

Presentazione del Rapporto sui farmaci in Toscana 2020

15 DICEMBRE 2020

**ITA-COVID19: rete multiregionale per la conduzione di studi
osservazionali sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e COVID-19**

Stefania Spila Alegiani

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione pre-clinica e clinica dei farmaci - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Rete ITA-COVID19

Obiettivo della Rete ITA-COVID19

conduzione di studi farmacoepidemiologici
osservazionali per rispondere a quesiti
relativi al ruolo di farmaci e vaccini
sull'infezione, l'evoluzione e la prognosi di
COVID19, anche a supporto di decisioni
regolatorie



Rete ITA-COVID19

La **rete ITA-COVID19** è una rete multidisciplinare, dinamica e aperta a tutte le regioni, aziende sanitarie, province italiane che hanno disponibilità degli archivi sanitari aggiornati.



La **rete ITA-COVID** è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità

TheShinISS

Applicativo open-source sviluppato in R dall'ISS, strumento statistico-informatico per condurre *analisi distribuite* per i principali disegni di studi epidemiologici

Descrittivi

Coorte

Caso –controllo
Caso-coorte

Self Controlled
Case Series



TheShinISS facilita la gestione di studi di farmacoepidemiologia basati su archivi sanitari (studi multi-database) che possono coinvolgere più aree geografiche

TheShinISS (Distributed Analyses)

Marco Massari, Stefania Spila Alegiani
An ISS quarantine production (versione 1.3 – Dashboard caso-controllo)

Quality Check Report Output Report System Information Help

TheShinISS (Distributed Analyses)
TheShinISS (ver. 1.3 del 26-05-2020)
SOP di Riferimento: ITA-COVID19-CQ-HCQ (ver. 1.0 del 26-05-2020)
Associazione tra Cloroquina/drossicloroquina e rischio di ospedalizzazione da COVID-19

Requisiti di sistema
Computer 64 bit (necessari 16 GB di RAM per Regioni con popolazione > 5 ML di abitanti)
R versione 3.6.x
Rtools versione 3.5 (<https://cran.r-project.org/bin/windows/Rtools/history.html>)
Rstudio versione > 0.98.945 (consigliata l'ultima)

Aggiornamenti Dashboard
1.3 (26/02/2020)
• 1a Release per studi multi-database caso-controllo

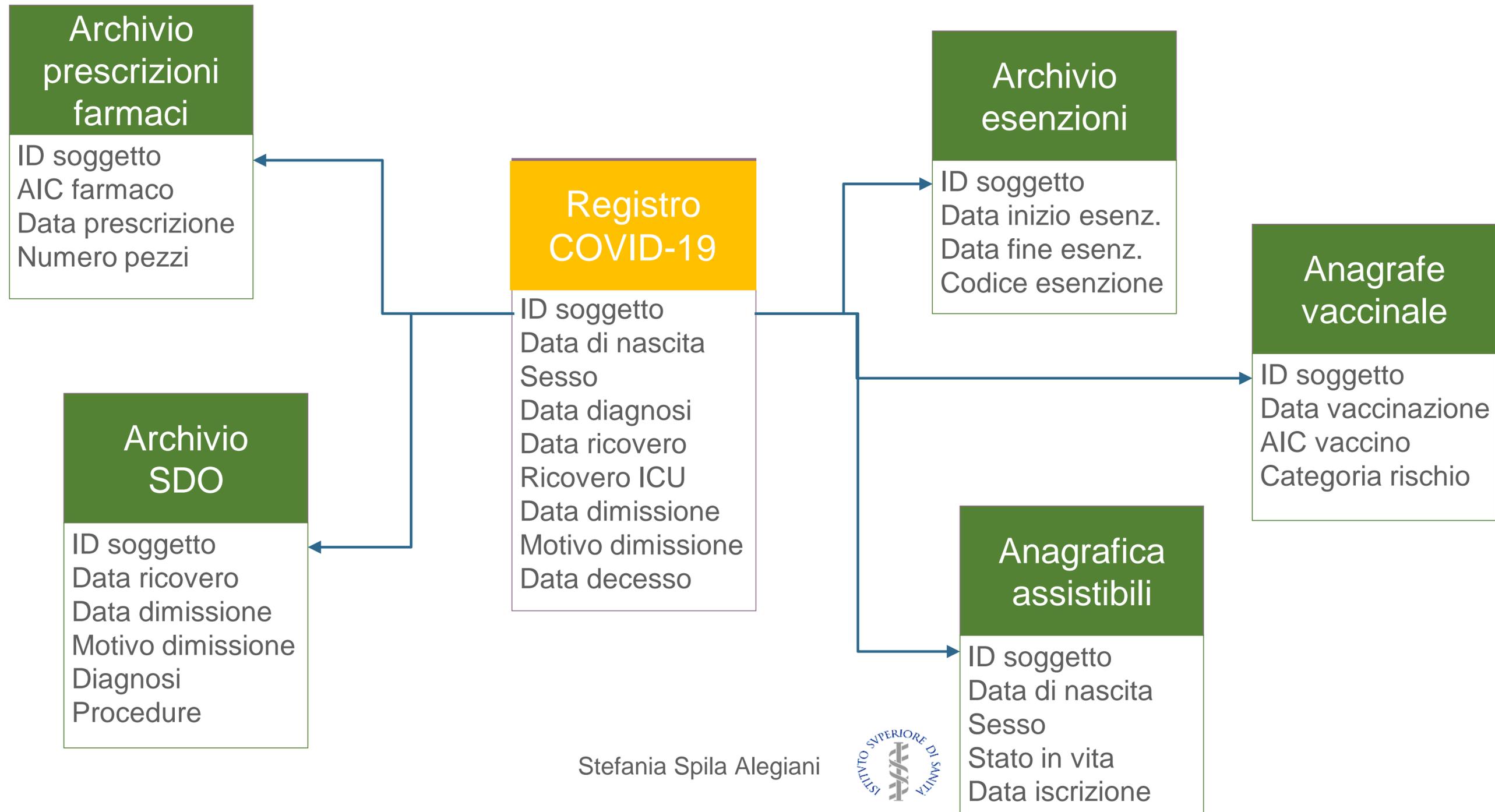
Aggiornamenti Script
1.0.2 (03/06/2020)
• Correzione data su quality check: dataric >= "2020-02-21"
• Inserimento filtro di sicurezza [18-120] per la variabile eta nel flusso Anagrafica
• Correzione bug su quality check dataguar che restituisce: ERROR: no applicable method for 'filter_' applied to an object of class "NULL"
1.0.1 (28/05/2020)
• Correzione bug nella generazione dell'output 'id_mtc.csv': selezione dei casi e dei controlli
• Controllo plausibilità (dataric <= dataguar) solo se dataguar è non missing
1.0.0 (26/05/2020)
• 1a release specifica per il progetto: script per il controllo di qualità e la generazione dataset analitico

Riferimenti per 'TheShinISS'

Marco Massari	marco.massari@iss.it	Skype: massarimar
Stefania Spila Alegiani	stefania.spila@iss.it	Skype: ssa-iss

Archivi sanitari correnti (locali)

Le regioni aderiscono allo studio e condividono: (1) il protocollo
(2) un modello comune dei dati
«**Common Data Model**»

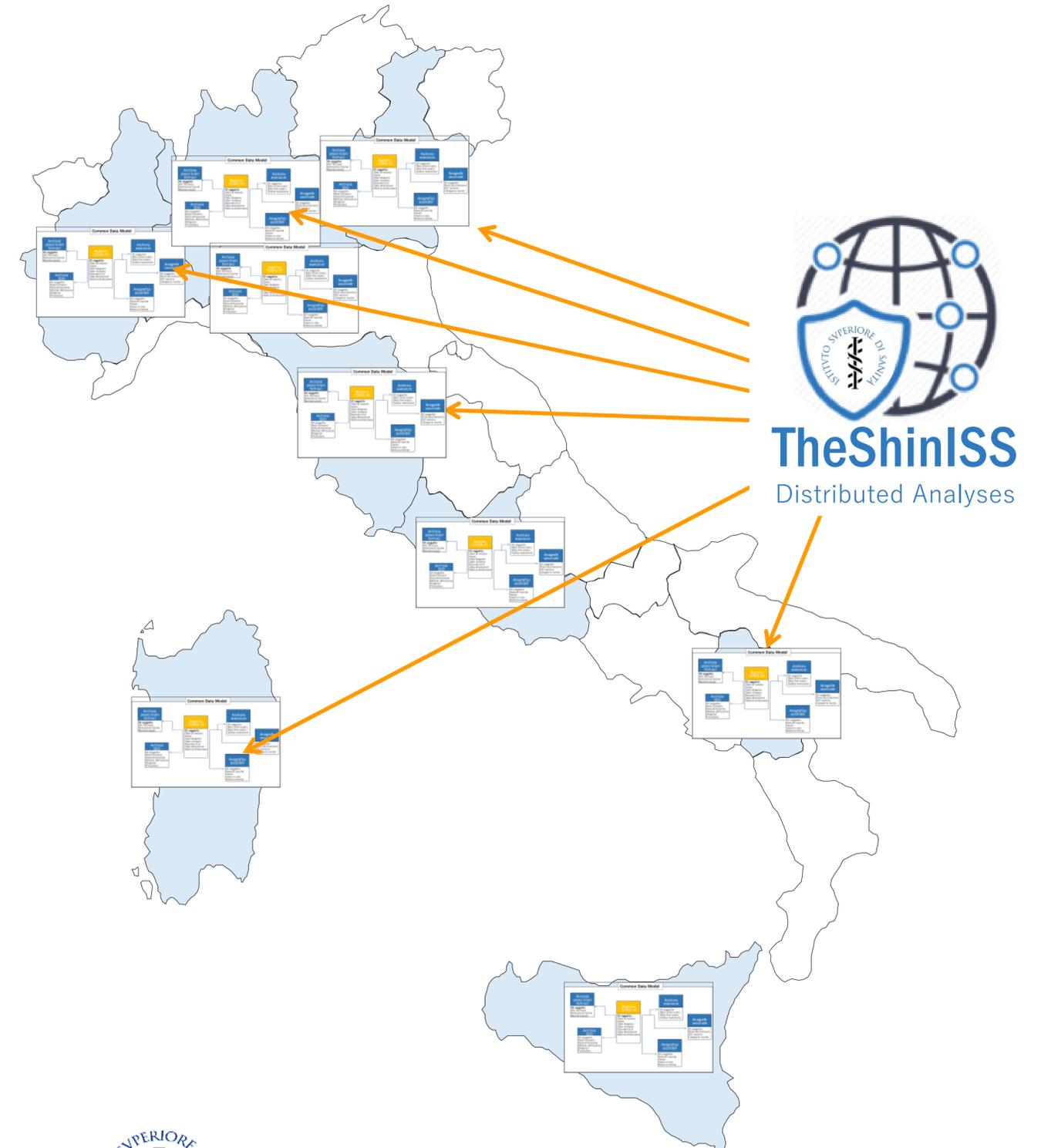


Strategia del CDM - Analisi Distribuita con «TheShinISS»

TheShinISS, distribuito a tutti centri (analisi distribuita), consente l'elaborazione a livello locale dei dati strutturati secondo un common data model (CDM) e la creazione del dataset analitico anonimizzato

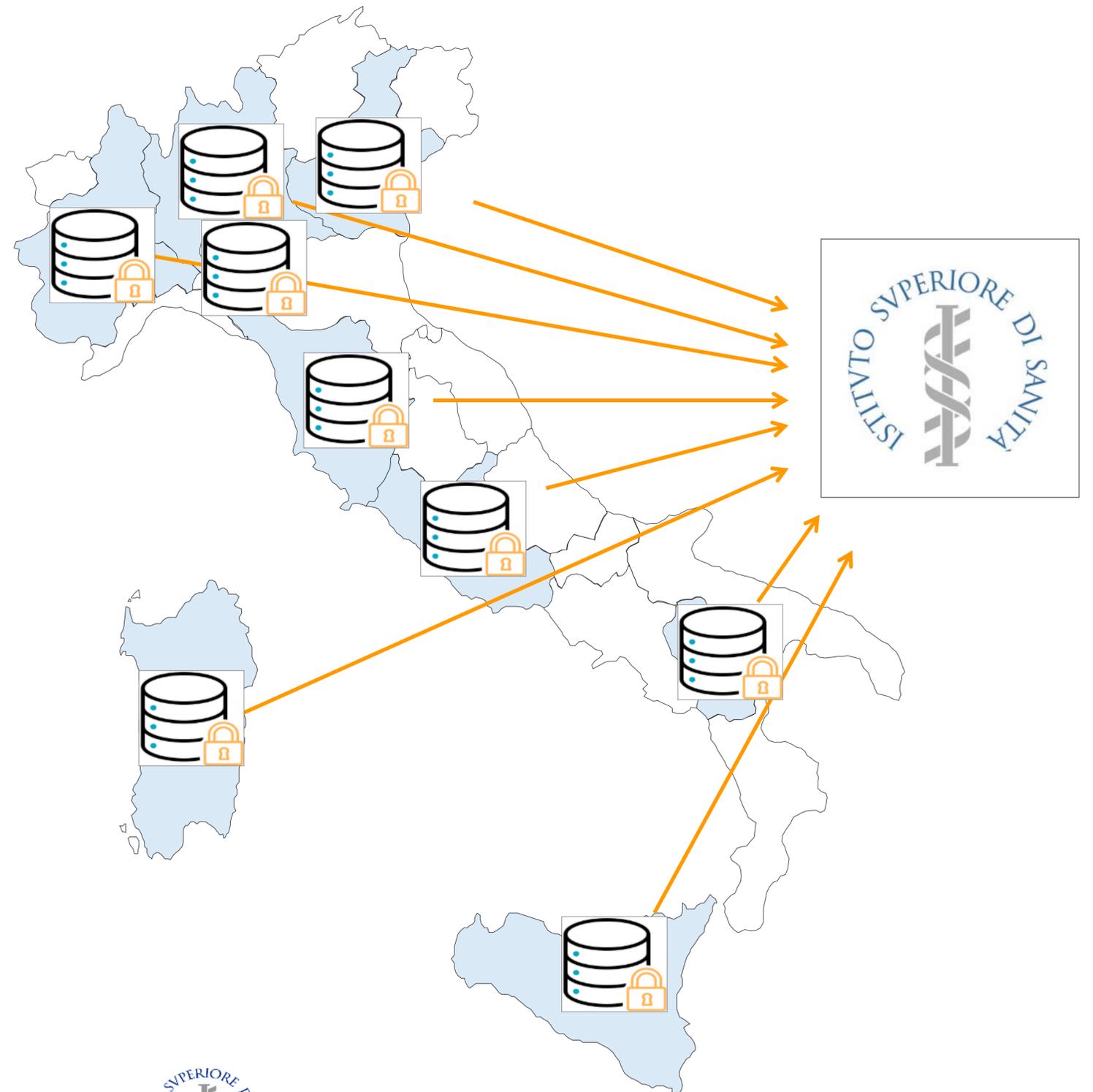
TASKS eseguiti da TheShinISS

- Controlli di qualità sui flussi sanitari locali
- Costruzione della popolazione in studio (es. matching)
- Record Linkage tra i flussi
- Filtri, Aggregazioni e ricodifiche
- Costruzione delle covariate e variabili di esposizione
- Creazione del **Dataset Analitico Anonimizzato**



Strategia del CDM - Condivisione del Dataset Analitico

Tutti i dataset analitici locali vengono successivamente resi disponibili al centro di riferimento che li combina (merge) per la creazione del **dataset di analisi finale insieme.**



Caratteristiche di The ShinISS



Facilità di Distribuzione: progetto di RStudio



Front-End Grafico: libreria Shiny



Reportistica Flessibile e dettagliata:
linguaggio Markdown



Efficienza nell'elaborazione: tidyverse



Gestione delle dipendenze: renv



Controllo di qualità sui dati: libreria di programmazione difensiva

Rete ITA-COVID19: studi

ACEIs
ARBs

RAAS-mortalità: studio di coorte ⇒ *pubblicato*

Mortalità

curve sopravvivenza ⇒ *pubblicato*

HCQ
CQL

studio caso-controllo nested (cDMARDs) ⇒ *stesura articolo*

FLU
Vax

studio coorte ⇒ *stesura articolo*

ADT

studio caso controllo nested (K prostata) ⇒ *inizio studio 2021*



TheShinISS
Distributed Analyses

ITA-COVID19: studio di coorte RAAS

Obiettivo dello studio: ruolo della terapia con sartani o ACE inibitori, precedente il ricovero per COVID-19, nel modificare l'andamento clinico e la prognosi dell'infezione (mortalità).

Popolazione in studio (pazienti ricoverati dal 21/02/2020)
n. 42.926 (37,4% donne, età mediana 69 anni (IQR 57-79))

Drug Safety
<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Check for updates

Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients

Gianluca Trifirò^{1,2} · Marco Massari³ · Roberto Da Cas³ · Francesca Menniti Ippolito³ · Janet Sultana^{1,2} · Salvatore Crisafulli^{1,2} · Paolo Giorgi Rossi⁴ · Massimiliano Marino⁴ · Manuel Zorzi⁵ · Emanuela Bovo⁵ · Olivia Leoni⁶ · Monica Ludergnani⁶ · Stefania Spila Alegiani³ · ITA-COVID-19: RAAS inhibitor group

© Springer Nature Switzerland AG 2020



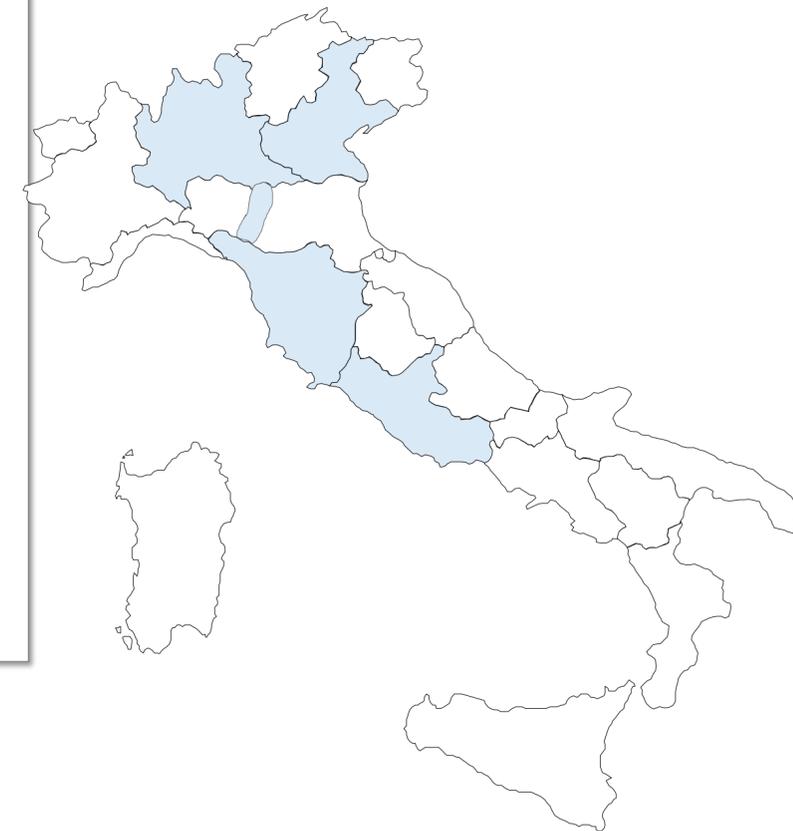
Analisi multivariata: esito decesso (in+out)

	HR _{gr} (95% CI)	HR _{agg} (95% CI)
Sartani vs Calcioantagonisti	0,79 (0,72-0,86)	0.98 (0.89-1.06)
ACE inibitori vs Calcioantagonisti	0,89 (0,81-0,96)	0.97 (0.89-1.06)
Sartani vs no antipertensivi	1,99 (1,87-2,11)	1.12 (1.05-1.20)
ACE inibitori vs no antipertensivi	2,24 (2,11-2,37)	1.10 (1.03-1.17)

ITA-COVID19: studio di coorte vaccini

Obiettivo dello studio: associazione tra vaccinazione antinfluenzale e ospedalizzazione, decesso, ricovero in ICU e/o decesso in pazienti Covid-19

Definizione coorte: tutti i soggetti positivi al test per la ricerca di SARS-CoV-2 con età ≥ 18 anni registrati negli archivi COVID19 dal 21/02/2020 al 17/05/2020, delle Regioni Lombardia, Veneto, Toscana, Lazio e della provincia di Reggio Emilia (~21 milioni età ≥ 18 anni)

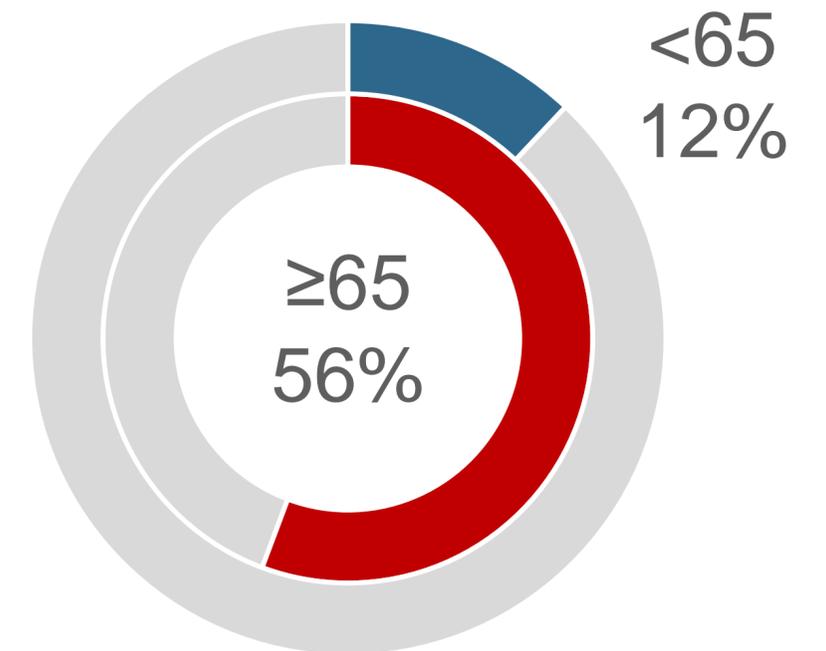


Comitato Etico ISS 11/05/2020

ITA-COVID19: studio vaccini

Popolazione in studio

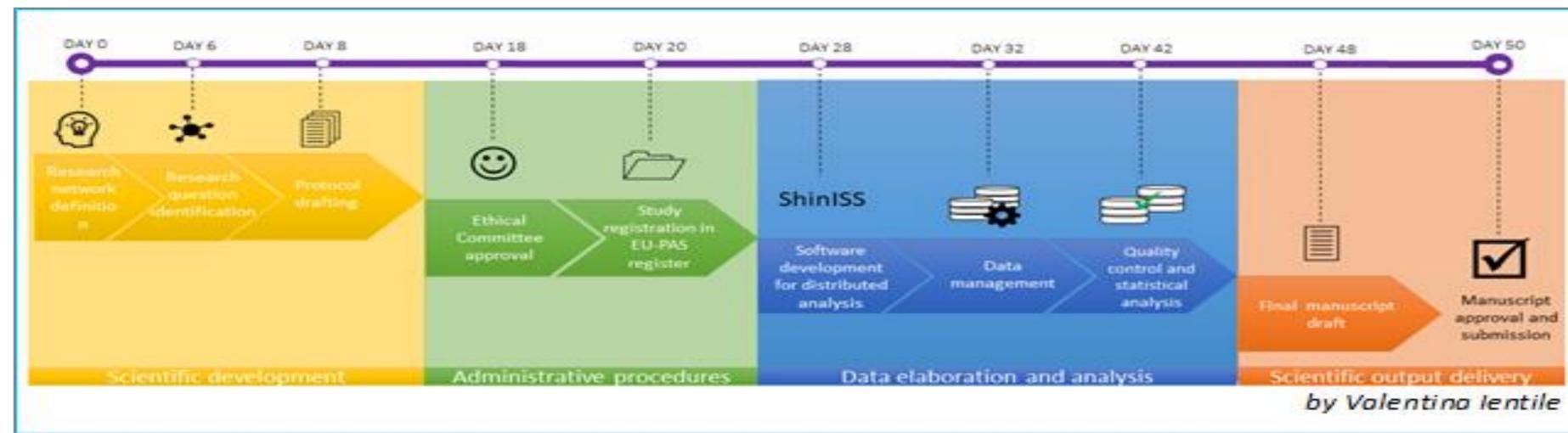
Soggetti in studio	n. 116,283 (54,2% donne)
Età mediana	65 anni (IQR 50-81)
Copertura vaccinale	34%



	OR _{gr} (95% CI)	OR _{agg} (95% CI)
Decesso	2,78 (2,70-2,77)	1,03 (0,99-1,07)
Ricovero ICU/decesso	2,54 (2,46-2,62)	1,01 (0,97-1.05)

Conclusioni

- Rete ITA-COVID19 multidisciplinare e multiregionale ⇒ TheShinISS ⇒ progettare, condurre e concludere studi epidemiologici osservazionali in grado di rispondere tempestivamente a quesiti di farmacoepidemiologia



- Rete ITA-COVID19 ⇒ TheShinISS ⇒ popolazioni di grandi dimensioni ⇒ condurre molteplici analisi di sottogruppo e di sensibilità ⇒ confermare la robustezza dei risultati (periodi emergenziali)
- Multidisciplinarietà ⇒ progettazione, scelta del disegno, conduzione, interpretazione dei risultati degli studi

Altri progetti



VALORE:

VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica e oncoematologica



CESIT

Valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori nei pazienti trapiantati



THE SHINISS-VAX

Sicurezza dei vaccini antinfluenzali e dei vaccini anti-COVID-19



TheShinISS
Distributed Analyses

La rete ITA-COVID19

Lombardia ♦ O. Leoni; A. Bodina; A. Castrofino;
D. Cereda; G. Cukaj; G. del Castillo; M. Ercolanoni; M.
Gramegna; F. Grosso; M. Luderghani; A. Russo; S. Senatore;
M. Tirani; M. Villa

Veneto ♦ M. Saia; G. Trifirò; E. Bovo; F. Da Re; U. Fedeli; E.
Ferroni; M. Gion; S. Guzzinato; U. Moretti; E. Narne;
M. Pellizzari; G. Pitter; F. Russo; G. Zanoni; M. Zorzi

Reggio Emilia ♦ P. Giorgi Rossi; R. D'Amico; G. Formoso; R.
Grilli; M. Vicentini; M. Marino; P. Mancuso; C. Salvarani

Piemonte ♦ L. Ferrara

Toscana ♦ R. Gini; F. Innocenti; G. Roberto

Lazio ♦ A. Addis; U. Kirchmayer; V. Belleudi; A. Barca;
M. Davoli; F. Poggi; P. Scognamiglio

Sicilia ♦ F. Atzeni; D. Crisafulli; V. Ientile; S. Scondotto; J.
Sultana

Sardegna ♦ P. Kurotschka

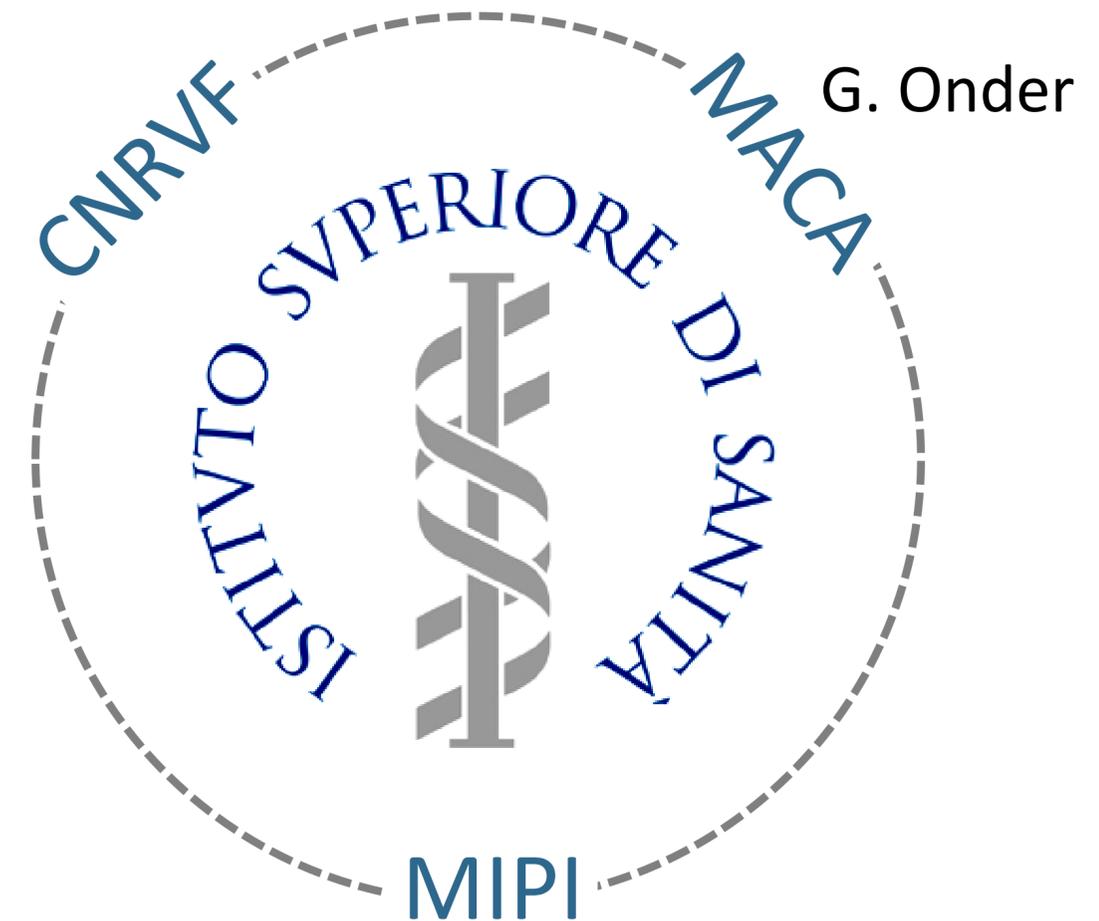
Basilicata ♦ M.R. Puzo; G. Montagano; *ReS* - N. Martini; C.
Piccinni; A.P. Maggioni; A. Pedrini; L. Dondi; G. Ronconi; S.

Calabria; A. Capponcelli; A. Addesi; I. Esposito

Stefania Spila Alegiani



S. Spila Alegiani
M. Massari
F. Menniti Ippolito
R. Da Cas



P. Pezzotti
A. Bella
F. Riccardo
M. Fabiani

Grazie per l'attenzione



Stefania Spila Alegiani

*Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza
CNRVF - Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione
pre-clinica e clinica dei Farmaci
Istituto Superiore di Sanità*

tel 06 49904249

e-mail stefania.spila@iss.it