



**ARS TOSCANA**  
agenzia regionale di sanità

**Regione Toscana**



# RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2021

Documenti  
ARS Toscana

dicembre  
2021 **115**



# **RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2021**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Lucia Turco

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

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

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

# RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2021

## **Coordinamento**

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

## **Supervisione scientifica**

Giampiero Mazzaglia  
Dipartimento di Medicina e chirurgia  
Università di Milano Bicocca

## **Layout e impaginazione**

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



# INDICE

INTRODUZIONE	pag. 9
IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE	11
PREFAZIONE	21
1. FARMACI BIOLOGICI:	25
• UN NETWORK MULTIREGIONALE PER LA SORVEGLIANZA POST-MARKETING DEI FARMACI BIOLOGICI: IL PROGETTO VALORE	27
<i>Quali sono le potenzialità di un network unico multiregionale per la sorveglianza post-marketing dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?</i>	
• TERAPIA AVANZATA DELLA COLITE ULCEROSA: FARMACO-UTILIZZAZIONE, UTILIZZO DELLE RISORSE SANITARIE E COSTI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO MEDIANTE L'USO DI BANCHE DATI AMMINISTRATIVE SANITARIE DELLA TOSCANA	
<b>RISULTATI DALLO STUDIO MICHELANGELO</b>	35
<i>Qual è stata la storia dell'utilizzo di farmaci con possibile impiego nella colite ulcerosa (CU) nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib) per il trattamento della CU in Toscana? Quali sono i pattern di utilizzo dei farmaci per la CU e delle risorse sanitarie osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento nei nuovi utilizzatori di terapia avanzata per la CU? Quali sono i costi sanitari diretti stimati osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata per la CU?</i>	
• VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PERIODI DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA REUMATICA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE	
<i>Nei pazienti con artrite reumatoide qual è l'attività di malattia</i>	53

*che si osserva nei periodi di interruzione del trattamento con farmaci biologici modificanti la malattia reumatica?*

- **PATTERN DI UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI** 65  
*Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo dei farmaci anticoagulanti?*
  
- **L'USO DI bDMARD IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATO CON UN AUMENTATO RISCHIO INFETTIVO? UNO STUDIO SUI FLUSSI AMMINISTRATIVI PIEMONTESI** 75  
*L'utilizzo di diversi tipi di bDMARD in pazienti affetti da artrite reumatoide si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di infezioni gravi? Qual è, in termini assoluti, il rischio infettivo durante la terapia con questo tipo di farmaci?*
  
- **INIEZIONI INTRAVITREALI DI INIBITORI DEL VEGF E RISCHIO DI GLAUCOMA** 79  
*Qual è il rischio di glaucoma in pazienti che hanno ricevuto iniezioni intravitreali di inibitori del VEGF?*
  
- **PATTERN DI UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB IN TOSCANA: RECORD-LINKAGE PROBABILISTICO DI DATABASE AMMINISTRATIVI NEGLI ANNI 2015-2020** 89  
*Qual è stato il pattern di utilizzo del trattamento antidotale a base di idarucizumab negli utilizzatori toscani di dabigatran in termini di frequenza, indicazione d'uso ed esiti clinici?*
  
- **TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP TRA IL 2019 E IL 2021 IN TOSCANA E CONSUMO DI TRIPTANI** 95  
*Quanti pazienti hanno iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Il loro consumo di triptani è cambiato dopo l'inizio della terapia?*
  
- 2. FARMACI NON BIOLOGICI:** 105
  - **DISUGUAGLIANZE SOCIALI NELL'USO DEI FARMACI PER LA CURA DELLE MALATTIE CRONICHE: LE PRINCIPALI EVIDENZE DALL'ATLANTE AIFA** 107  
*Riguardo all'utilizzo di farmaci in Italia per le principali patologie croniche: esiste una correlazione tra il tasso di consumo, l'aderenza e la persistenza con la posizione socioeconomica dei pazienti?*

- **USO DI RILUZOLO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA IN TRE REGIONI ITALIANE** 114

*Quanti dei pazienti affetti da Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) vengono trattati con il riluzolo, farmaco che può modificare il decorso della patologia? Tra i pazienti trattati con riluzolo, quali altri trattamenti farmacologici e non-farmacologici vengono usati? Vi è un uso anche in presenza di controindicazioni? Inoltre, vi è un uso del riluzolo in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA? Ci sono delle differenze nei pattern prescrittivi tra le regioni Toscana, Lazio ed Umbria?*
- **EFFICACIA RELATIVA DEI DIVERSI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI PER IL TRATTAMENTO DI SPECIFICHE MALATTIE INFETTIVE** 121

*Qual è il livello di efficacia relativa dei diversi antibiotici beta-lattamici per il trattamento di specifiche malattie infettive?*
- **TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI MANTENIMENTO PRESCRITTA AI PAZIENTI CON TRAPIANTO SOLIDO NELLA REGIONE LAZIO** 128

*Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento prescritta ai pazienti con trapianto solido nella regione Lazio?*
- FARMACI UTILIZZATI PER LA STIMOLAZIONE OVARICA NEI PERCORSI DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA: DIFFERENZE DI EFFICACIA E SICUREZZA** 134

*Riguardo ai farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica nei percorsi di Procreazione medicalmente assistita (PMA), esistono delle differenze di efficacia e sicurezza tra le diverse formulazioni?*
- 3. PROGETTI COVID-19:** 141

  - **LA PANDEMIA DA SARS COV2 HA INFLUENZATO I PROFILI DI CONSUMO DELLE TERAPIE CRONICHE NELL'AREA CARDIOVASCOLARE? MODELLO ANALITICO DI UNO STUDIO MULTIREGIONALE** 143

*La gestione farmacologica delle terapie croniche è stata influenzata dai risvolti sanitari e sociali della prima fase pandemica?*
  - **LE MISURE DI RESTRIZIONE APPLICATE DURANTE LA PRIMAVERA E L'AUTUNNO 2020 E LE MODALITÀ DI UTILIZZO DELLE TERAPIE CRONICHE NELLA POPOLAZIONE GENERALE** 153



*Le misure di restrizione applicate durante la primavera e l'autunno 2020 hanno modificato le modalità di utilizzo delle terapie croniche nella popolazione generale?*

- **OCCORRENZA DI EVENTI AVVERSI DI INTERESSE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI VACCINI CONTRO IL COVID-19**

166

*L'utilizzo di metimazolo si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di episodi di pancreatite acuta? Quale è, in termini assoluti, il rischio di sviluppare episodi di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di metimazolo?*

---

# INTRODUZIONE

Il Rapporto sui Farmaci in Toscana è un annuale appuntamento ormai consolidato per l'ARS Toscana, che raccoglie in italiano molte lezioni apprese dagli studi condotti nella rete dei centri di farmaco epidemiologia di cui l'ARS e le Università toscane fanno parte.

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

Quest'anno la prima parte del rapporto raccoglie gli studi sui farmaci biologici. Anche quest'anno il progetto VALORE compare per primo: nella scheda si esplorano le potenzialità di questa ampia rete italiana guidata dall'Università di Verona nella sorveglianza post-marketing dei farmaci biologici in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica. Alcuni di questi stessi farmaci sono oggetto di approfondimento nelle schede successive: i farmaci per la colite ulcerosa e per la psoriasi sono esaminati in modo dettagliato; sui farmaci per l'artrite reumatoide si investiga sia il potenziale rischio di infezioni (una scheda a cura dei colleghi dell'Università del Piemonte Orientale), che l'occorrenza di sospensione in caso di raggiunto target terapeutico. Seguono tre schede focalizzate su altri farmaci biologici: i farmaci per iniezione antitumorale, di cui si indaga l'associazione con esito di glaucoma; l'idarucizumab, antidoto dell'anticoagulante diretto dabigatran, di cui si esaminano gli utilizzatori; e i nuovi anticorpi monoclonali per l'emicrania, di cui si investiga il pattern di utilizzo con un particolare focus sul genere.

La seconda parte del volume raccoglie i quesiti sui farmaci non biologici. Anche questa seconda parte è aperta da un intervento che descrive un'importante iniziativa nazionale: *l'Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche* dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Segue un approfondimento sull'uso del riluzolo, un farmaco per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica, curato dal progetto multi regionale CAESAR guidato dal Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio. Due schede curate dai nostri stessi colleghi del Lazio approfondiscono, rispettivamente, la terapia immunosoppressiva nei pazienti con trapianto solido, ed efficacia e sicurezza dei farmaci per la stimolazione ovarica nella Procreazione

medicalmente assistita. Una scheda curata dalla Società Italiana di Medicina Generale investiga l'efficacia di diversi antibiotici.

Infine, l'ultima parte del rapporto torna sul tema della pandemia da SARS-Cov-2. Due schede investigano l'impatto che le misure di restrizione per il contenimento della pandemia hanno avuto sui trattamenti per varie patologie croniche, l'una a cura di un ampio network guidato dall'Università degli Studi di Milano e dall'Università di Bologna, e l'altra a cura dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca. L'ultima scheda descrive in dettaglio come l'Agenzia Europea del Farmaco, sulla base di elaborazioni dell'ARS Toscana, ha condotto le analisi osservato-atteso di alcuni eventi avversi da vaccino contro il COVID-19.

Questa ultima scheda riprende la prefazione. Questa ospita un approfondimento sul ruolo che l'ARS ha svolto e sta svolgendo a livello europeo per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini contro il COVID-19, una storia che rappresenta un raro caso di istituzioni sanitarie arrivate alla pandemia con un certo grado di preparazione. La prefazione racconta in particolare le evidenze generate tempestivamente nei giorni in cui, lo scorso marzo, le segnalazioni di eventi avversi portarono alla sospensione delle vaccinazioni con AstraZeneca.

In conclusione, anche quest'anno il Rapporto sui Farmaci in Toscana riporta quindi sulla scena toscana i risultati di un ampio ventaglio di studi nazionali e internazionali, a vantaggio della programmazione e delle scelte di salute della nostra Regione.

Rosa Gini, Fabio Voller  
Osservatorio di Epidemiologia  
ARS Toscana

---

# IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE

## Farmaci biologici

*Quali sono le potenzialità di un network unico multiregionale per la sorveglianza post-marketing dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?*

Nelle 13 regioni partecipanti, durante il periodo di studio, sono stati identificati 143.602 utilizzatori di biologici approvati in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia, corrispondenti ad un'esposizione complessiva di 507.745 anni-persona.

La potenza di studio è sufficiente, ad esempio, per rilevare una debole associazione tra l'utilizzo di un farmaco biologico e l'infezione da SARS-CoV-2, su 9 dei 15 farmaci biologici in studio; su 4 farmaci in studio per un'associazione con la neurite ottica, e su ben 14 dei 15 biologici in studio per un'associazione con infezioni gravi.

L'analisi condotta sulle pazienti in gravidanza ha identificato 794 utilizzatrici di biologici (dato ricavato da 11 sulle 13 regioni). Considerando un outcome di interesse avente una frequenza del 7%, quale ad esempio parto prematuro o basso peso corporeo alla nascita, sarebbe possibile rilevare un'associazione con un rischio relativo di 1,45.

*Qual è stata la storia dell'utilizzo di farmaci con possibile impiego nella colite ulcerosa (CU) nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib) per il trattamento della CU in Toscana? Quali sono i pattern di utilizzo dei farmaci per la CU e delle risorse sanitarie osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento nei nuovi utilizzatori di terapia avanzata per la CU? Quali sono i costi sanitari diretti stimati osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata per la CU?*

Il trattamento avanzato per la CU in Toscana sembra essere sostanzialmente in linea con le linee guida che raccomandano l'uso di questi farmaci nella seconda e terza linea di trattamento. Adalimumab è il farmaco più utilizzato come trattamento avanzato di prima linea.

Nelle coorti analizzate i pazienti mostrano un'aderenza piuttosto elevata. La persistenza in terapia è particolarmente elevata per ciascun farmaco indice con pochi soggetti che passano ad altre terapie nel primo e secondo anno di trattamento.

Il consumo di altri farmaci di interesse è abbastanza stabile nel tempo con mesalazina, corticosteroidi e antibiotici tra i farmaci più utilizzati, similmente in tutte le coorti osservate. L'andamento del consumo di antibiotici sembra essere legato all'insorgenza

di infezioni che sono frequentemente riportate nei registri delle dimissioni ospedaliere.

Se si considerano gli accessi al pronto soccorso, i ricoveri e le visite specialistiche, non si sono osservate differenze significative tra le coorti di utilizzatori. In genere, i pazienti in trattamento con adalimumab sembrano avere più tempo libero da ED o ospedalizzazione rispetto a quelli che ricevono gli altri trattamenti avanzati.

I costi diretti per paziente per il sistema sanitario nel primo anno di trattamento con ciascuno di questi farmaci vanno da € 13.000 per infliximab a € 28.000 per vedolizumab e sono in gran parte determinati dal costo del farmaco. Negli anni si registra una progressiva riduzione dei costi nel primo anno di utilizzo per infliximab e principalmente per adalimumab. Ciò è sicuramente legato all'introduzione e successiva diffusione di medicinali biosimilari per questi farmaci durante il periodo di osservazione.

Non sono state osservate differenze rilevanti a uno e due anni di follow-up.

*Nei pazienti con artrite reumatoide qual è l'attività di malattia che si osserva nei periodi di interruzione del trattamento con farmaci biologici modificanti la malattia reumatica?*

Circa il 50% dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica ha raggiunto il target terapeutico dopo aver iniziato il trattamento. Questo fenomeno si è osservato più frequentemente nel sottogruppo di soggetti che hanno continuato il trattamento per tutto il follow-up rispetto a quelli che l'hanno successivamente interrotto. La maggior parte delle interruzioni che avevano un indice di attività di malattia (DAS28) registrato prima dell'interruzione ha mostrato uno stato di malattia "in target". Nella maggior parte dei casi di interruzione con disponibilità di informazioni relative al DAS28 non sono state rilevate variazioni dell'attività di malattia. Questo dato sembra indicare che le interruzioni si verificano in situazioni di stabilità della malattia anche se, tra le cause dell'interruzione, non si possono escludere situazioni di fallimento terapeutico o eventi avversi. Un'analisi più approfondita che comprenda l'identificazione di eventi avversi in periodi vicini alle interruzioni potrà fare ulteriore chiarezza.

*Esistono delle differenze nella modalità d'uso dei farmaci biologici PSObio indicati per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi della regione Toscana?*

Dall'analisi dello switch nei pazienti affetti da psoriasi in Toscana, che hanno iniziato per la prima volta un trattamento con farmaco biologico tra il 2011 e il 2016, emerge che i gruppi di nuovi utilizzatori di infliximab e di etanercept presentano una maggiore tendenza a cambiare terapia, mentre i nuovi utilizzatori di ustekinumab adottano un

comportamento più continuativo. Questo è confermato anche da una precedente analisi sulle traiettorie di aderenza al trattamento ai farmaci biologici condotta sulla medesima coorte, dove si è osservato che l'inizio del trattamento biologico con etanercept risulta essere un possibile predittore di bassa aderenza, mentre ustekinumab sembra esserlo di alta aderenza. Esiste un'ampia variabilità nei valori di aderenza, dove ustekinumab presenta generalmente valori elevati a medio-lungo termine, mentre etanercept mostra un calo di aderenza nei primi anni di trattamento, con alti tassi di interruzione e passaggio a diversi biologici, analogamente ad adalimumab e infliximab.

Inoltre, per quanto riguarda il passaggio da un biologico all'altro, il principio attivo al quale si passa più frequentemente è adalimumab, indipendentemente dal tipo di farmaco con cui è stata iniziata la terapia.

*L'utilizzo di diversi tipi di bDMARD in pazienti affetti da artrite reumatoide si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di infezioni gravi? Qual è, in termini assoluti, il rischio infettivo durante la terapia con questo tipo di farmaci?*

I nostri risultati confermano ed espandono le precedenti evidenze disponibili sul tema, corroborando l'ipotesi di un aumentato rischio infettivo tra gli utilizzatori di bDMARD. Tale rischio sembra essere più accentuato tra gli utilizzatori di tocilizumab rispetto agli altri tipi di bDMARD. In termini assoluti, la probabilità che si verifichi un fenomeno infettivo grave in utilizzatori di tocilizumab non è bassa, attestandosi, di fatto, a valori poco inferiori all'8% durante i primi quattro anni di terapia. La possibilità di insorgenza di tale complicazione va tenuta in considerazione dal medico prescrittore all'inizio della terapia, valutando in maniera opportuna rischi e benefici, anche alla luce di precedenti patologie del paziente. Per valutare se l'associazione osservata è più marcata in particolari sottogruppi di pazienti saranno utili studi epidemiologici di più grandi dimensioni.

*Qual è il rischio di glaucoma in pazienti che hanno ricevuto iniezioni intravitreali di inibitori del VEGF?*

Il nostro studio ha riportato una incidenza di circa il 5% di diagnosi di glaucoma in pazienti non diabetici in trattamento con farmaci anti-VEGF. I pazienti con esito di diagnosi di glaucoma che avevano ricevuto aflibercept come farmaco indice presentavano un numero medio di iniezioni leggermente superiore rispetto a coloro che avevano ricevuto bevacizumab o ranibizumab.

Un aumento significativo del rischio di diagnosi di glaucoma durante il periodo di follow-up è stato osservato per quei pazienti che avevano ricevuto ranibizumab e bevacizumab come farmaco indice rispetto ad aflibercept. Successive analisi di sensibilità saranno condotte (i.e. esposizione tempo dipendente), per verificare la riduzione del rischio di diagnosi di glaucoma che è stata osservata in pazienti non diabetici che ricevono aflibercept.

*Qual è stato il pattern di utilizzo del trattamento antidotale a base di idarucizumab negli utilizzatori toscani di dabigatran in termini di frequenza, indicazione d'uso ed esiti clinici?*

Tra il 2015 e il 2020, nel database della Regione Toscana sono state registrate 249 somministrazioni di idarucizumab, corrispondenti a un'incidenza d'uso di 5,1 casi per 1.000 anni-persona di esposizione a dabigatran.

È stato identificato un campione di 126 pazienti trattati con idarucizumab. L'età media è risultata di 79 anni, e l'indicazione è stata nella maggioranza dei casi (N = 83, 65,9%) un sanguinamento incontrollato, mentre negli altri (N = 43, 34,1%) è stato un intervento chirurgico d'urgenza. Il campione presentava un'alta comorbidità. In questo campione, 29 (23,0%) soggetti sono deceduti entro trenta giorni dall'utilizzo di idarucizumab.

*Quanti pazienti hanno iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Il loro consumo di triptani è cambiato dopo l'inizio della terapia?*

In Toscana, durante i primi due anni dall'inizio della disponibilità dei mAb anti-CGRP per la prevenzione degli attacchi acuti di emicrania il numero di pazienti che ha iniziato il trattamento con questi farmaci è andato aumentando notevolmente. Tra aprile 2019 e marzo 2021 sono stati osservati 211 nuovi utilizzatori di erenumab, 139 di galcanezumab e 53 di fremanezumab. Come atteso dall'epidemiologia dell'emicrania, le femmine nuove utilizzatrici di anti-CGRP sono risultate il triplo rispetto ai maschi e la fascia d'età 40-64 anni include il maggior numero di soggetti trattati. Il fremanezumab, diversamente da erenumab e galcanezumab, è stato prevalentemente iniziato in pazienti  $\geq 65$  anni essendo l'unico farmaco i cui studi pre-registrativi includevano pazienti fino a 70 anni d'età, sebbene tutti gli anticorpi possano essere somministrati in pazienti  $\geq 65$  anni. Tra gli utilizzatori di anti-CGRP con  $\geq 2$  dispensazioni di triptani nei sei

mesi precedenti l'inizio della terapia con un mAb anti-CGRP è stata osservata una riduzione significativa del consumo medio mensile di triptani a 3, 6, 9 e 12 mesi, rispettivamente. Tale riduzione appariva particolarmente marcata nelle donne. Tuttavia, a causa della natura descrittiva di questa analisi, non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia di questi farmaci. Pertanto, saranno necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia comparativa dei vari mAb-anti CGRP nella pratica clinica reale e identificare le caratteristiche cliniche che possono essere considerate predittive di una maggiore efficacia di questi farmaci.

### **Farmaci non biologici**

Riguardo all'utilizzo di farmaci in Italia per le principali patologie croniche: esiste una correlazione tra il tasso di consumo, l'aderenza e la persistenza con la posizione socioeconomica dei pazienti?

I risultati presentati in questo primo *Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche* mostrano come *la posizione socioeconomica sia fortemente correlata con l'uso dei farmaci*: per i farmaci utilizzati per il diabete, l'ipertensione, e le dislipidemie, i tassi di consumo pro-capite più elevati si registrano nelle aree caratterizzate da un indice di deprivazione più elevato. La posizione socioeconomica non sembra precludere l'accesso ai farmaci, ma anzi risulta fortemente correlata con un maggior utilizzo. Anche per quanto riguarda aderenza e persistenza si rilevano percentuali maggiori nelle aree meno deprivate, ma tale andamento risulta di difficile interpretazione a causa della notevole variabilità presente all'interno delle regioni.

A differenza di quanto si verifica per il tasso di consumo, inoltre, rimuovendo l'effetto della deprivazione i livelli di aderenza e persistenza non si modificano. Sembra quindi che le differenze rilevate a livello nazionale tra le aree geografiche dipendano dai diversi sistemi sanitari regionali piuttosto che dai livelli di deprivazione socioeconomici.

Per quanto riguarda la relazione tra consumo dei farmaci e genere, invece, sono stati registrati livelli di consumo più elevati negli uomini per la maggior parte delle categorie terapeutiche, a eccezione degli antidepressivi, per i quali il consumo è risultato maggiore tra le donne. In generale, le donne sono risultate meno aderenti alla terapia e meno persistenti al trattamento rispetto agli uomini.

A livello geografico sono emersi, per la maggior parte delle categorie terapeutiche considerate, livelli di consumo più elevati al Sud e nelle Isole. Solo per i farmaci antidepressivi si è registrato un livello di consumo maggiore, rispettivamente, al Nord e nelle regioni del Centro. In generale, il tasso di consumo dei farmaci si conferma una



valida misura di identificazione delle patologie: per quasi tutte le condizioni cliniche considerate la distribuzione geografica e per genere dei consumi dei farmaci è risultata coerente con l'epidemiologia.

In conclusione, avere un quadro completo delle differenze nell'utilizzo dei farmaci, che è riconosciuto essere uno dei determinanti più importanti dello stato di salute degli individui, è quindi un elemento centrale per lo sviluppo di strategie finalizzate a contrastare le disuguaglianze di salute. *L'Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche* è consultabile nella sua versione completa attraverso il sito web dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/atlantere-disuguaglianze-sociali-uso-farmaci>).

Quanti dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) vengono trattati con il riluzolo, farmaco che può modificare il decorso della patologia? Tra i pazienti trattati con riluzolo, quali altri trattamenti farmacologici e non-farmacologici vengono usati? Vi è un uso anche in presenza di controindicazioni? Inoltre, vi è un uso del riluzolo in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA? Ci sono delle differenze nei pattern prescrittivi tra le regioni Toscana, Lazio ed Umbria?

Questa analisi dimostra un uso medio-alto del riluzolo nei pazienti affetti da SLA, con delle differenze tra regioni.

Gli stessi pazienti sono sottoposti in gran parte a poli-farmacoterapia in generale ed a terapia farmacologica sintomatica, con notevoli differenze tra le regioni.

La ventilazione assistita è usata da un numero consistente di pazienti, con delle differenze tra tipologie nelle tre regioni.

L'uso del riluzolo nella SLA è in linea con le indicazioni terapeutiche, mentre si nota un uso non trascurabile per il trattamento delle altre malattie del motoneurone, dove non è indicato.

Le differenze osservate tra le tre regioni in studio possono essere dovute a reali differenze dei pattern prescrittivi in base a protocolli terapeutici regionali o locali, politiche sanitarie (rimborsabilità, somministrazioni intra- ed extra-ospedaliero), o alla tracciabilità dei consumi nei database amministrativi (prescrizioni su ricetta SSR vs altre vie di distribuzione).

Pertanto la presente analisi verrà ulteriormente raffinata e arricchita in ambito del progetto CAESAR.

*Qual è il livello di efficacia relativa dei diversi antibiotici beta-lattamici per il trattamento di specifiche malattie infettive?*

I risultati dello studio mostrano una moderata riduzione nell'efficacia relativa tra i nuovi utilizzatori di antibiotici beta-lattamici nella Medicina Generale italiana.

L'amoxicillina/clavulanato è risultato l'antibiotico beta-lattamico con la più bassa riduzione di efficacia relativa rispetto agli altri antibiotici per quanto concerne le infezioni: (1) delle basse vie respiratorie, (2) dell'orecchio medio, (3) odontoiatriche. In conclusione, questi risultati supportano le indicazioni delle Linee Guida ufficiali che suggeriscono l'uso di antibiotici per l'indicazione più ristretta ed efficace per la specifica infezione, in modo da favorire anche il contenimento dell'antibiotico resistenza.

*Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento prescritta ai pazienti con trapianto solido nella regione Lazio?*

Nel decennio in studio, si è osservato un aumento della terapia di mantenimento basata sul tacrolimus nei pazienti dimessi dopo trapianto di rene e fegato, mentre la terapia maggiormente prescritta per i trapiantati di cuore è risultata ciclosporina. Indipendentemente dall'organo trapiantato la combinazione di farmaci più frequente è stata la triplice terapia a base di inibitore della calcineurina, micofenolato e steroidi. Nel trapianto renale si è osservata una forte variabilità prescrittiva nella terapia immunosoppressiva di mantenimento post-dimissione legata alla struttura di dimissione. Inoltre, tra gli utilizzatori di tacrolimus la formulazione prevalente risulta essere a lento rilascio mentre l'utilizzo della versione generica risulta limitato. Non si osservano particolari cambiamenti di terapia nel corso del tempo ad eccezione dello switch tra terapia combinata a base di tacrolimus verso monoterapia.

Sono necessarie ulteriori analisi per esplorare la terapia di mantenimento e le caratteristiche potenzialmente in grado di influenzare il ricorso ai diversi schemi terapeutici mediante l'osservazione di un campione multicentrico più ampio.

*Riguardo ai farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica nei percorsi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), esistono delle differenze di efficacia e sicurezza tra le diverse formulazioni?*

Riguardo ai farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica nei percorsi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), relativamente all'efficacia, si osserva un vantaggio nell'ottenere una gravidanza se la donna viene sottoposta a protocolli combinati rispetto a formulazioni a base esclusivamente ricombinante o estrattiva.

Rispetto alla sicurezza, non si riscontra una differenza tra Gonadotropine ricombinanti ed estrattive sia per quanto concerne gli esiti materni che infantili.

## Progetti COVID19

*La gestione farmacologica delle terapie croniche è stata influenzata dai risvolti sanitari e sociali della prima fase pandemica?*

È stato costituito un network multiregionale per sviluppare un modello analitico che utilizza i database amministrativi al fine di analizzare l'impatto della pandemia da COVID-19 sui profili di utilizzo delle risorse sanitarie in soggetti affetti da malattie croniche. La validazione del modello, condotta sui dati della Lombardia per il periodo gennaio-giugno 2020, confrontato con lo stesso periodo del 2019, ha chiaramente dimostrato un accumulo di farmaci nelle primissime fasi del lockdown; questa situazione si è successivamente modificata con un allentamento dei contatti medico-paziente e una conseguente diminuita disponibilità di farmaci, evidenza confermata dal flusso di confezioni dispensate in farmacia e dalla aderenza dei pazienti alle terapie croniche in corso.

*Le misure di restrizione applicate durante la primavera e l'autunno 2020 hanno modificato le modalità di utilizzo delle terapie croniche nella popolazione generale?*

L'analisi dei database amministrativi sanitari della Toscana ha permesso di analizzare l'impatto dei due lockdown sull'utilizzo di tre classi di farmaci utilizzati per patologie croniche nella popolazione generale: anticoagulanti, antiepilettici ed antidepressivi.

I risultati del presente studio evidenziano una riduzione d'uso di tutte e tre le classi di farmaci, tale fenomeno è risultato particolarmente evidente per i nuovi utilizzatori di farmaci. Il post-lockdown è stato caratterizzato da un incremento dell'utilizzo di tali farmaci, in particolare gli anticoagulanti hanno raggiunto i medesimi livelli registrati durante il pre-lockdown mentre per gli antiepilettici e gli antidepressivi si è osservato un incremento superiore all'atteso indice da un lato di una ripresa dei servizi dall'altro di un potenziale effetto rebound. Il secondo lockdown non sembra aver causato variazioni significative dell'utilizzo dei farmaci analizzati. Tale dato potrebbe indicare una maggiore reattività dei servizi durante il secondo lockdown rispetto a quanto accaduto nel primo lockdown dove i servizi erano impreparati a fronteggiare la nuova emergenza sanitaria e a gestire le cure adeguate sia ai pazienti COVID-19 che a quelli non-COVID-19.

I risultati del presente studio portano ad interrogarsi sui potenziali effetti a medio-lungo termine del fenomeno osservato. Per tale motivo nuovi studi si rendono necessari per valutare se la riduzione dell'uso dei farmaci esaminati sia stata poi associata ad un aumento di eventi avversi nella popolazione generale.

*Prima che la somministrazione dei vaccini contro il COVID-19 cominciasse, qual era l'occorrenza per fascia d'età di trombosi del seno venoso cerebrale e di eventi tromboembolici nella popolazione toscana? Come si compara questa stima con gli eventi riportati nei primi mesi del 2021 negli europei vaccinati con il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)?*

Sulla base dell'analisi del database dell'ARS, eseguita con i metodi sviluppati dal progetto ACCESS, l'incidenza di eventi tromboembolici nella popolazione toscana nel periodo dal 2017 al maggio 2020 è stata di 406,83 eventi per 100.000 anni-persona. Il rapporto grezzo tra osservati e attesi calcolato dall'EMA è stato 0,32 (intervallo di confidenza del 95%: 0,27-0,36). L'incidenza di trombosi del seno venoso cerebrale è stata di 1,26 eventi per 100.000 anni-persona. Il rapporto grezzo tra osservati e attesi è stato 1,42 (intervallo di confidenza del 95%: 0,79-2,34). Questi dati hanno supportato la conclusione preliminare dell'EMA del 19 marzo che il numero di eventi osservati nella popolazione generale era comparabile a quelli attesi.

Nelle fasce d'età inferiori ai 60 anni, tuttavia, si sono osservati degli eccessi che hanno invitato a un approfondimento. Nell'aggiornamento dell'8 aprile l'EMA ha concluso che nelle fasce d'età inferiori ai 60 anni vi era una possibile associazione causale tra la vaccinazione con Vaxzevria ed alcuni rari eventi quali la trombosi del seno venoso cerebrale.



---

# PREFAZIONE

## IL RUOLO DI ARS SULLA SORVEGLIANZA DELLA SICUREZZA DEI VACCINI IN EUROPA

*Rosa Gini, Fabio Voller, Agenzia regionale di sanità della Toscana  
Giampiero Mazzaglia, Università Milano Bicocca*

La pandemia del coronavirus ha trovato largamente impreparati i sistemi sanitari e gli organi di governo responsabili della salute delle popolazioni. Questa affermazione, largamente condivisa, conosce una importante eccezione, che coinvolge anche l'ARS Toscana.

Nel 2009, a seguito della pandemia di H1N1, nota come influenza suina, l'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA) si rese conto di non avere a disposizione strumenti per monitorare rapidamente la sicurezza di eventuali vaccini che dovessero essere somministrati ad ampi strati della popolazione velocemente dopo l'approvazione. In particolare, in occasione di tale pandemia, furono osservati alcuni eventi avversi nella popolazione vaccinata, ma non fu possibile comparare tempestivamente la frequenza di tali eventi con quella attesa, ovvero a quella che si sarebbe potuta osservare nella stessa popolazione prima che i vaccini fossero introdotti, perché non vi erano strumenti per calcolare quest'ultima.

Sulla base di questa esperienza, l'EMA appoggiò e collaborò con il progetto ADVANCE (Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe: Collaborazione per lo sviluppo rapido della stima rischio-beneficio dei vaccini in Europa), finanziato dall'Innovative Medicines Initiative, un consorzio tra l'Unione Europea e la federazione europea delle case farmaceutiche (EFPIA). Il progetto aveva l'obiettivo di sviluppare e testare sistemi per il monitoraggio tempestivo del rapporto rischio-beneficio dei vaccini (Progetto ADVANCE). L'ARS Toscana è stata partner del progetto e ha partecipato principalmente portando contributi metodologici e sugli aspetti etici (Rapporto Farmaci 2018). A seguito del progetto ADVANCE è nata l'associazione internazionale VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU), che raccoglie molti dei centri di ricerca che hanno partecipato ad ADVANCE e che ne porta avanti gli obiettivi e gli strumenti (VAC4EU website).

Il progetto ADVANCE si è concluso nella primavera del 2019, producendo documenti e articoli scientifici che raccomandavano azioni da attuare nell'eventualità di una nuova pandemia.

Nel maggio del 2020, a pochi mesi dall'inizio della pandemia di coronavirus, quando l'avvio della sperimentazione dei primi vaccini rese concreta la prospettiva che la possibilità di una rapida approvazione, l'EMA finanziò un nuovo progetto, denominato ACCESS (Comunicato stampa EMA), affidato a diversi membri di VAC4EU, tra i quali l'ARS Toscana. Il progetto aveva l'obiettivo di preparare il terreno agli studi che sarebbero seguiti all'approvazione dei vaccini, mettendo in atto le raccomandazioni di ADVANCE. In particolare, ACCESS aveva l'incarico di:

- predisporre la metodologia per monitorare la lista di *eventi avversi di interesse*<sup>1</sup> creati dal progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACCines) della Brighton Collaboration
- calcolare l'incidenza di questi eventi nella popolazione, sulla base di 10 differenti fonti di informazione (incidenza di background), in modo da essere pronti per confrontarla con quella osservata tra i vaccinati quando i vaccini fossero stati approvati.

Il ruolo di ARS era duplice: da un lato, lo svolgimento delle analisi sui dati toscani; dall'altro, era ARS a programmare centralmente la procedura di calcolo, che veniva poi applicata da tutti gli altri partner della rete.

I risultati del progetto ACCESS sono disponibili in un rapporto pubblico (Rapporto ACCESS) e sono discussi in una scheda di questo Rapporto (Rapporto Farmaci 2021).

Il ruolo di ACCESS nello stabilire il rapporto rischio-beneficio del vaccino Vaxzevria di AstraZeneca

Il primo vaccino autorizzato in Europa risale al 21 dicembre 2020 (i.e., Comirnaty di Pfizer) a cui segue nel gennaio del 2021 l'autorizzazione di altri tre vaccini, ossia Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e Janssen (Janssen-Cilag). Accanto all'attività di valutazione del profilo-beneficio-rischio propedeutica all'autorizzazione, l'EMA attua per i vaccini appena autorizzati un'intensa attività di valutazione del profilo di sicurezza post-autorizzazione. Tale attività era basata su due grandi pilastri:

---

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

- il sistema di segnalazione spontanea delle reazioni avverse operante di routine per tutti i medicinali autorizzati all'uso nella popolazione
- l'uso di fonti dati secondarie (come i database amministrativi) per la stima dell'incidenza di background di alcuni eventi potenzialmente associabili ai vaccini.

Infatti, l'uso di tali stime di incidenza avrebbe permesso ad EMA di valutare se il numero di casi provenienti dal sistema di segnalazione spontanea per un determinato evento avverso e attribuite a un determinato vaccino (ADR osservate) fosse superiore a quella che ci si sarebbe potuto attendere dalle stime di incidenza di background (ADR attese).

Come descritto nella sezione precedente, l'EMA, nell'ambito del progetto ACCESS, aveva lavorato con un network di centri di farmacoepidemiologia, tra cui l'ARS, per prepararsi a stimare 38 eventi in modo da essere pronta a fornire ai propri comitati queste preziose informazioni.

All'inizio di marzo del 2021, dal sistema di segnalazione spontanea Eudravigilance cominciò ad emergere un segnale associato al vaccino Vaxzevria di AstraZeneca relativo alla presenza di una rara sindrome caratterizzata da eventi tromboembolici associati a trombocitopenia ed associato sanguinamento. Questi eventi, potenzialmente fatali, includevano una sindrome da coagulazione intravascolare disseminata ed una trombosi del seno venoso cerebrale e si verificavano entro 14 giorni dalla vaccinazione prevalentemente in donne di età minore di 55 anni.

Il 15 marzo 2021 numerosi paesi europei, tra cui l'Italia, sospesero temporaneamente la somministrazione di questo vaccino, in attesa della riunione del 18 marzo presso la sede dell'EMA. L'evento sospetto era una combinazione di eventi già presenti nella lista del progetto ACCESS: pertanto, tra il 15 e il 18 marzo la rete del progetto fu attivata per calcolare in modo più preciso l'incidenza di background dell'evento sospetto, per sesso e fascia d'età.

Grazie ai dati forniti tempestivamente da ACCESS, che includevano i dati italiani di ARS Toscana, l'EMA notò che il numero ADR osservate nella popolazione era complessivamente inferiore al numero di ADR attese, e pertanto il 19 marzo 2021 supportò la ripresa della somministrazione del vaccino. Tuttavia EMA notò anche che nei soggetti di età inferiore a 55 anni vi era invece un numero di ADR osservate maggiore delle ADR attese, e raccomandò di approfondire l'indagine su queste fasce d'età. La raccolta dei dati di ACCESS continuò quindi nelle settimane successive, e contribuì, assieme ad altre evidenze, a fornire una stima più accurata del rischio nelle diverse fasce



d'età. La considerazione finale dell'8 aprile è stata quindi che nei soggetti di età minore di 60 anni vi era una possibile associazione causale tra Vaxzevria di AstraZeneca e questi rari eventi avversi. Di conseguenza, i paesi europei limitarono la somministrazione di questo vaccino alle persone di età maggiore o uguale a 60 anni. L'intera sequenza di commenti è riportata nel rapporto dell'EMA su questo argomento, disponibile online (Rapporto EMA).

### Conclusione

Nei primi mesi della campagna vaccinale europea, l'ARS Toscana, all'interno del progetto ACCESS, ha avuto un ruolo di grande importanza, evidenziato dai rapporti dell'EMA, nel fornire elementi utili a decisioni che hanno avuto un impatto sulla salute di milioni di cittadini europei. Questo ruolo nasce dal rigore metodologico e dalla trasparenza nel processo di estrazione ed analisi delle informazioni contenute nel database a disposizione dell'ARS, dalla qualità di questi dati, dalla expertise metodologica dell'ARS e dalla sua presenza in prestigiose reti di centri di ricerca europei.

### Riferimenti bibliografici

(Comunicato stampa EMA) Agenzia Europea del Farmaco. Comunicato stampa. 27 maggio 2020.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-commissions-independent-research-prepare-real-world-monitoring-covid-19-vaccines> Accesso dicembre 2021

(Progetto ADVANCE) Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe. <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/advance> Accesso dicembre 2021

(Rapporto ACCESS) Willame, C, Dodd, C, Gini, R, Durán, CE, Thomsen, RM, Wang, L, Gedebjerg, A, Kahlert, J, Ehrenstein, V, Bartolini, C, Droz, C, Moore, N, Haug, U, Schink, T, Diez-Domingo, J, Mira-Iglesias, A, Vergara-Hernández, C, Carreras, JJ, Villalobos, F, ... Sturkenboom, MCJM. (2021). Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines (2.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870>. Accesso dicembre 2021

(Rapporto EMA) European Medicines Agency. 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/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> Accesso dicembre 2021

(Rapporto Farmaci 2018) Gini R., et al. Monitoraggio in tempo reale della sicurezza dei vaccini: l'esperienza del progetto ADVANCE nel vaccino contro la pertosse. In: Documenti dell'Agenzia regionale di sanità 101. Rapporto sui farmaci in Toscana 2018. Dicembre 2018.

(Rapporto Farmaci 2021) 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 1XX. Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Dicembre 2021.

(VAC4EU) VAccine monitoring Collaboration for Europe. <https://vac4eu.org/> Accesso dicembre 2021

Quali sono le potenzialità di un network unico multiregionale per la sorveglianza post-marketing dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncematologica?

Qual è stata la storia dell'utilizzo di farmaci con possibile impiego nella colite ulcerosa nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata in Toscana? Quali sono i pattern di utilizzo dei farmaci e delle risorse sanitarie a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento? Quali sono i costi sanitari diretti stimati osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento?

Nei pazienti con artrite reumatoide qual è l'attività di malattia che si osserva nei periodi di interruzione del trattamento con farmaci biologici modificanti la malattia reumatica?

Esistono delle differenze nella modalità d'uso dei farmaci biologici PSObio indicati per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi della regione Toscana?

L'utilizzo di diversi tipi di bDMARD in pazienti affetti da artrite reumatoide si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di infezioni gravi? Qual è il rischio infettivo durante la terapia con questo tipo di farmaci?

Qual è il rischio di glaucoma in pazienti che hanno ricevuto iniezioni intravitreali di inibitori del VEGF?

Qual è stato il pattern di utilizzo del trattamento antidotale a base di idarucizumab negli utilizzatori toscani di dabigatran in termini di frequenza, indicazione d'uso ed esiti clinici?

Quanti pazienti hanno iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Il loro consumo di triptani è cambiato dopo l'inizio della terapia?

## SEZIONE 1

### FARMACI BIOLOGICI:

- **IL PROGETTO VALORE**
- **LO STUDIO MICHELANGELO**
- **PATHFINDER, DATI CLINICI**
- **SWITCH IN PSORIASI**
- **ARTRITE REUMATOIDE, USO DI bDMARD E RISCHIO INFETTIVO, UNO STUDIO PIEMONTESE**
- **INIEZIONI INTRAVITREALI DI INIBITORI DEL VEGF E RISCHIO GLAUCOMA**
- **PATTERN DI UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB IN TOSCANA**
- **TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP E CONSUMO DI TRIPTANI IN TOSCANA**



---

# UN NETWORK MULTIREGIONALE PER LA SORVEGLIANZA POST-MARKETING DEI FARMACI BIOLOGICI: IL PROGETTO VALORE

*Gruppo di Lavoro del Progetto VALORE, con il contributo del Centro di Coordinamento, Istituto Superiore di Sanità, DEP Lazio, Università degli Studi di Verona e Messina, le regioni/centri regionali di Farmacovigilanza delle regioni Sicilia, Sardegna, Toscana, Calabria, Basilicata, Lombardia, Campania, Friuli Venezia Giulia, Umbria, Emilia Romagna, Abruzzo, Veneto, Lazio, Puglia, Marche, Provincia Autonoma di Trento*

## DOMANDA

Quali sono le potenzialità di un network unico multiregionale per la sorveglianza post-marketing dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento di molte patologie croniche in diverse aree terapeutiche, soprattutto in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico. In seguito alla scadenza della copertura brevettuale di alcuni biologici, sono stati introdotti sul mercato europeo i farmaci biosimilari, definiti dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) come farmaci biologici simili ai prodotti biologici di riferimento (detti "originator") in termini di qualità, efficacia e sicurezza [1]. Ad oggi, in Europa, 18 farmaci biologici hanno perso il brevetto, permettendo l'autorizzazione di 66 biosimilari [2]. Se da un lato l'impiego dei farmaci biologici ha comportato numerosi vantaggi terapeutici, dall'altro è stato associato all'insorgenza di eventi avversi, tra cui infezioni, neoplasie, ipersensibilità ed immunogenicità [3]. A ciò si aggiungono le ben note limitazioni derivanti dai trial clinici pre-marketing, tra cui il ridotto numero di pazienti arruolati, il limitato periodo di trattamento e il fatto che i pazienti anziani o con molteplici comorbidità, che generalmente presentano un rischio più elevato di manifestare eventi avversi, vengono spesso esclusi dai trial [4]. Emerge dunque la necessità di produrre robuste evidenze post-marketing e contribuire a definire il profilo rischio/beneficio di questi prodotti nel "real world".

In questo contesto, è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per finanziamento con fondi di Farmacovigilanza 2012-2014 il progetto sulla "VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica tramite la costituzione di un network unico multi-regionale per

l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e REgistri clinici – progetto VALORE”, il cui obiettivo principale è l’istituzione di un network unico multiregionale per l’integrazione e l’analisi di dati provenienti da banche dati amministrative di 16 regioni italiane e da registri clinici (laddove disponibili). Tra gli obiettivi secondari del progetto VALORE sono previste le valutazioni sull’effectiveness e sulla safety dei biologici, inclusi i biosimilari, ad esempio l’analisi sul pattern d’uso (aderenza, persistenza e frequenza dello switch) degli utilizzatori di biologici nelle aree terapeutiche in esame, anche in relazione a specifici sottogruppi di pazienti (es. donne in gravidanza o in fase di allattamento, bambini e anziani over 65).

Il protocollo di studio relativo al progetto VALORE è registrato nel database europeo degli studi post-marketing (EU PAS Register, al link <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>), con codice di registrazione 43274.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Hanno aderito al progetto VALORE, esprimendo formalmente la disponibilità alla condivisione dei loro flussi amministrativi, le seguenti regioni italiane: Sicilia, Calabria, Campania, Marche, Abruzzo, Emilia Romagna, Marche, Lombardia, Lazio, Veneto, Puglia, Toscana, Sardegna, Friuli Venezia Giulia, Umbria e la Provincia Autonoma di Trento. Si è in questo modo riusciti ad includere una popolazione di circa 54 milioni di assistiti, corrispondente al 90% della popolazione italiana.

Ad oggi, su 16 regioni italiane partecipanti, 13 hanno portato a termine la fase di prima estrazione dati e condiviso il dataset analitico con il gruppo di lavoro tecnico, composto da professionisti con varie expertise (es. farmacologi, farmacisti, informatici, biostatistici, epidemiologi), che hanno coordinato le regioni nella conduzione di un primo studio sull’utilizzo dei farmaci biologici approvati per le malattie infiammatorie croniche nel periodo 2010-2019, utilizzando i flussi amministrativi regionali.

I dati sulla coorte di utilizzatori di biologici, resi completamente anonimi nel rispetto delle vigenti normative sulla privacy, sono stati estratti localmente dai database amministrativi di ciascuna regione partecipante. In particolare, sono state considerate le seguenti banche dati: (1) anagrafe degli assistiti, che include le informazioni demografiche sulla data di nascita, sesso, data di inizio e fine assistibilità, ASL di residenza e data di decesso; (2) dispensazione di farmaci dai flussi amministrativi della farmacia (File F, File T, farmaceutica convenzionata, distribuzione per conto e distribuzione diretta); (3) certificato di assistenza al parto (CeDAP); (4) prestazioni ambulatoriali/specialistica diagnostica. In tutte le banche dati amministrative, le diagnosi sono codificate tramite il Sistema di Classificazione Internazionale delle

Patologie (ICD-9 CM) ed i farmaci codificati tramite il sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC) e i codici di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) che permettono la distinzione tra farmaci biologici originator e biosimilari. Tutti i dati delle singole regioni partecipanti sono stati convertiti localmente in un modello comune di dati (Common Data Model - CDM), con struttura e formato dei dati univoci. Successivamente, tramite l'utilizzo di una innovativa applicazione sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità, denominata "TheShinISS", i CDM regionali sono stati trasformati (localmente) in un dataset analitico completamente anonimizzato. L'output di questo processo è stato poi condiviso da ciascuna regione con il centro di coordinamento tramite un browser di archiviazione cloud specifico per il progetto (Cyberduck).

La coorte era composta dai soggetti residenti nei bacini di utenza di tutte le regioni partecipanti, assistiti nel periodo dal 01/01/2010 al 31/12/2019 (o ultima data disponibile) e con almeno un farmaco biologico tra quelli in studio dispensato durante gli anni di osservazione. Puglia e Campania (2014–2019), Sicilia (2011–2018), Lazio (2010–2017), Basilicata (2017–2019) e Veneto (2015–2019) hanno contribuito con meno anni di osservazione. La data della prima dispensazione di farmaco biologico è stata considerata come data indice (ID). Ogni utilizzatore di biologico è stato osservato dall'ID fino a qualunque dei seguenti eventi: (1) decesso del paziente, (2) fine assistibilità, o (3) fine del periodo di studio/fine della raccolta dati del database regionale. I farmaci di interesse erano i biologici (originator e biosimilari) utilizzati per il trattamento di malattie infiammatorie croniche in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica: inibitori del TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegolato, golimumab), inibitori delle interleuchine (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, brodalumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab), immunosoppressori selettivi (abatacept, vedolizumab).

Inoltre, per valutare il potenziale del network nello studio delle associazioni tra alcuni esiti di sicurezza clinicamente rilevanti e i singoli farmaci biologici approvati per le malattie infiammatorie croniche, è stato selezionato un campione di eventi avversi (infezioni gravi, infezione da SARS-CoV-2, neoplasie, insufficienza cardiaca congestizia, tubercolosi e neurite ottica), noti dal riassunto delle caratteristiche del prodotto o dal Risk Management Plan, con eterogenei tassi di incidenza identificati dalla letteratura [5-8]. In particolare, è stata stimata l'esposizione al farmaco, espressa in PYs, necessaria per consentire il rilevamento di una debole (Incidence Rate Ratio, IRR 1.5), moderata (IRR 2), forte (IRR 4) o molto forte (IRR 6) associazione tra l'utilizzo di ciascuno dei singoli farmaci biologici in studio ed uno specifico evento avverso di interesse.

Nelle 13 regioni partecipanti, durante il periodo di studio, sono stati identificati 143.602 utilizzatori di biologici approvati in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia, corrispondenti ad un'esposizione complessiva di 507.745 anni-persona (person-years, PYs). Gli utilizzatori di biologici avevano un'età media di 49,3 anni con un rapporto femmine/maschi di 1,24. Stratificando le analisi per specifiche classi di età è emerso che il 7,3% degli utilizzatori di biologici aveva un'età inferiore a 18 anni, il 32,4% aveva superiore a 65 anni ed il 6,2% era ultraottantenne. In generale, la prevalenza di utilizzatori di farmaci biologici, aggiustata per età, era triplicata durante gli anni in studio, con una media da 0,7 per 1.000 abitanti nel 2010 a 2,1 x 1.000 abitanti nel 2019 (**Figura 1**). Le analisi stratificate per classe di biologici hanno evidenziato una percentuale maggiore di utilizzatori di inibitori del TNF-alfa (82,4%; N=118.276), seguito dagli utilizzatori di inibitori delle interleuchine (25,7%; N=36.942) ed immunosoppressori selettivi (11,8%; N=16.918). La **Figura 2** descrive la stratificazione della prevalenza d'uso per singolo principio attivo biologico, sia come numero di utilizzatori sia come periodo di esposizione ai singoli farmaci. Le molecole più utilizzate erano quelle appartenenti alla classe degli inibitori del TNF-alfa: adalimumab (43,0%; N=61.748), etanercept (32,7%; N=46.946) ed infliximab (17,5%; N=25.127). Tra gli inibitori di interleuchine, i farmaci più utilizzati erano ustekinumab (8,8%; N=12.648) e secukinumab (8,7%; N=12.564). Compatibilmente con la loro più recente introduzione in commercio, i farmaci biologici per cui si è registrato un minor utilizzo erano sarilumab (0,5%; N=722) e brodalumab (0,1%; N=132). Con particolare riferimento al confronto tra farmaci biologici originator e biosimilari, negli anni 2015-2019 sono stati identificati 40.996 utilizzatori di biosimilari di anti-TNF-alfa (etanercept, adalimumab e infliximab), cioè quasi il 30% del totale di utilizzatori di biologici (**Figura 3**). Inoltre nel 46% degli utilizzatori di biosimilari, è stato osservato almeno uno switch dall'originator al biosimilare, o viceversa.

Relativamente alla stima sulle associazioni tra alcuni esiti di sicurezza clinicamente rilevanti e i singoli farmaci biologici, in **Figura 4** vengono descritti i PYs necessari per rilevare i sei differenti safety outcomes considerati. Ad esempio, alla luce dell'emergenza sanitaria legata alla pandemia da COVID-19, è stata calcolata l'esposizione necessaria per rilevare una debole associazione tra l'utilizzo di un farmaco biologico e l'infezione da SARS-CoV-2, risultata equivalente a 12.439 PYs e che consentirebbe, sulla base del potenziale statistico del network di VALORE, di condurre indagini su 9 dei 15 farmaci biologici in studio. Per la neurite ottica e le infezioni gravi, eventi avversi con i tassi di incidenza rispettivamente più basso e più alto, erano necessari rispettivamente 43.311 e 104 PYs di esposizione al farmaco per rilevare un'associazione moderata. Sarebbe pertanto possibile condurre analisi su 4

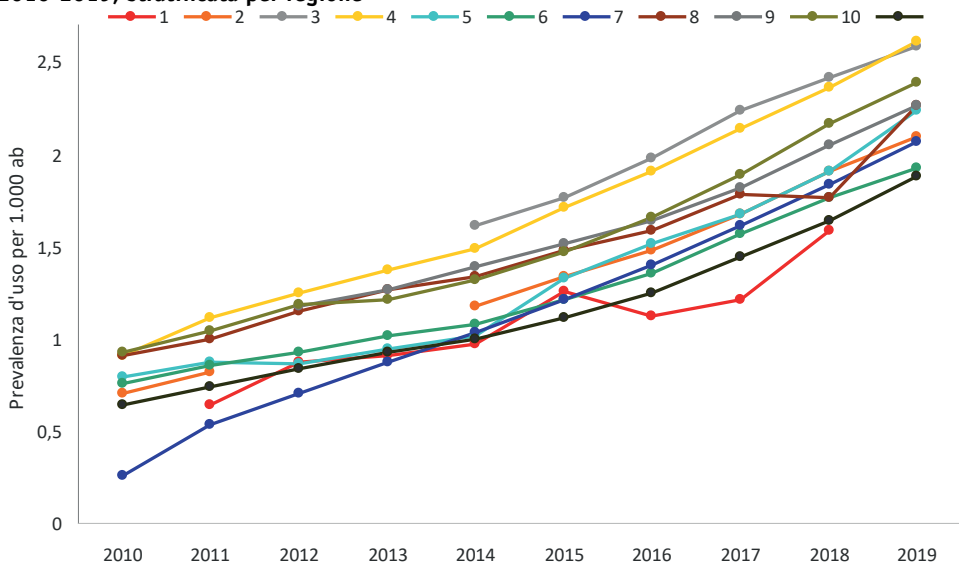
farmaci in studio per la neurite ottica, e su ben 14 dei 15 biologici in studio per le infezioni gravi.

L'analisi condotta sulle pazienti in gravidanza ha identificato 794 utilizzatrici di biologici (dato ricavato da 11 sulle 13 regioni). È stato calcolato il minimo rischio relativo (relative risk, RR) rilevabile per importanti eventi avversi relativi alla gravidanza, associati all'uso dei biologici, sulla base della frequenza dell'evento. Considerando un outcome di interesse avente una frequenza del 7%, quale ad esempio parto prematuro o basso peso corporeo alla nascita, sarebbe possibile rilevare un'associazione con un RR di 1,45 (**Figura 5**).

I risultati del primo studio sul progetto VALORE, recentemente pubblicati [9], dimostrano le potenzialità di un network multiregionale che, utilizzando i dati delle banche dati amministrative, è in grado di condurre robuste valutazioni sull'efficacia e la sicurezza, anche a lungo termine, dell'uso dei farmaci biologici nel real world. Inoltre, tali analisi forniscono evidenze sulla frequenza dello switch tra originator e biosimilari (o viceversa).

La rete multi-database del progetto VALORE sarà ulteriormente potenziata attraverso l'integrazione di dati da altre regioni partecipanti, con anni di calendario più recenti, e sarà inoltre arricchita con il linkage ai registri di patologia, laddove disponibili.

**Figura 1**  
Prevalenza\* (per 1.000 abitanti) di utilizzatori dei farmaci biologici in studio, nel periodo 2010-2019, stratificata per regione

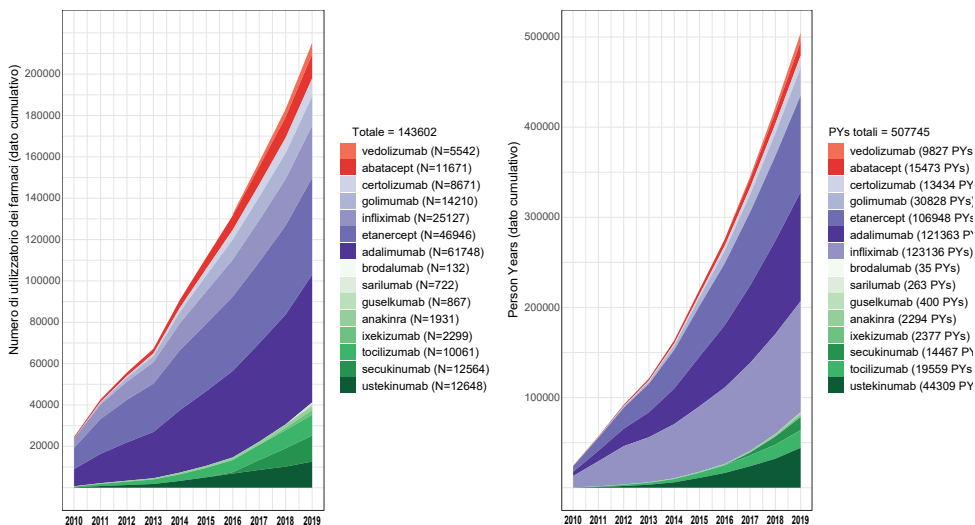


\* Aggiustata per le seguenti classi di età: <18 anni, 18-44 anni, 45-64 anni, ≥ 65 anni.



**Figura 2**

**Numero cumulativo di utilizzatori di farmaci biologici (a sinistra) ed anni-persona di esposizione a biologici (a destra) nel periodo 2010-2019, stratificato per principio attivo**



**Figura 3**

**Numero totale di utilizzatori di adalimumab, etanercept ed infliximab, stratificato per originator e biosimilare, nel periodo 2015-2019**

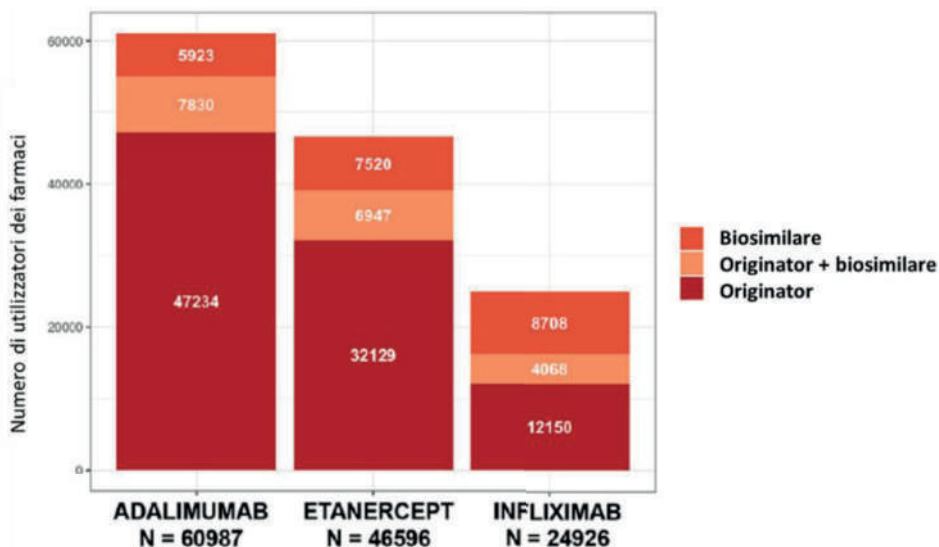


Figura 4

Numero atteso di anni-persona di esposizione a biologici nella coorte di utilizzatori (asse Y) in riferimento al tasso di incidenza di alcuni safety outcomes osservato nella popolazione generale (asse X)

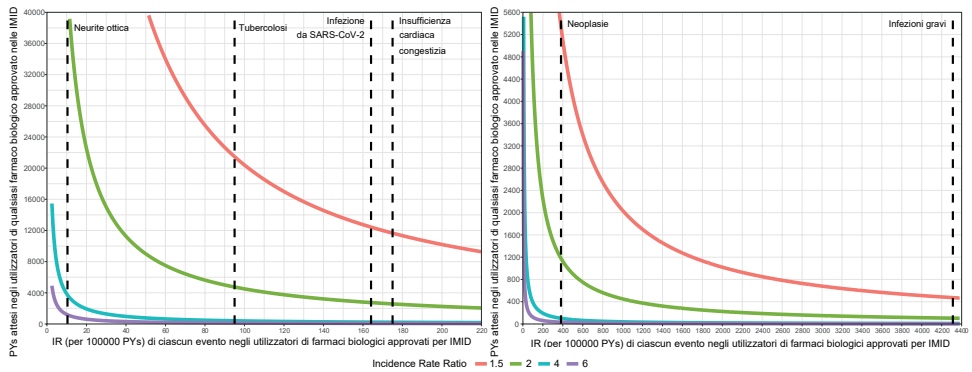
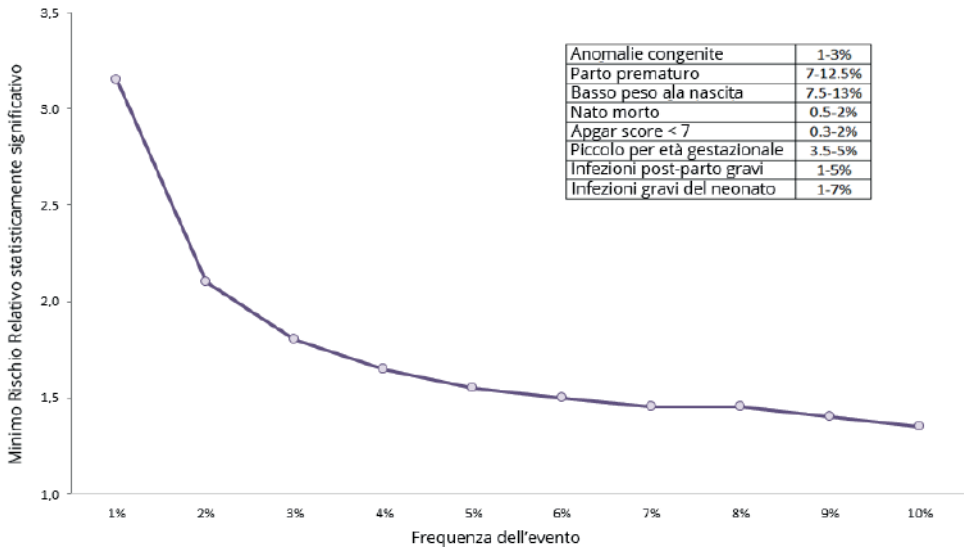


Figura 5

Minimo rischio relativo (RR) rilevabile per importanti eventi avversi relativi alla gravidanza, associati all'uso dei biologici da parte di pazienti in gravidanza



## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nelle 13 regioni partecipanti, durante il periodo di studio, sono stati identificati 143.602 utilizzatori di biologici approvati in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia, corrispondenti ad un'esposizione complessiva di 507.745 anni-persona.

La potenza di studio è sufficiente, ad esempio, per rilevare una debole associazione tra l'utilizzo di un farmaco biologico e l'infezione da SARS-CoV-2, su 9 dei 15 farmaci biologici in studio; su 4 farmaci in studio per un'associazione con la neurite ottica, e su ben 14 dei 15 biologici in studio per un'associazione con infezioni gravi.

L'analisi condotta sulle pazienti in gravidanza ha identificato 794 utilizzatrici di biologici (dato ricavato da 11 sulle 13 regioni). Considerando un outcome di interesse avente una frequenza del 7%, quale ad esempio parto prematuro o basso peso corporeo alla nascita, sarebbe possibile rilevare un'associazione con un rischio relativo di 1,45.

### Riferimenti bibliografici

1. Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012
2. Dato reperibile sul sito EMA, raggiungibile dal link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
3. Cutroneo PM et al. Safety profile of biological medicines as compared with non-biologicals: an analysis of the Italian spontaneous reporting system database. *Drug Saf.* 2014 Nov;37(11):961-70
4. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi37-43
5. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologicals Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-8. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>
6. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):880-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.067660>
7. Khan N, Patel D, Xie D et al. Impact of anti-tumor necrosis factor and thiopurine medications on the development of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a Nationwide Veterans Administration Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1545-1546.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.065>
8. Winthrop KL, Chen L, Fraunfelder FW et al. Initiation of anti-TNF therapy and the risk of optic neuritis: from the safety assessment of biologic ThERapy (SABER) Study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):183-189.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.023>
9. Trifirò G 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 Oct 12. doi: 10.1007/s40259-021-00498-3.

---

# TERAPIA AVANZATA DELLA COLITE ULCEROSA: FARMACO- -UTILIZZAZIONE, UTILIZZO DELLE RISORSE SANITARIE E COSTI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO MEDIANTE L'USO DI BANCHE DATI AMMINISTRATIVE SANITARIE DELLA TOSCANA RISULTATI DALLO STUDIO MICHELANGELO

*Marco Tuccori, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

*Ersilia Lucenteforte, Irma Convertino, Sara Ferraro, Sabrina Giometto, Silvia Tillati, Emiliano Cappello,  
Giulia Valdiserra, Matteo Fornai, Università di Pisa*

*Valentina Lorenzoni, Giuseppe Turchetti, Scuola Superiore Sant'Anna*

*Rosa Gini, Claudia Bartolini, Olga Paoletti, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

## DOMANDA

Qual è stata la storia dell'utilizzo di farmaci con possibile impiego nella colite ulcerosa (CU) nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib) per il trattamento della CU in Toscana? Quali sono i pattern di utilizzo dei farmaci per la CU e delle risorse sanitarie osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento nei nuovi utilizzatori di terapia avanzata per la CU? Quali sono i costi sanitari diretti stimati osservati a un anno e a due anni dall'inizio del trattamento nei nuovi utilizzatori della terapia avanzata per la CU?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

La CU è una malattia cronica infiammatoria intestinale trattata inizialmente con diversi farmaci anti-infiammatori come i 5-ammino salicilati ed in seguito con immunomodulatori (e.g. azatioprina, mercaptopurina). Quando la malattia non è controllata, i pazienti sono sottoposti a terapie avanzate come gli anti-TNF (infliximab, adalimumab e golimumab), anti-molecole di adesione (vedolizumab), o gli inibitori della Janus chinasi JAK (tofacitinib) [1].

Il fallimento terapeutico può avvenire nel 30% circa dei pazienti che riceve il loro primo trattamento (non-responder primari), mentre circa il 10-20% dei pazienti perdono la risposta dopo un iniziale miglioramento della malattia (non-responder secondari). Di fatto, il fenomeno di switch/swap è abbastanza comune in questi pazienti [2]. Inoltre, più del 15% dei pazienti con CU necessita di un intervento chirurgico per complicazioni, cancro o displasia al colon, o refrattarietà al trattamento [3]. Per queste ragioni, sono ancora molto ricercate nuove opportunità terapeutiche [2]. In questo scenario, studi di farmacoutilizzazione condotti su banche dati amministrative sanitarie, possono fornire importanti informazioni per l'ottimizzazione della cura.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

### Metodi

Il presente studio di coorte retrospettivo è stato condotto su database amministrativi sanitari della Toscana. Allo scopo di creare 5 differenti corti di nuovi utilizzatori di farmaci della terapia avanzata per CU (ognuna per ciascun farmaco di interesse), i criteri di inclusione sono stati i seguenti: primo utilizzo di adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab o tofacitinib associato a (1) diagnosi di CU; (2) esenzione per CU (rintracciate nel passato o nel follow-up), (3) visita specialistica gastroenterologica nell'anno precedente all'inizio della terapia. Il periodo di inclusione è stato compreso fra il 1° gennaio 2015 al 31 dicembre 2019. I pazienti inclusi sono stati osservati per un anno a partire dalla del primo utilizzo del farmaco di interesse (data indice) determinandone il periodo di follow-up e per i cinque anni precedenti la data indice (periodo di look-back). Abbiamo escluso pazienti con meno di un anno di follow-up e con meno di 5 anni di periodo di look-back. Inoltre, sono stati esclusi pazienti che stavano ricevendo più di un farmaco di interesse alla data indice e pazienti che avevano nel periodo di look-back una diagnosi o un'esenzione per una patologia riportata come indicazione per i farmaci di interesse. I pazienti con età inferiore a 18 anni sono stati esclusi. Successivamente, le coorti sono state osservate anche a due anni di follow-up.

Per ogni coorte abbiamo calcolato il numero di pazienti con storia di dispensazione di farmaci di interesse prima dell'ingresso nella coorte. Successivamente, abbiamo stimato il numero di dosi giornaliere definite (defined daily dose - DDD) e la DDD media per paziente di ciascun farmaco di interesse prima dell'ingresso nella coorte.

Per valutare i pattern di utilizzo dei farmaci con possibile impiego nella CU (sia terapia convenzionale che avanzata) in ciascuna coorte di nuovi utilizzatori di terapia avanzata abbiamo calcolato il numero di DDD del farmaco indice nel periodo di follow-up, complessivo e stratificato per anno solare di iscrizione alla coorte. Quindi, abbiamo stimato la percentuale di giorni coperti (PDC) dai farmaci indice. Abbiamo inoltre calcolato il numero di pazienti con almeno una prescrizione di una terapia avanzata diversa dal farmaco indice nei periodi di follow-up e abbiamo eseguito una stratificazione in base alle diverse terapie avanzate erogate. Abbiamo effettuato un'analisi di sopravvivenza per stimare il tempo libero da una terapia avanzata diversa da qualsiasi farmaco indice nel periodo di follow-up. Abbiamo stimato il numero di DDD ricevute per qualsiasi terapia avanzata diversa dal farmaco indice, complessivamente e stratificato per anno solare di ingresso nella coorte. Infine, abbiamo calcolato il numero di DDD ricevute per qualsiasi farmaco di interesse nel periodo di follow-up, complessivamente e stratificato per anno solare di ingresso nella coorte.

Per valutare i pattern di utilizzo delle risorse sanitarie in ciascuna coorte di nuovi utilizzatori di terapia avanzata, abbiamo calcolato il numero di accessi al pronto soccorso, ricoveri e visite gastroenterologiche per qualsiasi causa durante l'anno e i periodi di follow-up di due anni per ciascuna terapia avanzata. Abbiamo inoltre stimato il numero di pazienti con almeno un accesso in PS, ricovero e visite specialistiche gastroenterologiche durante l'anno e il follow-up di due anni per ciascuna terapia avanzata, complessivamente e stratificato per sesso, fascia di età e anno solare di ingresso di coorte. Nei pazienti con almeno un accesso in PS, ospedalizzazione o visite gastroenterologiche durante il follow-up, abbiamo stimato la mediana e il tempo medio al primo record. Abbiamo anche descritto le cause di ricovero e ricovero in PS durante il follow-up e la loro frequenza.

Per l'analisi dei costi, abbiamo descritto per ciascuna coorte i costi sanitari diretti sostenuti dal Sistema Sanitario Regionale tenendo conto delle dimensioni della coorte di studio per valutare l'impatto sul bilancio sanitario regionale; sono stati valutati anche i costi diretti mediani e medi per paziente (complessivi e per diversa componente di costo relativi a farmaci, ricoveri in pronto soccorso -PS-, ospedalizzazione e visite gastroenterologiche) a un anno dall'inizio del trattamento per valutare i costi per paziente all'interno della popolazione target. Per ogni coorte è stata fornita anche una panoramica dei costi su un anno in base all'anno di ingresso della coorte.

## Risultati

Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, abbiamo identificato quattro coorti di nuovi utenti con almeno un anno di follow-up per adalimumab (n= 239); infliximab (n= 175), golimumab (n= 110) e vedolizumab (n= 107). Non è stato possibile ottenere una coorte di pazienti nuovi utilizzatori di tofacitinib perché il farmaco è stato approvato per la CU in Italia alla fine del 2019 e nessun paziente aveva almeno 1 anno di follow-up. È stato possibile creare altre quattro coorti di pazienti con follow-up di due anni: adalimumab (n= 181); infliximab (n= 130), golimumab (n= 100) e vedolizumab (n= 78).

Come mostrato nella **Tabella 1**, i nuovi utilizzatori erano prevalentemente maschi con un'età media compresa tra 47 anni per infliximab e adalimumab e 52 anni per vedolizumab. I nuovi utilizzatori di vedolizumab erano più anziani degli altri anche quando è stata considerata l'età media. Per vedolizumab è stata osservata una percentuale elevata di pazienti con una storia di almeno un ricovero o accesso al pronto soccorso. È possibile che vedolizumab abbia subito una prescrizione selettiva al momento dell'introduzione in commercio (il farmaco "nuovo" viene prescritto a soggetti più fragili e resistenti alle terapie precedentemente disponibili). Il numero di visite gastroenterologiche è stato più o meno simile per tutti gli utenti nel periodo di riferimento.

**Tabella 1****Caratteristiche dei nuovi utenti della terapia avanzata per la CU nell'anno precedente la data indice**

	Adalimumab	Infliximab	Golimumab	Vedolizumab
<b>Complessivo, N</b>	<b>239</b>	<b>175</b>	<b>110</b>	<b>107</b>
<b>Sesso</b>				
Maschi, N (%)	131 (55%)	103 (59%)	63 (57%)	61 (57%)
Femmine, N (%)	108 (45%)	72 (41%)	47 (43%)	46 (43%)
<b>Età in anni</b>				
media ( $\pm$ DS)	47,26 ( $\pm$ 16,53)	46,67 ( $\pm$ 16,22)	48,55 ( $\pm$ 15,49)	52,7 ( $\pm$ 16,45)
mediana ( $\pm$ RIQ)	48 ( $\pm$ 26)	48 ( $\pm$ 25)	49 ( $\pm$ 21,75)	58 ( $\pm$ 27)
<b>Ospedalizzazioni</b>				
Pazienti senza evento	157 (66%)	72 (41%)	80 (73%)	59 (55%)
Pazienti con almeno un evento, N (%)	82 (34%)	103 (59%)	30 (27%)	48 (45%)
Numero di eventi, media ( $\pm$ DS)	124, 1,51 ( $\pm$ 0,82)	165, 1,6 ( $\pm$ 1,03)	44, 1,47 ( $\pm$ 0,2)	78, 1,62 ( $\pm$ 0,98)
<b>Accessi in PS</b>				
Pazienti senza evento	140 (59%)	82 (47%)	69 (63%)	49 (46%)
Pazienti con almeno un evento, N (%)	99 (41%)	93 (53%)	41 (37%)	58 (54%)
Numero di eventi, media ( $\pm$ DS)	151, 1,53 ( $\pm$ 0,84)	181, 1,95 ( $\pm$ 1,24)	55, 1,34 ( $\pm$ 0,73)	105, 1,81 ( $\pm$ 1,28)
<b>Visite specialistiche gastroenterologiche</b>				
Pazienti senza evento	9 (4%)	15 (9%)	9 (8%)	8 (7%)
Pazienti con almeno un evento, N (%)	230 (96%)	160 (91%)	101 (92%)	99 (93%)
Numero di eventi, media ( $\pm$ DS)	1123, 4,88 ( $\pm$ 14,54)	844, 5,28 ( $\pm$ 10,09)	494, 4,89 ( $\pm$ 4,36)	547, 5,53 ( $\pm$ 4,08)

DS: deviazione standard; RIQ: range interquartile, PS: pronto soccorso

## FARMACOUTILIZZAZIONE

Quando abbiamo considerato l'uso precedente di altre terapie, abbiamo osservato che il 70% dei pazienti trattati con vedolizumab aveva già ricevuto una terapia avanzata in precedenza. Ciò conferma il suo utilizzo come terapia avanzata di seconda linea (**Tabella 2**). In tutte e quattro le coorti, i pazienti avevano precedenti trattamenti con farmaci di prima linea frequentemente utilizzati nei pazienti con CU, come antibiotici e mesalazina. In particolare, una percentuale che va dal 73% (coorte adalimumab) al 96% (coorte vedolizumab) ha avuto una storia di uso di mesalazina e una percentuale superiore al 95% ha utilizzato antibiotici in tutte le coorti. L'uso di corticosteroidi sistemici variava tra l'86% (adalimumab) e il 96% (vedolizumab). Non ci sono utilizzatori con precedente trattamento di tofacitinib e tacrolimus. Il numero di utenti che hanno avuto una terapia biologica come trattamento di prima linea (nessun farmaco di interesse precedente) è stato trascurabile.

**Tabella 2**

**Storia d'uso (5 anni prima della data indice) di farmaci in pazienti che ricevono terapie avanzate per CU**

	Adalimumab	Infliximab	Golimumab	Vedolizumab
Complessivo	239	175	110	107
Uso di terapia avanzata				
No uso, N (%)	202 (85%)	122 (70%)	70 (64%)	38 (35%)
Qualsiasi uso, N (%)	37 (15%)	53 (30%)	40 (36%)	69 (65%)
Tofacitinib, N (%)	-	-	-	-
Adalimumab, N (%)	x	42 (79%)	27 (68%)	33 (48%)
Infliximab, N (%)	29 (78%)	x	20 (50%)	48 (70%)
Golimumab, N (%)	9 (24%)	11 (21%)	x	14 (20%)
Vedolizumab, N (%)	-	3 (6%)	2 (6%)	x
Combinazione di 2 terapie avanzate, N (%)	1 (3%)	3 (6%)	7 (18%)	18 (26%)
Combinazione di 3 terapie avanzate, N (%)	-	-	1 (3%)	4 (6%)
Combinazione di 4 terapie avanzate, N (%)	-	-	-	-
Uso di altri farmaci				
No uso, N (%)	2 (1%)	2 (1%)	-	-
Qualsiasi uso, N (%)	237 (99%)	173 (99%)	110 (100%)	107 (100%)
Altri biologici incluso ustekinumab, N (%)	16 (7%)	3 (2%)	5 (5%)	2 (2%)
Antibiotici, N (%)	230 (97%)	165 (95%)	105 (95%)	105 (98%)
Salicilati, N (%)	35 (10%)	16 (9%)	19 (17%)	13 (12%)
Mesalazina, N (%)	172 (73%)	145 (84%)	95 (86%)	103 (96%)
Azatioprina, N (%)	56 (24%)	49 (28%)	46 (42%)	36 (34%)
Metotressato, N (%)	22 (9%)	6 (3%)	10 (9%)	4 (4%)
Ciclosporina, N (%)	4 (2%)	-	3 (3%)	1 (0%)
6-mercaptopurina, N (%)	16 (7%)	6 (3%)	10 (9%)	9 (8%)
Corticosteroidi per uso sistemico, N (%)	203 (86%)	161 (93%)	101 (92%)	103 (96%)
Corticosteroidi ad azione locale, N (%)	106 (45%)	107 (62%)	85 (77%)	83 (76%)
Tacrolimus, N (%)	-	-	-	-
Nessun utilizzo di terapie avanzate né altri farmaci, N (%)	2 (0%)	2 (1%)	-	-
Uso di altri farmaci eccetto terapie avanzate, N (%)	200 (84%)	120 (69%)	70 (64%)	38 (35%)
Uso di terapie avanzate e altri farmaci, N (%)	37 (16%)	53 (30%)	40 (36%)	69 (65%)

Il dettaglio delle DDD utilizzate per i farmaci di interesse e altre terapie avanzate nei 5 anni precedenti la data indice per ciascuna coorte è riportato nella **Tabella 3**. L'utilizzo di altri immunosoppressori inclusi tra i farmaci di interesse è elevato nei nuovi utilizzatori di adalimumab rispetto ad altri farmaci indice probabilmente perché



**Table 3**  
**Dispensazione dei farmaci di interesse (5 anni prima dell'ingresso nella coorte) nei pazienti che ricevono terapie avanzate per UC**

Drugs	Adalimumab			Infliximab			Golimumab			Vedolizumab		
	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatori ( $\pm$ DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore ( $\pm$ DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore ( $\pm$ DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore ( $\pm$ DS)	Numero utilizzatori, N tot DDD	Media DDD per utilizzatore ( $\pm$ DS)		
Terapie avanzate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tofacitinib	x	x	42, 27752	661 ( $\pm$ 477,4)	27, 17269	640 ( $\pm$ 508,09)	33, 22621	685 ( $\pm$ 718,53)	-	-	-	-
Adalimumab	29, 25547	881 ( $\pm$ 730,46)	x	x	20, 15307	765 ( $\pm$ 599,12)	48, 39066	814 ( $\pm$ 749,81)	-	-	-	-
Infliximab	9, 6325	703 ( $\pm$ 514,03)	11, 4398	400 ( $\pm$ 246,21)	x	x	14, 4940	353 ( $\pm$ 230,43)	-	-	-	-
Golimumab	-	-	3, 500	167 ( $\pm$ 55,56)	2, 944	472 ( $\pm$ 353,56)	x	x	-	-	-	-
Vedolizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Altre terapie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Altri biologici	16, 7578	474 ( $\pm$ 304,5)	3, 3171	1057 ( $\pm$ 824,11)	5, 726	145 ( $\pm$ 100,22)	2, 662	331 ( $\pm$ 256,33)	-	-	-	-
Antibiotici	230, 13327	58 ( $\pm$ 82,69)	165, 17579	107 ( $\pm$ 292,59)	105, 6821	65 ( $\pm$ 65,17)	105, 8627	82 ( $\pm$ 88,99)	-	-	-	-
Salicilati	35, 11049	316 ( $\pm$ 491,80)	16, 5478	342 ( $\pm$ 509,01)	19, 12281	646 ( $\pm$ 732,24)	13, 8971	690 ( $\pm$ 792,13)	-	-	-	-
Mesalazina	172, 330480	1921 ( $\pm$ 1688,8)	145, 242021	1669 ( $\pm$ 1533,51)	95, 228831	2409 ( $\pm$ 1600,28)	103, 238959	2320 ( $\pm$ 1640,46)	-	-	-	-
Azatioprina	56, 33434	597 ( $\pm$ 522,95)	49, 22034	450 ( $\pm$ 486,86)	46, 18400	400 ( $\pm$ 539,82)	36, 14534	404 ( $\pm$ 470,76)	-	-	-	-
Metotressato	22, 5701	259 ( $\pm$ 332,93)	6, 1126	188 ( $\pm$ 231,55)	10, 2105	211 ( $\pm$ 286,53)	4, 1317	329 ( $\pm$ 402,33)	-	-	-	-
Ciclosporina	4, 1296	324 ( $\pm$ 320,79)	-	-	3, 384	128 ( $\pm$ 134,88)	1, 1410	-	-	-	-	-
6-mercaptopurina	16, 2992	187 ( $\pm$ 183,05)	6, 1075	179 ( $\pm$ 244,93)	10, 2500	250 ( $\pm$ 233,62)	9, 2333	259 ( $\pm$ 236,52)	-	-	-	-
Corticosteroidi per uso sistemico	203, 73559	362 ( $\pm$ 404,97)	161, 68032	423 ( $\pm$ 473,37)	101, 45079	446 ( $\pm$ 332,92)	103, 54329	527 ( $\pm$ 508,82)	-	-	-	-
Corticosteroidi ad azione locale	106, 26818	253 ( $\pm$ 290,76)	107, 30966	289 ( $\pm$ 307,63)	85, 28562	336 ( $\pm$ 317,31)	83, 28472	343 ( $\pm$ 379,19)	-	-	-	-
Tacrolimus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

adalimumab è usato più frequentemente come primo biologico in assoluto. Infatti, nei pazienti biologici non naïve che sono nuovi utilizzatori di una terapia avanzata, la malattia è stata probabilmente controllata negli ultimi cinque anni con un biologico, il che spiega una somministrazione più limitata di altri farmaci immunosoppressori. L'uso di antibiotici sembra essere maggiore negli utilizzatori di infliximab rispetto ad altri farmaci indice. Questo potrebbe suggerire in qualche modo una prescrizione selettiva di questi farmaci in soggetti con anamnesi di infezioni.

In merito ai pattern di utilizzo di farmaci nel follow-up, è stato osservato un uso continuativo di trattamenti avanzati con una copertura media anche superiore al 100% dei giorni di trattamento. Ciò potrebbe essere spiegato dall'uso nella pratica clinica di questi farmaci, per i quali le dosi di induzione sono due o quattro volte superiori alla DDD definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Inoltre, in caso di aggravamento di malattia, si raccomanda l'uso di una dose maggiore, solitamente doppia rispetto alla DDD. Le fluttuazioni nell'uso di terapie avanzate sono probabilmente legate a ragioni di politica sanitaria regionale e in particolare alla raccomandazione a seguito dell'introduzione di biosimilari di infliximab e adalimumab nel periodo osservato. Nelle coorti del 2019 si sono potuti osservare alcuni effetti della pandemia di COVID-19 rispetto al 2018. In particolare, è aumentato l'adalimumab (DDD totali), che può essere somministrato a domicilio, mentre meno DDD sono state consumate per i farmaci che richiedono infusione endovenosa (infliximab e vedolizumab). Non si può escludere che in alcuni casi i prescrittori abbiano preferito terapie domiciliari in linea con le esigenze di distanziamento sociale imposte dalla pandemia.

La **Tabella 4** mostra i pazienti che hanno ricevuto una terapia avanzata diversa dal farmaco indice a un anno di follow-up. È stata riscontrata una percentuale compresa tra l'8% (vedolizumab) e il 22% (golimumab) di pazienti che utilizzavano un'altra terapia avanzata entro il primo anno di trattamento, identificando così un evento di switch/swap. I soggetti che utilizzavano adalimumab, golimumab o vedolizumab sono passati principalmente a infliximab, mentre quelli che assumevano infliximab sono passati principalmente a vedolizumab. Il passaggio spesso sembra avvenire dalla terapia domiciliare alla terapia endovenosa ospedaliera, suggerendo che in alcuni casi i prescrittori hanno cercato di garantire la compliance del paziente. Non sono state osservate differenze rilevanti a due anni di follow-up.

La **Figura 1** mostra il tempo libero da terapia avanzata diverso da qualsiasi farmaco indice nel follow-up. Ad un anno, il 90% degli utilizzatori è rimasto in terapia con tutti i farmaci indice ad eccezione di golimumab (80% dei pazienti). Questa differenza di

persistenza in terapia potrebbe essere spiegata anche dalla possibile prescrizione selettiva descritta in precedenza. Non sono state osservate differenze rilevanti a due anni di follow-up.

**Tabella 4**

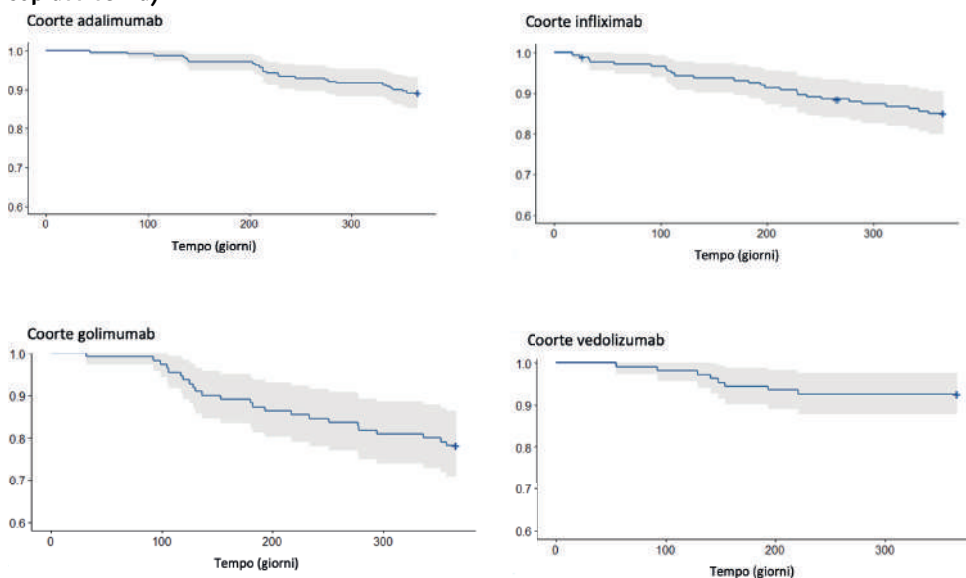
**Pazienti che ricevono un farmaco della terapia avanzata diverso dal farmaco indice a un anno di follow-up**

Farmaco	Adalimumab	Infliximab	Golimumab	Vedolizumab
Complessivo, N	239	175	110	107
Almeno un farmaco indice*, N (%)	26 (11%)	26 (15%)	24 (22%)	8 (8%)
Solo un farmaco indice N (%)	26 (11%)	22 (13%)	24 (22%)	8 (8%)
Qualsiasi combinazione di 2 farmaci indice, N (%)	-	4 (2%)	-	-
Qualsiasi combinazione di 3 farmaci indice, N (%)	-	-	-	-
Tutti I 4 farmaci indice, N (%)	-	-	-	-
Tofacitinib, N (%)	-	-	-	-
Adalimumab, N (%)	x	8 (5%)	9 (8%)	-
Infliximab, N (%)	16 (7%)	x	11 (11%)	7 (7%)
Golimumab, N (%)	5 (2%)	5 (3%)	x	1 (1%)
Vedolizumab, N (%)	5 (2%)	17 (10%)	4 (4%)	x

\* questo numero include pazienti con più di un farmaco indice

**Figura 1**

**Tempo libero da terapia avanzata diversa dal farmaco indice a un anno di follow-up (analisi di sopravvivenza)**



I trend di utilizzo di altri farmaci di interesse nel primo anno di trattamento con tutte le terapie avanzate sono rimasti abbastanza in linea con i dati osservati nel periodo di riferimento (**Tabella 5**). Antibiotici, mesalazina e corticosteroidi per uso sistemico sono stati i farmaci più utilizzati nei nuovi utilizzatori di terapie avanzate per la CU. Non sono state osservate differenze rilevanti a due anni di follow-up.

**Tabella 5**

**Pazienti che hanno ricevuto almeno una fornitura di ciascun farmaco di interesse nel periodo di follow-up di un anno**

Farmaco	Adalimumab	Infliximab	Golimumab	Vedolizumab
Complessivo, N	239	175	110	107
Altri biologici, N (%)	5 (2%)	1 (1%)	-	-
Antibiotici, N (%)	157 (66%)	119 (68%)	80 (73%)	71 (66%)
Salicilati, N (%)	18 (8%)	7 (4%)	11 (10%)	10 (9%)
Mesalazine, N (%)	138 (58%)	121 (69%)	87 (79%)	81 (76%)
Azatioprina, N (%)	22 (9%)	19 (11%)	12 (11%)	8 (7%)
Metotressato, N (%)	15 (6%)	1 (1%)	13 (12%)	4 (4%)
Ciclosporina, N (%)	-	1 (1%)	-	1 (1%)
6-Mercaptopurina, N (%)	2 (1%)	1 (1%)	-	2 (2%)
Corticosteroidi sistemici, N (%)	105 (44%)	128 (73%)	64 (58%)	64 (60%)
Corticosteroidi locali, N (%)	63 (26%)	69 (39%)	59 (54%)	51 (48%)
Tacrolimus, N (%)	-	-	-	-

Le DDD osservate per ciascuna terapia avanzata diversa dal farmaco indice sono risultate omogenee. Le fluttuazioni sono probabilmente associate al piccolo numero di soggetti che sono passati ad un'altra terapia avanzata nel primo o secondo anno dall'inizio del trattamento. In questo caso le politiche regionali di accesso ai farmaci e l'introduzione di biosimilari di infliximab e adalimumab potrebbero aver avuto un effetto sul consumo di altre terapie avanzate in ciascuna coorte nel corso degli anni.

Anche il consumo di altri farmaci di interesse a un anno di follow-up ha mostrato andamenti stabili negli anni. In accordo con le linee guida cliniche della CU, esiste un ampio uso concomitante di mesalazina durante il trattamento con tutti e quattro i farmaci di interesse. Una percentuale inferiore di nuovi utilizzatori di adalimumab ha ricevuto la dispensazione di mesalazina durante il primo anno di trattamento rispetto ad altri farmaci indice. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che adalimumab è più frequentemente il primo farmaco utilizzato. È possibile che i pazienti che ricevono il loro primo farmaco della terapia avanzata in assoluto ottengano una risposta migliore rispetto a quelli che usano più farmaci della terapia avanzata (malattia resistente) e

quindi questi pazienti possono richiedere meno frequentemente immunosoppressori per controllare la malattia. L'uso di antibiotici è rimasto elevato in tutti i nuovi utilizzatori di farmaci indice a conferma che questa coorte è particolarmente soggetta a infezioni. Ancora una volta, questo ampio uso di antibiotici potrebbe essere il risultato dell'uso cronico di immunosoppressori e corticosteroidi prima e dopo la data indice. Non sono state osservate grandi fluttuazioni nell'uso di questi farmaci negli anni e piccole differenze si sono verificate probabilmente per caso. Non sono state osservate differenze rilevanti a due anni di follow-up.

## UTILIZZO DELLE RISORSE SANITARIE

La **Tabella 6** mostra gli accessi in PS, i ricoveri e le visite gastroenterologiche al primo anno di follow-up per ciascun farmaco indice.

**Tabella 6**

**Numero di accessi in pronto soccorso (PS), ospedalizzazioni e visite specialistiche gastroenterologiche a uno e due anni di follow-up**

Farmaco	Nuovi utilizzatori, N		Accessi in PS, N		Ospedalizzazioni, N		Visite gastroenterologiche, N	
	1 anno	2 anni	1 anno	2 anni	1 anno	2 anni	1 anno	2 anni
Adalimumab	239	181	139	194	83	155	335	611
Infliximab	175	130	112	163	111	169	172	372
Golimumab	110	100	71	127	60	114	268	509
Vedolizumab	107	78	77	99	60	87	97	127

PS: pronto soccorso

Le percentuali di utenti che hanno avuto accesso al pronto soccorso almeno una volta nel primo anno erano simili nelle quattro coorti e variavano tra il 36% (adalimumab) e il 40% (vedolizumab). Come riporta la **Tabella 7**, il tempo libero da accessi in PS è stato più lungo per adalimumab (176 giorni) rispetto agli altri farmaci indice. I maschi hanno mostrato di avere almeno un accesso al pronto soccorso più frequentemente delle femmine ad eccezione di vedolizumab, dove i numeri tra i due erano simili. Il numero di pazienti con almeno un ricovero variava tra il 26% (adalimumab) e il 35% (infiximab). In questo caso, è stata osservata un'alta percentuale di maschi per golimumab e infliximab mentre è abbastanza simile per adalimumab e vedolizumab. Quando il tempo medio al primo ricovero è stato analizzato per vedolizumab si è verificato 166 giorni. La percentuale di utilizzatori con almeno una visita gastroenterologica era molto variabile e variava tra il 12% (pazienti con infliximab come farmaco indice) e il 54% (soggetti con golimumab come farmaco indice). Questa tendenza può essere

coerente con la continuazione della terapia osservata per golimumab, che ha il più alto tasso di swap nel primo e nel secondo anno di trattamento. È possibile che i pazienti che passano ad altre terapie avanzate richiedano visite gastroenterologiche più spesso. I trend di utilizzo delle risorse sanitarie sono stati confermati nel secondo anno di follow-up.

**Tabella 7**

**Numero di pazienti con almeno 1 ricovero in Pronto Soccorso (PS), ospedalizzazione e visita specialistica (gastroenterologica) nel follow-up di un anno e tempo medio al primo evento complessivo e stratificato per genere**

	Accessi al PS					Ospedalizzazioni					Visite gastroenterologiche				
	Pazienti N (%)	Tempo medio (gg) al primo evento (±DS)	Pazienti		Pazienti N (%)	Tempo medio (gg) al primo evento (±DS)	Pazienti		Pazienti N (%)	Tempo medio (gg) al primo evento (±DS)	Pazienti				
		Mediana (±IQ)	M N (%)	F N (%)			M N (%)	F N (%)			M N (%)	F N (%)			
Adalimumab (N = 239)	85 (36%)	176 (±107,71) 184 (±164)	47 (55%)	38 (45%)	54 (26%)	158 (±103,45) 162 (±177,75)	26 (48%)	28 (52%)	96 (40%)	111 (±95,62) 81.5 (±154,75)	58 (60%)	38 (40%)			
Infliximab (N = 175)	65 (37%)	140 (±104,04) 117 (±183)	36 (55%)	29 (45%)	61 (35%)	141 (±106,35) 134 (±168)	33 (54%)	28 (46%)	21 (12%)	99 (±94,74) 85 (±116)	9 (43%)	12 (57%)			
Golimumab (N = 110)	42 (38%)	157 (±92,22) 162 (±125,5)	25 (60%)	17 (40%)	33 (30%)	139 (±111,39) 119 (±220)	21 (64%)	12 (36%)	59 (54%)	94 (±85,44) 63 (±100)	33 (56%)	26 (44%)			
Vedolizumab (N = 107)	43 (40%)	161 (±11,52) 127 (±225)	21 (49%)	22 (51%)	31 (29%)	166 (±106,25) 161 (±189)	16 (52%)	15 (48%)	13 (30%)	114 (±116,93) 96 (±182)	8 (62%)	5 (38%)			

gg: giorni

Le cause più frequenti di accesso al PS osservate nell'anno precedente la data indice includevano malattie dell'apparato gastrointestinale (17-22%) probabilmente dovute alla patologia sottostante, segni e sintomi di malattie definite (23-29%) e lesioni e avvelenamenti (9-25%). Inoltre, nella coorte vedolizumab, il 14% di accessi in PS è stato causato da patologie del sistema nervoso e degli organi di senso, mentre negli altri gruppi di pazienti queste percentuali sono dimezzate. Tuttavia, questo risultato è di difficile interpretazione.

Nel follow-up, gli accessi in PS sono attribuiti, con percentuali simili all'anno precedente la data indice, al sistema gastrointestinale (9-14%), segni e sintomi di malattie definite (22-35 %) e lesioni e avvelenamenti (15-25%). In questo caso le patologie del sistema nervoso e degli organi di senso sono abbastanza frequenti non solo per vedolizumab (come osservato nell'anno precedente) ma anche per gli altri farmaci indice (9-15%).

Le ospedalizzazioni nell'anno precedente la data indice sono state principalmente causate da malattie infettive (58-66%), seguite da quelli per cause gastrointestinali (14-22%). La modesta riduzione dei ricoveri, in particolare nel primo anno di follow-up, rispetto all'anno precedente la data indice potrebbe essere spiegata da un generale miglioramento dei pazienti, connesso all'introduzione della nuova terapia avanzata. È importante precisare che questi farmaci sono associati allo sviluppo di infezioni a causa della loro azione immunomodulante. Tuttavia, questi ricoveri non implicano necessariamente un'associazione causale con i farmaci assunti dai pazienti. In tutti i casi, non sono state osservate differenze rilevanti a due anni di follow-up.

## **ANALISI DEI COSTI**

L'analisi dei costi è stata finalizzata a quantificare l'impatto economico tra le diverse coorti considerando sia i costi sanitari diretti complessivi sostenuti dal sistema sanitario regionale, considerando le dimensioni dei diversi gruppi, sia valutando i costi per paziente e l'impatto delle diverse componenti di costo. La coorte di adalimumab (n=239) ha comportato un costo sanitario diretto complessivo per il sistema sanitario regionale di oltre 2,7 milioni di euro nel primo anno dopo l'inizio del trattamento. Il costo complessivo per la coorte di 175 pazienti trattati con infliximab è stato di circa 1,7 milioni di euro, circa 1,6 milioni di euro per i 110 pazienti che hanno iniziato golimumab e oltre 1,8 milioni di euro per quelli trattati con vedolizumab (n=107). Per ogni coorte i costi sanitari diretti complessivi sono stati in gran parte determinati dal costo dei farmaci. Infatti, per tutte le coorti, ad eccezione di quelle trattate con infliximab, i costi associati alle terapie rappresentavano l'85% o più dei costi complessivi. Diversamente, le altre componenti di costo hanno rappresentato una piccola percentuale dell'onere economico complessivo.

Tra i pazienti che hanno iniziato infliximab, il 70% del costo complessivo nel primo anno dopo l'inizio del trattamento era associato al trattamento, il 28% era correlato ai ricoveri (percentuale che era circa due volte superiore rispetto alle altre coorti) e il restante 2% dei costi è stato associato all'accesso al pronto soccorso o alle visite gastroenterologiche (**Tabella 8**). I costi medi complessivi per paziente/anno nel primo anno di trattamento sono stati più elevati nelle coorti vedolizumab e golimumab e inferiori tra i pazienti trattati con adalimumab e infliximab. Come osservato in precedenza, i farmaci hanno rappresentato la maggior parte dei costi, con le coorti di vedolizumab e golimumab che mostravano i maggiori costi per paziente/anno associati ai farmaci (valore mediano di 16.125€ per paziente/anno e 13.621€ per paziente/anno, rispettivamente), seguiti da adalimumab (10.228€ per paziente/anno) e infliximab (5.309€ per paziente/anno). Sia per gli accessi in PS che

per i ricoveri, i costi sono stati pressoché nulli per la maggior parte dei pazienti in tutte le coorti. Infine, i costi annui mediani associati alle visite gastroenterologiche oscillavano tra 59€ per paziente (adalimumab) e 133€ per paziente (vedolizumab) (**Tabella 9**).

**Tabella 8**  
**Costi diretti totali**

	Costi (€)			
	Adalimumab (n=239)	Infliximab (n=175)	Golimumab (n=110)	Vedolizumab (n=107)
Costi totali	2.744.072	1.697.915	1.621.000	1.862.525
Farmaci (%)	2.366.967 (86,3%)	1.182.502 (69,6%)	1.435.336 (88,5%)	1.580.497 (84,9%)
Accesso al Pronto soccorso (%)	11.152 (0,4%)	7.435 (0,4%)	5.609 (0,3%)	5.689 (0,3%)
Ospedalizzazioni (%)	345.377 (12,6%)	476.415 (28,1%)	169.238 (10,4%)	261.332 (14,1%)
Visite specialistiche (%)	20.576 (0,7%)	31.563 (1,9%)	10.817 (0,8%)	15.006 (0,8%)

**Tabella 9**  
**Costi diretti per paziente**

	Costi (€)			
	Adalimumab (n=239)	Infliximab (n=175)	Golimumab (n=110)	Vedolizumab (n=107)
<b>Costo mediano per paziente, [25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile]</b>				
Costi totali	11.883 [4.364-15.760]	7.738 [3.989-13.716]	14.872 [11.989-17.448]	17.032 [13.410-20.345]
Farmaci	10.228 [3.449-14.715]	5.309 [3.064-9.622]	13.621 [10.823-16.269]	16.125 [11.874-18.086]
Accesso al Pronto soccorso	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-43]	0 [0-43]
Ospedalizzazioni	0 [0-0]	0 [0-3.217]	0 [0-1.280]	0 [0-2.074]
Visite specialistiche	59 [0-147]	126 [38-210]	75 [28-148]	133 [42-191]
<b>Costo medio per paziente [min;max]</b>				
Costi totali	11.481 [393;37.612]	9.702 [395;34.916]	14.736 [1.146;29.300]	17.407 [3.541;42.277]
Farmaci	9.903 [393;28.652]	6.757 [380;29.063]	13.049 [1.013;29.225]	14.771 [2.038;25.267]
Accesso al Pronto soccorso	46,7 [0;750]	42 [0;886]	51 [0;871]	53 [0;1.025]
Ospedalizzazioni	1.445,1 [0;31.954]	2.722 [0;31.628]	1.539 [0;17.853]	2.442 [0;27.615]
Visite specialistiche	86,1 [0;881]	180 [0;7.634]	98 [0;422]	140 [0;508]



Analizzando i costi mediani per paziente in base all'anno di ingresso della coorte, la Tabella 10 mostra che i costi mediani totali per paziente/anno sono stati di circa 14/15 mila euro per quanto riguarda i pazienti che hanno iniziato il trattamento con adalimumab dal 2015 al 2017. I costi complessivi per paziente/anno sono stati leggermente inferiori per coloro che sono entrati nella coorte nel 2018 (circa 11 mila euro), principalmente per l'abbassamento del costo connesso al trattamento avanzato, probabilmente indotto anche dall'introduzione di biosimilari. Infine, i costi sanitari diretti totali per paziente/anno sono stati estremamente bassi per coloro che sono entrati nella coorte nel 2019, rispetto ai pazienti che sono entrati nella coorte negli anni precedenti. Infatti, per coloro che hanno iniziato il trattamento con terapia avanzata nel 2019 è stata osservata una marcata riduzione dei costi associati alla terapia avanzata. Nella coorte infliximab, i costi complessivi per paziente nel primo anno successivo all'inizio del trattamento sono progressivamente diminuiti da un costo mediano inferiore a 14 mila euro per coloro che sono entrati nella coorte nel 2015 a meno di 6 mila euro nel 2018 e circa 3,4 mila euro nel 2019.

Anche in questo caso, ad eccezione di coloro che sono entrati nella coorte nel 2019, i cui costi potrebbero essere probabilmente influenzati sia dall'introduzione di biosimilari che dalla pandemia, il modello decrescente negli anni dall'ingresso nella coorte è stato principalmente guidato da una riduzione dei costi associati all'infliximab, che era il componente principale dei costi. Diversamente dalle altre coorti, nel gruppo golimumab, i costi complessivi per paziente sono leggermente diminuiti negli anni di ingresso nella coorte e allo stesso modo per i costi associati alla terapia avanzata. In questa coorte è stata osservata solo una leggera diminuzione dei costi associati ad altre terapie e visite specialistiche per coloro che sono entrati nella coorte nel 2019. Nella coorte vedolizumab, i costi complessivi per paziente nell'anno successivo all'inizio del trattamento erano omogenei tra i soggetti che erano entrati nella coorte dal 2016 al 2019. In questo gruppo, abbiamo appena osservato una leggera diminuzione nel tempo dei costi associati sia alle terapie avanzate che ad altri trattamenti. I costi medi per paziente nell'arco di un anno di follow-up e in base all'anno di ingresso nella coorte sono mostrati nella Tabella 11.

I trend dei costi relativi alla spesa osservata a due anni di follow-up si sono mostrati in linea con quelli stimati al primo anno di follow-up.

**Tabella 10**  
**Costi mediани diretti per paziente a un anno di follow-up stratificati per anno di ingresso nella coorte**

	Costi (€)				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Costi mediани per paziente [25°-75° percentile]</b>					
<b>Adalimumab</b>					
Costi totali	15.325 [12.768-18.622]	14.144 [11.758-15.598]	14.080 [9.967-16.131]	10.682 [5.276-13.876]	2.921 [2.123-4.003]
Farmaci	14.277 [9.087-15.984]	13.062 [7.472-15.062]	13.351 [9.429-14.983]	9.168 [4.483-12.049]	2.584 [1.767-3.283]
Terapia avanzata	13.833 [8.749-15,945]	12,990 [6,173-14,984]	13,069 [9,194-14,925]	8,867 [4,304-11,585]	2,175 [1,611-2,487]
Altri trattamenti	298 [64-881]	240 [12-566]	282 [60-707]	373 [45-889]	323 [38-754]
Accesso al PS	0 [0-50]	0 [0-0]	0 [0-22]	0 [0-44]	0 [0-13]
Ospedalizzazioni	0 [0-1545]	0 [0-2,402]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
Visite specialistiche	97 [15-147]	51 [0-130]	45 [0-118]	45 [0-155]	30 [0-134]
<b>Infliximab</b>					
Costi totali	13.716 [9.435-19.239]	12.353 [9.572-15.711]	8.408 [6.785-15.269]	5.776 [3.259-8.572]	3.493 [2.702-5.350]
Farmaci	9.659 [5.176-13.367]	8.770 [7.261-12.097]	6.532 [5.089-10.324]	3.907 [2.546-5.952]	3.199 [2.408-3.922]
Terapia avanzata	9.170 [4.653-12.013]	7755 [6.895-11.370]	5.739 [4.488-9.524]	3.115 [1.917-4.784]	2.806 [1.664-3.469]
Altri trattamenti	538 [263-1.162]	752 [291-1.191]	764 [470-1.301]	678 [120-948]	247 [62-832]
Accesso al PS	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-111]	0 [0-0]	0 [0-0]
Ospedalizzazioni	0 [0-6.720]	0 [0-3.333]	0 [0-1.715]	0 [0-2.465]	0 [0-0]
Visite specialistiche	154 [92-222]	124 [52-216]	132 [98-250]	113 [0-203]	114 [0-171]
<b>Golimumab</b>					
Costi totali	14.698 [12.507-17.113]	16.919 [14.702-19.188]	15.944 [11.989-16.290]	12.557 [6.954-16.049]	11.893 [10.404-12.281]
Farmaci	13.579 [8.663-15.795]	15.680 [12.432-17.060]	15.203 [11.566-16.260]	12.495 [5.272-15.595]	11.829 [10.404-13.265]
Terapia avanzata	12.464 [8.550-14.537]	15.334 [11.300-16.552]	13.712 [11.170-15.344]	12.175 [5.036-14.443]	11.688 [9.816-12.449]
Altri trattamenti	749 [142-1.499]	688 [447-1,257]	879 [364-1.268]	436 [81-1.591]	264 [44-587]
Accesso al PS	0 [0-70]	0 [0-71]	0 [0-87]	0 [0-0]	0 [0-0]
Ospedalizzazioni	0 [0-3.217]	0 [0-1,372]	0 [0-2.830]	0 [0-0]	0 [0-0]
Visite specialistiche	75 [0-207]	94 [60-148]	45 [30-60]	122 [30-154]	30 [0-106]
<b>Vedolizumab</b>					
Costi totali	-	18.785 [15.168-22.071]	17.558 [14.629-20.345]	16.685 [12.639-21.419]	16.384 [13.491-18.210]
Farmaci	-	16.277 [14.110-18.282]	17.182 [13.181-18.086]	14.232 [11.874-18.696]	14.592 [10.472-16.378]
Terapia avanzata	-	14.110 [14.110-16.125]	16.125 [12.094-16.125]	14.110 [10.078-18.141]	14.110 [10.078-16.125]
Altri trattamenti	-	950 [132-1.843]	1.056 [493-1.366]	747 [329-1.412]	523 [335-1.068]
Accesso al PS	-	0 [0-49]	0 [0-0]	0 [0-22]	0 [0-61]
Ospedalizzazioni	-	0 [0-5.009]	0 [0-1.499]	0 [0-3.176]	0 [0-0]
Visite specialistiche	-	128 [74-253]	132 [69-191]	157 [36-252]	133 [24-167]

**Tabella 11**  
**Costi medi diretti per paziente a un anno di follow-up stratificati per anno di ingresso nella coorte**

	Costi €				
	2015	2016	2017	2018	2019
Costi medi per paziente, [min;max]					
<b>Adalimumab</b>					
Costi totali	15.146 [2.148;29.229]	14.460 [1.972;37.612]	13.878 [1.028;31.439]	11.137 [1.932;33.369]	4.026 [393;27.574]
Farmaci	13.320 [2.099;28.652]	12.218 [1.971;25.593]	12.947 [956;27.517]	9.306 [1,873;22.568]	2.864.1 [393;12.181]
Terapia avanzata	12.831 [2.050;28.266]	11.669 [1.879;23.761]	12.389 [934;24.717]	8.631 [923;21.711]	2.421 [356;10.333]
Altri trattamenti	490 [0;2.897]	549 [0;6.031]	559 [0;2.799]	675 [0;3,256]	453 [0;1.848]
Accesso al PS	42 [0;516]	43 [0;677]	32 [0;452]	44 [0;558]	66 [0;750]
Ospedalizzazioni	1,671 [0;15,327]	2,116 [0;31,954]	817 [0;11,898]	1,706 [0;25,577]	1,018[0;24,912]
Visite specialistiche	112 [15;881]	83 [0;453]	81 [0;438]	80 [0;288]	68 [0;265]
<b>Infliximab</b>					
Costi totali	14.295 [2.637;29.309]	13.118 [1.493;25.512]	11.394 [508;31.727]	7.708 [395;34.916]	4.635 [682;20.222]
Farmaci	9.834 [2.482;29.063]	9.823 [1.462;25.512]	8.375 [489;27.805]	4.376 [395;11.218]	3.508 [380;11.521]
Terapia avanzata	9.061 [1.462;27.937]	9.051 [931;23.387]	7.491 [487;25.163]	3.621 [300;10.975]	3.020 [359;10.068]
Altri trattamenti	774 [0;2.848]	772 [1;2.125]	884 [0;2.642]	755 [3;4,978]	487 [0;1,784]
Accesso al PS	30 [0;517]	29 [0;337]	76 [0;534]	35 [0;886]	45 [0;695]
Ospedalizzazioni	4.048 [0;21.699]	3,122 [0;17,316]	2,767 [0;26,559]	3,178 [0;31,628]	971 [0;16,491]
Visite specialistiche	1382 [0;7.634]	144 [0;327]	176 [0;442]	120 [0;390]	111 [0;389]
<b>Golimumab</b>					
Costi totali	15.253 [3.425;29.300]	16.580 [3.768;26.955]	14.771 [8.919;23.643]	11.475 [1.146;17.988]	11.675 [7.330;13.832]
Farmaci	12.888 [3.271;29.225]	14.360 [3.768;20.815]	13.681 [5.552;20.172]	10.832 [1.013;17.859]	11.531 [7.330;13.580]
Terapia avanzata	11.989 [3.115;29.076]	13.453 [3.115;19.682]	12.775 [4.928;18.171]	9.994 [1.007;16.268]	10.924 [4.822;13.267]
Altri trattamenti	900 [27;3.115]	907 [5;2,265]	906 [0;2.032]	838 [6;2,552]	607 [0;2,508]
Accesso al PS	66 [0;871]	51 [0;451]	69 [0;408]	6 [0;44]	37 [0;343]
Ospedalizzazioni	2.189 [0;17,434]	2,056 [0;17,853]	963 [0;3,333]	524 [0;5,739]	52 [0;520]
Visite specialistiche	110 [0;422]	113 [0;413]	58 [0;189]	114 [0;315]	56 [0;162]
<b>Vedolizumab</b>					
Costi totali	-	19.347 [12.927;28.340]	17.939 [3.541;36.042]	17.395 [6.149;42.277]	15.801 [6.477;25.245]
Farmaci	-	14.674 [3.797;24.646]	15.542 [2.038;25.267]	14.977 [6.047;22.644]	13.642 [2.399;22.880]
Terapia avanzata	-	13.596 [3.665;22.172]	14.515 [2.016;24.188]	14.004 [6.047;22.172]	12.919 [2.016;22.150]
Altri trattamenti	-	1.077 [0;2,492]	1.027 [18;2,909]	973 [0;3,246]	723 [0;2,451]
Accesso al PS	-	46 [0;322]	54 [0;1,025]	47 [0;608]	55 [0;269]
Ospedalizzazioni	-	4,451 [0;24,220]	2,197 [0;19,952]	2,219 [0;27,615]	1,993 [0;16,912]
Visite specialistiche	-	163 [0;393]	146 [0;508]	151 [0;357]	111 [0;434]

## RISPOSTA

Il trattamento avanzato per la CU in Toscana sembra essere sostanzialmente in linea con le linee guida che raccomandano l'uso di questi farmaci nella seconda e terza linea di trattamento. Adalimumab è il farmaco più utilizzato come trattamento avanzato di prima linea.

Nelle coorti analizzate i pazienti mostrano un'aderenza piuttosto elevata. La persistenza in terapia è particolarmente elevata per ciascun farmaco indice con pochi soggetti che passano ad altre terapie nel primo e secondo anno di trattamento.

Il consumo di altri farmaci di interesse è abbastanza stabile nel tempo con mesalazina, corticosteroidi e antibiotici tra i farmaci più utilizzati, similmente in tutte le coorti osservate. L'andamento del consumo di antibiotici sembra essere legato all'insorgenza di infezioni che sono frequentemente riportate nei registri delle dimissioni ospedaliere.

Se si considerano gli accessi al pronto soccorso, i ricoveri e le visite specialistiche, non si sono osservate differenze significative tra le coorti di utilizzatori. In genere, i pazienti in trattamento con adalimumab sembrano avere più tempo libero da ED o ospedalizzazione rispetto a quelli che ricevono gli altri trattamenti avanzati.

I costi diretti per paziente per il sistema sanitario nel primo anno di trattamento con ciascuno di questi farmaci vanno da € 13.000 per infliximab a € 28.000 per vedolizumab e sono in gran parte determinati dal costo del farmaco. Negli anni si registra una progressiva riduzione dei costi nel primo anno di utilizzo per infliximab e principalmente per adalimumab. Ciò è sicuramente legato all'introduzione e successiva diffusione di medicinali biosimilari per questi farmaci durante il periodo di osservazione.

Non sono state osservate differenze rilevanti a uno e due anni di follow-up.

## Riferimenti bibliografici

1. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357. doi:10.1136/bmj.j2505
3. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12. doi:10.1177/1756284819848631
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2



---

# VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PERIODI DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA REUMATICA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

*Marco Tuccori, Irma Convertino, Silvia Tillati, Sabrina Giometto, Sara Ferraro, Giulia Valdiserra, Emiliano Cappello, Marco Fornili, Laura Baglietto, Corrado Blandizzi, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa  
Rosa Gini, Claudia Bartolini, Olga Paoletti Agenzia regionale di sanità della Toscana  
Marta Mosca, Massimiliano Cazzato, Matteo Filippi, Michele Cristofano, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa  
Giuseppe Turchetti, Leopoldo Trieste, Valentina Lorenzoni, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa*

## DOMANDA

Nei pazienti con artrite reumatoide qual è l'attività di malattia che si osserva nei periodi di interruzione del trattamento con farmaci biologici modificanti la malattia reumatica?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Lo studio Pathfinder (EUPAS29263 [1]) è uno studio osservazionale retrospettivo di coorte di popolazione condotto sui dati di real-world contenuti nei database amministrativi sanitari della regione Toscana e include nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica in pazienti affetti da artrite reumatoide. Nelle prime fasi dello studio si è risposto alle due domande di ricerca: 1) come possono essere identificati i nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica affetti da artrite reumatoide nei database amministrativi della regione Toscana? 2) qual è il comportamento di aderenza longitudinale nel tempo in questi pazienti? Per rispondere alla prima domanda, sono stati testati quattro algoritmi ed identificato il più performante utilizzando come riferimento una coorte di soggetti assistiti nel reparto di reumatologia della Azienda ospedaliero Universitaria Pisana tra il 2014 e il 2016. Questo algoritmo identifica i soggetti con AR come pazienti con una prima dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica, una visita reumatologica presso il reparto di reumatologia registrata nell'anno precedente la prima dispensazione, a cui si associa anche la presenza di almeno una diagnosi (dimissione ospedaliera o accesso in pronto soccorso) o un'esenzione per artrite reumatoide nell'anno precedente la prima dispensazione di farmaco biologico[2]. Per rispondere alla seconda domanda, abbiamo invece analizzato il comportamento di aderenza longitudinale attraverso l'approccio delle traiettorie. Sono state identificate

tre traiettorie di aderenza ai farmaci biologici modificanti la malattia reumatica: 1) gli utilizzatori completamente aderenti; 2) gli utilizzatori continui; 3) gli utilizzatori che interrompono il trattamento entro un anno. I tre cluster identificati sono costituiti da pazienti che hanno comportamenti di aderenza caratterizzati dall'alternanza di periodi di trattamento e periodi di interruzione. Nell'analisi di efficacia, presentata in questa scheda, siamo andati ad osservare l'attività di malattia in questi pazienti in relazione ai periodi di interruzione.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

### **Metodi**

È stata ottenuta l'autorizzazione all'accesso dei dati delle cartelle cliniche nel rispetto dei requisiti etici e di tutela della privacy, approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (AOUP) n. 18724. Per le analisi di efficacia sono stati utilizzati i dati estratti dai database amministrativi sanitari della regione Toscana e quelli contenuti nelle cartelle cliniche del reparto di Reumatologia dell'AOUP. Le informazioni pseudo-anonimizzate delle banche dati amministrative dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica affetti da artrite reumatoide identificati attraverso l'algoritmo validato[2] sono state collegate ai dati della corrispondente cartella clinica dell'Unità di Reumatologia dell'AOUP. Secondo i requisiti etici e come avvenuto per le analisi di validazione, la scheda fornita per le analisi di efficacia riportava solo il numero identificativo univoco del paziente. Questo numero è stato decriptato ed il nome del paziente è stato organizzato in ordine alfabetico dalla Direzione Sanitaria dell'AOUP per consentire l'identificazione del paziente da parte del reumatologo, responsabile della privacy. È stato quindi raccolto il consenso per l'utilizzo dei dati di ciascun paziente identificato. Dalle cartelle cliniche di ciascuno di essi, sono state raccolte retrospettivamente le seguenti informazioni: data diagnosi di artrite, indice di attività di malattia (DAS28) e data visita. I dati dei pazienti sono stati quindi nuovamente anonimizzati e collegati al datasheet tramite il codice identificativo univoco per l'esecuzione delle analisi. Le informazioni estratte dai database amministrativi includevano: le dispensazioni di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica, le visite reumatologiche, la diagnosi di artrite, l'esenzione per artrite, la data di prima dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica e le date delle dispensazioni successive. Per ciascun paziente, non doveva essere registrata alcuna dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica nel periodo compreso tra i primi dati disponibili per il paziente nel database a la data di prima dispensazione di biologico.

Sono stati esclusi i pazienti con storia di dati inferiore a 1 anno e con rituximab come farmaco indice (a causa delle indicazioni oncologiche). Abbiamo osservato i pazienti per tre anni o fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi: neoplasia o gravidanza o morte. Sono state misurate le interruzioni di trattamento per esplorare la relazione tra i periodi di sospensione del trattamento e l'attività di malattia, rilevata attraverso il DAS28. Per ogni paziente, il primo giorno di interruzione del trattamento è stato identificato come l'ultimo giorno di copertura del biologico dispensato (calcolato in base alle Defined Daily Dose, DDD) più un periodo di 60 giorni non coperto dal trattamento. L'attività di malattia registrata in ciascuna visita reumatologica è stata classificata secondo le linee guida della European League Against Rheumatism (EULAR) in due gruppi[3, 4]: i) in target ( $\text{DAS28} \leq 3.2$ ); ii) off target ( $\text{DAS28} > 3.2$ ).

È stato definito il DAS28 T0 come il valore DAS28 registrato prima della data di prima dispensazione di biologico, inclusa suddetta data, il DAS28 T1 come il valore DAS28 registrato dopo la prima dispensazione di biologico, il DAS28 TD0 come il valore DAS28 registrato prima o in qualsiasi primo giorno di sospensione del trattamento e il DAS28 TD1 come il valore DAS28 registrato dopo ogni primo giorno di sospensione. Sono stati misurati i miglioramenti in DAS28 classificando i cambiamenti secondo i criteri di risposta EULAR[3, 4]: i) buono (delta DAS28 -1,2); ii) moderato (delta DAS28 -0,6).

Sono state valutate le seguenti variabili al basale: età, sesso, dispensazioni di farmaci modificanti la malattia reumatica convenzionali (registrati nei tre mesi precedenti la prima dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica, inclusa suddetta data), e durata della malattia in giorni (tempo intercorso dalla data di prima diagnosi di artrite e la data di prima dispensazione di biologico registrata nei database amministrativi).

Sono state eseguite analisi descrittive di DAS28 osservato a T0, T1, TD0 e TD1 stratificando i pazienti in due sottogruppi in base alla presenza di almeno 3 DAS28 disponibili o meno.

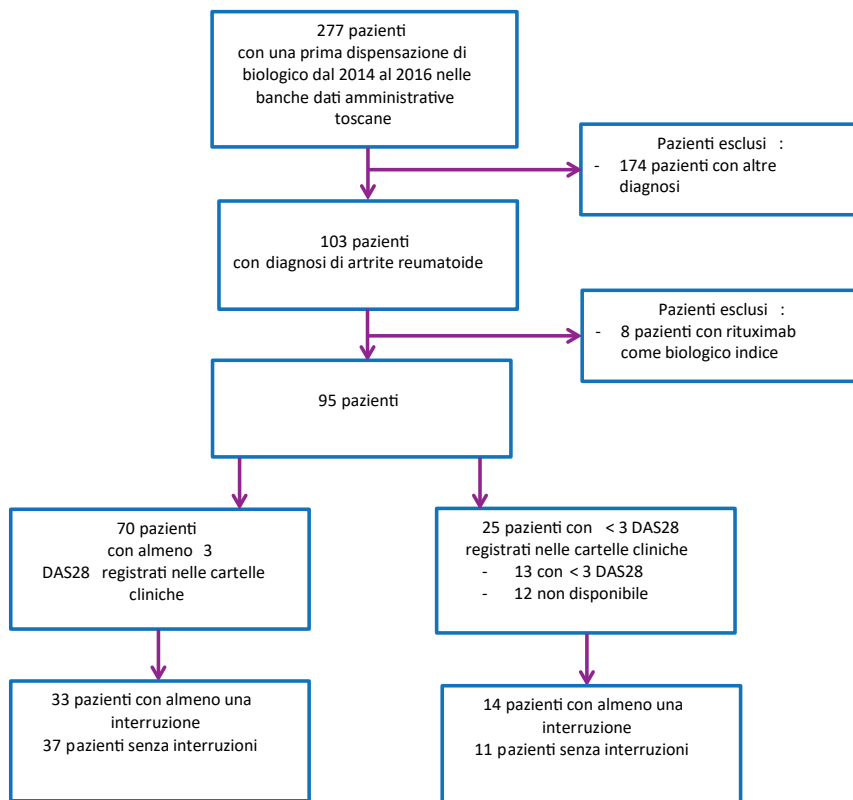
È stata eseguita un'analisi di sensibilità variando la definizione dell'interruzione del trattamento: copertura del biologico dispensato (in base alle DDD) più un periodo di 30 giorni non coperto dal trattamento.

## Risultati

Sono stati selezionati 103 nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica attraverso l'algoritmo[2]. Di questi, dopo aver applicato i criteri di esclusione, 95 pazienti sono stati inclusi nell'analisi (**Figura 1**).



**Figura 1**  
**Selezione dei pazienti (analisi principale)**



La maggior parte dei nuovi utilizzatori di biologici modificanti la malattia reumatica erano donne (76,8%) e l'età media era di 59,6 (deviazione standard, DS 12,1). I biologici più frequentemente dispensati come farmaco indice sono stati: abatacept (32 pazienti), etanercept (28 pazienti) e adalimumab (15 pazienti). Nei tre mesi precedenti la prima dispensazione di biologico, 66 pazienti avevano almeno una dispensazione di farmaci convenzionali. Il tempo trascorso dalla data della diagnosi di artrite e la prima dispensazione di biologico è stato di 2633 [intervallo interquartile, IQR 5518,5-966,5] giorni come valore mediano. (**Tabella 1**).

Nell'analisi principale, 70 pazienti avevano almeno 3 valori di DAS28 registrate nelle cartelle cliniche, mentre 25 pazienti avevano o < 3 DAS28 o nessuno. Non sono state riscontrate differenze statistiche tra i due sottogruppi di pazienti, con l'eccezione di abatacept che era il farmaco indice più frequentemente dispensato tra i pazienti con almeno 3DAS28 (Tabella 1).

**Tabella 1**  
**Caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi principale**

	Totale	Pazienti con almeno 3 DAS28	Pazienti con < 3 DAS28	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	<b>/</b>
Donne, n (%)	73 (76,8)	55 (78,5)	18 (72)	0,461
Età, media (DS)	59,6 (12,1)	59,3 (12,4)	60,4 (11,7)	0,708
<b>Biologico DMARD indice</b>				
Adalimumab, n (%)	15 (15,8%)	11 (15,7%)	4 (16%)	0,775
Certolizumab pegol, n (%)	8 (8,4%)	4 (5,7%)	4 (16%)	0,242
Etanercept, n (%)	28 (29,5%)	20 (28,6%)	8 (32%)	0,946
Golimumab, n (%)	7 (7,4%)	4 (5,7%)	3 (12%)	0,557
Infliximab, n (%)	1 (1,1%)	1 (1,4%)	-	-
Abatacept, n (%)	32 (33,7%)	28 (40%)	4 (16%)	0,053
Tocilizumab, n (%)	4 (4,2%)	2 (2,9%)	2 (8%)	0,604
<b>Farmaci convenzionali DMARDs</b>				
Almeno un farmaco convenzionale DMARD, n (%)	66 (69,5%)	48 (68,6%)	18 (72%)	0,947
Azatioprina, n (%)	-	-	-	-
Ciclofosfamide, n (%)	-	-	-	-
Ciclosporina, n (%)	2 (1,4%)	2 (1,9%)	-	-
Idrossiclorochina solfato, n (%)	48 (34,3%)	40 (37,4%)	8 (24,2%)	0,238
Leflunomide, n (%)	31 (22,1%)	24 (22,4%)	7 (21,2%)	0,936
Metotrexato, n (%)	52 (37,1%)	36 (33,6%)	16 (48,5%)	0,181
Micofenolato mofetile, n (%)	1 (0,7%)	-	1 (3,0%)	-
Sulfasalazina, n (%)	6 (4,3%)	5 (4,7%)	1 (3,0%)	0,933
<b>Durata della malattia</b>				
Media in giorni (DS)	3598,2 (3522,4)	3537,6 (3652,8)	3791,2 (3172,3)	0,804
Mediana in giorni [IQR]	2633 [5518,5-966,5]	1533 [5612-959]	3230 [5355,75-1008,25]	0,477

DMARDs: disease anti-rheumatic drugs; DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

**Tabella 2**  
**Distribuzione delle interruzioni nei pazienti inclusi stratificati secondo il numero di DAS28 disponibile al follow up (analisi principale)**

	Totale	Pazienti con almeno 3 DAS28	Pazienti con < 3 DAS28	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	<b>/</b>
<b>Interruzioni</b>				
Pazienti con almeno una interruzione, n (%)	47 (49,5%)	33 (47,1%)	14 (56%)	0,598
<b>Categorie</b>				
0	48 (50,5%)	37 (53%)	11 (44%)	
1	26 (27,4%)	19 (27,1%)	7 (28%)	
2 - 3	13 (14%)	9 (13%)	4 (16%)	0,816
≥4	8 (8%)	5 (7%)	3 (12%)	
<b>Interruzioni, n</b>	<b>91</b>	<b>60</b>	<b>31</b>	<b>/</b>
media (DS)	0,96 (1,36)	0,86 (1,25)	1,24 (1,61)	0,229
mediana [IQR]	0 [1-0]	0 [1-0]	1 [1-0]	0,592

DAS: disease activity score; IQR: intervallo interquartile; DS: deviazione standard

Quando sono state valutate le interruzioni di trattamento, su 95 nuovi utilizzatori di biologici inclusi nell'analisi, abbiamo osservato che il 50,5% continuava il trattamento, mentre il 27,4% aveva una sola interruzione. Complessivamente, sono state calcolate 91 interruzioni (**Tabella 2**).

Non sono state osservate differenze significative nelle caratteristiche tra il sottogruppo di pazienti con almeno un'interruzione e quello senza (**Tabella 3**).

**Tabella 3**  
**Interruzioni nel sottogruppo di pazienti con almeno 3 DAS28 disponibili**

	Totale	Pazienti con almeno una interruzione	Pazienti senza interruzioni	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>70</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	
Donne, n (%)	55 (78,5%)	26 (78%)	29 (78,3%)	0,328
Età, media (DS)	59,3 (12,4)	57,1 (11,0)	61,6 (13,4)	0,141
<b>Biologico DMARD indice</b>				
Adalimumab	11 (15,7%)	6 (18,2%)	5 (13,5%)	0,836
Certolizumab pegol	4 (5,7%)	1 (3%)	3 (8,1%)	0,691
Etanercept	20 (28,6%)	6 (18,2%)	14 (37,8%)	0,121
Golimumab	4 (5,7%)	2 (6,1%)	2 (5,4%)	0,691
Infliximab	1 (1,4%)	1 (3%)	-	-
Abatacept	28 (40%)	16 (48,5%)	12 (32,4%)	0,261
Tocilizumab	2 (2,9%)	1 (3%)	1 (2,7%)	0,524
<b>Farmaci convenzionali DMARDs</b>				
Almeno un farmaco convenzionale DMARD, n (%)	48 (68,5 %)	23 (69,7%)	25 (67,6%)	0,947
Azatioprina, n (%)	-	-	-	-
Ciclofosfamide, n (%)	-	-	-	-
Ciclosporina, n (%)	2 (1,9%)	-	2 (3,3%)	-
Idrossiclorochina solfato, n (%)	40 (37,4%)	19 (40,4%)	21 (35%)	0,708
Leflunomide, n (%)	24 (22,4%)	8 (17%)	16 (26,7%)	0,340
Metotrexato, n (%)	36 (33,6%)	19 (40,4%)	17 (28,3%)	0,268
Micofenolato mofetile, n (%)	-	-	-	-
Sulfasalazina, n (%)	5 (4,7%)	1 (2,1%)	4 (6,7%)	0,521
<b>Durata della malattia</b>				
Media in giorni (DS)	3537,6 (3652,8)	3857,3 (3672,1)	3230,2 (3679,8)	0,545
mediana in giorni [IQR]	1533 [5612-959]	2710 [5977-1137]	1421 [5724,25-828,75]	0,473

DMARDs: disease anti-rheumatic drugs; DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

Quando i valori di DAS28 sono stati valutati in relazione alla prima dispensazione di biologico, considerando i pazienti con almeno 3 DAS28 disponibili, abbiamo osservato che il 58,6% di questi aveva un DAS28 registrato prima o durante l'inizio del biologico

(T0) e il 94,3% dopo la prima dispensazione di biologico (T1). Al T0 il 40% dei pazienti era off target, mentre al T1 il 54,3% era in target. Solo 37 pazienti avevano un DAS28 registrato sia al T0 sia al T1. Di questi, 18 non hanno avuto alcun miglioramento della malattia, 13 hanno mostrato un buon miglioramento e 6 ne hanno mostrato un miglioramento moderato (**Tabella 4**).

**Tabella 4****Valutazione del DAS28 nel sottogruppo di pazienti con almeno 3 DAS28 disponibili**

	Totale	Pazienti con almeno una interruzione	Pazienti senza interruzioni	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>70</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	
<b>DAS28T0</b>				
Pazienti con DAS28T0, n (%)	41 (58,6%)	21 (63,6%)	20 (54,1%)	0,569
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T0 off target, n (%)	28 (40%)	15 (45,4%)	13 (35,1%)	
Pazienti con DAS28T0 in target, n (%)	13 (18,6%)	6 (18,2%)	7 (18,9%)	0,652
Pazienti senza DAS28T0, n (%)	29 (41,4%)	12 (36,4%)	17 (45,9%)	
<b>DAS28T1</b>				
Pazienti con DAS28T1, n (%)	66 (94,3%)	31 (93,9%)	35 (94,6%)	0,691
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T1 off target, n (%)	28 (40%)	18 (54,5%)	10 (27%)	
Pazienti con DAS28T1 in target, n (%)	38 (54,3%)	13 (39,4%)	25 (67,6%)	0,053
Pazienti senza DAS28T1, n (%)	4 (5,7%)	2 (6,1%)	2 (5,4%)	
<b>Delta tra DAS28T0 e DAS28T1</b>				
Numero di pazienti, n (%)	37 (52,9%)	19 (57,6%)	18 (48,6%)	0,612
Media (DS)	-0,9 (1,7)	-0,8 (1,6)	-1,1 (1,8)	0,584
mediana [IQR]	-0,6 [0,0-(-1,8)]	-0,3 [0,0-(-1,8)]	-0,8 [0,125-(-2,175)]	0,612
<b>Categorie di miglioramento</b>				
Buono (delta $\geq -1,2$ ) n (%)	13 (35,1%)	6 (31,6%)	7 (38,9%)	0,904
Moderato improvement (delta $\geq -0,6$ ), n (%)	6 (16,2%)	3 (15,8%)	3 (16,7%)	0,708
Nessuna variazione (delta $< -0,6$ ), n (%)	18 (48,6%)	10 (52,6%)	8 (44,4%)	0,866

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

Quando i valori di DAS28 sono stati osservati in relazione ai periodi di interruzione, il 41,8% delle interruzioni è stato associato ad una condizione di malattia in target prima o durante l'interruzione (TD0). Solo 37 interruzioni avevano un valore di DAS28 registrato sia al TD0 che dopo l'interruzione (TD1). Di queste, 27 sono state classificate come nessuna variazione di attività (non miglioramento) e 10 con un miglioramento della malattia moderato o buono. Il tempo intercorso tra DAS28TD1 e DAS28TD0 è stato di 259 giorni come valore mediano (**Tabella 5**).

**Tabella 5**  
**Disease activity (DAS28) e interruzioni (analisi principale)**

	<b>Totale</b>
<b>Interruzioni, n</b>	<b>91</b>
<b>DAS28TDO</b>	
Interruzioni con DAS28TDO, n (%)	61 (67%)
Media DAS28TDO (DS)	3,3 (1,4)
Mediana DAS28TDO [IQR]	3,1 [4,2-2,1]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TDO off target, n (%)	23 (25,3%)
Numero di interruzioni con DAS28TDO in target, n (%)	38 (41,8%)
Numero di interruzioni senza DAS28TDO, n (%)	30 (33%)
<b>DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TD1, n (%)	54 (59,3%)
Media DAS28TD1 (DS)	3,1 (1,5)
Mediana DAS28TD1 [IQR]	2,3 [4,2-1,9]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TD1 off target, n (%)	22 (24,2%)
Numero di interruzioni con DAS28TD1 in target, n (%)	32 (35,2%)
Numero di interruzioni senza DAS28TD1, n (%)	37 (40,7%)
<b>Delta tra DAS28TDO e DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TDO e DAS28TD1, n (%)	37 (40,7%)
media (DS)	-0,09 (1,13)
mediana [IQR]	0 [0,2-0]
<b>Categorie di miglioramento</b>	
Buono (delta $\geq -1.2$ ) n (%)	5 (13,5%)
Moderato (delta $\geq -0.6$ ), n (%)	5 (13,5%)
Nessuna variazione (delta $< -0.6$ ), n (%)	27 (73%)
<b>Intervallo tra DAS28TD1 e DAS28TDO in giorni</b>	
Media (DS)	344,4 (320,9)
mediana [IQR]	259 [385-171]

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

**Table 6**  
**Distribuzione delle interruzioni nei pazienti inclusi classificati secondo il numero di DAS28 disponibili (analisi di sensibilità)**

	<b>Totale</b>	<b>Pazienti con almeno 3 DAS28</b>	<b>Pazienti con &lt; 3 DAS28</b>	<b>p</b>
<b>Pazienti, n</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	<b>/</b>
<b>Interruzioni</b>				
Pazienti con almeno una interruzione, n (%)	72 (75,8%)	53 (75,7%)	19 (76%)	0,808
<b>Categorie</b>				
0	23 (24,2%)	17 (24,3%)	6 (24%)	
1	14 (14,7%)	10 (14,3%)	4 (16%)	
2 - 3	32 (33,7%)	23 (32,9%)	9 (36%)	0,972
$\geq 4$	26 (27,4%)	20 (28,6%)	6 (24%)	
<b>Interruzioni, n</b>	<b>256</b>	<b>190</b>	<b>66</b>	<b>/</b>
media (DS)	2,7 (2,6)	2,7 (2,5)	2,6 (2,7)	0,902
mediana [IQR]	2 [4-1]	2 [4-0,75]	2 [3,5-0,5]	0,833

DAS: disease activity score; IQR: intervallo interquartile; DS: deviazione standard; n: numero

Nell'analisi di sensibilità, su 95 nuovi utilizzatori di biologici modificanti la malattia reumatica, 72 hanno avuto almeno una interruzione e 23 nessuna. La percentuale di pazienti con una sola interruzione è diminuita al 14,7%. Complessivamente, sono state calcolate 256 interruzioni e il numero medio di interruzioni per paziente è stato di 2,7 (DS 2,6) (Tabella 6).

Le osservazioni dell'attività di malattia dell'analisi principale sono state confermate nell'analisi di sensibilità sia relativamente all'inizio del biologico (Tabella 7) sia all'interruzione (Tabella 8).

**Tabella 7**  
**DAS28 nel sottogruppo di pazienti con almeno 3 DAS28 (analisi di sensibilità)**

	Totale	Pazienti con almeno una interruzione	Pazienti senza interruzioni	<i>p</i>
<b>Pazienti, n</b>	<b>70</b>	<b>53</b>	<b>17</b>	<b>/</b>
<b>DAS28T0</b>				
Pazienti con DAS28T0, n (%)	41 (58,6%)	33 (62,3%)	8 (47,1%)	0,410
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T0 off target, n (%)	28 (40%)	24 (45,3%)	4 (23,5%)	
Pazienti con DAS28T0 in target, n (%)	13 (18,6%)	9 (17%)	4 (23,5%)	0,281
Pazienti senza DAS28T0, n (%)	29 (41,4%)	20 (37,7%)	9 (52,9%)	
<b>DAS28T1</b>				
Pazienti con DAS28T1, n (%)	66 (94,3%)	50 (94,3%)	16 (94,1%)	0,571
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T1 off target, n (%)	28 (40%)	23 (43,4%)	5 (29,4%)	
Pazienti con DAS28T1 in target, n (%)	38 (54,3%)	27 (50,9%)	11 (64,7%)	0,583
Pazienti senza DAS28T1, n (%)	4 (5,7%)	3 (5,7%)	1 (5,9%)	
<b>Delta tra DAS28T0 e DAS28T1</b>				
Numero di pazienti, n (%)	37 (52,9%)	30 (56,6%)	7 (41,2%)	0,407
Media (DS)	-0,9 (1,7)	-1,1 (1,7)	-0,07 (1,2)	0,137
mediana [IQR]	-0,6 [0,0-(-1,8)]	-0,8 [0,0-(-2,3)]	0,1 [0,9-(-1,0)]	0,242
<b>Categorie di miglioramento</b>				
Buono (delta $\geq$ -1,2) n (%)	13 (35,1%)	12 (40%)	1 (14,3%)	0,399
Moderato improvement (delta $\geq$ -0,6), n (%)	6 (16,2%)	5 (16,7%)	1 (14,3%)	0,678
Nessun miglioramento (delta $<$ -0,6), n (%)	18 (48,6%)	13 (43,3%)	5 (71,4%)	0,358

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

**Tabella 8**  
**Disease activity (DAS28) e interruzioni (analisi di sensibilità)**

	Totale
<b>Interruzioni, n</b>	<b>256</b>
<b>DAS28TDO</b>	
Interruzioni con DAS28TDO, n (%)	180 (70,3%)
Media DAS28TDO (DS)	3,03 (1,26)
Mediana DAS28TDO [IQR]	2,6 [3,7-2,1]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TDO off target, n (%)	55 (21,5%)
Numero di interruzioni con DAS28TDO in target, n (%)	125 (48,8%)
Numero di interruzioni senza DAS28TDO, n (%)	76 (29,7%)
<b>DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TD1, n (%)	165 (64,5%)
Media DAS28TD1 (DS)	2,75 (1,23)
Mediana DAS28TD1 [IQR]	2,3 [3,4-1,9]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TD1 off target, n (%)	44 (17,2%)
Numero di interruzioni con DAS28TD1 in target, n (%)	121 (47,3%)
Numero di interruzioni senza DAS28TD1, n (%)	91 (35,5)
<b>Delta tra DAS28TDO e DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TDO e DAS28TD1, n (%)	127 (49,6%)
media (DS)	-0,26 (1,14)
mediana [IQR]	-0,1 [0,2-(-0,7)]
<b>Categorie di miglioramento</b>	
Buono (delta $\geq$ -1.2) n (%)	19 (15%)
Moderato (delta $\geq$ -0.6), n (%)	16 (12,6%)
Nessun miglioramento (delta $<$ -0.6), n (%)	92 (72,4%)
<b>Intervallo tra DAS28TD1 e DAS28TDO in giorni</b>	
Media (DS)	373,7 (294,2)
mediana [IQR]	290 [414-183]

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

## RISPOSTA

Circa il 50% dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica ha raggiunto il target terapeutico dopo aver iniziato il trattamento. Questo fenomeno si è osservato più frequentemente nel sottogruppo di soggetti che hanno continuato il trattamento per tutto il follow-up rispetto a quelli che l'hanno successivamente interrotto. La maggior parte delle interruzioni che avevano un DAS28 registrato prima dell'interruzione ha mostrato uno stato di malattia "in target". Nella

maggior parte dei casi di interruzione con disponibilità di informazioni relative al DAS28 non sono state rilevate variazioni dell'attività di malattia. Questo dato sembra indicare che le interruzioni si verificano in situazioni di stabilità della malattia anche se, tra le cause dell'interruzione, non si possono escludere situazioni di fallimento terapeutico o eventi avversi. Un'analisi più approfondita che comprenda l'identificazione di eventi avversi in periodi vicini alle interruzioni potrà fare ulteriore chiarezza.

### **Riferimenti bibliografici**

1. [no author listed]. Exploring efficacy, safety, and adherence of disease-modifying antirheumatic drugs through trajectory model: the PATHFINDER study. *ENCEPP* 2019; EU PASS Register #29263.
2. Convertino I, Cazzato M, Giometto S, et al. Validation of algorithms for selecting rheumatoid arthritis patients in the Tuscan healthcare administrative databases. *Sci Rep* 2021; 11: 1–9.
3. J F, PL van R. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 745–757.
4. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S93-9.





---

# PATTERN DI UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI

*Silvia Tillati, Sabrina Giometto, Davide Petri, Marco Tuccori, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa  
Rosa Gini, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana*

## DOMANDA

Esistono delle differenze nella modalità d'uso dei farmaci biologici *PSObio* indicati per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi della regione Toscana?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica di natura autoimmune, che si manifesta con aree cutanee ispessite, caratterizzate da lesioni rosse, secche, pruriginose e squamose [1]. In Italia, si stima una prevalenza di psoriasi all'incirca del 2,9% ed una incidenza compresa tra 230-321 casi su 100mila abitanti. Colpisce sia uomini che donne con diverse età di esordio [2]: nelle donne più frequentemente intorno ai 20-29 e 50-59 anni di età, mentre negli uomini si registrano maggiori casi intorno ai 30-39 e 60-79 anni di età [3,4]. La complessità dei meccanismi immunologici che caratterizzano la psoriasi e la mancanza di una completa comprensione della sua patogenesi rendono la malattia psoriasica una malattia che non va incontro a remissione [5]; pertanto, la gestione delle manifestazioni cliniche gioca un ruolo fondamentale nella sua storia naturale [6]. La gravità della malattia è generalmente misurata attraverso il Psoriasis Area and Severity Index (PASI), la superficie corporea (BSA) e il Dermatology Life Quality Index (DLQI), ossia un questionario che valuta l'impatto della malattia sulla qualità della vita [7]. Tuttavia, secondo le linee guida europee, in assenza di categorie di gravità comunemente riconosciute, ogni società scientifica nazionale dovrebbe definire il proprio metodo di classificazione, tenendo conto di tutti i diversi aspetti legati alla malattia: estensione, localizzazione delle lesioni, grado di infiammazione, risposta al trattamento ed effetto sulla qualità della vita. Le forme gravi di psoriasi sono generalmente associate ad artrite psoriasica, malattie cardiovascolari, disturbi psicologici e malattie infiammatorie intestinali [8,9], con effetti importanti sulla qualità della vita dei pazienti [10]. Le forme di malattia lievi sono generalmente trattate con farmaci topici (contenenti derivati della vitamina A e D, corticosteroidi) oppure con il trattamento P-UVA (che prevede l'assunzione orale di psoraleni seguita da esposizione a radiazioni UVA) [11-14]. Nei soggetti con forme moderate-gravi si propone un trattamento sistemico: in prima linea, l'utilizzo di DMARDs convenzionali (ossia farmaci antireumatici modificatori

del decorso della malattia, tra cui metotrexato, ciclosporina e tacrolimus) [15], mentre in caso di mancanza di efficacia o intolleranza ai farmaci di prima linea, si suggerisce il trattamento con farmaci biologici *PSObio*. Le famiglie di farmaci biologici sistemici sono molteplici, perciò la loro classificazione si basa sui loro bersagli molecolari: anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab) e anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) [16].

I motivi per interrompere il primo biologico o passare a un altro possono essere: fallimento primario o secondario del primo biologico, intolleranza o insorgenza di eventi avversi. In letteratura sono presenti studi osservazionali che valutano lo *switch* da un biologico ad un altro, nei soggetti affetti da psoriasi, con risultati contrastanti [17]. Inoltre, non esistono raccomandazioni chiare sulle transizioni ottimali dei principi attivi in termini di efficacia e sicurezza. Lo studio, pertanto, si focalizza sulla frequenza di *switch* nei soggetti psoriasici in trattamento con biologici, nonché sulle caratteristiche di tali soggetti in base alla tipologia di *switch*.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per dare risposta al quesito sono stati analizzati tutti gli elementi che possono contribuire alla identificazione e alla caratterizzazione delle modificazioni di terapia nel trattamento della psoriasi.

Dagli archivi amministrativi sanitari della regione Toscana sono state selezionate le informazioni relative a tutte le dispensazioni di farmaci biologici indicati per la psoriasi, *PSObio* (adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab e secukinumab) tra il 2011 e il 2016. Altri farmaci biologici indicati per la psoriasi, come ad esempio brodalumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab e tildrakizumab, non sono stati considerati, perché hanno avuto autorizzazione alla rimborsabilità in Italia a partire dal 2016. Sono stati definiti come nuovi utilizzatori di *PSObio* i pazienti che avevano una prima dispensazione di *PSObio* tra il 2011 e il 2016 e nessuna dispensazione nell'anno precedente la data di inclusione (periodo di look-back). La data della prima dispensazione è stata definita data indice, il primo farmaco dispensato è stato definito farmaco indice.

Abbiamo identificato 7.062 pazienti nuovi utilizzatori di *PSObio* tra il 2011 e il 2016; da questa coorte, sono stati esclusi coloro i quali non erano registrati nell'anagrafe toscana (1450, 20,5%) e i pazienti che non avevano almeno un anno di look-back (159, 2,3%). Dei 5.453 (77,2%) pazienti individuati, 1.880 (34,5%) avevano una diagnosi di psoriasi cinque anni prima o un anno dopo la data indice (1.109, 20,3%) o una visita dermatologica un anno prima o un anno dopo la data

indice (1.165, 21,4%). Tutti i soggetti sono stati seguiti per almeno tre anni (periodo di follow-up) o fino al primo evento tra decesso, diagnosi di tumore o gravidanza. Quarantuno soggetti non avevano almeno tre anni di follow-up e sono stati esclusi. La coorte finale comprendeva 1.839 pazienti (26.0% dei nuovi utilizzatori dei farmaci in studio tra il 2011 e il 2016).

Nella maggioranza dei casi i pazienti erano di sesso femminile (973, 52,9%, **Tabella 1**), con un'età media di 51,6 anni (con deviazione standard pari a 15,2) e con una classe di età più frequentemente osservata di 51-60 anni, seguita dalla classe 41-50 anni e 61-70 anni. Essi hanno eseguito in media 3,7 visite dermatologiche un anno prima o dopo la prima erogazione di *PSObio*. Come evidenziato in letteratura, questo tipo di pazienti presenta diverse comorbidità, tra le quali le più frequenti sono: ulteriori disturbi immuno-mediati (614, 33,4%), ipertensione (59, 3,2%), cancro (39, 2,1%), diabete (36, 2,0%) e altre malattie cardiovascolari (37, 2,0%). Tuttavia, la maggior parte di essi non presenta nessuna delle comorbidità considerate (1137, 61,8%). In relazione ai trattamenti farmacologici risulta che gran parte dei pazienti ha utilizzato almeno un farmaco non biologico per il trattamento della psoriasi (1148, 62,5%) prima del primo *PSObio* ed almeno un farmaco sistemico (981, 53,3%). Tra le altre terapie concomitanti più osservate si segnalano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (968, 52,7%) e glucocorticoidi (963, 52,4%).

Per concludere, i *PSObio* individuati sono i seguenti: adalimumab (770, 41,9%), etanercept (758, 41,2%), infliximab (159, 8,6%), ustekinumab (115, 6,3%) e secukinumab (37, 2,0%).

Per delineare i pattern di utilizzo dei *PSObio* è stato necessario tracciare il “cambiamento di stato”, dove per “stato” si intende la copertura settimanale di uno dei seguenti farmaci: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab e secukinumab. Si precisa che anche la mancanza di copertura di uno dei farmaci sopra elencati è stata considerata come “stato”. I pazienti sono stati seguiti per tre anni ed ogni loro cambiamento di terapia, da un biologico ad un altro o da un biologico a nessun biologico, è stato considerato come un nuovo “stato”; in questo modo sono stati identificati 156 “stati” per ciascun soggetto, corrispondenti alle 156 settimane incluse nei 3 anni di follow-up [18]. Successivamente, per visualizzare meglio il diverso schema di “cambiamento di stato”, si è eseguito un'analisi di cluster basata sul metodo agglomerativo gerarchico. Sono stati clusterizzati i pazienti in base al loro andamento in termini di *switch*. Nella determinazione del numero ottimale di cluster si è utilizzato un criterio di plausibilità.

**Tabella 1**  
**Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte**

	N (%)
<b>Totale pazienti</b>	<b>1839</b>
<b>Genere</b>	
Femmine	973 (52,9)
Maschi	866 (47,1)
<b>Età</b>	
Media (deviazione standard)	51,6 (15,2)
<b>Classi di età</b>	
0-20	61 (3,3)
21-40	352 (19,1)
41-50	421 (22,9)
51-60	443 (24,1)
61-70	375 (20,4)
71-80	167 (9,1)
81-100	20 (1,1)
<b>Numero di visite dermatologiche</b>	
Media (deviazione standard)	3,7 (3,7)
Mediana (range interquartile)	2 (1-5)
<b>Comorbidità</b>	
Malattie polmonari	24 (1,3)
Infarto del miocardio	4 (0,2)
Altre malattie cardiovascolari	37 (2,0)
Ictus	11 (0,6)
Ipertensione	59 (3,2)
Diabete	36 (2,0)
Fratture (anca, femore, vertebre)	16 (0,9)
Depressione	8 (0,4)
Ulcera gastrointestinale	0 (0,0)
Altre malattie gastrointestinali	8 (0,4)
Sindrome di Sjögren	1 (0,1)
Noduli reumatoidi	0 (0,0)
Malattia reumatica polmonare	4 (0,2)
Sindrome di Felty	0 (0,0)
Miopia	1 (0,1)
Polineuropatia	0 (0,0)
Altri disordini immune-mediati	614 (33,4)
Cancro	39 (2,1)
Nessuna <sup>a</sup>	1137 (61,8)
<b>Terapie concomitanti</b>	
Farmaci non biologici per psoriasi	1148 (62,5)
Acitretina	113 (6,1)
Anti-psoriasici per uso topico	480 (26,1)
Apremilast	0 (0,0)
Ciclosporina	276 (15,0)
Metotrexato	713 (38,8)
Psoralens per uso sistemico	0 (0,0)
Psoralens per uso topico	0 (0,0)
Retinoidi per trattamento della psoriasi	113 (6,1)
Almeno un trattamento sistemico	981 (53,3)
Nessuno <sup>b</sup>	690 (37,5)
Glucocorticoidi per uso sistemico	963 (52,4)
Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)	968 (52,7)
Analgesici oppioidi	391 (21,3)
Nessuno <sup>c</sup>	173 (9,4)
<b>Farmaci indice</b>	
Adalimumab	770 (41,9)
Etanercept	758 (41,2)
Infliximab	159 (8,6)
Ustekinumab	115 (6,3)
Secukinumab	37 (2,0)

<sup>a</sup> nessuna delle comorbidità sopra menzionate

<sup>b</sup> nessuno dei farmaci non biologici per psoriasi menzionati

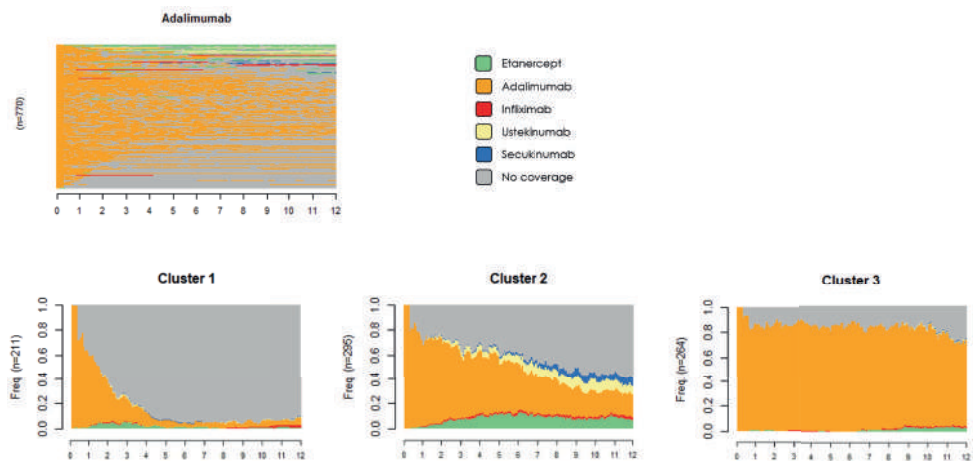
<sup>c</sup> nessuno dei farmaci sopra menzionati tra i seguenti: farmaci non biologici per psoriasi, glucocorticoidi, farmaci anti-infiammatori non steroidei, analgesici oppioidi e analgesici non oppioidi

Si è scelto di utilizzare la rappresentazione grafica per illustrare tutti i risultati per singolo farmaco indice (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab e secukinumab) (**Figure 1-5**). Il primo grafico di ogni figura descrive le coperture settimanali (ovvero gli “stati”) di ciascun soggetto nei tre anni di osservazione: la lunghezza dei segmenti rappresenta la durata della permanenza in quello “stato”, considerando come unità di tempo la settimana; il colore, come da legenda, indica il principio attivo di copertura, mentre il grigio specifica assenza di copertura da parte di un farmaco *PSObio*. I successivi grafici di ogni figura riportano, invece, lo “stato” settimanale durante i tre anni, specificando in ordinata la frequenza dei diversi “stati” per unità di tempo. Questi devono essere letti non più longitudinalmente, ma trasversalmente: ad esempio, nella **Figura 2** relativa ad etanercept, nel cluster 2 al terzo trimestre si osserva che l’81,6% dei soggetti ha una dispensazione con questo farmaco indice, 1,0% con adalimumab, 0,3% con infliximab, 0,1% con ustekinumab o secukinumab e infine il 17,0% non è coperto da alcun farmaco di interesse.

Il farmaco indice più frequentemente utilizzato è adalimumab, pari al 41,9% dei nuovi utilizzatori, (**Tabella 1, Figura 1**) e, come si può osservare dal cluster 3, un terzo dei soggetti così trattati rivela un comportamento continuativo. Tra quelli che invece cambiano farmaco nel corso dei tre anni si notano quote piuttosto esigue di spostamento verso etanercept ed ustekinumab (cluster 2).

**Figura 1**

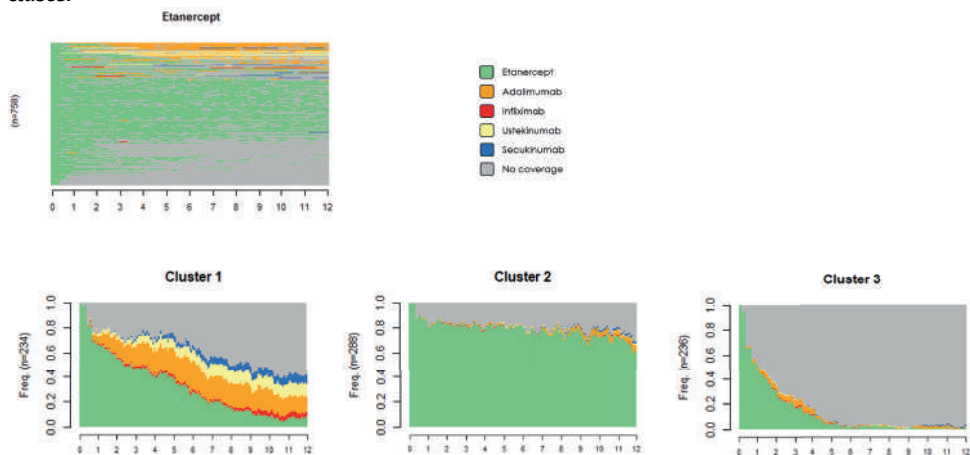
**State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con ADALIMUMAB, overall e per cluster**



Nel gruppo di pazienti che hanno iniziato la terapia con etanercept, pari al 41,2% (**Tabella 1, Figura 2**), si osserva una maggiore tendenza a cambiare farmaco rispetto

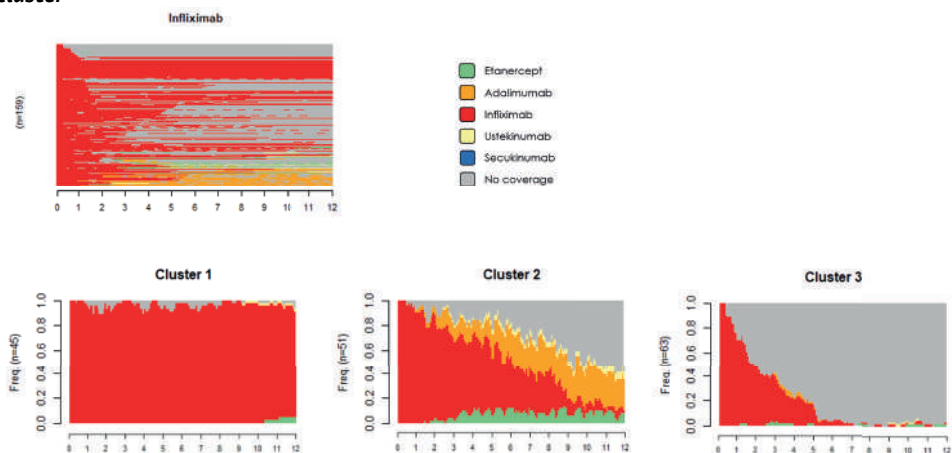
agli altri nuovi utilizzatori, e il più delle volte la seconda scelta è adalimumab. Questo risultato appare molto evidente nella quota di switch verso adalimumab evidenziato nel cluster 1, seguito dallo spostamento di pazienti verso ustekinumab e secukinumab.

**Figura 2**  
**State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con ETANERCEPT, overall e per cluster**



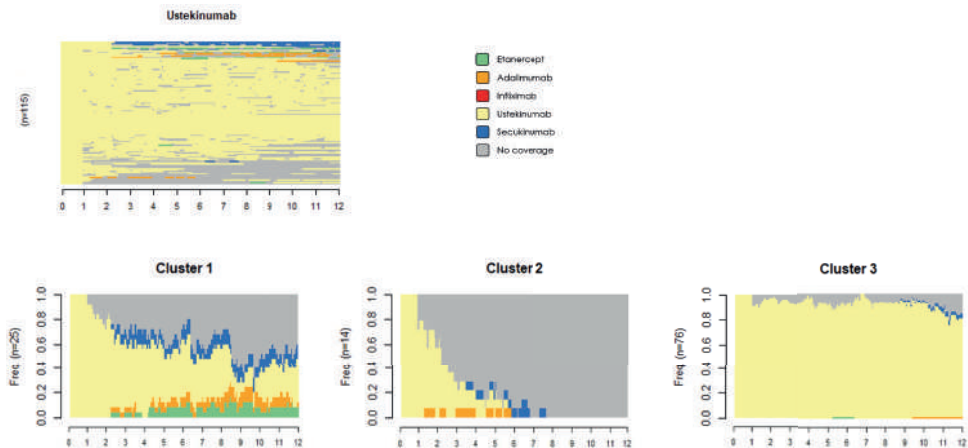
Ai pazienti trattati con infliximab (8,6%) sono associate le quote più alte di discontinuità di trattamento (cluster 2): gran parte di essi sono passati ad adalimumab oppure, in misura minore, ad etanercept (Tabella 1, Figura 3)

**Figura 3**  
**State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con INFLIXIMAB, overall e per cluster**



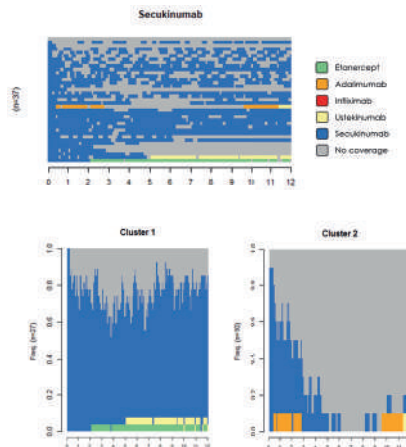
Gli utilizzatori di ustekinumab (6,3%) tendono a non cambiare farmaco, ma si osserva altresì una tendenza all'abbandono della terapia biologica, come si evince dall'area di colore grigio del cluster 2 (Tabella 1, Figura 4).

**Figura 4**  
**State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con USTEKINUMAB, overall e per cluster**



Infine, si contano pochi soggetti in trattamento con secukinumab (2%) e tra essi si è osservato un passaggio ad adalimumab, etanercept, ustekinumab o all'abbandono della terapia biologica (Tabella 1, Figura 5).

**Figura 5**  
**State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con SECUKINUMAB, overall e per cluster**





In generale si osserva che i nuovi utilizzatori di infliximab cambiano più spesso trattamento rispetto agli altri gruppi osservati (63, 39,6%), seguiti dal gruppo in trattamento con etanercept (236, 31,1%), mentre i nuovi utilizzatori di ustekinumab risultano avere un comportamento continuativo (76, 66,1%) (**Figure 1-5**). Pochi pazienti, indipendentemente dal loro farmaco indice, sono passati ad infliximab, mentre adalimumab è stato il farmaco più frequentemente scelto come biologico di seconda scelta dai nuovi utilizzatori di etanercept e infliximab. Inoltre, dall'ispezione grafica emerge che complessivamente il passaggio a nessun biologico sembra essere più frequente del cambiamento tra un biologico e l'altro. Infatti, dalla distribuzione del numero di *switch* ad un altro farmaco *PSObio* (**Tabella 2**), si osserva che la maggior parte dei soggetti non ha avuto alcun passaggio ad un altro farmaco *PSObio* (73,7%), il 20,2% ha effettuato almeno uno *switch*, mentre solo il 6,2% due o più. Analizzando i singoli gruppi di farmaco indice, emerge che tra coloro che hanno iniziato la terapia farmacologica con infliximab il 23,3% ha fatto almeno uno *switch*, seguito dai nuovi utilizzatori di etanercept (22,3%). Si registra, invece, una maggiore tendenza a cambiare più volte farmaco (due o più) tra i trattati con etanercept (7,8%) ed abalimumab (5,5%).

**Tabella 2**

**Distribuzione del numero di *switch* verso altri farmaci *PSObio* totale e tra i cinque gruppi definiti dal farmaco indice**

	Nessuno switch	Almeno uno switch	Due o più switch
	N (%)	N (%)	N (%)
Etanercept (N=758)	530 (69,9)	169 (22,3)	59 (7,8)
Adalimumab (N=770)	578 (75,1)	150 (19,5)	42 (5,5)
Infliximab (N=159)	115 (72,3)	37 (23,3)	7 (4,4)
Ustekinumab (N=115)	96 (83,5)	14 (12,2)	5 (4,3)
Secukinumab (N=37)	34 (91,9)	2 (5,4)	1 (2,7)
Overall (N=1839)	1353 (73,6)	372 (20,2)	114 (6,2)

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Dall'analisi dello *switch* nei pazienti affetti da psoriasi in Toscana, che hanno iniziato per la prima volta un trattamento con farmaco biologico tra il 2011 e il 2016, emerge che i gruppi di nuovi utilizzatori di infliximab e di etanercept presentano una maggiore tendenza a cambiare terapia, mentre i nuovi utilizzatori di ustekinumab adottano un comportamento più continuativo [19]. Questo è confermato anche da una precedente analisi sulle traiettorie di aderenza al trattamento ai farmaci biologici condotta sulla medesima coorte [20], dove si è osservato che l'inizio del trattamento biologico con etanercept risulta essere un possibile predittore di bassa aderenza, mentre ustekinumab sembra esserlo di alta aderenza. Esiste un'ampia variabilità nei valori di aderenza, dove

ustekinumab presenta generalmente valori elevati a medio-lungo termine [21-22], mentre etanercept mostra un calo di aderenza nei primi anni di trattamento, con alti tassi di interruzione e passaggio a diversi biologici [21], analogamente ad adalimumab e infliximab [22].

Inoltre, per quanto riguarda il passaggio da un biologico all'altro, il principio attivo al quale si passa più frequentemente è adalimumab, indipendentemente dal tipo di farmaco con cui è stata iniziata la terapia.

### Riferimenti bibliografici

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4. doi:10.1101/cshperspect.a015354
2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377–85. doi:10.1038/jid.2012.339
3. Huerta C, Rivero E, García Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Mar 30];143(12):1559–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18087008/>
4. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Mar 30];60(3):394–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231638/>
5. Ayroldi E, Bastianelli A, Cannarile L, et al. A Pathogenetic Approach to Autoimmune Skin Disease Therapy: Psoriasis and Biological Drugs, Unresolved Issues, and Future Directions. *Curr Pharm Des* 2011;17:3176–90. doi:10.2174/138161211798157649
6. Global report on psoriasis. <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis> (accessed 27 Oct 2020).
7. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 11];34(11):2461–98. Available from: <https://www.edf.one/de/home/Guideli>
8. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jun 13]. p. 1945–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427307/>
9. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 13];90(1):09–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2633693/>
10. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401–7. doi:10.1016/S0190-9622(99)70112-X

11. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, et al. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728–32. doi:10.1016/S0190-9622(99)70008-3
12. Diette KM, Momtaz K, Stern RS, et al. Psoralens and UV-A and UV-B Twice Weekly for the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1984;120:1169–73. doi:10.1001/archderm.1984.01650450051017
13. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, et al. A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992;1:46–51. doi:10.1111/j.1600-0625.1992.tb00071.x
14. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, et al. ORAL 8-METHOXYPSORALEN PHOTOCHEMOTHERAPY OF PSORIASIS. The European PUVA Study: a Cooperative Study among 18 European Centres. *Lancet* 1981;317:853–7. doi:10.1016/S0140-6736(81)92137-1
15. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Latest treatments and their place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015;6:194–203. doi:10.1177/2040622315582354
16. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18. doi:10.3390/ijms18122684
17. Ya-Chu Tsai & Tsen-Fang Tsai. Switching biologics in psoriasis practical guidance and evidence to support, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020 doi: 10.1080/17512433.2020.1767590
18. Gabadinho A, Ritschard G, Müller NS, Studer M. Analyzing and visualizing state sequences in R with TraMineR. *J Stat Softw.* 2011;40(4):1–37.
19. Wang TS, Tsai TF. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy.* 2019;11(6):531–41.
20. Giometto S, Lucenteforte E. Traiettorie di trattamento dei farmaci biologici per la psoriasi. Rapporto sui farmaci in Toscana 2020. Collana dei Documenti ARS, dicembre 2020, 110 Available at: <https://www.ars.toscana.it>.
21. Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, Li P, Yu X, Rao P, et al. Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Mar 27];74(6):1057-1065.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946986>.
22. Ross C, Marshman G, Grillo M, Stanford T. Biological therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective [Internet]. Vol. 57, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2016 [cited 2021 Mar 27]. p. 137–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754697>.

---

# L'USO DI bDMARD IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATO CON UN AUMENTATO RISCHIO INFETTIVO? UNO STUDIO SUI FLUSSI AMMINISTRATIVI PIEMONTESI

*Lorenza Scotti, Mattia Bellan, Pier Paolo Sainaghi, Francesco Barone-Adesi, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara*

## DOMANDA

L'utilizzo di diversi tipi di bDMARD in pazienti affetti da artrite reumatoide si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di infezioni gravi? Qual è, in termini assoluti, il rischio infettivo durante la terapia con questo tipo di farmaci?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci antireumatici biologici che modificano l'andamento della malattia (Biological disease modifying anti-rheumatic drugs-bDMARD) sono una classe di farmaci che vengono largamente utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide. Le raccomandazioni più recenti suggeriscono l'uso di questi farmaci nei pazienti che non raggiungono gli obiettivi clinici prefissati tramite la terapia tradizionale (classical synthetic DMARD) [1-2]. Poiché il tasso di non rispondenza alla terapia tradizionale nel corso del trattamento dell'AR è superiore al 40%, i bDMARD vengono prescritti ad un numero sempre maggiore di pazienti [3]. Diversi studi suggeriscono che l'uso di bDMARD sia associato ad un aumentato rischio infettivo, ma non è ancora chiaro se tale rischio sia diverso tra i diversi farmaci appartenenti a questa classe [4-5].

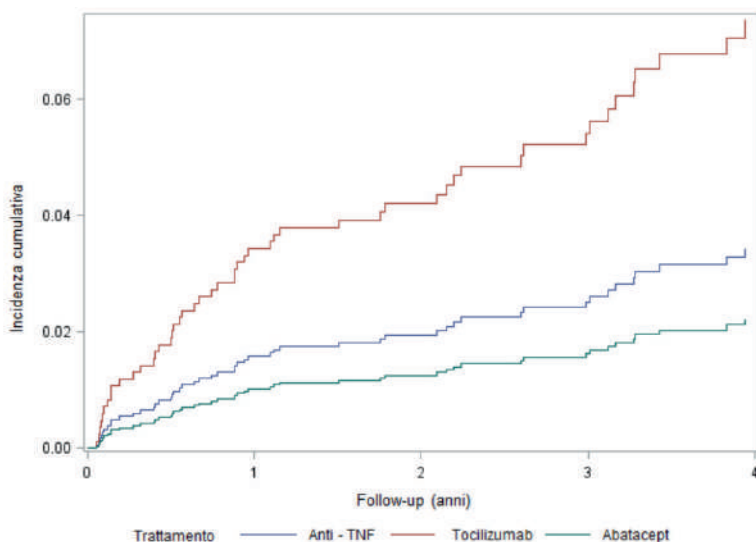
## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo, basato sull'utilizzo dei flussi di dati amministrativi della Regione Piemonte. La popolazione studiata consisteva in tutte le persone residenti nella regione affette da artrite reumatoide e che avevano ricevuto almeno una prescrizione di un bDMARD tra il 1/1/2013 e il 31/12/2017. I pazienti con artrite reumatoide sono stati individuati utilizzando l'algoritmo sviluppato da Carrara e Colleghi [6]. Abbiamo utilizzato un intervallo di look-back di un anno per selezionare solo i nuovi utilizzatori di bDMARD, che sono stati poi suddivisi in tre gruppi, a seconda del farmaco utilizzato: Inibitori del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab), tocilizumab e abatacept. La data della prima prescrizione a bDMARD ha rappresentato la data di ingresso nella coorte

(data indice). La coorte così individuate è stata seguita fino alla prima ospedalizzazione per patologia infettiva, morte o fine del follow-up (31/12/2018). Le ospedalizzazioni prese in considerazione sono state quelle con una diagnosi di dimissione principale o secondaria per una delle seguenti patologie infettive: meningite/encefalite (ICD-9: 003.21, 036.0, 047.X, 049.X, 053.0, 054.72, 072.1, 091.81, 094.2, 098.82, 100.81, 320.X, 036.1, 054.3, 056.01, 058.21, 058.29, 062.X, 063.X, 064.X, 066.41, 072.2, 094.81, 130.0, 323.X), cellulite/infezione dei tessuti molli (ICD-9: 035, 040.0, 569.61, 681.X, 682.X, 728.86, 785.4), polmonite (ICD-9: 003.22, 480.X, 481, 482.X, 483.X, 484.X, 485.X, 486.X, 487.0), pielonefrite (590.X), artrite settica/osteomielite (ICD-9: 003.23, 056.71, 098.5X, 711.0, 711.00–711.07, 711.09, 711.9X, 003.24, 376.03, 526.4, 730.0X, 730.1X, 730.2X), endocardite (ICD-9: 036.42, 074.22, 093.2X, 098.84, 421.X, 422.92) e batteriemia/sepsi (ICD-9: 038.X, 790.7, 995.91, 995.92).

L'Hazard ratio negli utilizzatori dei diversi tipi di bDMARD, con relativo intervallo di confidenza al 95% [IC95%], è stato stimato tramite modelli di Fine & Gray per rischi competitivi, aggiustando le stime per età, genere, indice di comorbidità di Charlson e uso di corticosteroidi. I modelli di Fine & Gray sono stati anche utilizzati per calcolare il rischio assoluto di ricovero per patologie infettive tra gli utilizzatori di bDMARD sotto forma di curve di incidenza cumulativa.

**Figura 1**  
**Incidenza cumulativa di infezione grave in utilizzatori di diversi tipi di bDMARD**



Durante il periodo in studio, sono stati identificati 1780 pazienti con artrite reumatoide che hanno iniziato il trattamento con bDMARD. Tra di essi sono stati osservati 50 ricoveri per malattie infettive nel corso del follow up, corrispondenti ad un tasso grezzo di incidenza di 1,4 per 100 anni-persona. Gli utilizzatori di tocilizumab avevano un rischio infettivo superiore a quello degli utilizzatori di inibitori del TNF e abatacept, con un'incidenza cumulativa a 4 anni nei tre gruppi di 7,37%, 3,44% and 2,22% (**Figura 1**).

Questi risultati sono stati confermati nei modelli di regressione multipla, che mostrano come il rischio infettivo negli utilizzatori di tocilizumab sia 2.5 volte superiore a quello riscontrato tra gli utilizzatori di inibitori del TNF, mentre non emergono differenze apprezzabili tra questi ultimi e i pazienti in trattamento con abatacept (**Tabella 1**).

**Tabella 1**  
**Rischio infettivo in utilizzatori di diversi tipi di bDMARD**

	Stime grezze	Stime aggiustate
	HR (IC95%)	HR (IC95%)
<b>bDMARD</b>		
<i>Inibitori TNF</i>	1 (ref.)	1 (ref.)
<i>Abatacept</i>	0,731 (0,307-1,743)	0,584 (0,234-1,457)
<i>Tocilizumab</i>	2,336 (1,207-4,521)	2,510 (1,279-4,926)
Età		1,024 (1,001-1,048)
<b>Sesso femminile</b>		0,862 (0,449-1,655)
Uso di corticosteroidi		3,516 (1,806-6,847)
Indice di comorbidità di Charlson		1,801 (1,409-2,303)

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

I nostri risultati confermano ed espandono le precedenti evidenze disponibili sul tema, corroborando l'ipotesi di un aumentato rischio infettivo tra gli utilizzatori di bDMARD. Tale rischio sembra essere più accentuato tra gli utilizzatori di tocilizumab rispetto agli altri tipi di bDMARD. In termini assoluti, la probabilità che si verifichi un fenomeno infettivo grave in utilizzatori di tocilizumab non è bassa, attestandosi, di fatto, a valori poco inferiori all'8% durante i primi quattro anni di terapia. La possibilità di insorgenza di tale complicazione va tenuta in considerazione dal medico prescrittore all'inizio della terapia, valutando in maniera opportuna rischi e benefici, anche alla luce di precedenti patologie del paziente. Per valutare se l'associazione osservata è più marcata in particolari sottogruppi di pazienti saranno utili studi epidemiologici di più grandi dimensioni.

**Riferimenti bibliografici**

1. Blaess J, Walther J, Petitdemange A, Gottenberg JE, Sibilia J, Arnaud L, Felten R. Immunosuppressive agents for rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 16;12:1759720X20959971.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699.
3. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, Kopec-Harding K, Hope HF, Symmons DPM; RAMS Co-Investigators, Barton A, Verstappen SMM. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). *Arthritis Res Ther.* 2018 Jul 13;20(1):147.
4. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol.* 2019 May;31(3):285-292.
5. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, Zanier L, De Vita S, Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018 Sep 19;15:87-93.
6. Carrara G, Scirè CA, Zambon A, Cimmino MA, Cerra C, Caprioli M, Cagnotto G, Nicotra F, Arfè A, Migliazza S, Corrao G, Minisola G, Montecucco C. A validation study of a new classification algorithm to identify rheumatoid arthritis using administrative health databases: case-control and cohort diagnostic accuracy studies. Results from the RECOrd linkage On Rheumatic Diseases study of the Italian Society for Rheumatology. *BMJ Open.* 2015 Jan 28;5(1):e006029.

---

# INIEZIONI INTRAVITREALI DI INIBITORI DEL VEGF E RISCHIO DI GLAUCOMA

*Andrea Spini, Sandra Donnini, Marina Ziche, Università degli studi di Siena*

*Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa*

*Rosa Gini, Anna Girardi, ARS Toscana*

*Gianni Virgili, Queen's University Belfast*

*Mahyar Etrminan, University of British Columbia*

*Matteo Posarelli, Gian Marco Tosi, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*

## DOMANDA

Qual è il rischio di glaucoma in pazienti che hanno ricevuto iniezioni intravitreali di inibitori del VEGF?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

L'avvento delle iniezioni intravitreali di farmaci quali bevacizumab, ranibizumab e aflibercept contro il fattore di crescita vascolare (*Vascular Endothelial Growth factor*: VEGF) per trattare cause comuni di perdita della vista, come la degenerazione maculare senile essudativa, l'edema maculare diabetico, la retinopatia diabetica proliferativa, l'edema associato all'occlusione della vena retinica e la neo-vascolarizzazione coroidale miopica, ha senza dubbio migliorato la qualità visiva per molti pazienti [1].

Bevacizumab è stato sviluppato come trattamento endovenoso per il cancro coloretale metastatico [2]. È un anticorpo monoclonale dell'immunoglobulina G1 umanizzato che lega le isoforme del VEGF di tipo A. Il legame dell'anticorpo al VEGF non permette al fattore di crescita il legame ai recettori presenti sulle cellule endoteliali inibendo così l'angiogenesi, ovvero il processo che sta alla base della creazione di nuovi vasi sanguigni a partire da altri già esistenti [3]. Oltre ad aver ricevuto l'approvazione per il trattamento di alcune patologie oncologiche, bevacizumab è usato dal 2007 per il trattamento off-label della degenerazione maculare senile essudativa e dell'edema maculare diabetico, essendo il meccanismo di angiogenesi alla base anche di queste patologie. Questo farmaco è stato reintegrato nelle liste dei farmaci per uso off-label della legge 648/96 da parte di AIFA nel 2014 per la degenerazione maculare senile dopo un periodo di sospensione durato circa due anni (a partire dal 2012) e nel 2018 per l'edema maculare diabetico [4].

A differenza di bevacizumab, ranibizumab e aflibercept hanno ricevuto autorizzazione da parte dell'Agenzia Europea del farmaco nel trattamento delle patologie sopramenzionate rispettivamente nel 2007 e nel 2012 [5, 6]. Ranibizumab è un frammento di anticorpo



monoclonale umanizzato dell'immunoglobulina G1 diretto contro le isoforme di VEGF di tipo A. Aflibercept invece è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni di legame dei domini extracellulari dei recettori del VEGF fusi con la porzione Fc dell'immunoglobulina G1 umana. Questo farmaco lega tutte le isoforme di VEGF-A, il VEGF-B e il fattore di crescita placentare, PlGF, implicato anche esso nell'angiogenesi [3, 7, 8].

Per quanto riguarda bevacizumab e ranibizumab, lo schema terapeutico prevede l'utilizzo di tre dosi di carico nei primi tre mesi seguite da un trattamento su base mensile. Per quanto riguarda aflibercept invece lo schema terapeutico prevede, dopo le tre dosi di carico iniziali, la somministrazione del farmaco ogni due mesi. In Italia però questi farmaci vengono spesso utilizzati, successivamente alle tre dosi di carico, in regime *pro re nata*, ovvero al bisogno, oppure in regime *treat and extend* (prolungamento sempre crescente degli intervalli di somministrazione in assenza di peggioramenti della funzione visiva) [9]. Uno studio internazionale condotto tra il 2009 e il 2011 su pazienti con degenerazione maculare senile ha riportato che l'Italia presenta il numero più basso di iniezioni intravitreali tra le nazioni Europee incluse nell'analisi (circa 5 iniezioni in 2 anni) [10].

In seguito alle iniezioni intravitreali di farmaci anti-VEGF sono stati segnalati minimi eventi avversi, ma diversi studi suggeriscono che ripetute iniezioni possono portare a un aumento sostenuto della pressione intraoculare e ad una maggiore necessità di intervento chirurgico per il glaucoma [1, 8, 11].

Il glaucoma è una patologia nella quale il deflusso dell'umor acqueo è rallentato/ostacolato con conseguente aumento del liquido all'interno dell'occhio, aumento della pressione intraoculare e compressione del nervo ottico che può provocare un danno irreversibile alle fibre nervose. L'aumento della pressione oculare è il principale fattore di rischio per il glaucoma, o la sua progressione, su cui è possibile intervenire. Il trattamento del glaucoma prevede l'utilizzo di farmaci per ridurre la pressione intraoculare, ma se i farmaci si dimostrano inefficaci, la chirurgia può essere considerata per diminuire la pressione intraoculare [12].

I risultati pubblicati di uno studio caso-controllo condotto in Canada da *Eadie* e colleghi hanno mostrato che il rischio di intervento chirurgico per il glaucoma sembra essere evidente per quei pazienti che hanno ricevuto sette o più iniezioni intravitreali di bevacizumab all'anno [1]. Poiché il diabete rappresenta un fattore di rischio nello sviluppo del glaucoma, gli autori dello studio avevano incluso solo i pazienti con degenerazione maculare senile essudativa. Gli autori concludevano che i medici dovrebbero essere

sensibilizzati sulla potenziale associazione di ripetute iniezioni intravitreali di farmaci anti-VEGF con la successiva necessità di un intervento chirurgico per il glaucoma in questo tipo di pazienti [1]. Inoltre, sebbene altri studi abbiano valutato gli innalzamenti di pressione intraoculare in seguito a somministrazione intravitreale di questi farmaci [11, 13], a nostra conoscenza nessuno studio ha ancora valutato il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma per questi pazienti.

L'obiettivo di questa scheda è quello di valutare il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma in pazienti non diabetici comparato tra i nuovi utilizzatori che avevano ricevuto iniezioni intravitreali di bevacizumab, ranibizumab e aflibercept, in Toscana.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

### **Fonti dato**

Per rispondere alla nostra domanda sono state utilizzate le banche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale. In particolare, sono stati utilizzati i seguenti flussi: l'anagrafe regionale degli assistibili, il flusso della specialistica ambulatoriale (SPA), le schede di dimissione ospedaliera (SDO), i flussi dei farmaci (sia ospedalieri che territoriali), e il registro delle esenzioni.

### **Identificazione della coorte di studio e degli esiti**

È stato identificato in totale di 30.198 soggetti incidenti con una prima iniezione intravitreale tra il primo gennaio 2011 e il 30 giugno 2020. Sono stati successivamente esclusi 3.483 pazienti che erano usciti dall'anagrafe prima della data di iniezione o che non erano residenti in Toscana. Successivamente, 1.077 pazienti sono stati esclusi perché avevano meno di 5 anni di look-back e 94 perché il follow-up disponibile era inferiore a un anno.

Infine, sono stati esclusi dalla coorte i pazienti con un record di impianto di desametasone nel periodo di look-back (n=85), i pazienti con una precedente diagnosi di diabete registrata nel registro delle esenzioni / SDO o che avevano fatto utilizzo di un qualsiasi farmaco antidiabetico nel periodo di look-back (n=7.582), e quei pazienti per i quali non era stato possibile associare la prima iniezione intravitreale a nessun farmaco (n=9.180).

La data del primo record di iniezione intravitreale è stata considerata come la data indice, e il farmaco anti-VEGF associato all'iniezione intravitreale come farmaco indice.

Infine, sono stati esclusi anche coloro che avevano una storia di glaucoma precedente alla data indice per un totale di 6.593 pazienti valutabili. La diagnosi di glaucoma è stata identificata dai dati amministrativi tramite un record di esenzione/diagnosi di glaucoma oppure attraverso i flussi di farmaci (l'aver ricevuto almeno due dispensazioni di farmaci per il glaucoma nell'arco di 180 giorni). La prescrizione di questi farmaci, che possono essere utilizzati anche per trattare pazienti con ipertensione oculare ad alto rischio, è stata utilizzata come proxy di glaucoma.

La coorte è stata seguita dalla data indice fino all'esito (diagnosi di glaucoma), morte, switch (se un paziente aveva un record di iniezione intravitreale senza un farmaco associato durante il follow-up quel paziente era ancora considerato in trattamento con il farmaco indice), record di impianto intravitreale di desametasone oppure fino a 6 mesi dall'ultima iniezione di farmaco intravitreale ricevuto. In queste situazioni, i soggetti sono stati censorizzati. Il periodo di studio terminava il 30 giugno 2021.

### **Descrizione della coorte di studio**

Le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio sono riportate in **Tabella 1** stratificate per farmaco indice.

Su 6.593 pazienti inclusi per la valutazione dell'obiettivo primario 1.749, 1.115 e 3.729 avevano ricevuto come farmaco indice rispettivamente aflibercept, bevacizumab e ranibizumab. La percentuale di donne era circa il 60% in ciascun gruppo. Mentre i pazienti che avevano ricevuto bevacizumab e ranibizumab presentavano alla data indice una età comparabile (73 anni), i pazienti che avevano ricevuto aflibercept avevano una età leggermente superiore (76 anni). Circa il 3% dei pazienti aveva utilizzato corticosteroidi sistemici nei 6 mesi precedenti alla data indice senza particolari differenze tra i pazienti che avevano ricevuto bevacizumab, ranibizumab o aflibercept. Non sono state osservate differenze tra i vari gruppi di pazienti stratificati per farmaco indice nella presenza o meno di comorbidità quali stroke (circa 2,5%) e infarto del miocardio (1,5%). I pazienti che avevano ricevuto farmaci anticoagulanti nei 6 mesi precedenti o successivi alla data indice erano circa il 16% della coorte. I pazienti che avevano ricevuto questi farmaci erano in percentuale leggermente maggiore nel gruppo che aveva come farmaco indice ranibizumab (17,6%) rispetto ad aflibercept e bevacizumab (14,4% e 15,5%, rispettivamente). L'utilizzo di anticoagulanti è stato valutato perché questi farmaci possono essere utilizzati nel trattamento della occlusione di vena retinica, ovvero un fattore di rischio conosciuto per lo sviluppo di glaucoma e la cui diagnosi non è stata possibile identificare dai dati amministrativi.

Nella nostra coorte, inoltre, una differenza significativa tra i vari gruppi di pazienti stratificati per farmaco indice è stata osservata anche per quanto riguarda la sospetta

binocularità intesa come utilizzo di 3 iniezioni in meno di 55 giorni o 2 iniezioni in meno di 25 giorni durante il periodo di follow-up (aflibercept: 11,9%; bevacizumab: 9,7%; ranibizumab: 18,4%). In totale, i pazienti presentavano un tempo mediano all'interno della coorte di 346 giorni con un range interquartile compreso tra 183 e 1.041 giorni.

**Tabella 1****Caratteristiche dei pazienti inclusi per la valutazione del rischio di diagnosi di glaucoma**

	Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	Totale	P test*
n	1.749	1.115	3.729	6.593	
Donne, n (%)	1.053 (60,2)	662 (59,4)	2.272 (60,9)	3.987 (60,5)	0,625
Età, media anni (DS)	75,9 (10,7)	72,8 (13,2)	72,7 (12,6)	73,5 (12,3)	<0,001
Anno indice, n (%)					<0,001
2011	0	263 (23,6)	292 (7,8)	555 (8,4)	
2012	0	166 (14,9)	361 (9,7)	527 (8,0)	
2013	21 (1,2)	78 (7,0)	485 (13,0)	584 (8,9)	
2014	133 (7,6)	69 (6,2)	402 (10,8)	604 (9,2)	
2015	244 (14,0)	59 (5,3)	532 (14,3)	835 (12,7)	
2016	418 (23,9)	52 (4,7)	358 (9,6)	828 (12,6)	
2017	351 (20,1)	27 (2,4)	344 (9,2)	722 (11,0)	
2018	290 (16,6)	142 (12,7)	465 (12,5)	897 (13,6)	
2019	242 (13,8)	252 (22,6)	402 (10,8)	896 (13,6)	
2020	50 (2,9)	7 (0,6)	88 (2,4)	145 (2,2)	
Utilizzatori corticosteroidi, n (%)	43 (2,5)	32 (2,9)	119 (3,2)	194 (2,9)	0,323
Utilizzatori anticoagulanti, n (%)	251 (14,4)	173 (15,5)	655 (17,6)	1.079 (16,4)	0,008
<b>Comorbidità</b>					
Stroke, n (%)	31 (1,8)	23 (2,1)	96 (2,6)	150 (2,3)	0,156
Infarto del miocardio, n (%)	33 (1,9)	20 (1,8)	55 (1,5)	108 (1,6)	0,483
Sospetta binocularità, n (%)	209 (11,9)	108 (9,7)	312 (8,4)	629 (9,5)	<0,001
Tempo nella coorte, mediana [IQR]	442 [246-1.148]	253 [183-714]	337 [183-1.097]	346 [183-1.041]	<0,001
Pazienti con esito di diagnosi di glaucoma prima della censura, n (%)	35 (2,0)	66 (5,9)	196 (5,3)	297 (4,5)	<0,001

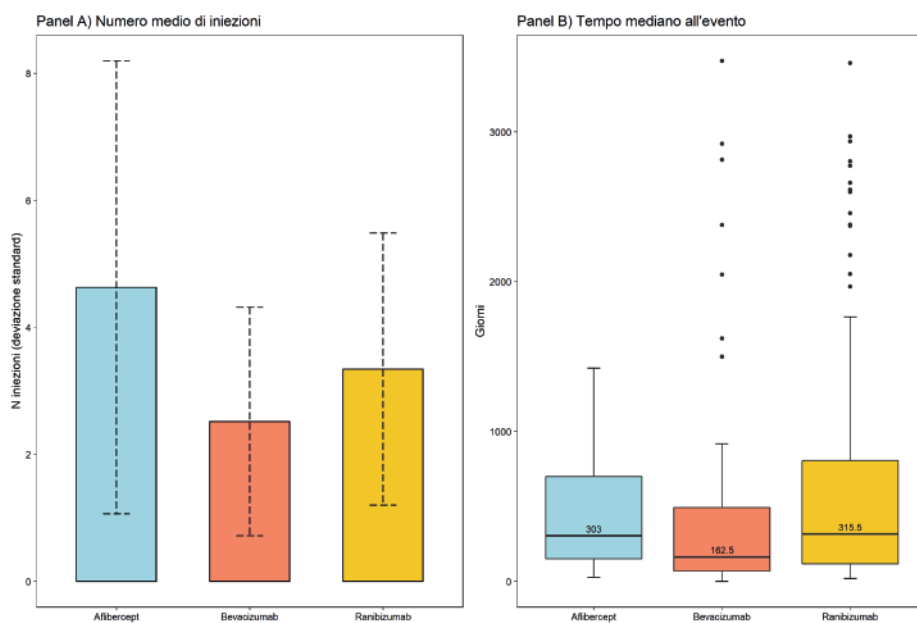
\*X<sup>2</sup> test per variabili categoriche; ANOVA per variabili continue

Un totale di 297 eventi (4,5%) di diagnosi per il glaucoma è stato osservato: 35 eventi (2,0%) nel gruppo con aflibercept, 66 (5,9 %) nel gruppo con bevacizumab e 196 eventi (5,3%) nel gruppo che aveva ricevuto ranibizumab come farmaco indice. L'incidenza di una diagnosi di glaucoma durante il follow-up in pazienti che avevano ricevuto iniezioni intravitreali di anti-VEGF è stata valutata anche in un altro studio condotto dal 2005 al 2013 negli Stati Uniti da Wingard e colleghi attraverso l'analisi di cartelle cliniche. Gli autori riportavano che su 1.078 soggetti inclusi 63 eventi di glaucoma (o ipertensione oculare sostenuta) erano stati identificati - pari quindi al

5,8% della coorte inclusa, una incidenza paragonabile a quella osservata nel nostro studio [14].

Per questi pazienti che incorrevano in una diagnosi di glaucoma durante il follow-up (da prima iniezione di farmaco intravitreale alla data del censoring), è stata poi descritta in **Figura 1**, Pannello A, la media del numero di iniezioni ricevute per farmaco indice (con rispettiva deviazione standard - DS) e nel pannello B invece il tempo mediano all'evento.

**Figura 1**  
**Numero medio di iniezioni (Pannello A) e tempo mediano all'evento (Pannello B) in pazienti che hanno avuto esito di diagnosi di glaucoma stratificati per farmaco indice**



Il numero medio di iniezioni intravitreali in questi pazienti era di 4,2 (DS: 3,5), 2,2 (DS: 1,7) e di 3,1 (DS: 2,1) per coloro che avevano ricevuto come farmaco indice rispettivamente afibercept, bevacizumab o ranibizumab (Pannello A).

In merito a questo, il nostro studio si deve confrontare con il setting in cui è stato condotto e con la corrente pratica clinica di questi pazienti in Italia, dove i farmaci anti-VEGF ad uso intravitreale vengono utilizzati raramente secondo quanto previsto nelle schede tecniche, ma piuttosto al bisogno o in regime *treat and extend*. Un altro studio condotto utilizzando il database amministrativo in Toscana tra il 2012 e il 2016 e che includeva pazienti che avevano ricevuto iniezioni intravitreali di anti-

VEGF (indipendentemente dalla condizione preesistente di diabete), riportava che la percentuale di pazienti che aveva completato le dosi di carico (tre iniezioni) di ranibizumab e aflibercept era del 70,7% e dell'80,9%, rispettivamente. Mentre più del 40% dei pazienti che avevano cominciato bevacizumab avevano ricevuto solo la prima dose [15].

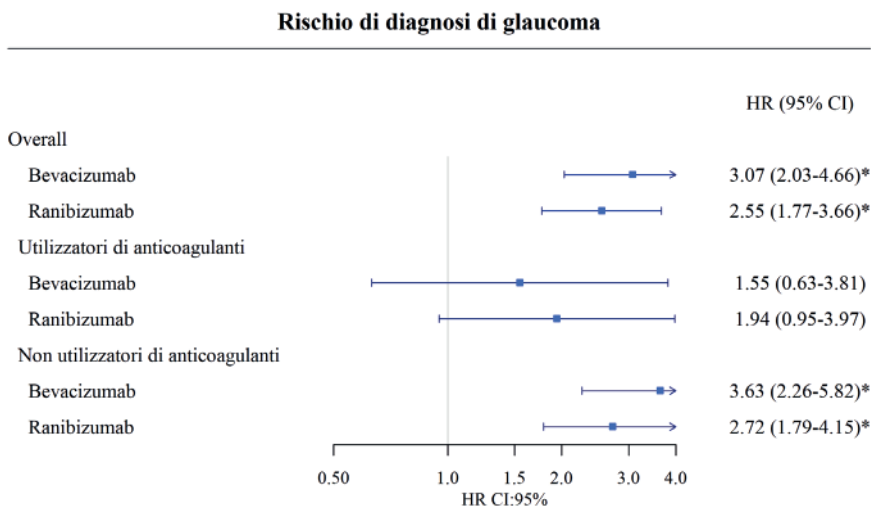
Il tempo mediano che intercorre tra la prima somministrazione del farmaco indice e l'esito di diagnosi per il glaucoma era di 303 giorni [150-699] per i pazienti che avevano ricevuto aflibercept, 163 [70-492] per bevacizumab e 316 [117-805] per ranibizumab. ( $p = 0.02$ ) Da sottolineare anche che in questi pazienti che avevano avuto l'evento non è stata rilevata una differenza significativa nell'utilizzo di anticoagulanti nei sei mesi precedenti e successivi alla data indice. ( $p = 0.50$ )

### Analisi del rischio

Il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma durante il follow-up è stato calcolato e confrontato tra le varie classi di farmaci. I pazienti sono stati analizzati secondo il farmaco indice ricevuto e seguiti fino all'evento o censura. In **Figura 2**, è riportato il rischio di diagnosi di glaucoma (con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%) negli utilizzatori di farmaci anti-VEGF. La misura del rischio è stata aggiustata per covariate quali: genere, età, comorbidità, utilizzo di corticosteroidi e binocularità.

**Figura 2**

**Rischio aggiustato di diagnosi di glaucoma nei nuovi utilizzatori di anti-VEGF con stratificazione per utilizzo di anticoagulanti nei sei mesi precedenti o successivi alla data indice (gruppo di riferimento: aflibercept)**



La Figura 2 mostra che il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma rispetto a aflibercept è significativamente più alto sia in pazienti che avevano ricevuto come farmaco indice ranibizumab (hazard ratio 2,55 IC 1,77-3,66) sia in quelli con bevacizumab (hazard ratio 3,07 IC 2,03-4,66).

L'analisi è stata stratificata sulla base dell'utilizzo di anticoagulanti nei sei mesi prima o dopo la data indice.

Una volta stratificato per l'utilizzo di anticoagulanti, l'aumento del rischio rimane significativo in pazienti non utilizzatori mentre non è significativo negli utilizzatori.

Il rischio ridotto di diagnosi di glaucoma negli utilizzatori di aflibercept rispetto a ranibizumab e bevacizumab osservato in questo studio trova supporto nei risultati di un altro studio osservazionale retrospettivo. Per valutare l'aumento di pressione intraoculare di pazienti che avevano ricevuto aflibercept, bevacizumab e ranibizumab per patologie retiniche (periodo di studio: 2013-2018), lo studio utilizzava i dati del registro *The Fight Retinal Blindness! Registry* che raccoglie informazioni di pazienti affetti da queste patologie da Australia, Nuova Zelanda, Francia e Svizzera.<sup>13</sup>

In un'analisi multivariata, gli autori riportavano un rischio di aumento della pressione intraoculare a 12 e 24 mesi dalla data di iniezione significativamente ridotto in pazienti che avevano ricevuto aflibercept rispetto a ranibizumab e bevacizumab. Gli autori proponevano anche una interpretazione farmacologica al risultato osservato. Come già menzionato nell'introduzione di questa scheda, aflibercept legandosi anche al VEGF-B e al PlGF oltre che al VEGF-A (bersaglio di bevacizumab e ranibizumab), presenta una farmacodinamica diversa rispetto agli altri due farmaci. È noto che i farmaci anti-VEGF possono promuovere fenomeni di resistenza mediante up-regulation di altri fattori di crescita come PlGF (PlGF agisce sull'angiogenesi patologica e sull'infiammazione e non è coinvolto nei processi angiogenici fisiologici). Iniezioni ripetute di ranibizumab e bevacizumab possono indurre quindi una risposta infiammatoria progressiva secondaria all'up-regolazione dei livelli intraoculari di PlGF, che rendono questi occhi più a rischio di innalzamenti della pressione intraoculare legata all'infiammazione rispetto ad aflibercept, che, grazie al suo legame con il PlGF, potrebbe controllare questa up-regulation deleteria.<sup>13</sup> Aflibercept è inoltre dotato di un meccanismo alternativo di blocco del VEGF, ed è in grado di legarsi al VEGF-A con un'affinità maggiore rispetto al ranibizumab e al bevacizumab.

### **Punti di forza e limiti dello studio**

L'utilizzo del database amministrativo della regione Toscana ha permesso, grazie all'ampiezza del periodo di studio (più di dieci anni), l'inclusione di una vasta coorte di

pazienti eleggibili per la valutazione del rischio (più di 6000). Questa coorte di pazienti ha consentito l'osservazione di circa 300 eventi di diagnosi di glaucoma. Infine, per quella che è la nostra conoscenza, questo è il primo studio che stima il rischio di glaucoma tra i tre farmaci utilizzati per il trattamento di pazienti non diabetici con patologie oculari.

È necessario, però, riportare anche alcune limitazioni dello studio. La prima riguarda l'incapacità dei dati amministrativi di individuare la diagnosi associata al farmaco indice. Questo non ha permesso l'esclusione di pazienti che avevano ricevuto il farmaco per una occlusione di vena retinica che è un fattore di rischio per lo sviluppo di glaucoma. Tuttavia, l'utilizzo di proxy quale l'utilizzo di farmaci anticoagulanti nei sei mesi precedenti o successivi alla data indice, ha permesso di avere una idea dell'impatto di questa popolazione sul nostro studio. Mentre nella coorte generale, è stata osservata una percentuale diversa di utilizzatori di anticoagulanti per farmaco indice, questa differenza nell'utilizzo, sebbene più alta, non è stata identificata in pazienti che avevano avuto gli eventi. Infine, l'analisi del rischio per entrambi gli esiti è stata stratificata per questa variabile.

Inoltre, l'informazione sulla lateralità del glaucoma, come anche la lateralità dell'iniezione intravitreale (eccetto che negli ultimi anni di studio) non è disponibile. Questo potrebbe aver portato ad una sovrastima del rischio di diagnosi del glaucoma.

Infine, sebbene sia stata fatta una censorizzazione a 6 mesi dopo l'ultima iniezione ricevuta (stimando che eventi avvenuti oltre quella data non siano eventi legati al farmaco), sarà condotta un'analisi di sensibilità che consideri l'esposizione in maniera "tempo-dipendente".

## **RISPOSTA**

Il nostro studio ha riportato una incidenza di circa il 5% di diagnosi di glaucoma in pazienti non diabetici in trattamento con farmaci anti-VEGF. I pazienti con esito di diagnosi di glaucoma che avevano ricevuto aflibercept come farmaco indice presentavano un numero medio di iniezioni leggermente superiore rispetto a coloro che avevano ricevuto bevacizumab o ranibizumab.

Un aumento significativo del rischio di diagnosi di glaucoma durante il periodo di follow-up è stato osservato per quei pazienti che avevano ricevuto ranibizumab e bevacizumab come farmaco indice rispetto ad aflibercept. Successive analisi di sensibilità saranno condotte (i.e. esposizione tempo dipendente), per verificare la riduzione del rischio di diagnosi di glaucoma che è stata osservata in pazienti non diabetici che ricevono aflibercept.



## Riferimenti bibliografici

1. Eadie, B. D., Etminan, M., Carleton, B. C., Maberley, D. A. & Mikelberg, F. S. Association of Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections With Risk for Glaucoma Surgery. *JAMA Ophthalmol* **135**, 363–368 (2017).
2. Homsy, J. & Daud, A. I. Spectrum of Activity and Mechanism of Action of VEGF/PDGF Inhibitors. *Cancer Control* **14**, 285–294 (2007).
3. Meyer, C. H. & Holz, F. G. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye (Lond)* **25**, 661–672 (2011).
4. Gazzetta Ufficiale. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/04/17/18A02769/sg>.
5. Anonymous. Eylea. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea> (2018).
6. Anonymous. Lucentis. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis> (2018).
7. Ohr, M. & Kaiser, P. K. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis* **3**, 153–161 (2012).
8. MD, B. L. B. and R. K. M. & Specialist, R. IOP and anti-VEGF drugs: What we know so far. <http://www.retina-specialist.com/article/iop-and-antivegf-drugs-what-we-know-so-far>.
9. Principi di appropriatezza anti VEGF IVT.
10. Holz, F. G. *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **99**, 220–226 (2015).
11. Kampougeris, G., Spyropoulos, D. & Mitropoulou, A. Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations. *J Curr Glaucoma Pract* **7**, 19–24 (2013).
12. Glaucoma. *Humanitas* <https://www.humanitas.it/malattie/glaucoma/>.
13. Gabrielle, P.-H. *et al.* Intraocular Pressure Changes and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Use in Various Retinal Diseases: Long-Term Outcomes in Routine Clinical Practice: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina* **4**, 861–870 (2020).
14. Wingard, J. B., Delzell, D. A., Houlihan, N. V., Lin, J. & Gieser, J. P. Incidence of Glaucoma or Ocular Hypertension After Repeated Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections for Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol* **13**, 2563–2572 (2019).
15. Rapporto Farmaci 2017

---

# PATTERN DI UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB IN TOSCANA: RECORD-LINKAGE PROBABILISTICO DI DATABASE AM- MINISTRATIVI NEGLI ANNI 2015-2020

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

Valentina Brilli, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, Università di Firenze e Azienda ospedaliero-universitaria di Careggi

Rosa Gini, ARS Toscana

Ippazio Cosimo Antonazzo, Giampiero Mazzaglia, Università di Milano-Bicocca

## DOMANDA

Qual è stato il pattern di utilizzo del trattamento antidotale a base di idarucizumab negli utilizzatori toscani di dabigatran in termini di frequenza, indicazione d'uso ed esiti clinici?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Dabigatran rappresenta il capostipite degli anticoagulanti orali diretti (DOAC, *direct oral anticoagulants*) approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa più sicura rispetto ai vecchi inibitori della vitamina K epossido riduttasi, come warfarin o acenocumarolo [1].

Idarucizumab è un inattivatore specifico di dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con questo anticoagulante orale, nei casi in cui si renda necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti. In particolare, la somministrazione di idarucizumab è indicata negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti, e nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

Da un punto di vista farmacologico, idarucizumab è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab, *fragments antigen-binding*) che si lega a dabigatran con elevata affinità, neutralizzandone l'effetto anticoagulante [2].

Nel 2015 idarucizumab è stato approvato in Europa per trattare pazienti adulti esposti a dabigatran, e la sua somministrazione è limitata esclusivamente all'ambiente ospedaliero. Come riportato in scheda tecnica, la dose raccomandata è di 5 g, costituiti dalla somministrazione di due fiale da 2,5 g/50 ml ciascuna. La somministrazione di una seconda dose di 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante, ovvero se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza o procedura d'urgenza.

Sebbene idarucizumab non sia più soggetto a monitoraggio addizionale a livello Europeo, il suo potenziale effetto tromboembolico è ancora in fase di approfondimento sia a livello nazionale che internazionale [2].

Infatti, recenti revisioni sistematiche e meta-analisi hanno mostrato che si sono verificati eventi tromboembolici nel 5,5% dei soggetti trattati per raggiungere l'emostasi [3].

Il rischio di morte dopo un grave sanguinamento correlato a DOAC rimane significativo nonostante un alto tasso di emostasi efficace ottenuto con i trattamenti antidotali [4]. La relazione di causalità del rischio tromboembolico associato all'utilizzo di antidoti quali idarucizumab resta ancora da stabilire tramite studi osservazionali *ad hoc* che prendano in considerazione anche un gruppo di controllo.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo estratto dal database integrato dell'ARS Toscana tutte le somministrazioni di idarucizumab e tutte le erogazioni di dabigatran dal 2015 al 2020. Abbiamo attribuito a ogni erogazione di dabigatran la durata corrispondente al numero di defined daily doses (DDD, una misura standard di dosaggio dei farmaci definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità). Abbiamo calcolato l'incidenza d'uso di idarucizumab dividendo il numero di somministrazioni per gli anni-persona di esposizione a dabigatran. L'incidenza osservata tra il 2015 e il 2020 è stata di 5,1 casi per 1.000 anni-persona di esposizione a dabigatran (**Tabella 1**). Essa è cresciuta dal 3,5 del 2016 al 6,5 del 2019, con un aumento non statisticamente significativo, scendendo a un'incidenza di 5,9 nel 2020. La relazione lineare positiva tra esposizione a dabigatran e utilizzo di idarucizumab è rimasta sostanzialmente costante fino al 2019. L'inversione di questa relazione osservata per il 2020, potrebbe dipendere dalle restrizioni imposte per il contenimento della pandemia da SARS-CoV-2.

**Tabella 1**

**Tasso di incidenza di somministrazioni di idarucizumab per 1.000 anni-persona (anni 2015-2020)**

Anni	Casi	Anni-persona	Tasso di incidenza
2015	0	4.360	0,0 (0,0-0,8)
2016	21	5.975	3,5 (2,2-5,4)
2017	35	7.436	4,7 (3,3-6,5)
2018	56	9.181	6,1 (4,6-7,9)
2019	68	10.439	6,5 (5,1-8,3)
2020	69	11.744	5,9 (4,6-7,4)
<b>Totale</b>	<b>249</b>	<b>49.134</b>	<b>5,1 (4,5-5,7)</b>

Poiché il farmaco è somministrato durante un accesso al pronto soccorso, oppure durante un ricovero, al momento dell'invio dell'antidoto la farmacia ospedaliera registra la data e il reparto di destinazione, ma non l'identificativo del paziente. Per caratterizzare i pazienti esposti abbiamo pertanto individuato, per ciascuna somministrazione di idarucizumab in reparto ospedaliero, quali pazienti trattati con dabigatran

erano ricoverati in tale reparto in quel giorno, e, per ciascuna somministrazione di idarucizumab in pronto soccorso, quali pazienti trattati con dabigatran avevano avuto un accesso al pronto soccorso in quel giorno. Per massimizzare la sensibilità, tra il giorno di somministrazione e quello di ricovero/accesso in pronto soccorso è stato consentito uno scarto di un giorno.

Complessivamente sono state identificate 249 somministrazioni e, di queste, 230 (92,4%) sono state associate ad almeno un paziente utilizzatore di dabigatran. Ogni somministrazione era associata ad un numero mediano di 8 ricoveri e/o accessi al pronto soccorso (range interquartile: 3-14).

Due valutatori hanno effettuato una selezione dei pazienti in più fasi considerando tutti i dati amministrativi disponibili ottenuti tramite record-linkage. I criteri gerarchici utilizzati per abbinare ogni somministrazione di idarucizumab a un singolo paziente sono stati: 1) data di inizio di dabigatran, escludendo i pazienti che hanno iniziato a usare il farmaco dopo la somministrazione di idarucizumab; 2) esito clinico dell'accesso al pronto soccorso, definito come dimissione, ricovero, trasferimento in altro ospedale, decesso, rifiuto del ricovero, dimissione volontaria dal pronto soccorso, invio a struttura ambulatoriale. Sono stati esclusi tutti i pazienti dimessi, coloro che hanno rifiutato il ricovero o hanno firmato la dimissione volontaria dal pronto soccorso e quelli che sono stati inviati a una struttura ambulatoriale; 3) diagnosi, escludendo i pazienti con codici diagnostici primari e secondari non conformi alle indicazioni terapeutiche di idarucizumab; 4) procedure intraospedaliere, escludendo i pazienti con codici procedura non compatibili con il contesto clinico associato all'utilizzo di idarucizumab. Ogni associazione tra somministrazioni di idarucizumab e accessi in pronto soccorso/ricovero è stata classificata come: probabile (indicazione compatibile secondo codici, procedure, testo libero e/o eventuale ricovero dopo pronto soccorso); possibile (indicazione compatibile secondo codici, procedure e/o testo libero); incompatibile (indicazione non compatibile secondo codici, procedure e/o testo libero); non valutabile (informazioni insufficienti). Nel caso in cui più pazienti si agganciavano alla stessa somministrazione con pari livello di associazione, è stata effettuata una valutazione qualitativa per identificare il paziente il cui ricovero o accesso era maggiormente associabile alla somministrazione di idarucizumab.

Al termine della revisione, 158 (69,0%) somministrazioni sono state associate ad accessi con un giudizio "probabile" o "possibile". Di queste, 103 (44,9%) presentavano un'associazione "probabile" mentre 55 (24,0%) un'associazione "possibile". In quest'ultimo gruppo, poiché una somministrazione di idarucizumab si agganciava a due diverse registrazioni, abbiamo deciso di non conteggiarla.

Gli accessi sono riferiti a 126 soggetti: 109 (86,5%) con una somministrazione, 11 (8,7%) con 2 somministrazioni, 5 (4,0%) con 3 somministrazioni, e 1 (0,8%) con quattro. In **Tabella 2** sono descritte le caratteristiche di tali soggetti e la proporzione

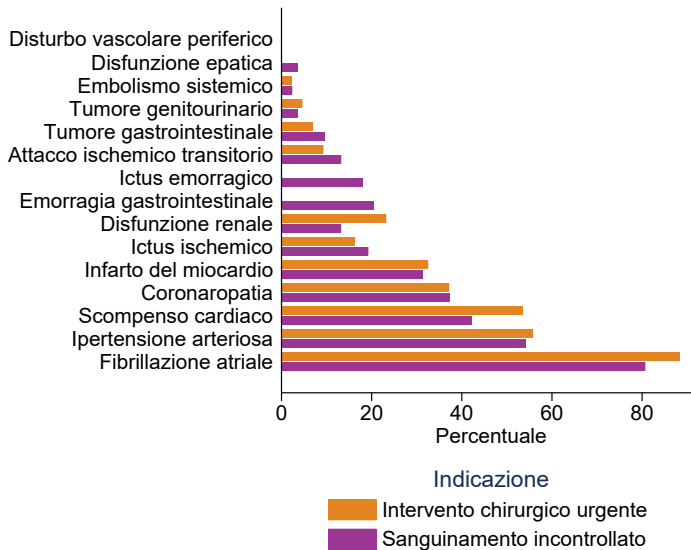
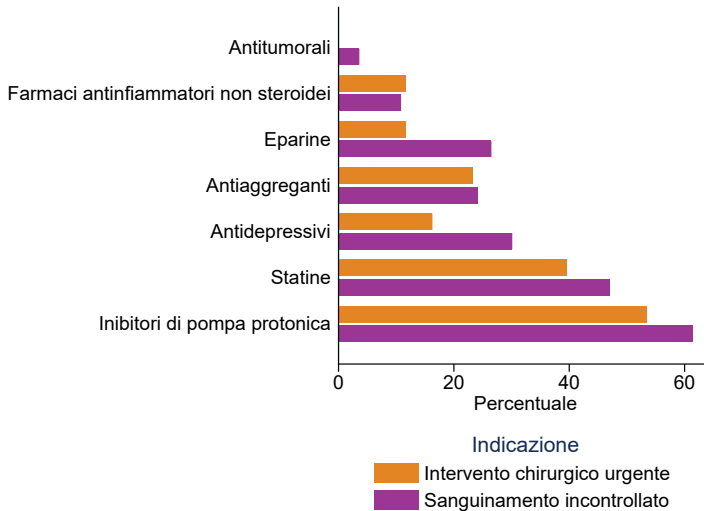
di decessi avvenuti entro 30 giorni dal ricorso a idarucizumab. La maggior parte degli utilizzatori di idarucizumab sono soggetti di sesso maschile (62,7%), con una età media di 79,1 anni. L'utilizzo di idarucizumab ha un trend età-correlato, raggiungendo il suo massimo in soggetti di età compresa tra i 75-84 anni. Questo risultato può essere spiegato dalla più alta incidenza [5] e prevalenza [6] di fibrillazione atriale in età avanzata, cui segue la maggior prescrizione di dabigatran. Dei 126 soggetti identificati, 43 (34,1%) hanno utilizzato idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza, mentre i restanti 83 (65,9%) hanno utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato. Complessivamente, il decesso entro 30 giorni è avvenuto in 29 soggetti (23,0%), con una maggior frequenza (N = 21, 25,3%) nei soggetti che hanno fatto ricorso a idarucizumab per sanguinamento incontrollato.

**Tabella 2**
**Caratteristiche e mortalità a 30 giorni dei pazienti che hanno ricevuto idarucizumab in Toscana (anni 2016-2020)**

	Indicazione		Totale [N=126]	
	Intervento chirurgico di urgenza [N=43]	Sanguinamento incontrollato [N=83]		
Sesso	Maschi	25 (58,1)	54 (65,1)	79 (62,7)
	Femmine	18 (41,9)	29 (34,9)	47 (37,3)
Età media, anni		77,3	80,0	79,1
Classe di età	45-54	3 (7,0)	-	3 (2,4)
	55-64	1 (2,3)	4 (4,8)	5 (4,0)
	65-74	8 (18,6)	17 (20,5)	25 (19,8)
	75-84	20 (46,5)	36 (43,4)	56 (44,4)
	85+	11 (25,6)	26 (31,3)	37 (29,4)
Anno	2016	3 (7,0)	3 (3,6)	6 (4,8)
	2017	3 (7,0)	12 (14,5)	15 (11,9)
	2018	11 (25,6)	14 (16,9)	25 (19,8)
	2019	10 (23,3)	32 (38,6)	42 (33,3)
	2020	16 (37,2)	22 (26,5)	38 (30,2)
<b>Decesso entro 30 giorni</b>		8 (18,6)	21 (25,3)	29 (23,0)

Come atteso, tra le principali comorbidità presenti nei soggetti che hanno ricevuto idarucizumab (**Figura 1**) troviamo la fibrillazione atriale (N = 105, 83,3%), seguita dalla ipertensione arteriosa (N = 69, 54,8%) e dall'insufficienza cardiaca (N = 58, 46,0%).

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici concomitanti osservati nell'anno precedente l'uso di idarucizumab (**Figura 2**), gli inibitori di pompa protonica (N = 74, 58,7%) rappresentano i farmaci più riportati nel nostro campione, seguiti dalle statine (N = 56, 44,4%) e dagli antidepressivi (N = 32, 25,4%).

**Figura 1****Principali comorbidità nei pazienti che hanno ricevuto idarucizumab in Toscana (anni 2016-2020)****Figura 2****Principali trattamenti farmacologici concomitanti nei pazienti che hanno ricevuto idarucizumab in Toscana (anni 2016-2020)**

Questi dati, aggiornamento dell'analisi pilota da noi condotta e pubblicata nel Rapporto sui Farmaci in Toscana del 2019 [7, 8], hanno ulteriormente migliorato la

nostra capacità di tracciare l'utilizzo intra-ospedaliero di idarucizumab, consentendoci un monitoraggio più specifico di questo antidoto in termini di pattern prescrittivo e profilo di rischio potenzialmente associato a eventi trombo-embolici.

Questi dati non permettono di trarre alcuna conclusione sul profilo beneficio-rischio di idarucizumab. Tuttavia, la capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera permette il monitoraggio post-marketing sulla sua sicurezza nella pratica clinica, ponendo le basi per progettare studi osservazionali che prendano in considerazione anche un gruppo di controllo.

## **RISPOSTA**

Tra il 2015 e il 2020, nel database della Regione Toscana sono state registrate 249 somministrazioni di idarucizumab, corrispondenti a un'incidenza d'uso di 5,1 casi per 1.000 anni-persona di esposizione a dabigatran.

È stato identificato un campione di 126 pazienti trattati con idarucizumab. L'età media è risultata di 79 anni, e l'indicazione è stata nella maggioranza dei casi (N = 83, 65,9%) un sanguinamento incontrollato, mentre negli altri (N = 43, 34,1%) è stato un intervento chirurgico d'urgenza. Il campione presentava un'alta comorbidità. In questo campione, 29 (23,0%) soggetti sono deceduti entro trenta giorni dall'utilizzo di idarucizumab.

## **Riferimenti bibliografici**

1. European Medicines Agency (SPC dabigatran): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf).
2. European Medicines Agency (SPC idarucizumab): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf).
3. Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J, Caldeira D. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:291-296.
4. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Vargas-Castrillón E. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jun 22;77(24):2987-3001.
5. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47.
7. Utilizzo di idarucizumab. Capitolo in: Rapporto sui farmaci in Toscana 2019. Collana dei Documenti ARS Toscana, dicembre 2019. ISSN 1970-3244 (stampa) - ISSN 1970-3252 (on-line).
8. Lombardi N, Brilli V, Crescioli G, Bettiol A, Ippazio CA, Mazzaglia G, Fumagalli S, Mannaioni G, Vannacci A, Gini R. Patterns and trends of idarucizumab use in an Italian region: a probabilistic record-linkage approach in a real-life setting. *European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement\_2, November 2020, ehaa946.3364.*

---

# TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP TRA IL 2019 E IL 2021 IN TOSCANA E CONSUMO DI TRIPTANI

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

## DOMANDA

Quanti pazienti hanno iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Il loro consumo di triptani è cambiato dopo l'inizio della terapia?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

L'emicrania è una forma di cefalea primaria di carattere fortemente invalidante. Infatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità la classifica tra le prime cinque malattie per anni vissuti con disabilità nella fascia d'età 15-49 anni, ovvero il periodo della vita più intenso dal punto di vista lavorativo, di formazione professionale e di impegni familiari e relazionali [1].

L'emicrania è un disordine neurovascolare caratterizzato da dolore moderato/severo, pulsante, spesso unilaterale alla testa, accompagnato da una serie di sintomi (e.g., nausea, vomito, fotofobia, fonofobia) che può durare dalle 4 alle 72 ore. La frequenza d'insorgenza dell'emicrania può essere estremamente variabile da individuo a individuo. Può manifestarsi in maniera episodica o addirittura cronica (i.e.  $\geq 15$  giorni al mese [di cui  $\geq 8$  con caratteristiche emicraniche] per  $\geq 3$  mesi consecutivi) [2]. La patologia emicranica colpisce nettamente più spesso il sesso femminile con un rapporto femmine/maschi pari a 3:1 [3]. Secondo le stime del *National Health Interview Survey*, in epoca prepuberale, maschi e femmine ne sono colpiti allo stesso modo, ma, dopo il menarca, la prevalenza nelle femmine diviene maggiore rispetto ai maschi, raggiungendo il suo picco nella quarta e quinta decade di vita [4].

La terapia farmacologica dell'attacco acuto di emicrania si basa su farmaci analgesici non specifici per il trattamento acuto dell'emicrania (e.g., paracetamolo, farmaci antiinfiammatori non steroidei), e farmaci specifici [5]. Tra questi ultimi, i triptani rappresentano i farmaci più largamente utilizzati e gli unici a poter essere dispensati a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per tale indicazione. Qualora la terapia farmacologica per gli attacchi acuti dell'emicrania non risulti efficace o sufficiente (considerando il numero degli attacchi mensili e/o la loro intensità), si può ricorrere



all'utilizzo di farmaci ad azione preventiva (e.g., beta-bloccanti, antidepressivi, antiepilettici) per ridurre la frequenza e/o l'intensità degli attacchi di emicrania [5].

Negli ultimi anni, sono stati ammessi alla rimborsabilità da parte del SSN nuovi principi attivi dotati di attività preventiva appartenenti alla classe degli anticorpi monoclonali (mAb) *anti-calcitonin gene-related peptide* (CGRP): erenumab, galcanezumab e fremanezumab. I mAb anti-CGRP rappresentano terapie innovative che agiscono bloccando specificatamente il neuropeptide infiammatorio CGRP (o il suo recettore) responsabile della vasodilatazione arteriolare e della sensibilizzazione dei nocicettori alla base della patologia emicranica. Gli studi registrativi hanno dimostrato un rapporto rischio/beneficio favorevole rispetto all'utilizzo di questi farmaci [6], dimostrando una riduzione significativa sia del numero di giorni di cefalea nei pazienti affetti da emicrania cronica (circa -2 giorni rispetto al placebo) sia dell'utilizzo di farmaci antiemicranici dopo l'inizio della terapia [2, 7]. In Italia, i mAb anti-CGRP sono attualmente prescritti e dispensati a carico del SSN per la profilassi dell'emicrania in pazienti adulti con almeno 8 episodi di emicrania disabilitante al mese negli ultimi 3 mesi e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania tra cui beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici e tossina botulinica (quest'ultima solo nei pazienti con emicrania cronica) [8–10] [11].

Considerando la recente introduzione sul mercato dei mAb anti-CGRP e la limitata disponibilità di evidenze provenienti dalla pratica clinica reale, questo studio mira a quantificare il numero di utilizzatori di mAb anti-CGRP (i.e., erenumab, fremanezumab, galcanezumab) in Toscana, descriverne le modalità di utilizzo e il consumo di triptani prima e dopo l'inizio della terapia con anti-CGRP.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

È stato effettuato uno studio osservazionale, descrittivo di farmacoutilizzazione utilizzando la banca dati amministrativa dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana in cui sono registrate le informazioni relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del SSN a favore di ciascun soggetto assistito da un medico di medicina generale in Toscana. Tali informazioni vengono registrate in archivi diversi e sono agganciabili tra loro grazie ad un identificativo anonimo unico regionale attribuito a ciascun assistito. In particolare, ai fini della realizzazione di questo studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera e del pronto soccorso, al registro delle esenzioni dal ticket e agli archivi dell'assistenza farmaceutica diretta (FED) e territoriale (SPF).

Sono stati individuati i nuovi utilizzatori (naïve al trattamento) di mAb anti-CGRP tra il 1° Gennaio 2019 e il 31 marzo 2021 definiti come i soggetti con almeno una dispensazione di un qualsiasi mAb anti-CGRP (i.e. erenumab, fremanezumab e galcanezumab) (codice ATC N02CD\*, N02CX\*) nel periodo di osservazione dello studio e nessuna nel passato. Sono state identificate tre coorti distinte per ciascuno dei tre anti-CGRP disponibili in commercio. La prima dispensazione di mAb anti-CGRP è stata considerata come data indice.

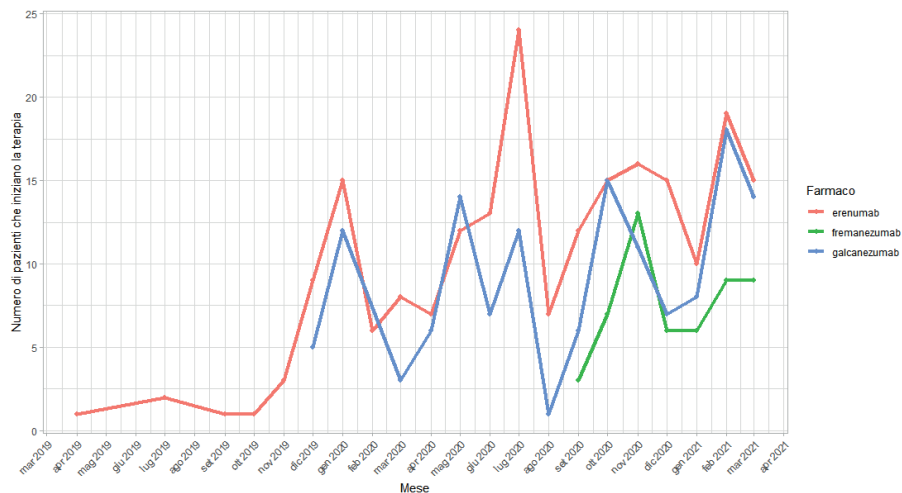
Come riportato in **Tabella 1**, i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP identificati nel periodo di osservazione sono stati 403 con un rapporto femmine/maschi di circa 3:1 (in linea con la prevalenza dell'emicrania). L'età media misurata in corrispondenza della prima di dispensazione è risultata essere 51 nei maschi e 49 nelle femmine. La distribuzione dei nuovi utilizzatori di anti-CGRP per fasce d'età mostra come il maggior numero di soggetti trattati si concentri nella fascia d'età 40-64 anni (maschi: 64%; femmine: 75%) ed una quota non trascurabile nei pazienti di età  $\geq 65$  anni (maschi: 15%; femmine: 8%). In accordo con l'ordine cronologico di autorizzazione al commercio di ciascuno dei tre mAb anti-CGRP, il farmaco più frequentemente utilizzato come prima dispensazione nei nuovi utilizzatori è stato l'erenumab (51%) seguito da galcanezumab (35%) e fremanezumab (13%). Inoltre, il numero di nuovi utilizzatori per mese (**Figura 1**), ha mostrato un forte aumento di pazienti che hanno iniziato il trattamento con questi farmaci dal 2019 (N=22) al 2020 (N=273). Tale trend si è confermato anche nel 2021 in cui ben 108 soggetti hanno iniziato il trattamento con un mAb anti-CGRP tra gennaio e marzo 2021.

**Tabella 1**  
**Nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP per genere, fascia d'età, principio attivo e anno di inizio trattamento in Toscana (aprile 2019-marzo 2021)**

	Maschi	Femmine	Totale
Numero totale	89	314	403
Età media ( $\pm$ ds)	51,0 ( $\pm$ 13,6)	49,0 ( $\pm$ 11,2)	50,0 ( $\pm$ 11,8)
18-39, n (%)	19 (21,3)	53 (16,9)	72 (17,9)
40-64, n (%)	57 (64)	237 (75,5)	294 (73)
$\geq 65$ anni, n (%)	13 (14,6)	24 (7,6)	37 (9,2)
Primo mAb anti-CGRP, n (%)*			
Erenumab	43 (48,3)	168 (53,5)	211 (52,4)
Galcanezumab	33 (37,1)	106 (33,8)	139 (34,5)
Fremanezumab	13 (14,6)	40 (12,7)	53 (13,2)
<b>Anno prescrizione</b>			
2019	2 (2,2)	20 (6,4)	22 (5,5)
2020	67 (75,3)	206 (65,6)	273 (67,7)
2021	20 (22,5)	88 (28)	108 (26,8)

\*Nuovi utilizzatori identificati tra aprile 2019 e marzo 2021

**Figura 1**  
**Nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana (aprile 2019 - marzo 2021)\***



\*La linea tratteggiata verticale indica la data di negoziazione del prezzo di rimborso da parte del SSN e passaggio dalla fascia di rimborsabilità "C non negoziato" ad "A" (22/07/2020). L'autorizzazione all'immissione commercio (AIC) è stata concessa il 13/12/2018 per l'erenumab, il 21/03/2019 per galcanezumab e il 15/06/2019 per il fremanezumab [12].

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei nuovi utilizzatori di anti-CGRP sono state descritte in base al primo farmaco anti-CGRP ricevuto (**Tabella 2**). La distribuzione dei nuovi utilizzatori per fasce d'età ha mostrato che l'erenumab è stato il farmaco più frequentemente iniziato nella fascia d'età 40-64 anni (54%). Tra i soggetti con  $\geq 65$  anni, invece, è stato il fremanezumab quello più frequentemente utilizzato (49%) in accordo alla disponibilità di dati su efficacia e sicurezza provenienti dagli studi clinici pre-registrativi che solo nel caso del fremanezumab hanno incluso anche soggetti ultrasessantacinquenni [7,13].

Considerando lo schema posologico di questi farmaci [12] che per l'erenumab prevede una somministrazione ogni 28 giorni (13 somministrazioni annuali), per galcanezumab una ogni 30 giorni (dose di carico iniziale doppia, 13 somministrazioni annuali) e fremanezumab ogni 30 giorni (12 somministrazioni annuali) oppure una volta ogni tre mesi (4 somministrazioni annuali), per ognuna delle tre coorti di utilizzatori di anti-CGRP è stata calcolata la media sia delle dispensazioni sia delle unità posologiche (i.e. penne o siringhe) di anti-CGRP in ciascuno dei quattro trimestri successivi alla prima dispensazione nei soggetti ancora nella coorte di studio rispettivamente a 3, 6, 9 e 12 mesi. Da questa analisi è emerso che nella coorte dei soggetti trattati con erenumab la media delle dispensazioni di anti-CGRP presentava valori più alti rispetto agli altri due gruppi di nuovi utilizzatori che avevano iniziato il trattamento con galcanezumab e fremanezumab, in particolare a 9 mesi (erenumab=9,5 dispensazioni;

galcanezumab=7,1; fremanezumab=5,3) e 12 mesi (erenumab=13; galcanezumab=9.8) di follow up. Tali risultati appaiono essere riconducibili ai diversi schemi posologici e formulazioni disponibili per i farmaci in studio piuttosto che a reali differenze in termini di aderenza e/o persistenza alla terapia per cui saranno necessarie analisi ad hoc per ciascuno dei farmaci in questione.

Circa la metà dei nuovi utilizzatori in ciascuna delle tre coorti aveva almeno due dispensazioni di triptani nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con un mAb anti-CGRP. Tale osservazione trova riscontro in un lavoro pubblicato da Tepper e colleghi [14] in cui, utilizzando i dati di una banca dati elettronica americana, era stato osservato che il 56% dei pazienti che iniziano la terapia con erenumab aveva ricevuto almeno una dispensazione di triptani nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con l'anticorpo. Il restante 40% dei nuovi utilizzatori di anti-CGRP che in questo studio non presentava alcuna erogazione di triptani a carico dell'SSN nei sei mesi antecedenti alla terapia con un mAb anti-CGRP è probabile che utilizzasse altri farmaci per il trattamento degli attacchi acuti, come FANS, paracetamolo ed analgesici in combinazione che tuttavia, non essendo rimborsati dal SSN, non sono tracciati nella banca dati dell'ARS.

Circa i farmaci preventivi utilizzati prima di iniziare la terapia con un mAb anti-CGRP, è importante sottolineare che i risultati ottenuti in questa analisi rappresentano una sostanziale sottostima del reale utilizzo. Infatti, le banche dati amministrative non catturano i farmaci non rimborsati dal SSN e non sono in grado di agganciare i farmaci consumati in regime di ricovero al paziente che li ha utilizzati. Nel caso specifico di questa analisi, è verosimile che alcuni dei farmaci preventivi utilizzati precedentemente all'inizio della terapia con mAb anti-CGRP siano stati acquistati privatamente perchè non rimborsati per questa indicazione (e.g. lisinopril) e/o perchè a basso costo (e.g. metoprololo), oppure che siano stati utilizzati in regime di ricovero. Quest'ultimo è certamente il caso della tossina botulinica che nella quasi totalità dei casi è utilizzata in regime di day hospital. Secondo il Cruscotto Direzionale della regione Toscana il 99,7% della spesa per la tossina botulinica riguarda l'utilizzo interno agli ospedali [15]. Per questi motivi, i pazienti per cui è stato possibile identificare almeno 3 classi di farmaci per la profilassi dell'emigrania prima dell'inizio dell'anti-CGRP sono risultati essere solo l'1,7% (N=7), diversamente da quanto richiesto dai criteri di accesso alla rimborsabilità stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Dalla presente analisi, inoltre, emerge che tra i farmaci preventivi catturati dalla fonte di dati utilizzata, gli antiepilettici (e.g. acido valproico, topiramato) sono stati i più frequentemente utilizzati (30.8%), in linea con quanto riportato in letteratura (16). Infine, l'analisi delle condizioni cliniche ha mostrato che circa la metà degli utilizzatori di anti-CGRP era affetta da ipertensione.

**Tabella 2**
**Caratteristiche demografiche e cliniche<sup>1</sup> dei nuovi utilizzatori di erenumab, galcanezumab e fremanezumab in Toscana (aprile 2019 - marzo 2021) e numero medio di dispensazioni di mAb anti-CGRP ricevuta a 3, 6, 9 e 12 mesi**

Utilizzatori mAbs anti-CGRP, n	Erenumab N=211	Galcanezumab N=139	Fremanezumab N=53	Tot N=403
<b>Femmine, n (%)</b>	168 (79,6)	106 (76,3)	40 (75,5)	316 (78)
<b>Età media</b>	48,5	48,7	54,9	49,4
18-39	38 (18,0)	26 (18,7)	8 (15,1)	72 (17,9)
40-64	159 (75,4)	108 (77,7)	27 (50,9)	294 (73,0)
≥ 65 anni	14 (6,6)	5 (3,6)	18 (34,0)	37 (9,2)
<b>Utilizzo di triptani nei 6 mesi precedenti</b>				
Nessun triptano	92 (43,6)	58 (41,7)	25 (47,2)	175 (43,4)
1 dispensazione	13 (6,2)	2 (1,4)	1 (1,9)	16 (4,0)
≥2 dispensazioni	106 (50,2)	79 (56,8)	27 (50,9)	212 (52,6)
<b>Farmaci preventivi utilizzati nei 6 mesi precedenti<sup>2</sup>, n (%):</b>				
tossina botulinica	20 (14,4)	32 (15,2)	2 (3,8)	54 (13,4)
beta-bloccanti	22 (10,4)	17 (12,2)	6 (11,3)	45 (11,2)
antiepilettici	67 (31,8)	43(30,9)	14 (26,4)	124 (30,8)
antidepressivi triciclici	28 (13,3)	16 (11,5)	10 (18,9)	54 (13,4)
SSRI e SNRI	50 (23,7)	37 (26,6)	12 (22,6)	99 (24,6)
inibitori dell'angiotensina	14 (6,6)	7 (5,0)	8 (15,1)	29 (7,2)
≤2 classi diverse di farmaci preventivi	137 (98,6)	207 (98,1)	52 (98,1)	396 (98,3)
≥3 classi diverse di farmaci preventivi	2 (1,4)	4 (1,9)	1 (1,9)	7 (1,7)
<b>Farmacoterapie concomitanti e comorbidità, n (%)</b>				
utilizzatori di antidepressivi <sup>3</sup>	79 (37,4)	55 (39,6)	19 (35,8)	153 (38,0)
utilizzatori di antipsicotici	9 (4,3)	4 (2,9)	2 (3,8)	15 (3,7)
utilizzatori di antiepilettici <sup>3</sup>	80 (37,9)	50 (36)	15 (28,3)	145 (36)
diabete mellito	7 (3,3)	4 (2,9)	3 (5,7)	14 (3,5)
ipertensione arteriosa <sup>3</sup>	109 (51,7)	66 (47,5)	27 (50,9)	202 (50,1)
malattie cardiovascolari	7 (3,3)	0	2 (3,8)	9 (2,2)
<b>Utilizzatori ancora nello studio, n (%)</b>				
3 mesi	211 (100)	139 (100)	53 (100)	403 (100)
6 mesi	167 (79,1)	99 (71,2)	29 (54,7)	295 (73,2)
9 mesi	121 (57,3)	66 (47,5)	3 (5,7)	190 (47,1)
12 mesi	77 (36,5)	47 (33,8)	0 (0)	124 (30,8)
<b>Dispensazioni nei pazienti ancora nello studio, media</b>				
3 mesi	3,1	2,8	2,2	2,7
6 mesi	6,1	5	4,1	5,1
9 mesi	9,5	7,1	5,3	7,3
12 mesi	13	9,8	-- <sup>4</sup>	7,6
<b>Unità posologiche dispensate nei pazienti ancora nello studio, media</b>				
3 mesi	2,9	2,6	2,2	2,5
6 mesi	6,1	5,0	4,3	5,1
9 mesi	9,5	7,2	5,3	7,3
12 mesi	13,1	9,9	-- <sup>4</sup>	11,5

<sup>1</sup>misurati nei 6 mesi precedenti l'ingresso nella coorte,

<sup>2</sup>alcuni dei farmaci considerati potrebbero non essere stati utilizzati per la prevenzione dell'emicrania (indicazione d'uso non nota),

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

<sup>4</sup>nessuno dei soggetti trattati con fremanezumab presentava follow up completo a 12 mesi.

Tabella 3

Confronto del consumo medio mensile di triptani osservato nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con anti-CGRP rispetto al consumo osservato nei 3, 6, 9, 12 mesi successivi.

	Media unità posologiche/mese dispensate								
	6 mesi pre- (rif.)	Periodo post-			Periodo post-			Periodo post-	
		0-3 mesi post	p-value	3-6 mesi post	p- value	6-9 mesi post	p-value	9-12 mesi	p-value
<b>Totale</b>	<b>14,5</b> (n=212)	<b>9,5</b> (n=212)	<0.001	<b>9,5</b> (n=155)	<0.001	<b>9,4</b> (N=100)	<0.001	<b>10,8</b> (N=70)	<0.001
<b>Principio attivo</b>									
Galcanezumab	<b>15,8</b> (N=79)	<b>10,3</b> (N=79)	<0.001	<b>11,7</b> (N=55)	<0.001	<b>12,4</b> (N=37)	<0.001	<b>13,6</b> (N=29)	<0.001
Erenumab	<b>13,9</b> (N=106)	<b>9,2</b> (N=106)	<0,05	<b>8,1</b> (N=88)	<0.001	<b>7,5</b> (N=62)	<0.001	<b>8,9</b> (N=41)	<0,05
Fremanezumab	<b>13</b> (N=13)	<b>7,3</b> (N=27)	<0.01	<b>10</b> (N=12)	>0,05	<b>12</b> (N=1)			
<b>Genere</b>									
Femmine	<b>13,8</b> (N=163)	<b>8,8</b> (N=163)	<0.001	<b>8,5</b> (N=119)	<0.001	<b>7,8</b> (N=77)	<0.001	<b>9,2</b> (N=53)	<0,01
Maschi	<b>16,7</b> (N=49)	<b>11,9</b> (N=49)	<0,05	<b>13,1</b> (N=36)	<0,01	<b>14,5</b> (N=23)	<0,01	<b>15,9</b> (N=17)	<0,05
<b>Fasce d'età</b>									
18-39	<b>14,2</b> (N=33)	<b>10,7</b> (N=33)	<0,05	<b>8,2</b> (N=26)	<0,01	<b>5,8</b> (N=16)	<0,05	<b>6</b> (N=11)	<0,01
40-64	<b>14,6</b> (N=164)	<b>9,5</b> (N=164)	<0,001	<b>10</b> (N=120)	<0,001	<b>10,2</b> (N=80)	<0,001	<b>11,9</b> (N=58)	<0,01
≥ 65 anni	<b>13,9</b> (N=15)	<b>7,6</b> (N=15)	<0,01	<b>8,3</b> (N=9)	<0,05	<b>8,3</b> (N=4)	>0,05	<b>0<sup>1</sup></b> (N=1)	

<sup>1</sup> nessuno dei soggetti trattati con fremanezumab presentava follow up completo a 12 mesi.

Infine, in ciascuna delle tre sotto-coorti di nuovi utilizzatori con  $\geq 2$  dispensazioni di triptani nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con anti-CGRP è stato misurato il consumo medio mensile di triptani nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con anti-CGRP e durante l'anno successivo, rispettivamente negli intervalli di tempo 0-3 mesi, 3-6 mesi, 6-9 mesi e 9-12 mesi (Tabella 3). Il valore di consumo medio mensile calcolato nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con anti-CGRP è stato utilizzato come riferimento. La significatività statistica della differenza del consumo medio mensile di triptani osservato prima dell'inizio della terapia con mAb anti-CGRP (i.e. riferimento) e in ciascuno degli intervalli di tempo successivi considerati è stata stabilita attraverso il test di Wilcoxon per dati appaiati. In generale, i risultati di questa analisi evidenziano una riduzione significativa del consumo di triptani rispetto al periodo precedente l'inizio della terapia anti-CGRP in tutti gli intervalli di tempo

considerati (consumo medio mensile nei 6 mesi precedenti=14,5 unità posologiche; 0-3 mesi post-=9,5; 3-6 mesi post-=9,5; 6-9 mesi post-=9,4; 9-12 mesi post-= 10,8 unità posologiche). Tale riduzione è risultata essere statisticamente significativa anche quando la coorte di nuovi utilizzatori è stata stratificata per principio attivo, genere e fasce d'età. Queste osservazioni appaiono essere in linea con i risultati dei trial clinici pre-registrativi che hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa del numero di giorni mensili sia di emicrania sia di utilizzo di farmaci per l'emicrania durante il periodo di 3/6 mesi dopo la prima dose di anti-CGRP [7,18] Tuttavia, i risultati di questa analisi di natura descrittiva possono essere utilizzati solo allo scopo di generare ipotesi che potranno essere verificate attraverso studi analitici ad hoc. In particolare, gli studi pre-registrativi hanno mostrato una riduzione sia del numero di giorni di emicrania sia dell'utilizzo di farmaci tra i pazienti che ricevevano placebo, sebbene tale riduzione risultava essere di minore entità rispetto ai pazienti che invece ricevevano un mAb anti-CGRP. Ulteriori studi saranno necessari per stabilire l'efficacia comparativa dei vari mAb-anti CGRP nella pratica clinica reale attraverso il confronto di gruppi di utilizzatori con caratteristiche di base confrontabili.

## **RISPOSTA ALLA DOMANDA**

In Toscana, durante i primi due anni dall'inizio della disponibilità dei mAb anti-CGRP per la prevenzione degli attacchi acuti di emicrania il numero di pazienti che ha iniziato il trattamento con questi farmaci è andato aumentando notevolmente. Tra aprile 2019 e marzo 2021 sono stati osservati 211 nuovi utilizzatori di erenumab, 139 di galcanezumab e 53 di fremanezumab. Come atteso dall'epidemiologia dell'emicrania, le femmine nuove utilizzatrici di anti-CGRP sono risultate il triplo rispetto ai maschi e la fascia d'età 40-64 anni include il maggior numero di soggetti trattati. Il fremanezumab, diversamente da erenumab e galcanezumab, è stato prevalentemente iniziato in pazienti  $\geq 65$  anni essendo l'unico farmaco i cui studi pre-registrativi includevano pazienti fino a 70 anni d'età, sebbene tutti gli anticorpi possano essere somministrati in pazienti  $\geq 65$  anni. Tra gli utilizzatori di anti-CGRP con  $\geq 2$  dispensazioni di triptani nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con un mAb anti-CGRP è stata osservata una riduzione significativa del consumo medio mensile di triptani a 3, 6, 9 e 12 mesi, rispettivamente. Tale riduzione appariva particolarmente marcata nelle donne. Tuttavia, a causa della natura descrittiva di questa analisi, non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia di questi farmaci. Pertanto, saranno necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia comparativa dei vari mAb-anti CGRP nella pratica clinica reale e identificare le caratteristiche cliniche che possono essere considerate predittive di una maggiore efficacia di questi farmaci.

**Riferimenti bibliografici**

1. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*.;390(10100):1211–59.
2. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*.;16(6):425–34.
3. WHO | Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. WHO. Disponibile su: [https://www.who.int/mental\\_health/management/atlas\\_headache\\_disorders/en/](https://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/)
4. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*.;16(1):76–87.
5. Festa D, Sordini V, Vedovati G. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie. :141.
6. Barbanti P, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, Ferroni P. The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*.;38(Suppl 1):31–5.
7. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*.; 377(22):2113–22.
8. Gazzetta Ufficiale\_Aimovig [Internet]. [ultimo accesso 30 novembre 2021]. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/21/20A03784/sg>
9. Gazzetta Ufficiale\_Emgality [Internet]. [ultimo accesso 30 novembre 2021]. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/21/20A03782/sg>
10. Gazzetta Ufficiale\_Ajovy [Internet]. [ultimo accesso 30 novembre 2021]. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/21/20A03783/sg>
11. D'Amico D, Mosconi P, Genco S, Usai S, Prudenzano A, Grazi L, et al. The Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire: Translation and Reliability of the Italian Version. *Cephalalgia*.;21(10):947–52.
12. GALLERY® - Compendio Farmaceutico WEB - ©Farmadati Italia [Internet]. [ultimo accesso 30 novembre 2021]. Disponibile su: <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>
13. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine. *Neurology*.;95(18):e2487–99.
14. Tepper SJ, Fang J, Zhou L, Vo P, Abdrabboh A, Glassberg M, et al. Comparative effectiveness of erenumab versus oral preventive medications among migraine patients: A US claims database study. *Cephalalgia Rep*.;4:25158163211040060.
15. Il consumo di farmaci [Internet]. [citato 1 dicembre 2021]. Disponibile su: <https://www.ars.toscana.it/farmaci.php>



16. Bogdanov A, Chia V, Bensink M, Urman R, Fischer L, Rasmussen S, et al. Early use of erenumab in US real-world practice. *Cephalalgia Rep.*;4:25158163211020420.
17. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.*;377(22):2123–32.
18. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol.*;75(9):1080–8.

## SEZIONE 2

### FARMACI NON BIOLOGICI:

- **L'ATLANTE DELLE DISUGUAGLIANZE SOCIOECONOMICHE NELL'USO DEI FARMACI**
- **USO DI RILUZOLO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA IN TRE REGIONI ITALIANE**
- **IL LIVELLO DI RELATIVA EFFICACIA DI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI NEL TRATTAMENTO DI MALATTIE INFETTIVE**
- **TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI MANTENIMENTO PER PAZIENTI CON TRAPIANTO SOLIDO IN LAZIO**
- **DIFFERENZE DI EFFICACIA E SICUREZZA TRA FORMULAZIONI DI FARMACI UTILIZZATI PER LA STIMOLAZIONE OVARICA NEI PERCORSI DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA**

Riguardo all'utilizzo di farmaci in Italia per le principali patologie croniche: esiste una correlazione tra il tasso di consumo, l'aderenza e la persistenza con la posizione socioeconomica dei pazienti?

Quanti dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) sono trattati con riluzolo? Tra i pazienti trattati con riluzolo, quali altri trattamenti, farmacologici e non, vengono usati? Vi è un uso anche in presenza di controindicazioni? Vi è un uso del riluzolo in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA? Ci sono differenze nei pattern prescrittivi tra le regioni Toscana, Lazio ed Umbria?

Qual è il livello di efficacia relativa dei diversi antibiotici beta-lattamici per il trattamento di specifiche malattie infettive?

Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento prescritta ai pazienti con trapianto solido nella regione Lazio?

Riguardo ai farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica nei percorsi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), esistono delle differenze di efficacia e sicurezza tra le diverse formulazioni?



# DISUGUAGLIANZE SOCIALI NELL'USO DEI FARMACI PER LA CURA DELLE MALATTIE CRONICHE – LE PRINCIPALI EVIDENZE DALL'ATLANTE AIFA

*Aurora Di Filippo, Serena Perna, Andrea Pierantozzi, Filomena Fortinguerra, Francesco Trotta, Federica Milozzi. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*

## DOMANDA

Riguardo all'utilizzo di farmaci in Italia per le principali patologie croniche: esiste una correlazione tra il tasso di consumo, l'aderenza e la persistenza con la posizione socioeconomica dei pazienti?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Come indicato nell'Articolo 32 della Costituzione e dall'Articolo 1 della Legge 833/1978, tra gli obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) c'è anche quello di assicurare equità di accesso ai servizi sanitari e all'uso dei farmaci. Tuttavia, nonostante l'uso dei farmaci costituisca un forte determinante dello stato di salute della popolazione, fino ad ora non erano stati prodotti studi che ne evidenziassero, a livello nazionale, la correlazione con la posizione socioeconomica dei pazienti.

L'Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche - realizzato dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con un gruppo di esperti provenienti dall'Agenzia Sanitaria e Sociale dell'Emilia-Romagna, dal Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, dal Servizio Sovranazionale di Epidemiologia di Torino e dall'Istituto Superiore di Sanità - si configura quindi come la prima pubblicazione di carattere nazionale sul tema delle differenze sociale nell'ambito dell'utilizzo di farmaci in Italia.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

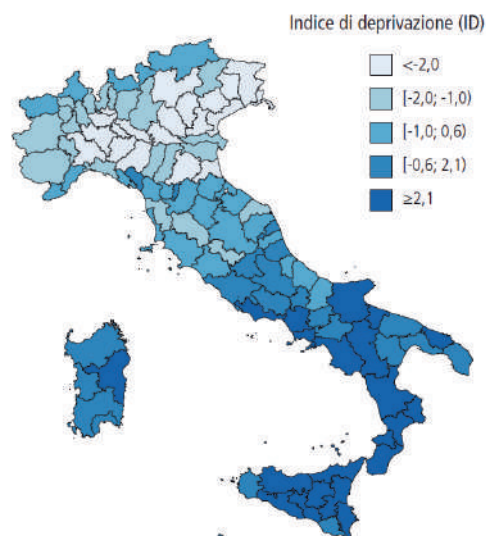
Al fine di confrontare l'uso dei farmaci prescritti per le principali patologie croniche in Italia tra gruppi di popolazione con un diverso status socioeconomico sono stati presi in considerazione tre indicatori di farmaco-utilizzazione: *tasso di consumo* (calcolato come numero medio di dosi giornaliere di farmaci consumate da ciascun soggetto cronico sul totale dei soggetti residenti), *aderenza alla terapia* (calcolata come percentuale di soggetti nuovi utilizzatori coperti dalla terapia per almeno il 75% del periodo di osservazione rispetto al totale dei nuovi utilizzatori) e *persistenza al*

*trattamento* (percentuale di nuovi utilizzatori che risultano in trattamento continuativo a 12 mesi dall'inizio della terapia rispetto al totale dei nuovi utilizzatori).

Sono stati considerati due diversi disegni di studio a seconda del tipo di indicatore utilizzato: trasversale di popolazione per il calcolo del tasso di consumo e longitudinale di popolazione per il calcolo degli indicatori di aderenza e persistenza al trattamento. Lo studio ha utilizzato i dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche erogate in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto a carico a carico del servizio sanitario nazionale, e la popolazione utilizzata è quella dell'anagrafica comunale pubblicata dall'Istat per l'anno 2018. La popolazione di studio è costituita dal totale dei residenti in Italia.

Per quanto riguarda la misura della deprivazione materiale e sociale è stato utilizzato l'indice di deprivazione, che è un indice composito, aggregato su base comunale e aggiornato al censimento Istat del 2011<sup>1,2</sup> il quale tiene conto di cinque indicatori: percentuale di popolazione con mancato raggiungimento dell'obbligo scolastico, percentuale di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione, percentuale di abitazioni occupate in affitto, percentuale di famiglie mono-genitoriali con figli dipendenti conviventi, densità abitativa (numero di occupanti per 100 m<sup>2</sup> nelle abitazioni). L'indice è stato categorizzato per terzili di popolazione, facendo riferimento alla popolazione nazionale complessiva, in modo da consentire il confronto nazionale tra classi di deprivazione di regioni diverse (**Figura 1**).

**Figura 1**  
**Mapa provinciale dell'indice di deprivazione**



Inoltre, sono stati considerati farmaci e patologie croniche diversi a seconda della fascia di età analizzata. In particolare, per la popolazione adulta (soggetti di età  $\geq 18$  anni) sono stati utilizzati i dati relativi al trattamento di ipertensione, dislipidemie, ipotiroidismo, ipertiroidismo, depressione, demenza, morbo di Parkinson, osteoporosi, ipertrofia prostatica benigna, iperuricemia e gotta, diabete e bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Per ogni categoria di farmaci sono stati selezionati i soggetti in terapia cronica (prevalenti), per i quali sono stati calcolati i tassi di consumo espressi come Daily Defined Dose (DDD), e i soggetti nuovi utilizzatori (incidenti), per i quali sono stati analizzati il Medication Possession Ratio (MPR) per la valutazione dell'aderenza al trattamento e il tempo tra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico per la valutazione della persistenza al trattamento a un anno. Tutti gli indicatori descritti sono stati standardizzati/aggiustati sia per età che per età e terzile di deprivazione.

Si riportano i principali risultati emersi nella popolazione adulta per i farmaci aventi maggior utilizzo:

### **Ipertensione**

Il consumo di farmaci antipertensivi in Italia è più elevato negli uomini rispetto alle donne (170,8 DDD e 141,8 DDD pro capite, rispettivamente), con differenze tra regioni in linea con la distribuzione geografica della prevalenza della patologia. I tassi di consumo crescono dal terzile meno deprivato a quello più deprivato, in particolare nelle donne<sup>3</sup>.

L'aderenza è del 57,8% negli uomini e del 48,5% nelle donne mentre la persistenza è del 54,2% negli uomini e del 45,0% nelle donne, senza differenze statisticamente significative per terzile di deprivazione, sia all'interno delle regioni che tra regioni.

### **Dislipidemie**

In Italia il consumo di farmaci ipolipemizzanti, utilizzati per l'ipercolesterolemia, è inferiore tra le donne (30,0 DDD pro capite) rispetto agli uomini (44,3 DDD pro capite), nonostante la maggiore prevalenza di questi disturbi nelle donne. Prendendo in considerazione il periodo di tempo compreso tra il 2008 e il 2012, infatti, nella fascia di età compresa tra i 35 e i 74 anni risultano ipercolesterolemici ( $\geq 240$  mg/dl) il 36,8% di donne e il 34,7% degli uomini. Una prevalenza maggiore si registra poi nella popolazione delle donne in menopausa (età media 62 anni), dove può raggiungere valori pari al 51%<sup>4</sup>. Per entrambi i generi, tuttavia, i tassi di consumo seguono un andamento crescente dal terzile meno deprivato a quello più deprivato.

L'aggiustamento per indice di deprivazione comporta una riduzione dei consumi, soprattutto nelle regioni meridionali.

L'aderenza alla terapia ipolipemizzante è pari al 51,9% negli uomini e al 40,5% nelle donne, mentre la persistenza è rispettivamente del 51,8% e del 43,4%. In entrambi i casi i valori maggiori si registrano nel Nord Italia<sup>5</sup>. Il confronto interno alle regioni non permette invece di definire un pattern univoco né il quadro risulta modificato dall'aggiustamento per indice di deprivazione.

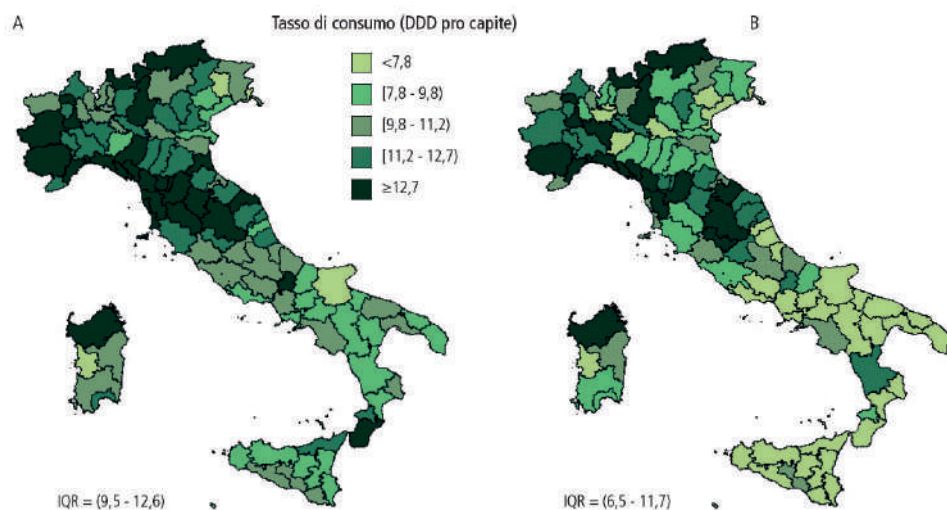
## Depressione

In linea con le differenze di genere che caratterizzano la patologia, in Italia il consumo di farmaci antidepressivi è maggiore per le donne (21,2 DDD pro capite) rispetto agli uomini (10,9 DDD pro capite). Inoltre, esso risulta maggiore al Centro-Nord rispetto al Sud. I tassi seguono un andamento in crescita dal terzile più deprivato a quello meno deprivato. L'aggiustamento per indice di deprivazione si associa a una riduzione dei consumi in misura maggiore nelle donne e nelle regioni meridionali.

L'aderenza alla terapia è pari al 44,9% tra le donne e al 47,7% tra gli uomini, mentre la persistenza al trattamento è pari rispettivamente al 30,9% e al 30,5%, senza differenze per terzile di deprivazione sia all'interno delle regioni che tra regioni.

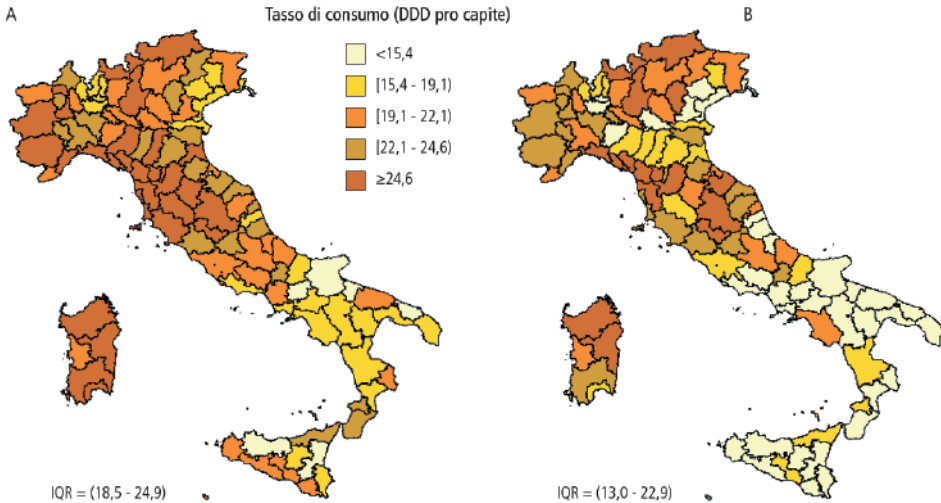
**Figura 2**

**Tasso di consumo (DDD pro capite) di farmaci antidepressivi, per provincia, standardizzato, negli uomini di età > 18 anni: (A) solo per età; (B) per età e terzile di deprivazione**



**Figura 3**

**Tasso di consumo (DDD pro capite) di farmaci antidepressivi, per provincia, standardizzato, nelle donne di età > 18 anni: (A) solo per età; (B) per età e terzile di deprivazione**



## Diabete

Secondo una stima dell'Istat nel 2016 vivevano in Italia circa 3,2 milioni di persone con diabete diagnosticato (il 90% di tipo 2), con una prevalenza di 5,3% fortemente correlata con l'età<sup>6</sup>. Il tasso di consumo di farmaci antidiabetici in Italia è più elevato negli uomini (21,8 DDD pro capite) rispetto alle donne (15,1 DDD pro capite) e presenta un gradiente geografico Nord-Sud. Inoltre, i consumi mostrano un gradiente crescente a sfavore dei soggetti residenti nelle aree più depresse, soprattutto tra le donne. Il valore dei tassi di consumo risulta ridotto, in particolar modo nelle regioni meridionali, dopo l'aggiustamento per indice di deprivazione.

L'aderenza alla terapia è bassa (37,6% negli uomini e 31,6% nelle donne) e più elevata nei soggetti residenti nelle aree meno depresse. La persistenza al trattamento è invece del 43,2% negli uomini e del 36,8% nelle donne, con differenze meno accentuate per indice di deprivazione. In entrambi i casi il profilo geografico non viene modificato dall'aggiustamento per indice di deprivazione.

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

In conclusione, i risultati presentati in questo primo *Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche* mostrano come



*la posizione socioeconomica sia fortemente correlata con l'uso dei farmaci:* per i farmaci utilizzati per il diabete, l'ipertensione, e le dislipidemie, i tassi di consumo pro-capite più elevati si registrano nelle aree caratterizzate da un indice di deprivazione più elevato. La posizione socioeconomica non sembra precludere l'accesso ai farmaci, ma anzi risulta fortemente correlata con un maggior utilizzo. Anche per quanto riguarda aderenza e persistenza si rilevano percentuali maggiori nelle aree meno deprivate, ma tale andamento risulta di difficile interpretazione a causa della notevole variabilità presente all'interno delle regioni.

A differenza di quanto si verifica per il tasso di consumo, inoltre, rimuovendo l'effetto della deprivazione i livelli di aderenza e persistenza non si modificano. Sembra quindi che le differenze rilevate a livello nazionale tra le aree geografiche dipendano dai diversi sistemi sanitari regionali piuttosto che dai livelli di deprivazione socioeconomici.

Per quanto riguarda la relazione tra consumo dei farmaci e genere, invece, sono stati registrati livelli di consumo più elevati negli uomini per la maggior parte delle categorie terapeutiche, a eccezione degli antidepressivi, per i quali il consumo è risultato maggiore tra le donne. In generale, le donne sono risultate meno aderenti alla terapia e meno persistenti al trattamento rispetto agli uomini.

A livello geografico sono emersi, per la maggior parte delle categorie terapeutiche considerate, livelli di consumo più elevati al Sud e nelle Isole. Solo per i farmaci antidepressivi si è registrato un livello di consumo maggiore, rispettivamente, al Nord e nelle regioni del Centro. In generale, il tasso di consumo dei farmaci si conferma una valida misura di identificazione delle patologie: per quasi tutte le condizioni cliniche considerate la distribuzione geografica e per genere dei consumi dei farmaci è risultata coerente con l'epidemiologia.

In conclusione, avere un quadro completo delle differenze nell'utilizzo dei farmaci, che è riconosciuto essere uno dei determinanti più importanti dello stato di salute degli individui, è quindi un elemento centrale per lo sviluppo di strategie finalizzate a contrastare le disuguaglianze di salute. *L'Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche* è consultabile nella sua versione completa attraverso il sito web dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/atlante-disuguaglianze-sociali-uso-farmaci>).

**Riferimenti bibliografici**

- 1 Caranci N, Rosano A, Zengarini N, et al. Aggiornamento dell'indice di deprivazione. Italia, sezioni di censimento al 2011. XL Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Torino, 19-21 ottobre 2016.
- 2 Rosano A, Pacelli B, Zengarini N, Costa G, Cislaghi C, Caranci N. Aggiornamento e revisione dell'indice di deprivazione italiano 2011 a livello di sezione di censimento. *Epidemiol Prev* 2020; 44(2-3):162-70
- 3 Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *JHum Hypertens* 2009; 23(4):238-44.
- 4 Il Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. Disponibile all'indirizzo <http://www.cuore.iss.it/>.
- 5 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
- 6 Istat. Il diabete in Italia - Anni 2000-2016. Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT\\_DIABETE.pdf/](https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf/)

---

# USO DI RILUZOLO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA IN TRE REGIONI ITALIANE

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

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

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

*Emiliano Cappello, Giulia Valdiserra, Marco Tuccori – Università di Pisa*

*David Franchini, Marcello De Giorgi, Giampaolo Bucaneve, Rosalba Elisabetta Rocchi, Mariangela Rossi - Regione Umbria*

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

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

## DOMANDA

Quanti dei pazienti affetti da Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) vengono trattati con il riluzolo, farmaco che può modificare il decorso della patologia? Tra i pazienti trattati con riluzolo, quali altri trattamenti farmacologici e non-farmacologici vengono usati? Vi è un uso anche in presenza di controindicazioni? Inoltre, vi è un uso del riluzolo in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA? Ci sono delle differenze nei pattern prescrittivi tra le regioni Toscana, Lazio ed Umbria?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Nell'ambito del Bando AIFA Farmacovigilanza 2012-13-14 è stato avviato un progetto multicentrico denominato "Comparative Effectiveness and Safety of Drugs used in Rare Neuromuscular and Neurodegenerative Diseases" (CAESAR) su uso, efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nelle patologie rare neuromuscolari neurodegenerative. Le regioni partecipanti sono Lazio, Toscana ed Umbria.

Uno dei farmaci su cui si focalizza lo studio è il riluzolo, primo farmaco *disease-modifying* autorizzato per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in Italia.

Le evidenze degli studi clinici hanno confermato l'efficacia del riluzolo rispetto a placebo, in quanto era in grado di incrementare la sopravvivenza e posticipare la necessità della ventilazione assistita [1, 2]. Non si sono osservati problemi di sicurezza.

Ad oggi, le indicazioni terapeutiche del riluzolo limitano l'uso a pazienti affetti da SLA da meno di cinque anni e in assenza di alcune controindicazioni, come insufficienza renale, epatica o presenza di tracheostomia [3]. Inoltre, il farmaco non è indicato per le altre patologie del motoneurone.

Questa analisi mira a descrivere i pattern prescrittivi del riluzolo in pazienti affetti da SLA in tre regioni italiane per identificare eventuali differenze. Inoltre, viene effettuato un focus su un utilizzo al di fuori dalle indicazioni terapeutiche (*off-label*).

Non viene considerata la terapia con edaravone, secondo farmaco specifico per la SLA, in quanto non era prescrivibile nel periodo in studio.

Il protocollo di studio è stato registrato sull'EU PAS Register (N° EUPAS37983).

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Questa analisi si basa sui dati disponibili nei database amministrativi sanitari regionali. I consumi di farmaci vengono tracciati solo rispetto alle dispensazioni territoriali (da farmacie territoriali di comunità, distribuzione diretta e per conto), mentre non sono disponibili informazioni relative all'uso di farmaci durante il ricovero ospedaliero.

### ***Uso di riluzolo nei pazienti SLA***

Dai database amministrativi delle tre regioni in studio sono stati identificati i pazienti affetti da SLA nel periodo 2016-2019. La data della prima traccia tra dimissione ospedaliera (ICD-9-CM 335.20 in diagnosi principale; in diagnosi secondaria solo se reparto di dimissione è neurologia), accesso al pronto soccorso (ICD-9-CM 335.20 diagnosi principale) o esenzione ticket (codice RF0100) è stata definita come data indice. Sono stati esclusi i pazienti non residenti nelle regioni in studio, minorenni, o affetti da una malattia del motoneurone diversa dalla SLA. Sono stati inclusi solo i pazienti con almeno una prescrizione di riluzolo dopo la diagnosi. Per motivi di confrontabilità sono stati esclusi i pazienti che usavano il riluzolo nei 5 anni precedenti l'insorgenza della malattia.

Come si evince dalla flow-chart, le coorti arruolate includono 206 pazienti nel Lazio, 336 in Toscana e 60 in Umbria (**Figura 1**, prima parte).

Si osservano alcune differenze tra le regioni per quanto riguarda l'uso del riluzolo nei pazienti affetti da SLA. La proporzione dei pazienti maggiorenni, residenti e affetti solo da SLA che inizia il trattamento è più alta in Toscana (336 su 741) ed Umbria (60 su 134) rispetto al Lazio (206 su 1015).

### ***Uso di farmaci sintomatici e non e della ventilazione assistita negli utilizzatori di riluzolo***

La descrizione dei pattern prescrittivi di trattamenti sintomatici e di altri farmaci non associati direttamente alla SLA e l'uso della ventilazione assistita negli utilizzatori del riluzolo si sono concentrati sui primi sei mesi dopo la data indice, escludendo i pazienti deceduti e coloro che non avevano ricevuto una dispensazione di riluzolo

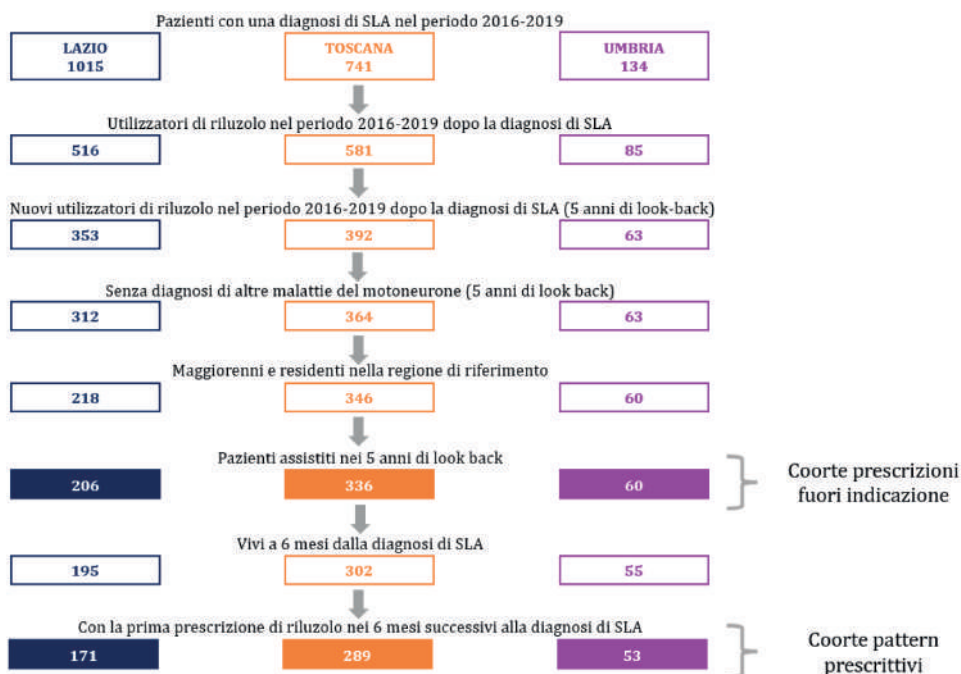
nella medesima finestra temporale. Questa restrizione ha portato ad un numero di 171 pazienti nel Lazio, 289 in Toscana e 53 in Umbria (**Figura 1**, seconda parte).

**Figura 1**

**Arruolamento della coorte per l'analisi delle prescrizioni di riluzolo: pazienti affetti da SLA (2016-2019), nuovi utilizzatori di riluzolo, assistiti, maggiorenni e residenti in Lazio, Toscana ed Umbria**

**Prima parte: Coorte per l'analisi dell'uso di riluzolo al di fuori dalle indicazioni terapeutiche**

**Seconda parte: restrizione della coorte a pazienti vivi e con prima prescrizione di riluzolo nei sei mesi dopo la data indice per l'analisi dei pattern prescrittivi**



Gli utilizzatori di riluzolo sono stati caratterizzati rispetto all'uso di farmaci sintomatici (**Tabella 1**), consumo di altri farmaci (misurati come ATC al 4° livello) e uso di ventilazione assistita non invasiva, invasiva e tracheostomia nei primi sei mesi dopo la data indice.

**Tabella 1**  
**Farmaci usati per la terapia sintomatica nella SLA**

Indicazione	Farmaci
Psicoanalalettici	Acetilcarnitina
Ipersecrezione bronchiale	Glicopirronio bromuro, Furosemide, Metoprololo, Propranololo, Sostanze anticolinergiche, broncodilatatori anticolinergici, Ipratropium, Teofillina, Guaifenesina, Acetilcisteina, Carbocisteina
Stipsi	Lassativi ad azione osmotica, Neostigmina
Reflusso gastroesofageo	Farmaci per disturbi correlati alla secrezione acida, Procinetici
Candida orale	Antimicotici stomatologici
Crampi, Spasmi, Fascicolazione muscolare	Mexiletina, Baclofen, Tizanidina, Tetrazepam, Dantrolene, Gabapentin, Levetiracetam, Diazepam, Memantina, Quinina, Benzodiazepine, Carbamazepina, Fenitoina, Pregabalin, Magnesio, Vitamina E, Eperisone, Cannabidiolo, Cannabinoidi
Depressione, Ansia, Fragilità emotiva	Bupropione, Mirtazepina, Duloxetina, Antidepressivi triciclici, Destrometorfano e associazioni, Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione, Amitriptilina
Demenza	Anticolinesterasici
Disturbi psichici correlati alla demenza	Fenotiazine, Derivati del butirrofenone, Benzamidi, Derivati del tioxantene, Derivati della Difenilbutilpiperidina, Clotiapina, Clozapina, Olanzapina, Risperidone, Quetiapina, Aripiprazolo, Ziprasidone, Amisulpride,
Affaticamento	Modafinil
Ipersalivazione	Atropina, Tossina botulinica, Scopolamina
Insonnia	Benzodiazepine analoghi, Zolpidem,
Dolore	FANS, Oppioidi
Trombosi/Embolia	Antitrombotici, Eparinici
Decubito	Cicatrizanti per il trattamento di ferite e ulcerazioni

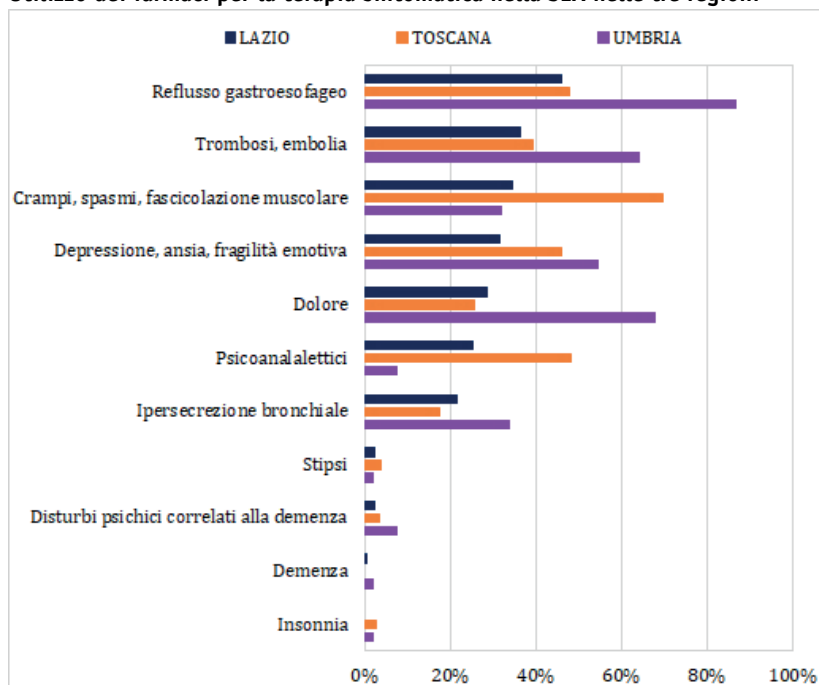
Tra i pazienti vivi e con prescrizione di riluzolo nei primi sei mesi dopo la data indice, si osserva un forte consumo di farmaci sintomatici indicati per la SLA da linee guida, come gastroprotettori, farmaci antitrombotici, farmaci per controllare crampi e spasmi, farmaci contro ansia e depressione, antidolorifici, psicoanalattici e farmaci contro la ipersecrezione bronchiale (**Figura 2**). In generale si nota un consumo più elevato in Umbria e Toscana rispetto al Lazio.

Come atteso in una popolazione così fragile, si tratta di persone che oltre alla terapia associata alla malattia sono sottoposte a poli-farmacoterapia (6 o più altri farmaci, misurati come ATC al 4° livello) con 25,7% dei pazienti nel Lazio, 21,5% in Toscana e 79,2% in Umbria.

L'analisi dell'uso della ventilazione assistita ha evidenziato alcune differenze tra le regioni: in Umbria e nel Lazio la ventilazione assistita non invasiva viene usata più frequentemente (20,8% in Umbria, 18,1% nel Lazio), mentre in Toscana riguarda solo

il 9% dei pazienti. Anche la tracheostomia presenta percentuali più elevate in Umbria (15,1%) rispetto a Toscana (8,7%) e Lazio (5,3%). Le altre forme di ventilazione invasiva sono meno usate in tutte le regioni (7,5% in Umbria, 3,8% in Toscana, 2,3% nel Lazio).

**Figura 2**  
**Utilizzo dei farmaci per la terapia sintomatica nella SLA nelle tre regioni**



Numero di farmaci sintomatici	LAZIO	TOSCANA	UMBRIA
Media (min-max)	2,7 (0,0-9,0)	4,1 (0,0-13,0)	4,6 (0,1-8,0)
Mediana (IQR)	2,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (2,0-8,0)

IQR: range interquartile.

### **Uso di riluzolo nei pazienti SLA in presenza di controindicazioni**

L'uso al di fuori delle indicazioni terapeutiche (*off-label*) nei pazienti affetti da SLA è stato descritto considerando le seguenti controindicazioni:

- pazienti affetti da SLA da più di 5 anni
- pazienti sottoposti a tracheostomia
- presenza di patologie croniche del rene
- presenza di patologie croniche del fegato

La **Tabella 2** dimostra che l'uso del riluzolo in presenza di controindicazioni è molto raro in tutte e tre le regioni.

**Tabella 2**

**Prima prescrizione di riluzolo nei pazienti SLA in presenza di controindicazioni**

	LAZIO		TOSCANA		UMBRIA	
<b>Nuovi utilizzatori di riluzolo affetti da SLA 2016-2019 (n)</b>	<b>206</b>		<b>336</b>		<b>60</b>	
Pazienti affetti da SLA da più di 5 anni (n, %)	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%
Pazienti che hanno subito la tracheostomia (n, %) *	2	1,0%	6	1,8%	0	0,0%
Pazienti affetti da patologie croniche del rene (n, %) *	4	1,9%	9	2,7%	3	5,0%
Pazienti affetti da patologie croniche del fegato (n, %) *	1	0,5%	4	1,2%	1	1,7%

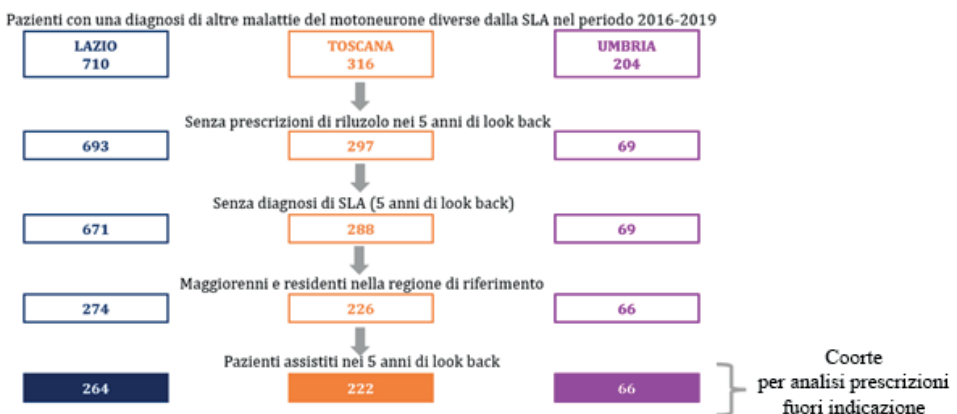
\*Nei 5 anni precedenti la data di prima prescrizione di riluzolo.

### **Uso di riluzolo in pazienti affetti da altre patologie del motoneurone**

Il riluzolo non è indicato in pazienti affetti da patologie del motoneurone diverse dalla SLA. Per analizzare questo uso *off-label* del riluzolo, i pazienti sono stati identificati analogamente ai pazienti con la SLA, considerando i codici specifici per le altre malattie del motoneurone (Atrofia Muscolare Progressiva, Paralisi bulbare Progressiva, Paralisi Pseudobulbare, Sclerosi Laterale Primaria, altre malattie del motoneurone), ed escludendo pazienti con diagnosi di SLA. Sono stati inclusi 264 pazienti nel Lazio, 222 in Toscana e 66 in Umbria (**Figura 3**).

**Figura 3**

**Arruolamento della coorte di pazienti affetti da altre malattie del motoneurone (2016-2019), assistiti, maggiorenni e residenti in Lazio, Toscana ed Umbria**



Sono state analizzate le prescrizioni di riluzolo a questi pazienti per anno di arruolamento.



La Figura 4 mostra un moderato uso *off-label* del riluzolo, che è rimasto pressoché stabile negli anni in studio. In Toscana le percentuali sono più elevate, seguite dal Lazio, mentre in Umbria l'uso *off-label* è inferiore. Nel Lazio ed in Umbria la percentuale è più alta nei maschi, mentre si osserva un uso maggiore nelle femmine in Toscana.

**Figura 4**  
**Utilizzo di riluzolo per genere e per anno dei pazienti affetti da altre patologie del motoneurone**

## **RISPOSTA ALLA DOMANDA**

Questa analisi dimostra un uso medio-alto del riluzolo nei pazienti affetti da SLA, con delle differenze tra regioni.

Gli stessi pazienti sono sottoposti in gran parte a poli-farmacoterapia in generale ed a terapia farmacologica sintomatica, con notevoli differenze tra le regioni.

La ventilazione assistita è usata da un numero consistente di pazienti, con delle differenze tra tipologie nelle tre regioni.

L'uso del riluzolo nella SLA è in linea con le indicazioni terapeutiche, mentre si nota un uso non trascurabile per il trattamento delle altre malattie del motoneurone, dove non è indicato.

Le differenze osservate tra le tre regioni in studio possono essere dovute a reali differenze dei pattern prescrittivi in base a protocolli terapeutici regionali o locali, politiche sanitarie (rimborsabilità, somministrazioni intra- ed extra-ospedaliero), o alla tracciabilità dei consumi nei database amministrativi (prescrizioni su ricetta SSR vs altre vie di distribuzione).

Pertanto la presente analisi verrà ulteriormente raffinata e arricchita in ambito del progetto CAESAR.

## **Riferimenti bibliografici**

1. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD001447. DOI: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.
2. Michael Hinchcliffe, Alan Smith. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2017 May 29;7:61-70. doi: 10.2147/DNND.S135748. eCollection 2017.
3. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rilutek-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rilutek-epar-product-information_en.pdf)

---

# EFFICACIA RELATIVA DEI DIVERSI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI PER IL TRATTAMENTO DI SPECIFICHE MALATTIE INFETTIVE

*Francesco Lapi, Ettore Marconi, Serena Pecchioli - Health Search, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia*

*Erik Lagolio, Alessandro Rossi, Claudio Cricelli - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze, Italia*

*Ercole Concia - Sezione di Malattie Infettive, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica (DDSP) Università di Verona, Policlinico 'G. B. Rossi', Verona, Italia*

## DOMANDA

Qual è il livello di efficacia relativa dei diversi antibiotici beta-lattamici per il trattamento di specifiche malattie infettive?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

L'Italia è uno dei paesi europei con i più alti livelli di consumo di antibiotici. In particolare, i beta-lattamici risultano gli antibiotici più prescritti, grazie al loro ampio spettro di azione ed al profilo beneficio/rischio favorevole. Tuttavia, il loro abuso e uso improprio ha comportato, nel corso degli ultimi anni, l'instaurarsi di fenomeni di antibiotico-resistenza, con una conseguente riduzione della loro efficacia.[1-3]

Uno dei fattori maggiormente connessi a tali fenomeni è da ascrivere ad una eccessiva e/o inappropriata prescrizione di antibiotici che vede certamente coinvolto anche il setting delle cure primarie. In Italia, infatti, circa il 90% delle prescrizioni degli antibiotici a carico del SSN sono prescritte dal Medico di Medicina Generale (MMG).[4] Tuttavia, i MMG tendono a non percepire il problema della resistenza agli antibiotici come direttamente legato alla loro pratica clinica, e spesso, considerano questa problematica come un fenomeno principalmente di pertinenza ospedaliera. D'altro canto, anche un basso livello di compliance alla terapia antibiotica, nonché un uso autonomo improprio da parte degli stessi dei pazienti, ha un ruolo importante nell'insorgenza dei fenomeni di antibiotico-resistenza.[3,5]

Nell'ambito delle diverse categorie di antibiotici i beta-lattamici sono usualmente la prima arma a disposizione del MMG, secondo quanto raccomandato da numerose linee guida cliniche.[3,6-9] Pertanto, valutare e comprendere un'eventuale riduzione nell'efficacia tra i vari beta-lattamici permetterebbe di supportare i MMG nella loro scelte terapeutiche.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Questo studio, pubblicato su *J Antimicrob Chemother* (2021; doi:10.1093/jac/dkab128), [10] ha l'obiettivo di valutare la riduzione di efficacia degli antibiotici beta-lattamici nel setting della Medicina Generale italiana, impiegando il database Health Search (HSD). Al momento della realizzazione di questo studio, gli 800 MMG di HSD raccoglievano informazioni su circa 1537704 pazienti a partire dai 15 anni di età.

È stata selezionata una coorte di pazienti con almeno una prescrizione di antibiotico beta-lattamico nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2017 (nuovi utilizzatori). La data della prima prescrizione dell'antibiotico è stata considerata come la data indice dello studio. Tutti i pazienti co-prescritti con altre classi di antibiotici, nonché quelli con una prescrizione di beta-lattamici nei sei mesi precedenti la data indice, sono stati esclusi. Infine, sono stati esclusi tutti i pazienti con una durata del follow-up inferiore a 15 giorni. Le indicazioni d'uso (codifiche diagnostiche associate alla prescrizione dell'antibiotico) sono state riviste e selezionate (in cieco) da due MMG, in modo tale da escludere trattamenti per proflassi o prescrizioni legate a condizioni di probabile eziologia virale che potevano incidere sull'efficacia della terapia antibiotica. I pazienti eleggibili sono stati quindi seguiti a partire dalla data indice fino all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: switch verso un altro antibiotico (diverso beta-lattamico o antibiotico di diversa classe) prescritto per la medesima indicazione (i.e. medesima codifica di malattia infettiva); decesso, cessazione del rapporto con il MMG, e fine del follow-up (i.e. trentesimo giorno di follow-up). [11]

L'eventuale riduzione di efficacia per i diversi beta-lattamici è stata quindi valutata testando le diverse propensioni allo switch di ciascun antibiotico beta-lattamico verso un altro antibiotico impiegato per la medesima indicazione, mediante un modello logistico. Sono stati calcolati gli Odds Ratio (OR) coi rispettivi Intervalli di Confidenza (IC) al 95%. Tale modello è stato aggiustato per i possibili fattori di confondimento che comprendevano, oltre a sesso ed età, anche l'abitudine al fumo, presenza di asma e/o BPCO, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco ed altre patologie concomitanti valutate tramite il Charlson Comorbidity Index (CCI). [11–14]

Tra il primo gennaio 2013 ed il 31 dicembre 2017 sono stati identificati 178.256 pazienti nuovi utilizzatori di antibiotici beta-lattamici. La maggior parte di questi erano stati trattati per infezioni delle basse vie respiratorie (34,2%), infezione dell'orecchio medio (25,6%) e infezioni dentali (21,4%). La patologia concomitante più frequente è risultata essere l'asma/BPCO seguita dall'insufficienza renale cronica,

mentre più della metà della coorte (53,9%) ha riportato un indice di Comorbidità (epurato dalle altre condizioni codificanti le altre patologie) di CCI pari a zero. Dei 178.256 pazienti inclusi nella coorte, lo 0,65% è andato incontro a switch verso un diverso trattamento antibiotico prescritto per la medesima indicazione. In generale, l'amoxicillina/clavulanato è risultato l'antibiotico beta-lattamico più utilizzato, seguito da amoxicillina, cefixima e ceftriaxone. Il più basso livello di switching si osservava per i pazienti trattati con amoxicillina/clavulanato, cefprozil, piperacillina, o con penicillina G benzatinica. Per contro gli antibiotici che hanno mostrato le più alte proporzioni di switch sono risultati il cefonicid, l'ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam e la ceftazidima. In generale, i tassi di switching delle terapie con beta-lattamici emerse nello studio sono risultati inferiori rispetto ai dati di letteratura.[7,15] Questo è probabilmente da imputare al fatto che nel presente studio sono stati presi in considerazione solo gli antibiotici beta-lattamici, escludendo di fatto le infezioni più gravi. Inoltre, la definizione di switch si basava sulla prescrizione di una diversa molecola antibiotica per la medesima indicazione; aspetto che non si osserva negli altri studi disponibili in letteratura. [7,15] Relativamente al rischio di andare incontro a switch, tutti gli antibiotici beta-lattamici considerati presentavano un rischio superiore rispetto all'amoxicillina/clavulanato (**Tabella 1**).

Oltre all'analisi principale, è stata condotta una analisi secondaria, mediante la stratificazione del modello primario in accordo all'indicazione d'uso. In questo caso, per la maggior parte delle indicazioni terapeutiche considerate, l'amoxicillina/clavulanato è risultata associata ad un minor rischio di switch rispetto ad altri beta-lattamici. In particolare, le infezioni del tratto respiratorio inferiore, dell'orecchio medio e le odontoiatriche sono risultate le indicazioni associate ad un minor rischio di switch per l'amoxicillina/clavulanato rispetto agli altri antibiotici beta-lattamici (**Tabella 2**).

Tali risultati sono in linea con quanto suggerito dalle Linee Guida ufficiali [16–19], in particolare per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore nei pazienti con noti fattori di rischio di infezione grave [16], i quali spesso si caratterizzano per una ridotta risposta alla prima linea di trattamento. Il che spiegherebbe il maggior impiego di amoxicillina/clavulanato.

Sono state infine condotte anche due analisi di sensibilità. Nella prima il modello è stato rilanciato escludendo i pazienti con almeno una prescrizione di antibiotici somministrati per via parenterale (**Tabella 3**), mentre nella seconda, l'analisi primaria è stata aggiustata anche per periodo stagionale (in modo da valutare possibili effetti legati alla stagionalità). Entrambe le analisi hanno mostrato risultati comparabili a quelli emersi dell'analisi primaria.

**Tabella 1**  
**Livelli relativi di switching verso altra terapia antibiotica per la medesima indicazione per i singoli beta-lattamici**

Antibiotico beta-lattamico	N utilizzatori	N (%) switchers	Odds Ratio Crudo (IC 95%)	Odds Ratio Aggiustato* (IC 95%)	Rif.
Amoxicillina + Clavulanato	104891	445 (0,42)	Rif.	Rif.	
Amoxicillina	21699	151 (0,7)	<b>1,64 (1,37-1,98)</b>	<b>1,65 (1,37-1,99)</b>	
Cefixima	18769	145 (0,77)	<b>1,83 (1,51-2,21)</b>	<b>1,76 (1,46-2,13)</b>	
Ceftriaxone	14557	198 (1,36)	<b>3,24 (2,74-3,83)</b>	<b>2,81 (2,36-3,35)</b>	
Ceftibuten	3267	32 (0,98)	<b>2,32 (1,62-3,33)</b>	<b>2,28 (1,59-3,27)</b>	
Ceftitoren	2967	36 (1,21)	<b>2,88 (2,05-4,06)</b>	<b>2,65 (1,88-3,74)</b>	
Cefuroxima	2882	36 (1,25)	<b>2,97 (2,11-4,18)</b>	<b>3,02 (2,14-4,25)</b>	
Cefpodoxima proxetil	2875	17 (0,59)	1,4 (0,86-2,27)	1,41 (0,87-2,29)	
Ceftazidima	1189	28 (2,35)	<b>5,66 (3,85-8,33)</b>	<b>4,99 (3,38-7,37)</b>	
Bacampicillina	761	6 (0,79)	1,87 (0,83-4,19)	1,83 (0,81-4,1)	
Cefalexina	692	6 (0,87)	2,05 (0,91-4,61)	2,02 (0,9-4,55)	
Cefaclor	614	7 (1,14)	<b>2,71 (1,28-5,73)</b>	<b>2,81 (1,32-5,95)</b>	
Ampicillina	520	8 (1,54)	<b>3,67 (1,81-7,42)</b>	<b>3,59 (1,78-7,28)</b>	
Cefodizima	486	8 (1,65)	<b>3,93 (1,94-7,95)</b>	<b>3,37 (1,66-6,84)</b>	
Piperacillina + Tazobactam	387	18 (4,65)	<b>11,45 (7,07-18,54)</b>	<b>10,15 (6,25-16,47)</b>	
Cefonicid	363	9 (2,48)	<b>5,97 (3,06-11,64)</b>	<b>5,06 (2,58-9,91)</b>	
Cefotaxima	305	7 (2,3)	<b>5,51 (2,59-11,73)</b>	<b>4,75 (2,23-10,13)</b>	
Ampicillina + Sulbactam	276	8 (2,9)	<b>7,01 (3,45-14,24)</b>	<b>6,47 (3,18-13,16)</b>	
Cefprozil	185	0 (0)	-	-	
Cefazolina	175	2 (1,14)	2,71 (0,67-10,97)	2,47 (0,61-9,98)	
Cefepima	160	3 (1,88)	<b>4,48 (1,43-14,11)</b>	<b>3,74 (1,18-11,78)</b>	
Flucloxacillina	111	2 (1,8)	<b>4,31 (1,06-17,49)</b>	<b>4,28 (1,05-17,41)</b>	

Sono riportate le stime per gli antibiotici con almeno 2 osservazioni per cella

\*aggiustato per sesso, età, abitudine al fumo, diagnosi di BPCO/asma, obesità, malattia renale cronica, scompenso cardiaco, diabete mellito, malattia epatica, livelli di residua comorbidità classificata in base al Charlson Index.

In bold sono riportati i valori statisticamente significativi.

**Tabella 2**  
**Livelli relativi di switching verso altra terapia antibiotica per i singoli beta-lattamici: analisi stratificata per indicazione d'uso**

Antibiotico beta-lattamico	Infezioni dentali		Infezioni delle basse vie respiratorie		Infezioni dell'orecchio medio		Infezioni urinarie		Infezioni cutanee e dei tessuti molli		Infezioni genitali		Altre	
	OR (IC 95%)	Ref.	OR (IC 95%)	Ref.	OR (IC 95%)	Ref.	OR (IC 95%)	Ref.	OR (IC 95%)	Ref.	OR (IC 95%)	Ref.	OR (IC 95%)	Ref.
Amoxicillina + Clavulanato														
Amoxicillina	<b>4,16 (2,92-5,93)</b>		<b>2,14 (1,57-2,91)</b>		<b>1,77 (1,14-2,74)</b>		<b>0,61 (0,22-1,71)</b>		<b>1,21 (0,47-3,11)</b>		-		<b>0,1 (0,02-0,47)</b>	
Cefixima	<b>5,76 (2,93-11,31)</b>		1,25 (0,93-1,67)		<b>1,93 (1,35-2,76)</b>		1,58 (0,96-2,62)		1,12 (0,34-3,66)		1,57 (0,15-16,99)		-	
Ceftriaxone	<b>11,12 (6,17-20,07)</b>		<b>1,57 (1,25-1,98)</b>		<b>5,38 (3,47-8,33)</b>		2,01 (0,91-4,4)		<b>5,02 (2,64-9,54)</b>		<b>14,36 (2,82-73,03)</b>		1,06 (0,12-9,2)	
Ceftibuten	5,49 (0,75-40,31)		1,49 (0,83-2,67)		<b>3,07 (1,83-5,15)</b>		0,66 (0,09-4,83)		3,16 (0,42-23,84)		-		-	
Cefditoren	<b>16,78 (2,23-126,26)</b>		<b>2,26 (1,51-3,37)</b>		1,74 (0,81-3,76)		-		-		-		-	
Cefuroxima	-		<b>2,92 (1,62-5,27)</b>		<b>2,35 (1,34-4,12)</b>		<b>5,57 (2,44-12,73)</b>		2,91 (0,68-12,5)		-		<b>12,85 (1,44-114,39)</b>	
Cefpodoxima proxetil	<b>22,24 (5,16-95,75)</b>		0,54 (0,17-1,69)		1,4 (0,7-2,77)		3,27 (0,78-13,8)		3,21 (0,42-24,78)		-		-	
Ceftazidima	-		<b>3,12 (1,83-5,32)</b>		<b>9,36 (4,29-20,45)</b>		<b>4,01 (1,4-11,53)</b>		<b>8,53 (1,94-37,45)</b>		-		-	
Bacampicillina	<b>5,24 (2,24-12,24)</b>		-		-		-		-		-		-	
Cefalexina	<b>6,89 (2,14-22,22)</b>		1,23 (0,17-8,89)		3,1 (0,76-12,67)		-		-		-		-	
Cefaclor	-		2,26 (0,56-9,23)		<b>3,08 (1,13-8,42)</b>		5,13 (0,68-38,78)		-		-		-	
Ampicillina	4,45 (0,61-32,53)		1,95 (0,27-14,15)		<b>9,42 (2,26-39,29)</b>		2,35 (0,56-9,9)		7,72 (0,91-65,32)		3,91 (0,26-58,98)		-	
Cefodizima	-		<b>2,77 (1,35-5,66)</b>		-		-		-		-		-	
Piperacillina + Tazobactam	<b>16,57 (2,2-125,06)</b>		<b>7,28 (4,24-12,49)</b>		-		-		<b>41,11 (8,41-200,92)</b>		-		-	
Cefonidid	-		<b>4,58 (2,12-9,92)</b>		-		1,99 (0,26-15,04)		5,98 (0,75-47,61)		<b>44,67 (2,36-846,29)</b>		-	
Cefotaxima	-		<b>4,14 (1,68-10,22)</b>		-		2,33 (0,31-17,36)		-		-		-	
Ampicillina + Sulbactam	<b>12,51 (1,68-93,41)</b>		<b>3,9 (1,43-10,66)</b>		8,49 (1,15-62,91)		<b>7,81 (1-60,69)</b>		-		-		<b>235,48 (9,67-5736,77)</b>	
Cefprozil	-		-		-		-		-		-		-	
Cefazolina	-		1,42 (0,2-10,26)		-		-		<b>8,92 (1,05-75,87)</b>		-		-	
Cefepime	-		1,38 (0,19-9,95)		-		-		<b>9,57 (2,17-42,16)</b>		-		-	
Flucloracillina	-		4,55 (0,62-33,51)		-		-		-		-		<b>62,32 (5,65-687,3)</b>	

OR: odds ratio; sono riportate le stime per gli antibiotici con almeno 2 osservazioni per cella \*aggiustato per sesso, età, abitudine al fumo, diagnosi di BPCO/asma, obesità, malattia renale cronica, scompenso cardiaco, diabete mellito, malattia epatica, livelli di residua comorbidità classificata in base al Charlson Index.  
 In bold sono riportati i valori statisticamente significativi.

**Tabella 3**

**Livelli relativi di switching verso altra terapia antibiotica per i singoli beta-lattamici escludendo le formulazioni parenterali**

<b>Antibiotico beta-lattamico</b>	<b>Odds Ratio Aggiustato (CI 95%)*</b>
Amoxicillina + Clavulanato	Rif.
Amoxicillina	1,67 (1,39-2,01)
Cefixima	1,73 (1,43-2,1)
Ceftibuten	2,25 (1,57-3,23)
Cefditoren	2,6 (1,84-3,66)
Cefuroxima	3,05 (2,16-4,29)
Cefpodoxima proxetil	1,41 (0,87-2,29)
Bacampicillina	1,85 (0,82-4,15)
Cefalexina	2,02 (0,9-4,55)
Cefaclor	2,81 (1,32-5,96)
Ampicillina	3,35 (1,58-7,12)
Cefprozil	-
Flucloxacillina	4,29 (1,05-17,45)

*Sono riportate le stime per gli antibiotici con almeno 2 osservazioni per cella*

\*aggiustato per sesso, età, abitudine al fumo, diagnosi di BPCO/asma, obesità, malattia renale cronica, scompenso cardiaco, diabete mellito, malattia epatica, livelli di residua comorbidità classificata in base al Charlson Index.

In bold sono riportati i valori statisticamente significativi.

## **RISPOSTA ALLA DOMANDA**

I risultati dello studio mostrano una moderata riduzione nell'efficacia relativa tra i nuovi utilizzatori di antibiotici beta-lattamici nella Medicina Generale italiana. L'amoxicillina/clavulanato è risultato l'antibiotico beta-lattamico con la più bassa riduzione di efficacia relativa rispetto agli altri antibiotici per quanto concerne le infezioni: (1) delle basse vie respiratorie, (2) dell'orecchio medio, (3) odontoiatriche. In conclusione, questi risultati supportano le indicazioni delle Linee Guida ufficiali,[16–19] che suggeriscono l'uso di antibiotici per l'indicazione più ristretta ed efficace per la specifica infezione, in modo da favorire anche il contenimento dell'antibiotico resistenza.

## **Riferimenti bibliografici**

1. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *Am. Fam. Physician.* 2000;**62**:611–20. doi:10.1016/S0034-4257(96)00216-7
2. McNulty CAM, Lecky DM, Hawking MKD, *et al.* How much information about antibiotics do people recall after consulting in primary care? *Fam Pract* 2016;**33**:395–400. doi:10.1093/fampra/cmw022
3. Simpson SA, Wood F, Butler CC. General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother* 2007;**59**:292–6. doi:10.1093/jac/dkl467

4. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMED). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale, Anno 2017. 2017.
5. Hemkens LG, Saccilotto R, Reyes SL, *et al.* Personalized prescription feedback to reduce antibiotic overuse in primary care: rationale and design of a nationwide pragmatic randomized trial. *BMC Infect Dis* 2016;**16**:421. doi:10.1186/s12879-016-1739-0
6. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, *et al.* Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: The role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health* 2017;**17**:886. doi:10.1186/s12889-017-4905-4
7. Currie CJ, Berni E, Jenkins-Jones S, *et al.* Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2012: longitudinal analysis. *BMJ* 2014;**349**:g5493. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249162> (accessed 5 Dec 2016).
8. Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E, *et al.* Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;**56**:417–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009052> (accessed 7 Dec 2016).
9. Mazzaglia G, Arcoraci V, Nicoletti G, *et al.* Pattern of antimicrobial drug prescribing and prescriptive behaviour for acute otitis media among physicians in Sicily. *Pharmacol Res* 1998;**37**:421–6. doi:10.1006/phrs.1998.0315
10. Lapi F, Marconi E, Pecchioli S, *et al.* Reduced effectiveness among  $\beta$ -lactam antibiotics: A population-based cohort study in primary care in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2021;**76**:2186–94.
11. Hess G, Hill JW, Raut MK, *et al.* Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: Results from a claims analysis. *Adv Ther* 2010;**27**:743–55. doi:10.1007/S12325-010-0062-1
12. Miller RL, Shtessel M, Robinson LB, *et al.* Advances in drug allergy, urticaria, angioedema, and anaphylaxis in 2018. *J Allergy Clin Immunol* 2019;**144**:381–92. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.010
13. Pinner NA, Tapley NG, Barber KE, *et al.* Effect of Obesity on Clinical Failure of Patients Treated With  $\beta$ -Lactams. *Open Forum Infect Dis* 2021;**8**. doi:10.1093/OFID/OFAB212
14. Lee B, Tam I, Weigel B, *et al.* Comparative outcomes of  $\beta$ -lactam antibiotics in outpatient parenteral antibiotic therapy: Treatment success, readmissions and antibiotic switches. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:2389–96. doi:10.1093/JAC/DKV130
15. Berni E, Butler CC, Jenkins-Jones S, *et al.* Comparative estimated effectiveness of antibiotic classes as initial and secondary treatments of respiratory tract infections: longitudinal analysis of routine data from UK primary care 1991-2012. *Curr Med Res Opin* 2016;**32**:1023–32. doi:10.1185/03007995.2016.1157459
16. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG138]. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG91]. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG109]. 2018.
19. AAE Position Statement: AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. *J Endod* 2017;**43**:1409–13.



---

# TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI MANTENIMENTO PRESCRITTA AI PAZIENTI CON TRAPIANTO SOLIDO NELLA REGIONE LAZIO

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

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

*Masiero Lucia, Ricci Andrea, Cardillo Massimo-Centro nazionale trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma Gruppo di Lavoro del Progetto CESIT; DEP Lazio, Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Trapianti, Regione Veneto, Università degli studi di Verona, Regione Lombardia, Regione Sardegna, Registri Dialisi e Trapianto regionali*

## DOMANDA

Qual è la terapia immunosoppressiva di mantenimento prescritta ai pazienti con trapianto solido nella regione Lazio?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

I pazienti che si sottopongono ad un trapianto di organo devono assumere quotidianamente farmaci immunosoppressori per la prevenzione del rigetto acuto e cronico. L'uso di questi farmaci, se da un lato risulta fondamentale per la sopravvivenza stessa del paziente, dall'altro può essere responsabile di diversi tipi di esiti avversi quali: la mancanza di efficacia (rigetto o fallimento dell'organo), l'insorgenza di malattie (diabete, ipertensione) e possibili disturbi iatrogeni (cancro, infezioni) [1].

La disponibilità di diversi regimi di trattamento aumenta ulteriormente la complessità della gestione dei pazienti trapiantati.

Nei pazienti che si sottopongono a trapianto di rene, l'attuale terapia immunosoppressiva di mantenimento raccomandata nella maggior parte dei protocolli comprende l'assunzione di un inibitore della calcineurina-*CNI* (Ciclosporina-*CsA* o tacrolimus-*TAC*) in combinazione con un antimetabolite (micofenolato mofetile o acido micofenolico-*MMF* o azatioprina *AZA*) o con un inibitore del segnale di proliferazione-*mTOR* (cioè sirolimus- *SIR* o everolimus-*EVE*); con o senza corticosteroidi (cioè Prednisone-*PRED*) [2,3] (**Figura 1**).

Nel caso del trapianto di fegato, non esiste un protocollo standard per la scelta della terapia immunosoppressiva, sebbene la pratica clinica corrente includa regimi basati sugli inibitori della calcineurina [4]. Per il cuore, i polmoni e altri trapianti la scelta della terapia immunosoppressiva è affidata al singolo centro.

Sebbene in diversi paesi, per la maggior parte dei setting clinici, la terapia più utilizzata sia la triplice in termini di tacrolimus, micofenolato e prednisone (*Tac+MMF+Pred*), in Italia i dati sul trattamento farmacologico di mantenimento nella fase iniziale post-trapianto per i diversi setting (rene, cuore e fegato) sono scarsi, e le possibili variazioni di terapia osservate negli anni o legate al centro prescrittore sono poco indagate.

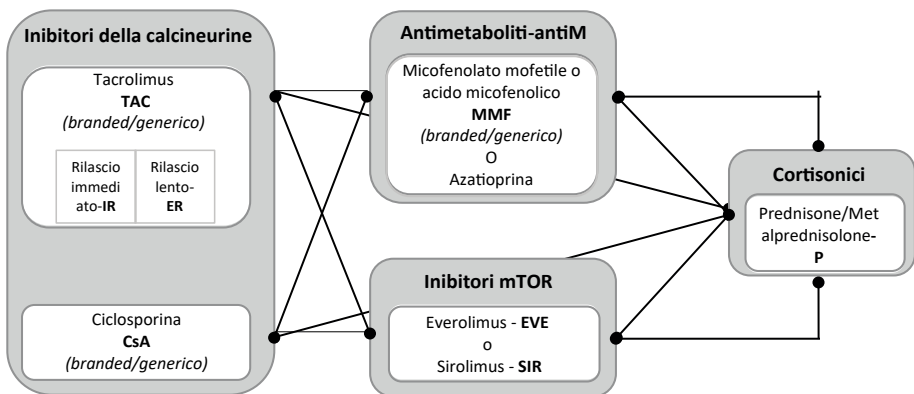
Inoltre, la disponibilità sul mercato di diverse formulazioni per il tacrolimus (rilascio lento-*ER* o immediato-*IR*) e delle versioni generiche per gli inibitori della calcineurina e per il micofenolato amplia lo spettro delle opzioni terapeutiche [5].

Il presente lavoro ha lo scopo di descrivere la terapia immunosoppressiva di mantenimento prescritta ai pazienti con trapianto solido nella regione Lazio, mostrando la variabilità per setting, per anno e per centro prescrittore e indagando i possibili cambi di terapia nei due anni post-trapianto.

Questo studio nasce nell'ambito del progetto multiregionale di farmacovigilanza sulla valutazione comparativa di efficacia e la sicurezza degli immunosoppressori nei pazienti trapiantati, *CESIT-project*, e l'analisi presentata verrà presto estesa utilizzando i dati disponibili nelle altre tre regioni (Veneto, Lombardia e Sardegna) coinvolte nel progetto.

**Figura 1**

**Terapia immunosoppressiva di mantenimento post trapianto di organo solido**



**COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Attraverso un sistema *open-source* di analisi distribuite adattato agli obiettivi dello studio, *TheShinISS-CESIT*, è stato possibile integrare i dati dei flussi informativi sanitari, i dati del registro dialisi e trapianto del Lazio e i dati nazionali del sistema informativo trapianti e in questo modo arruolare la coorte dei trapiantati del Lazio.

In particolare, sono stati identificati i pazienti sottoposti a primo trapianto di rene, fegato e cuore negli anni 2009-2019.

Sulla base del regime di trattamento immunosoppressivo prescritto nel primo mese dopo la dimissione, i pazienti sono stati definiti in mono o multiterapia con inibitori della calcineurina: ciclosporina o tacrolimus. All'interno di questi due gruppi è stata studiata sia la combinazione con un antimetabolita o un inibitore mTOR, che l'uso di steroidi. Per ogni setting la terapia di mantenimento prescritta post-dimissione e la variazione per anno sono state presentate utilizzando il grafico radiale e il grafico a barre (**Figure 2A-2B-2C**).

Nel complesso, nel decennio in studio, sono stati identificati 1.632 pazienti trapiantati: il 59,5% nel rene, il 34,2% nel fegato, il 6,3% nel cuore; in ogni setting la percentuale di maschi era rispettivamente del 62,2%, 76,7%, 65,0%. L'età mediana era rispettivamente di 53 anni, 51 anni e 35 anni per i pazienti con trapianto di rene, fegato e cuore; in quest'ultimo setting la bassa età mediana era dovuta al contributo dei trapianti di cuore pediatrici (33% dei pazienti aveva un'età inferiore ai 18 anni).

Nei primi due setting, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto una terapia a base di tacrolimus (Rene: 74,4%; Fegato: 93,2%) mentre i pazienti con trapianto di cuore hanno ricevuto principalmente una terapia a base di ciclosporina (79,6%). La percentuale di pazienti trattati con terapia a base di tacrolimus per trapiantati di rene e fegato è aumentata nel tempo (K: 2009: 56,9% 2019: 97,1%; L: 2009: 86,0% 2019: 98,5%); mentre la percentuale di pazienti con trapianto di cuore trattati con ciclosporina è rimasta stabile (2009: 78,9% 2019: 79,6%).

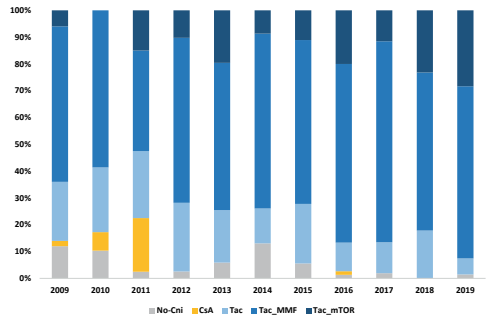
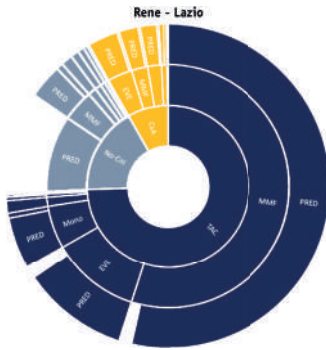
La combinazione farmacologica più frequente è stata inibitore della calcineurina più micofenolato, osservata in oltre il 60% dei casi trapiantati (62,6% rene, 62,9% fegato, 63,1% cuore). Tra i pazienti con trapianto di rene, la triplice terapia comprendente tacrolimus, micofenolato e steroidi è stata prescritta nel 53,7% dei casi contro il 54,9% nei pazienti con trapianto di fegato; mentre nei trapiantati di cuore la triplice terapia basata su ciclosporina è stata osservata nel 50,5%.

Nel setting renale sono state effettuate delle analisi di approfondimento per analizzare ulteriori aspetti della terapia immunosoppressiva. In particolare, è emerso che la terapia immunosoppressiva post-dimissione è fortemente influenzata dalla struttura di dimissione, con una variabilità nell'uso della terapia combinata a base di tacrolimus e inibitori mTOR che va dallo 0% al 33% (**Figura 3**). Tra i pazienti che effettuano terapia a base di tacrolimus la percentuale di utilizzo della formulazione a rilascio lento è pari al 58%, mentre la percentuale di utilizzo di generici è del 10,8%.

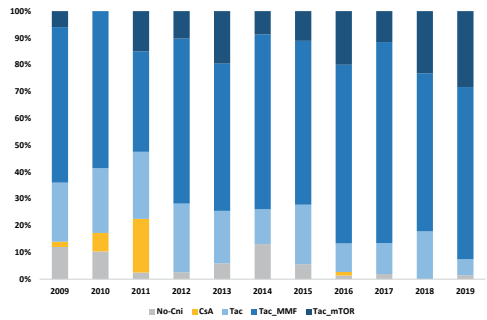
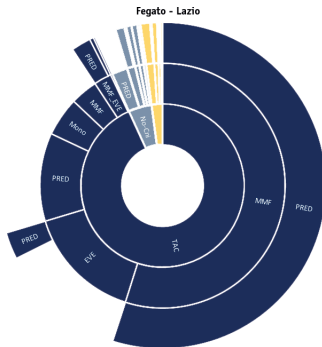
Infine è stato possibile osservare, attraverso l'analisi sull'uso di farmaci nel medio lungo-periodo, le variazioni di terapia al 12° e al 24° mese dalla data di dimissione rispetto alla terapia indice rilevata nei 30 gg successivi (Figura 4). Tendenzialmente si

**Figura 2**  
**Pattern prescrittivi e andamenti annuali della terapia immunosoppressiva di mantenimento per i pazienti con trapianto di rene (A), fegato (B), cuore (C)**

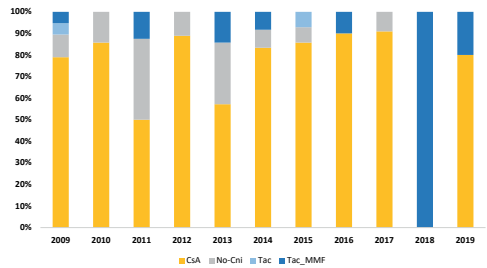
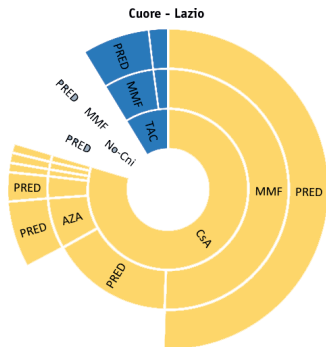
**2A - Rene**



**2B - Fegato**



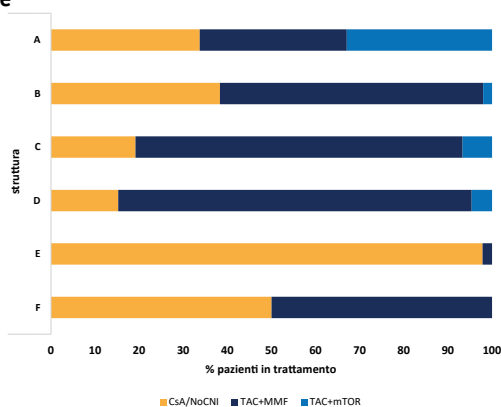
**2C - Cuore**



**Nota:** No Cni: terapia senza inibitore della calcineurina, CsA: ciclosporina, TAC: tacrolimus, MMF: micofenolato mofetile o acido micofenolico, AZA: azatioprina, SIR: sirolimus, EVE: everolimus, PRED: prednisone, TAC\_MMf: tacrolimus in combinazione con micofenolato mofetile o acido micofenolico, TAC\_mTOR: tacrolimus in combinazione con inibitore mTOR

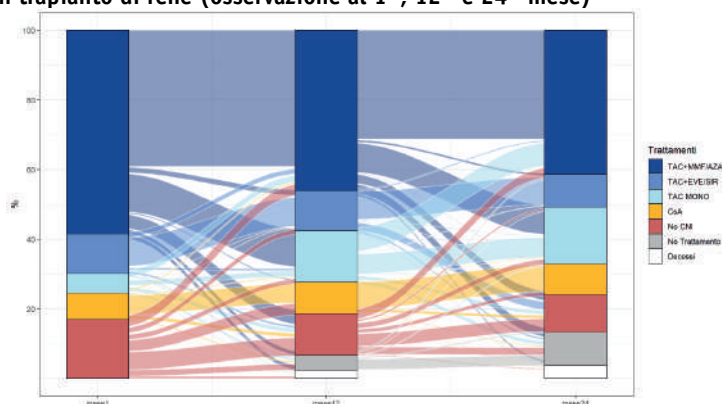
può notare come i pazienti permangano nella medesima terapia a base dell'inibitore della calcineurina prescritta post dimissione. In particolare, nei pazienti con terapia indice a base di tacrolimus, la variazione di terapia maggiormente rilevata riguarda lo switch dalla combinazione con antimetabolita verso la sola monoterapia a base di inibitore della calcineurina. Tale fenomeno potrebbe realisticamente celare una progressiva riduzione del dosaggio degli immunosoppressori nel corso della terapia, aspetto difficilmente quantificabile attraverso i database amministrativi.

**Figura 3**  
**Variabilità del pattern prescrittivo della terapia immunosoppressiva nel trapianto di rene per struttura di dimissione**



**Nota:** CsA/No CNI: terapia a base di ciclosporina o senza inibitore della calcineurina; TAC+MMF: tacrolimus in combinazione con micofenolato mofetile o acido micofenolico, TAC+mTOR: tacrolimus in combinazione con inibitore mTOR (sirolimus o everolimus)

**Figura 4**  
**Diagramma alluviale relativo al cambiamento del pattern prescrittivo di immunoterapia nei pazienti con trapianto di rene (osservazione al 1°, 12° e 24° mese)**



**Nota:** No CNI: terapia senza inibitore della calcineurina; CsA: Ciclosporina, TAC mono: Tacrolimus in monoterapia, TAC+EVES/SIR: Tacrolimus in combinazione con everolimus o sirolimus, TAC+MMF/AZA: Tacrolimus in combinazione con micofenolato mofetile/ acido micofenolico o azatioprina

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel decennio in studio, si è osservato un aumento della terapia di mantenimento basata sul tacrolimus nei pazienti dimessi dopo trapianto di rene e fegato, mentre la terapia maggiormente prescritta per i trapiantati di cuore è risultata ciclosporina. Indipendentemente dall'organo trapiantato la combinazione di farmaci più frequente è stata la triplice terapia a base di inibitore della calcineurina, micofenolato e steroidi. Nel trapianto renale si è osservata una forte variabilità prescrittiva nella terapia immunosoppressiva di mantenimento post-dimissione legata alla struttura di dimissione. Inoltre, tra gli utilizzatori di tacrolimus la formulazione prevalente risulta essere a lento rilascio mentre l'utilizzo della versione generica risulta limitato. Non si osservano particolari cambiamenti di terapia nel corso del tempo ad eccezione dello switch tra terapia combinata a base di tacrolimus verso monoterapia.

Sono necessarie ulteriori analisi per esplorare la terapia di mantenimento e le caratteristiche potenzialmente in grado di influenzare il ricorso ai diversi schemi terapeutici mediante l'osservazione di un campione multicentrico più ampio.

## Riferimenti bibliografici

1. BC Transplant. Clinical Guideline for transplant medication 2019 - AMB.03.007 Rev 11 Eff Date: 08-Jan-19
2. Kasiske BL, et.al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010; 77:299-311.
3. Heemann U, et al. Endorsement of the KDIGO guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:2099-106.
4. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020 Jun-Aug;46-47:101681.
5. Molnar AO, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*2015;350:h3163.

---

# FARMACI UTILIZZATI PER LA STIMOLAZIONE OVARICA NEI PERCORSI DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA: DIFFERENZE DI EFFICACIA E SICUREZZA

*Alessandro Cesare Rosa, Valeria Belleudi, Antonio Addis, Marina Davoli, Ursula Kirchmayer, Dipartimento di epidemiologia SSR Regione Lazio*

*Andrea Ciardulli, Unità operativa complessa di ostetrica e ginecologia, Ospedale Cristo Re, Roma*

*Arianna Pacchiarotti, Centro di Procreazione Medicalmente Assistita, Ospedale San Filippo Neri, Roma*

## DOMANDA

Riguardo ai farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica nei percorsi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), esistono delle differenze di efficacia e sicurezza tra le diverse formulazioni?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Le donne che si sottopongono ad un trattamento di Procreazione medicalmente assistita (PMA) vengono trattate con gonadotropine, in particolare mediante la somministrazione di ormone follicolo-stimolante nella fase di stimolazione ovarica.

La disponibilità di diversi tipi di gonadotropina, ricombinante o urinario/estrattivo, e la presenza di una combinazione fissa della modalità ricombinante con lutropina, alimentano la complessità delle scelte di trattamento.

Numerosi studi clinici e metanalisi hanno confrontato la tipologia ricombinante rispetto a quella estrattiva in termini di efficacia clinica e sicurezza: le prove suggeriscono profili simili tra le diverse formulazioni. Una revisione Cochrane, che ha incluso 42 trial clinici, non ha evidenziato differenze clinicamente significative tra le diverse formulazioni e suggerisce che la scelta clinica del tipo di gonadotropina debba basarsi sulla disponibilità, la convenienza ed i costi (van Wely et al, 2011). Questi risultati vengono confermati da un'altra meta-analisi che inoltre evidenzia un rapporto costo-efficacia più favorevole per la modalità estrattiva (Gerli et al 2013).

In Italia, uno studio prospettico randomizzato ha concluso che l'uso combinato di gonadotropina estrattiva e ricombinante, per la stimolazione ovarica migliora la maturità degli ovociti, il clivaggio degli embrioni ed aumenta il tasso di gravidanza e di impianto rispetto alla somministrazione della formulazione ricombinante (Pacchiarotti et al, 2007).

Il presente studio, co-finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco attraverso fondi regionali 2012-14, rappresenta un continuum rispetto alla descrizione dei pattern prescrittivi di gonadotropine in donne in età fertile a carico del SSN nella Regione

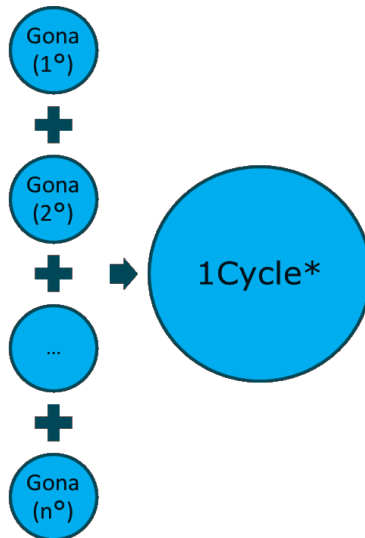
Lazio nel periodo 2007-2017 (già presente nel Rapporto Farmaci Toscana 2019) e intende indagare efficacia e sicurezza delle diverse scelte terapeutiche.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

In base ai dati provenienti dagli archivi amministrativi regionali sono state selezionate tutte le prescrizioni di gonadotropine a donne in età fertile negli anni 2007-2017. Per ogni donna assistita nella regione Lazio, vengono identificati i cicli terapeutici a partire dalle date di erogazione dei farmaci in una finestra mobile di 21 giorni (**Figura 1**).

**Figura 1a**

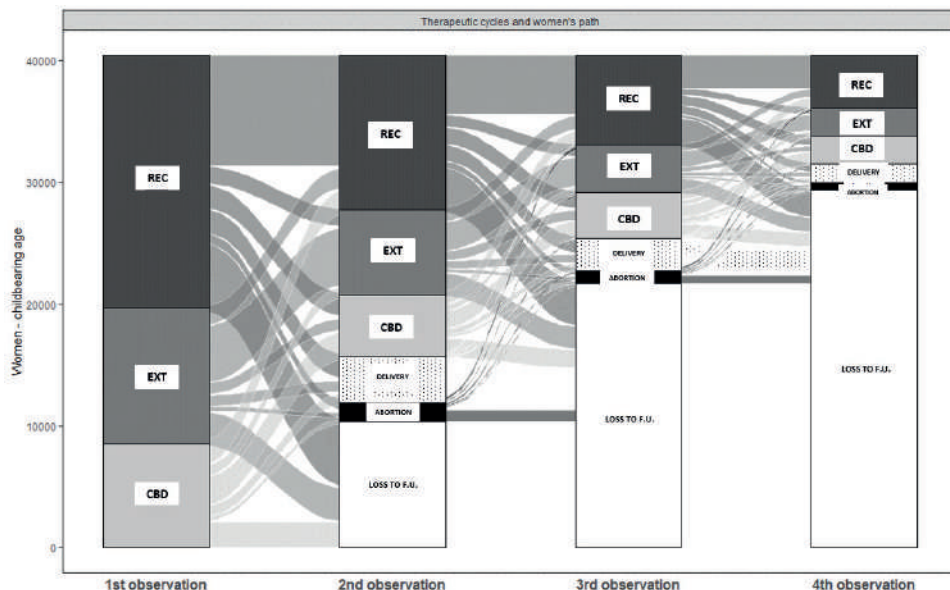
**Algoritmo di identificazione del ciclo terapeutico da dati amministrativi**



I farmaci rilevati in ogni finestra permettono di associare al ciclo modalità ricombinante, estrattiva o combinata (ricombinante + estrattiva). Grazie al contributo del San Filippo Neri (Asl Roma1), è stato possibile, mediante validazione della nostra approssimazione con i cicli terapeutici effettivamente erogati in ambito clinico, ottenere un soddisfacente livello di concordanza informativa ( $K=0.9017$ ) per le donne linkabili tra i flussi. Sono stati identificati, applicando opportuni criteri di esclusione, 90.292 cicli di trattamento associati a 35.899 donne con età mediana di 38 anni; i cicli erano nel 51% dei casi ricombinanti, nel 27% estrattiva, nel restante 22% misti. Abbiamo identificato la storia clinica delle pazienti al momento di ogni ciclo terapeutico associando una serie di comorbidità e di proxy dello status di salute desunte dalla letteratura (Bateman, 2013).



**Figura 1b**  
**Percorsi terapeutici delle donne sottoposte a trattamento con Gonadotropine dal primo ciclo**



Attraverso il diagramma alluvionale, è possibile mappare gli eventi di interesse all'interno di un percorso di PMA e visualizzare i tentativi per ottenere una gravidanza. La grandezza di ogni flusso rappresenta la quota parte di donne che passano da uno status ad un altro. Ogni donna è osservata nel tempo. La prima osservazione rappresenta la proporzione di donne che iniziano il percorso con il primo ciclo di farmaci a base di gonadotropina nelle seguenti ripartizioni: 51.5% sottoposte a ricombinante (REC), 26.3% ad estrattiva (EXT), 22.2% a protocolli combinati (CBD).

Nelle osservazioni successive è possibile verificare se una donna ottiene il risultato desiderato (parto, casella riempita di punti); raggiunge la gravidanza seguita da aborto (categoria nera); oppure continua il trattamento con ulteriori tentativi (stessa terapia o switch). Nella categoria bianca, "loss to follow-up", osserviamo donne per le quali non riscontriamo più informazioni. La stessa impostazione si ripete per le osservazioni successive.

La seconda osservazione mostra che il 15,2 % delle donne ottiene con successo una gravidanza al primo tentativo (che si traduca in un parto o in un aborto), con differenze tra formulazioni di Gonadotropina: 15,9% per le donne esposte a Ricombinante (REC), il 12,7% a Estrattiva (EXT) e il 17,0% a protocolli combinati (CBD).

Considerando cumulativamente l'intero percorso, anche oltre il 4° evento, il 28,4% delle donne esposte a Gonadotropine raggiunge complessivamente una gravidanza con parto.

Circa il 23% delle donne viene perso al follow-up dopo la prima osservazione. Per la maggior parte delle donne che arrivano una gravidanza, non si riscontrano ulteriori informazioni, dai sistemi informativi, propeutiche allo studio.

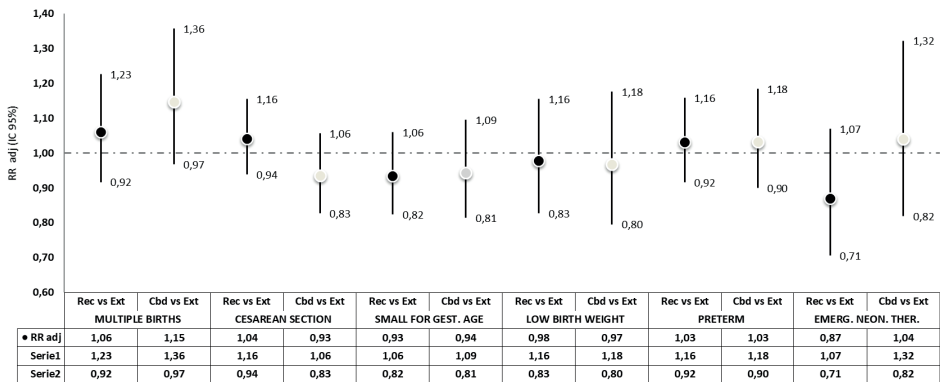
Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento terapeutico, abbiamo confrontato, a parità di condizione di salute della donna rilevata al momento del ciclo, i vari regimi terapeutici. I cicli a base ricombinante presentano una maggiore associazione, rispetto alle Gonadotropine estrattive, sia relativamente al tasso di concepimento (RR adj 1.06, 95% CI:1.01-1.12) che rispetto al tasso di gravidanza portata a termine, (RR adj 1.07, 95% CI: 1.02-1.13). L'associazione risulta più evidente confrontando l'efficacia dei cicli a formulazione mista rispetto agli estrattivi: il tasso di concepimento risulta RR adj 1.17, 95% CI:1.11-1.24 e il tasso di nascita, RR adj 1.19, 95% CI:1.12-1.27.

Per quanto concerne la sicurezza, abbiamo selezionato le donne i cui cicli terapeutici siano seguiti da una gravidanza successiva (n=10503). Gli esiti neonatali sono stati desunti dal Cedap e quelli materni dal Sistema informativo Ospedaliero. Le caratteristiche dei parti legati al trattamento alle diverse formulazioni risultano sovrapponibili. In generale, i parti multipli sono notevolmente più frequenti nelle gravidanze medicalmente assistite rispetto alla popolazione complessiva, indipendentemente dal tipo di Gonadotropina utilizzato (18,1% rispetto all'1,8% nel registro delle nascite del Lazio (13 CeDAP)). Il taglio cesareo è stato applicato in quasi il 64% dei parti, circa un quinto dei bambini è nato pretermine e l'11% è stato trattato in terapia neonatale d'urgenza, proporzioni confrontabili con la letteratura. Abbiamo osservato un esiguo numero di parti con nati morti (0,2%); la maggior parte dei bambini risulta al contrario in ottime condizioni di salute alla nascita (97,1%). Gli esiti materni considerati si sono verificati raramente (4,1% diabete gestazionale, 2,0% Pre-eclampsia, e 0,6% Sindrome da iperstimolazione ovarica), con proporzioni simili tra le categorie di esposizione (**Figure 2 e 3**).

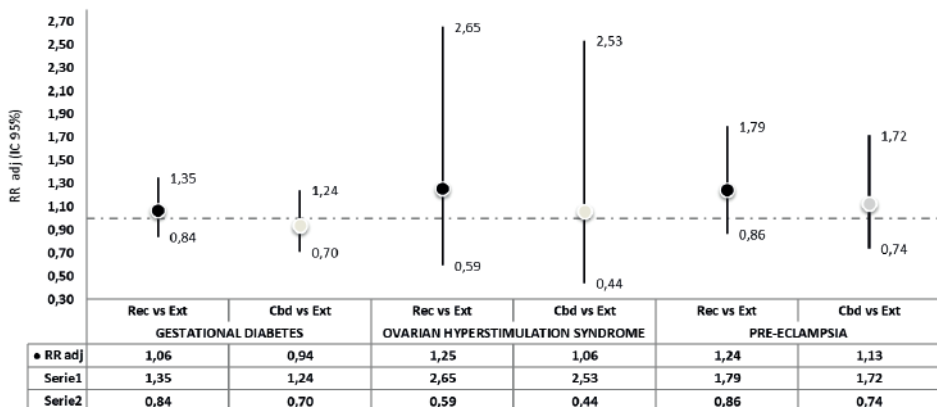
I risultati dei modelli di regressione log binomiale che indagano l'associazione tra esposizioni ai diversi trattamenti e gli esiti materni e infantili, a parità di caratteristiche cliniche e demografiche della donna al momento del ciclo terapeutico, sono presentati nelle figure 2 e 3. Abbiamo confrontato i trattamenti ricombinanti e i protocolli combinati vs le formulazioni di Gonadotropina estrattiva. Per quanto riguarda gli esiti infantili, abbiamo ottenuto risultati sovrapponibili tra le formulazioni. Tuttavia, alcuni vantaggi, sebbene non statisticamente significativi, sono stati riscontrati per i

trattamenti ricombinanti e misti a confronto con gli estrattivi: rispetto alle misure relative e assolute di peso e lunghezza neonatale (Small for Gestational Age:  $RR_{REC}$ : 0,93,  $RR_{CBD}$ : 0,94), rispetto al ricorso al parto cesareo ( $RR_{CBD}$ : 0,93) e in particolare per il trattamento a base ricombinante rispetto all' ammissione alla terapia di emergenza neonatale ( $RR_{REC}$ : 0,87). Per tutti gli esiti materni, le stime aggiustate risultano leggermente più vantaggiose per i protocolli combinati e a base ricombinante, ma non sono state osservate differenze statisticamente significative. Allo stesso tempo, i cicli a base estrattiva sembrano avere un ruolo leggermente protettivo rispetto al parto pretermine ( $RR_{REC} / CBD$ : 1,03) e al parto multiplo ( $RR_{REC}$ : 1,06,  $RR_{CBD}$ : 1,15), nonostante le stime non raggiungano la significatività statistica.

**Figura 2**  
**Sicurezza comparativa tra diverse formulazioni di Gonadotropine in termini di esiti infantili**



**Figura 3**  
**Sicurezza comparativa tra diverse formulazioni di Gonadotropine in termini di esiti materni**



## RISPOSTA ALLA DOMANDA

Riguardo ai farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica nei percorsi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), relativamente all' efficacia, si osserva un vantaggio nell'ottenere una gravidanza se la donna viene sottoposta a protocolli combinati rispetto a formulazioni a base esclusivamente ricombinante o estrattiva.

Rispetto alla sicurezza, non si riscontra una differenza tra Gonadotropine ricombinanti ed estrattive sia per quanto concerne gli esiti materni che infantili.

### Riferimenti bibliografici

1. Bull World Health Organ 2010; 88:881–882 | doi:10.2471/BLT.10.011210
2. <https://www.iss.it/infertilit%C3%A0-e-pma>, accessed July 7th, 2021
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062.
4. Patki A, Bavishi H, Kumari C, Kamraj J, Venugopal M, Kunjimoideen KU, Nadkarni P, Sankari S, Chaudhary S, Sangeeta MJ, Manjunath CS, Kumar P. Urinary Versus Recombinant Gonadotropins for Ovarian Stimulation in Women Undergoing Treatment with Assisted Reproductive Technology. J Hum Reprod Sci. 2018 Apr-Jun;11(2):119-124. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_79\_17. PMID: 30158806; PMCID: PMC6094533.
5. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. 2003 Feb;18(2):305-13. doi: 10.1093/humrep/deg088. PMID: 12571166.
6. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;2011(2):CD005354. doi: 10.1002/14651858.CD005354.pub2. PMID: 21328276; PMCID: PMC7388278.
7. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 16;1(1):CD010290. doi: 10.1002/14651858.CD010290.pub3. PMID: 30648738; PMCID: PMC6353048.
8. Out HJ, Driessen SG, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. Fertil Steril. 1997 Jul;68(1):138-42. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81490-2. PMID: 9207599.
9. Pacchiarotti A, Aragona C, Gaglione R, Selman H. Efficacy of a combined protocol of urinary and recombinant follicle-stimulating hormone used for ovarian stimulation of patients undergoing ICSI cycle. J Assist Reprod Genet. 2007 Sep;24(9):400-5. doi: 10.1007/s10815-007-9159-0. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17653846; PMCID: PMC3454948.

10. Pacchiarotti A, Selman H, Valeri C, Napoletano S, Sbracia M, Antonini G, Biagiotti G, Pacchiarotti A. Ovarian Stimulation Protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(4):303-15. doi: 10.2174/1389201017666160118103147. PMID: 26775651.
11. Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2467-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.035. Epub 2010 May 26. PMID: 20537626.
12. Bateman BT, Mhyre JM, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Fischer MA, Creanga AA, Callaghan WM, Gagne JJ. Development of a comorbidity index for use in obstetric patients. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):957-965. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a603bb. PMID: 24104771; PMCID: PMC3829199.
13. Certificato di assistenza al parto (CeDAP) Analisi dell'evento nascita - Anno 2018 [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3034\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3034_allegato.pdf)
14. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian neonatal study compared with other European studies. *JPGN*, 2010; 51: 353-361

La gestione farmacologica delle terapie croniche è stata influenzata dai risvolti sanitari e sociali della prima fase pandemica?

Le misure di restrizione applicate durante la primavera e l'autunno 2020 hanno modificato le modalità di utilizzo delle terapie croniche nella popolazione generale?

Prima della somministrazione dei vaccini contro il COVID-19, qual era l'occorrenza per fascia d'età di trombosi del seno venoso cerebrale e di eventi tromboembolici nella popolazione toscana? Come si compara questa stima con gli eventi riportati nei primi mesi del 2021 negli europei vaccinati con il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)?

## SEZIONE 3

### PROGETTI COVID-19:

- **PANDEMIA E PROFILI DI CONSUMO NELLE TERAPIE CRONICHE IN AREA CARDIOVASCOLARE**
- **PRIMI LOCKDOWN E MODALITÀ DI UTILIZZO DEI FARMACI NELLE TERAPIE CRONICHE**
- **EVENTI AVVERSI DI INTERESSE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI VACCINI ANTI-COVID-19**



---

# LA PANDEMIA DA SARS COV2 HA INFLUENZATO I PROFILI DI CONSUMO DELLE TERAPIE CRONICHE NELL'AREA CARDIOVASCOLARE? MODELLO ANALITICO DI UNO STUDIO MULTIREGIONALE

*Manuela Casula, Elena Tragni, Federica Galimberti, Elena Olmastroni – Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e biomolecolari (DiSFoB), Università degli Studi di Milano*  
*Elisabetta Poluzzi, Simona Rosa, Marica Iommi - Alma Mater Studiorum - Università di Bologna*

## DOMANDA

La gestione farmacologica delle terapie croniche è stata influenzata dai risvolti sanitari e sociali della prima fase pandemica?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Lo scenario di diffusione dell'epidemia di COVID-19 nel nostro Paese può essere sintetizzato in fasi successive. La prima, compresa nel periodo da febbraio a maggio 2020 (prima ondata), si è caratterizzata per una rapidissima diffusione di contagi e decessi e per una forte concentrazione territoriale, prevalentemente nel Nord del Paese. In conseguenza all'aumento esponenziale dopo i primi casi, il 9 marzo 2020 è stato annunciato il lockdown nazionale e, due giorni dopo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia, dopo aver valutato i livelli di gravità e la diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2.

Molti sono stati i cambiamenti dovuti alla pandemia di COVID-19: dall'economia alla gestione della sanità, agli stili di vita e alle abitudini delle persone. In tutto il mondo è sorta la necessità di intervenire per limitare il più possibile la diffusione del virus attraverso periodi di lockdown più o meno stringenti e con l'introduzione di nuove abitudini, come il distanziamento fisico o "sociale" e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI). Le restrizioni imposte, il timore di contrarre infezioni, ma soprattutto la chiusura nel periodo del lockdown di molte strutture ambulatoriali, le cui attività sono state dirottate sul contrasto al virus e la sospensione dell'erogazione dei servizi sanitari rinviabili, ha fortemente influenzato il modo in cui l'assistenza ambulatoriale viene erogata nella pratica clinica. Durante le prime fasi, infatti, caratterizzate dall'emergenza sanitaria e dalla necessità di ridurre al minimo il rischio di trasmissione del virus da pazienti a operatori sanitari e viceversa, e anche per rispondere ad esigenze riallocative del personale e delle strutture, gli erogatori di servizi



sanitari (ambulatori di medicina generale e ospedali) hanno rinviato le visite elettive e preventive. Inoltre, quando possibile, alcune visite sono state convertite in modalità a distanza mediante l'approccio della telemedicina oppure tramite telefonate o e-mail. Le stesse normative entrate in vigore a partire dal 23 febbraio 2020, che hanno modificato mobilità e limitato i servizi non essenziali, hanno influenzato il comportamento degli erogatori di servizi. Contestualmente è stata incentivata la dematerializzazione delle ricette da parte delle Autorità regolatorie regionali, consentendo al malato di ricevere le ricette via e-mail o via SMS oppure richiederne l'invio direttamente presso la farmacia più vicina.

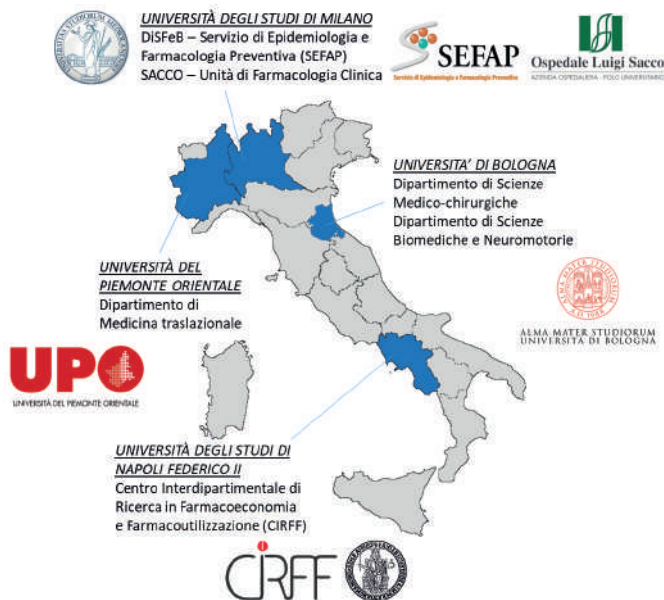
La scarsità di risorse sanitarie disponibili causata dalla redistribuzione correlata alla pandemia, ma anche la reticenza da parte dei pazienti stessi ad esporsi al rischio di contrarre l'infezione in un contesto sanitario, possono aver compromesso l'accesso alle cure in Italia per i pazienti affetti da patologie croniche. Peraltro, la scarsa dimestichezza con la tecnologia e/o il non possesso di strumenti adeguati, soprattutto da parte dei soggetti anziani, più fragili, possono aver comportato una diminuzione dei contatti del paziente con il proprio medico di base e quindi una minor richiesta di farmaci (ad uso cronico o al bisogno) e di visite specialistiche per il monitoraggio periodico delle malattie sofferte.

L'irruzione della pandemia COVID-19 ha trovato i Sistemi Sanitari impreparati nel fronteggiarla, modificando profondamente l'attività dei professionisti sanitari e ostacolando l'accesso dei cittadini ai servizi sanitari sul territorio. Se è in qualche modo attesa una minor attenzione ai pazienti non COVID da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) in questa situazione di emergenza, così come una maggior difficoltà/resistenza dei cittadini all'accesso a terapie e prestazioni sanitarie, è importante non solo quantificare il fenomeno e studiarne la variabilità geografica, vista la diversità in termini di impatto epidemiologico della diffusione del SARS-CoV-2 e di risposta organizzativa nelle diverse regioni, ma anche caratterizzarlo in sottogruppi di pazienti per sesso, età o comorbidità. È altresì fondamentale verificare, a tempi diversi, l'andamento di tale fenomeno, eventuali effetti ritardati, e i tempi di un potenziale ritorno alla routine pre-pandemia, così da informare i decisori sanitari, sia a livello nazionale che regionale, e, ove necessario, implementare interventi mirati.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

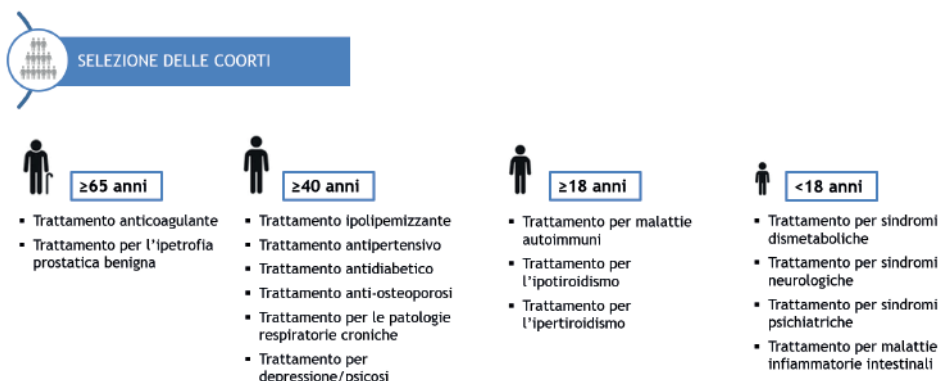
Le diverse Regioni che collaborano al progetto (**Figura 1**) elaborano in parallelo le informazioni previste dal Protocollo condiviso, ciascuna relativamente ai flussi informativi regionali, limitatamente alle tipologie di informazioni localmente disponibili e ai tempi con cui queste diventano accessibili.

**Figura 1**  
**Centri partecipanti al progetto**



La popolazione oggetto dello studio è composta da assistiti non istituzionalizzati affetti da una patologia cronica. In particolare, sono state definite diverse coorti sulla base di patologie croniche predefinite, identificate tramite la presenza di una specifica terapia farmacologica in corso (Figura 2).

**Figura 2**  
**Coorti di pazienti in terapia cronica, identificate in base alle prescrizioni di farmaci specifici**

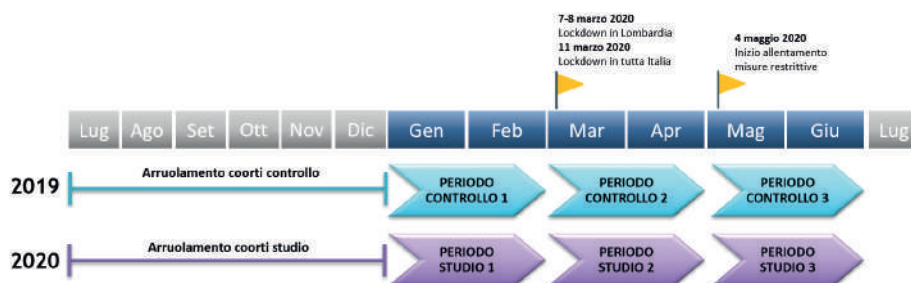


Il progetto prevede che, per ogni patologia, in maniera indipendente, vengano estratte due coorti, una coorte nel periodo di controllo (estrazione: luglio - dicembre 2018) e una nel periodo di studio (estrazione: luglio - dicembre 2019). Ogni coorte è definita da soggetti aventi almeno una prescrizione dei farmaci specifici, e seguita nel primo semestre dell'anno successivo (controllo: gennaio-giugno 2019; studio: gennaio-giugno 2020); ogni soggetto contribuisce allo studio per il tempo di effettiva osservazione (fino a morte, ospedalizzazione o fine del periodo di osservazione).

Seguendo le tempistiche degli interventi normativi, l'analisi è distinta nei seguenti periodi (**Figura 3**):

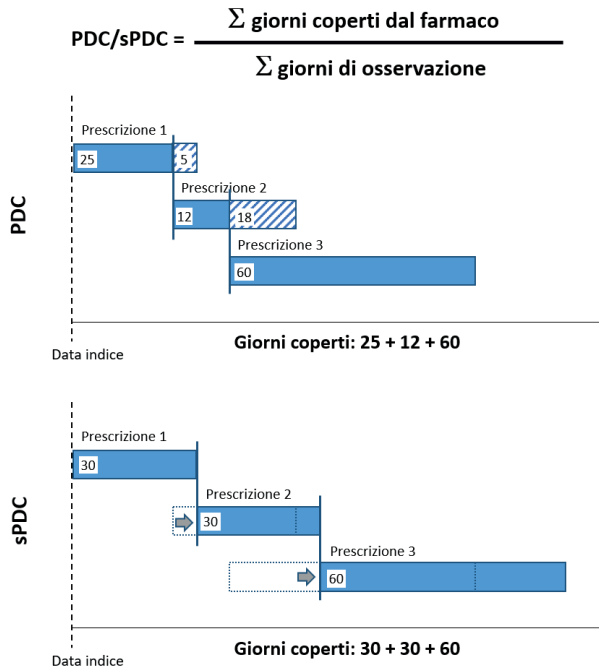
- periodo 1 - gennaio – febbraio 2019 (controllo) e gennaio – febbraio 2020 (studio);
- periodo 2 - marzo – aprile 2019 (controllo) e marzo – aprile 2020 (studio);
- periodo 3 - maggio – giugno 2019 (controllo) e maggio – giugno 2020 (studio).

**Figura 3**  
**Schema temporale dei periodi di arruolamento e di follow-up**



Per ogni patologia (identificata tramite le specifiche classi di farmaci) sono valutati, su base settimanale da gennaio a giugno, il consumo di farmaci (come numero di confezioni dispensate) e l'aderenza alla terapia, determinata stimando anzitutto i giorni di copertura di ogni prescrizione, in base alla data di dispensazione e alla durata, calcolata sulla base della quantità di principio attivo erogata e delle DDD (defined daily dose). L'aderenza è calcolata considerando la PDC (Proportion of Days Covered), che pone al numeratore il numero di giornate in terapia e al denominatore i giorni di osservazione. In questo modo, tuttavia, se ci sono sovrapposizioni tra una prescrizione e la successiva (ovvero, se viene erogata una prescrizione prima che sia concluso il periodo di copertura della precedente), queste vengono conteggiate una sola volta. Per tener conto di questo aspetto, l'aderenza è stata calcolata considerando specificamente le sovrapposizioni, ovvero forzando la data di dispensazione alla fine della copertura della prescrizione precedente (shifted PDC, sPDC) (**Figura 4**).

**Figura 4**  
**Esempio di calcolo della PDC e della shifted PDC (sPDC)**

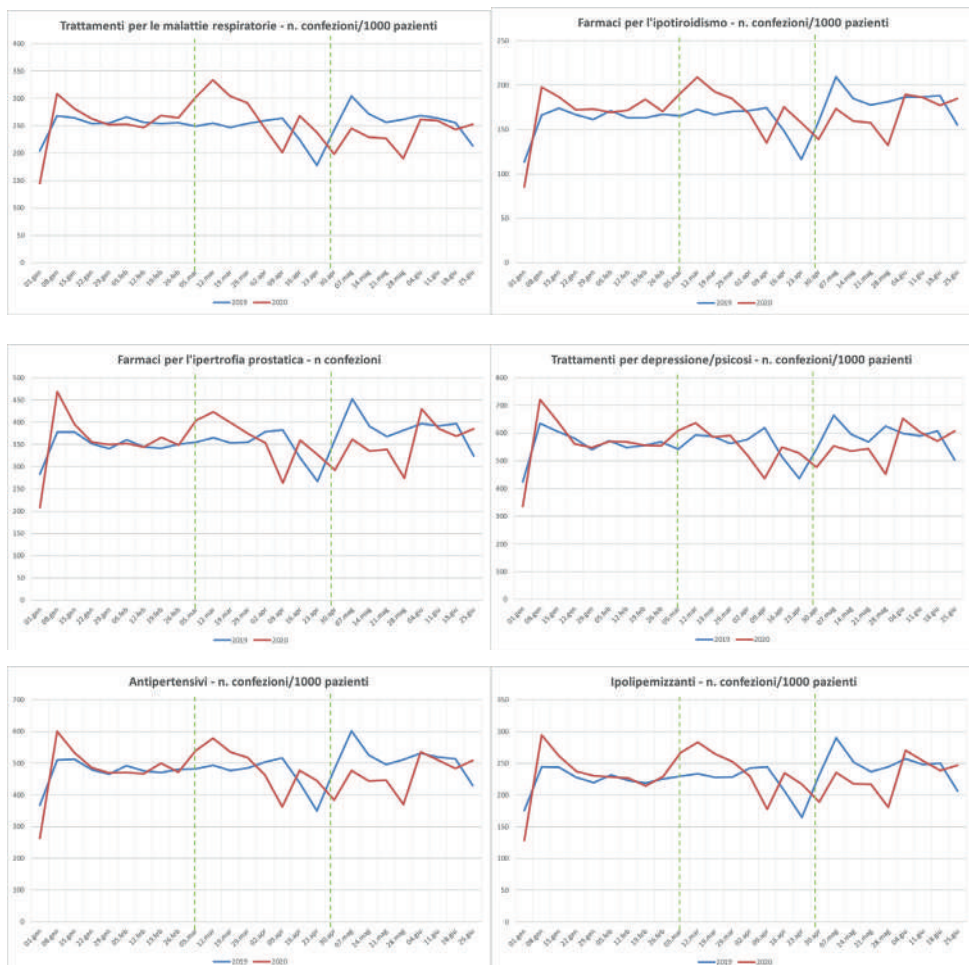


Le analisi preliminari qui descritte mostrano che, contrariamente a quanto ci si attendeva, ma in linea con i dati mostrati da AIFA e da alcune esperienze nazionali di altri Paesi, l'imposizione del lockdown ha determinato un incremento delle confezioni erogate tra il primo e il secondo bimestre del 2020, coerente per tutte le terapie croniche valutate, come esemplificato in **Figura 5**.

Quanto osservato ci ha spinto a chiederci se la tendenza a 'far scorta' di farmaci a cavallo dell'imposizione del lockdown nazionale corrispondesse a un miglioramento dell'aderenza alla terapia. Per tener conto di tale scorta, abbiamo calcolato la sPDC (si veda paragrafo precedente) ed espresso i risultati come percentuale di soggetti con aderenza totale (100%) in ogni settimana. Focalizzandoci ad esempio su due terapie, quella con farmaci ipolipemizzanti e quella per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (**Figura 6**), abbiamo potuto osservare che l'accumulo riscontrato nel mese di marzo si traduce in una maggior percentuale di soggetti aderenti nel 2020, rispetto al 2019, fino a circa inizio/metà maggio, dopodichè si osserva un calo nell'aderenza rispetto all'anno di controllo.

**Figura 5**

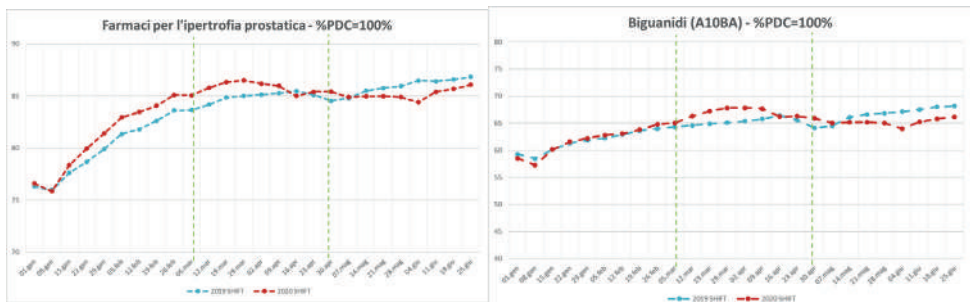
**Andamento del numero di confezioni dispensate per alcune delle patologie croniche considerate: malattie respiratorie croniche, ipotiroidismo, ipertrofia prostatica benigna, depressione/psicosi, ipertensione, ipercolesterolemia**



Il caso delle terapie antidiabetiche è però più complesso. Questi farmaci pongono una sfida in termini metodologici nella valutazione dell'aderenza, data la presenza di diverse classi di farmaci e di loro combinazioni. Inoltre, le diverse tipologie di terapie (alcune necessitanti il piano terapeutico) potrebbero aver determinato andamenti diversi da classe a classe. All'interno della categoria A10B (farmaci ipoglicemizzanti diversi dalle insuline), si è stabilito perciò di stratificare la valutazione nelle diverse classi di farmaci (**Figura 7**).

**Figura 6**

**Andamento della percentuale di soggetti totalmente aderenti (sPDC 100%), su base settimanale, per il trattamento ipolipemizzante e per quello dell'ipertrofia prostatica benigna**



Per biguanidi (A10BA), sulfoniluree (A10BB) e tiazolidinedioni (A10BG), si osserva un accumulo contenuto, che ha comportato un livello di aderenza, nel secondo bimestre del 2020, paragonabile a quello osservato nello stesso periodo dell'anno precedente, con un lieve calo nel terzo bimestre. Analogo andamento si è registrato per gli analoghi GLP-1 (A10BJ). Per le classi di farmaci di più recente introduzione, in particolare per gli inibitori DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) (A10BH) e gli inibitori SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2) (A10BK), si è osservato un più rilevante incremento delle confezioni dispensate tra il primo e il secondo bimestre, che ha consentito un buon mantenimento dell'aderenza nei periodi successivi.

Questi dati preliminari meritano certamente un approfondimento. Sarà interessante valutare eventuali differenze tra pazienti diversi, ad esempio tra adulti e anziani, oppure tra soggetti in monoterapia o soggetti in terapia combinata, o ancora in soggetti con altre terapie concomitanti. Le caratteristiche epidemiologiche della pandemia suggeriscono anche l'opportunità di confrontare questi dati tra le diverse realtà regionali partecipanti al progetto, per verificare il ruolo non solo del diverso impatto del COVID-19 ma anche delle diverse caratteristiche organizzative, anche in relazione all'applicazione delle misure regolatorie messe in atto e alla specifica gestione sanitaria regionale.

Infine, è necessario proseguire l'analisi per rivalutare la situazione durante la seconda e la terza ondata della pandemia.

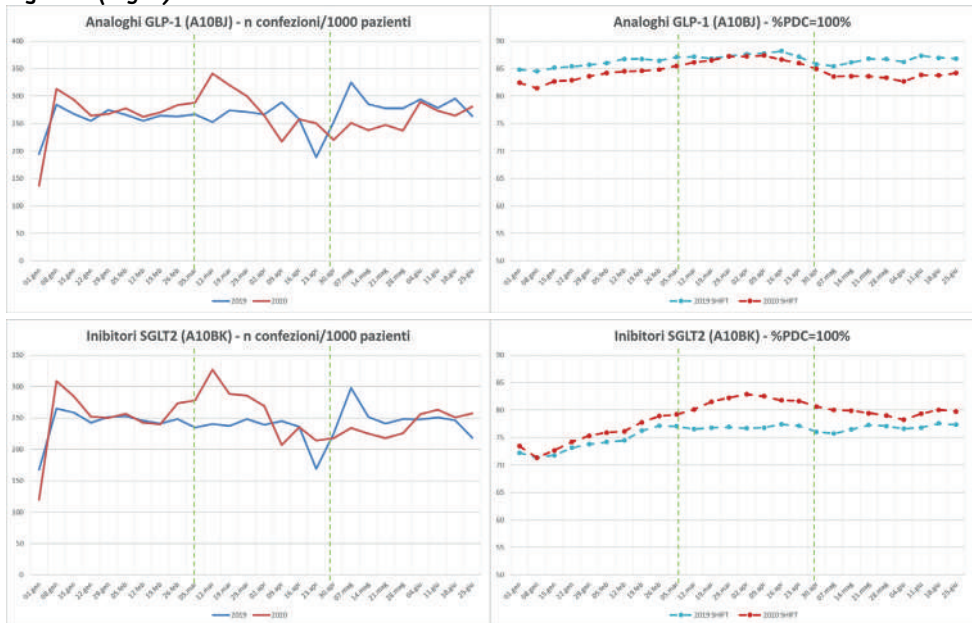
**Figura 7**

**Andamento delle confezioni dispensate (per 1000 pazienti) e della percentuale di soggetti pienamente aderenti (sPDC 100%), su base settimanale, per il trattamento antidiabetico, suddiviso per classi terapeutiche**





Figura 7 (segue)



## RISPOSTA ALLA DOMANDA

È stato costituito un network multiregionale per sviluppare un modello analitico che utilizza i database amministrativi al fine di analizzare l'impatto della pandemia da COVID-19 sui profili di utilizzo delle risorse sanitarie in soggetti affetti da malattie croniche. La validazione del modello, condotta sui dati della Lombardia per il periodo gennaio-giugno 2020, confrontato con lo stesso periodo del 2019, ha chiaramente dimostrato un accumulo di farmaci nelle primissime fasi del lockdown; questa situazione si è successivamente modificata con un allentamento dei contatti medico-paziente e una conseguente diminuita disponibilità di farmaci, evidenza confermata dal flusso di confezioni dispensate in farmacia e dalla aderenza dei pazienti alle terapie croniche in corso.

## Riferimenti bibliografici

Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. April 2, 2020. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino\\_sorveglianza-integrata-COVID-19\\_2-aprile-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino_sorveglianza-integrata-COVID-19_2-aprile-2020.pdf) (accessed April 6, 2020).

Chang HJ, Huang N, Lee CH, Hsu YJ, Hsieh CJ, Chou YJ. The impact of the SARS epidemic on the utilization of medical services: SARS and the fear of SARS. *Am J Public Health* 2004; 94: 562-64.



Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet child-adolescent* 2020; 4:e10-e11

Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: Evidence from the field. *J Am Med Inform Assoc.* 2020; 27(7):1132-1135.

Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, Prieto R, Sykara G, Donde S. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. Version 2. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1189-1194.

Andrew M, Searle SD, McElhaney JE, McNeil SA, Clarke B, Rockwood K, Kelvin DJ. COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice. *J Infect Dev Ctries.* 2020 May 31;14(5):428-432.

Iyengar K, Mabrouk A, Jain VK, Venkatesan A, Vaishya R. Learning opportunities from COVID-19 and future effects on health care system. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jun 20;14(5):943-94

---

# LE MISURE DI RESTRIZIONE APPLICATE DURANTE LA PRIMAVERA E L'AUTUNNO 2020 E LE MODALITÀ DI UTILIZZO DELLE TERAPIE CRONICHE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Eleonora Cei, Lorenzo Giovanni Mantovani e Giampiero Mazzaglia - Centro di studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza,  
Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze, Italia*

## DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante la primavera e l'autunno 2020 hanno modificato le modalità di utilizzo delle terapie croniche nella popolazione generale?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

La fine del 2019 è stata caratterizzata dalla rapida diffusione nella regione di Whuan in Cina di un nuovo ceppo virale denominato SARSCoV-2 [1]. Tale agente virale appartiene alla famiglia dei coronavirus ed è responsabile di quella che nel marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito come sindrome respiratoria acuta nota anche come COVID-19 [2]. COVID-19 può presentarsi con dei quadri clinici molto diversi tra di loro ma che generalmente includono: febbre, tosse, polmonite, mialgia, diarrea, perdita dell'olfatto e del gusto. Tali sintomi sono spesso associati con un quadro clinico grave che comporta l'ospedalizzazione e la necessità di cure specialistiche. Tuttavia anche i casi asintomatici rappresentano un problema di sanità pubblica perché responsabili in maniera silente della diffusione del virus nella popolazione generale.

Il virus si è rapidamente diffuso in diversi paesi del mondo e nelle ultime settimane di febbraio 2020 sono stati identificati due casi di COVID-19 in Lombardia. Questi purtroppo non sono stati dei casi isolati, infatti nei giorni successivi il numero dei casi è aumentato esponenzialmente in diverse regioni del nord Italia tra cui Veneto, Emilia Romagna e Toscana [3]. La rapida diffusione del virus nella popolazione generale, la gravità della sintomatologia causata dal virus e la mancanza di strategie terapeutiche capaci di ridurre il contagio e/o trattare i pazienti ha obbligato le autorità competenti a introdurre delle misure restrittive per limitare la circolazione del virus nella popolazione. Tali misure dapprima sono state applicate solo in alcune zone d'Italia, successivamente il crescente numero dei contagi e dei ricoveri ospedalieri hanno imposto l'obbligo di

istituire il primo lockdown nazionale che ha interessato tutto il territorio dal 10 marzo 2020 al 15 giugno 2020. Durante il primo lockdown le attività considerate non essenziali sono state chiuse, i lavoratori sono passati in regime di smartworking ove possibile, le scuole e le università sono state chiuse. Queste erano solo alcune delle misure incluse nel decreto attuativo per il contenimento del virus che poi verrà successivamente ribattezzato con il motto “io resto a casa”) [4]. Parallelamente si è assistito ad una completa riorganizzazione dei servizi sanitari volta da un lato a consentire le cure ai soggetti malati di COVID-19 dall’altro a garantire le cure assistenziali ai soggetti non-COVID-19. Tuttavia l’organizzazione dei servizi ha comportato una dilatazione dei tempi di attesa e la cancellazione in alcuni casi di ospedalizzazioni programmate, visite specialistiche e campagne di screening. Tali misure hanno contribuito all’abbassamento del numero dei contagi che ha portato in una prima fase all’allentamento delle norme di restrizione imposte dal lockdown e successivamente alla completa eliminazione del lockdown. Tuttavia dopo una riduzione del numero dei contagi durante l’estate del 2020 i mesi di settembre ed ottobre sono stati caratterizzati da un nuovo aumento del numero dei casi che ha portato all’introduzione di un secondo lockdown, questa volta non più a livello nazionale ma regionale. In tale periodo le misure di restrizione per limitare la diffusione del virus erano fortemente correlate alla situazione epidemiologica di ogni singola regione. In Toscana, il 16 novembre a seguito dell’aumento del numero dei contagi si è introdotto il lockdown regionale che prevedeva un regime di massima allerta come indicato dallo stesso decreto attuativo per le regioni definite in zona rossa.

La portata di tale situazione sanitaria potrebbe aver influenzato l’accesso alle cure da parte della popolazione generale. In tale contesto non è da escludere che i due lockdown seppur abbiano contribuito alla riduzione del numero di casi COVID-19 nelle varie regioni potrebbero aver modificato le modalità di trattamento dei soggetti che seguivano una terapia cronica nonché dei nuovi casi che potenzialmente potrebbero aver avuto bisogno di un trattamento farmacologico. Per tale motivo il presente lavoro ha avuto lo scopo di valutare, nella popolazione generale, l’impatto dei due lockdown sulla prevalenza e l’incidenza d’uso di alcune classi terapeutiche solitamente utilizzate in maniera cronica o per lunghi periodi e che richiedono uno stretto monitoraggio da parte del medico.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Per rispondere al quesito oggetto del presente elaborato sono stati analizzati i database amministrativi sanitari della regione Toscana. In particolare sono state identificate tre coorti di utilizzatori di farmaci che potrebbero aver risentito maggiormente dell’impatto dei due lockdown nel Paese: una coorte di utilizzatori di farmaci antidepressivi (ATC: N06A\*); una di anticoagulanti, ovvero antagonisti della vitamina K [ATC: B01AA]

(VKA) e anticoagulanti ad azione diretta (DOAC): dabigatran [B01AE07], apixaban [B01AF02], rivaroxaban [B01AF01] ed edoxaban [B01AF03]; e infine una di utilizzatori di antiepilettici (N03A\*).

Nelle tre coorti precedentemente identificate, le diverse dispensazioni sono state convertite in episodi di trattamento per poter stimare le settimane di utilizzo dei diversi farmaci. Nel presente lavoro, un episodio di trattamento è stato definito come una serie di erogazioni consecutive dello stesso farmaco o della stessa classe di farmaci indipendentemente dalla dose di utilizzo. La durata di ogni dispensazione è stata ottenuta dividendo la quantità totale di principio attivo contenuto nella dispensazione per la relativa dose media giornaliera (Defined Daily Dose-DDD). L'episodio di trattamento è stato costruito consentendo fino a 30 giorni di intervallo ammissibile (periodo di grazia) fra la fine di validità di una dispensazione e la successiva. Qualora la nuova dispensazione fosse stata erogata prima della fine di validità di quella precedente i giorni di overlap sono stati aggiunti alla fine dell'episodio di trattamento, viceversa se tra la fine di validità di una dispensazione e l'inizio della successiva intercorrevano più di 30 giorni l'episodio di trattamento è stato considerato concluso e la nuova dispensazione come l'inizio di un nuovo episodio di trattamento. L'episodio di trattamento è stato utilizzato per identificare le settimane di utilizzo dei farmaci e poter così stimare la prevalenza e l'incidenza settimanale d'utilizzo dei farmaci. In particolare per ogni episodio di trattamento i soggetti sono stati definiti incidenti se non avevano utilizzato lo stesso farmaco nell'anno precedente all'evento altrimenti sono stati definiti come prevalenti. Inoltre nel caso di episodi incidenti il soggetto è stato definito come incidente nella prima settimana dell'episodio mentre per le restanti settimane è stato considerato un caso prevalente.

Infine per valutare l'effetto dei due lockdown sulla prevalenza ed incidenza d'uso dei farmaci nella popolazione generale è stata condotta un'analisi delle serie storiche interrotte (ITS) applicando un modello addittivo generalizzato con distribuzione quasi Poisson. Il periodo d'osservazione è stato suddiviso in 4 segmenti: pre lockdown (01/01/2018-08/03/2020), primo lockdown (09/03/2020-14/06/2020), post-lockdown (16/06/2020-15/11/2020) e secondo lockdown (16/11/2020-27/12/2020). I risultati sono stati quindi espressi come Prevalence Ratio (PR) o Incidence Ratio (IR) a seconda dell'outcome analizzato, con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (95%CI) [5].

### **Impatto dei due periodi di restrizioni sull'utilizzo dei farmaci anticoagulanti**

Come si evince dalla **Figura 1** e dalla **Tabella 1**, dopo 4 settimane dall'inizio del primo lockdown è stata osservata una riduzione del 2,2% della prevalenza d'uso dei farmaci DOAC (PR: 0,979; 95%CI: 0,696-0,990) rispetto al periodo pre-lockdown.

**Tabella 1**

**Analisi della prevalenza d'uso e dell'incidenza d'uso dei farmaci anticoagulanti (AC) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**

Prevalenza d'uso degli anticoagulanti ad azione diretta (DOAC)				
Parametri del modello <sup>1</sup>	$\beta$	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (4° settimana) <sup>4</sup>	0,979	0,969-0,990	-0,021	<0,001
Primo lockdown (1° settimana) <sup>5</sup>	0,996	0,995-0,998	-0,004	<0,001
Vacanze	0,993	0,988-0,999	-0,007	0,01
Prevalenza d'uso degli antagonisti della vitamin K (VKA)				
Parametri del modello <sup>2</sup>	$\beta$	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (4° settimana) <sup>5</sup>	0,992	0,990-0,995	-0,008	<0,001
Post lockdown (4° settimana) <sup>5</sup>	1,007	1,005-1,010	0,007	<0,001
Incidenza d'uso dei DOAC				
Parametri del modello <sup>3</sup>	$\beta$	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (1° settimana) <sup>4</sup>	0,511	0,436-0,599	-0672	<0,001
Post-lockdown (1° settimana) <sup>4</sup>	1,275	1,073-1,516	0,243	0,006
Vacanze	0,762	0,719-0,807	-0,272	<0,001
Incidenza d'uso dei VKA				
Parametri del modello <sup>3</sup>	$\beta$	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (1° settimana) <sup>4</sup>	0,674	0,554-0,820	-0,395	<0,001
Secondo lockdown (1° settimana) <sup>4</sup>	0,715	0,575-0,890	-0,335	<0,001
Vacanze	0,811	0,758-0,869	-0,209	0,001

<sup>1</sup> Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=5).

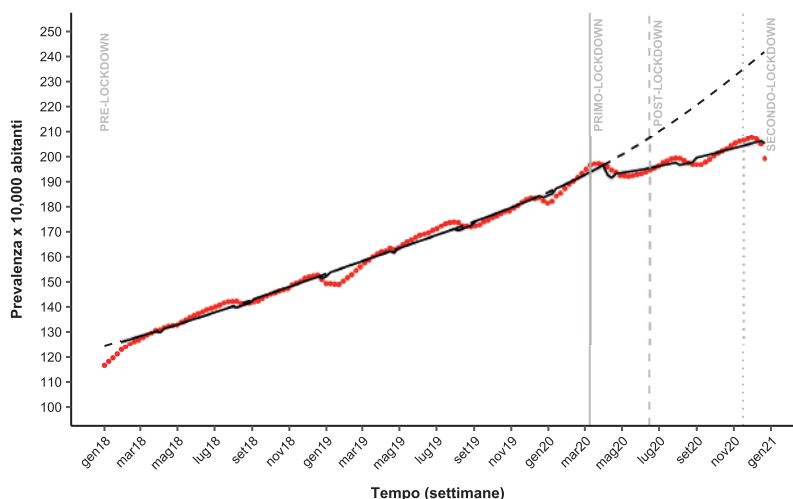
<sup>2</sup> Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=4).

<sup>3</sup> Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=9).

<sup>4</sup> Cambio di livello; <sup>5</sup> Cambio di slope

**Figura 1**

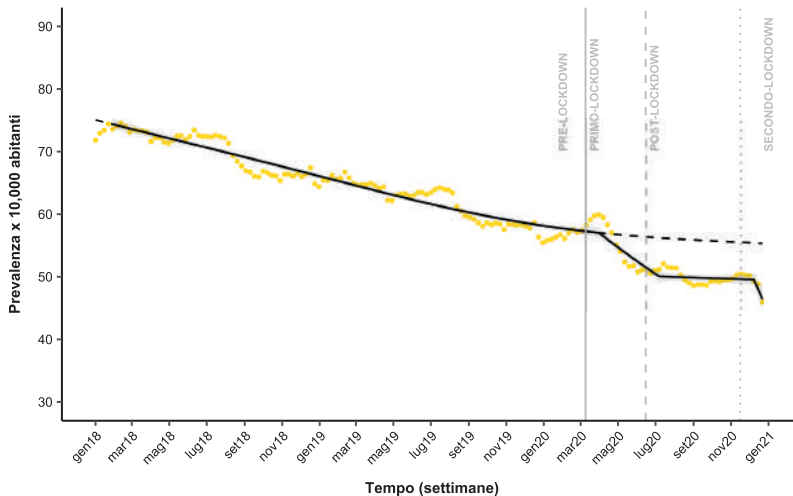
**Analisi della prevalenza d'uso dei farmaci DOAC nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**



Tuttavia va notato che nonostante la leggera riduzione d'uso di tali farmaci il trend è rimasto in continua crescita per i restanti periodi di osservazione. Un simile fenomeno è stato osservato anche tra gli utilizzatori di VKA ma al contrario di quanto visto precedentemente per i DOAC la prevalenza dei VKA nonostante una leggera ripresa nel periodo post-lockdown ha mantenuto il trend in continua diminuzione osservato già nel periodo pre-lockdown (Figura 2; Tabella 1).

**Figura 2**

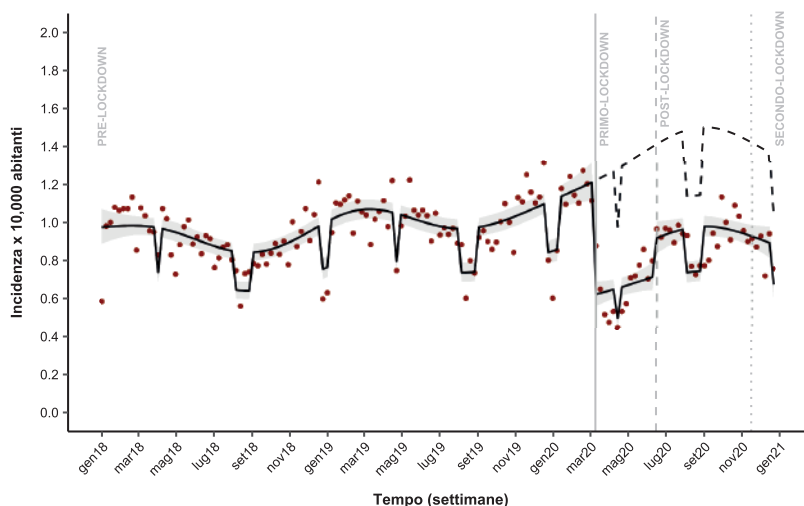
**Analisi della prevalenza d'uso dei farmaci VKA nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**



Il fenomeno osservato è stato più marcato nell'incidenza d'uso dei farmaci anticoagulanti. In particolare dalla prima settimana del primo lockdown l'incidenza d'uso dei farmaci DOAC è diminuita di circa il 49% (IR: 0,511; 0,436-0,599) rispetto al periodo precedente. Tuttavia la fine del primo lockdown ha segnato un aumento (+28%) dei nuovi utilizzatori di tali farmaci che è poi perdurato per tutto il restante periodo d'osservazione (IR: 1,275; 1,073-1,516) (Tabella 1; Figura 3). Un fenomeno inverso è stato osservato tra i nuovi utilizzatori di VKA. Infatti in questo caso i due lockdown hanno causato una riduzione dell'incidenza d'uso di tali farmaci nella popolazione generale pari al 33% nel primo lockdown (0,674; 95%CI: 0,554-0,820) ed al 19% nel secondo lockdown (0,715; 0,575-0,890) che non è stata intervallata da alcuna ripresa durante il periodo tra i due lockdown (Tabella 4; Figura 4).

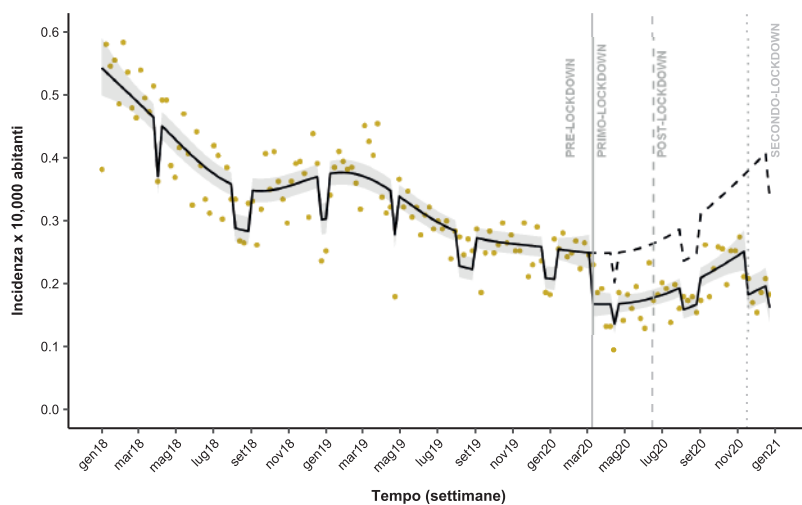
**Figura 3**

**Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci DOAC nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**



**Figura 4**

**Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci VKA nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**



Diversi fattori potrebbero spiegare la riduzione dell'uso dei farmaci anticoagulanti nella popolazione generale. Nelle prime settimane la diffusione del virus e la sua contagiosità unita alla sua letalità potrebbe aver generato una paura del contagio nella

popolazione che si è tradotta in un accesso ridotto ai servizi di cura; ciò, a sua volta, ha portato da un lato ad una riduzione delle visite per il monitoraggio della terapia e dall'altro ad una riduzione delle diagnosi dei nuovi pazienti con un conseguente ritardo nel trattamento terapeutico. È ormai noto che soprattutto il primo lockdown è stato caratterizzato da una minore affluenza ai servizi per patologie cardiovascolari sino a -50% per le sindromi coronariche acute e dal -12% al -40% per ictus [6,7]. Tuttavia questo non è l'unico fattore ad aver causato il fenomeno osservato. La riorganizzazione dei servizi sanitari avvenuta durante il primo lockdown per far fronte ai casi COVID-19 potrebbe aver causato una riduzione degli accessi ai servizi dei pazienti non-COVID-19 contribuendo al fenomeno di sotto-diagnosi e quindi al ritardo terapeutico.

In tale contesto, anche l'annullamento degli interventi elettivi verificatosi durante il lockdown potrebbe aver causato una riduzione dell'uso degli anticoagulanti, soprattutto dei DOAC, usati a scopo profilattico. La differenza d'impatto dei lockdown tra le due classi di farmaci potrebbe dipendere anche dalla diversa modalità di prescrizione degli stessi, infatti prima dell'epidemia COVID-19 i DOAC potevano essere prescritti solo dagli specialisti mentre i VKA potevano essere prescritti anche dai medici di medicina generale, questo potrebbe aver contribuito alla drastica riduzione osservata per i DOAC.

### **Impatto dei due periodi di restrizioni sull'utilizzo dei farmaci antidepressivi**

Nel periodo d'osservazione l'implementazione dei lockdown per prevenire la diffusione del virus è stata associata ad una variazione della prevalenza e dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi sul territorio toscano.

Come indicato in **Figura 5** ed in **Tabella 2** il primo lockdown è stato caratterizzato da un'iniziale incremento della prevalenza d'uso di tali farmaci di circa il 1,2% nella popolazione generale (PR: 1,012; 1,003-1,021) a cui ha fatto seguito una graduale riduzione nelle settimane successive (0,998; 0,997-0,999). Al contrario il post-lockdown è stato associato ad un aumento dell'utilizzo di tali farmaci raggiungendo valori simili a quanto osservato nel periodo pre-lockdown. Tale aumento è perdurato per tutto il resto del periodo d'osservazione senza ulteriori variazioni significative di utilizzo.

Tale fenomeno è risultato particolarmente evidente nell'incidenza d'uso dei farmaci ADs nella popolazione. Infatti in questo caso il primo lockdown è stato associato ad una riduzione dell'incidenza pari a circa -19% (IR: 0,819; 0,742-0,905) mentre la fase di post-lockdown ha mostrato un aumento del fenomeno con valori superiori di circa il 30% rispetto all'atteso (IR: 1,295; 1,160-1,445). Come si nota il secondo lockdown non sembra aver influenzato le modalità di utilizzo di questa classe di farmaci nella popolazione generale (Tabella 2; **Figura 6**).



**Tabella 2**

**Analisi della prevalenza d'uso e dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi (AD) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**

<b>Prevalenza d'uso degli AD</b>				
<b>Parametri del modello<sup>1</sup></b>	<b>β</b>	<b>Prevalence Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>p-value</b>
Primo Lockdown (1° settimana) <sup>3</sup>	0,012	1,012	1,003-1,021	<0,05
Primo Lockdown (1° settimana) <sup>4</sup>	-0,002	0,998	0,997-0,999	<0,001
Post-Lockdown (1° settimana) <sup>3</sup>	0,020	1,020	1,011-1,029	<0,001
Post-Lockdown (1° settimana) <sup>4</sup>	0,003	1,003	1,002-1,004	<0,001
<b>Incidenza d'uso degli AD</b>				
<b>Parametri del modello<sup>2</sup></b>	<b>β</b>	<b>Incidence Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>p-value</b>
Primo Lockdown (1° settimana) <sup>3</sup>	-0,199	0,819	0,742-0,905	<0,001
Post-Lockdown (1° settimana) <sup>3</sup>	0,258	1,295	1,160-1,445	<0,001

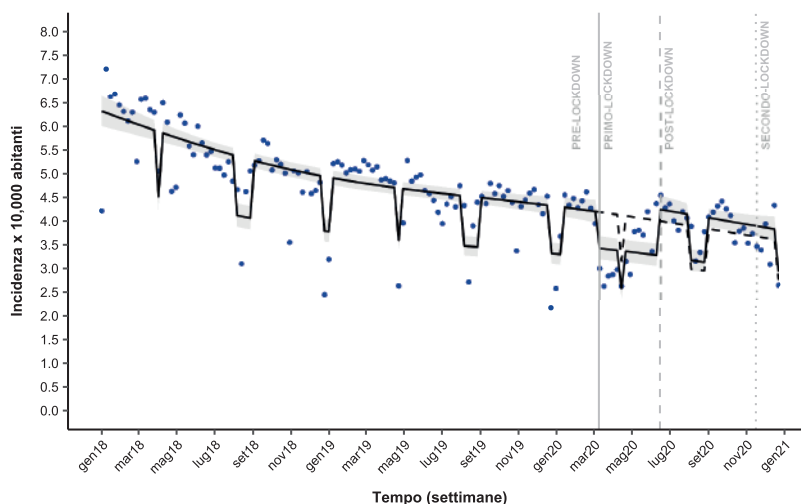
<sup>1</sup> Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=5).

<sup>2</sup> Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=4).

<sup>3</sup>Cambio di livello; <sup>4</sup>Cambio di slope

**Figura 6**

**Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi (AD) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**



I dati di prevalenza ed incidenza d'uso dei farmaci AD sono in linea con quanto osservato in altri studi condotti in Europa ed in Italia sull'uso dei servizi di cura psichiatrica nel medesimo periodo d'osservazione. Tali studi suggerivano che il primo lockdown ha portato un iniziale decremento del numero d'accesso ai servizi di cura psichiatrici da parte sia dei soggetti in trattamento che dei nuovi pazienti con un conseguente mancato monitoraggio dei pazienti in cura e un ritardo diagnostico e mancato inizio della terapia per i nuovi casi. Inoltre, l'iniziale aumento della

prevalenza d'uso dei farmaci AD osservato nella prima settimana del primo lockdown potrebbe essere la conseguenza di un fenomeno di "storage" da parte dei pazienti già in trattamento o il proxy di una riacutizzazione dei sintomi, causata dalla situazione di emergenza, in soggetti che avevano interrotto il trattamento nei periodi precedenti. D'altro canto la situazione d'emergenza unita al mancato monitoraggio dei pazienti potrebbe aver portato ad una difficoltà da parte dei pazienti a gestire la terapia in autonomia che ha portato nel tempo ad un abbandono della stessa [8]. Infine, in una simile situazione d'emergenza non è da escludere l'ipotesi che i clinici siano stati più reticenti ad utilizzare gli AD preferendo altre alternative terapeutiche quali le benzodiazepine che non sono tracciate nei flussi amministrativi [9]. L'uso della telemedicina e l'implementazione di diversi servizi per garantire continuità terapeutica ai pazienti potrebbero aver indotto una ristabilizziamone della situazione portando ad un aumento sia della prevalenza che dell'incidenza d'uso di tali farmaci nella popolazione [10]. Infine i dati sull'incidenza d'uso degli AD suggeriscono altresì un potenziale effetto rebound avvenuto durante il periodo post-lockdown. Infatti se da un lato la riorganizzazione dei servizi ha permesso di intercettare i soggetti che presentavano i primi sintomi depressivi dall'altro non è da escludere che soggetti resilienti durante la fase di lockdown abbiano manifestato durante tale periodo dei problemi di natura psichica dovuti alla perdita del lavoro, problemi finanziari, elaborazione del lutto per la perdita di parenti cari etc [9, 11-14].

### **Impatto dei due periodi di restrizioni sull'utilizzo dei farmaci antiepilettici**

L'implementazione del primo lockdown è stato associato ad una leggera riduzione (-5%) della prevalenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione generale toscana (PR: 0,947; 95%CI: 0,935-0,960) rispetto a quanto osservato nel periodo precedente. La riduzione osservata durante il primo lockdown si è mantenuta costante per tutto il periodo successivo mostrando un nuovo leggero calo (-3%) durante il secondo lockdown (0,970; 95%CI: 0,962-0,978) (**Tabella 3; Figura 7**).

L'incidenza d'uso degli AE ha evidenziato un andamento simile a quanto descritto precedentemente per gli AD. In particolare l'inizio del primo lockdown è stato associato ad una riduzione di circa il 35% dell'incidenza d'uso di AE nella popolazione rispetto a quanto osservato nel periodo pre-lockdown (IR: 0,653; 0,593-0,719), tuttavia dalla 4 settimana dall'inizio del primo lockdown è stato osservato un aumento graduale dell'utilizzo di tali farmaci (1,037; 1,027-1,046) che ha raggiunto un plateau nella quarta settimana dalla fine del primo lockdown (0,967; 0,956-0,979). Il secondo lockdown è stato caratterizzato da una nuova flessione (-12%) dell'incidenza d'uso di tali farmaci (0,889; 0,799-0,990) (**Tabella 3; Figura 8**).

**Tabella 3**

**Analisi della prevalenza d'uso e dell'incidenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**

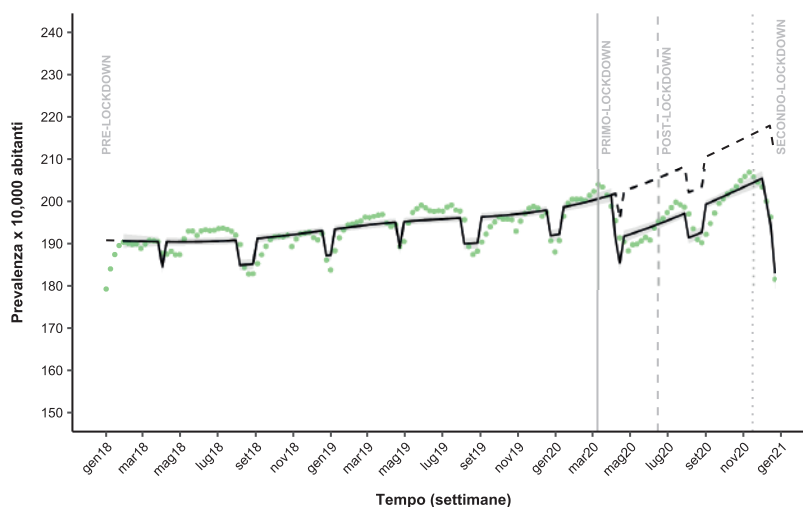
Prevalenza d'uso degli AE				
Parametri del modello <sup>1</sup>	$\beta$	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo Lockdown (4° settimana) <sup>2</sup>	-0,054	0,947	0,935-0,960	<0,001
Secondo Lockdown (3° settimana) <sup>3</sup>	-0,030	0,970	0,962-0,978	<0,001
Incidenza d'uso degli AE				
Parametri del modello <sup>1</sup>	$\beta$	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo Lockdown (1° settimana) <sup>2</sup>	-0,426	0,653	0,593-0,719	<0,001
Primo Lockdown (4° settimana) <sup>3</sup>	0,036	1,037	1,027-1,046	<0,001
Post-Lockdown (4° settimana) <sup>3</sup>	-0,033	0,967	0,956-0,979	<0,001
Secondo Lockdown (1° settimana) <sup>2</sup>	-0,118	0,889	0,799-0,990	0,032

<sup>1</sup>Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=6).

<sup>2</sup>Cambio di livello; <sup>3</sup>Cambio di slope

**Figura 7**

**Analisi della prevalenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**

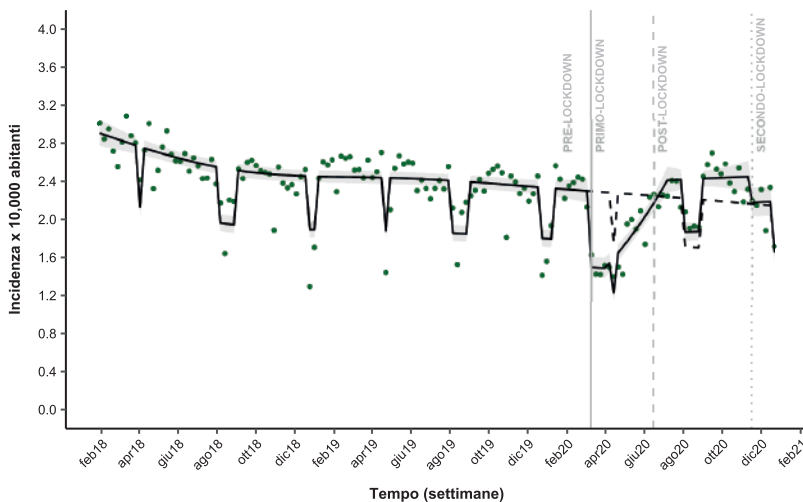


Anche per gli AE come già menzionato per gli AC e gli AD la paura del contagio da parte della popolazione generale e la riorganizzazione dei servizi sanitari verificatisi durante il primo lockdown potrebbe aver contribuito alla riduzione dell'uso di tali farmaci nella popolazione. Durante la fase finale del primo lockdown e per tutto il periodo successivo sono stati implementati una serie di servizi per garantire l'accesso alle cure dei pazienti non-COVID-19 tra cui una serie di servizi di telemedicina. Proprio questi servizi potrebbero aver contribuito ai fenomeni osservati permettendo l'accesso

alle cure a parte dei pazienti già in trattamento e di quelli nuovi diagnosticati [15,16]. In ultima analisi non è da escludere che l'aumento dell'incidenza di utilizzo degli AE dipenda da un maggior numero di eventi epilettici nella popolazione causato dal precedente lockdown. Infatti, diversi studi in passato hanno documentato un aumento dei casi di epilessia a seguito di eventi fortemente impattanti sulla popolazione come catastrofi naturali [17-19]. In ultima analisi come si evince dai risultati il secondo lockdown ha avuto un impatto inferiore sugli eventi studiati. Tale risultato potrebbe dipendere dalle diverse misure restrittive adottate in Italia durante il secondo lockdown. Infatti tali misure erano meno restrittive rispetto a quanto introdotto nel Paese con il primo lockdown [20]. In ultima analisi, il minor impatto del secondo lockdown sull'uso degli AE così come delle altre classi di farmaci analizzate potrebbe dipendere da una maggiore reattività del sistema sanitario che rispetto a quanto accaduto durante il primo lockdown è riuscito a garantire le cure essenziali sul territorio.

**Figura 8**

**Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020**



## RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'analisi dei database amministrativi sanitari della Toscana ha permesso di analizzare l'impatto dei due lockdown sull'utilizzo di tre classi di farmaci utilizzati per patologie croniche nella popolazione generale: anticoagulanti, antiepilettici ed antidepressivi.

I risultati del presente studio evidenziano una riduzione d'uso di tutte e tre le classi di farmaci, tale fenomeno è risultato particolarmente evidente per i nuovi utilizzatori

di farmaci. Il post-lockdown è stato caratterizzato da un incremento dell'utilizzo di tali farmaci, in particolare gli anticoagulanti hanno raggiunto i medesimi livelli registrati durante il pre-lockdown mentre per gli antiepilettici e gli antidepressivi si è osservato un incremento superiore all'atteso indice da un lato di una ripresa dei servizi dall'altro di un potenziale effetto rebound. Il secondo lockdown non sembra aver causato variazioni significative dell'utilizzo dei farmaci analizzati. Tale dato potrebbe indicare una maggiore reattività dei servizi durante il secondo lockdown rispetto a quanto accaduto nel primo lockdown dove i servizi erano impreparati a fronteggiare la nuova emergenza sanitaria e a gestire le cure adeguate sia ai pazienti COVID-19 che a quelli non-COVID-19.

I risultati del presente studio portano ad interrogarsi sui potenziali effetti a medio-lungo termine del fenomeno osservato. Per tale motivo nuovi studi si rendono necessari per valutare se la riduzione dell'uso dei farmaci esaminati sia stata poi associata ad un aumento di eventi avversi nella popolazione generale.

### Riferimenti bibliografici

1. Helmy, Y.A., Fawzy, M., Elasad, A., et al. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020; 9(4):1225.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; Pubblicato il 29-01-2020.
3. Official Gazette of the Italian Republic. (2020). DPCM 22 marzo 2020. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale. n. 76 del 22 marzo 2020. URL: <http://www.governo.it/it/articolo/coronavirus-firmato-il-dpcm-22-marzo-2020/14363>. Accesso: 03/01/2021
4. *Ministero della Salute. COVID-19, in Gazzetta ufficiale il Decreto.* URL: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=4186>. Accesso 06/11/2021
5. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2015 Jun 9;350:h2750.
6. Kiss P, Carcel C, Hockham C, Peters SAE. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020; 5:qcaa084. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa084
7. Andersson C, Gerds T, Fosbøl E, et al. Incidence of New-Onset and Worsening Heart Failure Before and After the COVID-19 Epidemic Lockdown in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(6):e007274. doi: 10.1161/circheartfailure.120.007274

8. Abbas MJ, Kronenberg G, McBride M, Chari D, Alam F, Mukaetova-Ladinska E, Al-Uzri M, Brugha T. The Early Impact of the COVID-19 Pandemic on Acute Care Mental Health Services (2020). *Psychiatr Serv.* 2021 Mar 1;72(3):242-246. doi: 10.1176/appi.ps.202000467.
9. Balestrieri M, Rucci P, Amendola D, Bonizzoni M, Cerveri G, Colli C, Dragogna F, Ducci G, Elmo MG, Ghio L, Grasso F, Locatelli C, Mencacci C, Monaco L, Nicotra A, Piccinini G, Pischiutta L, Toscano M, Vaggi M, Villari V, Vitalucci A, Castelpietra G, Bondi E. (2021). Emergency Psychiatric Consultations During and After the COVID-19 Lockdown in Italy. A Multicentre Study. *Front Psychiatry.* 12:697058. doi: 10.3389/fpsy.2021.697058.
10. Golinelli, D., Boetto, E., Carullo, G., Nuzzolese, A. G., Landini, M. P., & Fantini, M. P. (2020). Adoption of digital technologies in health care during the COVID-19 pandemic: Systematic review of early scientific literature. *Journal of Medical Internet Research*, 22, e22280. 10.2196/22280
11. Pacchiarotti I, Anmella G, Fico G, Verdolini N, Vieta E. (2020). A psychiatrist's perspective from a COVID-19 epicentre: a personal account. *BJPsych Open*; 6(5):e108. doi: 10.1192/bjo.2020.83.
12. Sim K, Chua HC, Vieta E, Fernandez G. (2020). The anatomy of panic buying related to the current COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 288:113015. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113015
13. Fullana MA, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, Radua J. (2020). Coping behaviors associated with decreased anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic and lockdown. *J Affect Disord.* 2020 Oct 1;275:80-81. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.027.
14. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. (2020). The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull.* 46(4):752-757. doi: 10.1093/schbul/sbaa051
15. Kikuchi K, Hamano SI, Horiguchi A, et al. Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Int.* 2021; Epub ahead of print. PMID: 34460985
16. Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, et al. Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia* 2021; 24
17. Baldin E, Hauser WA, Pack A, Hesdorffer DC. Stress is associated with an increased risk of recurrent seizures in adults. *Epilepsia* 2017; 58(6):1037-1046.
18. Haut SR, Vouyiouklis M, Shinnar S. Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy Behav* 2003; 4(5):511-4
19. Huang S, Wu C, Jia Y, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2020; 61(9):1884-1893
20. Golinelli D, Campinoti F, Sanmarchi F, et al. Patterns of Emergency Department visits for acute and chronic diseases during the two pandemic waves in Italy. *Am J Emerg Med* 2021; 50:22-26

---

# OCCORRENZA DI EVENTI AVVERSI DI INTERESSE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI VACCINI CONTRO IL COVID-19

Rosa Gini, Claudia Bartolini, Olga Paoletti, Davide Messina, Giorgio Limoncella, Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, ARS Toscana  
Miriam Sturkenboom, University Medical Center Utrecht

## DOMANDA

Prima che la somministrazione dei vaccini contro il COVID-19 cominciasse, qual era l'occorrenza per fascia d'età di trombosi del seno venoso cerebrale e di eventi tromboembolici nella popolazione toscana? Come si compara questa stima con gli eventi riportati nei primi mesi del 2021 negli europei vaccinati con il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

All'inizio della pandemia da coronavirus, nel maggio 2020, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha finanziato un progetto, denominato ACCESS, mirato a preparare il terreno per la sorveglianza della sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 che erano in sperimentazione. In particolare, ACCESS aveva l'incarico di:

- predisporre la metodologia per monitorare la lista di *eventi avversi di interesse*<sup>1</sup> creati dal progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACCines) della Brighton Collaboration
- calcolare l'incidenza di questi eventi nella popolazione, sulla base di 10 differenti fonti di informazione (*incidenza di background*), in modo da essere pronti per confrontarla con quella osservata tra i vaccinati quando i vaccini fossero stati approvati.

Il progetto ACCESS era stato affidato all'associazione di istituzioni di ricerca VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU), di cui l'ARS Toscana è parte.

Nei primi giorni di marzo 2021 diverse agenzie regolatorie europee segnalavano rare occorrenze di forme trombo emboliche in localizzazioni insolite, quali il seno

---

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

venoso cerebrale, nei 14 giorni successivi alla vaccinazione con il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca). Questo portò, il 15 marzo, alla sospensione della vaccinazione con questo vaccino in molti paesi europei.

Per quantificare il rischio associato a questa segnalazione, l'EMA interrogò il sistema di segnalazione spontanea EudraVigilance, e attivò la rete del progetto ACCESS. Dal sistema di segnalazione spontanea furono estratti 15 casi di trombosi del seno venoso centrale (CVST) e 182 casi di eventi trombo embolici (ET) osservati nei primi 14 giorni dalla vaccinazione di circa 5,5 milioni di persone. I dati erano disaggregati per classe di età.

### COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati estratti dal database dell'ARS tutti i record anagrafici delle persone assistite dalla Regione Toscana per almeno un giorno dal 2017 al 31 maggio del 2020. Di tutti questi soggetti sono state estratte le SDO (schede di dimissione ospedaliera) e le schede degli accessi al pronto soccorso registrate nello stesso periodo. Durante la fase preparatoria del progetto ACCESS, VAC4EU aveva già stabilito i codici ICD9CM riferibili a ET, perché questo era uno degli eventi selezionati da SPEAC per essere monitorati. Nella prima metà di marzo, in seguito alla richiesta di intervento dell'EMA, VAC4EU individuò inoltre i codici che identificavano specificamente CVST. Entrambi i gruppi di codici sono elencati in **Tabella 1**.

**Tabella 1**

**Codici ICD9 CM utilizzati per selezionare dalle SDO e dalle schede di pronto soccorso gli eventi trombo embolici e le trombosi del seno venoso centrale**

Evento	Codice ICD9 CM	Decodifica del codice
	286	Coagulation defects
	287	Purpura and other hemorrhagic conditions
	287.9	Unspecified hemorrhagic conditions
	434	Occlusion of cerebral arteries
	434.0	Cerebral thrombosis
Eventi trombo embolici (ET)	434.9	Cerebral artery occlusion, unspecified
	444	Arterial embolism and thrombosis
	453	Other venous embolism and thrombosis
	453.0	Budd-chiari syndrome
	453.3	Other venous embolism and thrombosis of renal vein
	453.9	Other venous embolism and thrombosis of unspecified site
	776.0	Hemorrhagic disease of newborn
Trombosi del seno venoso centrale (CSVT)	437.6	Nonpyogenic venous sinus thrombosis
	325	Phlebitis and thrombophlebitis of intracranial venous sinuses



Per tutti gli eventi di interesse è stato quindi calcolato il numero di persone che avevano almeno un record da SDO o PS registrato con uno dei codici corrispondenti, in diagnosi primaria o secondaria, diviso per il numero di giorni in cui queste persone erano assistite in Toscana, e moltiplicato per 100.000. Questo numero viene interpretato con il numero di eventi attesi in un giorno in 100.000 persone. Per ottenere un parametro più facile da interpretare, questo numero è stato moltiplicato per 365, e diviene il numero di eventi attesi in 100.000 persone osservato per un anno. Lo stesso calcolo viene eseguito separatamente per fasce d'età, assegnando l'età sia agli eventi al numeratore (età al momento del ricovero e/o accesso al pronto soccorso) che al denominatore (età durante i giorni in cui le persone sono assistite in Toscana).

**Tabella 2**

**Comparazione tra eventi attesi sulla base dell'incidenza osservata nei dati dell'ARS, ed eventi osservati dal sistema EudraVigilance nella popolazione vaccinata, stimata sulla base dei dati dello European Center for Disease Control (ECDC). Eventi trombo embolici e trombosi del seno venoso centrale**

<b>Eventi trombo embolici (ET)</b>						
<b>Fascia d'età</b>	<b>Dati ARS</b>			<b>Dati osservati</b>		<b>Rapporto tra osservati e attesi con intervallo di confidenza del 95%</b>
	<b>Eventi</b>	<b>Giorni</b>	<b>Incidenza per 100.000 anni-persona</b>	<b>Persone vaccinate con Vaxzevria</b>	<b>Eventi osservati/ eventi attesi</b>	
20-29	374	340337561	40,14	211.917	11/2,88	3,82 (1,91 – 6,84)
30-49	2439	1003676273	88,76	2.133.764	79/60,95	1,30 (1,03 – 1,62)
50-59	3408	620118673	200,73	1.428.787	40/96,89	0,41 (0,29 – 0,56)
60-69	5905	504440089	427,56	1.190.833	33/168,22	0,20 (0,14 – 0,28)
70-79	11269	451316380	912,00	309.743	5/90,40	0,06 (0,02 – 0,13)
80+	19240	341808848	2055,95	226.536	8/158,30	0,05 (0,02 – 0,10)
TOT	43509	3906185184	406,83			0,32 (0,27 – 0,36)
<b>Trombosi del seno venoso centrale (CSVT)</b>						
<b>Fascia d'età</b>	<b>Dati ARS</b>			<b>Dati osservati</b>		<b>Rapporto tra osservati e attesi con intervallo di confidenza del 95%</b>
	<b>Eventi</b>	<b>Giorni</b>	<b>Incidenza per 100.000 anni-persona</b>	<b>Persone vaccinate con Vaxzevria</b>	<b>Eventi osservati/ eventi attesi</b>	
20-29	6	340728612	0,64	211.917	1/0,05	21,80 (0,28 – 121,32)
30-49	50	1005822440	1,82	2.133.764	12/3,27	3,67 (1,89 – 6,41)
50-59	17	622888495	1,00	1.428.787	2/1,43	1,40 (0,16 – 5,06)
60-69	18	508976155	1,29	1.190.833	0/2,55	0,00 (0,00 – 1,44)
70-79	24	459730184	1,91	309.743	0/2,58	0,00 (0,00 – 1,42)
80+	15	354334353	1,55	226.536	0/0,71	0,00 (0,00 – 5,14)
TOT	136	3937862870	1,26			1,42 (0,79 – 2,34)

La procedura è stata realizzata in modo omogeneo in tutti i centri di ricerca partecipanti ad ACCESS. In tutti i centri, le sorgenti di dato sono state convertite nel Common Data Model di ConcePTION (Thurin et al, 2021). E' quindi stata sviluppata

da ARS una procedura nel software open source R, che implementava il protocollo dello studio osservazionale. Ciascun centro di ricerca ha eseguito la procedura sui propri dati e ne ha condiviso i risultati con i colleghi e con l'EMA.

L'EMA ha presentato nel proprio rapporto i centri che mostravano l'incidenza mediana. L'EMA ha poi calcolato il numero di eventi attesi nella popolazione vaccinata in Europa, e comparato questo numero con il numero di eventi segnalati nel sistema EudraVigilance. I risultati sono contenuti nella **Tabella 2**, che è basata sul rapporto dell'EMA (Rapporto EMA).

Questa analisi preliminare dell'EMA ha potuto mostrare tempestivamente che il rischio dei due eventi nella popolazione generale era inferiore all'atteso, ma ha anche evidenziato un eccesso nelle fasce d'età più giovani.

## RISPOSTA

Sulla base dell'analisi del database dell'ARS, eseguita con i metodi sviluppati dal progetto ACCESS, l'incidenza di eventi trombo embolici nella popolazione toscana nel periodo dal 2017 al maggio 2020 è stata di 406,83 eventi per 100.000 anni-persona. Il rapporto grezzo tra osservati e attesi calcolato dall'EMA è stato 0,32 (intervallo di confidenza del 95%: 0,27-0,36). L'incidenza di trombosi del seno venoso cerebrale è stata di 1,26 eventi per 100.000 anni-persona. Il rapporto grezzo tra osservati e attesi è stato 1,42 (intervallo di confidenza del 95%: 0,79-2,34). Questi dati hanno supportato la conclusione preliminare dell'EMA del 19 marzo che il numero di eventi osservati nella popolazione generale era comparabile a quelli attesi.

Nelle fasce d'età inferiori ai 60 anni, tuttavia, si sono osservati degli eccessi che hanno invitato a un approfondimento. Nell'aggiornamento dell'8 aprile l'EMA ha concluso che nelle fasce d'età inferiori ai 60 anni vi era una possibile associazione causale tra la vaccinazione con Vaxzevria ed alcuni rari eventi quali la trombosi del seno venoso cerebrale.

## Riferimenti bibliografici

(Rapporto EMA) European Medicines Agency. 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/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> Accesso dicembre 2021

(Thurin et al, 2021) 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. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.2476>





[www.ars.toscana.it](http://www.ars.toscana.it)