6,47	6,68	2,07	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,70	1,63	0,92	0,32	1-365	NA	NA	NA	NA
Eritema multiforme	1-KM in non vaccinati	0,21	0,29	0,48	0,11	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,07	0,33	-0,05	NE	1-365	NA	NA	NA	NA
Lesioni simil-geloni	1-KM in non vaccinati	1,31	0,40	2,23	5,15	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,58	0,20	0,86	-1,89	1-365	NA	NA	NA	NA
Fibromialgia	1-KM in non vaccinati	6,34	15,12	12,52	1,87	91-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	1,00	-4,20	-1,66	2,38	91-365	NA	NA	NA	NA
Artrite asettica acuta	IR in non vaccinati	0,08				1-42	< 0,01			
	IRD	0,00 (-0,11, 0,11)			NE	1-42	< 0,01			NE
Rabdomiolisi	IR in non vaccinati	0,88	3,89	3,32		1-42	0,10	0,44	0,37	
	IRD	-0,04 (-0,49, 0,42)	-1,78 (-4,50, 0,93)	-2,41 (-5,25, 0,44)	NE	1-42	> -0,01	-0,20	-0,27	NE
Sindrome infiammatoria multisistemica	IR in non vaccinati			0,23		1-42			0,03	
	IRD	NE	NE	NE	NE	1-42	NE	NE	NE	NE
Morte improvvisa [§]	IR in non vaccinati					0-6				
	IRD					0-6				
Anosmia/ageusia	1-KM in non vaccinati	10,97	11,14	9,02	7,13	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,11	3,98	-2,66	-0,55	1-365	NA	NA	NA	NA
Sindrome da stanchezza cronica	1-KM in non vaccinati	0,90	1,74	1,34	0,12	183-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,32	-0,39	NE	NE	183-365	NA	NA	NA	NA

NA = non applicabile, NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Nella **Tabella 3**, è stata utilizzata come riferimento una popolazione di 1 milione di persone, poiché è un numero simile alla popolazione della Regione Toscana, e sono stati applicati i valori della Tabella 2 a questa popolazione ipotetica. Ciò ha comportato le seguenti operazioni e assunzioni:

Se il rapporto forniva il valore 1-KM e la differenza 1-KM, questi sono stati moltiplicati per 100 per ottenere il numero di casi ipotetici nei non vaccinati e i casi aggiuntivi o evitati nei vaccinati con AZD1222.

Se il rapporto forniva l'IR per 10.000 anni-persona, l'IR e l'IRD riscalati sono stati moltiplicati per 100. Questo equivale ad assumere che ogni giorno il numero di persone a rischio rimanga 1.000.000, mentre in realtà si riduce di una quantità corrispondente al tasso di incidenza giornaliero. Poiché le incidenze sono molto basse, questa assunzione genera una sovrastima trascurabile, adottata per semplificare la comprensione del calcolo.

I casi aggiuntivi o evitati nei vaccinati con AZD1222 sono riportati con il segno “+” o “-”, poiché rappresentano la differenza rispetto ai casi attesi nei non vaccinati.

Escludendo i due eventi di TTS (trombosi con trombocitopenia), discussi in un altro capitolo di questo Rapporto, dei rimanenti 38 eventi di interesse analizzati, per 29 di essi non è stata riscontrata un'associazione con un aumento dei casi tra i vaccinati con AZD1222. In questi casi, il nome dell'evento di interesse è riportato con formato regolare nelle in **Tabella 2** e **Tabella 3**. Ognuno di questi eventi è stato discusso approfonditamente nel report finale dello studio, e la discussione è stata supportata anche dai risultati delle analisi con gli altri gruppi di confronto (comparatori attivi mRNA e comparatori storici), che però non sono riportati in questo capitolo. Per illustrare il tipo di ragionamento che ha portato a queste conclusioni, riportiamo brevemente la discussione di alcuni esempi.

In molti casi, la motivazione era che si è osservata una riduzione del numero di casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 in tutte le fonti di dato. Questo è accaduto, ad esempio, per encefalite, mielite trasversa, rabdomiolisi o eventi associati alla COVID-19 stessa (ad esempio, sindrome da distress respiratorio acuto). In altri casi, le stime erano molto imprecise (pochi casi rispetto a quelli attesi) oppure i risultati erano incoerenti tra l'analisi principale e le altre analisi (cioè, con gli altri comparatori), o ancora vi erano altre fonti di bias. Nel caso di follow-up prolungato, ad esempio per la pancreatite acuta (1-365 giorni), i risultati erano spesso incoerenti nel tempo, poiché il numero di comparatori non vaccinati diminuiva sensibilmente: come evidenziato sopra, la maggior parte dei comparatori aveva una durata mediana di follow-up compresa tra 1,0 e 3,2 mesi, principalmente perché nel frattempo si vaccinavano.

Tabella 3

Numero approssimativo di casi che sarebbero stati osservati nella finestra di rischio in 1.000.000 soggetti non vaccinati, e numero approssimativo di casi aggiuntivi (+) o evitati (-) in 1.000.000 soggetti vaccinati con AZD1222

Eventi avversi di interesse	CPRD-UK			VID-Spagna		SIDIAP- Spagna		PHARMO-Olanda	
	Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio			Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio		Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio		Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio	
	finestra di rischio (giorni)	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati
TTS (venoso)	1-42	7	+1	20	-13	33	-11		NE
TTS (venoso e arterioso)	1-42	10	+2	21	-7	79	-28		NE
Trombocitopenia	1-42	817	+260	357	-57	1863	-241	316	+43
Trombocitopenia senza trombosi (venosa)	1-42	811	+260	341	-47	1851	-238	316	+43
Trombosi (venosa) senza trombocitopenia	1-42	409	-91	680	-285	412	-86	605	-285
Trombocitopenia con associato sanguinamento	1-42	8	+4	15	+2	30	-3		NE
Danno cardiaco acuto	1-90	693	+231	745	-112	775	+36	382	+10
Infarto del miocardio	1-28	133	+10	290	-39	213	-42	52	-18
Pericardite/miocardite	1-42	26	-5	37	-13	28	-2	9	NE
Cardiomiopatia da stress	1-42	1	+4		NE	5	NE		NE
Sindrome da tachicardia ortostatica posturale	1-42	6	<+1						
Sindrome da perdita capillare	1-365								
Narcolessia	1-42	3	>-1	8	-4	<+1	NE		NE
Sindrome di Guillain-Barré	1-42	4	<+1	12	+2	11	+2		NE
Mielite trasversa	1-90	7	>-1	18	-13		NE		NE
Encefalite	1-42	12	-6	18	-6	23	-10	16	-2
Altre neuropatie periferiche	1-42	14	<+1	122	-4	146	-31	112	+106
Convulsioni generalizzate	0-14	95	-3	110	+21	70	-27	5	NE
Neurite ottica	1-42	7	<1	22	>-1	40	-21	3	NE
Paralisi si Bell	1-42	4	+12	122	-23	117	+5	33	+9
Disturbi demielinizanti	1-365	342	+171	424	+55	321	-123		NE
Miastenia grave	1-365	28	+4	98	+20	71	-22	18	NE
Malattia potenziata associata al vaccino (VAED)	14-365	1826	-754	14079	-9595	18507	-12736	723	-545
Sindrome da distress respiratorio acuto	1-28	4	-2	45	-30	124	-89		NE
Anafilassi	0-2	<1	<+1	<1	NE		NE		NE
Reazioni di ipersensibilità di tipo III	1-365	1173	+936	1982	-280	1007	+186	191	+153
Tiroidite autoimmune	1-180	237	-42	669	-114	321	-28		NE
Dermatomirosite	1-42	2	<+1	6	-3	1	NE		NE
Danno renale acuto	1-14	71	-11	148	-96	192	-76		NE
Danno epatico acuto	1-14	4	>-1	19	-11	19	-11		NE
Pancreatite acuta	1-365	297	+70	647	+163	668	+92	206	+32
Eritema multiforme	1-365	21	+7	28	+33	48	-5	11	NE
Lesioni simil-geloni	1-365	131	+57	40	+20	223	+86	515	-189
Fibromialgia	91-365	0	<+1	-420	NE	-166	NE	+238	NE
Artrite asettica acuta	1-42	<+1	<+1						NE
Rabdomiolisi	1-42	10	>-1	44	-20	37	-27		NE
Sindrome infiammatoria multisistemica	1-42		NE		NE	3	NE		NE
Morte improvvisa	0-6								
Anosmia/ageusia	1-365	1097	+11	1114	+398	902	-266	713	-55
Sindrome da stanchezza cronica	183-365	90	+32	174	-39	134	NE	12	NE

NE = non stimato, TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia.

D'altra parte, in nove eventi si è osservato un possibile aumento dei casi nei vaccinati con AZD1222. Questi eventi, evidenziati in **grassetto** in **Tabella 2** e **Tabella 3**, includono:

Per la trombocitopenia, due fonti di dato hanno osservato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre due, a fronte di 817 e 316 casi attesi per milione, potrebbe esserci stato un aumento rispettivamente di 260 e 43 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.

- Nel caso della trombocitopenia senza trombosi (venosa), due fonti di dato hanno osservato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre due, a fronte di 811 e 316 casi attesi, è possibile che vi sia stato un aumento rispettivamente di 260 e 43 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 nella finestra di rischio di 42 giorni successivi alla vaccinazione.
- La trombocitopenia con associato sanguinamento è stata osservata in tre fonti di dato, di cui una ha riportato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre due, a fronte di 8 e 15 casi attesi, potrebbe esserci stato un aumento rispettivamente di 4 e 2 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 nella finestra di rischio di 42 giorni successivi alla vaccinazione.
- La cardiomiopatia da stress è stata osservata in una sola fonte di dato, dove, a fronte di 1 caso per milione atteso, è possibile che ci siano stati 4 casi aggiuntivi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.
- La sindrome da tachicardia ortostatica posturale è stata osservata in una sola fonte di dato, e con 6 casi per milione attesi, è possibile che ci sia stato meno di 1 caso aggiuntivo tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.
- Per la sindrome di Guillain-Barré, in 3 fonti di dato, a fronte di 4, 12 e 11 casi attesi rispettivamente, potrebbe esserci stato un aumento di <1, 2 e 2 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 nella finestra di rischio di 42 giorni successivi alla vaccinazione.
- Nel caso della paralisi di Bell, una fonte di dato ha osservato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre 3, a fronte di 4, 117 e 33 casi attesi, è possibile che vi sia stato un aumento rispettivamente di 12, 5 e 9 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.
- Per l'anafilassi, in una fonte di dato, con meno di un caso atteso in 2 giorni, è possibile che vi sia stato un caso aggiuntivo tra i soggetti vaccinati con AZD1222.
- L'eritema multiforme è stato osservato in una sola fonte di dato, dove il vaccino sembrava ridurre il numero di casi, mentre in altre due fonti di dato, a fronte di 21 e 28 casi attesi, è possibile che ci siano stati rispettivamente 7 e 33 casi aggiuntivi entro 365 giorni.

Le evidenze presentate nel report finale di questo studio rappresentano un'analisi molto approfondita dei dati disponibili fino ad oggi. Ciò si aggiunge alla rapida generazione di evidenze che l'EMA ha ottenuto durante la campagna vaccinale dagli studi ECVM e CVM [14, 15], ai quali ARS ha potuto contribuire attivamente con i dati. Grazie a questo studio, la generazione rapida di evidenze potrà ulteriormente migliorare in futuro, per guidare le decisioni regolatorie durante la campagna vaccinale.

Se i dati ARS fossero stati inclusi nel report, ciò avrebbe ulteriormente migliorato la diversità dei dati considerati e avrebbe arricchito ulteriormente la discussione dei risultati.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel periodo compreso tra 1 e 42 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di trombocitopenia, trombocitopenia senza trombosì (venosa), trombocitopenia con associato sanguinamento, cardiomiopatia da stress, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, sindrome di Guillain-Barré e paralisi di Bell. Nel periodo compreso tra 0 e 2 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di anafilassi. Nel periodo compreso tra 1 e 365 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di eritema multiforme. Complessivamente, il possibile aumento del rischio per ciascun evento è stato inferiore a 33 casi aggiuntivi per 1.000.000 di persone vaccinate, con l'eccezione di 260 casi aggiuntivi per 1.000.000 di soggetti vaccinati osservati in una fonte di dato per trombocitopenia e trombocitopenia senza trombosì (venosa).

A causa della sua natura, questo rapporto discute esclusivamente i rischi, senza considerare i benefici del vaccino.

Se i dati ARS fossero stati inclusi nel rapporto, ciò avrebbe ulteriormente migliorato la diversità dei dati considerati e avrebbe arricchito ulteriormente la discussione dei risultati.

Durante la campagna di vaccinazione contro la COVID-19, era già stato istituito un monitoraggio rapido del rischio, a cui ARS Toscana ha contribuito. Lo studio che presentiamo in questo capitolo fornisce una valutazione più complessa rispetto a quella prodotta durante la campagna di vaccinazione. Inoltre, risultati intermedi di questo studio sono stati discussi nella riunione del comitato responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali quando il vaccino AZD1222 era ancora in commercio.

Grazie a questo studio, in futuro, una valutazione complessa simile potrà essere integrata nella generazione rapida di evidenze, per guidare le decisioni regolatorie durante la campagna vaccinale.

Riferimenti bibliografici

- [1] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3319/administrative-details>
- [2] Minutes PRAC approving PASS protocol: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf
- [3] AZD1222 EU RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf
- [4] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: protocol: https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/D8111R00006_Protocol%20v4.0%20Redacted%20%28Apr23%29.pdf
- [5] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: interim report: https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/AZD1222%20PASS_Interim%20Report%201_Final_21Apr2022_Redacted.pdf
- [6] Minutes PRAC discussing PASS intermediate report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-july-2022_en.pdf
- [7] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: final report: https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-12/d8111r00006-pass-final-report_final-v1.0_12Dec2024_Redacted.pdf
- [8] Code of Conduct of the European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology (ENCePP): https://encepp.europa.eu/document/download/e504e741-1813-4327-85d5-0f7ac8214ca1_en?filename=ENCePPCodeofConduct.pdf
- [9] Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat* 2016;70(2):129-33.
- [10] ICMJE. Preparing a manuscript for submission to a medical journal. 2. Reporting guidelines. International Committee of Medical Journal Editors; 2024. Available at: <http://icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#two>
- [11] Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* 2016;31(4):337–50
- [12] Nature editorial. It's time to talk about ditching statistical significance. *Nature* 2019;567(7748):283
- [13] Rothman KJ, Lash TL. Precision and study size. In: Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ, editors. *Modern epidemiology*, 4th edition. Wolters Kluwer; 2021
- [14] ECVM Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3574/administrative-details>
- [15] CVM Rapid Safety Assessment of SARS-CoV-2 vaccines in EU Member States using electronic health care datasources. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3575/administrative-details>

POTENZIALI SEGNALI DI REAZIONI AVVERSE PERSISTENTI DI TIPO GUSTATIVO, OLFATTIVO E Uditivo RIPORTATE PER GLI ANTIMICROBICI SISTEMICI: ANALISI DI DISPROPORZIONE CONDOTTA NELLA BANCA DATI EUDRAVIGILANCE

*Prof. Marco Tuccori, Dipartimento di Diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona
Prof.ssa Ersilia Lucenteforte, Dipartimento di Statistica, informatica, applicazioni 'G. Parenti' (DiSLA),
Università di Firenze
Prof. Marco Fornili, Dott.ssa Sara Ferraro, Dott.ssa Irma Convertino, Dott. Emiliano Cappello, Dott.
Marco Bonaso, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa*

DOMANDA

Le reazioni avverse che definiscono alterazioni dell'udito, del gusto e dell'olfatto per i farmaci antibiotici sono segnalate più frequentemente come "persistenti" rispetto ad altre reazioni avverse di questa classe di farmaci? Ci sono farmaci o sottoclassi di antibiotici per cui le alterazioni di udito, gusto e olfatto sono segnalate più frequentemente come "persistenti" rispetto alla intera classe degli antibiotici?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Un segnale è un'informazione che nasce da una o più fonti e suggerisce una nuova potenziale associazione causale o un nuovo aspetto di un'associazione nota fra un intervento (ad esempio l'esposizione a un farmaco) e evento (o un insieme di eventi), sia avversi sia benefici, che è giudicata sufficiente a giustificare un'azione di verifica [1].

Nel 2018, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha introdotto misure di minimizzazione del rischio per i fluorochinoloni, una classe di antibiotici sistemici, includendone il monitoraggio delle reazioni avverse sensoriali persistenti [2]. Le banche dati di segnalazione spontanea riportano con frequenza reazioni avverse gustative, olfattive e uditive con esiti non risolti, suggerendo la necessità di un'indagine più approfondita su questi eventi. In uno studio precedente [3], un'analisi descrittiva esplorativa condotta sul database EudraVigilance, abbiamo mostrato che per gli antimicrobici sistemici la frequenza delle sospette reazioni avverse gustative, olfattive e uditive con un esito non risolto era più alta rispetto a quella riportata per altri tipi di reazioni avverse agli stessi farmaci. Gli esiti non risolti di tali reazioni potrebbero anche essere indicativi di un disturbo potenzialmente persistente o addirittura irreversibile e dovrebbero essere valutati con cautela e attenzione. Tuttavia, data la loro natura

soggettiva, l'esito di mancata risoluzione associato a queste sospette reazioni avverse potrebbe talvolta essere spiegato da una difficoltà intrinseca nell'appurare un effettivo e reale miglioramento dell'evento da parte dei pazienti o dei loro medici. Proprio per questo motivo, si rende necessario studiare approcci metodologici specifici per queste peculiari reazioni avverse a farmaco, potenzialmente persistenti e meritevoli di attenzione.

Le sospette reazioni avverse di tipo gustativo olfattivo e uditivo, quando considerate collettivamente, saranno d'ora in poi identificate con l'appellativo "GOA" utilizzato nella pubblicazione di riferimento per questa scheda [4] al fine di evitare la ridondanza del citare le specifiche reazioni sensoriali oggetto della ricerca (Gustatory, Auditory and Olfactive).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA (METODI E RISULTATI)

Lo studio ha utilizzato la banca dati EudraVigilance per raccogliere e analizzare segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci antimicrobici della classe Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) J01 fino a febbraio 2019. Abbiamo classificato le reazioni avverse in "non-GOA" e "GOA". Le reazioni avverse ai farmaci sono state suddivise in tre gruppi in base all'esito: 1) definite, 2) persistenti/permanenti (non risolte) e 3) indeterminate.

Abbiamo eseguito varie analisi di disproporzionalità utilizzando la metodologia caso/non-caso, calcolando il Reporting Odds Ratio (ROR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95%.

Per rispondere alla prima domanda, abbiamo condotto l'Analisi 1 e per rispondere alla seconda domanda abbiamo condotto l'Analisi 2.

ANALISI 1

Nell'analisi 1, i gruppi di interesse erano le sospette reazioni avverse GOA, mentre il gruppo di riferimento includeva tutte le sospette reazioni avverse non-GOA. Abbiamo verificato se gli esiti persistenti/permanenti (casi) fossero riportati più frequentemente rispetto agli esiti non persistenti (non-casi) per le reazioni avverse GOA (*index*) piuttosto che per le reazioni avverse non-GOA (*reference*) nel dataset degli antibiotici J01. Il ROR è stato calcolato come misura di disproporzionalità attraverso un'analisi principale e due analisi di sensitività.

Nell'analisi principale, i casi includevano tutte le segnalazioni (associazioni farmaco-evento) con esiti persistenti/permanenti. I non-casi includevano segnalazioni con esiti non persistenti/permanenti (definiti e indeterminati). Le segnalazioni *index* erano quelle che includevano almeno una reazione di tipo GOA. Le segnalazioni di riferimento comprendevano tutte le segnalazioni prive di reazioni avverse GOA.

Il ROR è stato calcolato separatamente per ciascuna categoria di reazione avversa GOA, mantenendo tutte le coppie farmaco - evento non-GOA come gruppo *reference* (Tabella 1).

Per le due analisi di sensitività abbiamo modificato le definizioni di caso e non-caso per considerare i diversi scenari in cui gli esiti indeterminati potessero rientrare:

Analisi di sensitività 1: i casi includevano tutte le segnalazioni con un esito persistente/permanente o non determinato, mentre i non-casi comprendevano tutte le segnalazioni con un esito definito.

Analisi di sensitività 2: le reazioni avverse determinate sono state escluse dall'analisi: i casi sono stati definiti in base agli esiti persistenti/permanenti, mentre i non-casi sono stati identificati in base agli esiti definiti.

Tabella 1

Metodologia: definizione dei casi, non-casi, index e reference utilizzati per condurre l'Analisi 1 per tutti i farmaci appartenenti alla classe J01 e associati con sospette reazioni avverse a farmaco di tipo gustativo, olfattivo e uditivo e non — L'analisi 1 include l'analisi principale e due analisi di sensitività

Analisi 1	Casi	Non-casi	Index	Reference
<i>Analisi principale</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Indeterminate + Definite)	Reazioni avverse GOA	Reazioni avverse non-GOA
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Indeterminate + Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Indeterminate + Definite)		
<i>Analisi di sensitività 1</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Reazioni avverse GOA	Reazioni avverse non-GOA
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		
<i>Analisi di sensitività 2</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Reazioni avverse GOA	Reazioni avverse non-GOA
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		

GOA: "gustative, olfattive e uditive" (dall'acronimo utilizzato in fase di pubblicazione per "gustatory olfactory auditory").

Come riportato nella **Tabella 2**, il ROR calcolato ha mostrato che le reazioni avverse GOA avevano una probabilità significativamente maggiore di essere segnalate con un esito persistente/permanente rispetto alle reazioni non-GOA. In particolare, il ROR per le reazioni GOA nel *dataset* complessivo era pari a 2,15 (IC 95%: 1,85-2,48). Le due analisi di sensitività hanno confermato questi risultati.

Analisi di sensitività 1: includendo gli esiti indeterminati tra i casi, il ROR per le ADR GOA è risultato 1,92 (IC 95%: 1,65-2,23).

Analisi di sensitività 2: escludendo gli esiti indeterminati dall'analisi, il ROR per le ADR GOA è risultato 2,37 (IC 95%: 2,02-2,78).

Tabella 2

Analisi 1: Analisi principale. Risultati dell'analisi di disproporzionalità degli esiti persistenti/permanenti fra le sospette reazioni avverse gustative, olfattive e uditive (gruppi index) - I gruppi reference includono le reazioni avverse a farmaco non gustative, olfattive o uditive.

Gruppi <i>index</i> e <i>reference</i>		Casi	Non-casi	ROR (95% IC)
		Persistenti/Permanenti	Indeterminati + Definiti	
Reference	Sospette reazioni avverse Non-GOA	177.649	560.379 (269.889 + 290.490)	1
	Sospette reazioni avverse Gustative	1.740	2.051 (951 + 1.100)	2,68 (2,51-2,85)
Index	Sospette reazioni avverse Olfattive	828	502 (114 + 388)	5,20 (4,66-5,81)
	Sospette reazioni avverse Uditive	2.576	3,073 (966 + 2.107)	2,64 (2,51-2,79)

ANALISI 2

Per il secondo obiettivo, abbiamo condotto un'analisi di disproporzionalità utilizzando il sottogruppo delle reazioni GOA. I gruppi di interesse e di riferimento variavano in base ai sottogruppi di farmaci e classi di farmaci (seguendo la gerarchia ATC), in modo che ciascun farmaco e classe di farmaci fosse confrontato con gli altri (Tabella 3). Per il livello 5 della classe J01, sono stati analizzati solo i farmaci con almeno 300 reazioni avverse GOA in EudraVigilance. Abbiamo infine condotto due analisi di sensitività per ciascuna analisi, variando la definizione dei casi, analogamente a quanto effettuato per l'Analisi 1 (**Tabella 3**).

Tabella 3

Metodologia per la conduzione dell'Analisi 2, in cui vengono effettuate analisi di disproporzione per i soli farmaci con reazioni avverse di tipo gustativo, olfattivo, e uditivo - La tabella mostra la definizione dei casi, non-casi, index e reference utilizzati per condurre analisi di disproporzionalità per le reazioni avverse riportate per la terza-quarta e quinta classe ATC degli antibiotici sistemici (classe J01)

Analisi 2	Casi	Non-casi	Index	Reference				
3° livello ATC J01	<i>Analisi principale</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Indeterminate + Definite)	Ogni classe del 3° livello ATC J01 Esempio: J01M antibatterici chinolonici	Tutte le classi del 3° livello della J01, esclusa la classe di 3° livello scelta come indice			
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Indeterminate + Definite)					
	<i>Analisi di sensitività 1</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Indeterminate + Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)					
	<i>Analisi di sensitività 2</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)					
	4° livello ATC J01	<i>Analisi principale</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive			Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)	Ogni classe del 4° livello ATC J01 Esempio: J01MA fluorochinoloni	Tutte le classi del 4° livello della J01, esclusa la classe di 4° livello scelta come indice
			Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative			Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)		
<i>Analisi di sensitività 1</i>		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)					
<i>Analisi di sensitività 2</i>		Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)					
		Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)					

Tabella 3 (segue)

Metodologia per la conduzione dell'Analisi 2, in cui vengono effettuate analisi di disproporzione per i soli farmaci con reazioni avverse di tipo gustativo, olfattivo, e uditivo - La tabella mostra la definizione dei casi, non-casi, index e reference utilizzati per condurre analisi di disproporzionalità per le reazioni avverse riportate per la terza-quarta e quinta classe ATC degli antibiotici sistemici (classe J01)

Analisi 2	Casi	Non-casi	Index	Reference
<i>Analisi principale</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Indeterminate + Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Indeterminate + Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Indeterminate + Definite)		
5° livello ATC J01 (farmaci)	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative + Reazioni avverse indeterminate Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	Ogni farmaco della classe ATC J01	Tutti i farmaci della J01, escluso il farmaco scelto come indice
	<i>Analisi di sensitività 1</i> Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive + Reazioni avverse indeterminate Olfattive	Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive + Reazioni avverse indeterminate Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)	Esempio: levofloxacina	Esempio: tutti i farmaci della J01 ad esclusione della levofloxacina
	<i>Analisi di sensitività 2</i>	Reazioni avverse persistenti/permanenti Gustative	Reazioni avverse non-persistenti Gustative (Definite)	
Reazioni avverse persistenti/permanenti Olfattive		Reazioni avverse non-persistenti Olfattive (Definite)		
	Reazioni avverse persistenti/permanenti Uditive	Reazioni avverse non-persistenti Uditive (Definite)		

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical.

L'analisi 2 ha mostrato una disproporzionalità per le reazioni GOA persistenti/permanenti in alcune classi di farmaci e in alcuni specifici medicinali. Ovvero, abbiamo osservato un numero di casi di reazioni avverse gustative, olfattive e uditive persistenti o permanenti che eccede quelli che ci saremmo aspettati sulla base delle precedenti conoscenze.

Come riportato in **Tabella 4**, i possibili segnali sono emersi per:

- doxiciclina e reazioni avverse persistenti/permanenti sia gustative, olfattive e uditive
- azitromicina e reazioni avverse persistenti gustative
- claritromicina e reazioni avverse persistenti uditive
- levofloxacina e reazioni avverse persistenti gustative e olfattive
- moxifloxacina e reazioni avverse persistenti gustative

Le analisi di sensibilità hanno confermato questi risultati e hanno evidenziato ulteriori disproporzioni:

- amikacina e reazioni avverse persistenti uditive
- gentamicina e reazioni avverse persistenti uditive

Tabella 4

Analisi 2: analisi principale. In questa tabella, il reporting odds ratios (ROR) della frequenza di sospette reazioni avverse persistenti/permanenti di tipo gustativo, olfattivo e uditivo per i farmaci oggetto dell'analisi. I gruppi index e reference variavano in base al tipo di reazione avversa (gustativa, olfattiva o uditiva)

ATC 5° livello Farmaci	Gruppo <i>index</i>	Casi	Non-casi	ROR (95% IC)
		Persistenti/permanenti	Definite + Indeterminate	
J01AA02 doxiciclina	Gustativa	76	54 (19+35)	1,69 (1,18-2,41)**
	Olfattiva	46	12 (1+11)	2,4 (1,26-4,58)**
	Uditiva	82	65 (27+38)	1,52 (1,09-2,12)*
J01FA10 azitromicina	Gustativa	148	88 (36+52)	2,07 (1,58-2,72)***
	Olfattiva	137	66 (16+50)	1,31 (0,95-1,8)
	Uditiva	250	260 (87+173)	1,16 (0,97-1,4)
J01FA09 claritromicina	Gustativa	417	571 (284+287)	0,82 (0,71-0,95)
	Olfattiva	143	84 (24+60)	1,04 (0,77-1,4)
	Uditiva	243	226 (99+127)	1,31 (1,09-1,59)**
J01FF01 clindamicina	Gustativa	103	156 (83+73)	0,76 (0,59-0,99)
	Olfattiva	12	9 (2+7)	0,81 (0,34-1,93)
	Uditiva	22	40 (17+23)	0,65 (0,39-1,1)
J01GB06 amikacina	Gustativa	2	0	ND
	Olfattiva	0	0	ND
	Uditiva	150	208 (21+187)	0,85 (0,69-1,06)
J01GB03 Gentamicina	Gustativa	4	2 (0+2)	ND
	Olfattiva	2	2 (0+2)	ND
	Uditiva	219	307 (32+275)	0,84 (0,7-1)
J01MA02 ciprofloxacina	Gustativa	78	99 (39+60)	0,93 (0,68-1,25)
	Olfattiva	39	39 (7+32)	0,59 (0,37-0,93)
	Uditiva	296	329 (100+229)	1,08 (0,92-1,28)
J01MA12 levofloxacina	Gustativa	136	104 (44+60)	1,59 (1,22-2,07)***
	Olfattiva	104	35 (6+29)	1,92 (1,28-2,86)**
	Uditiva	147	193 (65+128)	0,9 (0,72-1,13)
J01MA14 moxifloxacina	Gustativa	128	114 (54+60)	1,35 (1,04-1,75)*
	Olfattiva	107	76 (27+49)	0,83 (0,61-1,14)
	Uditiva	128	167 (63+104)	0,91 (0,72-1,15)
J01XA01 vancomicina	Gustativa	2	16 (5+11)	ND
	Olfattiva	0	0	ND
	Uditiva	147	145 (45+100)	1,22 (0,97-1,55)
J01XD01 metronidazolo	Gustativa	169	174 (98+76)	1,16 (0,93-1,45)
	Olfattiva	10	5 (5+0)	1,22 (0,41-3,58)
	Uditiva	86	79 (36+43)	1,31 (0,96-1,78)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; IC: intervallo di confidenza; ND: non disponibile; ROR: Reporting Odds Ratio

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Lesospettereazioni gustative,olfattiveeuditivevengono frequentemente segnalate con esiti non risolti per l'intera classe gli antibiotici sistemici, e ciò può essere probabilmente interpretato come una difficoltà oggettiva nel valutare un miglioramento dei sintomi da parte del paziente, e probabilmente si verifica anche per altre classi di farmaci. Questa frequenza elevata di eventi non risolti può essere utilizzata come standard per evidenziare frequenze anomale per i singoli farmaci appartenenti alla stessa classe. In questa situazione, una frequenza di segnalazioni significativamente più alta per farmaci specifici non può essere spiegata solo con la difficoltà nell'apprezzare un miglioramento e pertanto rappresenta un potenziale segnale da indagare in studi appropriati. Il nostro approccio di disproporzionalità ha rilevato segnali potenziali di reazioni avverse gustative, olfattive e uditive persistenti/permanenti per doxiciclina, azitromicina, claritromicina, amikacina, gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Tuttavia, la possibilità che alcune di queste reazioni siano persistenti è descritta e attesa solo per gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Si tratta di eventi inattesi in tutti gli altri casi. Considerato l'impatto sulla qualità di vita di eventi di questo tipo, ulteriori indagini sono necessarie per verificare che ci sia un rischio effettivo e, nel caso sia confermato, valutare misure di minimizzazione del rischio stesso.

Riferimenti bibliografici

- [1] Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32:99–110.
- [2] EMA—European Medicines Agency. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system. 2006. [http:// www. emea. europa. eu](http://www.emea.europa.eu). Accessed 9 Jan 2023.
- [3] Ferraro S, Convertino I, Leonardi L, et al. Unresolved gustatory, olfactory and auditory adverse drug reactions to antibiotic drugs: a survey of spontaneous reporting to EudraVigilance. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:1245–53.
- [4] Ferraro S, Cappello E, Fornili M, Convertino I, Bonaso M, Lucenteforte E, Tuccori M. Signals of Possibly Persistent Gustatory, Olfactory and Auditory Adverse Drug Reactions to Antibiotic Drugs: A Disproportionality Analysis Using the EudraVigilance Database. *Drug Saf.* 2024 Nov 8. doi: 10.1007/s40264-024-01491-9. Epub ahead of print. PMID: 39514152.

EMISSIONI DI GAS CLIMALTERANTI ASSOCIATE ALL'IMPIEGO DI ANESTETICI ALOGENATI: UN'ANALISI BASATA SUI DATI FARMACEUTICI ITALIANI E DI ALTRE NAZIONI EUROPEE

Marta Caviglia^{1,2}, Arealuna Ucciero³, Aurora Di Filippo⁴, Francesco Trotta⁴, Francesco Barone-Adesi^{1,2}

¹ Crimedim-Center for Research and Training in Disaster Medicine, Humanitarian Aid and Global Health, Università del Piemonte orientale, Novara

² Dipartimento di Medicina traslazionale, Università del Piemonte orientale, Novara

³ Farmacia ospedaliera, AOU Maggiore della Carità di Novara

⁴ Agenzia italiana del Farmaco (AIFA), Roma

⁵ Dipartimento per lo Sviluppo sostenibile e la transizione ecologica, Università del Piemonte orientale, Novara

DOMANDA

Quale è la quantità di emissioni di gas climalteranti che è causata dall'utilizzo di anestetici alogenati? Come si posiziona l'Italia rispetto ad altre nazioni europee? Questa quota differisce nelle diverse regioni italiane?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Negli ultimi anni, diversi studi scientifici hanno mostrato come il settore della salute sia responsabile di una quota non indifferente delle emissioni di gas climalteranti, stimata a livello globale attorno al 4-5%, ma che raggiunge valori vicini al 10% in alcuni paesi come gli Stati Uniti d'America. Per contestualizzare questa cifra, basti considerare che è più alta della quota di emissioni attribuite all'aviazione civile mondiale. Circa un quarto delle emissioni attribuite al sistema sanitario è associato al consumo di farmaci e diversi autori hanno recentemente sottolineato il ruolo svolto dagli anestetici volatili [1]. Questi farmaci non vengono quasi per nulla metabolizzati durante la sedazione e sono in seguito rilasciati nell'atmosfera, dove tendono ad accumularsi, agendo come potenti gas climalteranti. In particolare, le due varietà di agenti alogenati più utilizzate nei paesi ad alto reddito (sevoflurano e desflurano) hanno indicazioni cliniche simili ma un potenziale di riscaldamento globale (global warming potential - Gwp) molto diverso (130 e 2540, rispettivamente) [2]. Per questo motivo, nel 2022 la World Federation of Societies of Anaesthesiologists ha pubblicato delle linee guida dove si incoraggia, ove possibile, la sostituzione del desflurano con il sevoflurano o l'utilizzo di tecniche anestetiche intravenose [3]. Nel 2023 e 2024, Scozia e Inghilterra hanno rispettivamente bandito l'uso del desflurano. Inoltre, l'anno

scorso la Commissione Europea ha deciso di imporre pesanti limitazioni all'uso di questo anestetico a partire dal 2026 [4]. Nonostante la grande attenzione che l'uso degli anestetici ha acquisito nell'ambito della sostenibilità dei sistemi sanitari, stime dirette del loro impatto ambientale esistono solo per pochissimi paesi e non sono mai stati pubblicati dei confronti. Obiettivo dello studio è quello di colmare questa lacuna conoscitiva.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo utilizzato i dati di consumo dei più importanti anestetici alogenati (desflurano, isoflurano, sevoflurano) di alcune nazioni europee (Danimarca, Estonia, Inghilterra, Irlanda, Islanda, Italia, Lettonia, Portogallo, Repubblica Ceca, Scozia, Slovenia) durante il periodo 2016-2023. I dati sono stati forniti dalle Agenzie del Farmaco o estratti da articoli precedentemente pubblicati [5-6]. Abbiamo poi calcolato le emissioni di gas climalteranti associate al loro uso utilizzando i valori di GWP riportati nella recente revisione della letteratura di Sulbaek Andersen [2]. Se i dati di consumo erano originariamente espressi in litri, abbiamo utilizzato i seguenti coefficienti di conversione per ottenere la quantità espressa in chilogrammi: 1,47 per il desflurano; 1,50 per l'isoflurano; 1,52 per il sevoflurano. Abbiamo poi utilizzato i dati demografici della World Bank e dell'ISTAT (per le analisi a livello regionale in Italia) per esprimere i risultati come chilogrammi di CO₂ equivalenti (CO₂e) per abitante, in modo da rendere possibile i confronti tra popolazioni di dimensioni diverse. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software Stata (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX, USA: StataCorp LLC).

I dati mostrano che in alcune nazioni (Danimarca, Estonia, Islanda, Lettonia e Slovenia) le emissioni di gas climalteranti associate all'uso di anestetici alogenati si sono mantenute molto basse nel corso del periodo studiato, con valori costantemente inferiori a 0,5 Kg di CO₂e per abitante [7]. Al contrario, i livelli di emissioni erano molto alti in Scozia fino al 2017, fino a quando non sono state introdotte direttive per la riduzione dell'uso del desflurano. Negli anni successivi si è assistito ad una riduzione delle emissioni di più dell'80%, fino ad arrivare anche in questo caso a valori inferiori a 0,5 Kg di CO₂e per abitante. I dati disponibili per Inghilterra e l'Irlanda sono limitati ad un solo anno, quindi è impossibile studiare i loro trend. Però, considerando che hanno applicato gli stessi interventi della Scozia, è plausibile pensare che queste tre nazioni stiano seguendo una traiettoria simile. Purtroppo, simili riduzioni delle emissioni non sono presenti in tutte le nazioni studiate. Italia, Portogallo e Repubblica Ceca hanno mostrato andamenti nel tempo stazionari o addirittura in aumento [7]. In Italia, il desflurano contribuisce al 90% di tutte le emissioni di gas climalteranti associate all'uso di anestetici alogenati. Inoltre,

un'analisi a livello regionale mostra la presenza di una enorme eterogeneità tra le diverse aree. Mentre i risultati per alcune regioni erano simili a quelli dei paesi nordici, in altre i valori delle emissioni erano più di 20 volte maggiori [8]. Ciò, ovviamente, non ha alcuna giustificazione dal punto di vista clinico-assistenziale e sottolinea ancora una volta come ci siano dei notevoli margini di miglioramento in questo ambito.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

La quantità di emissioni di gas climalteranti che è causata dall'utilizzo di anestetici alogenati varia notevolmente nelle nazioni studiate, da meno di 0,5 Kg di CO₂e per abitante a più di 2 Kg di CO₂e per abitante. L'Italia è una delle nazioni con i valori di emissioni più alti, attorno a 1,5 Kg di CO₂e. Vi è inoltre una notevolissima variabilità regionale, di oltre 20 volte. Questi risultati suggeriscono che in diverse nazioni, e in particolare in Italia, le raccomandazioni per una graduale eliminazione del desflurano dalla pratica clinica non sono ancora seguite in maniera diffusa. Mentre alcuni ospedali hanno già volontariamente iniziato un processo di graduale decommissioning del desflurano, la normativa europea richiede ora che questa attività venga ampliata a tutto il sistema sanitario.

Figura 1
Emissioni di gas climalteranti associati all'uso di anestetici alogenati in diverse nazioni europee

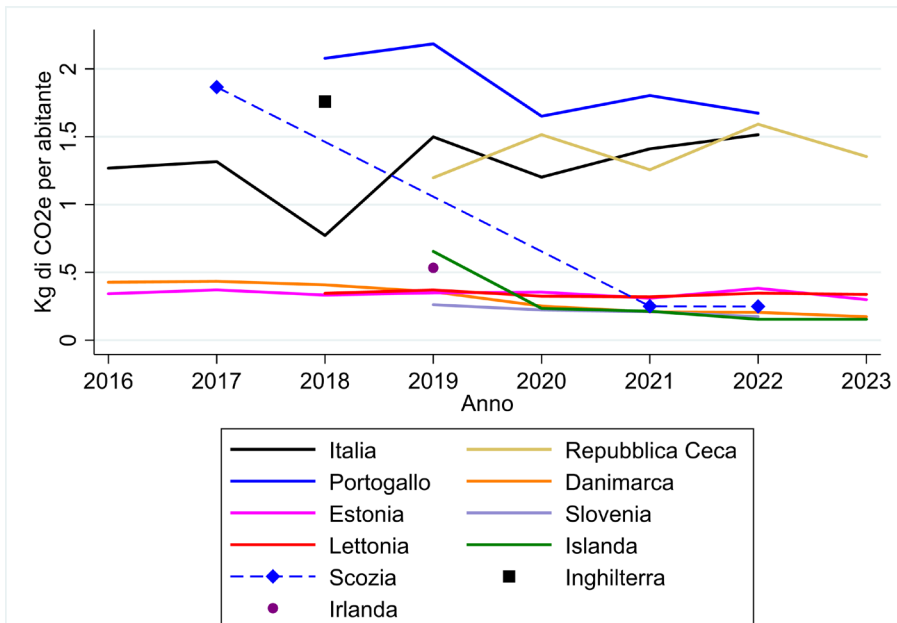
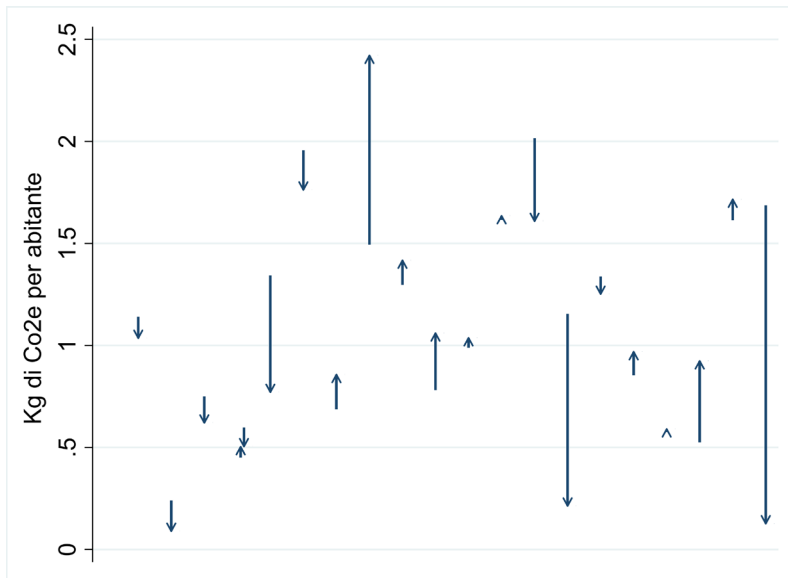


Figura 2
Cambiamenti delle emissioni associate all'uso di alogenati dal 2016 al 2022 nelle diverse regioni italiane



Bibliografia

- [1] Adeyeye E, New BJM, Chen F, Kulkarni S, Fisk M, Coleman JJ. Sustainable medicines use in clinical practice: A clinical pharmacological view on eco-pharmaco-stewardship. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jul;88(7):3023-3029. doi:10.1111/bcp.15140.
- [2] Sulbaek Andersen MP, Nielsen OJ, Sherman JD. Assessing the potential climate impact of anaesthetic gases. *Lancet Planet Health.* 2023 Jul;7(7):e622-e629. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00084-0.
- [3] White SM, Shelton CL, Gelb AW, Lawson C, McGain F, Muret J, Sherman JD; representing the World Federation of Societies of Anaesthesiologists Global Working Group on Environmental Sustainability in Anaesthesia. Principles of environmentally-sustainable anaesthesia: a global consensus statement from the World Federation of Societies of Anaesthesiologists. *Anaesthesia.* 2022 Feb;77(2):201-212. doi: 10.1111/anae.15598.

- [4] European Commission 2024. Regulation (EU) 2024/573 of the European Parliament and of the Council of 7 February 2024 on fluorinated greenhouse gases, amending Directive (EU) 2019/1937 and repealing Regulation (EU) No 517/2014. Accessed April 2024. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32024R0573>
- [5] Hu X, Pierce J, Taylor T, Morrissey K. The carbon footprint of general anaesthetics: a case study in the UK. *Resour Conserv Recycl* 2021; 167: 105411. doi:10.1016/j.resconrec.2021.105411
- [6] Keady T, Nordrum OL, Duffy O, Cummins T, Wall V, Ó'Cróinín D, Lyons B. Annual greenhouse gas emissions from inhaled anaesthetic agents in the Republic of Ireland. *Br J Anaesth*. 2023 Jan;130(1):e13-e16. doi: 10.1016/j.bja.2022.09.019.
- [7] Caviglia M, Ucciero A, Di Filippo A, Trotta F, McTaggart S, Barone-Adesi F. Greenhouse gas emissions associated with halogenated anaesthetics: the current European landscape. *Br J Anaesth*. 2024 Dec;133(6):1492-1494. doi: 10.1016/j.bja.2024.03.037.
- [8] Caviglia M, Ucciero A, Di Filippo A, Trotta F, Barone-Adesi F. Use of halogenated anaesthetics in Italy and their associated carbon footprint: a country-wide study. *Anaesthesia*. 2024 Jan;79(1):96-97. doi: 10.1111/anae.16140.

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

Olga Paoletti, Anna Girardi – ARS Toscana, Firenze

DOMANDA

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

CONTESTO DELLA DOMANDA

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

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

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

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

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

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

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

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

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

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

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

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

SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE E DESCRIZIONE DELLE UTILIZZATRICI

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

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

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

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

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

Tabella 1

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

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

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

IQR: intervallo interquartile; ds: deviazione standard.

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

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

IQR: intervallo interquartile; ds: deviazione standard.

PATTERN DI UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

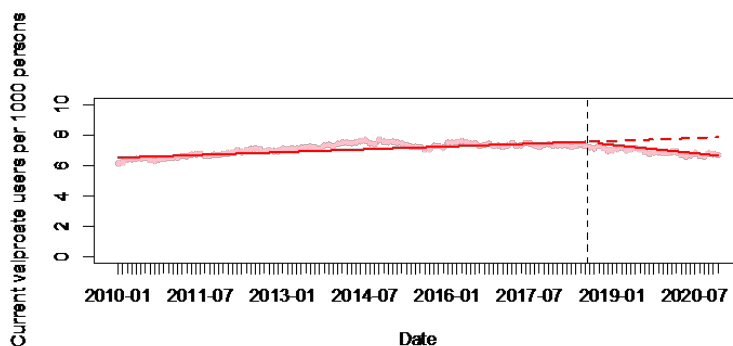
in VID. Inoltre, per tutte le fonti di dato considerate, la prescrizione/dispensazione su base mensile è lievemente aumentata durante il periodo di studio, ad eccezione di BIFAP.

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

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

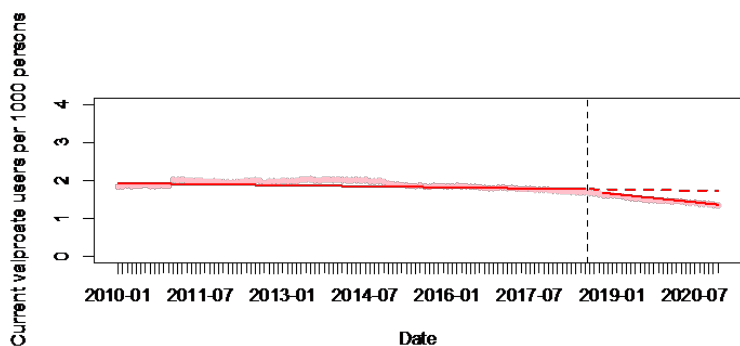
Figura 1a
Modifiche del livello e del trend dei tassi di prevalenza di utilizzo dei medicinali contenenti valproato, secondo l'analisi delle serie storiche interrotte in ARS, BIFAP, PHARMO e CPRD. (in DNR non è stato possibile condurre l'analisi a causa della mancanza di sufficiente periodo di osservazione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

a. ARS, Italia



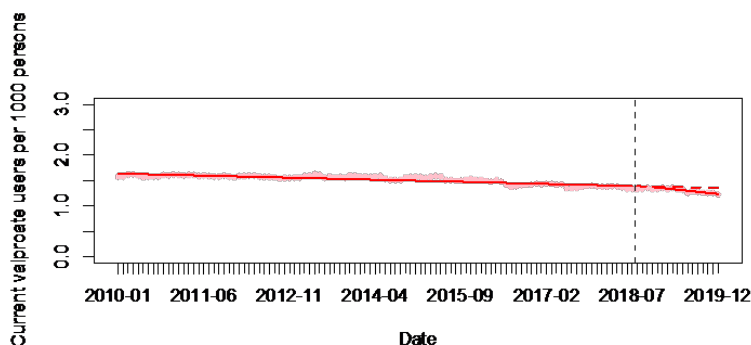
Modifica del livello: -0,027 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,879$
Modifica del trend: -0,040 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,002^*$

b. BIFAP, Spagna



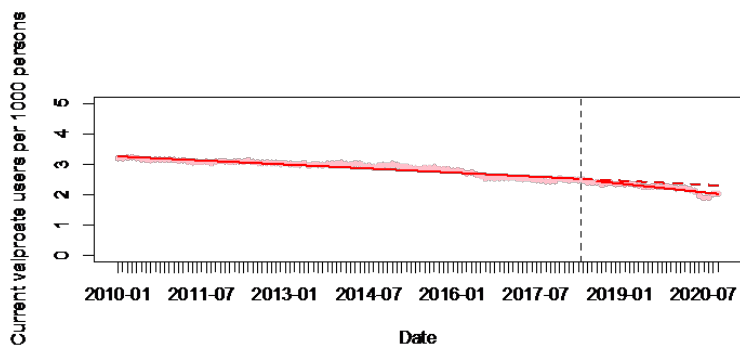
Modifica del livello: -0,048 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,299$
 Modifica del trend: 0,011 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,008^*$

c. PHARMO, Olanda



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

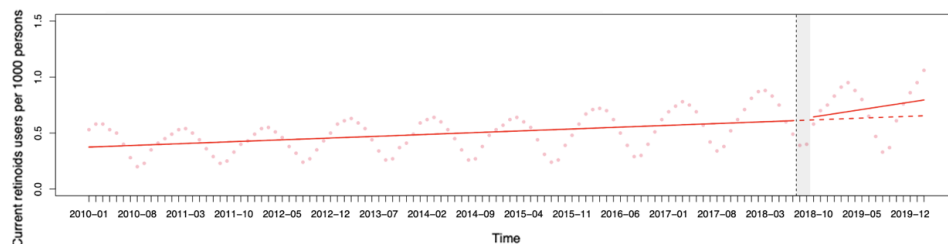
e. CPRD, Regno Unito



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

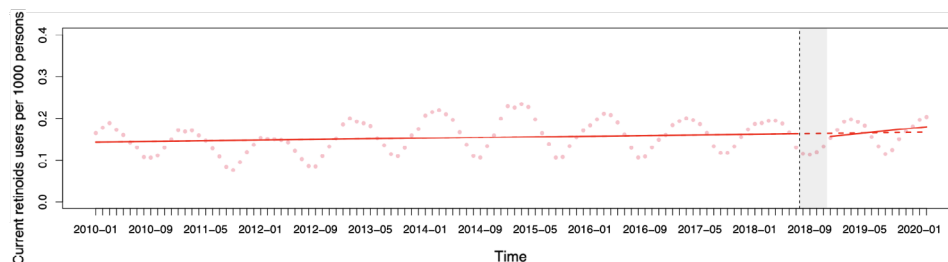
Figura 1b
Modifiche del livello e del trend dei tassi di prevalenza di utilizzo di retinoidi orali secondo l'analisi delle serie storiche interrotte in ARS, BIFAP, PHARMO, Caserta e VID (in DNR non è stato possibile condurre l'analisi a causa della mancanza di sufficiente periodo di osservazione dopo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

a. ARS, Italia



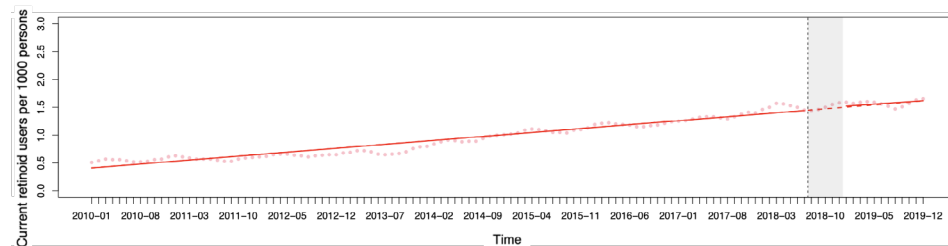
Modifica del livello: -0,019 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,82$
 Modifica del trend: -0,007 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,30$

b. BIFAP, Spagna



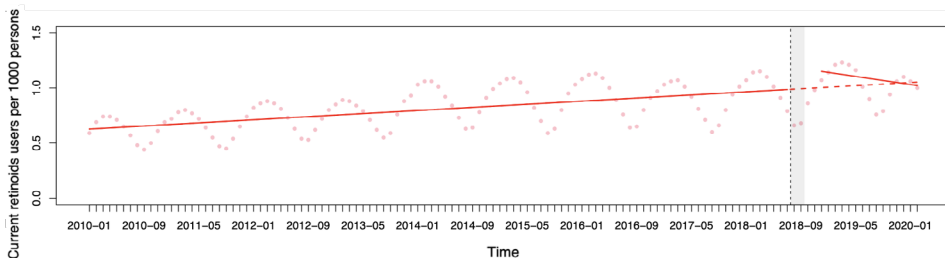
Modifica del livello: -0,016 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,57$
 Modifica del trend: 0,001 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,70$

c. PHARMO, Olanda



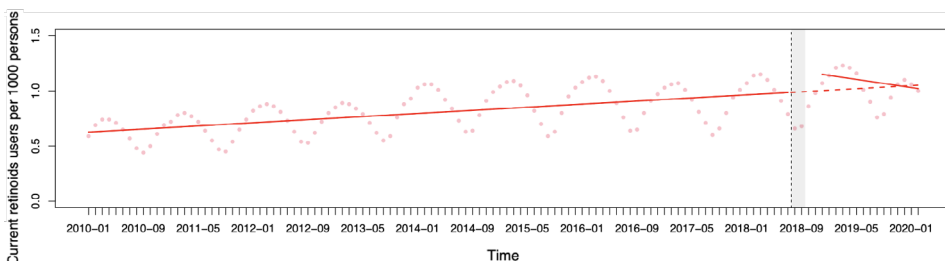
Modifica del livello: 0,02 utilizzatrici/1000 donne, $p=0,73$
 Modifica del trend: -0,001 utilizzatrici /1000 donne, $p=0,79$

d. Caserta, Italia



Modifica del livello: 0,043 utilizzatrici/1000 donne, p=0,65
 Modifica del trend: 0,013 utilizzatrici /1000 donne, p=0,08

e. VID, Spagna



Modifica del livello: 0,160 utilizzatrici/1000 donne, p=0,26
 Modifica del trend: -0,012 utilizzatrici /1000 donne, p=0,23

INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO E PASSAGGIO A MEDICINALI ALTERNATIVI

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

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

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

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

GRAVIDANZA E TRATTAMENTO CON VALPROATO O RETINOIDI ORALI

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

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

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

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

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

Tabella 2
Concomitanti eventi gravidanza ed esposizione a valproato (A) e retinoidi orali (B), stratificati per approccio analitico utilizzato e periodo pre- e post-intervento

A)

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

* Cut-off: 01 agosto 2018; † il numero di utilizzatrici prevalenti, utilizzato come denominatore nel calcolo dei tassi, è la somma delle persone esposte ogni mese; # per 1000 utilizzatrici
 Analisi non condotta in DNR a causa dei limitati dati post-intervento disponibili

B)

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

* Cut-off: 01 agosto 2018; † il numero di utilizzatrici prevalenti, utilizzato come denominatore nel calcolo dei tassi, è la somma delle persone esposte ogni mese; # per 1000 utilizzatrici
 Analisi non condotta in DNR a causa dei limitati dati post-intervento disponibili

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

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

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

*Tassi per 1000 utenti, i numeratori includono solo le gravidanze classificate come verdi (data di fine e inizio registrate, o gialle: data di inizio imputata e data di fine registrata)

† Utilizzatori prevalenti di retinoidi orali

& Impatto calcolato come $100 \times ((\text{tasso di prevalenza dell'analisi di sensibilità} / \text{tasso di prevalenza dell'analisi principale}) - 1)$

RISPOSTA ALLA DOMANDA

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

UTILIZZO DI FARMACI IN GRAVIDANZA PRIMA E DOPO L'INFEZIONE DA COVID-19 NELLA POPOLAZIONE EUROPEA

Olga Paoletti, Giulia Hyeraci – ARS Toscana, Firenze

DOMANDA

Qual è stato l'impatto della diagnosi di COVID-19 sul consumo di farmaci tra le donne in gravidanza?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La pandemia da COVID-19 ha avuto un profondo impatto sulla salute globale sollevando particolari preoccupazioni in merito al trattamento delle donne in gravidanza infettate dal virus [1]. L'uso di farmaci durante la gravidanza rappresenta notoriamente una questione delicata, che richiede un'attenta valutazione del bilancio tra benefici terapeutici e potenziali danni per la madre e il feto [2]. Durante la gestazione, le modificazioni fisiologiche del sistema immunitario possono aumentare la vulnerabilità delle donne a infezioni gravi, tra cui il COVID-19. Numerosi studi, infatti, hanno evidenziato che le donne in gravidanza infettate dal virus presentano un rischio maggiore di sviluppare forme severe di malattia con una maggiore probabilità di ricovero in terapia intensiva, necessità di un supporto ventilatorio e, nei casi più gravi, esiti fatali, rispetto a donne con profilo di età e rischio simili [3].

Sin dalle prime fasi della pandemia, è emersa con chiarezza la necessità di rivedere e riorganizzare i percorsi di assistenza per le donne in gravidanza. Tuttavia, nei primi mesi, le evidenze scientifiche disponibili erano limitate e spesso discordanti. Di conseguenza, le donne incinte sono state trattate seguendo protocolli simili a quelli della popolazione generale, con particolare attenzione al monitoraggio dei sintomi di insufficienza respiratoria e al rischio trombotico. A tal proposito, sono stati raccomandati rispettivamente i corticosteroidi e la terapia antitrombotica, quest'ultima già indicata nelle linee guida per le donne in gravidanza a rischio di eventi trombotici, indipendentemente dall'infezione da SARS-CoV-2. Per quanto riguarda gli antivirali, invece, il loro utilizzo è stato suggerito solo nei casi più gravi, con estrema cautela a causa della scarsità di dati sulla loro sicurezza in gravidanza [4-5].

Per far fronte a questa carenza di informazioni, l'Agenzia Europea del farmaco (EMA) ha deciso nel 2020 di finanziare il progetto COVID-19 infectiOn aNd

medicines IN preGNancy (CONSIGN), con l'obiettivo di analizzare dati provenienti da diverse fonti sanitarie europee, al fine di generare evidenze sull'uso dei farmaci in gravidanza, sia nelle donne affette da COVID-19 sia in quelle sane, [6]. Grazie a questa iniziativa, l'EMA e le altre autorità regolatorie hanno potuto accedere a informazioni fondamentali sugli effetti dei farmaci per il COVID-19 sulla salute materno-fetale facilitando così una valutazione accurata dell'adeguatezza dell'uso dei farmaci in gravidanza e l'eventuale necessità di misure volte a ridurre i rischi associati.

Il progetto CONSIGN nasce dalla collaborazione di oltre trenta ricercatori internazionali e dell'analisi di nove fonti di dati sanitari da otto paesi europei: Regno Unito, Spagna, Francia, Germania, Danimarca, Italia, Norvegia e Svezia. Tali dati provengono da fonti eterogenee, tra cui banche dati elettroniche della medicina generale, amministrativo-sanitarie o talvolta in grado di integrare informazioni contenute in registri elettronici di diversa natura. Il progetto CONSIGN comprende tre diversi obiettivi: 1) stimare la prevalenza d'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza affette da COVID-19, 2) confrontare la prevalenza dell'uso di farmaci tra le donne in gravidanza affette da COVID-19 con quella delle donne in gravidanza senza COVID-19 e 3) confrontare la prevalenza d'uso dei farmaci tra le donne in gravidanza con COVID-19 e le donne in età riproduttiva non in gravidanza con COVID-19. In questa scheda ci concentreremo sul primo obiettivo e presenteremo i risultati generati attraverso l'utilizzo dei dati sanitari provenienti da cinque degli otto paesi europei partecipanti al progetto. Il protocollo di studio è stato registrato nel registro pubblico EU PAS (numero di registrazione: EUPAS39438) [7]. Il rapporto finale dello studio è disponibile sulla piattaforma pubblica Zenodo [8].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Nell'ambito del progetto CONSIGN, è stato condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo sul consumo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza COVID-19 utilizzando dati provenienti da quattro regioni e due nazioni Europee: regione di Valencia e Aragona - Spagna; Francia; Norvegia; Toscana - Italia; e Galles - Regno Unito. Le fonti di dato includono banche dati amministrative contenenti informazioni su ricoveri, visite ambulatoriali, dispensazioni da farmacie territoriali e ospedaliere o prescrizioni mediche, accessi al pronto soccorso, gravidanze, test COVID-19, assistenza primaria e registri di nascita dall'inizio del 2019 alla fine del 2021. Maggiori dettagli sulle fonti di dati utilizzate sono disponibili in appendice (tabelle 2s, 3s e 4s). Tutte le fonti di dato sono state convertite nel Common Data Model di ConcePTION [9].

Selezione della popolazione e identificazione dei casi di COVID-19

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 più di una gravidanza e più di un trimestre purché quest'ultimo si concludesse dopo l'1 marzo 2020 e prima del 31 dicembre 2021, data di fine disponibilità dei dati al momento dello studio. Le donne con meno di un anno di osservazione nella banca dati prima dell'inizio della gravidanza sono state escluse dallo studio. 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. Brevemente, l'algoritmo identifica inizialmente tutti i record correlabili ad una gravidanza, in corso o appena terminata alla data del record, presenti nelle fonti di dati amministrativi, tra cui schede di dimissione ospedaliera, certificati di assistenza al parto, registri di aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza, nonché prestazioni erogate nei consultori. Tutti i record così identificati vengono classificati in base alla presenza della data di inizio e fine gravidanza, assegnando la qualità più alta ai record con entrambe le date. Se mancanti, queste date vengono imputate dall'algoritmo sulla base di criteri prestabiliti. Successivamente, i record di una stessa donna vengono raggruppati e, se necessario, separati in diversi episodi di gravidanza. Per ciascun episodio di gravidanza vengono definiti inizio, fine e tipo di fine riconciliando le informazioni disponibili secondo la qualità dei record. L'algoritmo si avvale anche di un modello predittivo per migliorare l'imputazione della data di inizio gravidanza in fonti di dato prive di accesso al registro di nascita e quindi di record di alta qualità (i.e., record con data di inizio e di fine gravidanza). Tutti gli episodi di gravidanza così generati includono quindi una data di inizio, una di fine, un tipo di fine, e una qualità che corrisponde a quella più alta tra i record che la compongono [10].

Le analisi sono state condotte a livello di trimestri di gravidanza, data la loro rilevanza per la prescrizione e l'uso dei farmaci. Ogni donna poteva partecipare allo studio fornendo dati relativi a una o più gravidanze e a uno o più trimestri, a condizione che questi ultimi coincidessero, anche solo in parte, con il periodo della pandemia. Per determinare i trimestri di gravidanza è stata usata la definizione dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sulla base dell'occorrenza del primo giorno stimato dell'ultimo ciclo mestruale (LMP - last menstrual period) [11]:

- 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.

Sono state identificate le donne positive ad un test o a cui è stato diagnosticato il COVID-19 durante la gravidanza attraverso sistemi di sorveglianza o registri contenenti codici diagnostici e/o risultati di test laboratoristiche. L'unica eccezione è la Francia, dove sono stati utilizzati i dati provenienti dalle cartelle cliniche di dimissione ospedaliera. In particolare i dati francesi rappresentano un campione del 10% della popolazione francese, da cui sono state estratte donne incinte con un ricovero ospedaliero per COVID-19. Ulteriori dettagli sulle banche dati utilizzate per identificare test o diagnosi di COVID-19 sono disponibili nella tabella 4s.

La severità del COVID-19 è stata classificata in base al fatto che la donna fosse stata ricoverata o meno in ospedale con diagnosi di COVID-19. Non è stato possibile raffinare ulteriormente questa definizione, poiché informazioni sul ricovero in terapia intensiva o ricorso al supporto respiratorio non erano note in molte fonti di dati. Un ricovero in ospedale con COVID-19 è stato definito come qualsiasi registrazione di un test COVID-19 positivo (PCR o test antigenico) o diagnosi di COVID-19 in qualunque posizione nei campi diagnostici (i.e. primario o secondari) presenti nelle cartelle cliniche ospedaliere, entro quattro settimane dal test/diagnosi iniziale positiva per COVID-19. Se il test positivo o la diagnosi fossero stati registrati nei due giorni successivi o precedenti alla data del parto, il ricovero non è stato considerato correlato all'infezione da COVID-19, poiché probabilmente attribuibile al parto stesso.

Sono state incluse in tutto 294.126 gravidanze, di cui 8.943 (3,0%) positive o con diagnosi di COVID-19 durante la gravidanza. La proporzione di gravidanze con COVID-19 variava dall'1,2% in Norvegia al 5,6% in Aragona, Spagna. Anche la distribuzione delle diagnosi di COVID-19 nei trimestri di gravidanza differiva da regione a regione. In Francia, la maggior parte delle infezioni si è verificata nel terzo trimestre (90,7%) con una settimana gestazionale mediana (GW) alla diagnosi pari a 40. È possibile ipotizzare che tale percentuale rifletta gli accessi in ospedale di donne in gravidanza per motivi legati al parto, in occasione dei quali i protocolli ospedalieri prevedevano l'esecuzione di un test per il COVID-19.

Senza raggiungere la percentuale osservata in Francia del 90%, anche in Aragona - Spagna, Norvegia e Toscana - Italia è stata registrata una percentuale più elevata di diagnosi di COVID-19 nel terzo trimestre di gravidanza. Nella regione spagnola di Valencia e in Galles le diagnosi sono risultate invece più equamente distribuite nei tre trimestri di gravidanza (**Tabella 1**).

Tabella 1
Descrizione della coorte di gravidanze nelle sei fonti di dato amministrative

Regione/nazione	Fonte di dato	Data Expert and Access Provider (DEAP)	Gravidanze totali (N)	Test COVID-19 positivi/diagnosi in gravidanza (N (%))	Diagnosi 1° trimestre (N (%))	Diagnosi 2° trimestre (N (%))	Diagnosi 3° trimestre (N (%))	Settimana gestazionale media alla diagnosi di COVID-19
Aragona, Spagna	PRECOVID-Study and EpiChron Cohort	IACS	15,847	892 (5.6)	190 (21.3)	266 (29.8)	436 (48.9)	27
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS) ^a	BPE	45,125	1,069 (2.4)	7 (0.7)	92 (8.6)	970 (90.7)	40
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	87,038	1,071 (1.2)	230 (21.5)	398 (37.2)	443 (41.4)	25
Toscana, Italia	ARS database	ARS	41,415	992 (2.4)	207 (20.9)	277 (27.9)	508 (51.2)	29
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database	FISABIO-HSRU	58,379	2,978 (5.1)	941 (31.6)	856 (28.7)	1,181 (39.7)	23
Galles	SAIL database	SWANSEA	46,322	1,941 (4.2)	576 (29.7)	638 (32.9)	727 (37.5)	22
Totale			294,126	8,943 (3.0)	2,151 (24.1)	2,527 (28.3)	4,265 (47.7)	

Abbreviazioni: ARS = Agenzia regionale di Sanità della Toscana; BPE = Bordeaux PharmacoEpi platform; FISABIO-HSRU = Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region - Health Services Research Unit; IACS = Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; SAIL = Secure Anonymised Information Linkage; SNDS = Système National des Données de Santé; SWANSEA = Swansea University; UiO = University of Oslo; VID = Valencia Integrated Database

^aConsiderati i criteri di inclusione molto ampi, è stato utilizzato un campione rappresentativo di 1/10 dell'intero SNDS.

Pattern di utilizzo

Sono stati esaminati i pattern di utilizzo di alcuni gruppi di farmaci, di particolare rilevanza per il COVID-19, selezionati sulla base di discussioni all'interno del gruppo di ricerca e di linee guida dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e del National Institutes of Health (NIH) [12,13]. In questa scheda verranno presentati i risultati sulle seguenti classi di farmaci, raggruppate secondo la classificazione ATC (II° livello): antitrombotici (B01), corticosteroidi per uso sistemico (H02), antibiotici per uso sistemico (J01), antivirali per uso sistemico (J05). Il consumo dei farmaci è stato calcolato sulla base dei dati delle dispensazioni delle farmacie territoriali per la Norvegia, le regioni spagnole di Aragona e Valencia, e la Toscana. A queste sono state aggiunte le dispensazioni delle farmacie ospedaliere per uso ambulatoriale in Francia, mentre in Galles sono stati utilizzati i dati delle prescrizioni dei medici di medicina generale. Per ciascun record è stato assunto che il giorno di dispensazione corrispondesse al giorno di inizio dell'utilizzo del farmaco stesso. È stato inoltre

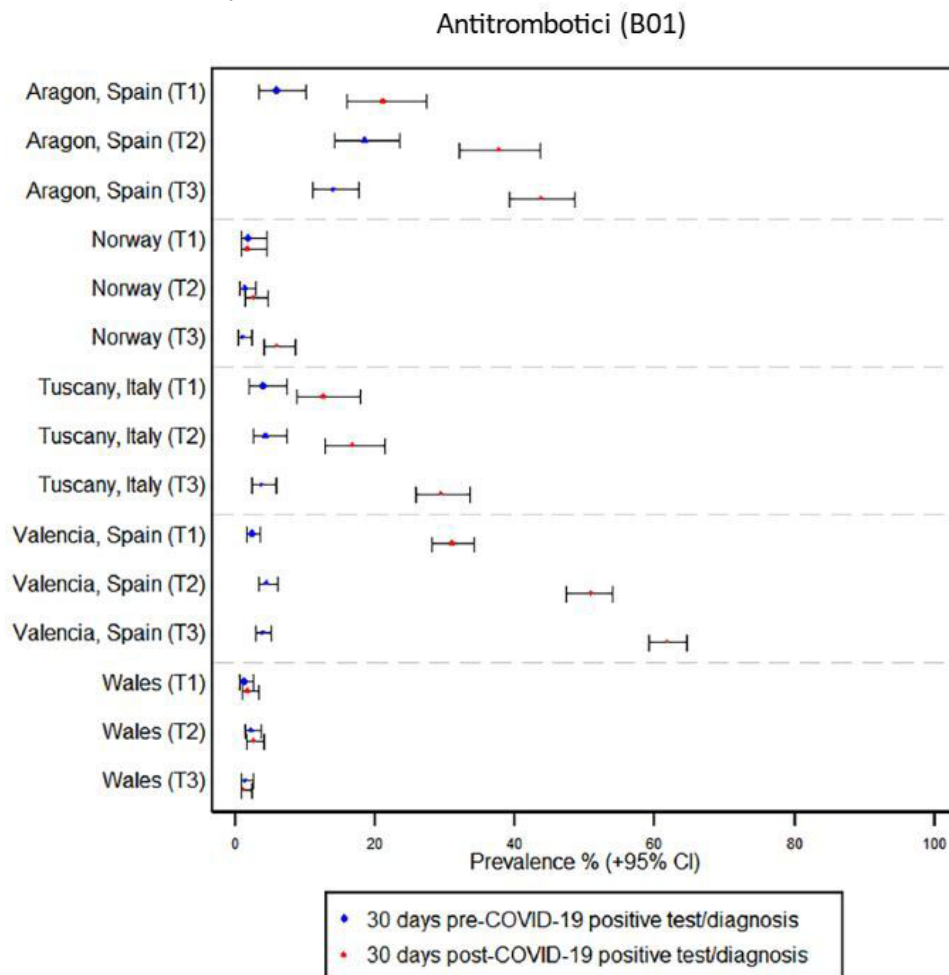
esaminato l'uso di alcuni principi attivi specifici all'interno delle sopracitate macro classi. Nello specifico, tra gli antitrombotici l'eparina non frazionata, l'enoxaparina e l'acido acetilsalicilico, e, tra gli antibiotici il macrolide azitromicina. La tabella 1s, in appendice, riporta il dettaglio degli ATC di II°, III°, IV° e V° livello esaminati. È stata calcolata la prevalenza d'uso dei farmaci nei 30 giorni prima e dopo un test o una diagnosi di COVID-19. Sono state eseguite analisi descrittive per riassumere le caratteristiche della popolazione in studio e la prevalenza d'uso. Sono stati utilizzati intervalli di confidenza al 95% per quantificare l'incertezza attorno alle stime di prevalenza. Infine, le analisi sono state stratificate per trimestre di gravidanza.

L'uso di farmaci antitrombotici nei 30 giorni successivi ad un test o una diagnosi di COVID-19, rispetto ai 30 giorni precedenti, è aumentato in tutte le fonti di dato e trimestri. Tale aumento è stato più pronunciato nella regione spagnola di Valencia, dove la prevalenza è aumentata dal 2,3% nei 30 giorni prima la diagnosi di COVID-19 al 31,0% nei 30 giorni successivi nel primo trimestre, dal 4,4% al 50,7% nel secondo trimestre e dal 3,8% al 61,9% nel terzo trimestre. La Norvegia, il paese con il minor utilizzo di farmaci antitrombotici, ha registrato un aumento dall'1,3% al 2,5% nel secondo trimestre e dallo 0,9% al 5,9% nel terzo trimestre (**Figura 1**).

L'incremento osservato potrebbe essere indicativo della scelta dei medici di adottare misure preventive contro il rischio tromboembolico, noto per essere più elevato nei pazienti affetti da COVID-19, il che potrebbe suggerire un approccio clinico mirato a ridurre le potenziali complicanze vascolari legate all'infezione, specialmente in gruppi vulnerabili come le donne in gravidanza [14].

In tutte le fonti di dato, la maggior parte dei farmaci antitrombotici erogati nei 30 giorni successivi alla diagnosi/test COVID-19 durante il terzo trimestre di gravidanza era rappresentata dagli anticoagulanti particolarmente nella regione di Valencia dove rappresentavano la quasi totalità (i.e. 99,5%) degli antitrombotici utilizzati. Tra gli antitrombotici l'uso di acido acetilsalicilico nei 30 giorni successivi alla diagnosi/test COVID-19 nel terzo trimestre è risultato trascurabile in tutte le fonti di dato, variando dallo 0,5% in Norvegia e Francia all'1,5% nella regione spagnola di Aragona (**Tabella 2**).

Figura 1
Prevalenza d'uso di farmaci antitrombotici prima e dopo un test positivo o una diagnosi di COVID-19, per Regione/Nazione e trimestre



L'enoxaparina è stato il farmaco antitrombotico più usato nei 30 giorni dopo un test positivo o diagnosi COVID-19 o durante il terzo trimestre di gravidanza, rappresentando circa l'80% dei farmaci antitrombotici dispensati in tutte le regioni/nazioni ad eccezione della Norvegia (42%). In particolare esso rappresenta la quasi totalità degli antitrombotici utilizzati nella regione spagnola di Aragona (>94%) (Tabella 2).

Tabella 2
Prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici nei 30 giorni successivi a una diagnosi di COVID-19 durante il terzo trimestre di gravidanza, stratificata per livello ATC (III°, IV° e V° livello)

ATC –nome (code)	Antitrombotici medicines (B01A)	Eparine group (B01AB)	Eparina (Non frazionata) (B01AB01)	Enoxaparina (B01AB05)	Acido acetilsalicilico (B01AC06)
Regione/Nazione ¹	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)
Aragona, Spagna	44.7 (40.2-49.3)	43.2 (38.8-47.7)	0 (0.0-0.8)	42.1 (37.7-46.7)	1.5 (0.7-3.1)
Francia ²	22.8 (20.3-25.5)	22.6 (20.1-25.3)	0 (0.0-0.4)	20.0 (17.6-22.6)	0.5 (0.2-1.2)
Norvegia	5.9 (4.0-8.5)	5.4 (3.7-7.9)	0 (0.0-0.9)	2.5 (1.4-4.4)	0.5 (0.1-1.6)
Toscana, Italia	29.5 (25.7-33.6)	29.1 (25.4-33.2)	0 (0.0-0.8)	22.6 (19.2-26.5)	0.6 (0.2-1.7)
Valencia, Spagna	61.9 (59.1-64.6)	61.6 (58.8-64.3)	0 (0.0-0.3)	48.7 (45.8-51.5)	1.4 (0.9-2.3)

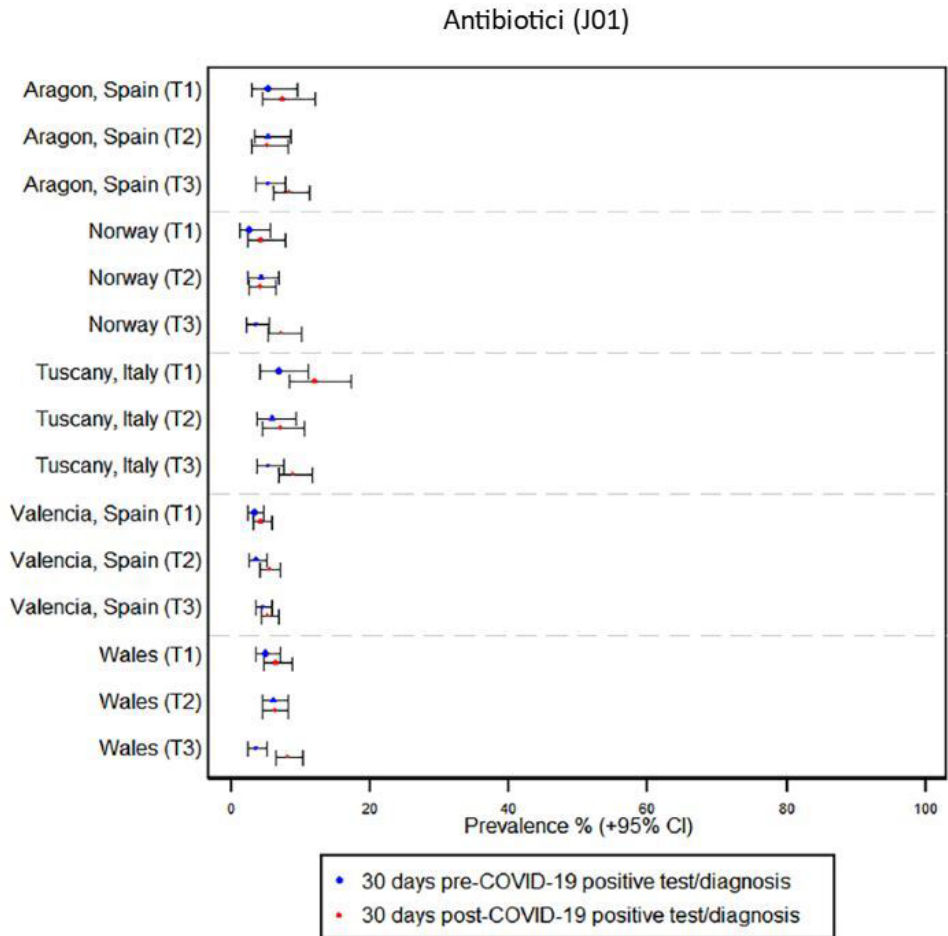
¹Il Galles non può condividere numeri compresi tra 1 e 4 né direttamente né indirettamente.

²In Francia, sono stati considerati solo i casi con una diagnosi di COVID-19 al ricovero in ospedale.

L'uso nettamente più elevato di farmaci antitrombotici, in particolare l'enoaparina, osservato in Spagna rispetto ad altre regioni/nazioni potrebbe essere stato influenzato dalle linee guida nazionali che raccomandano l'uso di eparine a basso peso molecolare per tutte le donne in gravidanza con COVID-19, indipendentemente dalla gravità dei sintomi o dallo stato di ospedalizzazione [15]. Questo approccio differisce da quello adottato dalle altre nazioni dove le linee guida attuali [16-18] così come quelle precedenti [4] raccomandavano l'uso di anticoagulanti solo per le pazienti sia ricoverate che non, [19] sulla base di fattori di rischio individuali per tromboembolismo venoso [4].

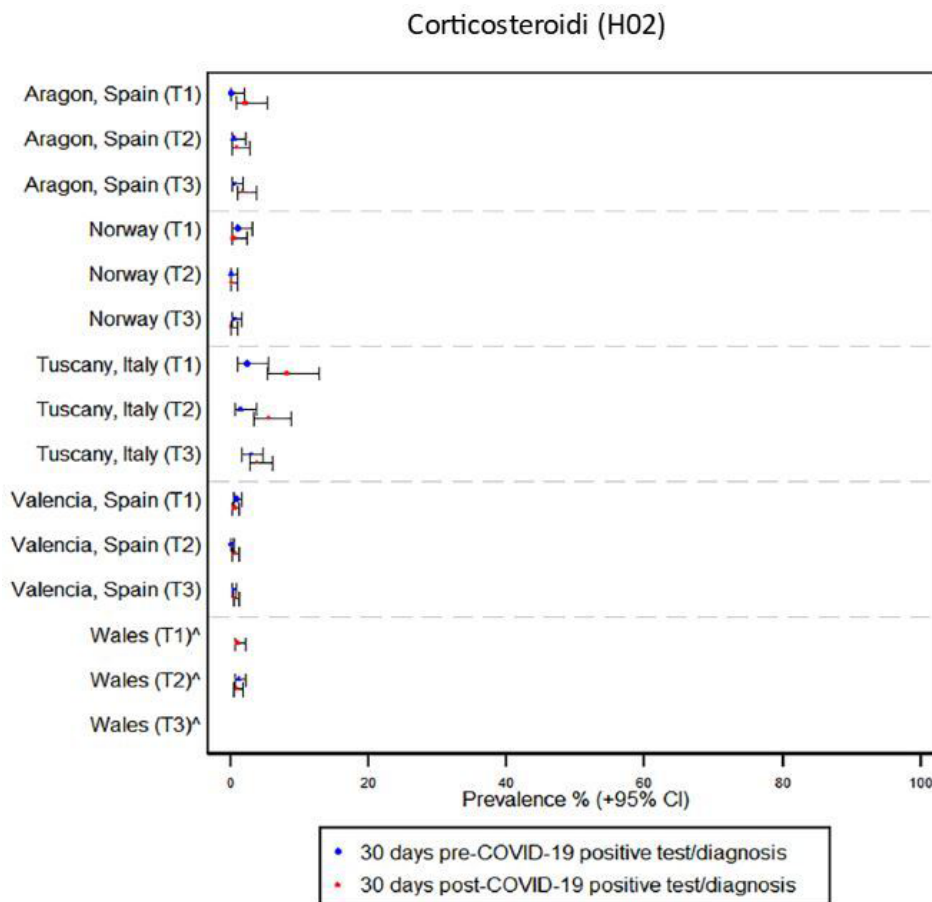
Per quanto riguarda il consumo di antibiotici non sono state osservate variazioni significative tra il periodo precedente e successivo alla diagnosi di COVID-19 in nessuna regione/nazione e trimestre. L'unica eccezione è rappresentata dalla Francia, che, al contrario, ha registrato un aumento delle dispensazioni di antibiotici. La prevalenza d'uso, infatti, è quasi raddoppiata nel secondo trimestre, passando dal 19,6% al 34,8%, e quasi triplicata nel terzo trimestre passando dal 6,6% al 17,8%. Nel primo trimestre, al contrario, la percentuale di prevalenza d'uso si è abbassata passando dal 42,9% al 14,3%. Quest'ultima osservazione potrebbe essere legata alla maggiore attenzione verso la protezione del feto durante il primo trimestre, periodo in cui avviene l'organogenesi e il feto è più vulnerabile agli effetti dei farmaci (figura 2). Relativamente all'azitromicina, l'unica regione che ha registrato un aumento nella prevalenza d'uso passando dal 2,4% prima del COVID-19 al 5,8% dopo l'infezione nel primo trimestre, è stata la Toscana. Interessante osservare che in Norvegia il macrolide azitromicina non viene abitualmente utilizzato nelle donne in gravidanza (prevalenza d'uso pari a 0 sia prima che dopo la diagnosi di COVID-19) (**Tabella s6**).

Figura 2
Prevalenza d'uso di farmaci antibiotici prima e dopo un test positivo o una diagnosi di COVID-19, per Regione/Nazione e trimestre



Infine, l'uso di corticosteroidi sistemici e antivirali è rimasto molto basso e relativamente stabile prima e dopo l'infezione da COVID-19 in tutti i trimestri. L'uso di corticosteroidi è aumentato dopo la diagnosi o test positivo di COVID-19 solamente in Toscana nel primo trimestre e nel secondo trimestre di gravidanza (T1 pre-COVID-19: 2.4%, post-COVID-19: 8.2%, T2 pre-COVID-19: 1.4% post-COVID-19: 5.4%) (**Figura 3**).

Figura 3
Prevalenza d'uso di farmaci corticosteroidi prima e dopo un test positivo o una diagnosi COVID-19,
per Regione/Nazione e trimestre



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante la gravidanza, l'uso di farmaci antitrombotici in donne con COVID-19 ha mostrato una notevole variabilità tra le fonti di dato. In particolare, abbiamo osservato un incremento significativo dell'uso di questi farmaci in Toscana, in Francia (soprattutto nel secondo e terzo trimestre) e nelle regioni spagnole di Valencia e Aragona. Al contrario, in Galles e Norvegia, l'aumento è stato minimo o assente. Tale differenza potrebbe essere attribuita alle diverse linee guida adottate nei vari paesi. In Spagna, ad esempio, le linee guida più permissive hanno probabilmente contribuito a un aumento consistente del consumo di farmaci antitrombotici nel corso dei trimestri

di gravidanza per le donne risultate positive al COVID-19. Al contrario, nelle regioni/nazioni che avevano indicazioni più restrittive, limitando l'uso di questi farmaci ai soli casi di malattia grave, l'aumento è stato più contenuto. Per quanto riguarda l'uso di antibiotici, antivirali e corticosteroidi, non abbiamo riscontrato un aumento significativo in seguito alla diagnosi di COVID-19. Questo suggerisce che tali farmaci non sono stati impiegati di routine nel trattamento del COVID-19 in gravidanza, probabilmente a causa di una valutazione più cauta del rapporto rischio-beneficio, in particolare per quanto riguarda i potenziali effetti avversi sul feto. In sintesi, mentre l'uso di antitrombotici è variato significativamente tra le regioni/nazioni considerate, l'impiego di altri farmaci è rimasto più uniforme, riflettendo una cautela generale nel trattamento del COVID-19 in gravidanza e la necessità di bilanciare attentamente i rischi per la madre e il feto.

Bibliografia

- [1] Lancet T (2020) Redefining vulnerability in the era of COVID-19. *Lancet* 395(10230):1089
- [2] Minkoff H, Ecker J (2021) Balancing risks: making decisions for maternal treatment without data on fetal safety. *Am J Obstet Gynecol* 224(5):479–483
- [3] Allotey J et al (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370:m3320
- [4] Teelucksingh S et al (2022) Managing COVID-19 in pregnant women. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9584589/>
- [5] Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2021. Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione del 5 febbraio 2021
- [6] EMA. COVID-19: EMA sets up infrastructure for real-world monitoring of treatments and vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-sets-infrastructure-real-world-monitoring-treatments-vaccines>
- [7] <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3303/administrative-details>
- [8] <https://zenodo.org/records/10091496>

- [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.
- [10] Limoncella G et al (2022) Extracting pregnancies from heterogeneous data sources in Europe: a novel algorithm in the conception project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 31:236–237
- [11] Committee opinion no 700: methods for estimating the due date (2017) *Obstet Gynecol* 129(5):e150-e154. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002046>
- [12] World Health Organization. *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline, 24 September 2021*; 2021.
- [13] National Institutes of Health. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*; 2021.
- [14] Bikdeli B et al (2020) COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 75(23):2950–2973
- [15] Spanish Ministry of Health (2020) Manejo de la Mujer Embarazada y el Recién Nacido con COVID-19—Version de 17 Junio de 2020. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ Documento_ manejo_ embarazo_ recien_ nacido. pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf). Accessed 3 Jul 2023
- [16] World Health Organization (2023) Therapeutics and COVID-19: living guideline. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>. Accessed 3 Jul 2023
- [17] National Institutes of Health (2023) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Accessed 3 Jul 2023
- [18] Bhimraj A et al (2023) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Infect Dis Soc Am*. Available from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed 3 Jul 2023
- [19] Belgian Society for Thrombosis and Haemostasis (2023) Anticoagulation management in COVID-19 positive patients—Belgian Society for Thrombosis and Haemostasis Consensus Guideline. Available from: [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/ Covid19/COVID-19_ Anticoagulation_ Management.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf). Accessed 3 Jul 2023

APPENDICE

Tabella 1s
ATC di II°, III°, IV° e V° livello dei farmaci analizzati

ATC II° livello	Codice ATC II° livello	ATC III° livello	Codice ATC III° livello	ATC IV° livello	Codice ATC V° livello	Nome ATC V° livello	Codice ATC V° livello
Antitrombotici	B01	Antitrombotici	B01A	Eparinici	B01AB	Enoxaparina (eparina a basso peso molecolare)	B01AB05
						Eparina (non frazionata)	B01AB01
				Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	B01AC	Acido acetilsalicilico	B01AC06
Corticosteroidi per uso sistemico	H02			Glucocorticoidi	H02AB		
Antibiotici per uso sistemico	J01					Azitromicina	J01FA10
Antivirali per uso sistemico	J05					Remdesivir	J05AB16
						Lopinavir-ritonavir	J05AR10
						Osetamivir	J05AH02
						Ribavirina	J05AP01
						Favipiravir	J05AX27

Tabella 2s
Caratteristiche delle fonti di dato utilizzate

Regione/nazione	Fonte di dato	DEAP	Nascite annuali stimate	Popolazione totale	Tipo di data source	Data di fine disponibilità dei dati
Aragona, Spagna	PRECOVID Study and Epi-Chron Cohort	IACS	10 000	1.3 milioni	Coorte	2021-12-31
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS) ¹	BPE	700 000 (70 000 nel campione estratto)	67 milioni (6.7 milioni nel campione estratto)	Assicurazione sanitaria	2020-12-31
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	60 000	5.3 milioni	Record linkage	2021-12-31
Toscana, Italia	ARS database	ARS	25 000	3.6 milioni	Record linkage	2021-12-31
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database (VID)	FISABIO-HSRU	32 000	5 milioni	Record linkage	2021-12-31
Galles	SAIL database (SAIL)	SWANSEA	29 000	3 milioni	Record linkage	2021-12-31

¹Dati i criteri di inclusione molto ampi, è stato utilizzato un campione rappresentativo di 1/10 dell'intero SNDS.

Tabella 3s
Informazioni sull'assistenza farmaceutica nelle fonti di dato utilizzate nello studio CONSIGN

Regione/nazione	Fonte di dato	DEAP	Scenario	Tipologia di informazioni sui farmaci	Registro delle nascite
Aragona, Spagna	PRECOVID Study and EpiChron Cohort	IACS	Medicina generale, Ospedale	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali	No
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS) ¹	BPE	Ospedale	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali e ospedaliere per uso ambulatoriale + dispensazioni di farmaci ad alto costo erogati in ospedale a pazienti ospedalizzati	No ²
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	Medicina generale, specialisti, Ospedale	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali	Sì
Toscana, Italia	ARS database	ARS	Ospedale ³	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali e ospedaliere per uso domiciliare	Sì
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database (VID)	FISABIO-HSRU	Medicina generale, specialisti, Ospedale	Dispensazioni e prescrizioni dell'assistenza primaria	Sì
Galles	SAIL database (SAIL)	SWANSEA	Medicina generale, Ospedale	Prescrizioni dell'assistenza primaria per ~80% della popolazione ⁴	Sì

¹Dati i criteri di inclusione molto ampi, è stato utilizzato un campione rappresentativo pari a 1/10 dell'intero SNDS. ²Gli esiti relativi alla nascita sono disponibili attraverso il database dei riepiloghi delle dimissioni ospedaliere, ma non esiste un registro delle nascite specifico. ³Sono inclusi i dati dei ricoveri d'emergenza e dell'accesso all'assistenza sanitaria mentale, e le esenzioni dal pagamento del ticket per le patologie croniche. ⁴In Galles, circa l'80% dei medici di medicina generale fornisce volontariamente dati sui farmaci alla banca dati.

Tabella 4s
Banche dati utilizzate per identificare test o diagnosi di COVID-19 nelle fonti di dato utilizzate nello studio CONSIGN

Regione/nazione	Fonte di dato	DEAP	Tipologia	Contenuto
Aragona, Spagna	PRECOVID Study and EpiChron Cohort	IACS	Registro sviluppato per il monitoraggio dell'evoluzione della malattia COVID-19 pandemia nella regione di Aragona	Risultati di tutti i test PCR o antigenici
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS)	BPE	Dati di ricovero (PMSI) con codici ICD10 di diagnosi COVID	Nessun risultato positivo di laboratorio disponibile
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	Sistema di sorveglianza norvegese delle malattie trasmissibili (MSIS)	Test positivo per COVID-19 confermati in laboratorio
Toscana, Italia	ARS database	ARS	Registro COVID-19 con codici ICD9 delle diagnosi COVID (sistema di sorveglianza ufficiale della pandemia)	. Vengono raccolte diverse variabili sul caso positivo al COVID-19 e durante il primo anno della pandemia le variabili sono state aggiornate durante la malattia
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database (VID)	FISABIO- HSRU	RedMIVA (Rete di Sorveglianza Microbiologica della Comunità Valenciana) e ICD10CM (ICD-10-ES) codici	Risultati di tutti i test PCR o antigenici
Galles	SAIL database (SAIL)	SWANSEA	Il dataset dei risultati del test COVID-19 è disponibile su healthdatagateway.org	Risultati di tutti i test e i tracciatori di sintomi

¹In Francia, i casi COVID-19 sono stati identificati sulla base del ricovero in ospedale con una diagnosi COVID-19.

Tabella 5s
Prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici (B01) nei 30 giorni precedenti e successivi alla diagnosi di COVID-19 nelle donne in gravidanza stratificata per trimestre di gravidanza

Regione/nazione	Test/diagnosi COVID-19 nel primo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel secondo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel terzo trimestre	
	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-
	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)
Aragona, Spagna	5.2 (2.9-9.1)	20.8 (15.8-26.7)	17.9 (13.9-22.8)	37.5 (32.1-43.3)	14.7 (11.8-18.2)	44.7 (40.2-49.3)
Francia ¹	0 (0.0-35.4)	14.3 (2.6-51.3)	3.3 (1.1-9.2)	6.5 (3-13.5)	1.9 (1.2-2.9)	22.8 (20.3-25.5)
Norvegia	1.7 (0.7-4.4)	1.7 (0.7-4.4)	1.3 (0.5-2.9)	2.5 (1.4-4.6)	0.9 (0.4-2.3)	5.9 (4-8.5)
Toscana, Italia	3.9 (2-7.4)	12.6 (8.7-17.8)	4.3 (2.5-7.4)	16.6 (12.7-21.4)	3.7 (2.4-5.8)	29.5 (25.7-33.6)
Valencia, Spagna	2.3 (1.5-3.5)	31 (28.2-34.1)	4.4 (3.3-6)	50.7 (47.4-54)	3.8 (2.9-5.1)	61.9 (59.1-64.6)
Galles	1.2 (0.6-2.5)	1.7 (0.9-3.2)	2.2 (1.3-3.6)	2.5 (1.5-4.0)	1.4 (0.7-2.5)	1.2 (0.7-2.3)

¹In Francia, sono stati considerati solo i casi con una diagnosi di COVID-19 al ricovero in ospedale.

Tabella 6s
Prevalenza d'uso dei farmaci antibiotici (J01) nei 30 giorni precedenti e successivi a diagnosi di COVID-19, nelle donne in gravidanza stratificata per trimestre di gravidanza

Regione/nazione	Test/diagnosi COVID-19 nel primo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel secondo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel terzo trimestre	
	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-
	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)
Aragona, Spagna	5.7 (3.3-9.6)	7.5 (4.7-11.9)	5.6 (3.5-8.9)	5.3 (3.2-8.5)	5.2 (3.5-7.6)	8.4 (6.2-11.3)
Francia ¹	42.9 (15.8-75.0)	14.3 (2.6-51.3)	19.6 (12.7-28.8)	34.8 (25.8-44.9)	6.6 (5.2-8.3)	17.8 (15.6-20.4)
Norvegia	2.6 (1.2-5.6)	4.3 (2.4-7.8)	4.3 (2.7-6.7)	4 (2.5-6.4)	3.4 (2.1-5.5)	7.2 (5.2-10.0)
Toscana, Italia	6.8 (4.1-11.0)	12.1 (8.3-17.2)	5.8 (3.6-9.2)	6.9 (4.4-10.5)	5.3 (3.7-7.6)	8.9 (6.7-11.6)
Valencia, Spagna	3.3 (2.3-4.6)	4.3 (3.1-5.7)	3.5 (2.5-5.0)	5.3 (4.0-7.0)	4.5 (3.4-5.8)	5.3 (4.2-6.8)
Galles	4.9 (3.4-6.9)	6.4 (4.7-8.7)	6.0 (4.4-8.1)	6.1 (4.5-8.2)	3.4 (2.3-5.0)	8.1 (6.3-10.3)

¹In Francia, sono stati considerati solo i casi con una diagnosi di COVID-19 al ricovero in ospedale.

ASSOCIAZIONE TRA VACCINAZIONE ANTI-COVID-19 E MIOCARDITE: RISULTATI DELL'APPLICAZIONE DI QUATTRO DIVERSI DISEGNI DI STUDIO *SELF-CONTROLLED*

Davide Messina, Anna Girardi, Rosa Gini - ARS Toscana

DOMANDA

È possibile che i risultati dello studio di sicurezza post-autorizzativo sull'associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite differiscano a causa di diversi disegni di studio, in particolare a causa delle differenze tra diversi disegni *self-controlled*?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La scelta del disegno di studio per gli studi post-autorizzativi sulla sicurezza di farmaci e vaccini deve tenere conto del fatto che è difficile individuare un gruppo di controllo appropriato. Chi sceglie di vaccinarsi, per esempio, potrebbe trovarsi in condizioni di salute diverse rispetto a coloro che non sono vaccinati [1]. I disegni di studio *self-controlled* sono uno strumento utile in questi casi, in quanto non richiedono l'identificazione di un gruppo di controllo esterno. Il disegno tiene automaticamente in considerazione tutti i fattori confondenti che non cambiano nel tempo [2]. Tuttavia, questo disegno presenta alcuni punti deboli, legati al fatto che alcuni fattori confondenti invece cambiano nel corso del tempo. Per illustrarli, in questo capitolo riportiamo i risultati di alcuni studi metodologici recenti.

Due dei disegni *self-controlled* più comunemente utilizzati per la valutazione della sicurezza dei vaccini in studi post-autorizzativi sono *self-controlled case series* (SCCS) e *self-controlled risk interval* (SCRI). Questi disegni di studio sono stati appositamente ideati per valutare la sicurezza dei vaccini dopo l'immissione in commercio [3, 4]. In questo tipo di studi vengono inclusi solo i soggetti che manifestano l'evento di interesse (casi). Vengono confrontati tra loro due rischi di occorrenza dell'evento: il rischio osservato durante una finestra di rischio predefinita dopo l'esposizione, e il rischio osservato in un periodo in cui il soggetto non è stato esposto. In un tipico SCCS, tutto il tempo al di fuori della finestra di rischio viene considerato come periodo di controllo, il che significa che l'osservazione non si interrompe con il verificarsi dell'evento. Lo SCRI è un caso particolare dello SCCS, in cui il periodo di controllo è fisso rispetto alla data di vaccinazione [5].

L'assunzione più importante per il disegno *self-controlled* è che il verificarsi dell'evento di interesse non influisca sulla probabilità di una successiva esposizione.

Facendo l'esempio di uno studio che ha valutato il rischio di insorgenza di miocardite a seguito di vaccinazione contro COVID-19 applicando il disegno di studio SCRI [6], se le dosi successive vengono ritardate a seguito dell'insorgenza di miocardite tale assunzione può essere violata. Questo causerebbe una potenziale sovrastima dell'associazione tra vaccino anti-COVID-19 e miocardite [7]. Nello studio che illustriamo, i ricercatori hanno indagato la possibilità che l'insorgenza di miocardite abbia influenzato la probabilità di ricevere la vaccinazione anti-COVID-19, con conseguente potenziale sovrastima dell'associazione tra vaccino ed evento [8].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Lo studio è stato condotto nell'ambito di una valutazione della vaccinazione anti-COVID-19 e della miocardite, condotta come parte del progetto Covid Vaccine Monitoring (CVM), una collaborazione tra la rete di ricerca EU PE&PV (Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), guidata dall'Università di Utrecht, e la rete Vaccine Monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU). Sono stati inclusi dati provenienti da 5 fonti di dato amministrative Europee, che presentavano una variabilità nella fine del periodo di disponibilità dei dati:

- Agenzia regionale di Sanità Toscana (IT-ARS), con dati disponibili fino a Dicembre 2021
- Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (ES-BIFAP), con dati disponibili fino a Aprile 2022;
- il Sistema d'Informació per el Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primaria (ES-SIDIAP), dati disponibili fino a Giugno 2022;
- banca dati integrata del sistema sanitario valenciano (ES-FISABIO), con dati fino a Dicembre 2021
- Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum, con dati disponibili fino a Marzo 2022.

Per eseguire l'analisi i dati originali sono stati convertiti nel *ConcePTION Common Data Model* [9].

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti adulti con una diagnosi di miocardite e almeno una somministrazione di vaccino anti-COVID-19 tra il 1 settembre 2020 (inizio del periodo di studio) e la fine del periodo di disponibilità del dato (variabile a seconda della fonte di dato). Inoltre, i soggetti dovevano essere registrati nella rispettiva fonte di dato da almeno un anno prima dell'inizio dello studio, non presentare dati mancanti per le variabili sesso, età e tipo di vaccino anti-COVID-19, e non avere una storia di miocardite nell'anno precedente l'inizio dello studio. La diagnosi di miocardite è stata identificata sulla base di una precedente pubblicazione [10].

I vaccini anti-COVID-19 considerati nello studio sono: Comirnaty (Pfizer/BioNtech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e Jcovden (Janssen). Sono stati esclusi i soggetti che non avessero ricevuto lo stesso vaccino nelle prime due somministrazioni.

In totale, sono stati inclusi 1.757 casi di miocardite, così distribuiti: 191 casi in IT-ARS, 642 in UK-CPRD, 240 in ES-FISABIO, 404 in ES-SIDIAP e 280 in ES-BIFAP. La maggior parte dei casi ha ricevuto il vaccino Pfizer/BioNTech, mentre meno di 5 casi hanno ricevuto il vaccino Janssen, rendendo non fattibile un'analisi più approfondita su questo vaccino. La copertura della seconda dose è stata pari o superiore all'80% per tutti i vaccini e in tutte le fonti di dato (**Tabella 1**).

Tabella 1
Distribuzione delle dosi di vaccino anti-COVID-19, per tipo di vaccino e fonte di dato

			N (%)	Giorni dalla precedente dose di vaccino	
				Mediana (Q1; Q2)	Min; max
IT-ARS	AstraZeneca	Dose 1	7 (100)	-	-
		Dose 2	7 (100)	84 (76; 84)	53; 84
		Dose 3	<5	-	-
	Janssen	Dose 1	<5	-	-
		Dose 2	<5	-	-
		Dose 3	<5	-	-
	Moderna	Dose 1	42 (100)	-	-
		Dose 2	34 (80,95)	41 (28; 42)	28; 191
		Dose 3	12 (28,57)	183 (150; 201)	126; 258
Pfizer	Dose 1	139 (100)	-	-	
	Dose 2	116 (83,45)	42 (21; 42)	21; 235	
	Dose 3	30 (21,58)	206 (186; 264)	132; 330	
UK-CPRD	AstraZeneca	Dose 1	306 (100)	-	-
		Dose 2	295 (96,41)	77 (70; 80)	27; 238
		Dose 3	228 (74,51)	193 (185; 206)	127; 293
	Moderna	Dose 1	28 (100)	-	-
		Dose 2	19 (67,86)	63 (57; 84)	38; 162
		Dose 3	9 (32,14)	149 (147; 162)	137; 232
	Pfizer	Dose 1	308 (100)	-	-
		Dose 2	277 (89,94)	74 (60; 78)	19; 322
		Dose 3	174 (56,49)	192 (182; 206)	117; 307
ES-FISABIO	AstraZeneca	Dose 1	16 (100)	-	-
		Dose 2	15 (93,75)	82 (72; 84)	54; 99
		Dose 3	7 (43,75)	164 (158; 172)	148; 198
	Janssen	Dose 1	<5	-	-
		Dose 2	<5	-	-
		Dose 3	<5	-	-
	Moderna	Dose 1	45 (100)	-	-
		Dose 2	40 (88,89)	28 (28; 28)	27; 118
		Dose 3	17 (37,78)	190 (132; 199)	85; 214
Pfizer	Dose 1	175 (100)	-	-	
	Dose 2	152 (85,98)	21 (21; 21)	19; 190	
	Dose 3	41 (21,34)	199 (186; 219)	141; 311	
ES-SIDIAP	AstraZeneca	Dose 1	56 (100)	-	-
		Dose 2	55 (98,21)	79 (70; 88)	54; 110
		Dose 3	48 (85,71)	173 (160; 182)	126; 250
	Janssen	Dose 1	10 (100)	-	-
		Dose 2	<5	-	-
		Dose 3	<5	-	-
	Moderna	Dose 1	84 (100)	-	-
		Dose 2	72 (85,71)	28 (28; 29)	28; 168
		Dose 3	37 (44,05)	200 (176; 221)	90; 318
Pfizer	Dose 1	254 (100)	-	-	
	Dose 2	230 (90,55)	21 (21; 22)	20; 199	
	Dose 3	146 (57,48)	206 (191; 226)	100; 360	
ES-BIFAP	AstraZeneca	Dose 1	18 (100)	-	-
		Dose 2	16 (88,89)	78 (73; 84)	65; 91
		Dose 3	13 (72,22)	163 (154; 171)	135; 202
	Janssen	Dose 1	<5	-	-
		Dose 2	<5	-	-
		Dose 3	<5	-	-
	Moderna	Dose 1	59 (100)	-	-
		Dose 2	46 (77,97)	28 (28; 30)	27; 182
		Dose 3	12 (20,34)	189 (171; 230)	108; 265
Pfizer	Dose 1	200 (100)	-	-	
	Dose 2	169 (84,5)	21 (21; 22)	20; 197	
	Dose 3	38 (19)	198 (184; 218)	132; 326	

Sono stati condotti quattro studi retrospettivi con disegno self-controlled, ovvero studi che includono solamente i casi. In tutti i disegni, il periodo di rischio dopo ciascuna dose iniziava il giorno 1 e durava fino al giorno 28. L'analisi si è concentrata sulla prima e sulla seconda dose, poiché al momento della progettazione dello studio le dosi di richiamo per il COVID-19 non erano ancora state somministrate in modo capillare.

Dove rilevante, alle dosi è stato assegnato un periodo pre-esposizione di 30 giorni per tenere conto di possibili violazioni a breve termine dell'assunzione di esposizioni evento-dipendenti. Il giorno della vaccinazione è stato modellato come una finestra di rischio separata. In caso di sovrapposizione, i periodi di rischio hanno sempre avuto la precedenza sui periodi pre-esposizione, e i periodi di rischio più recenti hanno avuto la precedenza su quelli precedenti. Tutti i disegni di studio sono descritti più dettagliatamente di seguito e illustrati nella **Figura 1**.

- SCRI pre-vaccinazione (Figura 1a)

Nel disegno SCRI pre-vaccinazione è stato utilizzato un periodo di controllo di 60 giorni prima della prima dose di vaccino, compreso tra i giorni [-89, -30]. I 30 giorni prima di ciascuna dose di vaccino ([-29, 0]) sono stati invece considerati quale periodo pre-esposizione.

- SCRI post-vaccinazione (Figura 1b)

Lo SCRI post-vaccinazione ha utilizzato come periodo di controllo il tempo trascorso dopo la seconda dose di vaccino, oppure il tempo trascorso dopo la prima dose per coloro che non avevano ricevuto la seconda dose.

È stato utilizzato un periodo di controllo di 60 giorni, compreso tra i giorni [29, 88] dopo la dose di vaccino considerata (prima o seconda), mentre i primi 28 giorni hanno costituito il periodo di rischio.

- SCCS standard (Figura 1c)

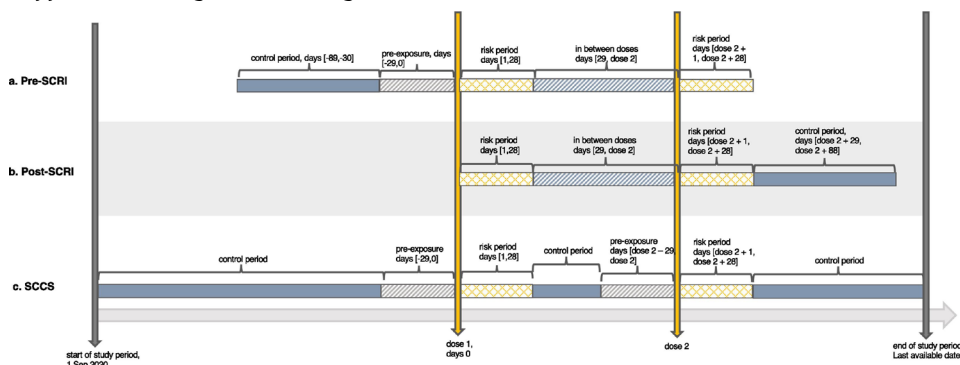
Lo SCCS standard ha utilizzato l'intero periodo in cui la persona è nella coorte di studio, a partire da una data fissa (1° settembre 2020) fino all'ultimo giorno di follow-up disponibile. Tutto il tempo che non era classificato come periodo pre-esposizione, periodo di rischio o giorno di vaccinazione è stato utilizzato come periodo di controllo.

- SCCS esteso (Figura 1c)

Lo SCCS esteso ha utilizzato lo stesso schema dello SCCS standard ma con un metodo di analisi basato su un approccio pseudo-verosimiglianza. Questo metodo è stato sviluppato appositamente per correggere il bias che potrebbe derivare da esposizioni evento-dipendenti e viene descritto in dettaglio da Farrington, Whitaker

e Gebhremichael Weldeselassie [11]. L'implementazione di questo metodo in questo studio è stata limitata agli individui con almeno una dose di vaccino, a causa della natura dei dati utilizzati per l'analisi.

Figura 1
Rappresentazione grafica dei disegni di studio



Per quanto riguarda il disegno SCRI post-vaccinazione, questo richiede un intervallo minimo di 89 giorni tra la seconda e la terza dose (28 giorni di periodo di rischio + 60 giorni di periodo di controllo). È rassicurante osservare che l'intervallo minimo tra seconda e terza dose fosse superiore a 90 giorni per tutti i vaccini in tutti i paesi, ad eccezione di Moderna in ES-FISABIO, dove il tempo minimo era 85 giorni (ma il primo quartile di 132 giorni, **Tabella 1**).

L'ipotesi di studio era che la comparsa di miocardite potesse aver ritardato la vaccinazione. Le aspettative riguardo all'entità del bias derivante dal ritardo dell'esposizione dovuto all'evento sono riportate nella **Tabella 2**.

Per ciascun disegno di studio, sono stati costruiti istogrammi che mostrano il tempo intercorso tra l'evento e la vaccinazione (grafici degli intervalli centrati sull'esposizione) e che sono stati utilizzati per una valutazione grafica delle ipotesi del modello. I grafici sono "centrati" sulla vaccinazione, ovvero il tempo della vaccinazione è sottratto al tempo di ciascun evento, e l'istogramma mostra quindi i tempi degli eventi rispetto alla data di vaccinazione. Inoltre, il tempo zero corrisponde alla data di vaccinazione, un tempo positivo rappresenta un evento avvenuto dopo la vaccinazione, mentre un tempo negativo rappresenta un evento verificatosi prima della vaccinazione.

I grafici degli intervalli centrati sull'esposizione sono stati utilizzati per verificare eventuali violazioni dell'ipotesi di esposizione evento-dipendente per la prima e la seconda dose di ciascun vaccino, in ogni fonte di dato. Tuttavia, il basso numero di eventi registrati ha limitato questo tipo di analisi.

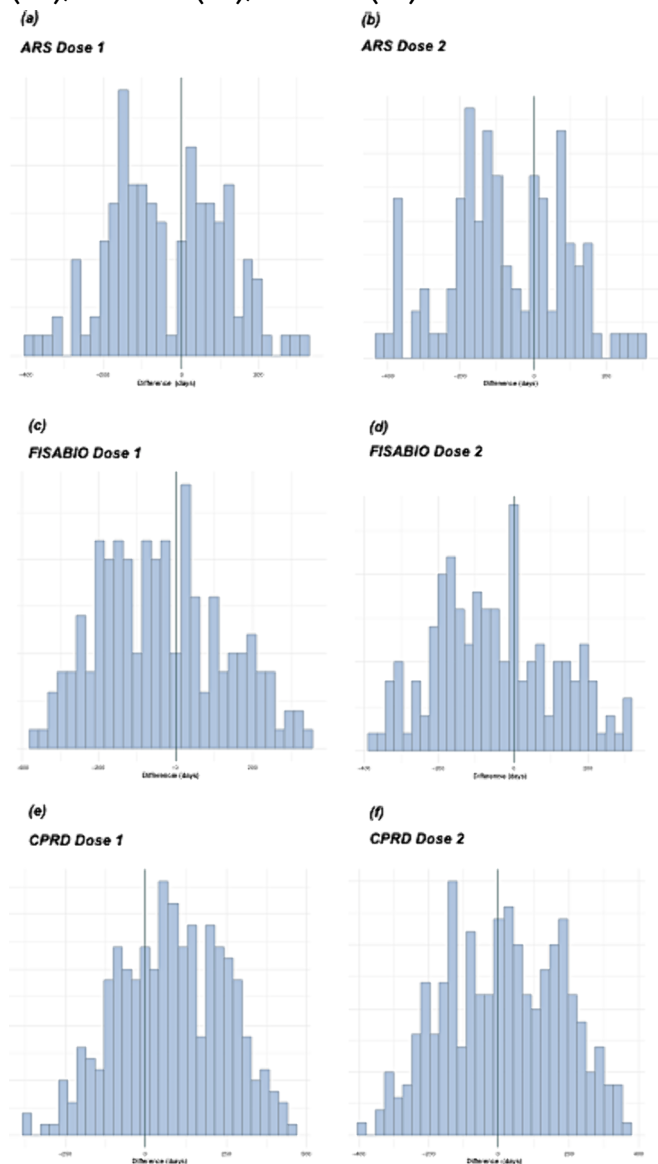
Tabella 2
Tipo di bias atteso per ciascuno dei disegni di studio in caso di violazione dell'assunzione che il verificarsi dell'evento di interesse non influisca sulla probabilità di una successiva vaccinazione

Disegno di studio		Bias atteso	Razionale
Pre-SCRI	Dose 1	Sovrastima del rischio	L'utilizzo di un periodo di controllo prima della vaccinazione tende a sovrastimare i tassi di incidenza, poiché i casi che si verificano durante questo periodo vengono esclusi
	Dose 2	Sovrastima del rischio	
Post-SCRI	Dose 1	Nessun bias	L'utilizzo di un periodo di controllo successivo all'ultima dose di vaccino permette di fare inferenza sull'ultima dose. Poiché i casi sono stati inclusi anche se non avevano ricevuto una seconda dose di vaccino, non ci si aspettano bias nelle stime né per la prima né la seconda dose
	Dose 2	Nessun bias	
SCCS standard	Dose 1	Sovrastima del rischio	Come per lo SCRI pre-vaccinazione, ma con un bias di entità inferiore, poiché il periodo di controllo include ora anche casi che si sono verificati dopo la vaccinazione.
	Dose 2	Sovrastima del rischio	
SCCS esteso	Dose 1	Nessun bias	Non ci si aspetta bias in questo scenario poiché questo disegno è stato sviluppato appositamente per fornire stime non distorte dei tassi di incidenza quando l'ipotesi di esposizione evento-dipendente è violata.
	Dose 2	Nessun bias	

In **Figura 2** sono presentati i grafici relativi al vaccino Pfizer. L'andamento principale osservato riportava un ritardo breve ma temporaneo della somministrazione della prima e seconda dose in IT-ARS. Questo è visibile come una "caduta" nel numero di eventi subito prima di entrambe le dosi (**Figure 2a-b**). Tuttavia, tale effetto sembra di breve durata, poiché il numero di eventi aumenta con l'allontanarsi dal momento della vaccinazione.

L'andamento in ES-FISABIO e UK-CPRD è stato di più difficile interpretazione, con una minore evidenza nella riduzione del numero di eventi prima di ciascuna dose (**Figure 2c-f**). Tuttavia, il numero complessivo di casi era relativamente basso in tutte le fonti di dato, rendendo difficile identificare i trends.

Figura 2
Grafico degli intervalli centrati sull'esposizione per la prima e la seconda dose di Pfizer in IT-ARS
(a-b), ES-FISABIO (c-d), e UK-CPRD (e-f)



Questi grafici mostrano il tempo intercorso tra l'evento e la vaccinazione per ciascun individuo, "centrato" sulla vaccinazione (ovvero, sottraendo la data di vaccinazione dal tempo dell'evento). Un tempo pari a zero indica che l'evento e la vaccinazione si sono verificati nello stesso giorno. Un tempo positivo indica che l'evento è avvenuto dopo la vaccinazione. Un tempo negativo indica che l'evento si è verificato prima della vaccinazione. Una "caduta" nei dati prima del giorno 0 suggerisce un'assenza di eventi immediatamente precedenti alla vaccinazione e può indicare un potenziale bias dovuto alla dipendenza dell'esposizione dall'evento. Ogni barra rappresenta un intervallo temporale fisso superiore a un giorno, con una larghezza costante (determinata automaticamente) all'interno di ciascun database.

Per ciascun disegno di studio, sono stati utilizzati modelli di regressione di Poisson condizionale per calcolare il rapporto dei tassi di incidenza (i.e., valutare l'associazione) tra la prima e la seconda dose di vaccino e la miocardite. Le analisi sono state stratificate per fonte di dato e tipo di vaccino, utilizzando il pacchetto {SCCS} in R. Inoltre, è stata eseguita una meta-analisi a effetti casuali sui dati provenienti da diverse fonti, utilizzando il pacchetto {meta} in R. Tuttavia, non è stato possibile applicare tutti i disegni di studio a tutti i vaccini e dosi, a causa del basso utilizzo di alcuni vaccini in alcune delle fonti di dato.

I risultati della meta-analisi per tutti i vaccini e dosi sono presentati in **Figura 3**, per la prima dose, e **Figura 4**, per la seconda dose.

Per quanto riguarda il vaccino Pfizer, è stato possibile condurre le analisi in tutte le fonti di dato considerate. Nell'analisi sulla prima dose, i risultati ottenuti con i disegni di studio pre-SCRI e SCCS esteso non hanno mostrato possibili associazioni tra vaccinazione e miocardite, mentre il disegno SCCS standard suggeriva una possibile associazione. Nell'analisi sulla seconda dose, tutti i disegni di studio mostravano una possibile associazione tra vaccinazione e miocardite, con dimensioni dell'effetto simili (pre-SCRI=1,99, 1,40– 2,82; post-SCRI=2,13, 95% CI – 1,43, 3,18; SCCS standard=1,79, 95% CI 1,31– 2,44, SCCS esteso=1,52, 95% CI=1,08– 2,15). Questi risultati non cambiano dopo aggiustamento per il giorno di calendario in intervalli di 60 giorni.

Per quanto riguarda le analisi per i vaccini AstraZeneca e Moderna, il contributo delle fonti di dato è stato variabile. Nel caso del vaccino AstraZeneca, per tutti i disegni di studio e per entrambe le dosi, non vi era alcuna associazione tra vaccinazione e miocardite. I risultati non cambiano dopo aggiustamento per giorno di calendario.

Nel caso di Moderna, per la prima dose le analisi mostravano una possibile associazione tra vaccinazione e miocardite utilizzando i disegni SCCS e SCCS esteso, ma non con i disegni SCRI. L'aggiustamento per il giorno di calendario non ha modificato queste conclusioni, ma gli intervalli di confidenza erano molto ampi. Per la seconda dose, invece, i risultati ottenuti con tutti i disegni di studio hanno mostrato una possibile associazione tra vaccinazione e miocardite, ad eccezione dello SCRI pre-vaccinazione dopo aggiustamento per il giorno di calendario, dove il numero ridotto di casi ha prodotto intervalli di confidenza molto ampi (2.61, IC 95%: 0.55–12.44).

Figura 3
Risultati della meta-analisi sull'associazione tra la prima dose di ciascun vaccino anti-COVID-19 e la miocardite

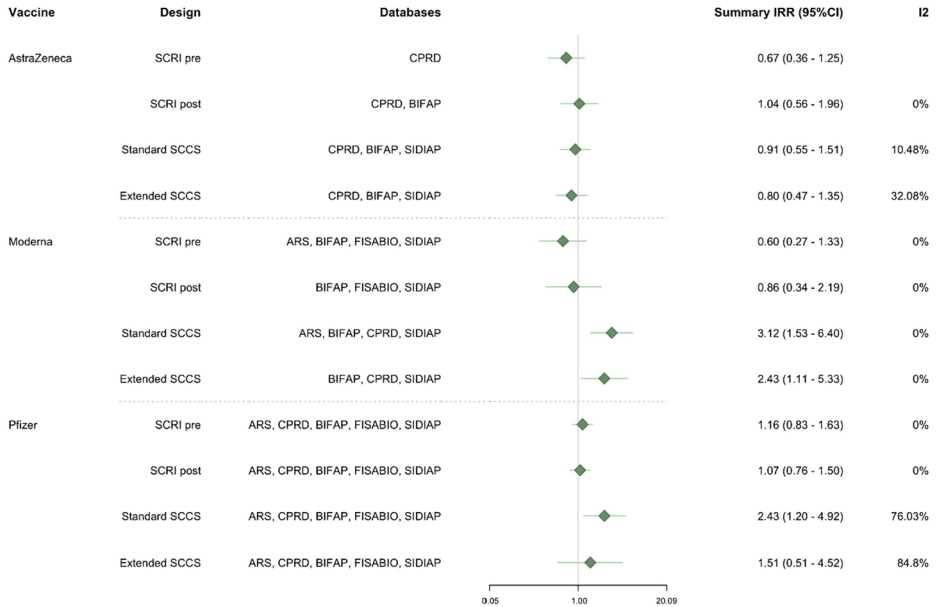
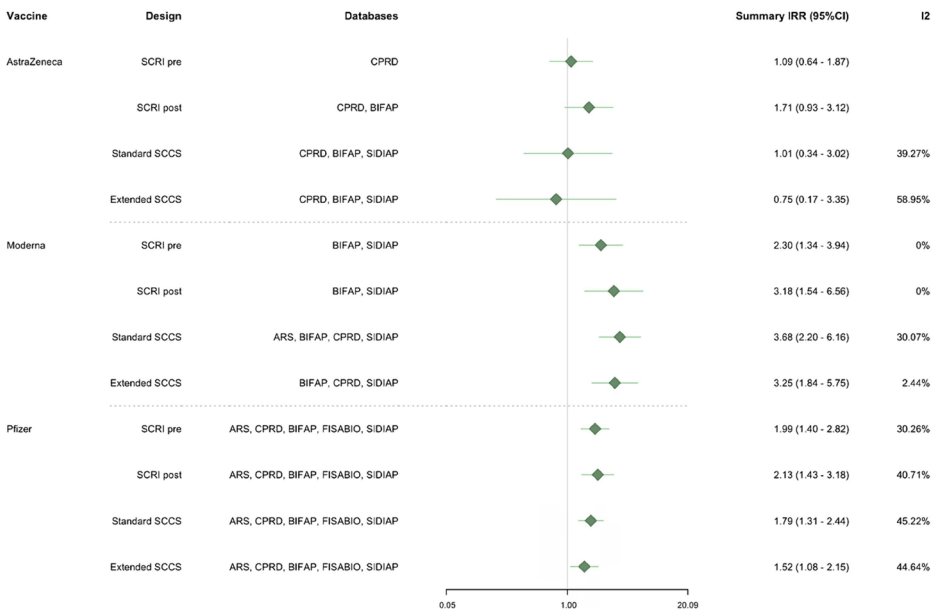


Figura 4
Risultati della meta-analisi sull'associazione tra la seconda dose di ciascun vaccino anti-COVID-19 e la miocardite



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel contesto della nota associazione tra alcuni dei vaccini anti-COVID-19 e la miocardite, questo studio ha testato quattro diversi disegni di studio *self-controlled* (pre-SCRI, post-SCRI, SCCS standard, SCCS esteso), che testano in modalità differenti l'assunzione che il verificarsi della miocardite non influisca sulla probabilità di una successiva vaccinazione. I quattro studi hanno prodotto risultati ampiamente comparabili. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che se l'assunzione è violata, la violazione è contenuta. Inoltre, la distribuzione dell'evento nel tempo varia in modo limitato.

Di conseguenza, si suggerisce di effettuare uno studio di simulazione di tutti e quattro i disegni per identificare quello più idoneo in vari scenari, sulla base delle caratteristiche dei fattori di confondimento e i possibili bias. Ad esempio, il disegno SCCS potrebbe offrire alcuni vantaggi rispetto allo SCRI in presenza di forti fattori di confondimento variabili nel tempo, come lo stato di infezione da SARS-CoV-2 o i trends temporali, e in caso di un numero limitato di casi, poiché i modelli potrebbero risultare più semplici da adattare. Inoltre, ricercatori che utilizzano un disegno pre-SCRI e sono preoccupati per le esposizioni evento-dipendenti potrebbero trovare utile integrare un post-SCRI, con una finestra di controllo definita dall'intervallo programmato tra le dosi, per valutare la sensibilità del disegno pre-SCRI a violazioni di questa specifica assunzione.

Riferimenti bibliografici

- [1] Schuemie MJ, Arshad F, Pratt N, et al. Vaccine Safety Surveillance Using Routinely Collected Healthcare Data—An Empirical Evaluation of Epidemiological Designs. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 13];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.893484>.
- [2] Hallas J, Pottegård A. Use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology. *J Intern Med* 2014 Jun;275(6):581–9
- [3] Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics*. 1995 Mar;51(1):228–35.
- [4] Klein NP, Hansen J, Lewis E, et al. Post-marketing safety evaluation of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and 3-component acellular pertussis vaccine administered to a cohort of adolescents in a United States health maintenance organization. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jul;29(7):613–7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181d581f9.

- [5] 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* 2015 Apr 15;181(8):608–18.
- [6] Bots SH, Riera-Arnau J, Belitser SV, 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. *Front. Pharmacol.* 2022, 13:1038043. doi: 10.3389/fphar.2022.1038043
- [7] Whitaker HJ, Ghebremichael-Weldeslassie Y, Douglas IJ, et al. Investigating the assumptions of the self-controlled case series method: investigating the assumptions of the self-controlled case series method. *Stat Med* 2018 Feb 20;37(4):643–58.
- [8] Schultze A, Martin I, Messina D, et al. A comparison of four self-controlled study designs in an analysis of COVID-19 vaccines and myocarditis using five European databases. *Vaccine*. 2024 Apr 30;42(12):3039-3048. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.043. Epub 2024 Apr 5. Erratum in: *Vaccine*. 2025 Jan 12;44:126438. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126438.
- [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;111(1):321–31.
- [10] Sturkenboom M, Willame C, Belbachir L, Duran C. ACCESS-Background rate of adverse events-definition–Myocarditis and/or pericarditis. 2021 Aug 9; Available from: <https://zenodo.org/record/5172798>.
- [11] Farrington, Whitaker, Ghebremichael Weldeslassie. *Self-Controlled Case Series Studies: A Modelling Guide with R - 1st Ed* [Internet]. 1st ed. Chapman and Hall/ CRC; 2018. Available from: <https://www.routledge.com/Self-Controlled-Case-Series-Studies-A-Modelling-Guide-with-R/Farrington-Whitaker-Weldeslassie/p/book/9781032095530>.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEI DIVERSI SCHEMI DI VACCINAZIONE CONTRO IL COVID-19 IN ADULTI E BAMBINI IN 5 PAESI EUROPEI

Elisa Martin Merino, Mar Martin, Belen Castillo – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS

Fabio Riefole – Teamit Institute, S.L.

Rosa Gini – Agenzia regionale di Sanità - ARS

Tiago Vaz – University Medical Center Utrecht - UMCU

Lamiaë Grimaldi – l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - APHP

Olaf Klungel – Utrecht University - UU

DOMANDA

Attraverso l'uso di *real-word-data* da 6 database sanitari elettronici di 5 paesi europei, quali informazioni sulla efficacia e declino dell'immunità di diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19 primaria (1a e 2a dose) e di richiamo (3a dose) possiamo ottenere?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I dati sull'efficacia nel mondo reale hanno dimostrato che la protezione dei vaccini COVID-19 contro l'infezione grave da SARS-CoV-2 è elevata nel breve termine, ma diminuisce nel tempo, anche a seconda delle varianti del virus. L'efficacia del vaccino (VE) può variare a seconda del tipo di vaccino (ad esempio, tra piattaforme mRNA o adenovirali). La combinazione di diversi vaccini anti-COVID-19 (schemi di vaccinazione eterologhi) per la campagna vaccinale primaria e/o i richiami è stata applicata in diversi paesi o regioni, nonostante l'efficacia dei programmi eterologhi non sia stata pienamente compresa al di là dei dati clinici immunogenici [1-8].

Con la sua capacità di eludere l'immunità e causare reinfezioni, la variante Omicron di SARS-CoV-2 è diventata dominante in tutto il mondo e ha portato alla più alta incidenza di COVID-19 di sempre, anche nei paesi con elevata copertura di vaccinati, aumentando così anche i ricoveri ospedalieri e i casi di esiti gravi di COVID-19 nelle popolazioni pediatriche, in particolare in presenza di diverse comorbilità [8].

Informazioni ottenute attraverso l'uso di *real-word-data* (RWD) sulla VE per bambini e adolescenti in Europa son limitate. Ulteriori prove sulla validità dei programmi di vaccinazione omologhi (uso dello stesso vaccino anti-COVID-19 per la vaccinazione primaria e la dose di richiamo) ed eterologhi (uso di vaccini anti-COVID-19 diversi per la vaccinazione primaria o la dose di richiamo) sia nella popolazione adulta che

in quella pediatrica sono necessarie. Queste informazioni possono solo continuare ad alimentare la preparazione delle autorità di regolamentazione nazionali e centrali in caso di situazioni decisionali urgenti.

Durante la campagna vaccinale contro il SARS-CoV-2, nel Maggio 2022, l'Agenzia europea del Farmaco (EMA) ha lanciato un bando pubblico con lo scopo di complementare informazioni sulla efficacia e declino dell'immunità post-vaccinazione di diversi programmi di vaccinazione anti-COVID-19 primaria (1a e 2a dose) e di richiamo (3a dose) con l'uso di RWD. Il bando è stato vinto da un progetto denominato "CoVE" (*Effectiveness of heterologous and booster COVID-19 vaccination in 5 European countries, using a cohort approach in children and adults with a full primary COVID-19 vaccination regimen*) nell'ambito del contratto di servizio EMA/2020/46/TDA/L5.06. CoVE è stato uno studio condotto da parte della rete di ricerca "EU-PE&PV network", una partnership accademica pubblica di farmaco-epidemiologia e farmacovigilanza, e coordinata scientificamente dall'agenzia regolatoria per medicinali e dispositivi medici "AEMPS" (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) in collaborazione con la rete "VAC4EU" (Vaccine Monitoring Collaboration for Europe).

Durante lo studio è stata indagata la VE e il declino dell'immunità di diversi programmi di vaccinazione con vaccini Comirnaty (PF), Spikevax (MD) e Vaxzevria (AZ) nella prevenzione di diversi esiti di malattia correlati al COVID-19. I seguenti studi sulla VE sono stati effettuati:

- negli adulti (>17 anni) tra vaccinazioni primarie (1a e 2a dose) eterologhe e omologhe;
- negli adolescenti (12-17 anni) tra vaccinazioni primarie (1a e 2a dose) eterologhe e omologhe;
- nei bambini (5-14 anni) tra vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali) e non vaccinati;
- negli adulti con vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali), comparando con individui con un richiamo omologo (1a, 2°, e 3a dose uguali) e un richiamo eterologo (1a e 2a dose uguali, 3° dose diversa), rispetto a quelli senza alcuna dose di richiamo;
- negli adolescenti con vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali), comparando individui con un richiamo omologo (1a, 2°, e 3a dose uguali) e un richiamo eterologo (1a e 2a dose uguali, 3° dose diversa), rispetto a quelli senza alcuna dose di richiamo;
- negli adulti con vaccinazioni primarie eterologhe (1a e 2a dose diverse), comparando individui con qualsiasi dose di richiamo (3a dose) rispetto a quelli senza alcuna dose di richiamo;

- negli adolescenti con vaccinazioni primarie eterologhe (1a e 2a dose diverse), comparando individui con qualsiasi dose di richiamo (3a dose) rispetto quelli senza alcuna dose di richiamo.

Per tutti gli individui senza infezione da COVID-19 precedente alla vaccinazione, la VE è stata stimata per:

- marca di vaccino dello schema primario omologo (1a e 2a dose uguali), le diverse combinazioni nello schema eterologo (1a e 2a dose diverse) e con la dose di richiamo (3a dose);
- categorie di età;
- tempo trascorso da un regime di vaccinazione primaria completo (ricezione della 2a dose) o richiamo (ricezione 3a dose) tra i gruppi confrontati;
- tra sottogruppi clinici associati a un rischio elevato di COVID-19 grave (pazienti immunocompromessi e pazienti con cancro, trapianti, grave malattia renale e sindrome di Down).

Per i pazienti con COVID-19 precedente alla vaccinazione, è stata stimata la VE complessiva di diversi schemi vaccinali contro COVID-19 grave e decesso correlato a COVID-19. Inoltre, è stata stimata la VE rispetto alla mortalità per tutte le cause negli adulti di età ≥ 60 anni con un regime primario (1a e 2a dose), completo (omologo o eterologo) tra quelli con qualsiasi dose di richiamo (3a dose) e quelli senza alcun richiamo vaccinale.

Lo studio ha aderito al Codice di Condotta ENCePP. 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 EUPAS47725 [9]. Il rapporto finale dello studio è disponibile sullo stesso registro, e sulla piattaforma Zenodo [10]. Un manoscritto tratto dal rapporto è stato pubblicato sulla rivista "Vaccine" [11]. In questa scheda descriviamo quali analisi sono state eseguite e quale evidenza è stata ottenuta da CoVE durante il suo svolgimento (Maggio-Novembre 2022).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo per stimare la VE di diversi schemi di vaccinazione COVID-19 e il declino della loro protezione, utilizzando diversi esiti correlati all'infezione da SARS-CoV-2: (i) COVID-19 non grave, (ii) COVID-19 grave e (iii) COVID-19 con decesso. Lo studio si è concentrato sul periodo che va dall'inizio della campagna di vaccinazione (dicembre 2020) agli ultimi dati disponibili dalle fonti di dati partecipanti (che vanno da dicembre 2021 a febbraio 2022). Pertanto, ha coperto principalmente i periodi della variante del

virus SARS-CoV-2 predominante Delta-Omicron all'interno del regime vaccinale completo (primo schema vaccinale, 1a e 2a dose, e dosi di richiamo, 3a dose).

Abbiamo utilizzato retrospettivamente i dati di 6 database sanitari elettronici nell'Europa meridionale, settentrionale e occidentale: il database sanitario locale italiano di Caserta (IT-INSPIRE srl), il database italiano della Società Servizi Informatici (IT-PEDIANET), il database spagnolo della ricerca farmacoepidemiologica per il sistema sanitario pubblico (ES-BIFAP), il database spagnolo del Sistema d'Informació per el Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (ES-SIDIAP), il database olandese PHARMO Database Network (NL-PHARMO) e il British Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum.

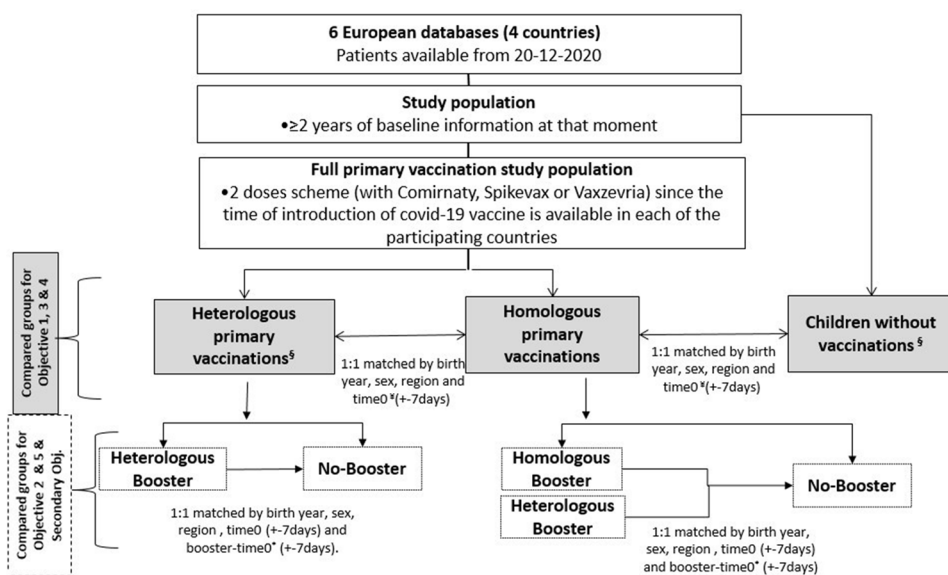
I partecipanti allo studio sono stati confrontati con accoppiamenti 1:1, abbinamento selezionato in base (**Figura 1**):

- alla data di vaccinazione di interesse (2a vaccinazione, definita come “tempo 0”, per l'analisi dello schema di vaccinazione primaria; 3a vaccinazione, definita come “tempo di richiamo 0” per l'analisi della vaccinazione di richiamo);
- alla data della 1a dose di vaccino ed al marchio del vaccino della 1a dose, ovvero Comirnaty (PF), Spikevax (MD) e Vaxzevria (AZ);
- all'età;
- al sesso;
- alla regione geografica;
- al sottogruppo clinico dei vaccinati;
- all'infezione da SARS-CoV-2 prima della 1a dose di vaccinazione.

Per i programmi di vaccinazione primaria (1a e 2a dose), la data di ingresso nella coorte di studio (tempo 0) era la data in cui il partecipante ha ricevuto la 2a dose. Per le vaccinazioni di richiamo (3a dose), la data di ingresso nella coorte (tempo di richiamo 0) era la data in cui il partecipante ha ricevuto la 3a dose. Per i comparatori che non hanno ricevuto la 3a dose, è stata utilizzata per il confronto la stessa data di calendario dell'individuo abbinato che aveva ricevuto la dose di richiamo (3a dose, “tempo di richiamo 0”). Bambini e preadolescenti sono stati definiti come “non vaccinati” fino alla data di ricezione della 1a dose di vaccino COVID-19, quindi potenzialmente selezionati come individuo di controllo non vaccinato. I partecipanti sono stati considerati come “aventi un regime di vaccinazione primaria completo” quando la registrazione di una 2a dose di vaccino COVID-19 era presente dopo più di 19 giorni dalla 1a dose. Gli individui sono stati definiti come vaccinati con dose di richiamo (3a dose, omologhe o eterologhe) dalla data di ricezione della 3a dose di vaccino se avvenuta almeno 28 giorni dopo la 2a dose.

I partecipanti sono stati definiti come non vaccinati con dose di richiamo (3a dose) fino alla effettiva data di somministrazione della 3a dose di vaccino, e quindi potenzialmente selezionati come individui di controllo senza dosi di richiamo fino a quel momento. Tra gli individui con schemi di vaccinazione completi (ricezione di 3 dosi), sono state identificate separatamente sia le vaccinazioni primarie (1a e 2a dose) omologhe e eterologhe sia le coorti di vaccinati e non vaccinati con dose di richiamo (3a dose). Lo schema di selezione dei partecipanti è raffigurato nella **Figura 1**.

Figura 1
Schema di selezione dei partecipanti allo studio CoVE da tutte le sorgenti di dato



*Time0 is the time of 2nd vaccination for 2 dose regimens (homologous or heterologous);

*Booster-time0 is the time of 3rd vaccination for two dose regimens.

⁵Heterologous primary vaccinations recorded in children will be identified and analysed against no vaccination if numbers allow.

Effectiveness analysis will be stratified by children, adolescent and adults and patients with and without prior covid-19 infection

La media matematica del rischio (detta hazard ratio, “HR”) di avere diversi esiti correlati all’infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19 non grave, COVID-19 grave e COVID-19 con decesso) è stato calcolato usando modelli statistici specifici (modelli di Cox ponderati in base alla probabilità inversa – “IPW” con intervalli di confidenza “CI” al 95%). I valori della VE (%) sono stati aggiustati e stimati matematicamente (come “1 - HR aggiustato, poi moltiplicato per 100”).

Sono stati identificati tre periodi principali delle varianti di SARS-CoV-2 (pre-Delta, Delta e Omicrons) specificamente per ogni paese partecipante (**Tabella 1**).

Tabella 1

Periodo delle varianti genetiche dominanti di SARS-CoV-2 (che raggiungono il 50% del totale dei campioni sequenziati) nei diversi paesi dello studio CoVE

Country	Delta dominant start date	Omicron dominant start date
Spain		
Italy		
Netherlands	04/07/2021	03/01/2022
France		
UK	24/05/2021	

Inoltre, in CoVE, sono state anche eseguite metanalisi a effetti casuali, utilizzando le principali stime rispetto agli esiti gravi di COVID-19 da ciascuna fonte di dati, per sottogruppi clinici e per popolazioni sia adulte che pediatriche. Inoltre, è stata eseguita un'analisi di sensibilità limitata ai pazienti con precedenti test negativi per SARS-CoV-2 per controllare il "bias" di sorveglianza.

Tra le diversi coorti dello studio, oltre 20 milioni di adolescenti e adulti con un programma di vaccinazione primaria completo (ricezione della 1a e della 2a dose) e con dai 3 ai 6 mesi di controllo post-vaccinazione ("follow-up") sono state identificate tra tutte le fonti di dati dello studio. È stato possibile abbinare tra il 24-51% della popolazione per il programma di vaccinazione eterologo (2 o 3 dosi diverse) e circa lo 0,5-1,5% per il programma omologo (2 o 3 dosi uguali) tra le basi di dati partecipanti. La maggior parte degli adulti e degli adolescenti era esente da infezione da SARS-CoV-2 prima della vaccinazione (tra l' 58-95% per tutte le fonti di dati). Durante il periodo di studio tra tutte le basi di dati, circa 308.000 bambini con 3 mesi di follow-up sono stati vaccinati con due dosi e inclusi nello studio. Sulla base dei criteri di abbinamento, un totale di 295.573 bambini sono stati confrontati per il programma di vaccinazione primaria (1a e 2a dose, 95% del totale dei bambini tra tutte le basi di dati). Tra i tutti bambini abbinati, il 97% non aveva contratto in precedenza l'infezione da SARS-CoV-2.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In generale, i nostri risultati supportano la raccomandazione delle istituzioni sanitarie di mescolare diversi marchi di vaccini per la 2a dose, in particolare per coloro che sono stati vaccinati prima con il marchio AZ, poiché non sono state riscontrate maggiori differenze di VE tra schemi di vaccinazione primaria omologhi (1a e 2a dose uguali) ed eterologhi (1a e 2a dose diverse) contro eventi gravi e non gravi. Ciò è in linea con studi clinici pubblicati in precedenza su piccola scala [12-13].

Indipendentemente dalla storia vaccinale precedente, le dosi di richiamo (3a dose) con vaccini a mRNA (marchio PF o MD) hanno offerto una chiara protezione contro eventi gravi post-infezione, sia nella popolazione adulta generale che nei soggetti più vulnerabili, aggiungendo evidenze positive per questi soggetti a rischio più elevato di COVID-19 grave, e supportando precedenti osservazioni in studi clinici per adulti [3, 8, 14-15].

In generale, abbiamo osservato un calo dell'immunità dopo i primi 1-6 mesi dopo la vaccinazione.

I nostri dati deducono che la vaccinazione primaria completa ha protetto i bambini di 12-14 anni da ospedalizzazione dovuta al COVID-19 durante i periodi delle varianti Delta e Omicron in Spagna, compresi anche i bambini immunocompromessi.

Non sono disponibili però conclusioni chiare per i vaccinati di età tra 5-11 anni poiché non sono stati riscontrati casi gravi nel nostro studio. Pertanto, ulteriori studi più ampi e specifici sui bambini sono necessari. Oltre alle prove sui vaccini COVID-19 qui riportate, utili per la valutazione del rapporto rischio-beneficio di questi prodotti, un'interpretazione cauta di questi risultati deve essere considerata. Infatti, prima di tutto, un'ampia riduzione delle notifiche di infezione di SARS-CoV-2 durante gli ultimi mesi del 2021 è globalmente avvenuta a causa dell'uso spiccato di test per COVID-19 a casa. Inoltre, ci sono state differenze nella scelta della campagna vaccinale tra i paesi partecipanti a questo studio che possono avere un effetto sui risultati. Bisogna anche considerare che non è stato possibile produrre risultati esaustivi per valutare la efficacia vaccinale con sottovarianti Omicron del virus. Pertanto, stime aggiornate di VE in tutte le fasce d'età sulle reinfezioni gravi post-vaccinazione sarebbero utili per avere informazioni complementari e globalmente più informative. Un riassunto dei principali risultati ottenuti da CoVE per schemi di vaccinazione e fasce di età è riportato di seguito.

ADULTI, VACCINAZIONE PRIMARIA (1A E 2A DOSE):

È stato possibile abbinare 89.528 coppie di adulti. Nel complesso, le vaccinazioni primarie omologhe (1a e 2a dose uguali) hanno mostrato una VE leggermente inferiore rispetto ai regimi eterologhi (1a e 2a dose diverse) contro sintomi di COVID-19 non grave, soprattutto in individui vaccinati principalmente con AZ come 1a dose. Principalmente nella base di dati ES-BIFAP, una VE inferiore con vaccinazione omologa è stato più evidente durante i periodi Delta (VE = -39%) rispetto a Omicron (VE = -24%). Non sono state osservate differenze tra diversi schemi di vaccinazione primaria per COVID-19 grave e non sono stati trovati un numero sufficiente di casi di decesso con COVID-19 da poter analizzare.

ADOLESCENTI, VACCINAZIONE PRIMARIA (1A E 2A DOSE):

Abbiamo potuto abbinare 1.329 coppie tra adolescenti. Considerando il COVID-19 non grave, non sono state trovate differenze nelle stime di VE confrontando vaccinazioni primarie omologhe ed eterologhe. Le piccole dimensioni della popolazione campione hanno impedito la stima di VE relativa agli altri esiti gravi associati al COVID-19.

BAMBINI, VACCINAZIONE PRIMARIA (1A E 2A DOSE):

Sono stati abbinati 287.000 bambini in assenza di COVID-19 pre-vaccinazione. Considerando il COVID-19 non grave, le 2 dosi primarie omologhe di entrambi i vaccini mRNA (PF o MD) hanno mostrato una VE variabile (dal 29% al 77%) durante il periodo della variante Delta del virus rispetto agli individui non vaccinati. La durata della VE è stata calcolata di 4-5 mesi. Durante il periodo della variante Omicron, la VE è però diminuita (dal 77% al 42%) nella base di dati IT-INSPIRE ed è passata ad un maggior rischio di infezione da SARS-CoV-2 non grave in ES-BIFAP (dal 29 al -44%). La protezione contro il COVID-19 grave è stata riscontrata alta (VE >90%) in ES-SIDIAP durante il periodo Delta ed in ES-BIFAP (VE circa del 50%) per il vaccino PF rispetto agli individui non vaccinati. Le piccole dimensioni della popolazione campione hanno impedito la stima della durata della VE relativa ad altre basi di dati, oltre a impedire conclusioni su altre marche di vaccini e COVID-19 associato a decesso.

ADULTI, VACCINAZIONE DOSE DI RICHIAMO (3° DOSE)

Sono stati abbinati 5,6 milioni di adulti senza infezione da SARS-CoV-2 precedente. Tra 5 basi di dati, la VE contro COVID-19 non grave variava dal 31 al 69% per i richiami omologhi (3 dosi uguali) e dal 42 al 70% per i richiami eterologhi (3a dose diversa da 1a e 2a dose), indipendentemente dal marchio del vaccino. Considerando il COVID-19 grave, i richiami eterologhi (3a dose diversa da 1a e 2a dose), indipendentemente dal marchio del vaccino, hanno mostrato una VE tra il 73-81% rispetto a individui con solo 2 dosi di vaccino, mentre i richiami omologhi tra il 42-67%, sempre rispetto ai rispettivi controlli senza 3a dose. La protezione contro i decessi per COVID-19 è stata simile tra i programmi omologhi ed eterologhi (VE tra 70-88%). La durata dell'immunizzazione varia da 1 a 6 mesi tra le basi di dati e gli eventi, indipendentemente dallo schema di vaccinazione. Non sono state identificate differenze di VE durante i periodi Delta e Omicron.

ADOLESCENTI, VACCINAZIONE DOSE DI RICHIAMO (3° DOSE)

Tra 5 basi di dati, abbiamo abbinato 17.652 coppie di adolescenti. Considerando esiti di COVID-19 non grave, per vaccinazione primaria omologa (1a e 2a dose

uguale), la VE delle dosi di richiamo omologhe (3 dosi uguali) variava dal 35 al 67% tra i marchi di vaccini e le fonti di dati se comparata a individui senza 3a dose. Invece, la VE dei richiami eterologhi è stata riscontrata del 48% in ES-BIFAP (l'unica fonte di dati in cui sono stati trovati richiami eterologhi) per PF come 1a e 2a dose e MD come 3a dose, sempre rispetto ai rispettivi individui di controllo non sottoposti a richiamo vaccinale (3a dose). Non sono state identificate differenze di VE durante i periodi Delta dovute alle ristrette dimensioni dei campioni tra le basi di dati. Durante la predominanza di variante Omicron, la VE in ES-BIFAP era del 44% per i richiami vaccinali omologhi mentre è stata riscontrata leggermente maggiore per quelli eterologhi, ovvero del 51%. A causa del basso numero molto basso di casi riscontrati (<5), non è stata stimata alcuna VE per vaccinati con 3 dosi ma con schemi primari eterologhi (1a e 2a dose diverse), COVID-19 grave e decesso.

Riferimenti bibliografici

- [1] Andrews N, Tessier E, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med* 2022;386:340-350. doi: 10.1056/NEJMoa21154812022.
- [2] Pouwels KB, Pritchard E, et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature Medicine* 2021;27: 2127–2135. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>.
- [3] Bernal JL, Andrews N, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: *BMJ* 2021; 373. Doi: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>.
- [4] Hyams C, Marlow R, et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination at preventing hospitalisations in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(11):1539–48. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00330-3).
- [5] Pritchard E, Matthews PC, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nature Medicine* 2021;27:1370–1378. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01410-w>.
- [6] Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet* 2021;397(10285):1646–57. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2).
- [7] Lopez Bernal J, Andrews N, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385:585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.

- [8] Andrews N, Stowe J, et al. Effectiveness of BNT162b2 COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms and hospitalization in England. *Nat Med.* 2022;28:831–837. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01699-1> .
- [9] Effectiveness of heterologous and booster Covid-19 vaccination in 5 European countries, using a cohort approach in children and adults with a full primary Covid-19 vaccination regimen (Covid Vaccines Effectiveness (CoVE)). EU PAS number: EUPAS47725. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3544/administrative-details>.
- [10] Martín-Merino, E, Riefolo, F, Vaz, T, Grimaldi, L, Gini, R, et al. Covid Vaccines Effectiveness (CoVE) Effectiveness of heterologous and booster COVID-19 vaccination in 5 European countries, using a cohort approach in children and adults with a full primary COVID-19 vaccination regimen. Zenodo 2023. Doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7858776>.
- [11] Riefolo F, Castillo-Cano B, et al. Effectiveness of homologous/heterologous booster COVID-19 vaccination schedules against severe illness in general population and clinical subgroups in three European countries. *Vaccine* 2023; 41,47: 7007-7018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.011>.
- [12] Jin P, Li J, et al. Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1 [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2023 Apr 21];6(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00481-y>
- [13] Feng S, Phillips DJ, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021; 27(11):2032–40. doi: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01540-1>.
- [14] ECDC. COVID-19 vaccine effectiveness in adolescents aged 12–17 years and interim public health considerations for administration of a booster dose. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-vaccine-effectiveness-adolescents-and-interim-considerations-for-booster-dose>.
- [15] Andrews N, Stowe J, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386:1532-1546. Doi: 10.1056/NEJMoa2119451.

STUDI POST-AUTORIZZATIVI FINANZIATI DALLE AZIENDE FARMACEUTICHE A CUI ARS TOSCANA HA PARTECIPATO: RUOLO DI ARS E INTERAZIONI CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI

Giuseppe Roberto, Anna Girardi, Rosa Gini - ARS Toscana

DOMANDA

A che tipo di studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche ARS Toscana ha partecipato? Qual è stato il contributo di ARS Toscana a questi studi? Quali sono state le interazioni tra i ricercatori degli studi e l'Agenzia Europea dei Medicinali?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Durante l'ultimo decennio, l'Agenzia regionale di Sanità della Toscana (ARS) ha partecipato o condotto numerosi studi di farmaco-epidemiologia, sia a livello regionale [1], nazionale [2] e internazionale [3], consolidando la propria esperienza e competenza nel riutilizzo dei dati amministrativi sanitari regionali toscani per scopi di ricerca farmacoepidemiologica e nell'applicazione di metodologie avanzate per il disegno [5], la programmazione [5], l'esecuzione e l'interpretazione di studi cosiddetti multi-database [6,7], ovvero basati su fonti di dato multiple e diverse tra loro in termini non solo di qualità del dato ma anche, ad esempio, in termini di contenuto, dizionari di codifica, caratteristiche della popolazione tracciata, periodo di osservazione, eventi che causano la registrazione delle informazioni, cultura e organizzazione del servizio sanitario [8, 9].

Tra gli studi di farmaco-epidemiologia a cui l'ARS negli ultimi anni ha preso parte rientrano anche i cosiddetti Post Authorisation Safety studies (PASS) e Post Authorization Efficacy Study (PAES)[10, 11]. I PASS e i PAES hanno l'obiettivo di generare evidenze sulla sicurezza e/o efficacia di farmaci e vaccini nel periodo successivo al rilascio dell'AIC, permettendo così di meglio definire il rapporto tra rischi e benefici legato al loro utilizzo. Questi studi possono essere "imposti" dall'EMA sia come condizione all'autorizzazione al commercio del medicinale sia in caso si presenti la necessità di evidenze aggiuntive su specifici aspetti di sicurezza o efficacia. Gli studi post-autorizzativi possono essere anche "richiesti" dal piano di gestione

dei rischi (RMP - Risk Management Plan) concordato con EMA al momento del rilascio dell'AIC. Talvolta la stessa ditta proprietaria dell'AIC può decidere volontariamente di eseguire un PASS o un PAES. Questi studi rappresentano uno strumento fondamentale per il monitoraggio continuo dei medicinali durante il periodo di commercializzazione. Le evidenze così generate vengono esaminate dalle commissioni tecnico-scientifiche dell'EMA, quali il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [12] ed il Committee for Medicinal Products for Human use [13], le quali valutano la necessità di interventi regolatori come, ad esempio, modifiche dell'AIC, aggiornamenti delle informazioni di sicurezza, restrizioni d'uso o, in casi estremi, la sospensione o revoca dell'AIC stessa.

I PASS e i PAES hanno due peculiarità che li contraddistinguono dai comuni studi di farmaco-epidemiologia: sono finanziati dalle stesse case farmaceutiche proprietarie dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del farmaco o vaccino oggetto di studio e sono svolti sotto lo stretto monitoraggio dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA - European Medicine Agency) secondo procedure da essa ben definite.

ARS partecipa solo ai PASS e PAES che sono aderenti al Codice di Condotta della European Network of Centres of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) [14, 15]. L'aderenza al Codice di Condotta, oltre ad assicurare la trasparenza durante tutto il processo di esecuzione dello studio, garantisce l'indipendenza scientifica dei ricercatori che ne sono responsabili. Esso, infatti, prevede, tra le altre cose, che: (a) la versione originale del protocollo, o una versione redatta se giustificato, debba essere registrata in un archivio accessibile al pubblico, includendo tutti gli aggiornamenti; (b) il finanziatore dello studio ha il diritto di visionare i risultati finali e le relative interpretazioni prima della loro presentazione per la pubblicazione e di fornire commenti in anticipo rispetto alla sottomissione. Eventuali richieste di modifica nell'interpretazione dei risultati o nella loro presentazione devono basarsi su solide motivazioni scientifiche. Il ricercatore principale è libero di non prendere in considerazione i commenti del finanziatore. Qualsiasi commento del finanziatore e la giustificazione del ricercatore devono essere resi pubblicamente disponibili; (c) un riassunto chiaro dei principali risultati dello studio, sia positivi che negativi, inclusi i risultati di studi interrotti prematuramente, deve sempre essere reso disponibile al pubblico entro tre mesi dalla pubblicazione del report finale dello studio [14, 15].

I protocolli degli studi PASS e PAES a cui ARS ha partecipato, infatti, sono registrati e pubblicamente accessibili nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies (ex EU PAS Register) [16]. La qualità metodologica e l'interpretazione delle evidenze generate dai PASS e PAES sono garantite dalle due commissioni tecnico-scientifiche dell'EMA, PRAC [12] e il CHMP [13]. In particolare, il PRAC gioca un ruolo chiave nel monitoraggio di tutte le fasi dell'esecuzione degli studi post-

autorizzazione, specialmente per quanto riguarda gli aspetti legati alla sicurezza dei medicinali (PASS). Il PRAC esamina e approva i protocolli degli studi PASS per garantire che siano metodologicamente validi e rispondano agli obiettivi di sicurezza richiesti. Può raccomandare modifiche ai protocolli per migliorare la qualità dei dati raccolti. Attraverso le sue valutazioni, garantisce che i medicinali autorizzati nell'UE siano continuamente monitorati per identificare e gestire eventuali rischi per la salute pubblica. Il CHMP, invece, è l'organo decisionale principale per le autorizzazioni e le modifiche alle indicazioni dei farmaci, con un ruolo centrale nei PAES e un ruolo di supporto nei PASS. L'interazione tra CHMP e PRAC garantisce che sia la sicurezza sia l'efficacia dei medicinali siano monitorate, regolate e garantite nell'interesse della salute pubblica. Le decisioni e gli interventi di carattere regolatorio secondarie alle valutazioni effettuate da queste commissioni sono disponibili nel documento European Public Assessment Report (EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation) pubblicato nella pagina web dedicata a ciascun medicinale autorizzato in Europa all'interno del sito web di EMA [17].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per identificare e descrivere gli studi PASS e PAES in cui ARS ha preso parte è stato consultato il catalogo HMA-EMA of Real World Data studies [16]. Sono stati selezionati soltanto gli studi per i quali al 26 febbraio 2025 il contratto di finanziamento era stato già firmato. Così facendo sono stati identificati un totale di 14 studi, di cui 13 PASS e 1 PAES (v. **Tabella 1**). Tutti gli studi hanno utilizzato informazioni provenienti da fonti di dato multiple. Sulla base delle informazioni registrate nel catalogo HMA-EMA, tutti gli studi ricadevano nella categoria degli studi "Richiesto nel Risk Management Plan". Cinque studi risultavano essere già conclusi, sebbene per 3 di questi le informazioni riportate nel catalogo HMA-EMA sullo stato attuale dello studio non erano aggiornate (i.e. Entresto DDI, Entresto safety, Spikevax in pregnancy) e sono state integrate con quelle presenti nelle minute delle sedute del PRAC, per i due studi di Entresto, o altre fonti accessibili da ARS, nel caso di Spikevax in pregnancy.

In particolare, 8 studi hanno riguardato un vaccino contro la COVID-19 e 2 un farmaco biologico. In 4 studi ARS ha contribuito sia con i risultati ottenuti sui dati toscani sia fornendo il proprio supporto metodologico per l'esecuzione degli stessi studi, in 4 studi ARS ha soltanto fornito il proprio supporto metodologico, mentre in 6 studi il contributo di ARS è variato nel tempo, per cui in una prima fase ARS ha contribuito sia con i risultati ottenuti sui dati toscani sia con il proprio supporto metodologico e in una seconda fase ha potuto contribuire con il solo supporto metodologico. Il motivo di tale variazione del contributo di ARS è dipeso

dalla sospensione dell'utilizzo dei dati amministrativi sanitari toscani successiva ad alcuni provvedimenti del Garante per la Protezione dei Dati Personali emanati a metà 2022 i quali sottolineavano la mancanza di una norma che legittimasse l'uso dei flussi amministrativi per finalità diverse dalla programmazione [18].

Tabella 1
Studi PASS e PAES registrati nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies in cui ARS è, o è stata, coinvolta

(abbreviazione) Titolo dello studio	Tipo di studio	- Inizio studio - Fine studio	Stato	Contributo fornito ARS
(Entresto DDI) Non-interventional post-authorization multi-database safety study to assess the risk of myotoxicity, hepatotoxicity and acute pancreatitis in statin-exposed heart failure patients with or without concomitant use of sacubitril/valsartan (Entresto®)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/09/2017 - 13/02/2025	Concluso*	- Risultati sui dati toscani - Supporto metodologico
(Entresto safety) Non-interventional post-authorization multi-database safety study to characterize the risk of angioedema and other specific safety events of interest in association with use of Entresto® (sacubitril/valsartan) in adult patients with heart failure	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/09/2017 - 13/02/2025	Concluso*	- Risultati sui dati toscani - Supporto metodologico
(BRAHMS) The BRodalumab Assessment of Hazards: A Multinational Safety (BRAHMS) study in electronic healthcare databases	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/01/2020 - 30/09/2030 (prevista)	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Galcanzumab safety) A Retrospective Cohort Study to Assess Drug Utilisation and Long-Term Safety of Galcanzumab in European Patients in the Course of Routine Clinical Care (ISQ-MC-B002)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 30/06/2020 - 31/12/2026 (prevista)	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Comirnaty surveillance) Post Conditional Approval Active Surveillance Study Among Individuals in Europe Receiving the Pfizer-BioNTech Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 03/09/2021 - 30/09/2025 (prevista)	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Comirnaty myo-pericarditis) Post-Authorisation Active Surveillance Study of Myocarditis and Pericarditis Among Individuals in Europe Receiving the Pfizer-BioNTech Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 10/02/2023 - 01/06/2025	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Spikevax in pregnancy) Monitoring safety of Spikevax in pregnancy: an observational study using routinely collected health data in five European countries (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 31/12/2021 - 22/01/2025	Concluso*	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico

Tabella 1 (segue)
Studi PASS e PAES registrati nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies in cui ARS è, o è stata, coinvolta

(abbreviazione) Titolo dello studio	Tipo di studio	- Inizio studio - Fine studio	Stato	Contributo fornito ARS
(Spikevax surveillance) Post-Authorization Active Surveillance Safety Study Using Secondary Data to Monitor Real-World Safety of Spikevax in Europe (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 31/12/2021 - Fine Marzo 2025 (prevista)*	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Vaxzevria vaccine surveillance) A post-authorisation/post-marketing observational study to evaluate the association between exposure to AZD1222 and safety concerns using existing secondary health data sources (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 18/02/2022 - 12/12/2024	Concluso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Jcovden surveillance) An Observational Post-Authorization Safety Study to Assess the Safety of Ad26.COV2.S Using European Healthcare Data through VAC4EU (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 23/05/2022 - 07/02/2025	Concluso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Paxlovid pregnancy) Safety of Paxlovid During Pregnancy	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 28/02/2024 - 31/03/2026 (prevista)	In corso	supporto metodologico
(Paxlovid hep/renal) Safety of Paxlovid Among Patients with Moderate or Severe Hepatic or Renal Impairment	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/03/2024 - 31/03/2026 (prevista)	In corso	supporto metodologico
(Bimervax safety) VAC4EU Postauthorisation Safety Study of BIMERVAX® Vaccine in Europe	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 30/09/2025 - 30/09/2028 (prevista)	In corso	supporto metodologico
(Bimervax effectiveness) VAC4EU Post Authorisation Effectiveness Study of BIMERVAX® Vaccine in Europe	- PAES - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 30/09/2025 - 30/09/2028 (prevista)	In corso	supporto metodologico

PASS: Post-Authorization Safety Study.

PAES: Post-Authorization Efficacy study.

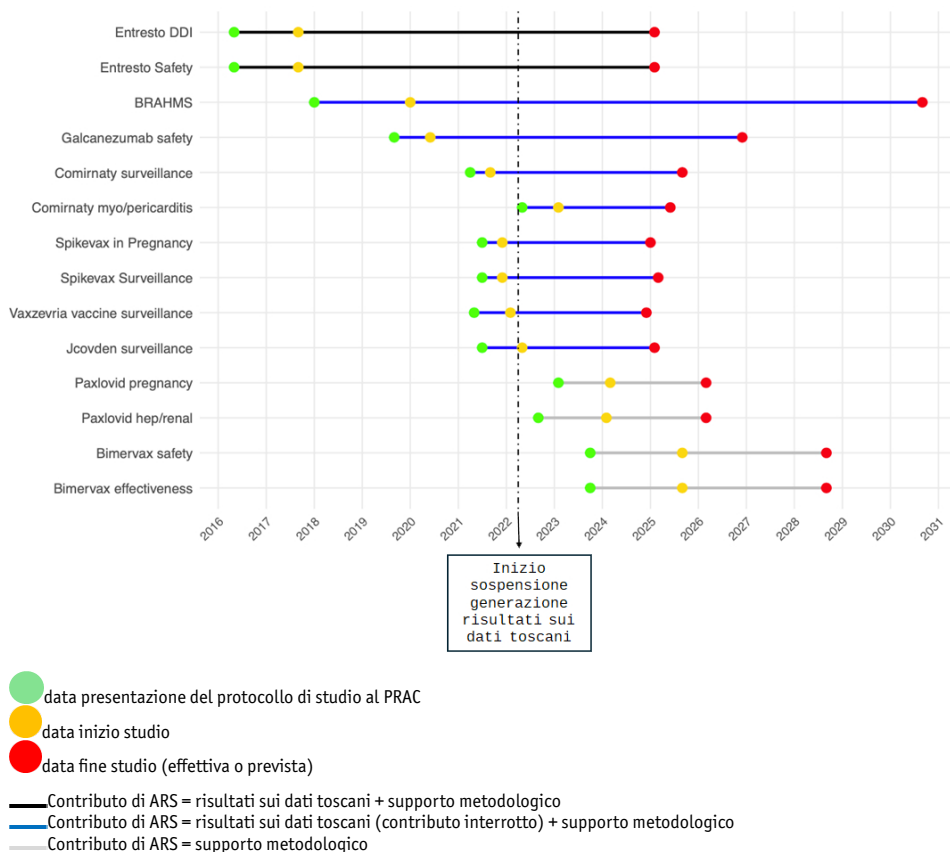
Multi-database: studio che utilizza almeno due fonti di dato distinte, le quali non sono collegate tra loro a livello di singolo individuo, e che si basa su analisi condotte in parallelo su ciascuna fonte di dati applicando un protocollo di studio comune (6).

*Le informazioni presenti sul Catalogo HMA-EMA non erano aggiornate al momento dell'estrazione dati e sono state sostituite sulla base di quanto riportato nelle minute delle sedute del PRAC o da fonti interne agli stessi studi e accessibili da ARS.

Per ciascuno dei 14 studi oggetto di questa scheda, in **Figura 1** sono rappresentate sulla linea del tempo la data di presentazione del protocollo di studio al PRAC, la data di inizio dello studio e la data di fine studio (reale o prevista). Come si può notare, dopo i provvedimenti del Garante per la Protezione dei Dati Personali e la successiva sospensione dell'uso dei dati amministrativi toscani per contribuire alla generazione

dei risultati dei rispettivi studi, è stato necessario modificare il contributo di ARS e con esso anche i termini contrattuali. Nel caso dei due studi relativi al vaccino Bimervax, invece, la transizione di ARS verso il ruolo di solo supporto metodologico si era già oramai consolidata.

Figura 1
Studi PASS e PAES in cui ARS è, o è stata, coinvolta: data della presentazione del protocollo al comitato EMA competente, data inizio studio, data fine studio. Linea verticale: inizio sospensione della generazione di risultati sui dati toscani



Infine, per dimostrare e descrivere le interazioni tra EMA e ricercatori coinvolti negli studi PASS e PAES a cui ARS ha partecipato abbiamo cercato menzione degli studi di cui sopra sia nelle minute delle sedute PRAC [12] sia nell'EPAR - *Procedural steps taken and scientific information after authorisation* [17] di ciascuno dei medicinali oggetto di studio. Questi documenti sono accessibili pubblicamente sul sito web dell'EMA. In particolare, per questa ricerca sono stati utilizzati gli identificativi degli studi presenti

nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies, quali il numero del protocollo di studio e il numero di procedura EMA assegnato allo studio. Come riportato in **Tabella 2**, le interazioni con il PRAC documentate nelle minute delle sedute della commissione hanno riguardato, nel caso di studi già conclusi come Entresto DDI e Entresto Safety, tutto il processo di esecuzione dello studio, a partire dal disegno, con la sottomissione del protocollo e la possibile richiesta di emendamenti da parte del PRAC stesso, l'implementazione dello studio, con la valutazione dei vari progress interim study report, e la sottomissione del report finale dello studio. Quattro dei 14 studi di cui sopra sono stati anche menzionati nell'EPAR - *Procedural steps taken and scientific information after authorisation* del relativo prodotto medicinale dove le evidenze generate dai PASS in cui l'ARS è stata coinvolta hanno contribuito a supportare le decisioni regolatorie relative all'AIC del farmaco stesso.

Tabella 2

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
Entresto DDI	<ul style="list-style-type: none"> - maggio 2016 : "PASS protocol for study No. CLCZ696B2015" - ottobre 2016: "MAH's response to MEA 004 as per request for supplementary information adopted in May 2016" - marzo 2017: "MAH's response to MEA 004 as per request for supplementary information (RSI) adopted in November 2016" - luglio 2018: "interim report" - novembre 2018: "MAH's response as per request of supplementary information (RSI)" - giugno 2019: "second interim report" - settembre 2019: "amendment to protocol" - giugno 2020: "third interim report" - ottobre 2020: "MAH's response to third interim report" - giugno 2021: "protocol amendment" - settembre 2021: "SAP" - gennaio 2022: "fourth interim report" - ago-sett 2022: "submission of the final results for the validation sub study" - marzo 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015" - maggio 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015 (WS2434)" - febbraio 2025 (agenda PRAC) : "submission of the final report" 	<p>12/5/2023 application n. WS2434 This was an application for a variation following a worksharing procedure according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008. C.I.11.z - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the RMP - Other variation</p>
Entresto Safety	<ul style="list-style-type: none"> - maggio 2016 : "PASS protocol for study No. CLCZ696B2014" - ottobre 2016: "MAH's response to MEA 002 as per request for supplementary information adopted in May 2016" - marzo 2017: "MAH's response to MEA 002 as per request for supplementary information (RSI) adopted in November 2016" - luglio 2018: "first interim report" - novembre 2018: "MAH's response as per request of supplementary information (RSI)" - giugno 2019: "second interim report" - giugno 2020: "third interim report" - giugno 2021: "fourth interim report" - gennaio 2022: "substantial protocol amendment" - giugno 2022: "substantial protocol amendment and fifth interim report" - ago-sett 2022: "submission of the final results for the validation sub study" - marzo 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015" - maggio 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015 (WS2434)" - febbraio 2025 (agenda PRAC) : "submission of the final report" 	<p>12/5/2023 application n. WS2434 This was an application for a variation following a worksharing procedure according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008. C.I.11.z - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the RMP - Other variation</p>

Tabella 2 (segue)

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
BRAHMS	<ul style="list-style-type: none"> - gennaio 2018: "Protocol (version 1.0) for study NIS-KYNTHEUM-1345" - Giugno 2018 "MAH's response to MEA 002 [Protocol (version 1.0) " - Novembre 2018: "MAH's response to MEA 002.1 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in June 2018" - MAGgio 2019: "MAH's response to MEA 002.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in December 2018" - Agosto 2020: "Interim report" - Agosto 2021: "Second study progress report" - luglio 2022: "Amendment to a protocol previously agreed in 2019 for PASS KYNTHEUM-1345" - agosto 2023: "Revised protocol (version 6.0) for PASS KYNTHEUM-1345" - settembre 2024: "INTERIM STUDY REPORT / Study NIS-KYNTHEUM-1345" 	-
Galcanezumab safety	<ul style="list-style-type: none"> - Settembre 2019: "Protocol for study I5Q-MC-B002" - Febbraio 2020: "MAH's response to MEA 003 [protocol for study I5Q-MC-B002] as per the request for supplementary information (RSI) adopted in September 2019 " - marzo 2024: "From Initial MAA: Galcanezumab European Drug Utilization and Safety Outcomes Study (Planned). - To describe, in real-world clinical practice, the utilization of galcanezumab in Europe, and the incidence of important safety outcomes such as serious hypersensitivity and long-term safety including serious cardio-vascular events, and malignancies. - The secondary objective is to provide context for incidence rates of safety events seen in the galcanezumab cohort by describing the incidence rates observed in a comparator cohort and, as feasible, to conduct comparative safety analyses of serious cardiovascular events, serious hypersensitivity reactions, and malignancies using patients initiated on other prophylactic migraine medication as a control. (Cat. 3)" 	-
Comirnaty Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - aprile 2021: "study protocol" - giugno 2021: "MAH's response to MEA 017" - marzo 2022: "Substantial amendment to a protocol previously agreed in June 2021 for study C4591021" - giugno 2022: "MAH's response to MEA 017.2 [substantial amendment to a protocol previously agreed in June 2021 for study C4591021" - luglio 2022: "MAH's response to MEA 017.2 [protocol previously agreed in June 2021 for study C4591021" - gennaio 2023: "Second interim report for study C4591021" - luglio 2023: "Third interim report for study C4591021" - agosto 2023: "Protocol amendment for study C4591021" - gennaio 2024: "Statistical analysis plan amendment and interim report for study C4591021" - giugno 2024: "fifth interim study report + a grouped application (EMA/H/C/005735/II/0206/G among them: C.I.11.b: Submission of an updated RMP version 11.2 in order to implement changes to an agreed post-authorisation study (C4591021 protocol amendment 4) in the RMP, where there is an impact on the description of the study.)" 	13/06/2024: II/0206/G This was an application for a group of variations (among those: C.I.11.b - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the RMP - Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH where significant assessment is required)
Comirnaty myo-pericarditis	<ul style="list-style-type: none"> - maggio 2022: "Protocol for study C4591038" - giugno 2022: "MAH's response to MEA 047 as per request for supplementary information (RSI) adopted in May 2022" - marzo 2023: "Initial statistical analysis plan (SAP) for study C4591038" - agosto 2023: MAH's response to MEA 047.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in March 2023" - gennaio 2024: "MAH's response to MEA 047 as per RSI adopted in May 2022" - novembre 2024: "****Protocol amendment / Justification for extension of a milestone for study C4591038**** Change request of due date of Final study report from September 2024 to 30 June 2025. Study C4591038" 	

Tabella 2 (segue)

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
Spikevax pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> - luglio 2021: "study protocol" - settembre 2021: "MAH's response to MEA 034 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in July 2021" - aprile 2022: "MAH's response to MEA 034.1 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in September 202185 together with a statistical analysis plan (SAP)" - luglio 2022: "First interim report for study mRNA-1273-P905" - settembre 2022: "MAH's response 034.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in April 2022 together with a statistical analysis plan (SAP)" - gennaio 2023: "MAH's response to MEA 034.4 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in September 2022 together with a revised protocol (v 1.2) and the second interim report" - luglio 2023: "Third interim report" 	
Spikevax surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - marzo 2021: "feasibility assessment" - maggio 2021: "MAH's response to MEA 004 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in March 2021" - luglio 2021: "study protocol" - settembre 2021: "MAH's response to MEA 004.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in July 2021" - gennaio 2022: "CHMP requested PRAC advice on the assessments. At an extraordinary meeting convened remotely on 26 January 2022, PRAC discussed and adopted an advice to CHMP. Based on the review of the available data and relevant assessments, PRAC considered for the mRNA60 vaccines (Comirnaty and Spikevax) that the available data regarding vaccination in pregnancy is sufficient to justify an amendment of their product information and to align those as much as possible with current guidelines. In addition, PRAC supported to introduce new recommendations to reflect that mRNA vaccines may be used during breastfeeding. Regarding adenovirus vaccines (Covid-19 vaccine Janssen and Vaxzevria), PRAC agreed that based on the currently available data the product information should remain unchanged. With regard to the recombinant, adjuvanted vaccine (Nuvaxovid), PRAC also supported to keep the product information unchanged." - aprile 2022: "Submission of a statistical analysis plan (SAP) for study mRNA-1273-P904" - luglio 2022: "Second interim report for study mRNA-1273-P904" - agosto 2022: "MAH's response to MEA 004.5 as per request for supplementary information adopted in April 2022" - gennaio 2023: "Third interim report for study mRNA-1273-P904" - luglio 2023: "Fourth interim report for study mRNA-1273-P904" 	<p>23/06/2022 II/0062 - Annex II - Submission of an updated RMP version 4.0 in order to remove 'anaphylaxis' as an important identified risk; to remove 'interaction with other vaccines' as a safety concern in study mRNA-1273-P904 following the outcome of the EMEA/H/C/005791/MEA/004.4 procedure; to implement the WHO-approved INN elasmomeran; to update the study milestones for the mRNA-1273-P301, mRNA1273-P203, mRNA-1273- P201, mRNA-1273-P901, mRNA-1273-P903 and mRNA-1273-P910 studies and to add study mRNA1273-P911 to the RMP. The Annex II of the Product Information is updated accordingly.</p>
Vaxzevria* surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - maggio 2021: "study protocol" - luglio 2021: "EMA request to submit within 7 days an updated protocol for study D8111R00006 in the context of Signal of immune thrombocytopenia + MAH's response to MEA 007 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in May 2021 + MAH's response to MEA 007.1 as per the request for supplementary information (RSI) adopted at the July 2021 plenary meeting" - gennaio 2022 "first progress report for study D8111R00006" - febbraio 2022 "statistical analysis plan" - giugno 2022 "MAH's response to SAP of study D8111R00006 as per request for supplementary information adopted in feb 2022" - luglio 2022 "first interim report for study D8111R00006" - gennaio 2023 "protocol amendment for study D8111R00006" - settembre 2023 "from initial MAA" 	

Tabella 2 (segue)

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
Jcovden** surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - luglio 2021: "Protocol for study VAC31518COV4003 + II/0006/G "... In addition, the MAH took the opportunity to update the RMP with the milestone date for the submission of the protocol for study VAC31518COV4003: a post-authorisation observational study to assess the safety of Ad26.COV2.S using electronic health record (EHR) database(s) in Europe"" - dicembre 2021: "MAH's response to MEA 008 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in July 2021." - marzo 2023: "Submission of a protocol amendment for study VAC31518COV4003" + "interim report" 	-
Paxlovid hep/renal	<ul style="list-style-type: none"> - Febbraio 2023: "Initial protocol for study C4671047" - Luglio 2023: "MAH's response and Revised Protocol for Study C4671047 (amendment 1) adopted in February 2023" 	-
Paxlovid pre-gnancy	<ul style="list-style-type: none"> - settembre 2022: "Protocol for study C4671037" - Febbraio 2023: "Initial protocol for study C4671037" - Luglio 2023: "Submission of a protocol amendment 2" 	-
Bimervax safety	<ul style="list-style-type: none"> - ottobre 2023: "Protocol submission for the non-imposed, non-interventional, category 3 post authorisation observational study to assess the safety of Bimervax using electronic health record (HER) databases in Europe (PASS VAC4EU)" - aprile 2024: "Amended Protocol and MAH's responses to MEA 008 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in October 2023" - ottobre 2024: "Study Progress Report (Version 1.0) / VAC4EU*** Post-authorisation Safety Study of BIMERVAX® Vaccine in Europe" 	-
Bimervax effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> - presentato il protocollo a metà 2023, approvato a maggio 2024 (da documenti di ARS) 	-

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; EPAR: European Public Assessment Report; EMA: European Medicine Agency; SAP: Statistical Analysis Plan; MAH: Marketing Authorization Holder

*Withdrawal of the marketing authorisation: 27/03/2024

**Withdrawal of the marketing authorisation: 09/08/2024

RISPOSTA ALLA DOMANDA

A partire dal 2017 fino a febbraio 2025, l'ARS Toscana ha partecipato a 13 Post Authorisation Safety studies (PASS) e 1 Post Authorization Efficacy Study (PAES). In tutti i casi si è trattato di studi previsti nel Risk Management Plan del prodotto medicinale stabilito al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte di EMA. Tutti gli studi a cui ARS Toscana ha partecipato, finanziati come previsto dalla normativa dalla casa farmaceutica proprietaria dell'AIC del farmaco oggetto di studio, sono stati condotti in accordo al Codice di Condotta ENCePP, che garantisce la trasparenza durante tutto il processo di esecuzione dello studio e l'indipendenza scientifica dei ricercatori che ne sono responsabili. L'ARS Toscana ha contribuito a questi studi mettendo a disposizione sia i risultati ottenuti sui dati amministrativi regionali toscani, sia il proprio supporto metodologico, fino a che l'utilizzo dei dati amministrativi è stato sospeso successivamente ai provvedimenti dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, per cui il contributo di ARS si è limitato al solo supporto metodologico.

Le numerose menzioni degli studi in cui ARS Toscana ha partecipato nelle minute delle sedute del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee riguardanti sia la fase di disegno, di implementazione e di reporting dei risultati finali dello studio, dimostrano lo stretto monitoraggio da parte dell’Agenzia Europea dei Medicinali rispetto all’esecuzione di questi studi e la rilevanza degli stessi. Inoltre, la menzione di 4 di questi studi negli European Public Assessment Report degli stessi farmaci oggetto di studio dimostra l’importante ruolo di ARS nella generazione di evidenze utili a supportare decisioni regolatorie di livello europeo sulle condizioni di commercializzazione ed uso di questi farmaci. Ciò dimostra che ARS Toscana è un ente pubblico che fornisce un contributo fattivo ed esperto rispetto alla tutela delle garanzie di sicurezza ed efficacia dell’uso dei farmaci e dei vaccini in commercio in Europa.

Riferimenti bibliografici

- [1] G. Roberto et al. Cases of acquired hemophilia A following COVID-19 vaccines: Cogent safety signal or possible reporting/detection bias? Preliminary evidence from Tuscany, Italy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* Volume 32, Issue 6 p. 694-699
- [2] G. Roberto et al. Time to Treatment Intensification in Patients Receiving DPP4 Inhibitors Versus Sulfonylureas as the First Add-On to Metformin Monotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol* 2022 May 30;13:871052. doi: 10.3389/fphar.2022.871052
- [3] G. Roberto et al. Identifying Cases of Type 2 Diabetes in Heterogeneous Data Sources: Strategy from the EMIF Project. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0160648. doi: 10.1371/journal.pone.0160648.
- [4] A. Schultze et al. A comparison of four self-controlled study designs in an analysis of COVID-19 vaccines and myocarditis using five European databases *Vaccine*. 2024 Apr 30;42(12):3039-3048. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.043. Epub 2024 Apr 5.
- [5] D. Messina et al. Specifying and mapping design choices from the protocol to the study script in a complex multi-database study to improve transparency and efficiency: The experience of a demonstration project in IMI-ConcePTION. ICPE 2023, the 39th international conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management (ICPE), Aug 2025, Halifax, Canada. pp.532-533, (10.1002/pds.5687). (hal-04830955)
- [6] R. Gini et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May 5;108(2):228-235. doi: 10.1002/cpt.1833
- [7] Gini et al. Quantifying outcome misclassification in multi-database studies: The case study of pertussis in the ADVANCE project *Vaccine*. 2020 Dec 22;38 Suppl 2:B56-B64. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.045. Epub 2019 Oct 31.

- [8] R. Gini et al. Describing diversity of real world data sources in pharmacoepidemiologic studies: The DIVERSE scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 May;33(5):e5787. doi: 10.1002/pds.5787.
- [9] G. Limoncella et al. Addressing bias due to measurement error of an outcome with unknown sensitivity in database epidemiological studies *American Journal of Epidemiology*, kwae423, <https://doi.org/10.1093/aje/kwae423>
- [10] Post-authorisation safety studies (PASS) European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-safety-studies-pass>
- [11] C. Voltz-Girolt. Oncology and Hematology Office. European Medicines Agency. Post-authorisation Safety and Efficacy studies. Cancer Medicines Forum -20thDecember 2022 [Presentation] https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-post-authorisation-safety-and-efficacy-studies-c-voltz-girolt-ema_en.pdf
- [12] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
- [13] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
- [14] Gini et al. The ENCePP Code of Conduct: A best practise for scientific independence and transparency in noninterventional postauthorisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Apr;28(4):422-433. doi: 10.1002/pds.4763. Epub 2019 Mar 5.
- [15] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) - Code of Conduct - website [last access on 7 March 2025] https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/code-conduct_en
- [16] Catalogue of RWD studies - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://catalogues.ema.europa.eu/catalogue-rwd-studies>
- [17] European public assessment reports: background and context - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-medicines-when/european-public-assessment-reports-background-context>
- [18] Garante per la Protezione di Dati Personali (GDPPP) - Provvedimento del 7 aprile 2022 [9772545] - <https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9772545>



www.ars.toscana.it