



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



www.ars.toscana.it

Rapporto sui farmaci in Toscana 2020

RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2020

Documenti
ARS Toscana

dicembre
2020 **110**



RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA 2020

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Mario Braga

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 2020

Coordinamento

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

Layout e impaginazione

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

INDICE

| | |
|--|--------|
| INTRODUZIONE | pag. 7 |
| IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE | 9 |
| PREFAZIONE | 19 |
| 1. FARMACI NELL'EMERGENZA COVID-19: | 29 |
| • ITA-COVID19: RETE MULTIREGIONALE PER LA CONDUZIONE DI STUDI OSSERVAZIONALI SULL'ASSOCIAZIONE TRA FARMACI E/O VACCINI E COVID-19 | 31 |
| <i>È possibile fornire evidenze tempestive sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e COVID-19 in corso di pandemia coinvolgendo una rete multiregionale?</i> | |
| • PATTERN PRESCRITTIVO DEI FARMACI RIMBORSABILI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19 E DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: DIFFERENZE DI GENERE NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NELLE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI DELLA TOSCANA | 39 |
| <i>Come è variato l'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 e dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2? Ci sono state differenze di genere nella popolazione generale e nelle residenze sanitarie assistenziali della Toscana?</i> | |
| • L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA | 51 |
| <i>Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli antidepressivi nella popolazione generale?</i> | |
| • L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTICOAGULANTI IN TOSCANA | 59 |
| <i>Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo dei farmaci anticoagulanti?</i> | |

| | |
|--|-----|
| 2. FARMACI PER LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI: | 67 |
| <ul style="list-style-type: none"> <p>• RISULTATI PRELIMINARI DEL PROGETTO NAZIONALE VALORE</p> <p>Quali sono le potenzialità di un network multi-regionale nell'ambito di un progetto di farmacovigilanza attiva sulle valutazioni post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?</p> <p>Come possono essere identificati i pazienti con artrite reumatoide all'interno delle banche dati sanitarie regionali della Toscana?</p> | 69 |
| <ul style="list-style-type: none"> <p>• VALIDAZIONE DEGLI ALGORITMI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI REUMATOLOGICI NEI DATABASE AMMINISTRATIVI TOSCANI E TRAIETTORIE DI ADERENZA AI FARMACI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA NELL'ARTRITE REUMATOIDE</p> <p>Come possono essere identificati i pazienti con artrite reumatoide all'interno delle banche dati sanitarie regionali della Toscana?</p> <p>Quali sono le traiettorie di aderenza in pazienti reumatologici che vengono trattati per la prima volta con farmaci bDMARDs?</p> | 75 |
| <ul style="list-style-type: none"> <p>• VALUTAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE UTILIZZATORI DI JAK INIBITORI IN TOSCANA CON RIFERIMENTO ALL'ACCESSO AI SERVIZI SANITARI E AI COSTI ASSOCIATI: LO STUDIO LEONARDO</p> <p>Riguardo alle caratteristiche di chi ha cominciato a usare i JAK inibitori in Toscana: qual è la stata loro storia farmacologica nel trattamento dell'artrite reumatoide? Quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato negli anni precedenti? Con quali costi?</p> <p>Riguardo ai primi sei mesi di utilizzo di questi farmaci: quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato i nuovi utilizzatori nei primi sei mesi di utilizzo? Con quali costi?</p> | 89 |
| <ul style="list-style-type: none"> <p>• TRAIETTORIE DI TRATTAMENTO DEI FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI</p> <p>Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi in Toscana nell'arco degli ultimi 10 anni?</p> <p>Quali sono le caratteristiche dei pazienti che hanno seguito ciascuna traiettoria di utilizzo?</p> | 105 |

- **RITARDO DIAGNOSTICO, FARMACOUTILIZZAZIONE ED ESITI DI EFFICACIA E SICUREZZA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI CROHN** 115
 Quanti pazienti con malattia di Crohn stiamo ricevendo la loro diagnosi in ritardo? In questi pazienti, quanto è stato lungo il ritardo? Che impatto può avere un potenziale ritardo diagnostico sulla persistenza al trattamento iniziale con budesonide e su esiti di efficacia e di sicurezza?

- 3. ALTRI FARMACI:** 129
 - **INCIDENZA E CONSUMO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN 5 ANNI D'UTILIZZO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE COMPARATIVO TRA FIRENZE E BOLOGNA** 131
 Tra il 2009 e il 2013 che effetto differenziale hanno avuto età e sesso della popolazione sull'incidenza d'uso e sul consumo di farmaci antidepressivi nelle aziende territoriali di Firenze e Bologna?

 - **USO DI ANTIPSIKOTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA NELLA REGIONE LAZIO** 141
 Qual è stato l'uso di antipsicotici per il trattamento dei sintomi psico-comportamentali nei pazienti affetti da demenza nella regione Lazio? E quali effetti ha avuto questo sulla mortalità?

 - **I PAZIENTI TRATTATI CON METIMAZOLO HANNO UN AUMENTATO RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA? UNO STUDIO SUI FLUSSI AMMINISTRATIVI PIEMONTESI** 155
 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?

- 4. UNA PROSPETTIVA DI GENERE:** 159
 - **EMICRANIA** 161
 Quali sono state le differenze di genere in termini di modalità d'utilizzo, comorbidità cardiovascolari e assunzione concomitante di farmaci serotoninergici tra i pazienti trattati con triptani in Toscana tra il 2008 e il 2018?

- **DIFFERENZE DI GENERE NELLA FARMACOTERAPIA DI PRIMA LINEA E NELLA SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI NON OPERATI CON TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN TOSCANA** 173

Quali sono state le differenze di genere riguardo l'approccio farmacologico di prima linea e la sopravvivenza in Toscana tra il 2009 e il 2019 in pazienti non operati con tumore polmonare non a piccole cellule?

5. CRUSCOTTO DIREZIONALE TOSCANO 187

Quale è stato l'impatto della prima ondata dell'epidemia da SARS-COV2 sulle quattro classi di farmaci a maggior spesa nel 2020 per il Servizio sanitario toscano?

INTRODUZIONE

L'edizione del 2020 del rapporto annuale sui farmaci in Toscana include, come è naturale, diversi contributi che esplorano la relazione tra farmaci e la pandemia in corso. Si riporta il lavoro eseguito tempestivamente dalla rete dei farmaco epidemiologi italiani, guidati dall'Istituto Superiore di Sanità, che ha prodotto, prime tra tutte, evidenze utili a escludere che ACE inibitori o sartani aumentassero il rischio di mortalità per Covid-19. Viene descritto l'uso di tre farmaci che sono stati inizialmente associati al Covid-19, idrossiclorochina, azitromicina ed eparine a basso peso molecolare, sia presso la popolazione generale che negli ospiti delle residenze sanitarie assistite. Si approfondisce l'impatto che il primo periodo di lockdown ha avuto sull'uso cronico di anticoagulanti e sull'uso di antidepressivi.

Ma il rapporto affronta anche un ampio ventaglio di quesiti che prescindono dall'emergenza. Diversi contributi descrivono le traiettorie di trattamento a lungo termine per malattie autoimmuni reumatologiche, dermatologiche e gastroenterologiche. In particolare una scheda descrive il prestigioso progetto VALORE, che coinvolge ancora una volta la rete dei farmaco epidemiologi italiani. Un nuovo approfondimento scava nei dettagli del maggior uso di antidepressivi che si registra storicamente in Toscana rispetto alle altre regioni italiane, e in particolare l'Emilia Romagna. La prospettiva di genere ritorna più volte nel volume, ed è in particolare la lente con cui si descrive l'uso dei farmaci per l'emicrania e l'evoluzione negli ultimi 10 anni delle terapie per il tumore polmonare, e in particolare il loro impatto sulla sopravvivenza.

Numerosi altri contributi trovano posto in questo volume. Anche quest'anno è stato adottato un formato quanto possibile sintetico ed efficace: ogni studio è strutturato nella forma di 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'.

Non ultima, prefazione ospita tre approfondimenti su alcune iniziative di ampio respiro: il nuovo cruscotto direzionale dei farmaci toscano, il monitoraggio dell'AIFA sull'uso dei farmaci in gravidanza, e il ruolo che ARS Toscana sta svolgendo a livello europeo per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini che verranno presto autorizzati contro il SARS-Cov-2.

Rosa Gini, Fabio Voller, Mario Braga
Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

IL DOCUMENTO IN SINTESI: LE DOMANDE E LE RISPOSTE

Farmaci nell'emergenza Covid-19

È possibile fornire evidenze tempestive sull'associazione tra farmaci e vaccini e COVID-19 in corso di pandemia coinvolgendo una rete multiregionale?

Durante l'emergenza sanitaria a seguito della pandemia COVID-19, la rete multidisciplinare e multiregionale ITA-COVID19 ha permesso di progettare, condurre e concludere studi epidemiologici osservazionali su farmaci o vaccini su popolazioni di grandi dimensioni, che rappresentano una quota rilevante e rappresentativa della popolazione italiana colpita dalla pandemia. Questi studi sono stati in grado di rispondere tempestivamente a quesiti di farmacoepidemiologia.

Un punto di forza della rete ITA-COVID19 consiste nella multidisciplinarietà dei suoi componenti, fondamentale per la progettazione, la scelta del disegno, la conduzione e, soprattutto, l'interpretazione dei risultati degli studi condotti all'interno della rete.

Inoltre, la grande dimensione degli studi permette di condurre molteplici analisi di sottogruppo e di sensibilità necessarie per confermare la robustezza dei risultati, soprattutto quando questi provengono da studi condotti durante periodi emergenziali.

L'applicativo "The ShinISS" è risultato di facile uso a livello locale, flessibile nell'adattarsi ai differenti quesiti di ricerca e, attraverso la riproducibilità di tutte le fasi di analisi, ha garantito un controllo di qualità adeguato nella creazione dei *dataset* analitici. Tali caratteristiche hanno reso possibile la partecipazione di più regioni, e soprattutto la riduzione dei tempi di conduzione degli studi.

L'esperienza maturata nella rete ITA-COVID19 ha permesso e permetterà di adattare l'applicativo "The ShinISS" ad altri ambiti di ricerca quali la valutazione di efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati (progetto Cesit), profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale e in pazienti COVID-19 (progetto Valore), sicurezza dei vaccini antinfluenzali e dei vaccini anti-COVID-19.

Come è variato l'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 e dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2? Ci sono state differenze di genere nella popolazione generale e nelle residenze sanitarie assistenziali della Toscana?

Nella popolazione generale, l'impatto della pandemia sull'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 è stato particolarmente evidente per l'idrossiclorochina e le EBPM. Sebbene i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina siano notevolmente aumentati a causa di un suo utilizzo su larga scala per il trattamento del COVID-19, per le EBPM si è osservata una riduzione del numero complessivo di nuovi utilizzatori. Questa riduzione può essere attribuita alla sospensione di tutti gli interventi chirurgici non urgenti avvenuta durante la prima ondata della pandemia.

Nelle RSA, invece, per ciascuno dei tre farmaci di interesse ad aprile 2020 è stato osservato un aumento del numero di nuovi utilizzatori e una percentuale di nuovi utilizzatori già positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione almeno 2 volte superiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale.

Nonostante il maggior impatto della malattia sugli uomini, a causa del maggior numero di donne nella popolazione generale, e in particolare nella popolazione anziana, i nuovi utilizzatori di sesso femminile sono stati in numero superiore anche nelle RSA, dove le nuove utilizzatrici ad aprile 2020 sono state circa il doppio dei nuovi utilizzatori per tutti e tre i farmaci considerati.

Relativamente all'utilizzo dei farmaci ACEi e sartani, questo studio non ha evidenziato alcuna differenza rilevante nella frequenza di switch verso altra terapia antipertensiva, sia nella popolazione generale toscana che in quella delle RSA.

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli antidepressivi nella popolazione generale?

Nelle prime settimane di lockdown nella regione Toscana si è registrata una lieve diminuzione della prevalenza ed incidenza di utilizzatori di farmaci antidepressivi nella popolazione generale. Tale riduzione è stata seguita da un incremento, soprattutto tra i nuovi utilizzatori, nelle settimane a ridosso delle fasi 2 e 3. Tali dati suggeriscono una possibile diminuzione della compliance al trattamento da parte dei soggetti già in trattamento a cui si aggiunge probabilmente sia un ritardo diagnostico tra i nuovi utilizzatori sia nuovi eventi depressivi in soggetti che hanno mostrato una buona resilienza nelle prime fasi di lockdown per poi sviluppare la sintomatologia in concomitanza con il ritorno alla "normalità" (es. stress, elaborazione del lutto e contatto con altri individui dopo mesi di isolamento). Nuove analisi attraverso l'inclusione di un periodo di osservazione più lungo saranno necessarie per confermare il trend in aumento osservato tra i nuovi utilizzatori a ridosso delle fasi 2 e 3 e che probabilmente ha interessato anche il periodo estivo. L'andamento dell'incidenza del numero di

soggetti che interrompevano la terapia durante il lockdown potrebbe indicare: 1) una possibile esacerbazione dei sintomi che ha compromesso la gestione della terapia, 2) l'impossibilità dei pazienti d'acquistare il farmaco e 3) in alternativa, una riduzione dei dosaggi che ha alterato le modalità con cui questi farmaci venivano prescritti.

Studi futuri si rendono necessari al fine di valutare se simili alterazioni nell'utilizzo dei farmaci siano riscontrabili anche in altre classi terapeutiche che richiedono un monitoraggio continuo del paziente come i farmaci oncologici, neurologici e dell'apparato cardiocircolatorio.

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo dei farmaci anticoagulanti?

Durante le prime settimane successive all'inizio della fase 1 del lockdown si è assistito ad un decremento della prevalenza e dell'incidenza di utilizzatori di anticoagulanti, fenomeno che è risultato più accentuato tra i soggetti trattati con DOAC rispetto a chi era trattato con VKA. Tali risultati ci permettono di ipotizzare una scarsa compliance al trattamento dei soggetti già in trattamento con anticoagulanti e un ritardo diagnostico tra i nuovi utilizzatori. Questo è perfettamente compatibile con la riorganizzazione dei servizi sanitari avvenuta durante le prime settimane della fase 1 e la reticenza degli assistiti ad accedere alle strutture ospedaliere per paura di contrarre il virus nello stesso periodo.

L'andamento nel tempo dell'incidenza di switch di trattamento suggerisce che probabilmente in una prima fase, il cambio di terapia (da VKA a DOAC) sia stato eseguito solamente per i soggetti più stabili per poi continuare nel tempo in concomitanza con la riapertura dei servizi sanitari. L'interruzione del trattamento con VKA ha evidenziato si è osservata con minore frequenza nelle fasi iniziali del lockdown, per poi risalire da un incremento nel numero dei casi a ridosso delle fasi 2 e 3. Diversi fattori potrebbero spiegare questi risultati, come ad esempio la difficoltà dei pazienti a gestire autonomamente la terapia durante il lockdown; oppure la dose di trattamento può essere stata ridotta, portando a ritardare l'acquisto di ulteriori confezioni di farmaco, e facendo così erroneamente ritenere che i soggetti abbiano interrotto la terapia.

Farmaci per le patologie autoimmuni

Quali sono le potenzialità di un network multi-regionale nell'ambito di un progetto di farmacovigilanza attiva sulle valutazioni post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?

Le prime analisi realizzate mostrano che nel corso del progetto VALORE le banche dati amministrative, integrate con i dati provenienti dai registri clinici, laddove possibile, e con i dati provenienti da sorveglianze attive, permetteranno di valutare adeguatamente l'effectiveness e la safety anche a lungo termine dei farmaci biologici in studio e di fornire solide evidenze sul profilo beneficio-rischio di farmaci biologici originator e biosimilari. Inoltre, tramite l'interazione con le reti di specialisti che utilizzano i farmaci biologici e biosimilari e la promozione di interventi formativi, il progetto VALORE permetterà di incentivare la segnalazione spontanea di sospette ADR correlate a tali farmaci con un conseguente aumento del grado di consapevolezza da parte dei clinici in merito alla sicurezza dei farmaci biologici di riferimento e dei corrispondenti biosimilari ed un atteso miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici.

Come possono essere identificati i pazienti con artrite reumatoide all'interno delle banche dati sanitarie regionali della Toscana?

In questo studio condotto sui database amministrativi sanitari regionali che ha incluso pazienti toscani affetti da AR nuovi utilizzatori di bDMARDs tra il 2010 e il 2015 sono state identificate tre traiettorie di aderenza ai bDMARDs: bassa, medio-alta e alta. La maggior parte dei pazienti analizzati appartiene alle traiettorie di aderenza alta e medio-alta. L'altra traiettoria (bassa aderenza) è caratterizzata dalla sospensione del trattamento dopo 9 mesi. Il motivo della sospensione del trattamento potrebbe essere legato a ragioni di sicurezza o di remissione di malattia. Studi successivi andranno ad approfondire questi aspetti. In conclusione, le terapie concomitanti e l'età al basale possono essere designati come possibili fattori predittivi della traiettoria di aderenza.

Riguardo alle caratteristiche di chi ha cominciato a usare i JAK inibitori in Toscana: qual è la stata loro storia farmacologica nel trattamento dell'artrite reumatoide? Quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato negli anni precedenti? Con quali costi?

Riguardo ai primi sei mesi di utilizzo di questi farmaci: quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato i nuovi utilizzatori nei primi sei mesi di utilizzo? Con quali costi?

Nei primi due anni successivi all'immissione in commercio dei JAK1, in Toscana abbiamo osservato 363 utilizzatori. Essi avevano una storia di trattamento della malattia che soddisfa i criteri riportati nelle linee guida. I JAKi sono stati usati in prima linea in una piccola proporzione di pazienti, e indifferentemente e in proporzioni molto

simili come terapia di seconda, terza e quarta linea. I pazienti avevano un'età media di 60 anni e la terapia per malattia reumatologica era stata cominciata da diversi anni: in media circa 7 anni dal primo DMARD e circa 4 anni dal primo bDMARD. Questo è in linea con quanto atteso: i farmaci innovativi vengono utilizzati con priorità nei pazienti a lungo termine, nei quali i trattamenti precedentemente disponibili sono divenuti inefficaci, causando un peggioramento della malattia. Questa chiave di lettura giustifica la fragilità dei soggetti che ricevono questi farmaci, suggerita dal progressivo aumento di entità e costi degli accessi ai servizi sanitari rilevati nel periodo precedente l'inizio del trattamento con JAKi.

Durante il primo periodo di trattamento, l'accesso al PS e il ricovero per i nuovi utenti JAKi si sono verificati in una proporzione di pazienti compresa tra il 20 e il 30% e tra il 10% e il 20%, rispettivamente, e in media entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Gli eventi che hanno portato all'accesso in PS includono principalmente traumi (cadute) e probabile mancanza di efficacia e aggravamento della malattia. Durante lo stesso periodo i costi medi diretti sono aumentati, principalmente a causa dei costi correlati al trattamento innovativo.

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi in Toscana nell'arco degli ultimi 10 anni? Quali sono le caratteristiche dei pazienti che hanno seguito ciascuna traiettoria di utilizzo?

In Toscana i pazienti affetti da psoriasi che hanno iniziato un trattamento con farmaco biologico nel periodo compreso tra il 2011 e il 2016 hanno traiettorie di aderenza al trattamento classificabili in due gruppi: da un lato i pazienti basso-aderenti, con una forte e rapida riduzione dell'aderenza nei primi 9 mesi dall'inizio del trattamento, e dall'altro i pazienti alto-aderenti, con lieve e graduale riduzione dell'aderenza nel tempo.

Gli alto-aderenti, se confrontati con i basso-aderenti, sono più giovani, più frequentemente maschi e utilizzano più frequentemente antipsoriasici topici prima di iniziare il biologico.

Il farmaco biologico utilizzato all'inizio del trattamento sembra essere predittivo dell'aderenza alla terapia biologica che i pazienti seguono nel tempo. Tuttavia va segnalato che non sono stati considerati eventuali cambi di principio attivo nei tre anni di osservazione, ovvero il biologico con il quale un paziente inizia il trattamento può non essere lo stesso in tutto il periodo di osservazione.

Quanti pazienti con malattia di Crohn stiamo ricevendo la loro diagnosi in ritardo? In questi pazienti, quanto è stato lungo il ritardo? Che impatto può avere un potenziale

ritardo diagnostico sulla persistenza al trattamento iniziale con budesonide e su esiti di efficacia e di sicurezza?

Un precedente accesso al pronto soccorso o ospedalizzazione per sintomi gastrointestinali, che potrebbe rappresentare un potenziale ritardo diagnostico, è stato osservato in una percentuale maggiore del 60% dei pazienti inclusi nello studio.

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

L'analisi di efficacia ha rivelato una differenza significativa tra pazienti con potenziale ritardo diagnostico e controlli nel tempo all'utilizzo del primo farmaco biologico. Inoltre, è stato individuato un maggior rischio di trattamento con biologico in pazienti con potenziale ritardo diagnostico superiore a un anno, rispetto a quelli con ritardo minore. Non sono state osservate differenze nel tempo all'inizio di trattamento con azatioprina o all'intervento chirurgico.

L'analisi relativa agli esiti di sicurezza ha evidenziato una differenza significativa nel tempo al primo ricovero o accesso al pronto soccorso per tutte le cause tra pazienti con potenziale ritardo diagnostico e controlli.

In conclusione, il ritardo diagnostico è stato riscontrato nella coorte in studio e potrebbe essere un determinante associato ad un aumento del trattamento con biologico e ad una minor sicurezza nella popolazione toscana con Morbo di Crohn.

Altri farmaci

Tra il 2009 e il 2013 che effetto differenziale hanno avuto età e sesso della popolazione sull'incidenza d'uso e sul consumo di farmaci antidepressivi nelle aziende territoriali di Firenze e Bologna?

Nelle precedenti analisi abbiamo osservato che gli utilizzatori di farmaci antidepressivi dei territori delle aziende fiorentina e bolognese hanno pattern di utilizzo a lungo termine molto simili. In questa analisi abbiamo osservato che il maggior consumo nell'area toscana, che è notevole, come notato dal rapporto Osmed, è equamente

distribuito tra i due sessi, ma varia tra le fasce d'età: è più marcato tra i giovani, meno evidente nelle fasce d'età intermedie e nella fascia molto anziana si inverte. L'analisi d'incidenza ha il medesimo pattern. Questo pattern corrisponde all'occorrenza del disturbo d'ansia rispetto alla depressione: il primo è più prevalente tra i giovani, il secondo maggiormente tra gli anziani. Questo suggerisce che il disturbo d'ansia porti più spesso alla prescrizione di antidepressivi nell'area toscana rispetto all'area bolognese. Il maggior consumo nel territorio toscano potrebbe quindi essere attribuibile a questa preferenza, accompagnata dal ricorso a terapie croniche lievemente più frequente nei pazienti anziani.

Qual è stato l'uso di antipsicotici per il trattamento dei sintomi psico-comportamentali nei pazienti affetti da demenza nella regione Lazio? E quali effetti ha avuto questo sulla mortalità?

Nel Lazio il trattamento a lungo termine con antipsicotici (AP) è piuttosto frequente. Una percentuale non trascurabile dei pazienti con demenza ha un periodo di utilizzo più lungo di quanto raccomandato dalle linee guida. Inoltre, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare non è risultata associata a una minore prescrizione di AP.

È stato evidenziato un significativo rischio di mortalità a lungo termine dei pazienti assuntori di AP e nessun effetto invece sul rischio di decesso a 30 giorni dal primo uso. In letteratura non sono molti i dati relativi alla mortalità a lungo termine e questi risultati offrono un contributo importante alla discussione ancora in corso sulla sicurezza dell'uso di questi farmaci nei pazienti con sintomi psico-comportamentali della demenza. È necessario sottolineare i limiti legati all'uso di informazioni sullo stato di salute provenienti dai database amministrativi. Tuttavia, in questo studio sono stati considerati molti indicatori per descrivere lo stato di salute della popolazione arruolata ed è stata applicata una rigorosa metodologia di aggiustamento delle stime ottenute nell'analisi multivariata. I nostri risultati indicano la necessità di rinforzare le raccomandazioni di estrema cautela nella prescrizione di antipsicotici alle persone con demenza e BPSD e di un attento monitoraggio nel corso del trattamento.

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?

I nostri risultati confermano ed espandono le precedenti evidenze disponibili sul tema, corroborando l'ipotesi di un aumentato rischio di pancreatite acuta tra gli utilizzatori

di metimazolo. Tale rischio sembra tuttavia essere limitato ai primi tre trimestri di trattamento, tornando in seguito simile a quello della popolazione generale. In termini assoluti, la probabilità che si verifichi un fenomeno di pancreatite acuta appare molto bassa; si attesta, di fatto, a percentuali inferiori all'1% in tutte le classi di età. La possibilità di insorgenza di tale complicazione va comunque 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. Studi epidemiologici di grandi dimensioni saranno utili per valutare se l'associazione osservata è più marcata in particolari sottogruppi di pazienti.

Una prospettiva di genere

Quali sono state le differenze di genere in termini di modalità d'utilizzo, comorbidità cardiovascolari e assunzione concomitante di farmaci serotoninergici tra i pazienti trattati con triptani in Toscana tra il 2008 e il 2018?

Questo studio di farmacoutilizzazione conferma come l'emicrania sia una patologia con importanti differenze di genere, sia in termini epidemiologici sia di farmacoutilizzazione. Tra il 2008 e il 2018 in Toscana la prevalenza e l'incidenza di utilizzo dei triptani è stata circa tre volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi per tutto il periodo in studio. È stata osservata una percentuale lievemente superiore di utilizzatori maschi con una controindicazione CV assoluta all'uso di triptani rispetto alle femmine. L'uso concomitante di triptani e farmaci serotoninergici, come antidepressivi, è stato riscontrato più frequentemente tra le femmine e, in particolare, tra i nuovi utilizzatori di triptani "overuser". In generale, le femmine hanno mostrato una tendenza verso un utilizzo più regolare rispetto ai maschi. Al contrario, gli overuser ovvero gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare il medication overuse headache o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale trascurabile dei nuovi utilizzatori sia tra le femmine sia tra i maschi sebbene tendevano ad aumentare significativamente tra i gli utilizzatori di entrambi i sessi che erano in trattamento con triptani da oltre un anno.

Quali sono state le differenze di genere riguardo l'approccio farmacologico di prima linea e la sopravvivenza in Toscana tra il 2009 e il 2019 in pazienti non operati con tumore polmonare non a piccole cellule?

Tra i pazienti con una diagnosi anatomico-patologica di NSCLC in Toscana tra il 2009 e il 2019, le donne con NSCLC non squamoso hanno ricevuto oltre due volte più frequentemente una target therapy rispetto agli uomini con NSCLC non squamoso. Come atteso dalle differenze biologiche tra i due sessi rispetto all'espressione dei target

molecolari di queste terapie, l'utilizzo di anti-EGFR come trattamento farmacologico di prima linea del NSCLC non squamoso è stato più frequente nelle donne rispetto agli uomini. In generale, in linea con dati epidemiologici, i casi di NSCLC non squamoso, per cui i trattamenti target sono fortemente raccomandati in caso di positività dei test molecolare, sono stati in proporzione più frequenti tra le donne.

La sopravvivenza mediana nei pazienti con NSCLC non squamoso che avevano ricevuto un trattamento farmacologico è stata maggiore per le donne rispetto agli uomini (426 giorni nelle donne contro i 317). La sopravvivenza è parsa migliorare lievemente nel periodo di studio nei pazienti con NSCL non squamoso, in entrambi i sessi: la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 20,9% per gli uomini e del 30,4% per le donne contro il 26,5% e il 36,8% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Inoltre, la sopravvivenza tra gli uomini affetti da NSCLC squamoso (che ha un'occorrenza troppo scarsa tra le donne per poter fare una valutazione) è apparsa migliorare durante il periodo di studio in misura più consistente: a due anni dalla diagnosi sopravviveva il 14,5% dei pazienti diagnosticati tra 2009-2011 mentre tra coloro che erano stati diagnosticati tra il 2018-2019 ne sopravviveva il 30,2%.

Cruscotto direzionale toscano

Quale è stato l'impatto della prima ondata dell'epidemia da SARS-COV2 sulle quattro classi di farmaci a maggior spesa nel 2020 per il Servizio Sanitario Toscano?

L'utilizzo del Cruscotto Direzionale ha permesso di mostrare come la prima ondata dell'epidemia di SARS-Cov2 abbia avuto un impatto differente sui consumi dei farmaci erogati dalle ASL piuttosto che dalle Aziende Ospedaliere in Toscana. Per quanto riguarda i farmaci del tratto gastrointestinale e del metabolismo, cardiovascolari, del sangue e del sistema emopoietico e i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, nel mese di marzo 2020, è stato osservato un sensibile aumento delle dosi giornaliere erogate dalle ASL al quale è seguito un calo nei mesi di aprile e maggio. Ciò è da ricondursi ad una corsa all'approvvigionamento dei farmaci, in particolare per le terapie croniche, nel mese di marzo in vista dell'inizio del periodo di *lockdown* nazionale. Nelle Aziende Ospedaliere si è avuto ugualmente un calo dei consumi nei mesi di aprile e maggio, solo in casi sporadici preceduto da un picco nel mese di marzo.

PREFAZIONE

IL RUOLO DELLA FARMACO-EPIDEMIOLOGIA NEL CONTRASTO DELLA PANDEMIA E IL CONTRIBUTO DELL'ARS

Rosa Gini, Fabio Voller – Agenzia regionale di sanità della Toscana

Il contrasto della pandemia in corso chiama in causa molteplici settori della società, e in particolare richiede la generazione rapida di informazioni ed evidenze utili alle scelte e alle decisioni. Per quanto riguarda farmaci e vaccini, i primi soggetti cui viene richiesto di produrre evidenze sono i farmacologi clinici, che, con una tempestività straordinaria, stanno completando gli studi clinici randomizzati necessari a dimostrare efficacia e sicurezza dei prodotti, e consentire così alle autorità regolatorie, nel caso italiano l'Agenzia Italiana del Farmaco e al livello superiore l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), di autorizzarne l'uso nella popolazione. Già in questa prima fase anche la farmaco epidemiologia sta producendo elementi utili all'autorizzazione, ma il suo ruolo è ora sul punto di divenire centrale: non appena i prodotti entrano in uso è compito della farmaco epidemiologia condurre il monitoraggio del profilo di utilizzo, della sicurezza su ampia scala e dell'*effectiveness*, ovvero dell'efficacia al di fuori delle condizioni sperimentali.

L'Agenzia regionale di sanità è coinvolta in due progetti europei che sono stati finanziati dall'EMA per svolgere questi studi. Il primo di essi, chiamato ACCESS, ha il compito di creare l'infrastruttura per lo svolgimento del monitoraggio della sicurezza dei vaccini contro il virus SARS-Cov-2 che verranno autorizzati a breve. ACCESS, da un lato, sta costruendo i protocolli di studio, che copriranno un ampio ventaglio di metodologie. Dall'altro, sta stimando l'occorrenza "a priori" di patologie e condizioni che potrebbero in futuro rivelarsi eventi avversi dei vaccini, in modo da predisporre a monitorare l'eventualità che ne aumenti l'occorrenza in associazione alle attività di vaccinazione. Il secondo progetto, denominato CONSIGN, sorveglierà gli effetti sulla gravidanza dell'esposizione al virus e ai suoi trattamenti farmacologici. Un terzo progetto multinazionale, EU-COVID19, finanziato dal governo norvegese, sta studiando gli effetti di un ampio ventaglio di fattori, farmacologici e non, sull'occorrenza dell'infezione e sulla sua evoluzione.

Inoltre, l'ARS ha da subito contribuito con la rete di farmaco epidemiologi italiani agli studi preliminari condotti dall'Istituto Superiore di Sanità, che sono documentati in parte in questo volume, e sul territorio regionale ha investigato gli effetti indiretti della pandemia sul profilo d'uso di farmaci non direttamente connessi al COVID-19.

LA FARMACOEPIDEMIOLOGIA COME STRUMENTO DI SUPPORTO PER IL MONITORAGGIO DELL'UTILIZZO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA IN ITALIA: ESPERIENZE E POTENZIALI SVILUPPI DELLA RETE MoM-NET

Valeria Belleudi¹, Francesco Trotta², Filomena Fortinguerra²

¹ Dipartimento di epidemiologia dell'ISSR, ASL Roma1, Regione Lazio

² Agenzia italiana del farmaco (AIFA)

L'utilizzo dei farmaci in gravidanza è un tema di grande interesse in ambito di salute pubblica per i possibili esiti che questo evento può avere sulla salute delle donne e dei neonati. Tuttavia, l'esclusione per ragioni etiche delle donne gravide dalla partecipazione agli studi clinici pre-registrativi della maggior parte dei trattamenti farmacologici ha prodotto nel tempo evidenze scientifiche sul loro utilizzo nel periodo gestazionale ancora oggi poco robuste per alcune indicazioni terapeutiche. Ne consegue che i diversi trattamenti farmacologici comunemente usati in gravidanza spesso non sono sufficientemente testati in questa fascia di popolazione, non ottimizzati nella dose, con informazioni sulla farmacocinetica e sul profilo di sicurezza (specialmente sugli esiti a lungo termine) spesso limitate, contraddittorie e non conclusive [1-3].

Tale incertezza rende difficoltosa la valutazione del rapporto beneficio/rischio relativo all'impiego di un medicinale in gravidanza. Al fine di arricchire le possibilità di conoscenza in questo ambito risulta essere particolarmente utile l'utilizzo di database amministrativi che, attraverso l'integrazione tra gli archivi delle prescrizioni farmaceutiche e altri flussi informativi sanitari, consentono di tracciare e monitorare nel tempo gli andamenti prescrittivi e gli usi nella pratica clinica dei medicinali. Ad oggi, gli studi population-based relativi all'impiego di farmaci in gravidanza condotti in Italia sono ancora scarsi, non recenti e spesso di respiro regionale [4-9].

È con questi presupposti che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2019 ha istituito un network interistituzionale, interregionale e multidisciplinare denominato *Monitoring Medications Use During Pregnancy Network* (MoM-Net), per il monitoraggio dell'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza attraverso l'integrazione dei diversi flussi informativi sanitari regionali.

Il primo studio condotto dalla rete MoM-Net, i cui risultati sono stati presentati nel Rapporto OsMed sull'uso dei Farmaci in Gravidanza 2020 [10], ha avuto l'obiettivo di identificare il profilo prescrittivo delle donne in gravidanza in otto Regioni italiane (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Puglia e Sardegna), mostrando le possibili variazioni nell'utilizzo dei farmaci nei tre periodi in studio (pre-concezionale, gestazionale e post-partum) e mettendo in evidenza le differenze esistenti fra Regioni e tra in sottogruppi di popolazione (donne italiane vs straniere, donne con parto singolo vs plurimo).

Per la realizzazione di tale studio è stato adottato un *Common Data Model* (CDM), ovvero una struttura predefinita di dati che permette di standardizzare le informazioni presenti nei diversi database sanitari in termini di nome, formato e codifica. L'organizzazione dei dati attraverso un CDM preserva, quindi, le informazioni originali e massimizza l'adattabilità consentendo, così, l'analisi centrale dei dati nel pieno rispetto delle normative vigenti sulla privacy. [11,12].

Nello specifico, sulla base del protocollo di studio, è stato definito un CDM in grado di armonizzare le informazioni presenti nei flussi informativi considerati (il certificato di assistenza al parto, l'anagrafe regionale degli assistiti e le prescrizioni farmaceutiche) e sono stati sviluppati gli script per la creazione del dataset analitico a livello locale, dataset privo di dati sensibili e contenente le informazioni strettamente necessarie per la conduzione delle analisi pre-pianificate.

Lo studio ha preso in considerazione i dati di prescrizione dei farmaci in una coorte di circa 450.000 donne che hanno avuto un parto nel biennio 2016-2018, corrispondenti al 59% delle donne gravide italiane. Dalle analisi è emerso che un numero consistente di donne, il 73% del campione considerato, riceve almeno una prescrizione di un farmaco durante la gravidanza, con un andamento crescente all'aumentare dell'età materna, in linea con i risultati di altri studi di coorte europei [13-17].

In linea generale, i risultati dello studio hanno evidenziato una buona presa in carico delle donne in gravidanza, mostrando dei *pattern* prescrittivi sostanzialmente in linea con i trattamenti di scelta in gravidanza. Per alcune categorie di farmaci sono emerse aree di potenziale inappropriata prescrizione. In particolare, è stato rilevato un consumo di acido folico in epoca pre-concezionale inferiore ai livelli raccomandati dalle linee guida nazionali e internazionali, un uso potenzialmente inappropriato di progestinici, correlato alla prevenzione di aborti spontanei anche non frequenti, e un'alta prevalenza d'uso di antibiotici, in parte determinata dalla profilassi antibiotica prescritta alle donne che accedono alla diagnosi prenatale invasiva, pur in assenza di raccomandazioni condivise che la sostengano. Di particolare interesse è risultata la forte variabilità regionale e l'eterogeneità nell'uso dei farmaci riscontrata in specifici sottogruppi di popolazione.

A livello italiano, questo studio di coorte rappresenta una tra le prime esperienze di creazione di un'infrastruttura per la condivisione di dati amministrativi regionali coordinata dall'AIFA, che consente di interrogare e legare database sanitari di diversa natura, sfruttando un modello virtuoso di collaborazione tra istituzioni, gruppi di lavoro e ricercatori.

Lo studio costituisce, inoltre, un patrimonio informativo da utilizzare sul territorio per modificare pratiche cliniche inappropriate promuovendo la formazione e l'informazione, sia dei professionisti sanitari (medici prescrittori e farmacisti) sia delle

donne, sull'uso appropriato dei farmaci nell'ambito dell'assistenza alla donna in età fertile, in gravidanza e nel post-partum.

La rete MoM-Net rappresenta, quindi, un network, potenzialmente dinamico, di cui poter disporre per fornire risposte tempestive ad eventuali quesiti emergenti sull'uso dei farmaci in epoca perinatale. L'integrazione di ulteriori banche dati con quelle utilizzate, potrà, in un prossimo futuro, consentire di effettuare studi osservazionali per la valutazione post-marketing di efficacia e sicurezza dei farmaci in gravidanza. In tale contesto, lo studio dell'uso dei farmaci in gravidanza rappresenta pertanto un'area di estremo interesse sia dal punto di vista metodologico che di ricerca specifica in ambito di salute pubblica.

Riferimenti bibliografici

1. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL et al. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis* 2014;59 Suppl 7: S437–44.
2. Shields KE, Lyerly AD: Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1077–81.
3. Scaffidi J, Mol BW, Keelan JA. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. *BJOG* 2017; 124:132–40.
4. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *E J Clin Pharmacol* 2000;56:323–8.
5. Ventura M, Maraschini A, D'Aloja P, Kirchmayer U, Lega I, Davoli M, Donati S. Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012. *BMC Public Health* 2018;18:623.
6. D'Amore C, Trotta F, Da Cas R, Zocchetti C, Cocci A, Traversa G. Antihypertensive drug use during pregnancy: a population based study. *Ann Ist Super Sanita* 2015; 51:236-43.
7. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1125–32.
8. Valent F, Gongolo F, Deroma L, Zanier L. Prescription of systemic antibiotics during pregnancy in primary care in Friuli Venezia Giulia, northeastern Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:210–5.
9. Navaro M, Vezzosi L, Santagati G, Angelillo IF; Collaborative Working Group. Knowledge, attitudes, and practice regarding medication use in pregnant women in Southern Italy. *PLoS One* 2018; 13: e0198618.
10. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). L'uso dei farmaci in gravidanza. Rapporto Nazionale. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
11. Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108 (2) :228-35.

12. Schneeweiss S, Brown J, Bate A, et al. Choosing among common data models for real world data analyses fit for making decisions about the effectiveness of medical products. *Clin. Pharmacol Ther* 2020; 107: 827–33.
13. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:185–96.
14. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:895-902.
15. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4.
16. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:789–98.
17. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One* 2019;14:e0219095.

CRUSCOTTO DIREZIONALE FARMACI: UNO STRUMENTO DAI MOLTEPLICI UTILIZZI

Rosa Gini, Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Claudio Marinai - Settore delle Politiche del farmaco e appropriatezza, Regione Toscana

Elisa Naldi - Settore delle Politiche del farmaco e appropriatezza, Regione Toscana

Erminia Caccese, Ente di Supporto tecnico-amministrativo regionale

Nel dicembre 2019 il settore delle Politiche del Farmaco della Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale ha richiesto all’Agenzia Regionale di Sanità (ARS) Toscana il disegno e la realizzazione di uno strumento di monitoraggio della spesa e dei consumi dei farmaci in Toscana.

La fase di disegno è stata condotta insieme alla Regione Toscana e all’Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale (ESTAR). Dopo una fase pilota, interrotta a causa dell’emergenza pandemica, il Cruscotto Direzionale Farmaci è stato presentato alla Direzione Generale durante l’estate 2020.

Integrazione di fonti di dati

Il cruscotto integra tutti i flussi amministrativi dedicati al farmaco. Due di essi sono disegnati per associare il farmaco alla persona cui è stato erogato: il flusso della farmaceutica territoriale e il flusso dell’erogazione diretta. Queste sono le fonti utilizzate nella gran parte degli studi di farmaco epidemiologia, in particolare in quelli contenuti in questo volume. Tuttavia, i farmaci che le farmacie ospedaliere consegnano ai reparti per la somministrazione a pazienti ricoverati non sono tracciati da questi due flussi. È disponibile invece una banca dati che registra la consegna a reparti, ambulatori, laboratori, da parte delle farmacie ospedaliere, di medicinali destinati alla somministrazione interna. In questo flusso viene registrata la data di consegna, la descrizione del reparto, e la descrizione puntuale del farmaco consegnato. Un’eccezione a questa regola sono i farmaci oncologici ad alto costo: recentemente la Regione ne ha disposto la registrazione nel flusso dei farmaci a erogazione diretta, anche nel caso in cui la somministrazione avvenga in regime di ricovero. Tuttavia questa disposizione è messa in pratica in misura diseguale dalle Aziende Ospedaliere.

Di conseguenza il cruscotto prevede due distinti percorsi di analisi. Nel primo (“Analisi per residenza”) sono integrati solo i dati dei due flussi individuali, e sono ricondotti all’Azienda territoriale di residenza del paziente trattato. Per le ragioni appena esposte, questo percorso rappresenta solo una parte dei farmaci erogati. Nel secondo percorso (“Analisi per erogatore”) sono contenuti tutti i farmaci, ma sono ricondotti all’azienda di erogazione (3 Aziende territoriali e 4 Aziende ospedaliere).

I dati sono presentati fino al quinto livello della classificazione anatomica, Terapeutica e Chimica (ATC). Le misure, come richiesto, sono di due tipo: la spesa e il volume di

utilizzo. La prima è di semplice realizzazione e interpretazione. La seconda ha richiesto maggior lavoro, come descritto nel prossimo paragrafo.

La stima dei volumi di utilizzo

L'unità di misura scelta per la misura dei volumi di consumo dei farmaci è stata la Defined Daily Dose (DDD), largamente utilizzata a livello internazionale come unità di misura standard per eseguire studi di farmacoutilizzazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la DDD come *la dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto* ed assegna la DDD alla maggior parte dei principi attivi aventi un codice ATC sulla base di dosaggi indicati dal produttore e approvati dagli organismi nazionali di registrazione dei farmaci e dell'esperienza clinica accumulata. Tuttavia, la DDD non è stata stabilita per tutti i principi attivi aventi un codice ATC in quanto, per alcuni di essi, i dosaggi sono altamente individualizzati. In particolare, relativamente al Cruscotto Direzionale, 174 codici ATC sono risultati privi di DDD, corrispondenti a circa 500 prodotti farmaceutici tra cui spiccano, per numerosità e impatto economico, i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, i farmaci per la coagulazione del sangue, le bombole dell'ossigeno ed infine i radiofarmaci e i mezzi di contrasto. Ulteriori classi farmacologiche risultate prive di DDD sono rappresentate da vaccini, associazioni fisse contenenti due o più principi attivi (e.g. antidiabetici, antiipertensivi ipocolesterolemizzanti), colliri e unguenti oftalmici. Per ovviare alla mancanza di una DDD "ufficiale" e rendere operativo il Cruscotto Direzionale Toscano, l'ARS ha sviluppato una metodologia per assegnare le DDD mancanti. Di seguito vengono riportati i criteri adottati per ciascuna classe farmacologica cui appartengono i principi attivi privi di una dose media giornaliera definita dall'OMS.

- **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori:** la dose media è stata definita per l'indicazione principale in un paziente adulto di 70 kg e altezza 1,70 m. In caso di somministrazione in cicli, la dose media è stata suddivisa per la durata in giorni del ciclo.
- **Fattori della coagulazione del sangue:** a seguito della posologia estremamente variabile in base a gravità di carenza di fattori di coagulazione del sangue, localizzazione ed entità dell'emorragia e all'esistenza in commercio di numerosi prodotti farmaceutici dello stesso principio attivo a dosaggi diversi, la DDD assegnata è risultata pari a 1 flacone/die
- **Bombole di ossigeno:** il contenuto di ossigeno e la durata della bombola possono variare molto in base alle esigenze terapeutiche del paziente, motivo per cui la DDD attribuita è risultata di 1 bombola/die.

- **Radiofarmaci e mezzi di contrasto:** la DDD è stata definita come media della radioattività raccomandata o, quando possibile, come numero di unità posologiche (es. compresse) raccomandate. In caso di generatori di radioattività la DDD corrispondeva a 1 generatore.
- **Vaccini:** la DDD assegnata è pari 1 flacone/die
- **Preparazioni ad uso oftalmico (colliri e unguenti):** come indicato dalle linee guida dell'OMS, la DDD si basa sulla singola dose (o singolo flaconcino) e sulla frequenza di somministrazione. Una singola dose viene definita come due gocce (una in ciascun occhio) corrispondenti a 0.1 ml. Per le confezioni monodose una singola dose è rappresentata dal volume di un flaconcino. Infine, per gli unguenti oftalmici una dose corrisponde a 20 mg per occhio. Di conseguenza la DDD assegnata è risultata pari al numero di gocce/mg raccomandate/i come dose media giornaliera.
- **Farmaci contenuti associazioni fisse di 2 o più principi attivi in compresse o capsule:** come indicato dalle linee guida dell'OMS, la DDD assegnata corrisponde al numero di somministrazioni giornaliere raccomandate come dose media di mantenimento utilizzata per l'indicazione principale in un paziente adulto. Di conseguenza 1 compressa corrisponde alla DDD di una combinazione somministrata una volta al giorno, 2 compresse è la DDD di una combinazione somministrata 2 volte al giorno ecc.

La metodologia per l'attribuzione delle dosi medie giornaliere mancanti è stata sviluppata utilizzando come fonti di riferimento le indicazioni sulla posologia riportate nella scheda tecnica dei farmaci (per antineoplastici e immunomodulatori, fattori della coagulazione del sangue, radiofarmaci, vaccini, bombole ossigeno) e le linee guida OMS per le preparazioni ad uso oftalmico e le associazioni fisse di due o più principi attivi.

Conclusioni

Il Cruscotto è aperto alle Aziende e alla regione Toscana, ma è disponibile anche per scopi di ricerca: si tratta di una nuova risorsa che si presta a utilizzi molteplici. In questo volume è riportato un esempio di analisi condotta sul Cruscotto.

Riferimenti bibliografici

Gini R. Fonti dati per la Real World Evidence: le banche dati amministrative. In: Trifirò G, a cura di. Real World Evidence e farmaci. SEEd, Torino, Novembre 2019. ISBN 978-88-97419-87-7

È possibile fornire evidenze tempestive sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e Covid-19 in corso di pandemia coinvolgendo una rete multiregionale?

Come è variato l'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 e dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2? Ci sono state differenze di genere nella popolazione generale e nelle residenze sanitarie assistite della Toscana?

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli antidepressivi nella popolazione generale?

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo dei farmaci anticoagulanti?

SEZIONE 1

FARMACI NELL'EMERGENZA COVID-19:

- ASSOCIAZIONE TRA FARMACI
E/O VACCINI E COVID-19
- PATTERN PRESCRITTIVO
DEI FARMACI RIMBORSABILI
CONTRO COVID-19
E IPERTENSIONE
- UTILIZZO
DEGLI ANTIDEPRESSIVI
DURANTE LA PANDEMIA
- UTILIZZO DEGLI
ANTICOAGULANTI
DURANTE LA PANDEMIA

ITA-COVID19: RETE MULTIREGIONALE PER LA CONDUZIONE DI STUDI OSSERVAZIONALI SULL'ASSOCIAZIONE TRA FARMACI E/O VACCINI E COVID-19

*Stefania Spila Alegiani, Marco Massari, Roberto Da Cas, Francesca Menniti Ippolito - Centro nazionale per la ricerca e la valutazione pre-clinica e clinica dei farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Gianluca Trifirò - Dipartimento di Diagnostica e sanità pubblica, Università degli Studi di Verona e Società italiana di farmacologia, Milano*

DOMANDA

È possibile fornire evidenze tempestive sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e COVID-19 in corso di pandemia coinvolgendo una rete multiregionale?

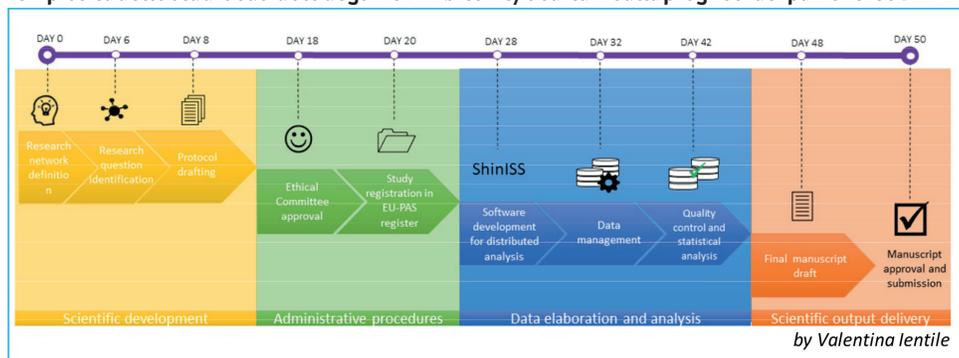
CONTESTO DELLA DOMANDA (INTRODUZIONE)

Fin dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 sono state formulate diverse ipotesi sul possibile ruolo eziologico di alcuni farmaci e vaccini sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e sulla prognosi dei pazienti affetti da COVID-19 [1-9].

A seguito dell'emergenza pandemica si è creata una rete tra alcune regioni/aziende sanitarie e università (rete ITA-COVID19), coordinata dal Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza del Centro Nazionale per la Ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei Farmaci (CNRVF) in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive (DMI) dell'ISS. Tale rete, con finalità di ricerca, si è posta l'obiettivo di favorire la rapida conduzione di studi osservazionali in corso di pandemia. In particolare, gli studi osservazionali di tipo Multi-Database, che utilizzano banche dati sanitarie, possono contribuire a fornire evidenze in tempi brevi riguardo il ruolo di farmaci o vaccini sul rischio di infezione da SARS-CoV-2, e di ospedalizzazione o morte in pazienti affetti da COVID-19.

Il primo studio condotto attraverso la rete ITA-COVID19 ha preso spunto da evidenze basate su studi in vitro, in merito al ruolo delle terapie farmacologiche con ACE inibitori (ACEIs e/o sartani (ARBs) sul rischio di infezione da SARS-CoV2 e sulla prognosi dei pazienti con COVID-19 (protocollo pubblicato su EU PAS register EUPAS34541). Già questa prima esperienza, che ha portato in tempi brevi alla conclusione dello studio (**Figura 1**), ha dimostrato le potenzialità di tale modello organizzativo nel garantire risposte tempestive, anche a supporto di decisioni regolatorie [10].

Figura 1
Tempistica dello studio sul ruolo degli ACE inibitorie/o sartani sulla prognosi dei pazienti COVID-19



COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

La rete, tramite un approccio Multi-Database di analisi distribuite [11-13], utilizza, a livello locale, dati provenienti da archivi sanitari correnti (incluso il registro di sorveglianza del COVID-19), che sono trasformati localmente in un *Common Data Model* (CDM) e successivamente, attraverso l'esecuzione a livello locale dell'applicativo "The ShinISS", in *dataset* anonimizzati che vengono condivisi con il gruppo di coordinamento per l'analisi centralizzata.

"The ShinISS" (Figura 2), progetto open-source sviluppato con il software statistico R, è stato progettato e realizzato dai ricercatori del Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza del CNRVF dell'ISS per la conduzione di analisi distribuite applicate ai principali disegni di studi epidemiologici (descrittivi, coorte, caso-controllo, caso-coorte, case-series). Il nome dell'applicativo proviene dalla libreria *Shiny* che permette di creare front-end interattivi [14]. Tra gli aspetti caratterizzanti "The ShinISS" vi sono: facilità di utilizzo sul lato utente grazie a un'interfaccia grafica che non richiede la conoscenza di R; controlli di qualità sui flussi prima che questi vengano elaborati; reportistica flessibile, dettagliata e riproducibile grazie al linguaggio *RMarkdown* e efficienza nell'elaborazione dei dati grazie all'insieme di librerie note con il nome di *Tidyverse*. Infine, il sistema risulta particolarmente stabile in quanto svincolato dall'aggiornamento delle librerie di R.

I centri partecipanti, dopo aver condiviso il protocollo dello studio, ricevono l'applicativo "The ShinISS" insieme con la Procedura Operativa Standard (SOP) che descrive nel dettaglio le fasi necessarie per:

- Fase 1** – estrazione a livello locale di un CDM dal registro COVID-19 dei soggetti positivi SARS-CoV2 e dell'anagrafica degli assistibili;
- Fase 2** – utilizzo a livello locale dell'applicativo per l'identificazione della popolazione in studio sulla base del disegno epidemiologico scelto es. *matching* nel Caso-Controllo o campionamento nel Caso-Coorte;
- Fase 3** – estrazione e predisposizione a livello locale dei flussi correnti sulla base del CDM;

Fase 4 – esecuzione a livello locale dell'applicativo per effettuare il *linkage* con i flussi sanitari correnti e creazione del *dataset* analitico anonimizzato (**Figura 3**).

Tutti i *dataset* locali vengono successivamente condivisi con il gruppo di coordinamento per la creazione del *dataset* di analisi finale.

Figura 2
Front-end dell'applicativo "The ShinISS"

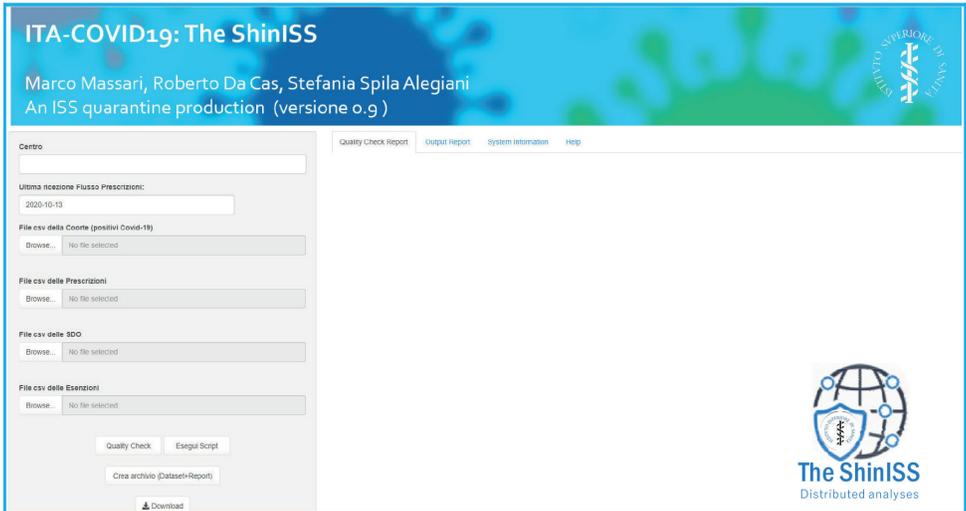
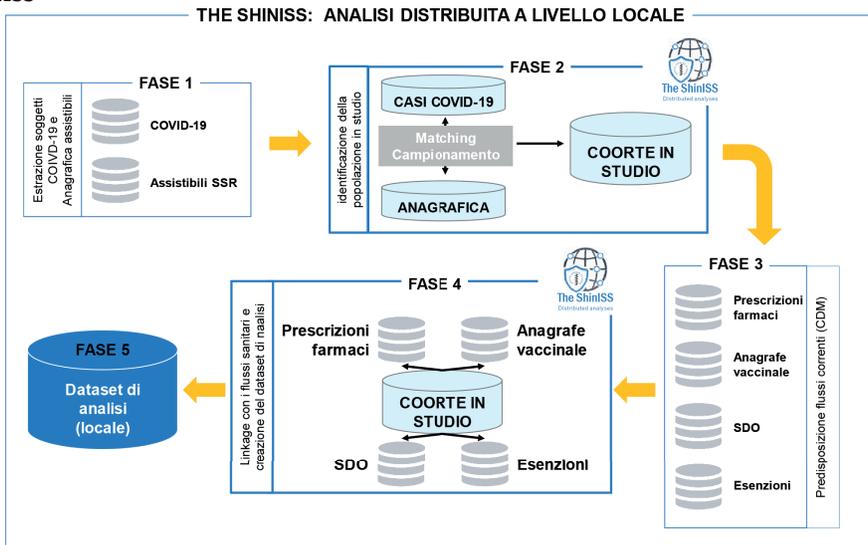


Figura 3
Schema delle fasi operative di analisi distribuite di un progetto ITA-COVID19 attraverso "The ShinISS"



La rete ITA-COVID19 è una rete dinamica e aperta a tutte le regioni/aziende sanitarie italiane che hanno disponibilità degli archivi sanitari aggiornati. Attualmente, partecipano alla rete 6 regioni (Lombardia, Veneto, Piemonte, Toscana, Lazio, Basilicata) e la provincia di Reggio Emilia, che rappresentano più della metà della popolazione italiana (**Tabella 1**).

Tabella 1
Gruppo di lavoro ITA-COVID19

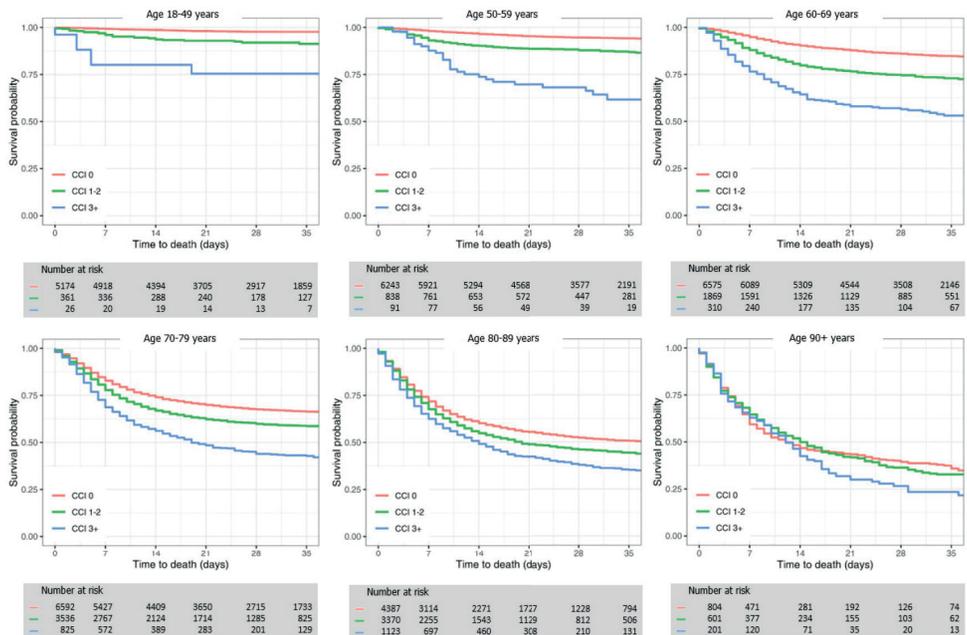
| | |
|---|--|
| Istituto Superiore di Sanità | CNRVF – S. Spila Alegiani, M. Massari, F. Menniti Ippolito, R. Da Cas; DMI – P. Pezzotti, A. Bella, F. Riccardo, M. Fabiani |
| Regione Basilicata | M.R. Puzo, G. Montagano; <i>Fondazione ReS</i> - N. Martini, C. Piccinni, A.P. Maggioni, A. Pedrini, L. Dondi, G. Ronconi, S. Calabria, A. Capponcelli, A. Addesi, I. Esposito |
| Regione Lazio | A. Addis, U. Kirchmayer, V. Belleudi, A. Barca, M. Davoli, F. Poggi, P. Scognamiglio |
| Regione Lombardia | O. Leoni, A. Bodina, A. Castofino, D. Cereda, G. del Castillo, F. Grosso, M. Ludergrani, M. Tirani |
| AUSL Reggio Emilia | P. Giorgi Rossi, R. D'Amico, G. Formoso, R. Grilli, M. Vicentini, M. Marino, P. Mancuso, C. Salvarani |
| Regione Piemonte | L. Ferrara |
| Regione Toscana | R. Gini, F. Innocenti, G. Roberto |
| Regione Sardegna | P. Kurotschka |
| Regione Sicilia | S. Scondotto |
| Società Italiana di Farmacologia | G. Trifirò, F. Atzeni, S. Crisafulli, V. Ientile, J. Sultana |
| Regione Veneto | M. Saia, 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 |

Da marzo 2020 ad oggi sono stati notificati 5 protocolli di studio al Comitato etico, sono stati pubblicati 2 articoli su riviste internazionali:

1. studio di coorte per valutare l'associazione tra uso recente di ACE inibitori (ACEIs) o sartani (ARBs) e la mortalità condotto in una coorte di 42.926 pazienti COVID-19 ricoverati nelle Regioni Lombardia e Veneto e nella provincia di Reggio Emilia nel periodo febbraio-aprile 2020 [10]. Nel periodo di studio sono stati osservati 11.205 decessi, con una mediana di follow-up di 25 giorni dalla data di ospedalizzazione. È stata condotta un'analisi multivariata di Cox, aggiustata per le caratteristiche dei pazienti e le comorbidità, identificate attraverso le prescrizioni farmaceutiche, le dimissioni ospedaliere e le esenzioni per patologia. Considerando come categoria di riferimento l'uso di calcio antagonisti (CCB), le analisi aggiustate non hanno mostrato differenze nel rischio di morte tra gli utilizzatori di ACEIs (HR 0,97; IC 95% 0,89-1,06) o ARBs (HR 0,98; IC 95% 0,89-1,06). Questi risultati sono stati

22,4) e a 30 giorni, del 27.6% (IC 95% 27,2-28,1). Come atteso la sopravvivenza è fortemente associata all'età; nelle fasce di età più giovani la presenza di multi-comorbidità risulta essere un importante determinante della sopravvivenza (Figura 5).

Figura 5
Mortalità di pazienti ricoverati COVID-19 stratificate per età e Charlson Index (curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier)



Sono in fase di conclusione uno studio caso-controllo nested in una coorte di utilizzatori di farmaci antireumatici “conventional Disease Modifying Antirheumatic Drugs” (cDMARDs), con l’obiettivo di valutare il rischio di ospedalizzazione in pazienti con COVID-19 trattati, prima del ricovero, con idrossiclorochina (HCQ) o cloroquina (CQL) e uno studio di coorte, con l’obiettivo di valutare l’associazione tra il rischio di ospedalizzazione, ricovero in ICU e mortalità, in pazienti con COVID-19 e somministrazione della vaccinazione antinfluenzale durante la stagione 2019/2020. Entrambi gli studi sono stati condotti nelle regioni Lombardia, Veneto, Toscana e Lazio e nella provincia di Reggio Emilia nel periodo febbraio-maggio 2020.

Nei prossimi mesi inizierà la raccolta dei dati di un altro studio caso-controllo nested per valutare se l’esposizione recente a farmaci con effetti di deprivazione androgenica possa ridurre il rischio di ospedalizzazione e di mortalità in pazienti maschi, positivi al virus SARS-CoV2, affetti da carcinoma prostatico.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante l'emergenza sanitaria a seguito della pandemia COVID-19, la rete multidisciplinare e multiregionale ITA-COVID19 ha permesso di progettare, condurre e concludere studi epidemiologici osservazionali su farmaci o vaccini su popolazioni di grandi dimensioni, che rappresentano una quota rilevante e rappresentativa della popolazione italiana colpita dalla pandemia. Questi studi sono stati in grado di rispondere tempestivamente a quesiti di farmacoepidemiologia.

Un punto di forza della rete ITA-COVID19 consiste nella multidisciplinarietà dei suoi componenti, fondamentale per la progettazione, la scelta del disegno, la conduzione e, soprattutto, l'interpretazione dei risultati degli studi condotti all'interno della rete.

Inoltre, la grande dimensione degli studi permette di condurre molteplici analisi di sottogruppo e di sensibilità necessarie per confermare la robustezza dei risultati, soprattutto quando questi provengono da studi condotti durante periodi emergenziali.

L'applicativo "The ShinISS" è risultato di facile uso a livello locale, flessibile nell'adattarsi ai differenti quesiti di ricerca e, attraverso la riproducibilità di tutte le fasi di analisi, ha garantito un controllo di qualità adeguato nella creazione dei *dataset* analitici. Tali caratteristiche hanno reso possibile la partecipazione di più regioni, e soprattutto la riduzione dei tempi di conduzione degli studi.

L'esperienza maturata nella rete ITA-COVID19 ha permesso e permetterà di adattare l'applicativo "The ShinISS" ad altri ambiti di ricerca quali la valutazione di: efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati (progetto Cesit), profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale e in pazienti COVID-19 (progetto Valore), sicurezza dei vaccini antinfluenzali e dei vaccini anti-COVID-19.

Riferimenti bibliografici

1. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug; 81(5):537-540. doi: 10.1002/ddr.21656. Epub 2020 Mar 4.
2. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ (Editorials)* 2020;368 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
3. Sommerstein R. Rapid response to: Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ* 2020;368 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m810>;<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
5. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, Hui J, Tokarz R, Briese T, Baummeister E, Lipkin WI. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009 Dec 31;4(12):e8540. doi: 10.1371/journal.pone.0008540.

6. Leentjens J, Kox M, Stokman R, Gerretsen J, Diavatopoulos DA, van Crevel R, Rimmelzwaan GF, Pickkers P, Netea MG. BCG Vaccination Enhances the Immunogenicity of Subsequent Influenza Vaccination in Healthy Volunteers: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15;212(12):1930-8. doi: 10.1093/infdis/jiv332. Epub 2015 Jun 12.
7. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
8. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID19. *Antiviral Res*. 2020 May;177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762. Epub 2020 Mar 5.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID19. *J Crit Care* 2020 Jun;57:279-283. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. Epub 2020 Mar 10.
10. Trifirò G, Massari M, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Sultana J, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Marino M, Zorzi M, Bovo E, Leoni O, Luderngani M, Spila Alegiani S & ITA-COVID19: RAAS inhibitor group. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients. *Drug Saf*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>
11. Gini R, Sturkenboom MC, Sultana J, Cave A, Landi A, Pacurariu A, Roberto G, Schink T Candore G, Slatery J, Trifirò G, Working Group 3 of ENCePP (Inventory of EU data sources and methodological approaches for multisource studies). Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2020 108: 228-235. doi:10.1002/cpt.1833
12. Ball R, Robb M, Anderson SA & Dal Pan G. The FDA's sentinel initiative—a comprehensive approach to medical product surveillance. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2016 Mar;99(3):265-8. doi: 10.1002/cpt.320. Epub 2016 Jan 12.
13. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, Reich CG, Huser V, Schuemie MJ, Suchard MA, Park RW, Wong IC, Rijnbeek PR, van der Lei J, Pratt N, Norén GN, Li YC, Stang PE, Madigan D, Ryan PB. Observational health data sciences and informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:574-8. PMID: 26262116; PMCID: PMC4815923.
14. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Xie Y and McPherson J. shiny: Web Application Framework for R. R package version 1.5.0. 2020 <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>.
15. Ferroni E, Giorgi Rossi P, Spila Alegiani S, Trifirò G, Pitter G, Leoni O, Cereda D, Marino M, Pellizzari M, Fabiani M, Riccardo F, Sultana J, Massari M, ITA-COVID19 working group. Survival of hospitalized COVID-19 patients in Northern Italy: a population-based cohort study by the ITA-COVID19 network. *Clinical Epidemiology* 2020 (in press).

PATTERN PRESCRITTIVO DEI FARMACI RIMBORSABILI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19 E DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: DIFFERENZE DI GENERE NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NELLE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI DELLA TOSCANA

*Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Francesca Collini, Fabrizio Gemmi – ARS Toscana
Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci – Università degli Studi di Firenze
Andrea Spini, Sandra Donnini, Marina Ziche – Università degli Studi di Siena
Gianni Virgili – Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
Ersilia Lucenteforte – Università degli Studi di Pisa*

DOMANDA

Come è variato l'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 e dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2? Ci sono state differenze di genere nella popolazione generale e nelle residenze sanitarie assistenziali della Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 (marzo-aprile 2020), in considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto indispensabile fornire ai medici prescrittori elementi utili ad orientare la scelta terapeutica rispetto alle caratteristiche e al quadro clinico del singolo paziente [1].

Come mostrato dal Rapporto AIFA sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 [2], tra i principi attivi erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale per l'assistenza territoriale, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per COVID-19 (utilizzo *off-label*), l'idrossiclorochina, l'azitromicina e le eparine a basso peso molecolare (EBPM), durante la prima ondata della pandemia, hanno mostrato delle variazioni significative in termini di consumo.

L'idrossiclorochina è un antimalarico utilizzato anche in campo reumatologico che ha dimostrato in vitro e in vivo di possedere un effetto antivirale secondario alla capacità di questa molecola di inibire la fusione virus-cellula [3].

L'azitromicina è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, e delle infezioni della cute e dei tessuti molli. Esistono prove che questo tipo di antibiotici, oltre a inibire la

replicazione dei batteri patogeni, possano esercitare effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie. Inoltre, studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che azitromicina modula il sistema immunitario e riduce l'infiammazione, causando la *downregulation* delle molecole di adesione alla superficie cellulare e riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie [4].

Per quanto riguarda invece le EBPM, quest'ultime sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici ad aumentato rischio. Il razionale d'uso delle EBPM nel paziente affetto da COVID-19 deriva dalla loro efficacia nel ridurre il quadro di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare) osservato nei pazienti più gravi [5].

Tuttavia, le evidenze fornite dal rapporto AIFA circa le variazioni dei consumi di questi farmaci a livello territoriale durante la prima ondata della pandemia, riguardavano il consumo di confezioni di questi farmaci nella popolazione generale senza considerare l'effettivo numero delle persone che le avevano utilizzate. Inoltre, ad oggi non disponiamo di informazioni riguardo le possibili differenze di utilizzo di idrossiclorochina, azitromicina ed EBPM nei pazienti positivi a SARS-CoV-2 e nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA). In particolare, non disponiamo di evidenze circa le possibili differenze di genere nell'utilizzo di questi farmaci in ambito territoriale durante la prima ondata della pandemia. Quest'ultimo aspetto assume una particolare rilevanza viste le importanti differenze che si osservano nella frequenza, nei sintomi e nella letalità da COVID-19 nei due sessi e, pertanto, anche rispetto all'efficacia e sicurezza delle sopracitate terapie [6].

Un'ulteriore classe di farmaci il cui utilizzo territoriale durante la prima ondata della pandemia merita ulteriori approfondimenti è rappresentato dagli antiipertensivi. In particolare, come suggerito dal Rapporto AIFA [2], non è chiaro se alcune notizie diffuse dalla stampa nazionale e internazionale possano aver avuto un impatto significativo sull'utilizzo degli ACE-inibitori (ACE-i) e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (comunemente chiamati sartani) nella pratica clinica. Tali informazioni, ad oggi considerate infondate, riguardavano un presunto effetto negativo degli ACE-i e dei sartani sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 [7]. Ciò potrebbe aver contribuito a destabilizzare le certezze acquisite da anni di studi ed evidenze sull'efficacia e sicurezza di questi farmaci, causando una maggiore tendenza allo *switch* verso altri antiipertensivi.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere l'utilizzo territoriale di idrossiclorochina, azitromicina ed EBPM, e dei farmaci antiipertensivi nella popolazione generale toscana, sono state agganciate le informazioni registrate nel (1) database integrato dell'Agenzia Regionale di Sanità

(ARS) della Toscana con quelle del (2) registro regionale per il monitoraggio dei casi di COVID-19 e del (3) flusso dati dei pazienti ricoverati nelle RSA.

La popolazione in studio corrispondeva a tutti i soggetti che al 1 dicembre 2019 risultavano iscritti nell'Anagrafe regionale degli assistibili da almeno 6 mesi.

Per questi soggetti sono state identificate tutte le erogazioni dei farmaci di interesse registrate tra il 1 dicembre 2019 e il 30 maggio 2020 nei flussi dell'assistenza farmaceutica territoriale e della distribuzione diretta e per conto. È importante sottolineare che l'effettiva indicazione per cui i farmaci di interesse sono stati prescritti non è registrata nelle banche dati utilizzate per questo studio e pertanto non è nota.

Farmaci rimborsati per il trattamento territoriale del COVID-19

Per ciascun mese del periodo di osservazione sono stati identificati i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina, azitromicina ed EBPM. Questi sono stati definiti come coloro che avevano ricevuto almeno una dispensazione di un farmaco di interesse nel mese di riferimento e nessuna dispensazione dello stesso farmaco nei 6 mesi precedenti.

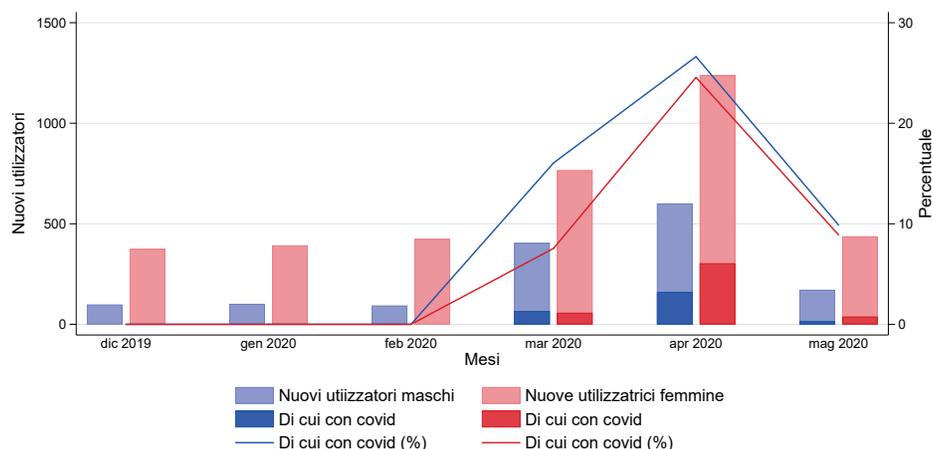
a) Idrossiclorochina

Nella popolazione generale toscana, rispetto ai mesi che hanno preceduto la prima ondata della pandemia (dicembre 2019-febbraio 2020), il numero di nuovi utilizzatori di idrossiclorochina è raddoppiato a marzo e triplicato ad aprile (**Tabella 1**), per poi tornare gradualmente verso i valori osservati nei mesi precedenti. Il rapporto uomini/donne tra i nuovi utilizzatori è passato da 1:4, tra dicembre e febbraio, a 1:2, tra marzo e aprile, riflettendo in maniera evidente il diverso impatto della malattia nei due sessi [6]. Negli stessi mesi di marzo e aprile, la distribuzione per classi di età del numero di nuovi utilizzatori di idrossiclorochina in entrambi i sessi ha mostrato uno spostamento verso la fascia 18-54, mentre per le sole donne si è osservato un netto aumento nella fascia 85+. Probabilmente questi risultati riflettono la distribuzione dei casi o sospetti casi di COVID-19 che non hanno necessitato di cure ospedaliere e perciò in trattamento domiciliare con idrossiclorochina.

La **Figura 1** mostra come nei mesi di marzo e aprile, rispetto al periodo dicembre-febbraio, i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina nella popolazione generale toscana siano aumentati fino a 6 volte tra gli uomini e fino a 3 volte tra alle donne. La percentuale di nuovi utilizzatori di idrossiclorochina già risultati positivi al SARS-COV-2 ha raggiunto il suo picco ad aprile e corrisponde a circa il 25% dei nuovi utilizzatori in entrambi i sessi. Ciò suggerisce un utilizzo di questo farmaco in molti casi in assenza di una diagnosi certa di infezione da SARS-COV-2 al momento della prima dispensazione. In particolare, sulla base dei dati a disposizione non è possibile escludere un uso inappropriato dell'idrossiclorochina a scopo profilattico, indicazione mai supportata né dalle linee guida AIFA né da evidenze scientifiche solide [8].

Tabella 1
Nuovi utilizzatori idrossiclorochina

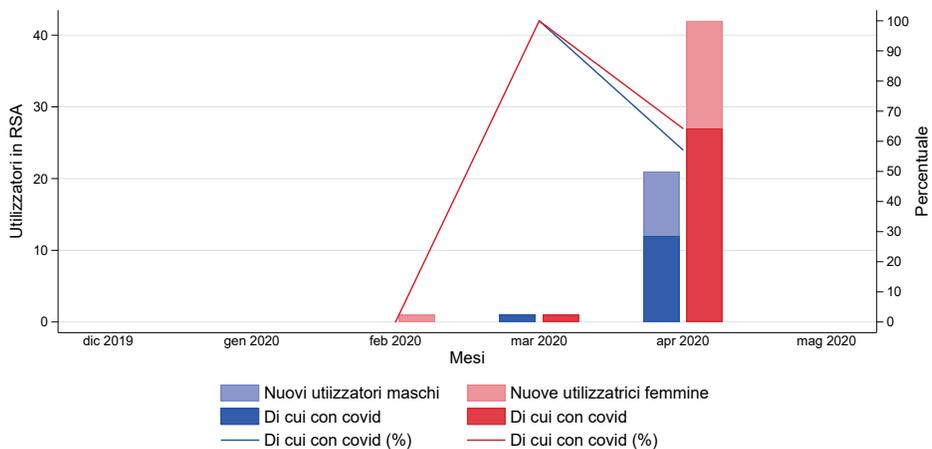
| | Dic 2019 | Gen 2020 | Feb 2020 | Mar 2020 | Apr 2020 | Mag 2020 |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| N | 475 | 495 | 520 | 1176 | 1839 | 610 |
| Età | 63,8 | 64,6 | 62,8 | 60,9 | 59,4 | 60,0 |
| 0-17 | 1 (0,2) | 2 (0,4) | 1 (0,2) | 1 (0,1) | 14 (0,8) | 3 (0,5) |
| 18-44 | 56 (11,8) | 40 (8,1) | 72 (13,8) | 187 (15,9) | 389 (21,2) | 114 (18,7) |
| 45-54 | 73 (15,4) | 71 (14,3) | 81 (15,6) | 235 (20,0) | 358 (19,5) | 103 (16,9) |
| 55-64 | 86 (18,1) | 116 (23,4) | 106 (20,4) | 242 (20,6) | 367 (20,0) | 131 (21,5) |
| 65-74 | 118 (24,8) | 129 (26,1) | 116 (22,3) | 247 (21,0) | 264 (14,4) | 114 (18,7) |
| 75-84 | 110 (23,2) | 111 (22,4) | 123 (23,7) | 169 (14,4) | 251 (13,6) | 112 (18,4) |
| 85+ | 31 (6,5) | 26 (5,3) | 21 (4,0) | 95 (8,1) | 196 (10,7) | 33 (5,4) |
| Donne | 376 (79,2) | 393 (79,4) | 426 (81,9) | 771 (65,6) | 1238 (67,3) | 438 (71,8) |
| 0-17 | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,2) | 1 (0,1) | 6 (0,5) | 1 (0,2) |
| 18-44 | 52 (13,8) | 32 (8,1) | 63 (14,8) | 122 (15,8) | 254 (20,5) | 80 (18,3) |
| 45-54 | 59 (15,7) | 61 (15,5) | 69 (16,2) | 150 (19,5) | 253 (20,4) | 76 (17,4) |
| 55-64 | 75 (19,9) | 95 (24,2) | 87 (20,4) | 149 (19,3) | 221 (17,9) | 99 (22,6) |
| 65-74 | 82 (21,8) | 101 (25,7) | 96 (22,5) | 163 (21,1) | 169 (13,7) | 75 (17,1) |
| 75-84 | 80 (21,3) | 86 (21,9) | 95 (22,3) | 111 (14,4) | 179 (14,5) | 82 (18,7) |
| 85+ | 27 (7,2) | 17 (4,3) | 15 (3,5) | 75 (9,7) | 156 (12,6) | 25 (5,7) |
| Uomini | 99 (20,8) | 102 (20,6) | 94 (18,1) | 405 (34,4) | 601 (32,7) | 172 (28,2) |
| 0-17 | | 1 (1,0) | | | 8 (1,3) | 2 (1,2) |
| 18-44 | 4 (4,0) | 8 (7,8) | 9 (9,6) | 65 (16,0) | 135 (22,5) | 34 (19,8) |
| 45-54 | 14 (14,1) | 10 (9,8) | 12 (12,8) | 85 (21,0) | 105 (17,5) | 27 (15,7) |
| 55-64 | 11 (11,1) | 21 (20,6) | 19 (20,2) | 93 (23,0) | 146 (24,3) | 32 (18,6) |
| 65-74 | 36 (36,4) | 28 (27,5) | 20 (21,3) | 84 (20,7) | 95 (15,8) | 39 (22,7) |
| 75-84 | 30 (30,3) | 25 (24,5) | 28 (29,8) | 58 (14,3) | 72 (12,0) | 30 (17,4) |
| 85+ | 4 (4,0) | 9 (8,8) | 6 (6,4) | 20 (4,9) | 40 (6,7) | 8 (4,7) |

Figura 1
Nuovi utilizzatori di idrossiclorochina: proporzione con COVID-19


Diversamente da quanto osservato nella popolazione generale, all'interno delle RSA toscane (**Figura 2**) i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina si sono concentrati quasi esclusivamente nel mese di aprile, con circa il 60% dei nuovi utilizzatori di entrambi i sessi che risultavano essere positivi al SARS-COV-2 al momento della prima dispensazione. Ciò indica un'uso di questo farmaco pressochè esclusivo per il trattamento dell'infezione da SARS-COV-2.

Appare oggi importante sottolineare che, benché durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 l'uso *off-label* di idrossiclorochina sia stato consentito unicamente nell'ambito nazionale di gestione dell'emergenza, alla luce delle evidenze di letteratura ad oggi prodotte circa la sua efficacia e sicurezza, AIFA in data 26 maggio 2020 ha sospeso l'autorizzazione al suo utilizzo *off-label* in ambito territoriale [3].

Figura 2
Nuovi utilizzatori di idrossiclorochina in RSA: proporzione con COVID-19



b) Azitromicina

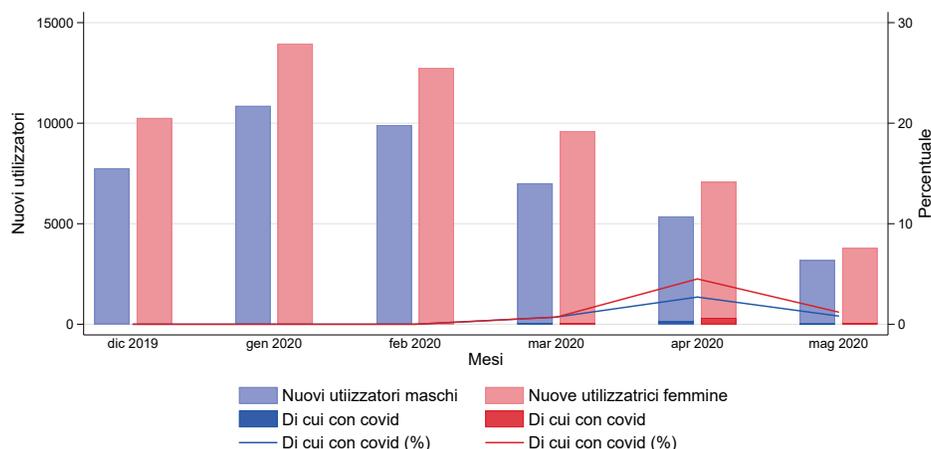
Nei mesi di marzo e aprile 2020, nella popolazione generale toscana, è stata osservata una diminuzione del numero di nuovi utilizzatori di azitromicina in entrambi i sessi (**Tabella 2**).

Nella popolazione generale toscana il numero di nuovi utilizzatori di azitromicina in ciascun mese del periodo di osservazione è apparso seguire l'andamento stagionale delle infezioni respiratorie per cui questo farmaco viene comunemente prescritto (**Figura 3**), con una percentuale trascurabile di pazienti positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione.

Tabella 2
Nuovi utilizzatori azitromicina

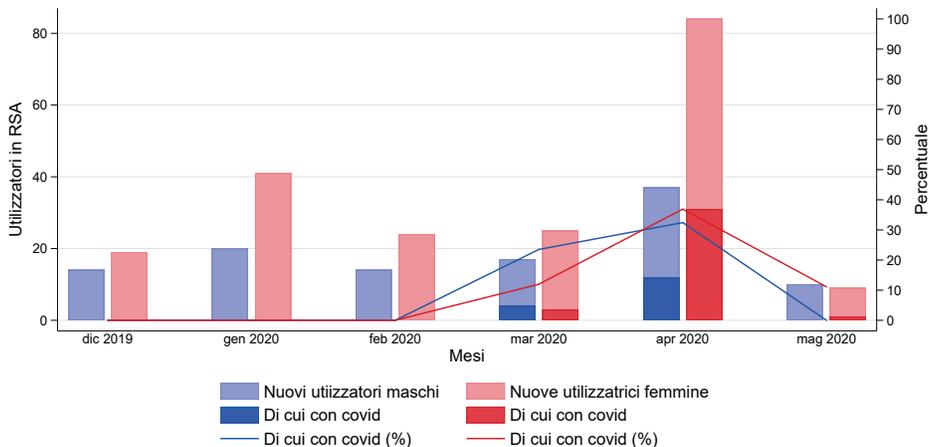
| | Dic 2019 | Gen 2020 | Feb 2020 | Mar 2020 | Apr 2020 | Mag 2020 | |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| N | 17965 | 24834 | 22655 | 16618 | 12443 | 6990 | |
| Età | 51,6 | 51,8 | 48,5 | 51,5 | 54,8 | 55,4 | |
| Classe di età | 0-17 | 2376 (13,2) | 3157 (12,7) | 3800 (16,8) | 1606 (9,7) | 805 (6,5) | 438 (6,3) |
| | 18-44 | 3956 (22,0) | 5569 (22,4) | 5519 (24,4) | 4388 (26,4) | 3163 (25,4) | 1753 (25,1) |
| | 45-54 | 2485 (13,8) | 3536 (14,2) | 3074 (13,6) | 2904 (17,5) | 2110 (17,0) | 1048 (15,0) |
| | 55-64 | 2714 (15,1) | 3713 (15,0) | 3166 (14,0) | 2500 (15,0) | 1854 (14,9) | 979 (14,0) |
| | 65-74 | 2898 (16,1) | 3914 (15,8) | 3275 (14,5) | 2366 (14,2) | 1706 (13,7) | 1106 (15,8) |
| | 75-84 | 2368 (13,2) | 3241 (13,1) | 2521 (11,1) | 1822 (11,0) | 1651 (13,3) | 1046 (15,0) |
| | 85+ | 1168 (6,5) | 1704 (6,9) | 1300 (5,7) | 1032 (6,2) | 1154 (9,3) | 620 (8,9) |
| Donne | 10236 (57,0) | 13963 (56,2) | 12753 (56,3) | 9603 (57,8) | 7080 (56,9) | 3802 (54,4) | |
| Classe di età donne | 0-17 | 1158 (11,3) | 1490 (10,7) | 1783 (14,0) | 786 (8,2) | 416 (5,9) | 190 (5,0) |
| | 18-44 | 2367 (23,1) | 3214 (23,0) | 3207 (25,1) | 2628 (27,4) | 1839 (26,0) | 1017 (26,7) |
| | 45-54 | 1468 (14,3) | 2087 (14,9) | 1820 (14,3) | 1761 (18,3) | 1261 (17,8) | 597 (15,7) |
| | 55-64 | 1621 (15,8) | 2168 (15,5) | 1893 (14,8) | 1436 (15,0) | 1008 (14,2) | 515 (13,5) |
| | 65-74 | 1626 (15,9) | 2184 (15,6) | 1885 (14,8) | 1347 (14,0) | 930 (13,1) | 579 (15,2) |
| | 75-84 | 1287 (12,6) | 1748 (12,5) | 1360 (10,7) | 978 (10,2) | 874 (12,3) | 528 (13,9) |
| | 85+ | 709 (6,9) | 1072 (7,7) | 805 (6,3) | 667 (6,9) | 752 (10,6) | 376 (9,9) |
| Uomini | 7729 (43,0) | 10871 (43,8) | 9902 (43,7) | 7015 (42,2) | 5363 (43,1) | 3188 (45,6) | |
| Classe di età uomini | 0-17 | 1218 (15,8) | 1667 (15,3) | 2017 (20,4) | 820 (11,7) | 389 (7,3) | 248 (7,8) |
| | 18-44 | 1589 (20,6) | 2355 (21,7) | 2312 (23,3) | 1760 (25,1) | 1324 (24,7) | 736 (23,1) |
| | 45-54 | 1017 (13,2) | 1449 (13,3) | 1254 (12,7) | 1143 (16,3) | 849 (15,8) | 451 (14,1) |
| | 55-64 | 1093 (14,1) | 1545 (14,2) | 1273 (12,9) | 1064 (15,2) | 846 (15,8) | 464 (14,6) |
| | 65-74 | 1272 (16,5) | 1730 (15,9) | 1390 (14,0) | 1019 (14,5) | 776 (14,5) | 527 (16,5) |
| | 75-84 | 1081 (14,0) | 1493 (13,7) | 1161 (11,7) | 844 (12,0) | 777 (14,5) | 518 (16,2) |
| | 85+ | 459 (5,9) | 632 (5,8) | 495 (5,0) | 365 (5,2) | 402 (7,5) | 244 (7,7) |

Figura 3
Nuovi utilizzatori di azitromicina: proporzione con COVID-19



Diversamente, all'interno delle RSA il numero di nuovi utilizzatori di azitromicina è cresciuto notevolmente nel mese di aprile in concomitanza del picco della prima ondata (**Figura 4**). Nel mese di aprile i nuovi utilizzatori di sesso femminile sono stati oltre il doppio rispetto ai maschi con un incremento nettamente superiore rispetto al mese di marzo. Nello stesso mese di aprile la percentuale di nuovi utilizzatori di azitromicina positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione è stata inferiore al 40% in entrambi i sessi. È probabile che, alla luce della presunta utilità del farmaco nel trattamento del COVID-19, del concomitante picco pandemico e della difficoltà di quel periodo nell'ottenere in tempi brevi i risultati del tampone oro-faringeo per un'adeguata diagnosi differenziale, la scelta dell'antibiotico per i pazienti in RSA che presentavano sintomi da infezione respiratoria sia spesso ricaduta sull'azitromicina piuttosto che su altri antibiotici.

Figura 4
Nuovi utilizzatori di azitromicina in RSA: proporzione con COVID-19



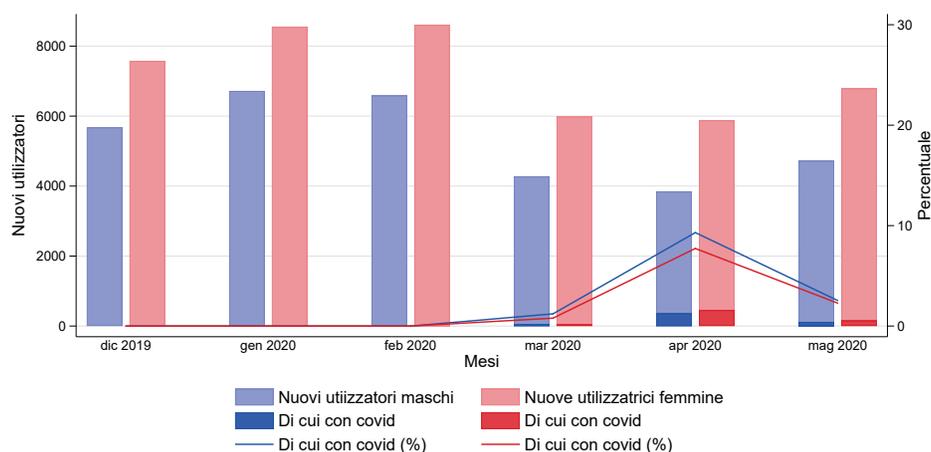
c) Eparine a basso peso molecolare

In entrambi i sessi, i nuovi utilizzatori di EPBM nella popolazione generale toscana sono stati in numero marcatamente inferiore nei mesi di marzo e aprile (**Tabella 3**) rispetto al periodo precedente (dicembre-febbraio). Ciò è prevalentemente riconducibile alla sospensione di tutti gli interventi chirurgici non urgenti.

La percentuale di nuovi utilizzatori di EBPM positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione è risultata essere sovrapponibile in entrambi i sessi con un picco pari a circa il 10% nel mese di aprile (**Figura 5**).

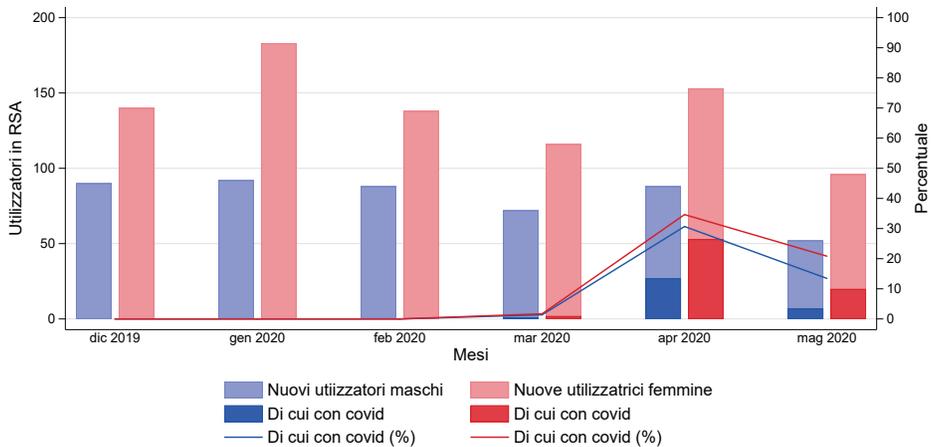
Tabella 3
Nuovi utilizzatori EBPM

| | Dic 2019 | Gen 2020 | Feb 2020 | Mar 2020 | Apr 2020 | Mag 2020 | |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| N | 13165 | 15291 | 15208 | 10265 | 9727 | 11520 | |
| Età | 65,7 | 66,0 | 65,2 | 66,7 | 68,1 | 67,0 | |
| Classe di età | 0-17 | 196 (1,5) | 214 (1,4) | 208 (1,4) | 81 (0,8) | 56 (0,6) | 98 (0,9) |
| | 18-44 | 1784 (13,6) | 1943 (12,7) | 1996 (13,1) | 1333 (13,0) | 1094 (11,2) | 1428 (12,4) |
| | 45-54 | 1442 (11,0) | 1720 (11,2) | 1840 (12,1) | 1089 (10,6) | 1028 (10,6) | 1192 (10,3) |
| | 55-64 | 1927 (14,6) | 2268 (14,8) | 2376 (15,6) | 1462 (14,2) | 1426 (14,7) | 1682 (14,6) |
| | 65-74 | 2757 (20,9) | 3247 (21,2) | 3320 (21,8) | 2210 (21,5) | 1895 (19,5) | 2406 (20,9) |
| | 75-84 | 3085 (23,4) | 3601 (23,5) | 3445 (22,7) | 2437 (23,7) | 2382 (24,5) | 2754 (23,9) |
| | 85+ | 1974 (15,0) | 2298 (15,0) | 2023 (13,3) | 1653 (16,1) | 1846 (19,0) | 1960 (17,0) |
| Donne | 7528 (57,2) | 8563 (56,0) | 8615 (56,6) | 5986 (58,3) | 5879 (60,4) | 6797 (59,0) | |
| Classe di età donne | 0-17 | 72 (1,0) | 73 (0,9) | 89 (1,0) | 24 (0,4) | 31 (0,5) | 42 (0,6) |
| | 18-44 | 1130 (15,0) | 1180 (13,8) | 1226 (14,2) | 871 (14,6) | 772 (13,1) | 942 (13,9) |
| | 45-54 | 778 (10,3) | 940 (11,0) | 1062 (12,3) | 621 (10,4) | 581 (9,9) | 671 (9,9) |
| | 55-64 | 984 (13,1) | 1165 (13,6) | 1230 (14,3) | 768 (12,8) | 757 (12,9) | 889 (13,1) |
| | 65-74 | 1467 (19,5) | 1672 (19,5) | 1695 (19,7) | 1173 (19,6) | 1002 (17,0) | 1247 (18,3) |
| | 75-84 | 1741 (23,1) | 2011 (23,5) | 1936 (22,5) | 1377 (23,0) | 1401 (23,8) | 1660 (24,4) |
| | 85+ | 1356 (18,0) | 1522 (17,8) | 1377 (16,0) | 1152 (19,2) | 1335 (22,7) | 1346 (19,8) |
| Uomini | 5637 (42,8) | 6728 (44,0) | 6593 (43,4) | 4279 (41,7) | 3848 (39,6) | 4723 (41,0) | |
| Classe di età uomini | 0-17 | 124 (2,2) | 141 (2,1) | 119 (1,8) | 57 (1,3) | 25 (0,6) | 56 (1,2) |
| | 18-44 | 654 (11,6) | 763 (11,3) | 770 (11,7) | 462 (10,8) | 322 (8,4) | 486 (10,3) |
| | 45-54 | 664 (11,8) | 780 (11,6) | 778 (11,8) | 468 (10,9) | 447 (11,6) | 521 (11,0) |
| | 55-64 | 943 (16,7) | 1103 (16,4) | 1146 (17,4) | 694 (16,2) | 669 (17,4) | 793 (16,8) |
| | 65-74 | 1290 (22,9) | 1575 (23,4) | 1625 (24,6) | 1037 (24,2) | 893 (23,2) | 1159 (24,5) |
| | 75-84 | 1344 (23,8) | 1590 (23,6) | 1509 (22,9) | 1060 (24,8) | 981 (25,5) | 1094 (23,2) |
| | 85+ | 618 (11,0) | 776 (11,5) | 646 (9,8) | 501 (11,7) | 511 (13,3) | 614 (13,0) |

Figura 5
Nuovi utilizzatori di EBPM: proporzione con COVID-19


Restringendo l'analisi ai soli pazienti in RSA (**Figura 6**) si è osservato un andamento del numero assoluto di nuovi utilizzatori di EBPM differente rispetto a quello osservato nella popolazione generale. Nel mese di aprile, dove la percentuale di nuovi utilizzatori di EBPM positivi al SARS-CoV-2 nelle RSA ha raggiunto circa il 30% in entrambi i sessi, si è osservato un concomitante aumento del numero dei nuovi utilizzatori di EBPM fino a raggiungere i valori osservati nel mese di dicembre 2019.

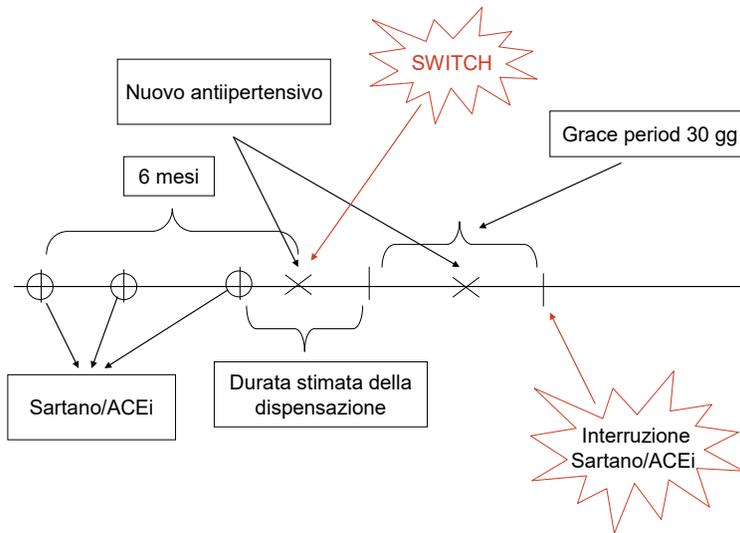
Figura 6
Nuovi utilizzatori di EBPM in RSA: proporzione con COVID-19



Farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa

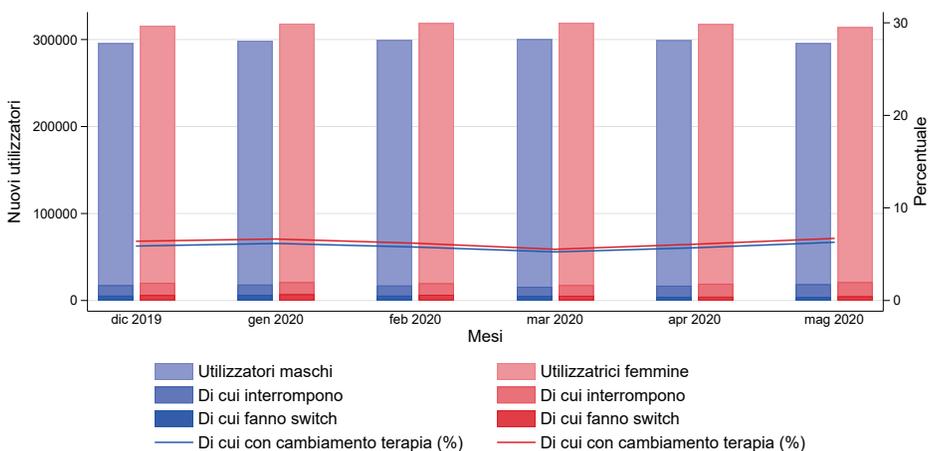
Per descrivere l'utilizzo territoriale di ACE-i e sartani, e in particolare la frequenza con cui è avvenuto il passaggio ad altri farmaci antiipertensivi (*switch*) durante il periodo in studio, sono stati identificati tutti gli utilizzatori di ACEi o sartani in ciascun mese del periodo di osservazione. Questi sono stati definiti come tutti i soggetti con almeno una dispensazione di ACEi o sartano nel mese di interesse o nei 3 mesi precedenti. Tra questi, sono stati identificati gli utilizzatori di ACEi o sartani che hanno interrotto la terapia, ovvero gli utilizzatori che non hanno ricevuto una nuova dispensazione di ACEi o sartani nei 30 giorni successivi alla fine della durata dell'ultima dispensazione. Quest'ultima è stata calcolata attraverso il numero totale di unità posologiche dispensate. Successivamente, all'interno degli utilizzatori che interrompevano la terapia con ACEi o sartani, sono stati identificati gli *switchers* verso altra terapia antiipertensiva, ovvero coloro che hanno ricevuto una dispensazione di farmaco antiipertensivo diverso da ACEi o sartani registrata tra la data dell'ultima dispensazione e la data di interruzione del trattamento. In particolare, il nuovo farmaco antiipertensivo non doveva essere mai stato prescritto nei 6 mesi precedenti. La data della prima dispensazione del nuovo antiipertensivo corrispondeva alla data di *switch* (**Figura 7**).

Figura 7
Identificazione dello switch terapeutico da ACEi o sartani ad altri antiipertensivi



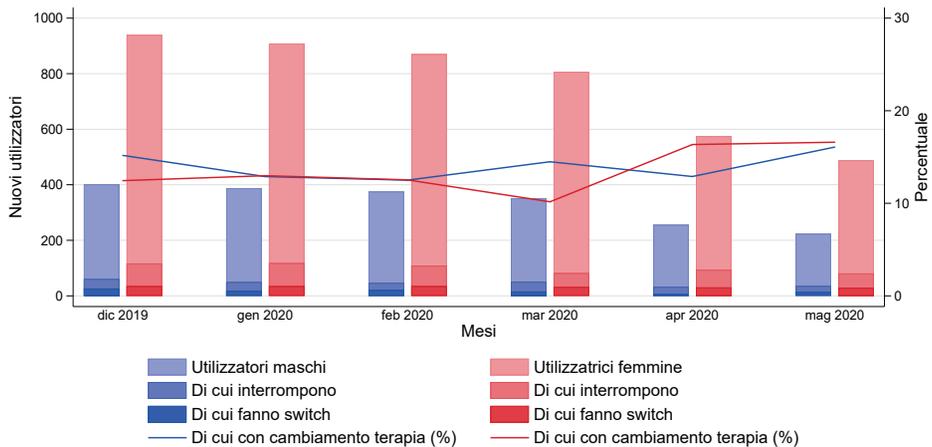
Nel periodo di osservazione, il numero di utilizzatori prevalenti di ACE-i e sartani nella popolazione generale toscana è rimasta pressoché costante con una leggera differenza d'uso a favore delle donne. Inoltre, non abbiamo osservato differenze nell'interruzione del trattamento con ACEi o sartani in favore di altri antiipertensivi, né una variazione nella proporzione di soggetti che hanno avuto uno *switch*, sia tra gli uomini che tra le donne (**Figura 8**).

Figura 8
Utilizzatori prevalenti di ACEi e sartani: occorrenza di interruzione e switch



Contrariamente a quanto osservato per la popolazione generale durante il periodo di riferimento, nel contesto delle RSA toscane abbiamo osservato una diminuzione del numero di utilizzatori prevalenti di ACEi e sartani per entrambi i sessi. Tra gli utilizzatori di queste due classi di farmaci antipertensivi, la proporzione di *switchers* è risultata più alta tra gli uomini nel mese di marzo 2020 (15% uomini vs 10% donne), e tra le donne nel mese di aprile 2020 (17% donne vs 13% uomini) (**Figura 9**). Tuttavia, non siano state osservate differenze rilevanti rispetto ai mesi precedenti alla prima ondata della pandemia.

Figura 9
Utilizzatori prevalenti di ACEi e sartani in RSA: occorrenza di interruzione e switch



A questo riguardo è importante sottolineare che ad oggi: (1) non esistono evidenze che associano l'ipertensione arteriosa alla malattia COVID-19; (2) non ci sono prove che le persone con ipertensione siano sovrarappresentate tra quelle gravemente infette da COVID-19; (3) non esistono evidenze cliniche nell'uomo che associano l'assunzione di ACE-i o ARB alla malattia COVID-19; (4) non esistono dati clinici in pazienti che possano confermare l'effetto dannoso di ACE-i e ARB nel contesto della pandemia da SARS-CoV-2 [7].

RISPOSTA

Nella popolazione generale, l'impatto della pandemia sull'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 è stato particolarmente evidente per l'idrossiclorochina e le EBPM. Sebbene i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina siano notevolmente aumentati a causa di un suo utilizzo su larga scala per il trattamento

del COVID-19, per le EBPM si è osservata una riduzione del numero complessivo di nuovi utilizzatori. Questa riduzione può essere attribuita alla sospensione di tutti gli interventi chirurgici non urgenti avvenuta durante la prima ondata della pandemia.

Nelle RSA, invece, per ciascuno dei tre farmaci di interesse ad aprile 2020 è stato osservato un aumento del numero di nuovi utilizzatori e una percentuale di nuovi utilizzatori già positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione almeno 2 volte superiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale.

Nonostante il maggior impatto della malattia sugli uomini, a causa del maggior numero di donne nella popolazione generale, e in particolare nella popolazione anziana, i nuovi utilizzatori di sesso femminile sono stati in numero superiore anche nelle RSA, dove le nuove utilizzatrici ad aprile 2020 sono state circa il doppio dei nuovi utilizzatori per tutti e tre i farmaci considerati.

Relativamente all'utilizzo dei farmaci ACEi e sartani, questo studio non ha evidenziato alcuna differenza rilevante nella frequenza di *switch* verso altra terapia antipertensiva, sia nella popolazione generale toscana che in quella delle RSA.

Riferimenti bibliografici

1. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.
2. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44.
3. Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b.
4. Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28f0-805f096ae4d3.
5. Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7.
6. Differenze di genere in COVID-19: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-differenze-genere>.
7. Farmaci antipertensivi e COVID-19: la posizione della SIIA ribadita da Società Scientifiche Europee ed Internazionali: <https://sii.it/wp-content/uploads/2020/03/Statetment-SIIA.pdf>.
8. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2020388>.

L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA

Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Sara Conti, Arianna Fornari, Lorenzo Giovanni Mantovani, Giampiero Mazzaglia - Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia

Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze, Italia

DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli antidepressivi nella popolazione generale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Con il termine depressione maggiore ci si riferisce ad una serie di sintomi che interessano la sfera psichica, fisica e sociale con conseguente perdita di interesse nelle normali attività quotidiane e nel peggiore dei casi di ritiro sociale [9]. La psicoterapia unita ai trattamenti farmacologici, quali antidepressivi (AD) e non solo, rappresentano le strategie più utilizzate per trattare tale disturbo. Negli anni il numero di antidepressivi disponibili in commercio è aumentato notevolmente con nuove molecole che presentano un profilo beneficio-rischio positivo per il paziente. Tuttavia, il management di tale patologia è ancora complesso perché in tali pazienti diventa quasi impossibile predire nuove ricadute e soprattutto la gravità con la quale queste si presenteranno. Ad oggi diversi fattori di rischio sono stati associati con l'insorgenza e il peggioramento di tale patologia come ad esempio: insonnia, la presenza di malattie fortemente invalidanti (ictus e cancro), lo stile di vita ed eventi traumatici.

La recente situazione mondiale causata dalla rapida diffusione del virus SARS-Cov-2, responsabile della sindrome respiratoria acuta COVID-19, può considerarsi a tutti gli effetti un evento traumatico. Le misure adottate dai vari governi tra cui quello italiano per limitare la diffusione del virus hanno costretto la maggior parte della popolazione ad isolarsi in casa limitando i contatti con altri individui. Diversi studi hanno evidenziato come tali misure siano state associate ad un'aumentata incidenza di sintomatologie e patologie di natura psichica quali stress, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e depressione, eventi che hanno interessato sia la popolazione generale che determinate fasce di lavoratori [4, 5, 6].

In una situazione d'emergenza come quella attuale, è possibile ipotizzare che le misure adottate per contenere la diffusione del virus abbiano esacerbato o slatentizzato alcune patologie psichiatriche quali ansia e depressione [7]. Tale fenomeno potrebbe essere riscontrabile soprattutto nelle cosiddette zone ad alto rischio (zone rosse) [3] ma è altresì plausibile ipotizzare che i soggetti psichiatrici già in trattamento abbiano riscontrato dei problemi a gestire la terapia autonomamente con un conseguente aumentato rischio di interruzione della stessa.

Lo scopo del presente lavoro, quindi, è descrivere l'utilizzo di farmaci antidepressivi nella popolazione toscana durante lockdown.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati individuati tutti i soggetti adulti (≥ 18 anni) in trattamento con AD nel periodo 01/01/2019-30/06/2020. Dall'analisi sono stati esclusi i soggetti non residenti/domiciliati in regione o non regolarmente iscritti presso i registri dei medici di medicina generale della regione Toscana da almeno 365 giorni prima della data di osservazione del soggetto (data indice).

Prevalenza ed incidenza (per 10.000 abitanti) di utilizzo di tali farmaci sono state calcolate settimanalmente utilizzando la popolazione residente nella regione al 1° gennaio di ogni anno come denominatore, mentre per il numeratore sono stati selezionati rispettivamente i soggetti con almeno un giorno di trattamento con antidepressivi nella settimana analizzata (prevalenza) o i nuovi utilizzatori di AD (incidenza). Nel presente studio sono stati considerati come nuovi utilizzatori tutti i soggetti che non presentavano una dispensazione di AD nei 365 giorni precedenti la data indice.

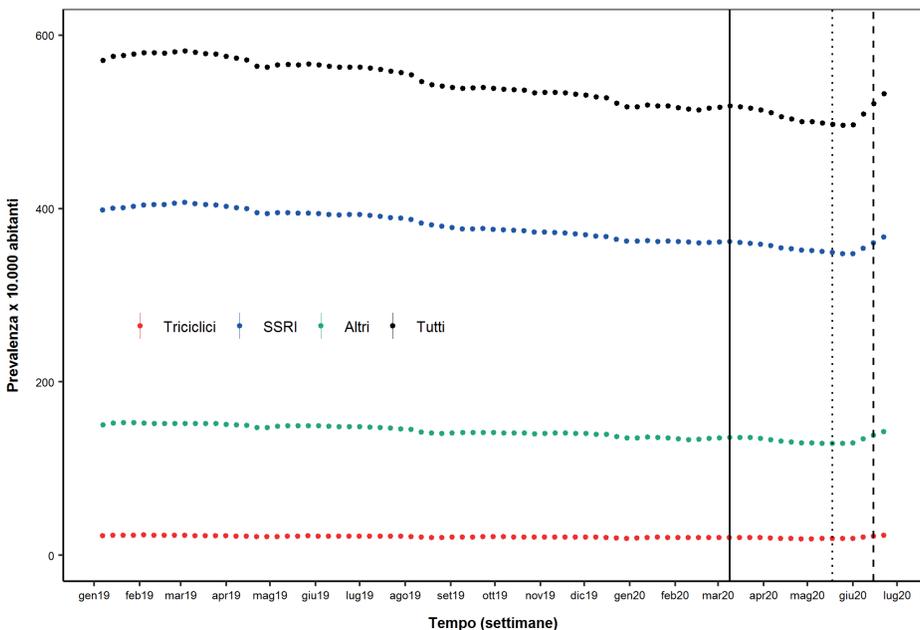
La maggior parte dei soggetti trattati con AD è stata trattata con un farmaco appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina-SSRI (**Figura 1**). Nelle prime settimane del lockdown è stato registrato un lieve calo di utilizzo di tali farmaci seguito da un graduale aumento a ridosso dell'inizio delle fasi 2 e 3. In maniera simile, tra i nuovi utilizzatori (incidenti) di AD è stata evidenziata una flessione d'incidenza nelle prime settimane del lockdown ($< 4\text{‰}$) seguita da un incremento graduale nelle fasi successive ($> 5\text{‰}$) (**Figura 2**). Tali risultati potrebbero indicare una minor *compliance* al trattamento tra i soggetti già in cura con AD, a cui potrebbe sommarsi un possibile ritardo diagnostico di nuove forme depressive a causa della riorganizzazione sanitaria che ha interessato le prime settimane del lockdown; in aggiunta, va sottolineato che una parte dei nuovi utilizzatori di AD potrebbe includere una fetta della popolazione che ha mostrato una buona resilienza durante la fase acuta

del lockdown per poi manifestare sintomatologie associabili alla depressione nelle fasi successive (es. rientro a lavoro dopo un lungo periodo di isolamento, elaborazione di un lutto avvenuto durante la fase di lockdown) [5,8]. Inoltre seppure in misura esigua, i nuovi casi potrebbero includere dei soggetti affetti o guariti dal COVID-19 che in risposta allo stress della stessa hanno sviluppato delle forme di depressione più o meno severe [1,11].

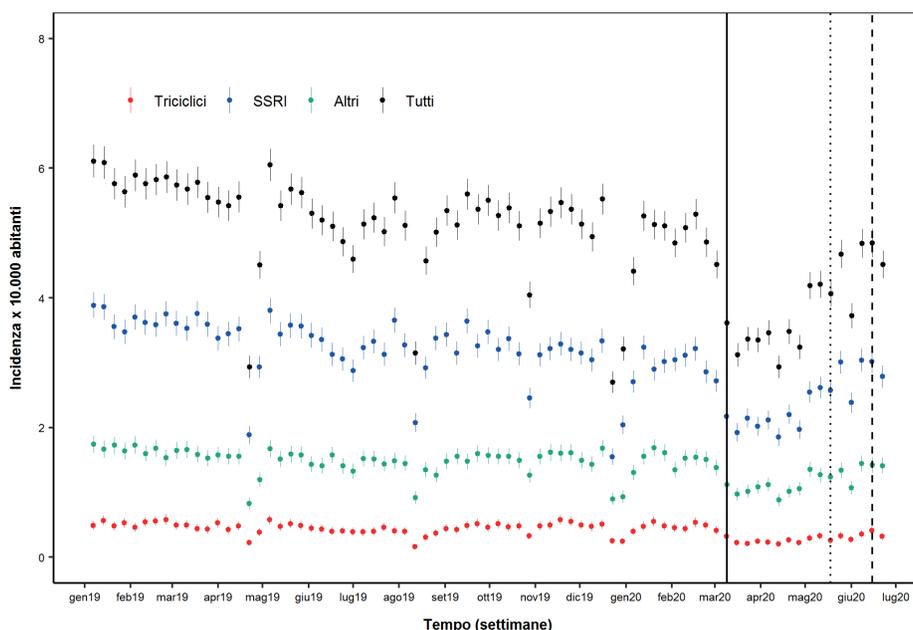
Apparentemente i risultati di questo studio sembrerebbero contraddire le stime d'incidenza di nuovi eventi depressivi durante il lockdown. In realtà va sottolineato che seppur il periodo di lockdown sia stato caratterizzato da un incremento del numero di soggetti con depressione è plausibile ipotizzare che a causa della riduzione del numero di visite, per ridurre la diffusione del virus, tali soggetti siano stati trattati in prima istanza con altri farmaci quali benzodiazepine per cercare di controllare i sintomi meno gravi per poi iniziare una terapia con AD quando con l'inizio della fase 2 è stato possibile visitare il paziente in ambulatorio.

Figura 1

Analisi della prevalenza d'uso di farmaci antidepressivi nella popolazione toscana nel periodo 01/01/2019-30/06/2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9-03-2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18-05-2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15-06-2020) (Governo Italiano, 2020).

Figura 2
Analisi dell'incidenza d'uso di farmaci antidepressivi nella popolazione toscana nel periodo 01/01/2019-30/06/2020


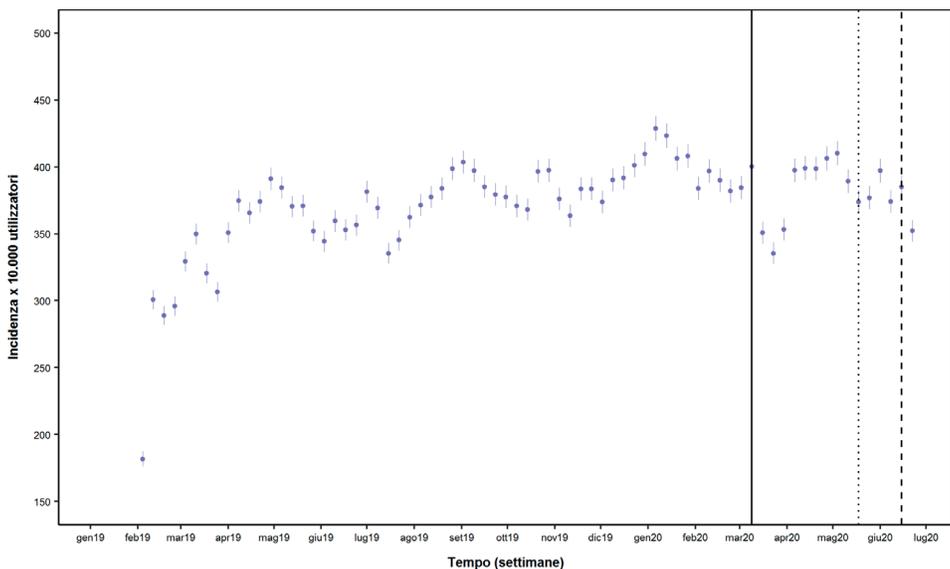
Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9-03-2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18-05-2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15-06-2020) (Governo Italiano, 2020).

Tra i soggetti in trattamento con AD sono stati calcolati gli episodi di trattamento e successivamente è stata stimata l'incidenza d'interruzione del trattamento. Per episodio di trattamento s'intende una serie continua, o con un gap tra la fine di validità di una dispensazione e l'inizio della successiva non superiore ai 30 giorni (*grace period* - periodo di tempo dopo la fine di validità della dispensazione entro il quale il paziente può effettuare il refill e viene considerato in trattamento). Un soggetto è stato definito come interruttore se non presentava nuove dispensazioni di AD entro la fine del *grace period*. L'analisi dell'incidenza è stata calcolata dividendo il numero degli interruttori di trattamento (numeratore) per i soggetti in trattamento con AD nella settimana di studio (denominatore).

L'analisi dell'incidenza dei soggetti che interrompevano la terapia con AD ha evidenziato una ridotta incidenza d'interruzione di trattamento nelle prime settimane di lockdown (circa 350‰) seguita da un graduale incremento in quelle successive a ridosso delle fasi 2 e 3 ($\geq 400‰$) (Figura 3). Tale risultato sembrerebbe in linea con quanto riportato nell'ultimo report Osmed, sull'utilizzo dei farmaci durante il

lockdown, in cui si evidenzia un incremento del numero di confezioni acquistate a Marzo rispetto a Febbraio ed Aprile [2]. Tuttavia, se tale fenomeno da un lato ha avuto un effetto protettivo nelle prime settimane di lockdown tra soggetti trattati che risultavano così più aderenti alla terapia, va notato che probabilmente il protrarsi delle misure restrittive ha esacerbato delle sintomatologie che hanno compromesso la capacità dei pazienti di seguire il trattamento come ad esempio: 1) la difficoltà da parte dei pazienti di gestire in completa autonomia la terapia e 2) l'impossibilità di acquistare il farmaco. Un'ipotesi alternativa è che durante il lockdown i pazienti fossero trattati con dosi minori di AD per cui i tempi di rinnovo della prescrizione sono stati dilazionati nel tempo. Tuttavia tale ipotesi è meno plausibile rispetto alla prima, perché situazioni di forte stress come quella verificatasi durante il lockdown generalmente sono associate ad un uso maggiore di AD.

Figura 3
Analisi dell'incidenza d'interruzione del trattamento con antidepressivi nella popolazione toscana nel periodo 01/01/2019-30/06/2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9-03-2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18-05-2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15-06-2020) (Governo Italiano, 2020).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nelle prime settimane di lockdown nella regione Toscana si è registrata una lieve diminuzione della prevalenza ed incidenza di utilizzatori di farmaci antidepressivi nella

popolazione generale. Tale riduzione è stata seguita da un incremento, soprattutto tra i nuovi utilizzatori, nelle settimane a ridosso delle fasi 2 e 3. Tali dati suggeriscono una possibile diminuzione della *compliance* al trattamento da parte dei soggetti già in trattamento a cui si aggiunge probabilmente sia un ritardo diagnostico tra i nuovi utilizzatori sia nuovi eventi depressivi in soggetti che hanno mostrato una buona resilienza nelle prime fasi di lockdown per poi sviluppare la sintomatologia in concomitanza con il ritorno alla “normalità” (es. stress, elaborazione del lutto e contatto con altri individui dopo mesi di isolamento). Nuove analisi attraverso l’inclusione di un periodo di osservazione più lungo saranno necessarie per confermare il trend in aumento osservato tra i nuovi utilizzatori a ridosso delle fasi 2 e 3 e che probabilmente ha interessato anche il periodo estivo. L’andamento dell’incidenza del numero di soggetti che interrompevano la terapia durante il lockdown potrebbe indicare: 1) una possibile esacerbazione dei sintomi che ha compromesso la gestione della terapia, 2) l’impossibilità dei pazienti d’acquistare il farmaco e 3) in alternativa, una riduzione dei dosaggi che ha alterato le modalità con cui questi farmaci venivano prescritti.

Studi futuri si rendono necessari al fine di valutare se simili alterazioni nell’utilizzo dei farmaci siano riscontrabili anche in altre classi terapeutiche che richiedono un monitoraggio continuo del paziente come i farmaci oncologici, neurologici e dell’apparato cardiocircolatorio.

Riferimenti bibliografici

1. Alpert O, Begun L, Garren P, Solkhkha R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100173. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100173.
2. AIFA-Agenzia italiana del farmaco. Rapporto sull’uso dei farmaci durante l’epidemia COVID-19 Anno 2020 URL: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44 Accesso: 15/11/2020
3. Amici P. Humor in the age of covid-19 lockdown: an explorative qualitative study. *Psichiatria Danubina*, 2020; Vol. 32, Suppl. 1, pp 15-20.
4. Balsamo M, Carlucci L. Italians on the Age of COVID-19: The Self-Reported Depressive Symptoms Through Web-Based Survey. *Front Psychol* . 2020 Oct 16;11:569276. Doi: 10.3389/fpsyg.2020.569276
5. Benatti B, Albert U, Maina G, Fiorillo A, Celebre L, Girone N, Fineberg N, Bramante S, Rigardetto S, Dell’Osso B. What Happened to Patients With Obsessive Compulsive Disorder During the COVID-19 Pandemic? A Multicentre Report From Tertiary Clinics in Northern Italy. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 21;11:720. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00720.
6. Chen H, Wang B, Cheng Y, Muhammad B, Li S, Miao Z, Wan B, Abdul M, Zhao Z, Geng D, Xu Z. Prevalence of posttraumatic stress symptoms in health care workers after exposure to patients with COVID-19. *Neurobiol Stress*. 2020 Oct 17;13:100261. Doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100261

7. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2019686.
8. Fiorillo A, Sampogna G, Giallonardo V, Del Vecchio V, Luciano M, Albert U, Carmassi C, Carrà G, Cirulli F, Dell'Osso B, Nanni MG, Pompili M, Sani G, Tortorella A, Volpe U. Effects of the lockdown on the mental health of the general population during the COVID-19 pandemic in Italy: Results from the COMET collaborative network. *Eur Psychiatry*. 2020 Sep 28;63(1):e87. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.89.
9. Liua Q, Hea H, Yanga J, Fenga X, Zhaoa F, Lyua J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research* 126 (2020) 134–140
10. Governo Italiano-Presidenza del Consiglio dei Ministri. Coronavirus, le misure adottate dal Governo. Available at: <http://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo>. Access: 07/09/2020
11. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov 9:S2215-0366(20)30462-4. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.

L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTICOAGULANTI IN TOSCANA

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Sara Conti, Lorenzo Giovanni Mantovani e Giampiero Mazzaglia
Centro di studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia*

Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze, Italia

DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo dei farmaci anticoagulanti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020 un nuovo ceppo virale denominato SARS-CoV-2 è stato identificato per la prima volta nella regione del Wuhan in Cina. SARS-CoV-2 è un virus che si trasmette per via aerea, quindi attraverso le vie respiratorie, ed è l'agente causale della sindrome respiratoria acuta nota come COVID-19. COVID-19 può presentarsi con dei quadri clinici molto diversi ma che generalmente includono: febbre, tosse, polmonite, mialgia, diarrea, perdita dell'olfatto e del gusto e nausea/vomito. Questi sintomi possono portare in breve tempo il paziente a sviluppare dei problemi respiratori e cardiocircolatori severi che richiedono l'ospedalizzazione e cure specialistiche.

A Febbraio 2020, sono stati identificati i primi casi di COVID-19 in Europa ed in particolare in Italia. Nelle prime settimane dal primo caso identificato in Lombardia il numero dei soggetti affetti da COVID-19 è aumentato drasticamente portando in breve tempo Lombardia, Veneto, Emilia Romagna e Toscana ad essere le regioni con il più alto numero d'infezioni.

La rapida diffusione del virus nella popolazione unita alla 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 ridurre la sua diffusione. Queste dapprima hanno interessato solo alcune zone specifiche ma in un secondo momento parallelamente all'aumento dei casi hanno interessato intere regioni ed infine tutto il paese (lockdown).

Le misure adottate durante il lockdown hanno portato a una completa riorganizzazione delle strutture ospedaliere e di tutti i servizi sanitari provocando una dilatazione nel tempo di diversi servizi quali test di screening e visite specialistiche. In una simile

situazione è plausibile ipotizzare che l'inizio di diversi trattamenti farmacologici sia stato ritardato nel tempo e che per diverse patologie croniche si sia ricorso ad una ottimizzazione della terapia farmacologica per ridurre il numero di visite di controllo e/o l'accesso ai servizi sanitari; è altresì ipotizzabile che i pazienti abbiano avuto delle difficoltà a gestire la terapia autonomamente.

Gli anticoagulanti sono la terapia di elezione per la prevenzione di eventi cardiocircolatori come ad esempio l'ictus in soggetti con fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso. Tali farmaci possono essere divisi in due classi principali: gli antagonisti della vitamina K (VKA) e gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC). I primi sono in commercio da diversi decenni e richiedono un continuo monitoraggio del tempo di protrombina (PT) e la stima del INR (Rapporto internazionale normalizzato) al fine di aggiustare la dose giornaliera che il soggetto deve assumere e scongiurare così possibili effetti indesiderati quali inefficacia della terapia o eventi avversi quali sanguinamenti. Al contrario, i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta presentano un meccanismo d'azione diverso rispetto ai VKA e non richiedono un monitoraggio continuo perché solitamente assunti ad un dosaggio prestabilito. La diversa natura delle due classi di farmaci e il diverso monitoraggio dei pazienti durante il trattamento fa ipotizzare possibili variazioni nell'utilizzo di tali classi di farmaci durante il lockdown.

Il presente lavoro ha lo scopo di valutare se le misure restrittive adottate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli anticoagulanti nella regione Toscana.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

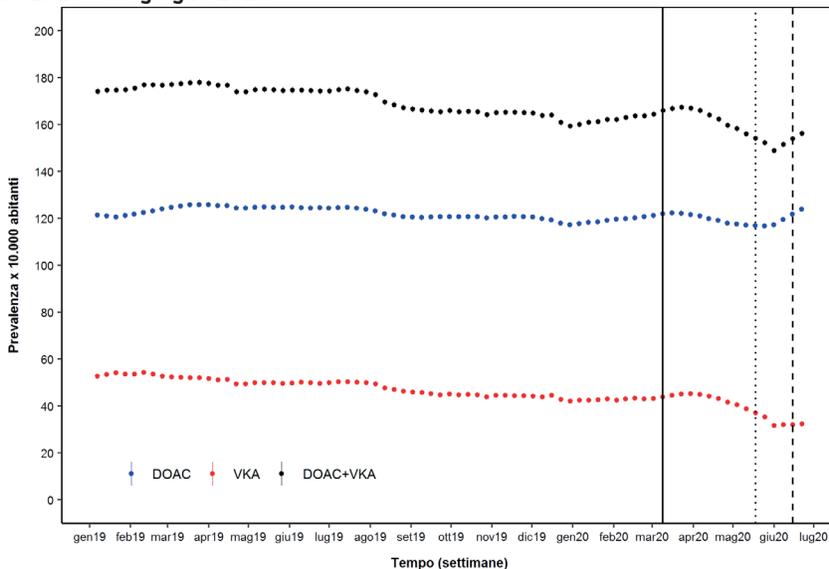
Utilizzando i flussi amministrativi sanitari della regione Toscana, sono stati selezionati i soggetti adulti (≥ 18 anni) in trattamento con anticoagulanti (DOAC o VKA) nel periodo 1 gennaio 2019 – 30 giugno 2020. Dall'analisi sono stati esclusi tutti i soggetti non residenti in regione e non associati a un medico di medicina generale della regione da almeno 365 giorni prima della data del primo trattamento registrato nel periodo (data indice).

Prevalenza e incidenza (per 10.000 abitanti) di utilizzo di anticoagulanti sono state calcolate settimanalmente utilizzando la popolazione residente nella regione al 1 gennaio di ogni anno come denominatore, mentre per il numeratore sono stati selezionati rispettivamente i soggetti con almeno un giorno di trattamento con anticoagulanti nella

settimana analizzata (prevalenza) o i nuovi utilizzatori di anticoagulanti (incidenza). Nel presente studio sono stati considerati come nuovi utilizzatori tutti i soggetti che non presentavano una dispensazione di anticoagulante nei 365 giorni precedenti la data indice.

Durante il periodo di lockdown è stata registrata una riduzione dei soggetti in trattamento con anticoagulanti, sia per VKA che per DOAC. Tale fenomeno è risultato particolarmente evidente tra gli utilizzatori di DOAC (da 122‰ nel periodo pre-lockdown a meno del 117‰ durante il lockdown) rispetto a chi era trattato con VKA (da 52‰ nel periodo pre-lockdown a circa 32‰ durante il lockdown) (**Figura 1**). È possibile ipotizzare che durante il lockdown si sia assistito ad una scarsa *compliance* alla terapia accompagnata da una riduzione del numero di soggetti che iniziavano la terapia con anticoagulanti. Inoltre è plausibile ipotizzare che il decremento di utilizzo di tali farmaci possa dipendere anche dall'incapacità di gestire la terapia in autonomia da parte del paziente, una riduzione delle dosi con conseguente mancato acquisto di ulteriori confezioni di farmaco nei tempi attesi e in ultima analisi un'interruzione del trattamento.

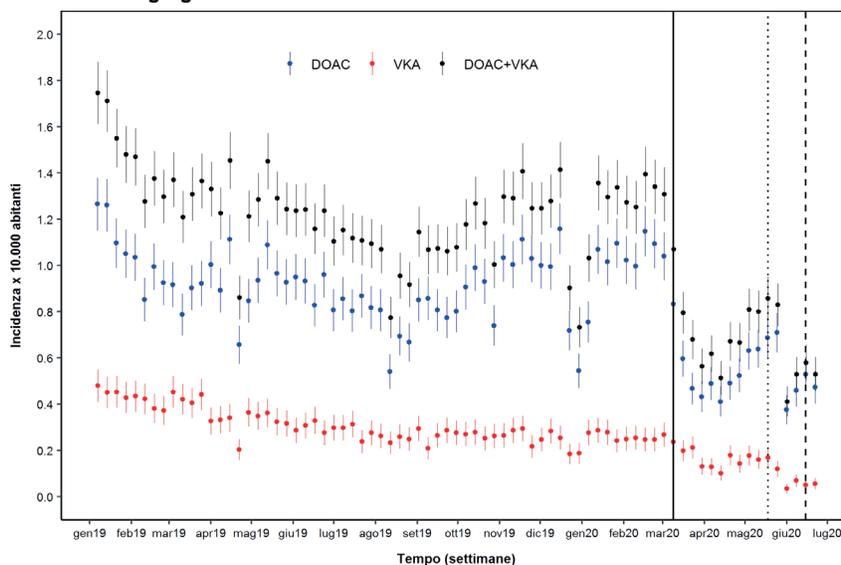
Figura 1
Analisi della prevalenza d'uso di farmaci anticoagulanti nel territorio toscano nel periodo 1 gennaio 2019 - 30 giugno 2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

L'analisi dell'incidenza dei nuovi utilizzatori di DOAC e VKA ha evidenziato una riduzione dei nuovi utilizzatori in entrambe le classi terapeutiche durante il lockdown. Il fenomeno è meno evidente tra i nuovi di utilizzatori di VKA (da 0,25‰ pre-lockdown allo 0,16‰ durante il lockdown) rispetto ai soggetti trattati con DOAC (Da 1,10‰ pre-lockdown allo 0,50‰ durante il lockdown) (**Figura 2**). Le stime d'incidenza tendono ad aumentare a ridosso delle fasi 2 e 3, che corrispondono a periodi in cui le diverse misure di restrizione adottate durante la fase 1 sono state allentate. L'andamento osservato potrebbe essere la diretta conseguenza del ritardo diagnostico verificatosi durante le prime fasi del lockdown a causa di un mancato accesso da parte dei pazienti alle strutture assistenziali [2, 1, 4].

Figura 2
Analisi dell'incidenza d'uso di farmaci anticoagulanti nel territorio toscano nel periodo 01 gennaio 2019 - 30 giugno 2020



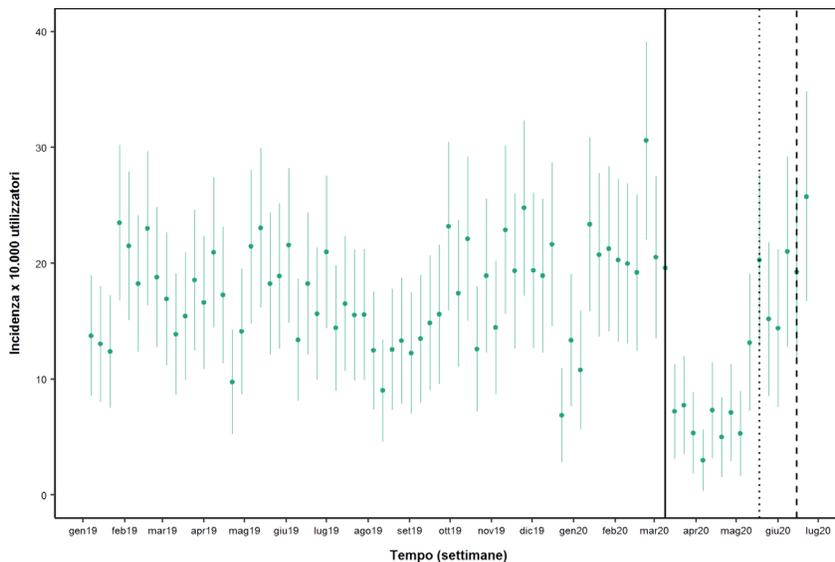
Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

Successivamente tra i gli utilizzatori di VKA sono stati calcolati gli episodi di trattamento ed in seguito è stato stimato l'incidenza di switch e d'interruzione del trattamento. Per episodio di trattamento s'intende una serie continua di prescrizioni del principio attivo con un gap tra la fine di validità di una dispensazione e l'inizio della successiva non superiore ai 30 giorni (*grace period* - periodo di tempo dopo la fine di validità della dispensazione entro il quale il paziente può acquistare ulteriori confezioni di farmaco e viene considerato in trattamento). Un individuo in trattamento con VKA

è stato considerato come: a) switcher se durante l'episodio di trattamento o il *grace period* presentava una dispensazione di DOAC e b) interruttore del trattamento se non presentava una nuova dispensazione di VKA entro la fine del *grace period*.

Nelle prime settimane del lockdown è stata osservata una diminuzione del numero di *switch* tra i soggetti in trattamento con VKA (circa 5‰) (**Figura 3**). Valori che nelle settimane successive all'inizio della fase 1, ed in particolar modo a ridosso della fase 2 e 3, hanno subito un incremento ritornando a valori simili a quelli registrati nella fase pre-lockdown (circa 20‰). Questo suggerisce un approccio conservativo nella gestione della terapia con VKA: probabilmente i pazienti hanno continuato la terapia con VKA sino all'inizio della fase 2 momento in cui le misure restrittive sono state allentate ed è stato possibile effettuare i cambi di terapia sotto stretto monitoraggio medico.

Figura 3
Analisi dell'incidenza degli switch terapeutici (VKA-DOAC) nel periodo 1 gennaio 2019 – 30 giugno 2020

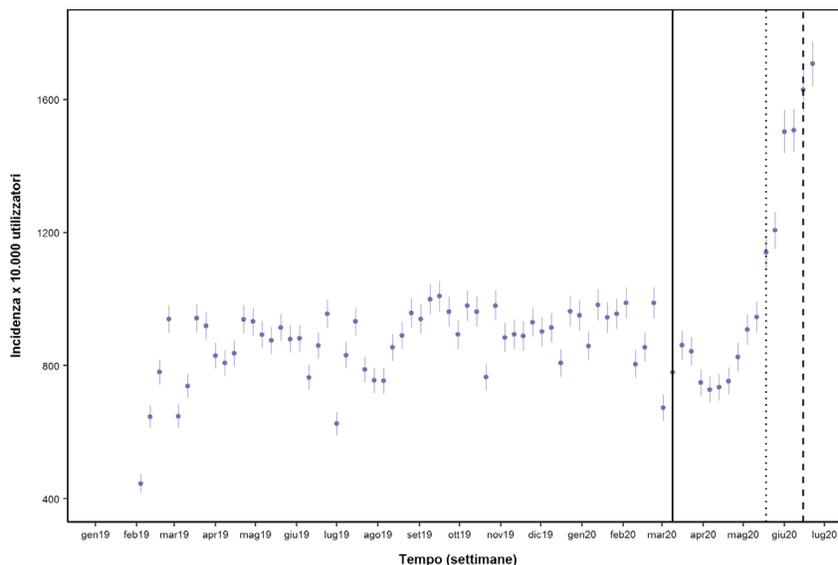


Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

L'analisi dell'incidenza d'interruzione del trattamento con VKA ha evidenziato un'iniziale riduzione di tale fenomeno nelle fasi iniziali del lockdown seguita da un incremento nel numero dei casi a ridosso delle fasi 2 e 3 (**Figura 4**): 950‰ pre-lockdown, 735‰ durante le prime settimane della fase 1 e oltre 1500‰ nelle

settimane successive. In questo caso la curva sembra meno accentuata rispetto alle curve mostrate in precedenza perché la popolazione inclusa in tale coorte di studio potrebbe essere costituita da soggetti per i quali non è consigliato utilizzare altre terapie. Diversi fattori potrebbero aver influenzato l'aderenza alla terapia e quindi l'andamento dell'incidenza d'interruttori osservato, come: 1) un'incapacità dei soggetti a gestire la terapia autonomamente, 2) l'impossibilità di rinnovare la prescrizione (meno probabile) e 3) un ricovero ospedaliero dei soggetti. Inoltre è possibile ipotizzare che in tale situazione i medici abbiano optato per una riduzione della dose di VKA con lo scopo di mantenere stabile il paziente e ridurre il numero dei controlli in ospedale che ha portato a classificare erroneamente un soggetto come interruttore a causa del mancato refill del farmaco nei tempi attesi. Tale ipotesi sarà vagliata attraverso nuove analisi che considereranno tempi di *grace period* differenti (es. 60 - 90 giorni) al fine di cercare di selezionare in maniera più accurata i soggetti che interrompono la terapia da tutti gli altri.

Figura 4
Analisi dell'incidenza d'interruzione della terapia con VKA nel periodo 1 gennaio 2019 – 30 giugno 2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante le prime settimane successive all'inizio della fase 1 del lockdown si è assistito ad un decremento della prevalenza e dell'incidenza di utilizzatori di anticoagulanti,

fenomeno che è risultato più accentuato tra i soggetti trattati con DOAC rispetto a chi era trattato con VKA. Tali risultati ci permettono di ipotizzare una scarsa compliance al trattamento dei soggetti già in trattamento con anticoagulanti e un ritardo diagnostico tra i nuovi utilizzatori. Questo è perfettamente compatibile con la riorganizzazione dei servizi sanitari avvenuta durante le prime settimane della fase 1 e la reticenza degli assistiti ad accedere alle strutture ospedaliere per paura di contrarre il virus nello stesso periodo.

L'andamento nel tempo dell'incidenza di switch di trattamento suggerisce che probabilmente in una prima fase, il cambio di terapia (da VKA a DOAC) sia stato eseguito solamente per i soggetti più stabili per poi continuare nel tempo in concomitanza con la riapertura dei servizi sanitari. L'interruzione del trattamento con VKA ha evidenziato si è osservata con minore frequenza nelle fasi iniziali del lockdown, per poi risalire da un incremento nel numero dei casi a ridosso delle fasi 2 e 3. Diversi fattori potrebbero spiegare questi risultati, come ad esempio la difficoltà dei pazienti a gestire autonomamente la terapia durante il lockdown; oppure la dose di trattamento può essere stata ridotta, portando a ritardare l'acquisto di ulteriori confezioni di farmaco, e facendo così erroneamente ritenere che i soggetti abbiano interrotto la terapia.

Riferimenti bibliografici

1. Erol MK, Kayıkçıoğlu M, Kılıçkap M, Güler A, Yıldırım A, Kahraman F, Can V, Inci S, Baysal SS, Er O, Zeybey U, Kafkas Ç, Yayla Ç, Arin CB, Aktaş I, Yalçın AA, Genç Ö. Treatment delays and in-hospital outcomes in acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A nationwide study. *Anatol J Cardiol*. 2020 Oct;24(5):334-342. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.98607.
2. Fileti L, Vecchio S, Moretti C, Reggi A, Aquilina M, Balducelli M, Santarelli A, Grosseto D, Piovacari G, Rubboli A. Impact of the COVID-19 pandemic on coronary invasive procedures at two Italian high-volume referral centers. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Nov;21(11):869-873. doi: 10.2459/JCM.0000000000001101.
3. Governo Italiano-Presidenza del Consiglio dei Ministri. Coronavirus, le misure adottate dal Governo. Available at: <http://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo>. Access: 07/09/2020
4. Wang J, Chaudhry SA, Tahsili-Fahadan P, Altaweel LR, Bashir S, Bahiru Z, Fang Y, Qureshi AI. The impact of COVID-19 on acute ischemic stroke admissions: Analysis from a community-based tertiary care center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep 25;29(12):105344. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2020.105344.

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi in Toscana nell'arco degli ultimi 10 anni? Quali sono le caratteristiche dei pazienti che hanno seguito ciascuna traiettoria di utilizzo?

Come possono essere identificati i pazienti con artrite reumatoide all'interno delle banche dati sanitarie regionali della Toscana?

Riguardo alle caratteristiche di chi ha cominciato a usare i JAK inibitori in Toscana: qual è la storia loro storia farmacologica nel trattamento dell'artrite reumatoide? Quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato negli anni precedenti? Con quali costi? Riguardo ai primi sei mesi di utilizzo di questi farmaci: quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato i nuovi utilizzatori nei primi sei mesi di utilizzo? Con quali costi?

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi in Toscana nell'arco degli ultimi 10 anni? Quali sono le caratteristiche dei pazienti che hanno seguito ciascuna traiettoria di utilizzo?

Quanti pazienti con malattia di Crohn stiamo ricevendo la loro diagnosi in ritardo? In questi pazienti, quanto è stato lungo il ritardo? Che impatto può avere un potenziale ritardo diagnostico sulla persistenza al trattamento iniziale con budesonide e su esiti di efficacia e di sicurezza?

SEZIONE 2

FARMACI PER LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI:

- IL PROGETTO VALORE
- PATHFINDER
- ARTRITE REUMATOIDE UTILIZZATORI DI JAK INIBITORI IN TOSCANA: LO STUDIO LEONARDO
- GRAVIDANZA E PATTERN PRESCRITTIVI NELLA PSORIASI E ARTRITE REUMATOIDE
- MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E RITARDO DIAGNOSTICO

RISULTATI PRELIMINARI DEL PROGETTO NAZIONALE 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 multi-regionale nell'ambito di un progetto di farmacovigilanza attiva sulle valutazioni post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed oncoematologica?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento di numerose patologie croniche in differenti aree terapeutiche, soprattutto in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico. Dal 2006, successivamente alla scadenza 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 (originator) in termini di qualità, efficacia e sicurezza sulla base di un esercizio di comparabilità [1]. Ad oggi, l'EMA ha approvato circa 60 biosimilari dei seguenti farmaci biologici: somatropina, epoetina alfa, filgrastim, follitropina alfa, insulina glargine, insulina lispro, enoxaparina sodica (biosimilari di prima generazione), infliximab, etanercept, ed adalimumab (anti-TNF alfa) e più recentemente, teriparatide, rituximab, trastuzumab e bevacizumab [2], definiti come biosimilari di seconda generazione.

L'impiego di tali farmaci (biologici e biosimilari) è stato associato all'insorgenza di emergenti problemi di safety, quali reazioni di ipersensibilità ed immunogenicità, infezioni ed alcuni tipi di tumori, per cui è richiesta un'adeguata selezione dei pazienti eleggibili al trattamento [3]. Inoltre, le limitazioni dei trial clinici pre-marketing (es. limitato periodo di trattamento, numero selezionato di pazienti), e l'estrapolazione dell'indicazione d'uso per i biosimilari (cioè i dati di efficacia e sicurezza derivati dagli studi pre-marketing dei biosimilari che riguardano solitamente la principale indicazione d'uso approvata per l'originator vengono estrapolati ad altre indicazioni d'uso), mettono in luce la necessità di produrre evidenze post-marketing su effectiveness e sicurezza di questi prodotti quando impiegati, soprattutto a lungo termine, in un setting di "real world".

Alla luce di tali premesse, è stato recentemente approvato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per finanziamento con fondi di farmacovigilanza, il progetto multi-regionale “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” che, tramite l’istituzione di un network multi-regionale, prevede l’integrazione e l’analisi di dati provenienti da banche dati amministrative regionali, da registri clinici di reti già consolidate sul territorio (es. per la dermatologia il registro lombardo-veneto della psoriasi coordinato dal Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia, GISED; per la gastroenterologia la “Rete Siciliana assistenziale per la gestione delle malattie infiammatorie croniche dell’intestino, MICI”; per la reumatologia il “Registro Lombardy Rheumatology Network, LORHEN”) nonché di dati raccolti in modo prospettico nel corso di sorveglianze attive. Nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy, la costruzione di un network di diverse fonti dati rappresenta uno strumento che permette di superare da una parte i limiti tradizionali legati alle banche dati amministrative (mancanza di alcuni dettagli clinici, quali parametri di efficacia, informazione sugli stili di vita ecc.) e dall’altra quelli legati ai registri clinici (ridotta numerosità dei pazienti arruolati, limitata capacità di osservare il paziente a lungo termine soprattutto per quanto concerne le reazioni avverse da farmaci - ADR - gravi che portano ad ospedalizzazione).

Di conseguenza, tramite l’uso dei dati di tale network di banche dati amministrative e registri clinici, questo progetto potrebbe fornire ulteriori evidenze in ambito dermatologico, reumatologico, gastroenterologico ed oncoematologico su: a) impatto di differenti normative regionali e gare di acquisto che promuovono l’uso dei biologici a minor costo su uptake ed appropriatezza prescrittiva di farmaci biologici, originator e biosimilari; b) valutazione del profilo beneficio-rischio a lungo termine di farmaci biologici, biosimilari e originator, e per indicazioni d’uso di biosimilari non studiate in fase pre-marketing; c) valutazione della sicurezza post-marketing a breve e lungo termine di farmaci biologici, originator e biosimilari, nelle aree terapeutiche in esame; d) analisi degli effetti dello switch tra differenti farmaci biologici, originator e biosimilari; e) valutazione del pattern d’uso e degli effetti clinici dei biologici, inclusi biosimilari, in specifiche sottopopolazioni di pazienti (es. donne in gravidanza o che allattano, bambini, e grandi anziani).

Il progetto VALORE prevede un’attività “core”, essenziale ai fini della realizzazione del network unico, e diverse attività satelliti (*workpackages*) complementari ad essa, finalizzate rispettivamente al monitoraggio di farmacovigilanza attiva su rituximab

in ambito oncoematologico, monitoraggio di farmacovigilanza attiva in ambito reumatologico, dermatologico e gastroenterologico e infine survey sulla conoscenza dei biosimilari ed interventi formativi.

Infine, in considerazione dell'emergenza sanitaria e degli effetti della pandemia da COVID-19 sulla salute pubblica e sul sistema sanitario nazionale, si ritiene fondamentale interrogare gli strumenti informativi sanitari a disposizione (banche dati amministrative e registri clinici), allo scopo di generare informazioni sull'impatto della pandemia sulle terapie con farmaci biologici come pure sul rischio di ospedalizzazione per COVID-19 da parte degli utilizzatori di biologici.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Nell'ambito dell'attività *core*, sono state condotte alcune analisi descrittive sull'utilizzo dei farmaci biologici negli anni 2010-2019, utilizzando i flussi amministrativi delle regioni partecipanti al progetto. I farmaci di interesse erano farmaci biologici (originator e biosimilari, se disponibili) approvati in Italia per il trattamento di malattie croniche reumatologiche, dermatologiche o gastroenterologiche: a) Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa) (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol); b) inibitori delle interleuchine (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab, ixekinumab, brodalumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab); c) immunosoppressori selettivi (abatacept, vedolizumab). Sono stati inclusi anche farmaci convenzionali (non biologici) (ad es. sulfasalazina, metotrexato) con l'indicazione per almeno uno dei trattamenti di interesse.

Un gruppo di lavoro tecnico composto da professionisti con varie *expertise* (es. farmacologi, farmacisti, informatici, biostatistici, epidemiologi) è stato incaricato di coordinare le 16 regioni italiane partecipanti durante tutto il processo. Hanno aderito al progetto, esprimendo formalmente disponibilità a partecipare all'attività *core* tramite la condivisione dei loro flussi amministrativi, le seguenti regioni: Sicilia, Calabria, Campania, Marche, Abruzzo, Emilia Romagna, Marche, Lombardia, Lazio, Veneto, Puglia, Toscana, Sardegna, Friuli Venezia Giulia, Umbria e la Provincia Autonoma di Trento.

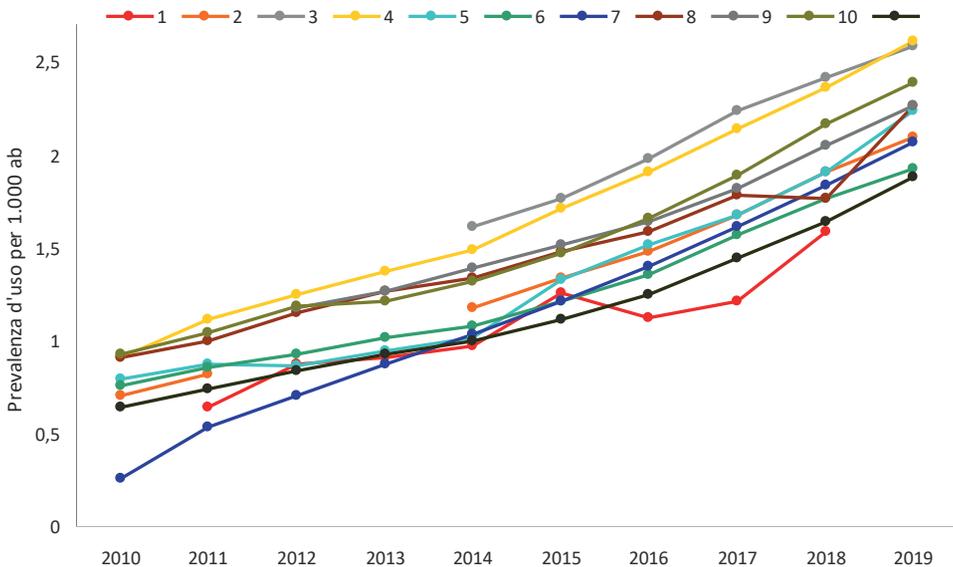
Il processo operativo è stato strutturato in varie fasi: a) sono stati condivisi con le 16 regioni partecipanti i protocolli di studio riguardanti le tre aree di interesse (gastroenterologia, dermatologia, reumatologia), insieme a due tabelle contenenti i codici specifici (AIC e ATC) di ciascun farmaco in studio, al fine di identificare gli utilizzatori di farmaci biologici in studio; b) i dati sulla coorte di utilizzatori di biologici, completamente resi anonimi, sono stati estratti localmente dai database

amministrativi di ciascuna regione partecipante allo studio; c) è stato condiviso un documento, la Procedura Operativa Standard (SOP), contenente le istruzioni per la conversione locale di tutti i dati originali in un modello di dati comune (*Common Data Model* - CDM), con struttura e formato dei dati univoci. Tra i diversi approcci per strutturare un network di diverse banche dati [4], nell'ambito del Progetto VALORE è stato infatti utilizzato quello di convertire tutti i dati loco-regionali in un CDM e, tramite l'utilizzo di una specifica ed innovativa applicazione denominata "The ShinISS" (sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità), guidare la trasformazione del CDM di ciascuna regione in un dataset analitico. L'output di questo processo (ovvero il set di dati) è stato poi condiviso con il centro di coordinamento tramite un client FTP, denominato Cyberduck; d) infine, sono stati sviluppati localmente dal centro di coordinamento e condivisi con le regioni le analisi preliminari e i controlli di qualità di ciascun dataset regionale caricato su Cyberduck, attraverso l'invio di report realizzati *ad hoc* per ciascuna regione, esplorando i dati sulla prevalenza di utilizzatori dei farmaci biologici in studio e stratificando per classe terapeutica, per singole molecole e per classe di età (<18 anni, >65 anni, >80 anni).

Tra gli obiettivi del progetto, si prevedono anche studi di effectiveness e sicurezza breve e lungo termine dei farmaci biologici originator e biosimilari approvati nelle tre aree di interesse. Relativamente alle analisi sull'effectiveness, dai registri clinici delle reti, verranno estratti e analizzati gli outcome clinici specifici di patologia dei pazienti che hanno iniziato il trattamento con farmaci biologici, originator e biosimilari, da almeno 6 mesi, 1 anno, e >1 anno (es. PASI 70/80/95 per psoriasi; variazioni del Disease Activity Score per artrite reumatoide e spondilite anchilosante; Harvey-Bradshaw index per morbo Crohn e Partial Mayo Score per rettocolite ulcerosa); la persistenza al trattamento a lungo termine (>1 anno) valutata tramite banche dati amministrative verrà considerata come proxy aggiuntivo di effectiveness dei farmaci in studio. Relativamente alle valutazioni sulla safety, sarà calcolata l'incidenza di reazioni avverse gravi da farmaci biologici in studio, inclusi i biosimilari, che causano ospedalizzazione, decesso oppure richiedono un trattamento farmacologico a breve termine (dopo la prima somministrazione, e nel corso del primo trimestre) ed a medio-lungo termine (dopo 3 mesi, 6 mesi, 1, 2, 3 e > 3 anni dall'inizio della terapia) tramite analisi banche dati amministrative. Vista l'emergenza sanitaria relativa alla pandemia da COVID-19, verrà valutato il rischio di ospedalizzazione e di mortalità da COVID-19 tra gli utilizzatori di farmaci convenzionali e biologici (approvati nelle tre aree in studio) con diagnosi di COVID-19 (linkage con registri regionali su COVID-19, laddove disponibili) nel periodo precedente e successivo a Febbraio 2020.

Ad oggi, su 16 regioni italiane partecipanti al progetto VALORE, 11 hanno già condiviso il dataset analitico con il centro coordinatore per le valutazioni di farmacoutilizzazione. Su una popolazione di oltre 44 milioni di assistiti in 11 regioni negli anni 2010-2019, sono stati identificati 133.870 (0,3%) utilizzatori di farmaci biologici approvati in dermatologia, gastroenterologia e reumatologia. La prevalenza di utilizzatori di farmaci biologici, aggiustata per età, variava in media da 0,7 x 1.000 abitanti nel 2010 a 2,1 x 1.000 abitanti nel 2019 (**Figura 1**). Le analisi stratificate per classe farmacologica dei farmaci biologici hanno evidenziato un maggior numero di utilizzatori di farmaci biologici per la classe degli anti-TNF alfa (N=110.968), seguita dalla classe inibitori dell'interleuchina (N=33.458) e immunosoppressori (N=15.083). Tra queste, le tre molecole più frequentemente utilizzate appartenevano alla classe degli anti-TNF alfa: adalimumab (N=55.489; 50%), etanercept (42.399; 38,2%) ed infliximab (N=22.397; 20,2%). Stratificando le analisi per classi di età, 8.393 utilizzatori di età < a 18 anni e 43.613 utilizzatori di età > 65 anni avevano ricevuto almeno una dispensazione di farmaci biologici durante gli anni di studio. Tra questi ultimi, 10.683 (24,5%) utilizzatori avevano un'età >80 anni. In attesa di ottenere i dati dalle altre cinque regioni italiane in studio, si stima di identificare un totale di 157.301 utilizzatori di farmaci biologici.

Figura 1
Prevalenza di utilizzatori (per 1.000 abitanti) dei farmaci biologici in studio, in 11 regioni italiane nel periodo 2010-2019, aggiustata per età*



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

Con particolare riferimento al confronto tra farmaci biologici originator e biosimilari, per l'infliximab, si osservava una diminuzione della prevalenza di utilizzatori di originator dal 2015 al 2019 (da 15.4 per 100.000 abitanti nel 2015 a 4.1 per 100.000 abitanti nel 2019, in media), associata al contemporaneo aumento, negli stessi anni, della prevalenza di utilizzatori della rispettiva specialità biosimilare. Per il principio attivo etanercept originator, il trend di prevalenza di utilizzatori si manteneva pressoché costante (40 per 100.000 abitanti, in media) per la maggior parte delle regioni dal 2010 al 2016, per poi diminuire in corrispondenza dell'immissione in commercio e quindi dell'aumento degli utilizzatori del biosimilare dell'etanercept. Relativamente all'adalimumab originator, è stato osservato un trend costante negli anni, con una lieve diminuzione del dato di prevalenza nel 2019 (dal 58,8 per 100.000 abitanti nel 2018 al 46.2 per 100.000 abitanti nel 2019), dato correlato con la recente commercializzazione ed il conseguente aumento della prevalenza di utilizzatori del rispettivo biosimilare.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Le prime analisi realizzate mostrano che nel corso del progetto VALORE le banche dati amministrative, integrate con i dati provenienti dai registri clinici, laddove possibile, e con i dati provenienti da sorveglianze attive, permetteranno di valutare adeguatamente l'effectiveness e la safety anche a lungo termine dei farmaci biologici in studio e di fornire solide evidenze sul profilo beneficio-rischio di farmaci biologici originator e biosimilari. Inoltre, tramite l'interazione con le reti di specialisti che utilizzano i farmaci biologici e biosimilari e la promozione di interventi formativi, il progetto VALORE permetterà di incentivare la segnalazione spontanea di sospette ADR correlate a tali farmaci con un conseguente aumento del grado di consapevolezza da parte dei clinici in merito alla sicurezza dei farmaci biologici di riferimento e dei corrispondenti biosimilari ed un atteso miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici.

Riferimenti bibliografici

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Disponibile al link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf.
2. European Medicines Agency. European public assessment reports- Biosimilars. Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar
3. Su CG, Lichtenstein GR. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov; 125 (5):1544-6.
4. Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J, et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):228-235.

VALIDAZIONE DEGLI ALGORITMI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI REUMATOLOGICI NEI DATABASE AMMINISTRATIVI TOSCANI E TRAIETTORIE DI ADERENZA AI FARMACI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Marco Tuccori, Irma Convertino, Sabrina Giometto, Sara Ferraro, Giulia Valdiserra, Emiliano Cappello, Marco Fornili, Corrado Blandizzi, Ersilia Lucenteforte - Università di Pisa

Rosa Gini - 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

Come possono essere identificati i pazienti con artrite reumatoide all'interno delle banche dati sanitarie regionali della Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'uso di database amministrativi sanitari per lo svolgimento di studi osservazionali di popolazione si è ampiamente diffuso nella ricerca farmacoepidemiologica, i vantaggi di fonte di dati sono numerosi. Infatti, includendo le informazioni sui servizi sanitari erogati a tutti i pazienti, come visite, ricoveri e prescrizione di farmaci, queste banche dati consentono di effettuare studi su un campione ampio, rappresentativo dell'intera popolazione, e di disporre di un periodo di *follow up* lungo [1,2], particolarmente utile per studi su malattie croniche, come l'artrite reumatoide (AR) [3]. In Italia, poiché il Sistema Sanitario Nazionale, e di conseguenza quello Regionale, copre la cura di tutta la popolazione residente sul territorio, le banche dati amministrative sanitarie contengono i dati di tutta la popolazione. Tuttavia, quando si utilizzano le banche dati amministrative sanitarie devono essere presi in considerazione i limiti correlati, come possibili errori di selezione della coorte di studio. Pertanto, per utilizzare i dati amministrativi sanitari per scopi di ricerca è importante la definizione dei casi [2]. I codici amministrativi, come quelli relativi alla classificazione internazionale di malattia, nona revisione, (ICD-9), o all'enzimazione per patologia, vengono ampiamente utilizzati per identificare i pazienti dai database amministrativi, ma per verificare l'affidabilità di questo algoritmo, o di algoritmi alternativi, [4] è importante validarli [2]. Questo studio, il cui protocollo è stato registrato su ENCEPP (EUPAS29263) [5] e denominato studio

Pathfinder, ha avuto l'obiettivo iniziale di validare quattro algoritmi per la selezione dei pazienti con AR nelle banche dati amministrative toscane e indagare il tempo intercorso tra le informazioni di diagnosi registrate nelle cartelle cliniche e quelle nelle banche dati amministrative.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Metodi

Come primo step è stata ottenuta l'autorizzazione all'accesso ai dati delle cartelle cliniche nel rispetto dei requisiti etici e di tutela della privacy, e sulla base dell'approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (AOUP) n. 18724 (**Figura 1**). Un campione casuale di circa 300 pazienti è stato estratto dalle banche dati sanitarie amministrative regionali all'interno della coorte di pazienti con almeno una visita presso l'Unità di Reumatologia dell'AOUP tra il 2014 e il 2016 e con la prima prescrizione di un biologico *disease modifying anti-rheumatic drug* (bDMARD) dal 2015 al 2016. I codici identificativi regionali dei pazienti sono stati forniti da ARS al Responsabile dell'Unità di Reumatologia dell'AOUP (responsabile della privacy dei pazienti che accedono a questo reparto) per il processo di decriptazione dei codici paziente. L'Ufficio di Direzione Medica dell'AOUP ha eseguito il processo di decriptazione identificando i pazienti. Il responsabile dell'Unità Operativa di Reumatologia dell'AOUP ha contattato i pazienti selezionati nel corso di visite di programmate o telefonicamente per ottenere il consenso all'uso dei dati. Ha quindi individuato la cartella clinica di questi pazienti per consentire la raccolta dei dati clinici di interesse. L'identità dei pazienti è stata quindi nuovamente criptata e le informazioni estratte dalle cartelle cliniche (*reference*) collegate a quelle delle banche dati amministrative tramite codici identificativi anonimi.

Nell'analisi di validazione, sono stati testati quattro algoritmi per la selezione dei pazienti reumatologici all'interno della coorte (**Figura 2**). Gli algoritmi includevano i seguenti elementi aggiuntivi rispetto al criterio di selezione della coorte descritti qui sopra (visita reumatologica e prescrizione di bDMARD): 1) codice ICD-9 714 * registrato nelle diagnosi di dimissione ospedaliera o accessi al Pronto Soccorso; 2) codice di esenzione per malattia 006; 3) codice ICD-9 AR 714 * AND il codice di esenzione per malattia 006; 4) codice ICD-9 AR 714 * OR il codice di esenzione per malattia 006 (a seconda di quale si sia verificato per primo). Tramite l'accesso ai dati clinici i pazienti sono stati classificati in pazienti con AR e non AR. Per ogni algoritmo sono stati calcolati: sensibilità (proporzione di pazienti classificati correttamente come AR dall'algoritmo all'interno dei pazienti con AR), specificità (proporzione di pazienti classificati correttamente come senza AR dall'algoritmo all'interno dei pazienti senza

AR), valore predittivo positivo (proporzione di pazienti classificati correttamente come AR dall'algoritmo all'interno di tutti i pazienti classificati come AR dall'algoritmo) e valore predittivo negativo (proporzione di pazienti classificati correttamente come senza AR dall'algoritmo all'interno di tutti i pazienti classificati come non AR dall'algoritmo). I pazienti con dati di interesse mancanti (diagnosi, data visita, prima data prescrizione bDMARD) nella cartella clinica sono stati inclusi nell'analisi principale come pazienti non AR ed esclusi dall'analisi di sensibilità. Infine, per ogni algoritmo è stato stimato l'intervallo temporale mediano (intervallo interquartile, IQR) intercorso tra la data dell'effettiva diagnosi di AR nelle cartelle cliniche e la data della prima informazione di AR nei database amministrativi (vero positivo).

Figura 1
Descrizione del flusso dei dati

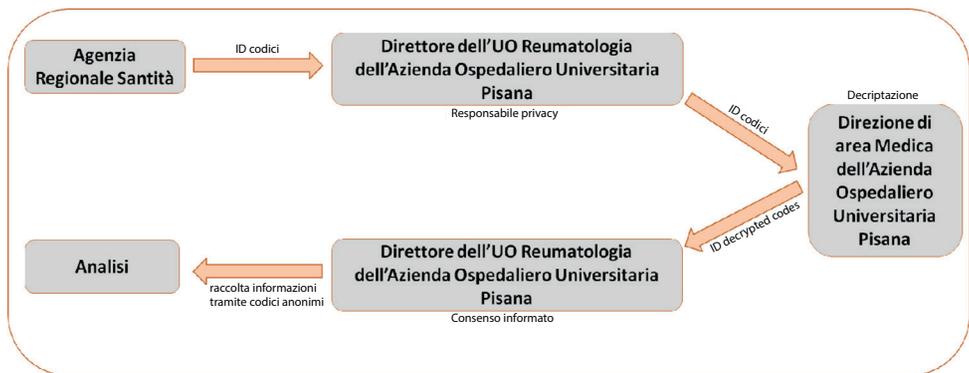
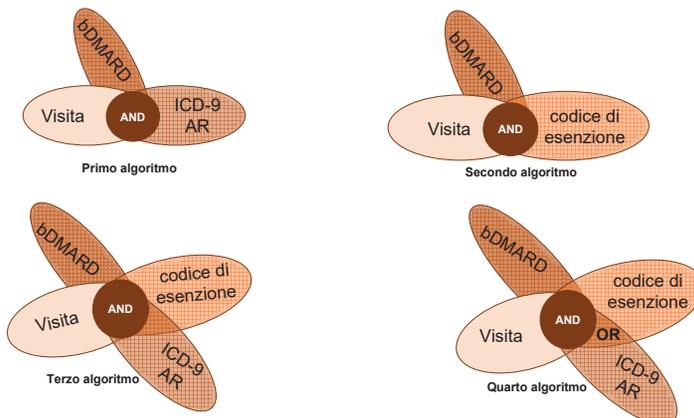


Figura 2
I quattro algoritmi testati per la selezione dei pazienti con AR nei database amministrativi toscani



RISULTATI

Su 288 record ottenuti nel campione estratto, dopo l'esclusione dei duplicati, abbiamo selezionato 277 pazienti. Di 103 tra di essi è stata rilevata nella cartella clinica la diagnosi di AR.

Tabella 1
Validazione: analisi principale

| | N (%) | Stima puntuale (IC 95%) |
|--|-------------|-------------------------|
| Primo algoritmo (VISITA + FARMACO + codice ICD-9 AR (SDO 0 PS)) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 74 (71,8) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 55 (53,4) | |
| Sensibilità | | 0,53 (0,43-0,63) |
| Specificità | | 0,89 (0,83-0,93) |
| Valore predittivo positivo | | 0,74 (0,63-0,84) |
| Valore predittivo negativo | | 0,76 (0,70-0,82) |
| Secondo algoritmo (VISITA + FARMACO + ESENZIONE) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 96 (93,2) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 79 (76,7) | |
| Sensibilità | | 0,77 (0,67-0,84) |
| Specificità | | 0,90 (0,85-0,94) |
| Valore predittivo positivo | | 0,82 (0,73-0,89) |
| Valore predittivo negativo | | 0,87 (0,81-0,91) |
| Terzo algoritmo (VISITA + FARMACO + codice ICD-9 AR (SDO 0 PS) + ESENZIONE) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 47 (45,6) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 38 (36,9) | |
| Sensibilità | | 0,37 (0,28-0,47) |
| Specificità | | 0,95 (0,90-0,98) |
| Valore predittivo positivo | | 0,81 (0,67-0,91) |
| Valore predittivo negativo | | 0,72 (0,65-0,77) |
| Quarto algoritmo (VISITA + FARMACO + (codice ICD-9 AR o ESENZIONE)) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 123 (119,4) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 96 (93,2) | |
| Sensibilità | | 0,93 (0,86-0,97) |
| Specificità | | 0,84 (0,78-0,90) |
| Valore predittivo positivo | | 0,78 (0,70-0,85) |
| Valore predittivo negativo | | 0,95 (0,91-0,98) |

AR: artrite reumatoide; IC: intervallo di confidenza; ICD-9: international classification of diseases, 9th edition; N: numero; PS: pronto soccorso; ref: reference standard; SDO: scheda di dimissione ospedaliera.

Per il primo ed il terzo algoritmo sono stati riscontrati bassi valori di sensibilità pari a 0,53 (intervallo di confidenza al 95%, CI, 0,43 - 0,63) per il primo algoritmo e 0,37 (CI al 95% 0,28 - 0,47) per il terzo algoritmo. A parte questa eccezione, tutti e i quattro algoritmi hanno mostrato valori di tutti gli indici > 70% (**Tabella 1**).

Nella selezione dei pazienti con AR il quarto algoritmo è quello che ha mostrato un profilo migliore: con questo algoritmo sono stati selezionati 123 pazienti, tra cui 96 dei 103 pazienti con AR (0,93), e i rimanenti 27 davano una specificità di 0,84 e un potere predittivo positivo di 0,78, comunque abbastanza alti.

L'analisi di sensibilità ha confermato la robustezza dei risultati dell'analisi principale per quanto riguarda i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo associati ai quattro algoritmi testati (**Tabella 2**).

Tabella 2
Validazione: analisi di sensibilità

| | N (%) | Stima puntuale (IC95%) |
|--|-------------|------------------------|
| Primo algoritmo (VISITA + FARMACO + codice ICD-9 AR (SDO 0 PS)) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 74 (71,8) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 55 (53,4) | |
| Sensibilità | | 0,53 (0,43-0,63) |
| Specificità | | 0,91 (0,85-0,95) |
| Valore predittivo positivo | | 0,80 (0,68-0,88) |
| Valore predittivo negativo | | 0,74 (0,67-0,80) |
| Secondo algoritmo (VISITA + FARMACO + ESENZIONE) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 96 (93,2) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 79 (76,7) | |
| Sensibilità | | 0,77 (0,67-0,84) |
| Specificità | | 0,93 (0,88-0,97) |
| Valore predittivo positivo | | 0,89 (0,80-0,94) |
| Valore predittivo negativo | | 0,85 (0,79-0,90) |
| Terzo algoritmo (VISITA + FARMACO + codice ICD-9 AR (SDO 0 PS) + ESENZIONE) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 47 (45,6) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 38 (36,9) | |
| Sensibilità | | 0,37 (0,28-0,47) |
| Specificità | | 0,97 (0,93-0,99) |
| Valore predittivo positivo | | 0,90 (0,77-0,97) |
| Valore predittivo negativo | | 0,69 (0,63-0,75) |
| Quarto algoritmo (VISITA + FARMACO + (codice ICD-9 AR o ESENZIONE)) | | |
| Soggetti AR (<i>ref</i>) | 103 (100,0) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo | 123 (119,4) | |
| Soggetti estratti dall'algoritmo con AR (<i>ref</i>) | 96 (93,2) | |
| Sensibilità | | 0,93 (0,86-0,97) |
| Specificità | | 0,87 (0,80-0,92) |
| Valore predittivo positivo | | 0,83 (0,75-0,89) |
| Valore predittivo negativo | | 0,95 (0,90-0,98) |

AR: artrite reumatoide; IC: intervallo di confidenza; ICD-9: international classification of diseases, 9th edition; N: numero; PS: pronto soccorso; *ref*: reference standard; SDO: scheda di dimissione ospedaliera.

Il tempo mediano di diagnosi di AR per il quarto algoritmo è stato di -2,0 anni (IQR -7,4 – -1,3) tra i pazienti con una diagnosi di AR verificatosi in primo luogo nei database amministrativi (10,3%) e 2,2 anni (IQR 0,5 - 8,4) tra quelli con diagnosi di AR osservata per prima nella cartella clinica (89,7%) (**Tabella 3**).

Tabella 3

Intervallo di tempo, in anni, intercorso tra le diagnosi registrate nelle cartelle cliniche e nei database amministrativi regionali

| Algoritmi | N (%) ^a | N (%) ^b | Mediana (IQR) |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Primo | 5 (12,5) | | -2,0 (-5,4 – -1,9) |
| Secondo | 4 (7,5) | | -2,8 (-6,1 – -0,7) |
| Terzo | 2 (8,0) | | -3,0 (-4,2 – -1,9) |
| Quarto | 7 (10,3) | | -2,0 (-7,4 – -1,3) |
| Primo | | 35 (87,5) | 7,6 (3,3 – 16,2) |
| Secondo | | 49 (92,5) | 1,8 (0,5 – 4,0) |
| Terzo | | 23 (92,0) | 4,9 (2,8 – 10,6) |
| Quarto | | 61 (89,7) | 2,2 (0,5 – 8,4) |

^aCon data diagnosi nei database prima della data diagnosi nel reference.

^bCon data diagnosi nei database dopo la data diagnosi nel reference.

IQR: intervallo interquartile; N: numero.

RISPOSTA

Nell'analisi di validazione condotta per identificare il miglior algoritmo per la selezione dei pazienti con AR dai database amministrativi sanitari Toscani è stata osservata una bassa sensibilità negli algoritmi che utilizzano il codice AR ICD-9 in associazione alla visita reumatologica e alla prescrizione di bDMARD. Questo risultato evidenzia che la diagnosi estrapolata dagli accessi in Pronto Soccorso e dalle ospedalizzazioni è meno affidabile del codice di esenzione per malattia per la selezione dei veri pazienti positivi (pazienti AR). La natura della fonte di dati utilizzata spiega questo risultato: i pazienti che ricevono una diagnosi di AR non accedono necessariamente a un ricovero o al pronto soccorso e quindi non vengono rilevati, mentre è più probabile che richiedano una esenzione e siano quindi registrati. Tuttavia, tutti e quattro gli algoritmi testati hanno evidenziato un'alta specificità, valore predittivo positivo e negativo. Questo consente di scegliere il migliore algoritmo a seconda delle necessità del disegno di studio, che può, a seconda dei casi, necessitare una alta sensibilità o un'alta specificità. Grazie a questo studio sarà quindi possibile valutare con maggior precisione punti di forza e limiti degli studi condotti su questa banca dati in pazienti con AR.

DOMANDA

Quali sono le traiettorie di aderenza in pazienti reumatologici che vengono trattati per la prima volta con farmaci bDMARDs?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'AR è caratterizzata da sinovite persistente, di solito localizzata nelle articolazioni periferiche, con conseguente distruzione della cartilagine ed erosione ossea [6] che portano a deformazioni articolari e disabilità, che impattano negativamente sulle attività quotidiane e sulla qualità della vita. L'AR si manifesta più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini. Il tasso di prevalenza varia tra lo 0,5% e l'1% con variazioni regionali [7]. In Italia, la prevalenza di AR è di circa 0,3% - 0,7%, con un'incidenza di 48 (intervallo di confidenza 95%, IC, 40-57) casi per 100.000 soggetti/anno per le donne e 20 (95% IC 10-30) casi per 100.000 soggetti/anno per gli uomini [8]. In presenza di uno scarso controllo della malattia o di AR grave, possono svilupparsi manifestazioni extra-articolari come cheratite, granulomi polmonari (noduli reumatoidi), pericardite/pleurite, vasculite dei piccoli vasi e altri sintomi extra-articolari non specifici [9]. Inoltre, le comorbidità possono contribuire a complicare il quadro clinico [10]. In uno studio prospettico condotto su 114.342 donne, il rischio relativo di infarto miocardico in pazienti con AR era 2,0 (IC 95%, 1,23 - 3,29) rispetto ai pazienti non AR, ed il rischio risultava aumentato a 3,10 (IC 95%, 1,64 - 5,87) in pazienti con AR con almeno 10 anni di malattia [11]. Inoltre, nei pazienti con malattia attiva (punteggio medio di attività di malattia, DAS28 > 5,1) il rischio di mortalità è più alto rispetto ai pazienti con bassa attività di malattia (DAS28 < 3,2), hazard ratio aggiustato 2,43 (95% IC 1,64 - 3,61) [12].

L'AR richiede un trattamento per tutta la vita, quindi la scelta del trattamento più efficace è fondamentale per preservare le articolazioni dei pazienti, la qualità della vita e per controllare le complicanze correlate all'AR.

L'aderenza ai farmaci antireumatici è quindi fondamentale. Il modello delle traiettorie [13,14] può fornire informazioni interessanti sui comportamenti di aderenza, il cui significato clinico è tuttavia difficile da interpretare. Questo studio, Pathfinder [5], è stato svolto con l'obiettivo di identificare e descrivere le traiettorie di aderenza ai bDMARDs in Toscana e delinearne i potenziali predittori.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Metodi

È stato condotto uno studio di farmaco-utilizzazione sui database amministrativi toscani. Sono stati inclusi i pazienti con una prima dispensazione di bDMARD

(farmaco indice: infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, abatacept, tocilizumab) dal 2010 al 2015 (data indice) e diagnosi di AR cinque anni prima o un anno dopo la data indice o visita reumatologica un anno prima o dopo. Rituximab è stato escluso per la sua indicazione oncologica. I pazienti sono stati osservati per 3 anni fino alla fine dello studio, ed esclusi dall'analisi per morte, gravidanza e cancro. L'aderenza è stata stimata trimestralmente attraverso il *medication possession ratio*. Sono state identificate le traiettorie di aderenza longitudinale e riunite in gruppi. Ogni gruppo è stato classificato in base alla traiettoria di aderenza media e ne sono state descritte le caratteristiche basali e identificati i potenziali predittori. La popolazione complessiva e ciascuna traiettoria sono state descritte utilizzando le seguenti variabili: sesso, età e livello di istruzione più alto all'ingresso nella coorte, storia di malattie (quali malattie polmonari, infarto miocardico, ictus, ipertensione, altre malattie cardiovascolari, malattie, diabete, frattura dell'anca o della colonna vertebrale o della gamba, depressione, ulcera gastrointestinale, altri disturbi gastrointestinali, sindrome di Sjögren, noduli reumatoidi, miopatie, polineuropatia, cancro e altre malattie infiammatorie immuno-mediate_IMID) e trattamenti farmacologici (glucocorticoidi per uso sistemico, farmaci infiammatori, analgesici oppioidi e DMARD sintetici convenzionali) registrati nell'anno precedente l'ingresso nella coorte (*look-back*).

RISULTATI

In totale, sono stati identificati 11.110 pazienti con una prima dispensazione di bDMARD nel periodo di inclusione. Sulla base dei criteri di esclusione sono stati identificati 6.323 pazienti. Tra questi, 3.449 sono stati classificati come pazienti con AR con più di 3 anni di follow-up. La coorte finale ha incluso 3.449 pazienti, i casi di gravidanza registrati sono stati 38, (1,6% delle donne), quelli di cancro sono stati 70 (2,0% sul totale) e quelli di morte 82 (2,4%). Il 67,1% era di sesso femminile e l'età media era 53,6 (deviazione standard, DS 16,7). Le comorbidità più frequenti sono state: ulteriori IMIDs (707 pazienti, 20,5%), ipertensione (111, 3,2%), altre malattie cardiovascolari (92, 2,7%), diabete (72, 2,1%) e cancro (72, 2,1 %). Le terapie concomitanti più frequentemente osservate sono state: DMARD sintetici convenzionali (2.528 pazienti, 73,3%), glucocorticoidi (2.451, 71,1%) e FANS (2.268, 65,8%). La distribuzione di bDMARD all'ingresso nella coorte era: etanercept (1.328 pazienti, 38,5%), adalimumab (1.104, 32,0%), infliximab (299, 8,7%), golimumab (253, 7,3%), abatacept (177, 5,1%), certolizumab (156, 4,5%), tocilizumab (132, 3,8%) (**Tabella 4**).

Tabella 4
Descrizione dei pazienti nella coorte in studio

| Pazienti | Distribuzione |
|---------------------------------------|----------------------|
| Totale, n (%) | 3449 (100) |
| Genere, n (%) | |
| Donne | 2316 (67,1) |
| Età, media (DS) | 53,6 (16,7) |
| Classi, n (%) | |
| 0-20 | 164 (4,8) |
| 21-40 | 514 (14,9) |
| 41-50 | 648 (18,8) |
| 51-60 | 829 (24,0) |
| 61-70 | 745 (21,6) |
| 71-80 | 474 (13,7) |
| 81-100 | 75 (2,2) |
| Livello di istruzione, n (%) | |
| Nessuno* | 31 (0,9) |
| Nessuno o scuola primaria | 389 (11,3) |
| Secondo livello | 576 (16,7) |
| Terzo livello | 420 (12,2) |
| Laurea | 107 (3,1) |
| Dottorato | 9 (0,3) |
| Non disponibile | 1917 (55,6) |
| Censoring, n (%) | |
| Gravidanza | 38 (1,1) |
| Cancro | 70 (2,0) |
| Decesso | 82 (2,4) |
| Comorbidità, n (%) | |
| Malattia polmonare | 64 (1,9) |
| Infarto miocardico | 10 (0,3) |
| Ictus | 24 (0,7) |
| Ipertensione | 111 (3,2) |
| Altre complicanze cardiovascolari | 92 (2,7) |
| Diabete | 72 (2,1) |
| Fratture | 33 (1,0) |
| Depressione | 13 (0,4) |
| Ulcera gastrointestinale | 0 (0,0) |
| Altre complicanze gastrointestinali | 15 (0,4) |
| Sjögren's syndrome | 19 (0,6) |
| Noduli reumatologici | 2 (0,1) |
| Miopatie | 2 (0,1) |
| Polineuropatie | 2 (0,1) |
| Cancro | 72 (2,1) |
| Altre patologie immuno-mediate | 707 (20,5) |
| Terapie concomitanti, n (%) | |
| Glucocorticoidi sistemici | 2451 (71,1) |
| Farmaci antinfiammatori non steroidei | 2268 (65,8) |
| Opioidi analgesici | 970 (28,1) |
| DMARD sintetici convenzionali | 2528 (73,3) |
| bDMARD indice, n (%) | |
| Abatacept | 177 (5,1) |
| Etanercept | 1328 (38,5) |
| Infliximab | 299 (8,7) |
| Adalimumab | 1104 (32,0) |
| Certolizumab pegol | 156 (4,5) |
| Golimumab | 253 (7,3) |
| Tocilizumab | 132 (3,8) |

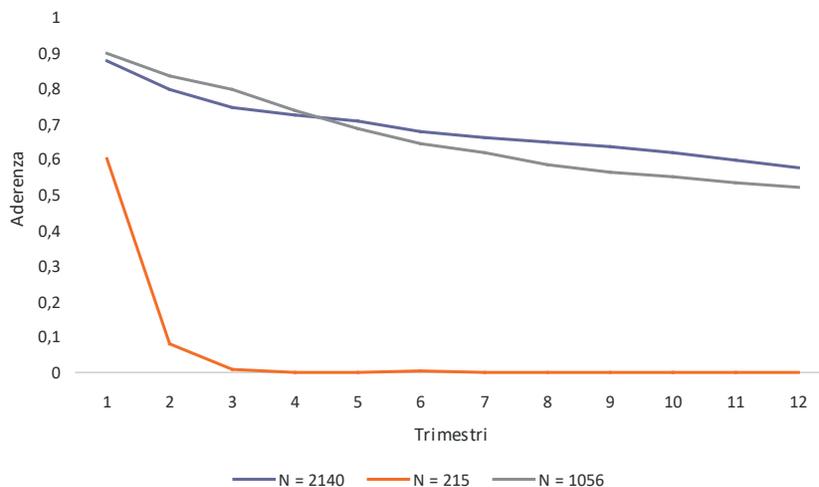
DMARD: farmaci modificanti la malattia reumatologica; DS: deviazione standard.

* Età < 10 anni.

Traiettorie di aderenza

Sono state identificate tre diverse traiettorie di aderenza ai bDMARD (Figura 3), classificate come traiettoria di aderenza alta, medio-alta, e bassa. Questo è stato il numero ottimale di clusters, proposto dagli indici inclusi nel pacchetto NbClust in R.

Figura 3
Traiettorie di aderenza ai bDMARDs in pazienti con artrite reumatoide nei database amministrativi toscani



All'interno della coorte di 3.449 pazienti, 38 pazienti non sono stati inclusi nell'analisi delle traiettorie perché avevano meno di tre valori di aderenza consecutivi disponibili nel periodo di follow up. Su 3.411 pazienti, 2.140 (62,7%) hanno mostrato un comportamento di aderenza alta, con una percentuale media di aderenza al termine del periodo di follow-up superiore al 50%. La traiettoria di bassa aderenza comprendeva 215 (6,3%) pazienti ed è stata caratterizzata dalla sospensione del trattamento dopo 9 mesi dall'ingresso nella coorte. La traiettoria di aderenza medio-alta includeva 1.056 (31,0%) pazienti, che hanno avuto un'aderenza media al termine del periodo di osservazione di poco inferiore a quella raggiunta dai pazienti della traiettoria ad alta aderenza.

Potenziali predittori

Le caratteristiche dei pazienti inclusi nelle tre traiettorie di aderenza sono state descritte in Figura 4 e in Tabella 5. È stata osservata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'età all'ingresso nella coorte tra le traiettorie. In particolare, i pazienti inclusi nella traiettoria di aderenza alta erano più giovani rispetto

ai pazienti delle altre due traiettorie. Tra le comorbidità, le malattie gastrointestinali diverse dall'ulcera erano significativamente più frequenti nei pazienti compresi nella traiettoria di aderenza bassa. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata nelle terapie concomitanti, fatta eccezione per i DMARDs sintetici convenzionali distribuiti maggiormente nella traiettoria di aderenza medio-alta (796 utilizzatori, 75,5%; $p=0,001$).

Per quanto riguarda il bDMARD indice non si apprezzano grandi differenze nella distribuzione tra le tre traiettorie (**Figura 4**). Si osserva che abatacept si distribuisce meno nella traiettoria medio-alta (3,1%) e certolizumab in quella bassa (1.4%). Etanercept, adalimumab, infliximab e golimumab si distribuiscono invece in una percentuale simile tra le tre traiettorie.

Figura 4
Distribuzione percentuale dei bDMARDs indice nelle tre traiettorie

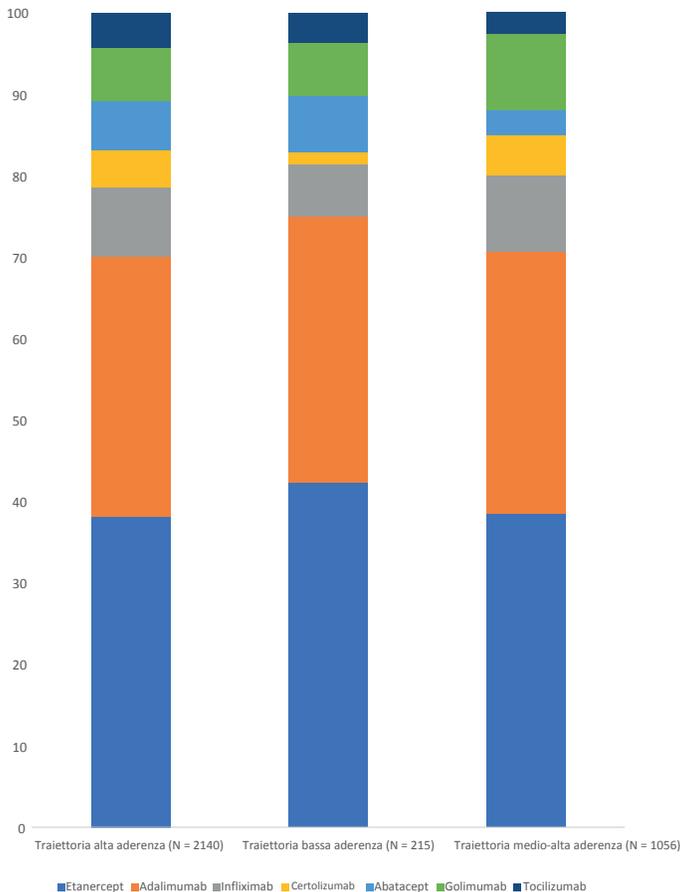


Tabella 5

Descrizione dei determinanti delle traiettorie di aderenza ai bDMARDs (potenziali predittori)

| | Traiettorie | | | p-value |
|---------------------------------------|---------------|----------------|---------------------|---------|
| | Aderenza alta | Aderenza bassa | Aderenza medio-alta | |
| Pazienti, n (%) | 2140 (62,7) | 215 (6,3) | 1056 (31,0) | |
| Genere, n (%) | | | | 0,21 |
| Donna | 1431 (66,9) | 156 (72,6) | 702 (66,5) | |
| Età, media (DS) | 52,9 (17,0) | 57,6 (15,8) | 54,2 (15,9) | <0,001 |
| Classi, n (%) | | | | 0,002 |
| 0-20 | 112 (5,3) | 8 (3,9) | 43 (4,2) | |
| 21-40 | 347 (16,6) | 18 (8,7) | 141 (13,6) | |
| 41-65 | 1163 (55,5) | 115 (55,6) | 602 (58,3) | |
| ≥66 | 473 (22,6) | 66 (31,9) | 247 (23,9) | |
| Livello di istruzione, n (%) | | | | 0,64 |
| Nessuno | 20 (0,9) | 1 (0,5) | 9 (0,9) | |
| Nessuno o scuola primaria | 245 (11,4) | 31 (14,4) | 106 (10,0) | |
| Livello secondario | 365 (17,1) | 34 (15,8) | 171 (16,2) | |
| Livello terziario | 264 (12,3) | 20 (9,3) | 130 (12,3) | |
| Laurea | 61 (2,9) | 8 (3,7) | 36 (3,4) | |
| Dottorato | 4 (0,2) | 0 (0,0) | 5 (0,5) | |
| Non disponibile | 1181 (55,2) | 121 (56,3) | 599 (56,7) | |
| Comorbidità, n (%) | | | | |
| Malattia polmonare | 36 (1,7) | 6 (2,8) | 19 (1,8) | 0,51 |
| Infarto miocardico | 5 (0,2) | 0 (0,0) | 4 (0,4) | 0,56 |
| Altre complicanze cardiovascolari | 48 (2,2) | 7 (3,3) | 33 (3,1) | 0,27 |
| Ictus | 12 (0,6) | 0 (0,0) | 12 (1,1) | 0,08 |
| Ipertensione | 64 (3,0) | 8 (3,7) | 35 (3,3) | 0,78 |
| Diabete | 46 (2,1) | 3 (1,4) | 21 (2,0) | 0,75 |
| Fratture | 23 (1,1) | 1 (0,5) | 6 (0,6) | 0,28 |
| Depressione | 8 (0,4) | 0 (0,0) | 5 (0,5) | 0,59 |
| Ulcera gastrointestinale | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NC |
| Altre patologie gastrointestinali | 8 (0,4) | 6 (2,8) | 1 (0,1) | <0,001 |
| Sjögren's syndrome | 10 (0,5) | 1 (0,5) | 8 (0,8) | 0,57 |
| Noduli reumatologici | 1 (0,0) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0,04 |
| Miopatie | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,2) | 0,11 |
| Polineuropatie | 1 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0,81 |
| Altre patologie immuno mediate | 436 (20,4) | 35 (16,3) | 232 (22,0) | 0,16 |
| Cancro | 39 (1,8) | 9 (4,2) | 21 (2,0) | 0,06 |
| Terapie concomitanti, n (%) | | | | |
| Glucocorticoidi | 1523 (71,2) | 148 (68,8) | 751 (71,1) | 0,77 |
| Farmaci antinfiammatori non steroidei | 1394 (65,1) | 140 (65,1) | 713 (67,5) | 0,40 |
| Analgesici oppioidi | 586 (27,4) | 65 (30,2) | 306 (29,0) | 0,49 |
| DMARDs sintetici convenzionali | 1567 (73,2) | 135 (62,8) | 796 (75,4) | 0,001 |

DMARD: farmaci modificanti la malattia reumatologica; n: numero; NC: non calcolabile; DS: deviazione standard.

* Età <10 anni.

RISPOSTA

In questo studio condotto sui database amministrativi sanitari regionali che ha incluso pazienti toscani affetti da AR nuovi utilizzatori di bDMARDs tra il 2010 e il 2015 sono state identificate tre traiettorie di aderenza ai bDMARDs: bassa, medio-alta

e alta. La maggior parte dei pazienti analizzati appartiene alle traiettorie di aderenza alta e medio-alta. L'altra traiettoria (bassa aderenza) è caratterizzata dalla sospensione del trattamento dopo 9 mesi. Il motivo della sospensione del trattamento potrebbe essere legato a ragioni di sicurezza o di remissione di malattia. Studi successivi andranno ad approfondire questi aspetti.

In conclusione, le terapie concomitanti e l'età al basale possono essere designati come possibili fattori predittivi della traiettoria di aderenza.

Riferimenti bibliografici

1. Hudson M, Tascilar K, Suissa S. Comparative effectiveness research with administrative health data in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(6):358-366. doi:10.1038/nrrheum.2016.34
2. Bernatsky S, Lix L, O'Donnell S, Lacaille D. Consensus statements for the use of administrative health data in rheumatic disease research and surveillance. *J Rheumatol.* 2013;40(1):66-73. doi:10.3899/jrheum.120835
3. Widdifield J, Labrecque J, Lix L, et al. Systematic review and critical appraisal of validation studies to identify rheumatic diseases in health administrative databases. *Arthritis Care Res.* 2013;65(9):1490-1503. doi:10.1002/acr.21993
4. Wang S V., Schneeweiss S, Berger ML, et al. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Value Heal.* 2017;20(8):1009-1022. doi:10.1016/j.jval.2017.08.3018
5. the PATHFINDER study_EUPAS29263. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=37113>. Accessed October 23, 2020.
6. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 2018;**320**:1360. doi:10.1001/jama.2018.13103
7. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A synopsis. *Am J Manag Care* 2014;**20**.
8. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int* 2014;**34**:659-64. doi:10.1007/s00296-014-2974-6
9. Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;**6**. doi:10.1038/s41413-018-0016-9
10. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;**27**:864-72. doi:10.1002/art.1780270805
11. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;**107**:1303-7. doi:10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2

12. Listing J, Kekow J, Manger B, *et al.* Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF inhibitors and rituximab. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204021
13. Leffondré K, Abrahamowicz M, Regeasse A, *et al.* Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. *J Clin Epidemiol* 2004;**57**:1049–62. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.02.012
14. Sylvestre MP, McCusker J, Cole M, *et al.* Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population. *Int Psychogeriatrics* 2006;**18**:667–80. doi:10.1017/S1041610206003334

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE UTILIZZATORI DI JAK INIBITORI IN TOSCANA CON RIFERIMENTO ALL'ACCESSO AI SERVIZI SANITARI E AI COSTI ASSOCIATI: LO STUDIO LEONARDO

Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte, Irma Convertino, Sara Ferraro, Emiliano Cappello, Giulia Valdiserra, Corrado Blandizzi - Università di Pisa

Marco Tuccori - Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

Valentina Lorenzoni, Giuseppe Turchetti - Scuola superiore Sant'Anna Pisa

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

DOMANDE

Riguardo alle caratteristiche di chi ha cominciato a usare i JAK inibitori in Toscana: qual è la stata loro storia farmacologica nel trattamento dell'artrite reumatoide? Quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato negli anni precedenti? Con quali costi?

Riguardo ai primi sei mesi di utilizzo di questi farmaci: quali risorse del sistema sanitario hanno impiegato i nuovi utilizzatori nei primi sei mesi di utilizzo? Con quali costi?

CONTESTO DELLE DOMANDE

L'artrite reumatoide (RA) è una malattia infiammatoria immuno-mediata (IMID) caratterizzata da erosione articolare progressiva e danno articolare, che porta alla perdita di funzionalità e comorbidità. La sua eziologia è ancora oggetto di indagine, ma la fisiopatologia è legata a difetti dei principali geni del complesso di istocompatibilità di classe II. Le citochine svolgono un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'AR e di altri IMID [1]. Alcune di queste citochine, come IL-1, TNF e IL-6, sono state impiegate come bersagli farmacologici con variabili gradi di successo terapeutico. In particolare, mentre il targeting dell'IL-1 produce piccoli miglioramenti nell'AR, i farmaci anti-TNF e anti-IL-6 sono associati a una buona risposta clinica e alla remissione della malattia.

In particolare, le citochine inducono percorsi di trascrizione attraverso l'attivazione di recettori di membrana e trasduttori di segnale, rendendo queste proteine a valle bersagli ideali per ottenere il blocco terapeutico dei processi infiammatori [2]. Gran parte di queste citochine si legano ai recettori di tipo I / II ed esercitano le loro azioni attraverso la via di trasduzione della Janus chinasi (JAK), che poi regola la trascrizione genica attraverso l'attivazione di trasduttori di segnale e attivatori di fattori nucleari

di trascrizione (STAT). Le JAK comprendono un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia delle tirosin chinasi e sono costituiti da quattro diversi sottotipi (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2). I segnali JAK possono indurre l'attivazione a valle di sette fattori STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6) [3,4]. Ciascuna citochina lega specifici recettori di tipo I o II e attiva specifici percorsi JAK [4].

L'evidenza che il blocco dei recettori IL-6 modula la segnalazione JAK-STAT ha aperto la strada allo sviluppo degli inibitori JAK di prima generazione (JAKi), designati come farmaci antireumatici mirati sintetici che modificano la malattia (tsDMARDs), che hanno dimostrato una buona efficacia nel trattamento dell'AR.

In Italia sono attualmente in commercio due JAKi approvate per il trattamento dell'AR da moderata a grave: tofacitinib e baricitinib.

Tofacitinib è entrato in commercio in Italia da ottobre 2018. È un inibitore non selettivo dei membri della famiglia JAK (pan-JAKi), con una moderata affinità preferenziale per JAK3 e JAK1 [5]. Tofacitinib è stato approvato per la prima volta dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 2012 per i pazienti affetti da AR, mentre l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per tofacitinib per il trattamento di adulti con AR nel marzo 2017. Nei pazienti che assumevano tofacitinib sono stati osservati eventi di tromboembolia venosa grave, inclusa embolia polmonare, alcuni dei quali fatali, e trombosi venosa profonda. Nel febbraio 2019, la FDA ha annunciato, attraverso una comunicazione sulla sicurezza dei farmaci, che un rischio di coaguli di sangue nei polmoni e morte con il regime di dose da 10 mg di tofacitinib nei pazienti con AR è emerso in uno studio clinico sulla sicurezza post-marketing commissionato dalla FDA [6-8].

Baricitinib, disponibile in Italia dai primi mesi del 2018, è un farmaco approvato per l'uso nell'Unione Europea e negli Stati Uniti per il trattamento dell'AR. Questo farmaco agisce mediante un blocco preferenziale di JAK1 e JAK2. È indicato per il trattamento dell'AR da moderata a grave in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o che sono intolleranti a uno o più DMARD [9]. Le reazioni avverse più comunemente riportate, che si sono verificate in $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con baricitinib in monoterapia o in associazione con csDMARD, sono state aumento del colesterolo LDL (33,6%), infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7%) e nausea (2,8%). Le infezioni segnalate con il trattamento con baricitinib includevano l'herpes zoster. Le preoccupazioni sulla tossicità di baricitinib ne hanno rallentato l'uso negli Stati Uniti [10].

Nel 2020, le linee guida EULAR hanno raccomandato l'introduzione di tsDMARD come approccio farmacologico di seconda linea alla gestione dell'AR, insieme ai farmaci anti-TNF, inclusi nella classe dei DMARD biologici (bDMARD). Secondo le linee guida EULAR, la terapia di prima linea nei pazienti con AR include "MTX più glucocorticoidi (GC) e stratificazione in base ai fattori di rischio in caso di risposta insufficiente a questa terapia entro 3-6 mesi. Con fattori prognostici sfavorevoli, come presenza di autoanticorpi, elevata attività della malattia, erosioni precoci o fallimento di due DMARD sintetici convenzionali (csDMARD), qualsiasi DMARD biologico (bDMARD) o JAKi dovrebbe essere aggiunto a csDMARD". È preferibile la combinazione di bDMARD e tsDMARD con csDMARD; tuttavia, ogniqualvolta i csDMARD sono controindicati, la combinazione di inibitori di IL-6 e tsDMARD ha alcuni vantaggi rispetto ad altri bDMARD. "Se un bDMARD o tsDMARD fallisce, si dovrebbe prendere in considerazione il trattamento con un altro bDMARD o tsDMARD; se una terapia con un inibitore del TNF ha fallito, i pazienti possono ricevere un agente con un'altra modalità di azione o un secondo inibitore del TNF. Se un paziente è in remissione persistente dopo aver ridotto i GC, si può considerare di ridurre gradualmente i bDMARD o gli tsDMARD, soprattutto se questo trattamento è combinato con un csDMARD. Se un paziente è in remissione persistente, si potrebbe prendere in considerazione una riduzione graduale di csDMARD" [11].

Questo studio è stato finanziato da *Galapagos Biopharma Italy SpA* ed è stato eseguito nel rispetto del codice di condotta di ENCePP. Il protocollo dello studio e il suo rapporto finale completo sono pubblicati sullo EU PAS Register dell'EMA e sono liberamente accessibili (<http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=37637>).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo identificato e descritto nuovi utenti di JAKi in Toscana dal 2018 (anno di approvazione del primo JAKi nel trattamento dell'AR da grave a moderata) al 2019. In particolare, abbiamo descritto per questi pazienti l'utilizzo di risorse nelle strutture del Sistema Sanitario Regionale (RHS) sia prima e dopo l'inizio del trattamento, fornendo anche una valutazione dell'impatto economico associato all'uso delle risorse, considerando la prospettiva del sistema sanitario regionale (considerando quindi nell'analisi solo i costi diretti sanitari associati alla gestione della malattia).

L'analisi è stata effettuata sulla base dei dati raccolti nei database sanitari amministrativi della Toscana. In particolare, il database dello studio è stato ottenuto collegando i record di 4 diversi database amministrativi da ciascuno dei quali sono state estratte le variabili rilevanti per l'analisi: dimissione ospedaliera (SDO) (causa del

ricovero [codice ICD-9], data del ricovero e dimissione, costo del ricovero), ricovero in pronto soccorso (DE) (causa Ammissione ED [codice ICD-9], data di ammissione e dimissione ED), di dispensazione di farmaci (farmaci [codici ATC], sesso, data di nascita, date di dispensazione di farmaci, dosi di farmaci, costi dei farmaci) e visite specialistiche (visite reumatologiche, data delle visite reumatologiche, costo delle visite) [12]. I dati sono stati collegati tra database utilizzando il codice paziente univoco anonimo regionale.

Per rispondere alle domande di ricerca, abbiamo creato due diverse coorti di studio, come descritto in dettaglio di seguito.

Per la **prima domanda**, i pazienti sono stati identificati dalla prima dispensazione di un JAKi dal 1° gennaio 2018 al 31 dicembre 2019, definita come data di ingresso nella coorte. Sono stati esclusi i pazienti con meno di 10 anni di record prima della data di ingresso nella coorte, storia di cancro o uso di farmaci antitumorali nel periodo di riferimento, nonché quelli di età ≤ 18 anni alla data indice.

Abbiamo calcolato il numero di pazienti che hanno ricevuto un primo JAKi nel periodo di studio (sia complessivamente che stratificato per anno, età, sesso e per il primo JAKi). Poiché in Italia i JAKi attualmente disponibili hanno la sola indicazione di AR da moderata a grave, abbiamo ipotizzato che tutti gli utilizzatori di JAKi fossero pazienti con AR, sebbene non si potesse escludere un uso off-label. Abbiamo calcolato il numero di pazienti con una storia di dispensazione di DMARD prima dell'ingresso nella coorte, il numero di dispensazioni, sia complessive che categorizzate (0, 1-3, 4-9, ≥ 10), il numero medio e mediano di dispensazioni per paziente e di ogni DMARD prima dell'ingresso nella coorte. Abbiamo calcolato anche il tempo medio dalla prima dispensazione DMARD in assoluto all'ingresso nella coorte. Sulla base del tempo intercorso dal primo DMARD all'ingresso nella coorte, i pazienti sono stati quindi classificati in cinque gruppi (<1 anno; $1 \leq$ anni <2 ; $2 \leq$ anni <3 ; $3 \leq$ anni <5 ; $5 \leq$ anni ≤ 10). Sono stati stimati anche il tempo medio e la categoria temporale, considerando il tempo dal primo bDMARD in assoluto all'ingresso nella coorte. L'osservazione del paziente è stata censurata alla fine del periodo di studio, perdita al follow-up o morte, a seconda di quale si verificasse per prima.

Abbiamo stimato i costi sanitari diretti per gli utilizzatori di JAKi nel periodo di cinque anni prima dell'ingresso nella coorte, valutando i costi per ogni anno nel periodo di osservazione. Sono stati valutati sia i costi sanitari diretti totali che i costi associati alle diverse voci incluse nella presente analisi: DMARD dispensati, ricoveri, visite

specialistiche, accessi al pronto soccorso (PS). I costi sono stati espressi sia come costo medio per paziente/anno, sia in termini di costi sanitari diretti complessivi sostenuti dal sistema sanitario regionale considerando dimensione della coorte di studio per valutare l'impatto sul budget sanitario regionale. Il costo medio per paziente/anno è stato stimato anche per valutare i costi medi nella popolazione target.

Sulla base dei criteri di selezione esplicitati, abbiamo identificato 363 nuovi utilizzatori di JAKi nel periodo dal 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2019. La **Tabella 1** riassume le principali caratteristiche della coorte, sia complessive che stratificate per i due anni di ingresso nella coorte. L'età media e mediana dei pazienti era di circa 60 anni, con le pazienti di sesso femminile che rappresentavano la maggior parte degli utenti (circa l'80%). Questa proporzione è in linea con quella prevista nella letteratura medica per l'AR, una malattia per la quale il rapporto donne/uomini è stimato intorno a 3-4: 1. Abbiamo riscontrato un numero maggiore di utilizzatori di baricitinib, a causa della sua precedente approvazione rispetto a tofacitinib (per tofacitinib c'era solo 1 nuovo utilizzatore nel 2018 in questo dataset).

Tabella 1
Caratteristiche degli utilizzatori di JAKi

| | Totale | 2018 | 2019 |
|------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| JAKi nuovi utilizzatori n | 363 | 90 | 273 |
| Femmine n (%) | 293 (80,7) | 73 (81,1) | 220 (80,6) |
| Tofacitinib n (%) | 78 (21,5) | 1 (1,1) | 77 (28,2) |
| Baricitinib n (%) | 285 (78,5) | 89 (98,9) | 196 (71,8) |
| Età anni (media \pm DS) | 61,5 (13,6) | 60,3 (11,9) | 61,9 (14,1) |
| Età anni (mediana \pm IQR) | 63 (52,5 - 71,5) | 60 (52,3 - 69,8) | 64 (53 - 73) |

Quando è stata esaminata la storia d'uso di DMARD in questi pazienti (**Tabella 2**), sono stati rilevati 29 nuovi utilizzatori di JAKi (8%) che non avevano alcuna prescrizione di DMARD.

Non possiamo escludere che alcuni di questi pazienti abbiano utilizzato il JAKi come trattamento di prima linea, ma devono essere prese in considerazione altre spiegazioni, come il precedente acquisto privato di DMARD (non acquisito dal flusso di dati sanitario amministrativo regionale) o precedenti dispensazioni di DMARD in altre regioni.

Tra gli utenti DMARD, il 79% aveva un record di fornitura di csDMARD, con idrossiclorochina (44%), metotressato (42%) e leflunomide (33%) come i più

frequenti. Quando si considerano i pazienti con una storia di uso di anti-TNF (60%), il più frequentemente fornito è stato etanercept (registrato nella storia del 40% degli utilizzatori di JAKi), seguito da adalimumab (registrato nella storia del 27% degli utilizzatori di JAKi). Il bDMARD non anti-TNF fornito più di frequente è stato abatacept (registrato nella storia del 30% degli utilizzatori di JAKi).

Il tempo medio dall'inizio del trattamento della malattia all'uso di JAKi è di 7,2 anni. È importante notare che la maggior parte degli utilizzatori di JAKi (73%) ha una storia di utilizzo di qualsiasi DMARD che inizia nel periodo compreso tra 5 e 10 anni prima.

Tabella 2
Storia di utilizzo di DMARD nei nuovi utilizzatori di JAKi (n = 363)

| DMARDs | Patients n (%) |
|------------------------------|----------------|
| Nessun utilizzo | 29 (8,0) |
| Qualsiasi utilizzo | 334 (92,0) |
| csDMARDs | 287 (79,1) |
| Metotrexato (L01BA01) | 152 (41,9) |
| Leflunomide (L04AA13) | 121 (33,3) |
| Azatioprina (L04AX01) | 10 (2,8) |
| Ciclosporina (L04AD01) | 15 (4,1) |
| Idrossiclorochina (P01BA02) | 161 (44,4) |
| Minociclina (A01AB23) | 0 (0,0) |
| Micofenolato (L04AA06) | 2 (0,6) |
| Sulfasalazina (A07EC01) | 39 (10,7) |
| anti-TNF bDMARDs | 217 (59,8) |
| Adalimumab (L04AB04) | 97 (26,7) |
| Certolizumab pegol (L04AB05) | 60 (16,5) |
| Etanercept (L04AB01) | 147 (40,5) |
| Golimumab (L04AB06) | 42 (11,6) |
| Infliximab (L04AB02) | 28 (7,7) |
| non anti-TNF bDMARDs | 152 (41,9) |
| Abatacept (L04AA24) | 110 (30,3) |
| Rituximab (L01XC02) | 34 (9,4) |
| Tocilizumab (L04AC07) | 74 (20,4) |
| Sarilumab (L04AC14) | 0 (0,0) |

La **Tabella 3** dettaglia il numero di accessi in PS, ricoveri e visite specialistiche per ciascuno dei 5 anni prima dell'ingresso nella coorte considerati nella presente analisi. La tabella evidenzia un leggero aumento del numero complessivo sia di accessi in

PS sia di ricoveri prossimi all'ingresso nella coorte, mentre il numero totale di visite reumatologiche è leggermente aumentato progressivamente dal 5° anno al 2° anno prima dell'ingresso nella coorte.

I costi sanitari diretti complessivi associati ai 363 pazienti inclusi nella coorte di studio hanno evidenziato un lieve aumento passando da 1.569.855 euro nel 5° anno prima dell'ingresso nella coorte a 1.909.106 euro nel 2° anno prima dell'ingresso nella coorte (**Tabella 4**).

Tabella 3

Numero di accessi in PS, ricoveri, e visite reumatologiche negli anni precedenti la prima prescrizione di JAKi

| | Nel primo anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel secondo anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel terzo anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel quarto anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel quinto anno che precede l'ingresso nella coorte |
|--------------------------|--|--|--|---|---|
| Accessi in PS (n) | 205 | 225 | 163 | 166 | 170 |
| Ricoveri (n) | 113 | 111 | 98 | 84 | 84 |
| Visita reumatologica (n) | 431 | 522 | 496 | 420 | 370 |

Tabella 4

Costi (in euro) negli anni precedenti l'inizio del trattamento con JAKi

| | Nel primo anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel secondo anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel terzo anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel quarto anno che precede l'ingresso nella coorte | Nel quinto anno che precede l'ingresso nella coorte |
|--|--|--|--|---|---|
| Costo totale | 1.691.856 | 1.909.106 | 1.768.659 | 1.639.472 | 1.569.855 |
| Farmaci | 1.147.654 | 1.438.147 | 1.376.923 | 1.283.628 | 1.273.034 |
| Accesso a PS | 15.428 | 10.879 | 14.483 | 18.324 | 17.874 |
| Ricoveri | 521.431 | 450.207 | 368.797 | 329.850 | 271.317 |
| Visite reumatologiche | 7.344 | 9.873 | 8.455 | 7.670 | 7.630 |
| Costo medio (min;max) per paziente/anno | 4.660,8 (0; 97.296,6) | 5.259,2 (0; 41.629,8) | 4.872,3 (0; 52.039,5) | 4.516,5 (0; 30.511,9) | 4.324,7 (0; 24.265,4) |
| Farmaci | 3.161,6 (0; 15.574,2) | 3.961,8 (0; 19.892,2) | 3.793,2 (0; 19.795) | 3.536,2 (0; 17.745,4) | 3.507,0 (0; 19.474,4) |
| Accesso a PS | 42,5 (0; 1.072) | 30,0 (0; 1.121) | 39,9 (0; 872,4) | 50,5 (0; 1.468) | 49,2 (0; 2.849) |
| Ricoveri | 1.436,5 (0; 93.050) | 1.240,2 (0; 39.399) | 1.016 (0; 34.677) | 908,7 (0; 26.676) | 747,4 (0; 20.507) |
| Visite reumatologiche | 20,2 (0; 193) | 27,2 (0; 601) | 23,3 (0; 476) | 21,1 (0; 476) | 21 (0; 476) |

Il modesto aumento dei costi complessivi è stato dovuto essenzialmente da un significativo aumento dei costi relativi ai ricoveri che sono quasi raddoppiati negli anni, mentre i costi complessivi legati all'uso di altre risorse non hanno subito variazioni significative negli anni.

Le differenze evidenziate per l'impatto economico complessivo determinato dai pazienti inclusi nella coorte si sono tradotte in un lieve aumento del costo diretto sanitario medio per paziente/ anno dal 5° al 2° anno precedente l'ingresso di coorte: 4.324,7 euro per paziente/anno e 5.259,2 euro per paziente/anno rispettivamente. Come evidenziato in precedenza, l'incremento è determinato da un significativo aumento dei costi legati ai ricoveri. Poiché il numero di accessi alle risorse è rimasto tendenzialmente stabile nel tempo, l'aumento dei costi medi, e in particolare di quelli associati ai ricoveri, dipende probabilmente da un aumento della gravità delle complicazioni che richiedono l'utilizzo delle risorse. A nostro avviso, l'andamento dei costi e dell'utilizzo delle risorse nel tempo riflette probabilmente un deterioramento delle condizioni generali dei pazienti.

Per la **seconda domanda**, i pazienti sono stati identificati dalla prima dispensazione di un JAKi dal 1° gennaio 2018 al 30 giugno 2019. L'ingresso di coorte è stato definito dalla prima prescrizione di JAKi. Sono stati inclusi solo i pazienti con almeno sei mesi di osservazione dopo l'ingresso nella coorte. Sono stati esclusi i pazienti con meno di 10 anni di record nel periodo precedente l'ingresso nella coorte, storia di cancro o uso di farmaci antitumorali nel periodo di riferimento, nonché quelli di età ≤ 18 anni alla data indice.

Abbiamo calcolato il numero di accessi al pronto soccorso (PS) per qualsiasi causa, i ricoveri per qualsiasi causa e il numero di visite reumatologiche durante i 6 mesi di follow-up (sia complessivi che stratificati per farmaco). Abbiamo quindi calcolato il numero di pazienti con almeno un accesso al PS per qualsiasi causa, il ricovero per qualsiasi causa e il numero di visite reumatologiche. Nei pazienti con almeno un accesso al PS durante il follow-up, abbiamo stimato il tempo medio per il primo accesso al PS (complessivo e stratificato per farmaco e sesso). Abbiamo calcolato lo stesso risultato per ricoveri e visite reumatologiche. Infine, abbiamo descritto le cause segnalate più frequentemente per l'accesso in PS e il ricovero (prima causa riportata nei registri delle dimissioni). L'osservazione del paziente è stata censurata alla fine del periodo di studio, perdita al follow-up o morte, a seconda di quale si verificasse per prima.

Abbiamo stimato i costi sanitari diretti della popolazione di utenti di JAKi fino al sesto mese dopo la prima dispensazione. Come per la prima domanda, sono stati valutati sia i costi diretti sanitari totali sia i costi associati alle diverse voci di costo incluse nella presente analisi (cioè costi associati al DMARD dispensato, ricoveri, visite specialistiche). Inoltre, in analogia con quanto fatto per rispondere alla prima domanda, sono stati presentati i costi sanitari diretti sostenuti dal sistema sanitario regionale tenendo conto delle dimensioni della coorte di studio per valutare l'impatto sul budget sanitario regionale e i costi medi per paziente nel periodo di sei mesi. Ipotizzando un'uguale distribuzione dei costi su un anno, è stata fornita anche la stima dei costi complessivi e del costo medio per paziente/anno.

Abbiamo identificato 221 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione nel periodo compreso tra 1° gennaio 2018 e 30 giugno 2019. La **Tabella 5** riassume le principali caratteristiche della coorte finale, sia complessive che stratificate per i due anni di ingresso nella coorte.

Tabella 5
Caratteristiche degli utilizzatori di JAKi

| | Totale | 2018 | 2019 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Nuovi utilizzatori di JAKi | 220 | 89 | 131 |
| Femmine n (%) | 179 (81,4) | 73 (82,0) | 106 (80,9) |
| Maschi n (%) | 41 (18,6) | 16 (18,0) | 25 (19,1) |
| Tofacitinib n | 42 | 1 | 41 |
| Baricitinib n | 178 | 88 | 90 |
| Età, media (DS) | 61,3 (13,0) | 60,1 (11,8) | 62,0 (13,7) |
| Età, mediana (IQR) | 62,0 (53,0 - 71,0) | 60,0 (52,0 - 69,0) | 63,0 (54,5 - 71,0) |

L'età media e mediana dei pazienti era di circa 60 anni, con le pazienti di sesso femminile che rappresentavano la maggior parte degli utenti (circa l'80%). Abbiamo riscontrato un numero maggiore di utilizzatori di baricitinib, a causa della sua precedente approvazione rispetto a tofacitinib (per tofacitinib è presente solo 1 nuovo utente nel 2018).

Durante i primi 6 mesi di utilizzo, gli utenti JAKi hanno registrato 109 accessi al PS, 39 ricoveri e 64 visite reumatologiche (**Tabella 6**). Tutte le visite reumatologiche sono state registrate in pazienti che ricevevano baricitinib (n = 38). Non sono state registrate visite reumatologiche per tofacitinib nei primi 6 mesi di utilizzo del farmaco.

Tabella 6**Numero di accessi al PS, ricoveri and visite reumatologiche nei primi sei mesi di follow-up per i nuovi utilizzatori di JAKi**

| | Totale (n) | Baricitinib (n) | Tofacitinib (n) |
|---------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|
| Utilizzatori | 220 | 178 | 42 |
| Accessi al PS (n) | 109 | 68 | 41 |
| Ricoveri (n) | 39 | 28 | 11 |
| Visite reumatologiche (n) | 64 | 64 | 0 |

Il tempo medio per il primo accesso in PS in pazienti con almeno 1 ricovero in PS (n = 54) è stato di 73 giorni (**Tabella 7**). Gli accessi a PS sono stati più frequenti nei pazienti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile (34% vs 22%) e in baricitinib rispetto a tofacitinib (26% vs 19%). Il tempo medio per l'accesso al PS è stato più breve nei pazienti di sesso maschile rispetto alle pazienti di sesso femminile, mentre è stato simile nelle utilizzatrici di baricitinib rispetto a quelle di tofacitinib. Analogamente all'accesso al PS, il ricovero ospedaliero era più frequente nei pazienti maschi. Il tempo medio per il primo ricovero (n = 28) è stato di 89,6 giorni ed è stato più lungo nelle pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi. Mentre la frequenza di ospedalizzazione era quasi la stessa nelle utilizzatrici di baricitinib e tofacitinib, il tempo medio per il primo ricovero è stato più breve nelle utilizzatrici di baricitinib rispetto a quelle di tofacitinib.

Tabella 7**Numero di pazienti con almeno un accesso in PS, un ricovero o una visita reumatologica e tempo al primo accesso al PS, al primo ricovero e alla prima visita reumatologica (follow-up 6 mesi)**

| | Totale (n = 220) | Femmine (n = 179) | Maschi (n = 41) | Baricitinib (n = 178) | Tofacitinib (n = 42) |
|--|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Pazienti con almeno un accesso in PS (%) | 54 (25) | 40 (22) | 14 (34) | 46 (26) | 8 (19) |
| Tempo al primo accesso in PS, giorni (media ± DS) | 73,5 (54,1) | 77,8 (51,6) | 61,2 (61,1) | 73,2 (52,9) | 75,1 (64,2) |
| Pazienti con almeno un ricovero n (%) | 28 (13) | 19 (11) | 9 (21) | 22 (12) | 6 (14) |
| Tempo al primo ricovero, giorni (media ± DS) | 89,6 (54,8) | 92,9 (56,5) | 82,6 (53,5) | 86,6 (54,7) | 100,3 (59,0) |
| Pazienti con almeno una visita reumatologica n (%) | 38 (17) | 30 (17) | 8 (19) | 38 (21) | 0 |
| Tempo alla prima visita reumatologica, giorni (media ± DS) | 60,9 (51,3) | 63,1 (52,7) | 53,0 (47,7) | 60,9 (51,3) | NC |

Le principali cause di accesso al PS (**Tabella 8**) e ospedalizzazione (**Tabella 9**) erano comparabili con quelle riportate nei sistemi di segnalazione spontanea europea e italiana di sospette ADR.

Traumi e avvelenamento (che probabilmente includono “caduta”, l’ADR più frequentemente segnalata in questa categoria nei sistemi di segnalazione spontanea) è stata la categoria più frequente di accesso in PS. I disturbi cutanei erano una delle categorie più frequenti di cause di accesso in PS in relazione al farmaco [13]. In questo caso, non possiamo escludere la presenza di psoriasi o artrite psoriasica come malattia concomitante. È interessante notare che, in linea con le preoccupazioni sollevate dalla FDA e da altre autorità di regolamentazione su JAKi [6, 8, 14], vengono spesso segnalati anche disturbi del sistema cardiovascolare. Da notare che la combinazione delle categorie “sintomi, segni e condizioni mal definite” e “malattia del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo” può riflettere situazioni di mancanza di efficacia o peggioramento della malattia, che sono state frequentemente riportate nelle segnalazioni spontanee sistemi di ADR.

Tabella 8

Cause di accesso al PS (109 accessi in 54 utilizzatori di JAKi) nei primi sei mesi di utilizzo del JAKi

| Descrizione | Codici ICD-9 | Casi (n, %) |
|---|--------------|-------------|
| Traumi e avvelenamento | 800-999 | 20 (18,3) |
| Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo | 680-709 | 15 (13,8) |
| Disturbi dell'apparato circolatorio | 390-459 | 12 (11,0) |
| Sintomi, segni e condizioni di malattia definite | 780-799 | 10 (9,2) |
| Disturbi del sistema nervoso e degli organi di senso | 320-389 | 10 (9,2) |
| Malattie del tratto digestivo | 520-579 | 8 (7,3) |
| Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo | 710-739 | 7 (6,4) |
| Disturbi del sistema respiratorio | 460-519 | 5 (4,6) |
| Disturbi dell'apparato genito-urinario | 580-629 | 3 (2,8) |
| Altri fattori che hanno effetto sullo stato di salute e sul contatto con i servizi sanitari | V01-V91 | 2 (1,8) |
| Malattie infettive e parassitarie | 001-139 | 2 (1,8) |
| Disturbi mentali | 290-319 | 1 (0,9) |
| Complicanze della gravidanza, del parto o dell'allattamento | 630-679 | 1 (0,9) |
| Disturbi del sangue e degli organi ematopoietici | 280-289 | 1 (0,9) |
| Malattie del Sistema endocrino, della nutrizione, del metabolismo e del Sistema immunitario | 240-279 | 1 (0,9) |

I problemi cardiovascolari sembrano rappresentare una delle principali cause di ricovero ospedaliero. Ciò potrebbe riflettere un particolare problema di sicurezza cardiovascolare di questi farmaci, come suggerito dalle autorità regolatorie. Tuttavia, poiché le malattie

reumatologiche sono fattori di rischio per eventi cardiovascolari [15], è possibile che questi pazienti abbiano un alto rischio cardiovascolare basale, poiché molti di loro hanno una lunga durata della malattia trattata. Le malattie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo sono un'altra categoria di cause frequentemente riportate nei registri delle dimissioni ospedaliere. Analogamente a quanto osservato per il ricovero in PS, ciò può suggerire un'elevata frequenza di “mancanza di efficacia” e “peggioramento della malattia”, che sono stati segnalati frequentemente nei sistemi di segnalazione spontanea delle reazioni avverse ai farmaci.

Tabella 9

Cause di ricovero ospedaliero (39 ricoveri in 29 utilizzatori di JAKi) durante i primi 6 mesi di utilizzo dei JAKi

| Descrizione | Codici ICD-9 | Casi (n, %) |
|---|--------------|-------------|
| Disturbi dell'apparato circolatorio | 390-459 | 27 (69,2) |
| Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo | 710-739 | 25 (64,1) |
| Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo | 680-709 | 15 (38,5) |
| Disturbi del sistema respiratorio | 460-519 | 13 (33,3) |
| Disturbi del sistema nervoso e degli organi di senso | 320-389 | 10 (25,6) |
| Malattie del Sistema endocrino, della nutrizione, del metabolismo e del Sistema immunitario | 240-279 | 8 (20,5) |
| Altri fattori che hanno effetto sullo stato di salute e sul contatto con i servizi sanitari | V01-V91 | 6 (15,4) |
| Disturbi dell'apparato genito-urinario | 580-629 | 5 (12,8) |
| Malattie infettive e parassitarie | 001-139 | 5 (12,8) |
| Disturbi del sangue e degli organi ematopoietici | 280-289 | 5 (12,8) |
| Malattie del tratto digestivo | 520-579 | 2 (5,1) |
| Disturbi mentali | 290-319 | 2 (5,1) |
| Neoplasie | 140-239 | 2 (5,1) |

La **Tabella 10** riporta in dettaglio le informazioni relative ai costi diretti sanitari generati dai 220 pazienti che hanno iniziato JAKi e che hanno un follow-up completo di 6 mesi, sia complessivamente che considerando i costi medi per paziente nel periodo di 6 mesi.

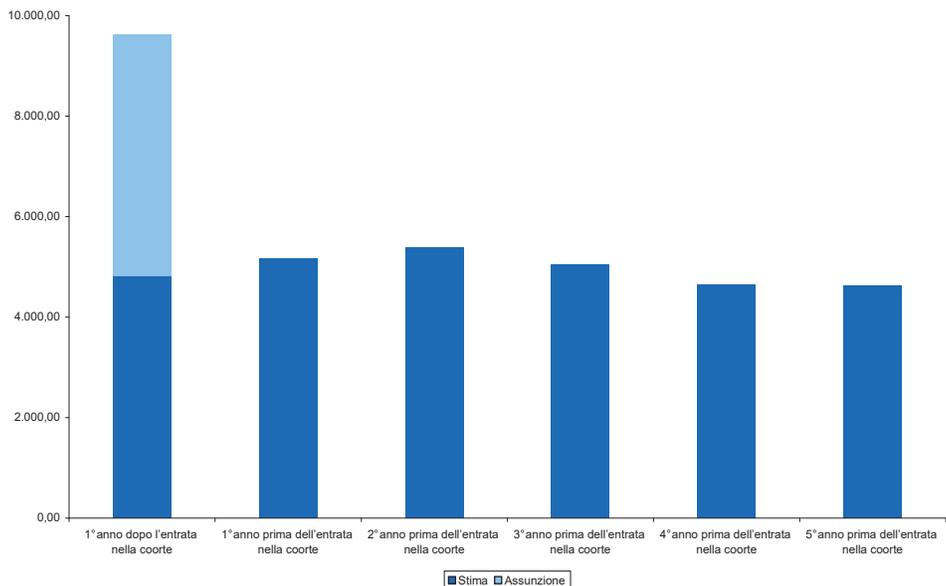
Sebbene non sia stato possibile confrontare l'impatto economico sul budget sanitario regionale con quello stimato per la coorte della domanda uno a causa delle diverse dimensioni della popolazione e dei diversi criteri di selezione, i costi medi per paziente/anno sono tendenzialmente più elevati rispetto al periodo precedente la prima erogazione di JAKi per effetto di un sensibile aumento dei costi associato al costo di acquisizione del nuovo farmaco (**Figura 1**).

Tabella 10

Costo (in euro) nei primi sei mesi successivi alla prima erogazione di JAKi

| | |
|---|--------------------------------|
| Costo totale | 1.060.191 |
| Farmaci | 887.946 |
| Accessi al pronto soccorso | 5.661 |
| Ricovero ospedaliero | 165.624 |
| Visite reumatologiche | 960 |
| Costo medio (min;max) per paziente | 4.819,1 (607,5; 50.493) |
| Farmaci | 4.036,1 (607,5; 8.387,9) |
| Accessi al pronto soccorso | 25,7 (0; 1.371) |
| Ricovero ospedaliero | 752,8 (0; 43.811) |
| Visite reumatologiche | 4,4 (0; 60) |

Figura 1

Costi diretti sanitari (per paziente/anno) prima e dopo l'ingresso nella coorte (prima prescrizione JAKi)

È importante sottolineare che i costi annuali sono stati stimati raddoppiando i costi a sei mesi. Questi costi annuali sono probabilmente sovrastimati a causa della remissione, dell'aggiustamento del trattamento e delle modificazioni del comportamento di aderenza che possono essersi verificati nella seconda parte dell'anno.

RISPOSTA

Nei primi due anni successivi all'immissione in commercio dei JAK1, in Toscana abbiamo osservato 363 utilizzatori. Essi avevano una storia di trattamento della malattia che soddisfa i criteri riportati nelle linee guida. I JAKi sono stati usati in prima linea in una piccola proporzione di pazienti, e indifferentemente e in proporzioni molto simili come terapia di seconda, terza e quarta linea. I pazienti avevano un'età media di 60 anni e la terapia per malattia reumatologica era stata cominciata da diversi anni: in media circa 7 anni dal primo DMARD e circa 4 anni dal primo bDMARD. Questo è in linea con quanto atteso: i farmaci innovativi vengono utilizzati con priorità nei pazienti a lungo termine, nei quali i trattamenti precedentemente disponibili sono divenuti inefficaci, causando un peggioramento della malattia. Questa chiave di lettura giustifica la fragilità dei soggetti che ricevono questi farmaci, suggerita dal progressivo aumento di entità e costi degli accessi ai servizi sanitari rilevati nel periodo precedente l'inizio del trattamento con JAKi.

Durante il primo periodo di trattamento, l'accesso al PS e il ricovero per i nuovi utenti JAKi si sono verificati in una proporzione di pazienti compresa tra il 20 e il 30% e tra il 10% e il 20%, rispettivamente, e in media entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Gli eventi che hanno portato all'accesso in PS includono principalmente traumi (cadute) e probabile mancanza di efficacia e aggravamento della malattia. Durante lo stesso periodo i costi medi diretti sono aumentati, principalmente a causa dei costi correlati al trattamento innovativo.

Riferimenti bibliografici

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11). doi:10.1016/j.autrev.2019.102390
3. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* 2017 775. 2017;77(5):521-546. doi:10.1007/S40265-017-0701-9
4. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2014;1843(11):2563-2582. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
5. PC T. Clinical Efficacy of Launched JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1). doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEY225

6. Pfizer. Pfizer Announces Results of Phase 3 Study for XELJANZ® (tofacitinib) in Juvenile Idiopathic Arthritis. American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Professionals Annual Meeting: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_announces_results_of_phase_3_study_for_xeljanz_tofacitinib_in_juvenile_idiopathic_arthritis_ahead_of_presentation_at_2019_american_college_of_rheumatology_association_of_rheumatology_pr. Published 2019. Accessed July 10, 2020.
7. U.S. Nation Library of Medicine. A3921133 - List Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=A3921133&cntry=&state=&city=&dist=>. Published 2020. Accessed July 10, 2020.
8. European Medicines Agency. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. 2019;31(November).
9. CHMP. *Olumiant (Baricitinib) Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. 2019.*
10. Olumiant (baricitinib) FDA Approval History - Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/olumiant.html>. Accessed July 9, 2020.
11. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
12. Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: The experience from the EU-ADR project. *J Am Med Informatics Assoc.* 2013;20(1):184-192. doi:10.1136/amiajnl-2012-000933
13. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, et al. Italian Emergency Department Visits and Hospitalizations for Outpatients' Adverse Drug Events: 12-Year Active Pharmacovigilance Surveillance (The MERE-AFaPS Study). *Front Pharmacol.* 2020;11(April):1-11. doi:10.3389/fphar.2020.00412
14. U.S. Food and Drug Administration. Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr>. Published 2019. Accessed July 10, 2020.
15. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361. doi:10.1136/bmj.k1036

TRAIETTORIE DI TRATTAMENTO DEI FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI

*Sabrina Giometto, Marco Conte, Agata Janowska, Valentina Dini, Marco Romanelli, Corrado Blandizzi, Marco Tuccori, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa
Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana*

DOMANDA

Quali e quante sono state le traiettorie di utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi in Toscana nell'arco degli ultimi 10 anni? Quali sono le caratteristiche dei pazienti che hanno seguito ciascuna traiettoria di utilizzo?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi è una malattia autoimmune della pelle che comprende molti fenotipi clinici distinti, tutti caratterizzati da lesioni cutanee rosse, secche, pruriginose e squamose [1]. In Italia, la prevalenza della psoriasi varia dall' 1% al 4% [2].

La psoriasi è associata a numerose comorbidità quali, malattie cardiovascolari, malattie depressive e artrite psoriasica [3]. Inoltre, causa una notevole disabilità psicosociale e ha un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti [4]. Infine, il costo per i pazienti e i sistemi sanitari è elevato [5]. Tutto ciò è legato al fatto che, sebbene la psoriasi sia stata ampiamente studiata, rimane una malattia i cui sintomi possono essere trattati ma da cui non si può attualmente guarire [6].

In quest'ottica la gestione farmacologica della patologia psoriasica svolge un ruolo centrale nella sua storia naturale [7]. Le forme lievi di malattia sono normalmente trattate con farmaci topici (a base di derivati della vitamina A e D, corticosteroidi) oppure con il trattamento P-UVA (basato sull'assunzione orale di psoraleni seguita da esposizione a radiazioni UVA) [8–11].

Nei casi moderati-gravi il trattamento è sistemico e prevede, come prima linea, l'utilizzo di DMARDs convenzionali (ovvero farmaci antireumatici modificatori del decorso della malattia quali metotrexato, ciclosporina e tacrolimus) [12] oppure il trattamento con farmaci biologici, in caso di mancanza di efficacia o intolleranza dei farmaci di prima linea.

Esistono molte famiglie di farmaci biologici sistemici e 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) [13]. Non c'è consenso su quale trattamento biologico debba essere scelto, e la scelta dovrebbe essere basata sulle caratteristiche dei pazienti.

L'aderenza alle terapie biologiche è stimata variare tra 40% e 80% [14–16]. I metodi più frequentemente utilizzati per stimare l'aderenza, quale ad esempio il “proportion of days covered” (PDC) non sono in grado di misurare le variazioni nel tempo dell'aderenza medesima [17]. Al contrario, il metodo sviluppato da Leffondrè [18] e da Sylvestre [19] è un metodo che permette di valutare la natura dinamica dell'aderenza al trattamento farmacologico e di raggruppare individui che hanno modelli di trattamento longitudinale simili, denominati *traiettorie di utilizzo*. In altre parole, una traiettoria è una tipologia di sequenza di livelli di aderenza alla terapia, comprese eventuali interruzioni e riprese.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo classificato i farmaci biologici per la psoriasi in: anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (secukinumab)

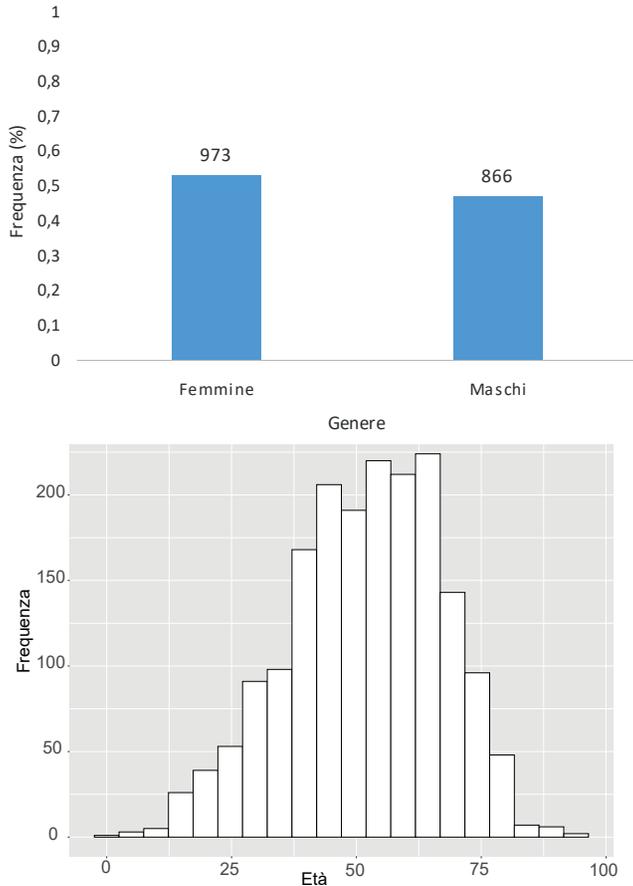
Altri farmaci biologici sono indicati per la psoriasi (gli anti-IL-17, brodalumab, ixekizumab, e gli anti-IL-23, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) ma hanno avuto autorizzazione alla rimborsabilità in Italia in un periodo successivo al periodo di studio e non sono stati considerati.

Abbiamo estratto tutte le prime prescrizioni erogate tra il 2011 e il 2016; la data e il farmaco osservati in questa prima prescrizione sono stati definiti, rispettivamente come data indice e farmaco indice. Tra i nuovi utilizzatori di farmaci biologici, abbiamo selezionato i soli pazienti registrati in Toscana come assistibili e che avevano almeno 12 mesi di osservazione nei registri Toscani precedenti la prima prescrizione (look-back). A partire da questa coorte di pazienti, abbiamo selezionato coloro che avevano una registrazione di diagnosi di psoriasi (identificata tramite accesso in pronto soccorso o in ospedale, o tramite esenzione) in un periodo di tempo compreso tra cinque anni prima e un anno dopo la data indice, oppure coloro che avevano almeno una visita dermatologica registrata un anno prima o dopo la data indice. Tra questi pazienti abbiamo incluso nello studio solo coloro che avevano almeno tre anni di osservazione dopo la data indice (follow-up).

Abbiamo identificato 7.062 pazienti con una prima prescrizione di farmaco biologico per la psoriasi tra il 2011 e il 2016. Dopo aver escluso gli identificativi non registrati nell'anagrafe toscana (20,5%) e i pazienti che non avevano almeno un anno di look-back (2,3%), abbiamo individuato 5.453 pazienti (77,2%). Tra i 5.453 pazienti, 1.880 (34,5%) avevano una registrazione di diagnosi di psoriasi (1.109, 20,3%) o di visita dermatologica (1.165, 21,4%). Dopo aver considerato i soli soggetti seguiti per almeno 3 anni (5.307, 97,3%) abbiamo incluso nell'analisi 1.839 pazienti (26,0% dei primi utilizzatori dei farmaci in studio tra il 2011 e il 2016).

La maggior parte dei pazienti è di sesso femminile, la classe di età più frequentemente osservata è 51-60 anni seguita dalla classe 41-50 anni e 61-70 anni (**Figura 1**).

Figura 1
Distribuzione dei pazienti inclusi per genere ed età



Nell'anno precedente la data indice (periodo di look-back), i pazienti hanno avuto un numero mediano di visite dermatologiche di 2, il 33,4% presenta altre malattie infiammatorie immuno-mediate, mentre il 61,8% non presenta alcuna delle comorbidità considerate; la maggior parte dei pazienti ha utilizzato almeno un farmaco tra quelli considerati (90,6%) e in particolare farmaci non biologici per la psoriasi (62,5%), antinfiammatori non-steroidi (52,7%) e glucocorticoidi (52,4%). Il 37,5% dei soggetti non ha utilizzato alcun farmaco non biologico per il trattamento della psoriasi (**Tabella 1**).

Tabella 1
Descrizione della coorte nel periodo di look-back

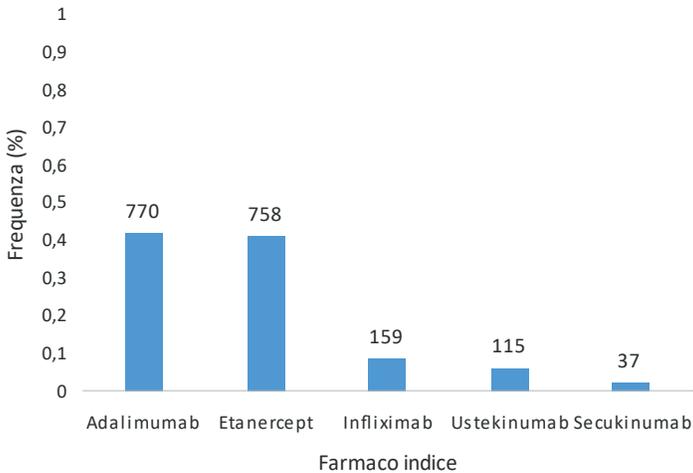
| | N (%) |
|---|-------------|
| Totale pazienti | 1839 |
| Numero di visite dermatologiche | |
| Media (deviazione standard) | 3,7 (3,7) |
| Mediana (range interquartile) | 2 (4) |
| Comorbidità | |
| Patologia polmonare | 24 (1,3) |
| Infarto del miocardio | 4 (0,2) |
| Altri disturbi cardiovascolari | 37 (2,0) |
| Ictus | 11 (0,6) |
| Ipertensione | 59 (3,2) |
| Diabete | 36 (2,0) |
| Fratture | 16 (0,9) |
| Depressione | 8 (0,4) |
| Ulcera gastrointestinale | 0 (0,0) |
| Altri disturbi gastrointestinali | 8 (0,4) |
| Sindrome di Sjogren's | 1 (0,1) |
| Noduli reumatoidi | 0 (0,0) |
| Patologia polmonare reumatoide | 4 (0,2) |
| Sindrome di Felty | 0 (0,0) |
| Miopia | 1 (0,1) |
| Polineuropatia | 0 (0,0) |
| Altre malattie infiammatorie immuno-mediate | 614 (33,4) |
| Cancro | 39 (2,1) |
| Nessuna ^a | 1137 (61,8) |
| Terapie non biologiche | |
| Farmaci non biologici per la psoriasi | 1148 (62,5) |
| Acitretina | 113 (6,1) |
| Antipsoriasici per uso topico | 480 (26,1) |
| Apremilast | 0 (0,0) |
| Ciclosporina | 276 (15,0) |
| Metotrexato | 713 (38,8) |
| Psoraleni per uso sistemico | 0 (0,0) |
| Psoraleni per uso topico | 0 (0,0) |
| Retinoidi | 113 (6,1) |
| Nessuno ^b | 690 (37,5) |
| Glucocorticoidi | 963 (52,4) |
| Antinfiammatori non-steroidi | 968 (52,7) |
| Analgesici oppioidi | 391 (21,3) |
| Analgesici non oppioidi | 4 (0,2) |
| Nessuno ^c | 173 (9,4) |

^a nessuna delle precedenti comorbidità.

^b nessuno dei precedenti farmaci non biologici per la psoriasi.

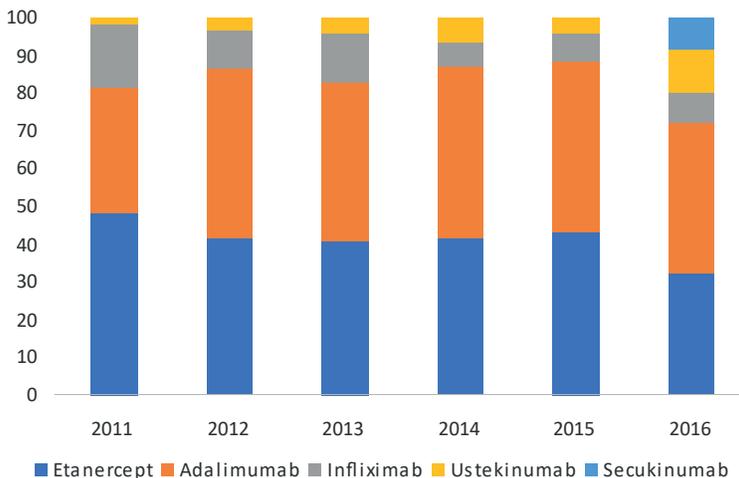
^c nessuno dei precedenti farmaci tra: farmaci non biologici per la psoriasi, glucocorticoidi, antinfiammatori non-steroidi, analgesici oppioidi e analgesici non oppioidi.

Figura 2
Distribuzione del farmaco indice nella coorte



Il farmaco biologico per la psoriasi più frequentemente utilizzato tra il 2011 e il 2016 in Toscana è stato adalimumab (41,9%), seguito da etanercept (41,2%, **Figura 2**). Infliximab, ustekinumab e sekukinumab sono stati utilizzati in meno del 10% dei pazienti. Adalimumab e etanercept hanno avuto una distribuzione di utilizzo uniforme negli anni, mentre la dispensazione di infliximab si è ridotta e quella di ustekinumab aumentata; sekukinumab è stato ammesso alla rimborsabilità nel 2016 (**Figura 3**).

Figura 3
Distribuzione farmaco indice stratificata per anno indice



Tutti i pazienti sono stati osservati dalla data indice per tre anni o fino al primo evento tra decesso, cancro o gravidanza. Si è quindi proceduto al calcolo dell'aderenza trimestrale (non cumulata), ottenuta come rapporto tra il numero di giorni del trimestre in cui il paziente è stato trattato e il numero totale di giorni compresi nell'intervallo trimestrale. Il numero di giorni in cui il paziente è stato trattato stimato tramite il numero di dosi giornaliere erogate, prendendo come dose giornaliera la misura standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Per ogni paziente sono stati calcolati i 12 valori di aderenza corrispondenti ai 12 trimestri che componevano i tre anni di osservazione. I pazienti sono stati raggruppati in base alle traiettorie di utilizzo del farmaco nei 12 trimestri adottando il metodo elaborato da Leffondrè e da Sylvestre. Il metodo prevede una procedura in tre passi: 1) calcolo di 24 misure statistiche che descrivono le caratteristiche delle traiettorie; 2) analisi fattoriale basata sulle precedenti misure, al fine di selezionare quelle che meglio descrivono le traiettorie; 3) classificazione delle traiettorie in *cluster* sulla base delle misure precedentemente selezionate. Il metodo prescelto per stabilire il numero di *cluster* da individuare è stato quello basato sull'algoritmo *k-means* che prevede un sistema iterativo di assegnazione delle osservazioni al *cluster* più "vicino" scegliendo come centroidi iniziali k punti casuali e modificandoli ad ogni iterazione ricalcolando il valore medio per ogni *cluster*. Per questa procedura è stato utilizzato il pacchetto *traj* di R [20]. Il k iniziale è stato scelto sulla base di 30 indicatori calcolati dal pacchetto di R *NbClust* [21], che si basano sulla somma delle distanze tra/entro *cluster*, sulle matrici di dispersione tra/entro *cluster*, sul numero totale di coppie di osservazioni presenti nel *dataset*, appartenenti allo stesso *cluster* e appartenenti a *cluster* diversi.

Alla luce di quanto descritto, è stato selezionato il modello a due traiettorie di trattamento (**Figura 4**). La traiettoria più numerosa include 1.625 individui ed è caratterizzata da una diminuzione lieve e costante nel tempo dell'aderenza (gruppo degli alto-aderenti): si passa dal 93% nei primi tre mesi al 60% negli ultimi tre. La traiettoria meno numerosa include 197 individui con una drastica riduzione dell'aderenza nei primi sei mesi (gruppo dei basso-aderenti): si passa dal 72% nei primi tre mesi al 29% nei successivi tre fino a raggiungere un'aderenza prossima allo zero dopo i primi nove mesi dall'inizio del trattamento con biologico.

Le due traiettorie sono state confrontate in base alle caratteristiche dei pazienti (**Tabella 2**).

Si è osservata una differenza statisticamente significativa in termini di genere ed età: i maschi e i pazienti con un'età media meno elevata sono maggiormente

rappresentati nella traiettoria degli alto-aderenti (48,5% di maschi rispetto al 36,0% dei basso-aderenti, età media di 51,1 anni rispetto a 55,3 anni). Rispetto alle terapie farmacologiche utilizzate nell'anno precedente il primo farmaco biologico (periodo di look-back), si è osservato un significativo maggior utilizzo di antipsoriasici topici tra gli alto-aderenti (27,3% rispetto al 16,2%). Anche la distribuzione del primo farmaco biologico è significativamente diversa nelle due traiettorie: gli alto-aderenti iniziano la terapia biologica meno frequentemente con etanercept (39,9% rispetto al 53,8%) e più frequentemente con ustekinumab (6,8% rispetto al 2,0%).

Figura 4
Traiettorie di trattamento con farmaci biologici per la psoriasi.

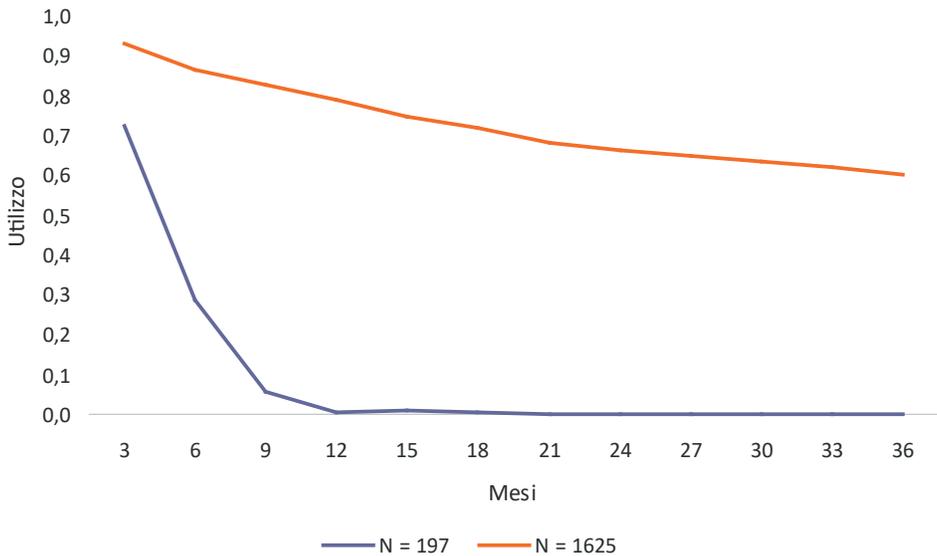


Tabella 2
Caratteristiche stratificate per le traiettorie di trattamento con farmaci biologici

| | Basso-aderenti N (%) | Alto-aderenti N (%) | p test |
|---|-------------------------|------------------------|--------|
| N | 197 | 1625 | |
| Genere | | | 0,001 |
| Femmine | 126 (64,0) | 837 (51,5) | |
| Maschi | 71 (36,0) | 788 (48,5) | |
| Età in anni | | | |
| Media (Dev, st.) | 55,3 (16,8) | 51,1 (14,8) | <0,001 |
| Classi di età | | | <0,001 |
| 0-20 | 6 (3,1) | 54 (3,4) | |
| 21-40 | 30 (15,5) | 317 (19,9) | |
| 41-65 | 100 (51,8) | 983 (61,7) | |
| 66+ | 57 (29,5) | 239 (15,0) | |
| Numero di visite reumatologiche nel periodo di look-back | | | 0,05 |
| Media (Dev, st.) | 3,1 (3,5) | 3,8 (3,7) | |
| Mediana (1° quartile-3° quartile) | 2 (1-3) | 3 (1-5) | |
| Comorbidità nel periodo di look-back | | | |
| Patologia polmonare | 3 (1,5) | 21 (1,3) | 1,0 |
| Infarto del miocardio | 0 (0,0) | 4 (0,2) | 1,0 |
| Altri disturbi cardiovascolari | 6 (3,0) | 31 (1,9) | 0,42 |
| Ictus | 2 (1,0) | 9 (0,6) | 0,76 |
| Ipertensione | 8 (4,1) | 51 (3,1) | 0,63 |
| Diabete | 7 (3,6) | 29 (1,8) | 0,16 |
| Fratture | 4 (2,0) | 12 (0,7) | 0,15 |
| Depressione | 0 (0,0) | 8 (0,5) | 0,68 |
| Ulcera gastrointestinale | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Altri disturbi gastrointestinali | 0 (0,0) | 8 (0,5) | 0,68 |
| Sindrome di Sjogren's | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 1,00 |
| Noduli reumatoidi | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Miopia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Polineuropatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Altre malattie infiammatorie immuno-mediate | 57 (28,9) | 549 (33,8) | 0,20 |
| Cancro | 8 (4,1) | 28 (1,7) | 0,05 |
| Nessuna ^a | 124 (62,9) | 1007 (62,0) | 0,85 |
| Terapie nel periodo di look-back | | | |
| Farmaci non biologici per la psoriasi | 114 (57,9) | 1026 (63,2) | 0,17 |
| Acitretina | 11 (5,6) | 102 (6,3) | 0,82 |
| Antipsoriasici per uso topico | 32 (16,2) | 444 (27,3) | 0,001 |
| Apremilast | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Ciclosporina | 26 (13,2) | 246 (15,1) | 0,54 |
| Metotrexato | 77 (39,1) | 631 (38,9) | 1,0 |
| Psoraleni per uso sistemico | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Psoraleni per uso topico | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NA |
| Retinoidi | 11 (5,6) | 102 (6,3) | 0,82 |
| Nessuno ^b | 83 (42,1) | 598 (36,8) | 0,17 |
| Glucocorticoidi | 109 (55,3) | 844 (52,0) | 0,41 |
| Antinfiammatori non steroidei | 99 (50,3) | 861 (53,0) | 0,51 |
| Analgesici oppioidi | 43 (21,8) | 344 (21,2) | 0,91 |
| Analgesici non oppioidi | 1 (0,5) | 3 (0,2) | 0,91 |
| Nessuno ^c | 26 (13,2) | 145 (8,9) | 0,07 |
| Farmaco indice | | | |
| Etanercept | 106 (53,8) | 648 (39,9) | <0,001 |
| Infliximab | 15 (7,6) | 142 (8,7) | 0,70 |
| Adalimumab | 71 (36,0) | 690 (42,5) | 0,10 |
| Ustekinumab | 4 (2,0) | 111 (6,8) | 0,01 |
| Secukinumab | 1 (0,5) | 34 (2,1) | 0,21 |

^a nessuna delle precedenti comorbidità.

^b nessuno dei precedenti farmaci non biologici per la psoriasi.

^c nessuno dei precedenti farmaci tra: farmaci non biologici per la psoriasi, glucocorticoidi, antinfiammatori non-steroidi, analgesici oppioidi e analgesici non oppioidi.

RISPOSTA

In Toscana i pazienti affetti da psoriasi che hanno iniziato un trattamento con farmaco biologico nel periodo compreso tra il 2011 e il 2016 hanno traiettorie di aderenza al trattamento classificabili in due gruppi: da un lato i pazienti basso-aderenti, con una forte e rapida riduzione dell'aderenza nei primi 9 mesi dall'inizio del trattamento, e dall'altro i pazienti alto-aderenti, con lieve e graduale riduzione dell'aderenza nel tempo.

Gli alto-aderenti, se confrontati con i basso-aderenti, sono più giovani, più frequentemente maschi e utilizzano più frequentemente antipsoriasici topici prima di iniziare il biologico.

Il farmaco biologico utilizzato all'inizio del trattamento sembra essere predittivo dell'aderenza alla terapia biologica che i pazienti seguono nel tempo. Tuttavia va segnalato che non sono stati considerati eventuali cambi di principio attivo nei tre anni di osservazione, ovvero il biologico con il quale un paziente inizia il trattamento può non essere lo stesso in tutto il periodo di osservazione.

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. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;**370**:263–71. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3
4. 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
5. Javitz HS, Ward MM, Farber E, *et al.* The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:850–60. doi:10.1067/mjd.2002.119669
6. 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
7. Global report on psoriasis. <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis> (accessed 27 Oct 2020).
8. 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
9. 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

10. 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
11. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, *et al.* ORAL 8-METHOXYPBORALEN 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
12. 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
13. 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
14. Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep* 2018;**8**. doi:10.1038/s41598-018-34293-y
15. Belinchón I, Rivera R, Blanch C, *et al.* Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European union: A systematic review of the literature. *Patient Prefer. Adherence.* 2016;**10**:2357–67. doi:10.2147/PPA.S117006
16. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, *et al.* Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2019;**181**:450–8. doi:10.1111/bjd.17738
17. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, *et al.* Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2017;**47**:157–64. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.010
18. Leffondré K, Abrahamowicz M, Regease A, *et al.* Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. *J Clin Epidemiol* 2004;**57**:1049–62. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.02.012
19. Sylvestre MP, McCusker J, Cole M, *et al.* Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population. *Int Psychogeriatrics* 2006;**18**:667–80. doi:10.1017/S1041610206003334
20. Sylvestre M-P, Vatik D. Using traj Package to Identify Clusters of Longitudinal Trajectories. 2014;**593**:15.
21. Charrad M, Ghazzali N, Boiteau V, *et al.* Nbclust: An R package for determining the relevant number of clusters in a data set. *J Stat Softw* 2014;**61**:1–36. doi:10.18637/jss.v061.i06

RITARDO DIAGNOSTICO, FARMACOUTILIZZAZIONE ED ESITI DI EFFICACIA E SICUREZZA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI CROHN

Irma Convertino, Sara Ferraro, Giulia Valdiserra, Emiliano Cappello, Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte, Lorenzo Bertani, Corrado Blandizzi - Università di Pisa

Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Francesco Costa, Marco Tuccori - Azienda ospedaliero-universitaria Pisana, Pisa

Francesco Salvo - University of Bordeaux

DOMANDA

Quanti pazienti con malattia di Crohn stiamo ricevendo la loro diagnosi in ritardo? In questi pazienti, quanto è stato lungo il ritardo? Che impatto può avere un potenziale ritardo diagnostico sulla persistenza al trattamento iniziale con budesonide e su esiti di efficacia e di sicurezza?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La malattia di Crohn è una patologia riconosciuta fra le malattie croniche infiammatorie intestinali (MICI). La prevalenza stimata delle MICI supera lo 0,3 in America del Nord e in molti paesi occidentali, e la più alta incidenza per la malattia di Crohn è riportata in Canada[1].

La malattia di Crohn può coinvolgere l'intero tratto gastrointestinale attraverso un'infiammazione transmurale asimmetrica. La malattia di Crohn può condurre allo sviluppo di sintomi severi che spesso richiedono ospedalizzazioni e/o intervento chirurgico [2].

Il trattamento standard di prima linea della malattia di Crohn prevede l'impiego di budesonide, e, in presenza di uno stato di avanzamento della malattia, i pazienti possono essere trattati con diversi approcci terapeutici, che comprendono sia la terapia con farmaci biologici, sia l'intervento chirurgico[2].

Nel contesto clinico della malattia di Crohn, e in generale delle MICI, il ritardo diagnostico identifica una comune realtà, causata principalmente dalla difficoltà nel riconoscere la malattia durante il lungo periodo prodromico in cui il paziente manifesta sintomi addominali aspecifici e spesso confusi[3]. Il ritardo diagnostico potrebbe determinare l'aumento del rischio di intervento chirurgico, mentre una puntuale diagnosi della malattia permetterebbe il ricorso a trattamenti farmacologici in tempi ristretti, rallentando il processo infiammatorio degenerativo responsabile della severità delle complicazioni[4–6]. Di fatto, la diagnosi tempestiva è cruciale per una gestione ottimale dei pazienti affetti da malattia di Crohn.

Fattori quali le differenze fra sistemi sanitari, le caratteristiche dei pazienti e il grado della malattia possono influenzare la variabilità del tempo alla diagnosi. Tuttavia la correlazione fra ritardo diagnostico e decorso della malattia necessita di ulteriori approfondimenti.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Il presente studio di coorte retrospettivo è stato condotto sulla banca di dati amministrativi sanitari della Toscana, estraendo gli accessi in pronto soccorso, le schede di dimissione ospedaliera e i registri di erogazione dei farmaci.

Nello studio sono stati inclusi pazienti con una prima diagnosi di malattia di Crohn, o esenzione relativa o dispensazione di budesonide dal 1 giugno 2011 al 30 giugno 2016. Il primo di questi eventi ad essere cronologicamente individuato nel periodo di inclusione dei pazienti ha identificato la data indice. Per l'ottenimento della *coorte principale* sono stati esclusi i pazienti con età minore di 18 anni, o con un periodo di osservazione antecedente la data indice (look back) minore 5 anni, o con un follow-up minore di 3 anni. Sono stati inoltre esclusi pazienti con diagnosi di epatite autoimmune o con esenzione per cancro. La *coorte ristretta* è stata costruita escludendo dalla coorte principale i pazienti senza dispensazioni di farmaco nel follow-up. La coorte principale è stata utilizzata per la valutazione del ritardo diagnostico, della farmacoutilizzazione di azatioprina e farmaci biologici e della sicurezza. La coorte ristretta è stata invece utilizzata per lo studio di aderenza a budesonide.

La coorte principale dei pazienti con malattia di Crohn (**Tabella 1**) ha incluso 3.333 soggetti.

Tabella 1
Descrizione pazienti coorte principale

| | Ingresso nella coorte per | | | Totale |
|----------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|-------------|
| | Diagnosi nella scheda di dimissione ospedaliera | Esenzione per malattia di Crohn | Dispensazione di budesonide | |
| Numero | 730 | 799 | 1804 | 3333 |
| Età (media, DS) | 50,6 (18,4) | 46,3 (17,3) | 51,4 (15,5) | 49,4 (17,4) |
| Donne (numero, %) | 389 (53,3) | 339 (42,4) | 954 (52,8) | 1682 (50,5) |
| Farmaci concomitanti (media, DS) | 2.0 (2.6) | 1.4 (1.9) | 1.7 (2.1) | 1.7 (2.1) |

DS: deviazione standard.

Le analisi sono state condotte al fine di valutare nei pazienti con malattia di Crohn: il ritardo diagnostico e la sua entità; l'aderenza al trattamento con budesonide; altri esiti relativi a efficacia e sicurezza.

Il ritardo diagnostico è stato definito dal verificarsi di almeno un ingresso al pronto soccorso o un'ospedalizzazione per cause gastrointestinali prima dei 6 mesi e fino a 5 anni precedenti la data indice. In particolare, sono stati utilizzati i codici ICD-9 ascrivibili ai sintomi gastrointestinali specifici e aspecifici che possono caratterizzare i pazienti affetti da malattia di Crohn come diarrea, dolore addominale, perdita di peso, emorroidi, fistole, ascessi, stenosi rettale. Sono state calcolate la media e la deviazione standard del tempo dal primo evento di accesso al pronto soccorso o ospedalizzazione per cause gastrointestinali alla data indice.

Gli eventi di interesse sono stati considerati come variabile dicotomica o categorica come segue:

- variabile dicotomica:
 - nessun evento accaduto o primo evento nei 6 mesi precedenti la data indice, inclusa la data indice (Livello 0);
 - primo evento accaduto nel periodo compreso nei 7-60 mesi precedenti la data indice (Livello 1);
- variabile categorica:
 - nessun evento accaduto o primo evento nei 6 mesi precedenti la data indice, inclusa la data indice (Livello 0);
 - primo evento accaduto nel periodo compreso nei 7-18 mesi precedenti la data indice (Livello 1);
 - primo evento accaduto nel periodo compreso nei 19-60 mesi precedenti la data indice (Livello 2).

I pazienti con potenziale ritardo diagnostico sono risultati 2073 su 3333 (62,2%), con età media 49,6 anni (deviazione standard 17,7). In 759 pazienti (36,6%) è stato osservato un potenziale ritardo diagnostico di 7-18 mesi e in 1314 (63,4%) pazienti di 19-60 mesi (**Tabella 2**). In generale, più del 60% dei pazienti ha riportato un potenziale ritardo diagnostico, con una media di 808,2 giorni (deviazione standard: 456,4).

Tabella 2
Caratteristiche dei pazienti con ritardo diagnostico valutato per la variabile categorica

| | NO Ritardo diagnostico | Ritardo diagnostico (7-18 mesi) | Ritardo diagnostico (19-60 mesi) | p-value |
|----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Numero | 1274 | 759 | 1300 | <0,001 |
| Età (media, DS) | 50,4 (17,0) | 50,3 (18,3) | 48,6 (17,3) | 0,1710 |
| Donne (numero, %) | 618 (48,5) | 397 (52,3) | 667 (51,3) | 0,1755 |
| Farmaci concomitanti (media, DS) | 1.5 (1.9) | 1.8 (2.3) | 1,8 (2.3) | <0,001 |

DS: deviazione standard.

Aderenza al trattamento con budesonide: l'aderenza al trattamento è stata identificata per ogni soggetto calcolando la copertura delle dispensazioni nel periodo di follow-up come il prodotto tra la DDD (defined daily dose) e il numero di scatole. Si è calcolato un indice di aderenza al trattamento MPR (medication possession ratio) e le traiettorie, con una procedura a tre step:

1. computazione di 24 misure statistiche;
2. analisi fattoriale;
3. analisi dei cluster.

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

Sono stati esclusi dall'analisi di farmacoutilizzazione 1262 soggetti per mancata dispensazione di budesonide nel follow-up, riducendo la coorte a 2071 pazienti (coorte ristretta). L'analisi ha identificato tre differenti cluster (**Tabella 3** e **Figura 1**).

Il cluster 1 (n=925) ha identificato un modello di alta aderenza (40% dopo 5 mesi); i cluster 2 (n=603 pazienti) e 3 (n=543) hanno invece individuato modelli di bassa aderenza, caratterizzati rispettivamente da interruzione del trattamento e da un'aderenza del 20% dopo 3 mesi.

Tabella 3
Caratteristiche dei pazienti inclusi nei tre differenti cluster

| | Cluster 1 (N=925) | Cluster 2 (N=603) | Cluster 3 (N= 543) | p-value |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Età (media, DS) | 50,9 (17,2) | 48,8 (17,2) | 51,2 (18,0) | 0,0332 |
| Donne (numero, %) | 459 (49,6) | 318 (52,7) | 307 (56,5) | 0,03663 |
| Farmaci concomitanti (media, DS) | 1,8 (2,0) | 1,5 (1,8) | 1,7 (2,3) | 0,0214 |

N: numero; DS: deviazione standard.

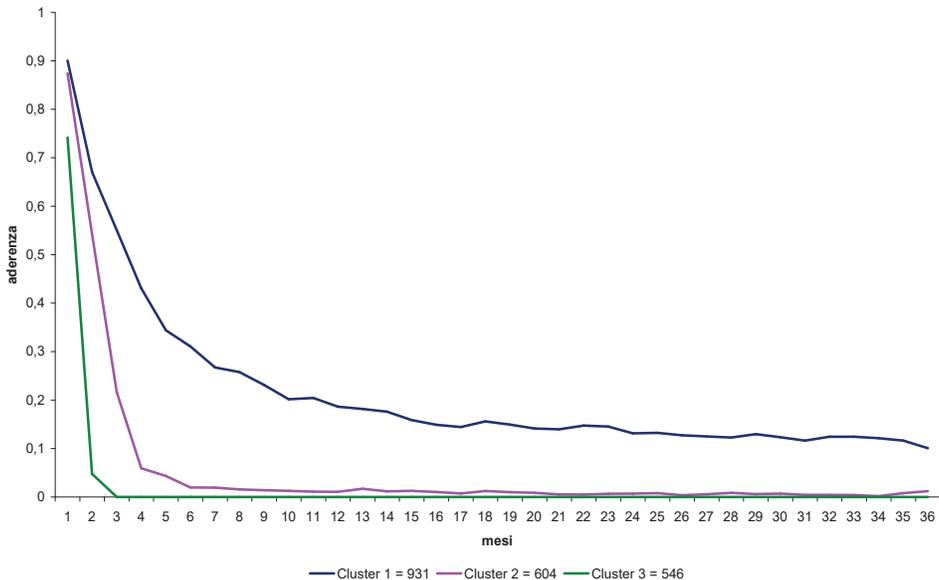
Tabella 4
Distribuzione dei pazienti all'interno dei tre cluster per la variabile categorica del ritardo diagnostico

| | Cluster 1, N (%) | Cluster 2, N (%) | Cluster 3, N (%) | p-value |
|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| NO ritardo diagnostico | 383 (41.1) | 212 (35.1) | 211 (38.6) | 0.0499 |
| Ritardo diagnostico (7-18 mesi) | 200 (21.5) | 153 (25.3) | 108 (19.8) | 0.0686 |
| Ritardo diagnostico (19-60 mesi) | 342 (37.0) | 238 (39.5) | 224 (41.3) | 0.2480 |

N: numero.

Figura 1

Traiettorie di aderenza alla budesonide calcolate per la coorte ristretta di pazienti con malattia di Crohn

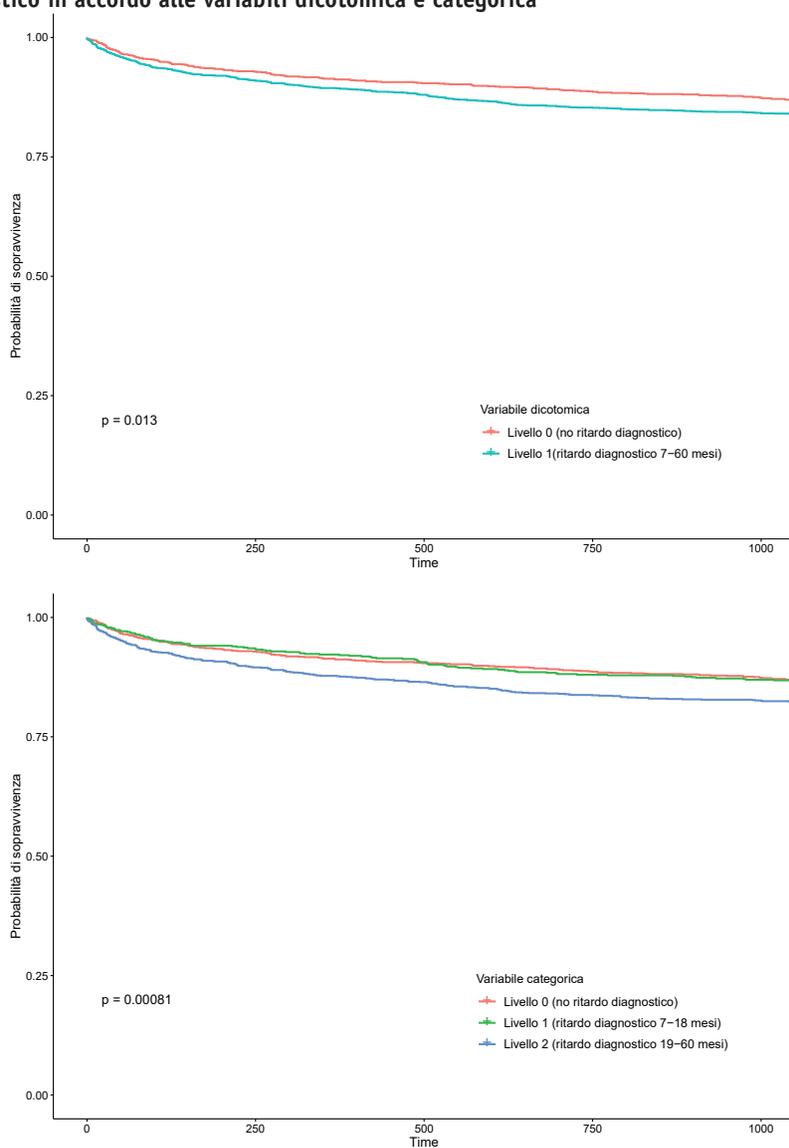


I cluster 1, 2 e 3 hanno incluso rispettivamente 58,6%, 64,8% e 61,1% di pazienti con sospetto ritardo diagnostico (distribuzione non significativa [$p=0,0499$, livello $\alpha=0,05$]). La **Tabella 4** mostra la distribuzione dei pazienti all'interno dei tre cluster in accordo alla variabile categorica del ritardo diagnostico.

Efficacia: l'analisi è stata effettuata con il metodo Kaplan-Meier attraverso il calcolo di curve di sopravvivenza dalla data indice al verificarsi di due diversi eventi nel follow-up (i.e. dispensazione di azatioprina, dispensazione di farmaco biologico, resezione ileocecale) per le variabili dicotomiche e categoriche del ritardo diagnostico.

Le curve di sopravvivenza per gli esiti di efficacia in relazione al ritardo diagnostico sono state stimate sulla base delle variabili dicotomica e categorica. In particolare, i risultati hanno evidenziato maggiori differenze fra pazienti con e senza ritardo diagnostico per l'esito relativo all'utilizzo di farmaci biologici (**Figura 2**). In particolare, le curve mostrano come un potenziale ritardo diagnostico superiore a un anno possa diminuire in modo statisticamente significativo la sopravvivenza all'utilizzo di farmaci biologici nei pazienti con malattia di Crohn, rispetto ai soggetti senza ritardo, o con un sospetto ritardo di un anno al massimo.

Figura 2
Curve di sopravvivenza alla prima dispensazione di un farmaco biologico in relazione al ritardo diagnostico in accordo alle variabili dicotomica e categorica



Di fatto, l'hazard ratio calcolato per il trattamento con farmaci biologici ha evidenziato un maggior rischio associato ai pazienti con potenziale ritardo diagnostico rispetto ai pazienti senza. Le **Tabelle 5 e 6** riportano i valori di Hazard ratio calcolati per gli outcome di efficacia studiati in relazione alla variabile dicotomica e categorica, rispettivamente.

Tabella 5

Hazard ratio per azatioprina e farmaco biologico calcolato per i pazienti con sospetto ritardo diagnostico per la variabile dicotomica

| | Pazienti (n) | | Hazard ratio (IC 95%) | Hazard ratio ^a (IC 95%) |
|----------------------|--------------|-----|-------------------------|------------------------------------|
| | No RD | RD | | |
| Azatioprina | 200 | 326 | 1,01 (0,85-1,21) | 1,02(0,60-0,84) |
| Farmaco Biologico | 169 | 338 | 1,26 (1,05-1,52) | 1,27 (1,06-1,53) |
| Resezione ileocecale | 2 | 14 | 4,34 (0,99-19,11) | 4,317 (0,98-19,00) |

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

Tabella 6

Hazard ratio per azatioprina e farmaco biologico calcolato per i pazienti con sospetto ritardo diagnostico per la variabile categorica

| | RD (7-18 mesi) | | RD (19-60 mesi) | |
|----------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| | Hazard ratio (IC 95%) | Hazard ratio ^a (IC 95%) | Hazard ratio (IC 95%) | Hazard ratio ^a (IC 95%) |
| Azatioprina | 1,12 (0,90-1,40) | 1,14 (0,92-1,42) | 0,95 (0,78-1,15) | 0,95 (0,78-1,16) |
| Farmaco Biologico | 1,02 (0,80-1,31) | 1,03 (0,81-1,32) | 1,41 (1,56-1,72) | 1,41 (1,61-1,72) |
| Resezione ileocecale | 4,21 (0,82-21,71) | 4,18 (0,81- 21,56) | 4,42 (0,95-20,46) | 4,40 (0,95-20,35) |

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

L'hazard ratio aggiustato per genere non ha rilevato differenze significative rispetto all'hazard ratio grezzo. Tuttavia, un maggior rischio di trattamento con farmaco biologico è stato osservato in pazienti con potenziale ritardo diagnostico superiore a un anno, rispetto a quelli con ritardo di un anno al massimo. Nonostante la numerosità di pazienti con potenziale ritardo diagnostico, essi non sono sottoposti a intervento chirurgico nell'immediato.

Sicurezza: gli esiti di sicurezza sono stati valutati con il metodo Kaplan-Meier attraverso il calcolo di curve di sopravvivenza dalla data indice al verificarsi tre diversi eventi clinici nel follow-up (i.e. accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa, ospedalizzazione per qualsiasi causa e accesso al Pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa) per le variabili dicotomiche e categoriche del ritardo diagnostico.

Le covariate considerate nelle analisi sono state: sesso, età e numero di farmaci concomitanti.

Le curve di sopravvivenza per gli esiti di sicurezza in relazione al ritardo diagnostico sono state stimate sulla base delle variabili dicotomica e categorica (**Figure 3, 4 e 5**). I risultati hanno evidenziato maggiori differenze fra pazienti con e senza ritardo diagnostico per tutti gli esiti analizzati.

Figura 3

Curve di sopravvivenza primo evento di accesso in pronto soccorso per qualsiasi causa in relazione al ritardo diagnostico in accordo alle variabili dicotomia e categorica

- Tempo dalla data indice al primo accesso in pronto soccorso per qualsiasi causa

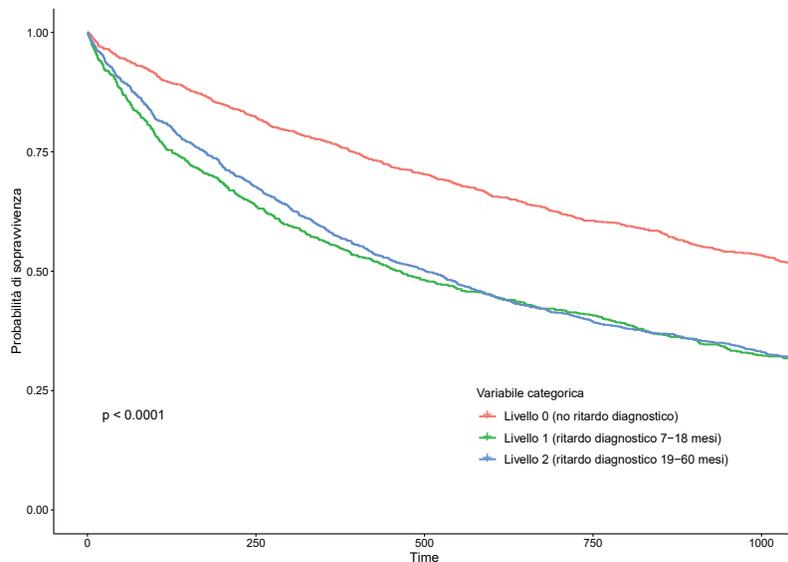
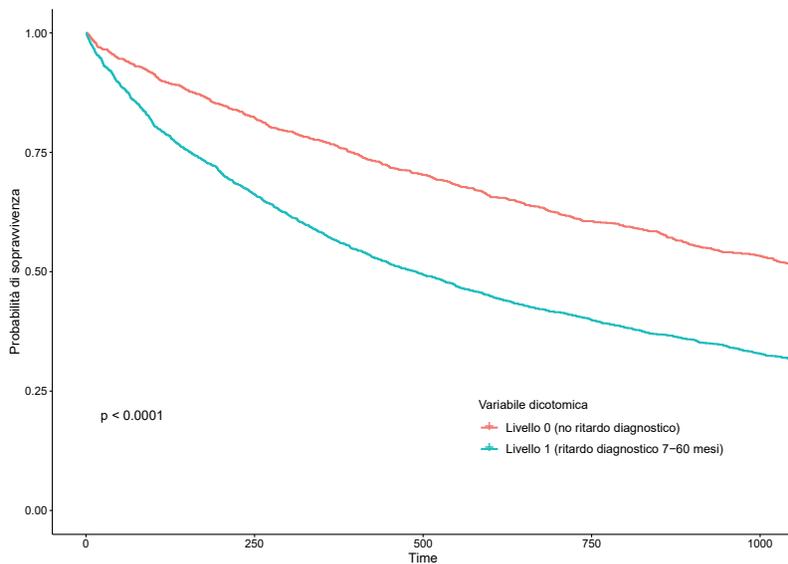


Figura 4

Curve di sopravvivenza primo evento di ospedalizzazione per qualsiasi causa in relazione al ritardo diagnostico in accordo alle variabili dicotomia e categorica

- Tempo dalla data indice al primo evento di ospedalizzazione per qualsiasi causa

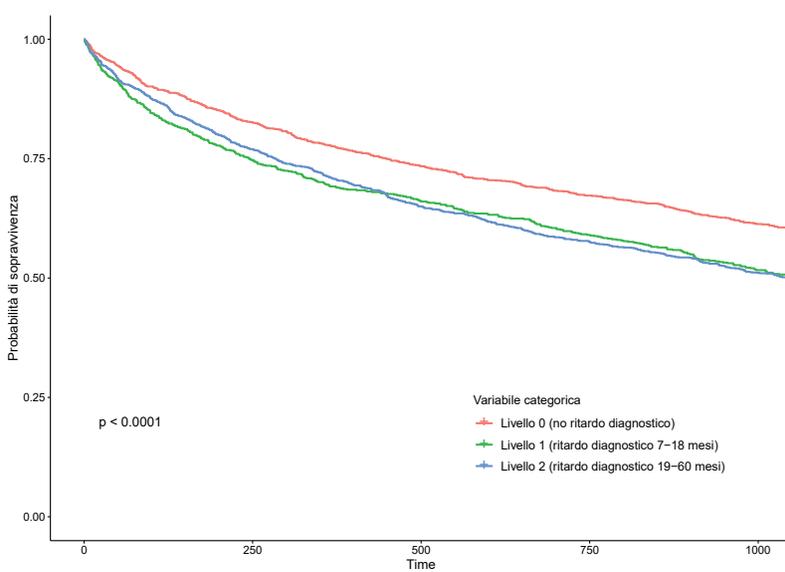
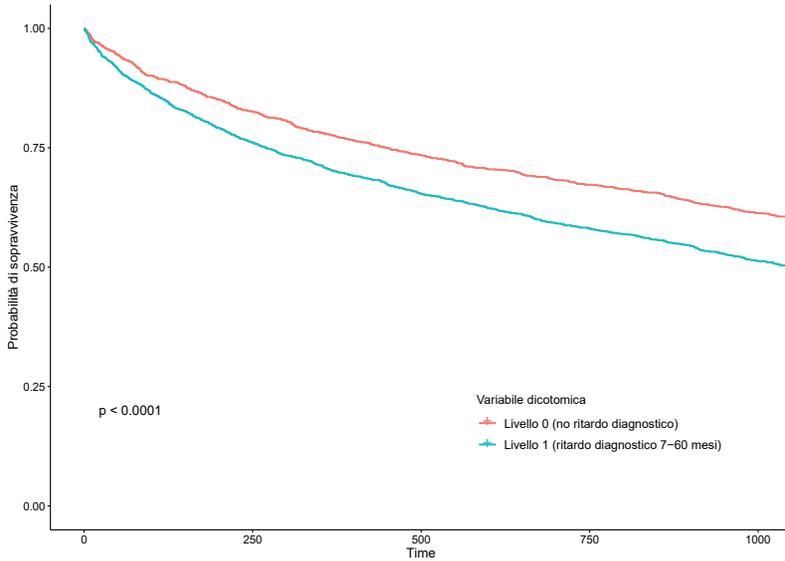
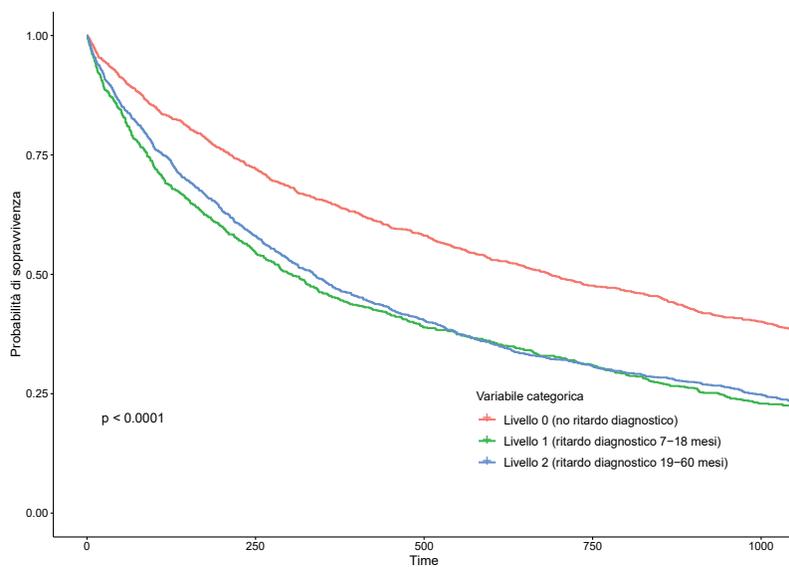
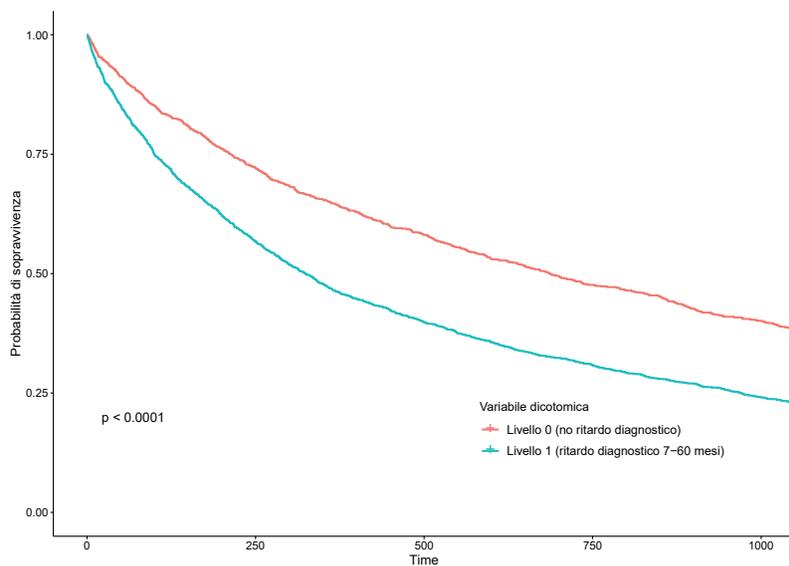


Figura 5

Curve di sopravvivenza primo evento di accesso in pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa in relazione al ritardo diagnostico in accordo alle variabili dicotomia e categorica

- **Tempo dalla data indice al primo accesso in pronto soccorso o evento di ospedalizzazione per qualsiasi causa**



In particolare, le curve mostrano come un potenziale ritardo diagnostico, indipendentemente dalla durata, possa diminuire in modo statisticamente significativo la sopravvivenza ad un evento di accesso in pronto soccorso o di ospedalizzazione per tutte le cause nei pazienti con malattia di Crohn, rispetto ai soggetti senza ritardo. La stessa tendenza è mantenuta per l'outcome composito (**Figura 5**).

L'hazard ratio calcolato per accesso in pronto soccorso o ospedalizzazione per tutte le cause ha evidenziato un maggior rischio associato ai pazienti con potenziale ritardo diagnostico rispetto ai pazienti senza. Le **Tabelle 7 e 8** riportano i valori di Hazard ratio calcolati per tutti gli outcome studiati in relazione rispettivamente alla variabile dicotomica e categorica.

Tabella 7

Hazard ratio per accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni calcolato per i pazienti con sospetto ritardo diagnostico per la variabile dicotomica

| | Pazienti (n) | | Hazard ratio (IC 95%) | Hazard ratio ^a (IC 95%) |
|---|--------------|------|----------------------------|---------------------------------------|
| | No RD | RD | | |
| Accesso in PS [§] | 636 | 1423 | 1,78 (1,62-1,95) | 1,78 (1,62-1,95) |
| Ospedalizzazione [§] | 518 | 1048 | 1,37 (1,23-1,52) | 1,36 (1,23-1,51) |
| Accesso in PS o ospedalizzazione [§] | 803 | 1603 | 1,58 (1,45-1,72) | 1,58 (1,45-1,71) |

§: per qualsiasi causa; **a:** Aggiustamento per genere; IC: intervallo di confidenza; n: numero; PS: pronto soccorso RD: ritardo diagnostico

Tabella 8

Hazard ratio per accessi in pronto soccorso e ospedalizzazioni calcolato per i pazienti con sospetto ritardo diagnostico per la variabile categorica

| | RD (7-18 mesi) | | RD (19-60 mesi) | |
|---|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | Hazard ratio (IC 95%) | Hazard ratio ^a (IC 95%) | Hazard ratio (IC 95%) | Hazard ratio ^a (IC 95%) |
| Accesso in PS [§] | 1,80 (01,61-2,03) | 1,80 (01,61-2,03) | 1,76 (1,59-1,95) | 1,76 (1,59-1,95) |
| Ospedalizzazione [§] | 1,37 (1,20-1,56) | 1,36 (1,90-1,55) | 1,37 (1,22-1,54) | 1,37 (1,22-1,53) |
| Accesso in PS o ospedalizzazione [§] | 1,62 (1,46-1,81) | 1,62 (1,45- 1,80) | 1,55 (1,42-1,70) | 1,55 (1,41-1,70) |

§: per qualsiasi causa; **a:** Aggiustato per genere; IC: intervallo di confidenza; n: numero; PS: pronto soccorso RD: ritardo diagnostico.

L'aggiustamento per genere non ha rilevato differenze rispetto all'hazard ratio grezzo. Tuttavia, è possibile osservare un leggero aumento del rischio in pazienti con potenziale ritardo diagnostico di un anno al massimo, rispetto a quelli con ritardo superiore a un anno.

RISPOSTA

Un precedente accesso al pronto soccorso o ospedalizzazione per sintomi gastrointestinali, che potrebbe rappresentare un potenziale ritardo diagnostico, è stato osservato in una percentuale maggiore del 60% dei pazienti inclusi nello studio.

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

L'analisi di efficacia ha rivelato una differenza significativa tra pazienti con potenziale ritardo diagnostico e controlli nel tempo all'utilizzo del primo farmaco biologico. Inoltre, è stato individuato un maggior rischio di trattamento con biologico in pazienti con potenziale ritardo diagnostico superiore a un anno, rispetto a quelli con ritardo minore. Non sono state osservate differenze nel tempo all'inizio di trattamento con azatioprina o all'intervento chirurgico.

L'analisi relativa agli esiti di sicurezza ha evidenziato una differenza significativa nel tempo al primo ricovero o accesso al pronto soccorso per tutte le cause tra pazienti con potenziale ritardo diagnostico e controlli.

In conclusione, il ritardo diagnostico è stato riscontrato nella coorte in studio e potrebbe essere un determinante associato ad un aumento del trattamento con biologico e ad una minor sicurezza nella popolazione toscana con Morbo di Crohn.

Riferimenti bibliografici

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769–2778.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741–1755.
3. Shivashankar R, Lichtenstein GR. Mimics of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2315–2321.
4. Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, et al. The time course of diagnostic delay in inflammatory bowel disease over the last sixty years: An Italian multicentre study. *J Crohn's Colitis* 2017; 11: 975–980.

5. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1825–1831.
6. Novacek G, Gröchenig HP, Haas T, et al. Diagnostic delay in patients with inflammatory bowel disease in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 104–112.

Tra il 2009 e il 2013 che effetto differenziale hanno avuto età e sesso della popolazione sull'incidenza d'uso e sul consumo di farmaci antidepressivi nelle aziende territoriali di Firenze e Bologna?

Qual è stato l'uso di antipsicotici per il trattamento dei sintomi psico-comportamentali nei pazienti affetti da demenza nella regione Lazio? E quali effetti ha avuto questo sulla mortalità?

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?

SEZIONE 3

ALTRI FARMACI:

- **INCIDENZA E CONSUMO DI ANTIDEPRESSIVI IN 5 ANNI A BOLOGNA E FIRENZE**
- **USO DI ANTIPSICOTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA IN LAZIO**
- **USO DI METIMAZOLO E RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA IN UNO STUDIO PIEMONTESE**

INCIDENZA E CONSUMO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN 5 ANNI D'UTILIZZO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE COMPARATIVO TRA FIRENZE E BOLOGNA

*Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Ippazio Cosimo Antonazzo, Giampiero Mazzaglia - Università di Milano-Bicocca
Rossella Miglio, Marco Menchetti, Elisabetta Poluzzi - Università di Bologna
Giovanni Castellini, Valdo Ricca, Università di Firenze*

DOMANDA

Tra il 2009 e il 2013 che effetto differenziale hanno avuto età e sesso della popolazione sull'incidenza d'uso e sul consumo di farmaci antidepressivi nelle aziende territoriali di Firenze e Bologna?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La depressione è un'importante causa di disabilità nella società moderna che può manifestarsi in qualsiasi momento della vita [4]. Con il termine depressione ci si riferisce ad una vasta gamma di sindromi psichiatriche il cui nucleo psicopatologico fondamentale è rappresentato dall'umore depresso, dalla bassa stima di sé, il ridotto o assente piacere per quello che abitualmente è vissuto come gratificante e dalla concezione negativa del futuro. A questi elementi nucleari si possono aggiungere in vario modo, con notevoli differenze tra i pazienti, sintomi somatici e comportamentali.

Ad oggi i farmaci d'elezione per il trattamento della depressione comprendono varie sostanze che differiscono per struttura chimica, meccanismo d'azione ed effetti farmacologici. Tra i diversi farmaci commercializzati gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono tra le molecole più utilizzate soprattutto perché responsabili di un minor numero di eventi avversi rispetto ai loro predecessori (triciclici). Tali farmaci sono ampiamente raccomandati dalle diverse linee guida come prima scelta terapeutica per i soggetti che devono iniziare un trattamento con AD [6]. Solitamente per il trattamento delle sindromi depressive si raccomandano cicli di terapia per un periodo non inferiore ai sei mesi e generalmente non superiore ai due anni. Periodi di trattamento superiori a quanto descritto sono consentiti solo se clinicamente motivati come nel caso di un evidente rischio clinico di recidiva, di persistenti e rilevanti sintomi o sindromi ansiose in comorbidità, e in soggetti affetti da depressione farmaco-resistente [6]. Questo permette di trattare dapprima la fase acuta della patologia/recidiva e poi di stabilizzare il paziente nel lungo periodo.

In letteratura è riconosciuto l'utilizzo di tali farmaci anche per il trattamento dei disturbi d'ansia, sindromi che possono essere presenti in comorbidità con i disturbi depressivi o rappresentare essi stessi il quadro clinico principale del paziente. La prevalenza di tali disturbi, tra cui disturbo di panico, agorafobia, fobia specifica e disturbo d'ansia generalizzato è pari al 7,3% nella popolazione generale [8, 2]. Queste molecole rappresentano il trattamento di prima scelta per il disturbo ossessivo-compulsivo, la cui prevalenza nella popolazione generale è pari all'1-2%, e per il disturbo da stress post-traumatico; sono frequentemente utilizzate per il trattamento della comorbidità depressiva che molto spesso è presente nei soggetti con disturbi dell'alimentazione, ed inoltre vengono largamente impiegate nel trattamento dei disturbi da sintomi somatici. È importante sottolineare come alcuni SSRI sono molto utilizzati per la gestione dello stress, tale per cui il loro impiego è spesso consigliato per quelle condizioni mediche in cui una non adeguata risposta a situazioni stressanti può rappresentare un fattore di rischio per la patologia organica di base, quali ad esempio le patologie cardiovascolari e le sindromi infiammatorie croniche dell'apparato digerente. L'impiego di tali farmaci trova il suo razionale nel fatto che, per tali condizioni mediche, una abnorme stimolazione del sistema dello stress può determinare una riacutizzazione sintomatologica clinicamente rilevante.

Infine, va sottolineato che i farmaci AD sono utilizzati anche per il trattamento di patologie diverse dai disturbi mentali, quali dolore cronico e dolore neuropatico, emicrania, incontinenza urinaria e disturbi del sonno. Per tali indicazioni, le evidenze scientifiche sono più limitate e i tempi e le modalità di utilizzo degli AD possono essere diversi e fortemente condizionati dalla gravità della patologia stessa e dalla risposta al trattamento da parte dei pazienti [7, 5, 3].

Secondo l'ultimo rapporto Osmed, gli AD rappresentano il 3,7% del consumo di farmaci nel Paese con una media di circa 42,4 dosi medie giornaliere (DDD) per 1000 abitanti die. Tra tutti gli AD, gli SSRI sono stati i farmaci più utilizzati nel 2019 (71%) con un incremento rispetto all'anno precedente di circa lo 0,9%. Dallo stesso report, si evince che il consumo di AD varia in modo considerevole tra le varie regioni italiane e che la Toscana, con 63,1 DDD per 1000 abitanti die, è la regione con il consumo più elevato se paragonato ad altre regioni, quali Emilia-Romagna (53,3 DDD), Lombardia (39,9) e Lazio (37,7), regioni che per struttura territoriale e di popolazione possono considerarsi affini (Osmed, 2020).

Negli ultimi anni in Toscana è in corso uno studio che ha come obiettivo principale quello di identificare i fattori associati al maggior uso di AD. Questa scheda rappresenta il terzo rapporto su questo studio: i due precedenti sono contenuti nei "Rapporti

farmaci in Toscana 2018 e 2019” [10, 9]. Per la realizzazione di questo studio sono stati analizzati i dati contenuti nei flussi amministrativi sanitari di due realtà simili sia territorialmente che demograficamente: l’area fiorentina e quella bolognese, rappresentate rispettivamente dal territorio della Azienda USL Toscana Centro, che comprende la città di Firenze, e dalla Azienda USL di Bologna.

La prima parte dello studio ha avuto lo scopo di valutare possibili differenze nella distribuzione dei cluster di trattamento nelle due realtà. Quindi sono stati analizzati 5 anni di trattamento suddivisi in 20 trimestri e per ognuno di essi è stata valutata la presenza di almeno una dispensazione di AD. Le traiettorie d’utilizzo così ottenute sono state poi raggruppate in 7 cluster di trattamento: 3 dei quali includevano cicli di trattamento brevi e 4 cicli di trattamento duraturi nel tempo. Questi cluster sono risultati distribuiti in maniera sostanzialmente simile tra le due aree. Le differenze più rilevanti si sono osservate nella maggior frequenza di cicli prolungati e nella minor frequenza di abbandono dopo una sola dispensazione osservate nel territorio toscano, e più accentuate tra gli utilizzatori anziani.

Con quest’ultimo gruppo di analisi siamo quindi andati ad esplorare l’incidenza d’uso e il consumo rapportati all’intera popolazione dei due territori.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

La popolazione di studio ha incluso i residenti nell’Azienda USL Toscana Centro e nell’Azienda USL di Bologna di almeno 18 anni di età nel periodo 2009-2013. La **Tabella 1** riporta la distribuzione della popolazione per genere e classe di età nell’anno centrale dello studio, il 2011. La popolazione dell’area toscana era quasi il doppio di quella dell’area emiliana: 1.456.009 residenti contro 736.086. La distribuzione per sesso era molto simile, poco più del 47,% era composta da maschi. Gli emiliani sono lievemente più giovani: il 5,9% dei toscani era ultra 85enne, contro il 4,5% degli emiliani.

Tabella 1
Popolazione in studio, dettagli del 2011

| | | Azienda USL Toscana Centro | AUSL di Bologna | Totale |
|---------------|---------|----------------------------|-----------------|------------------|
| N | | 1.456.009 | 736.086 | 2.192.095 |
| Genere | Maschi | 685.591 (47,1) | 348.727 (47,4) | 1.034.318 (47,2) |
| | Femmine | 770.418 (52,9) | 387.359 (52,6) | 1.157.777 (52,8) |
| Classe di età | 18-44 | 542.551 (37,3) | 289.493 (39,3) | 832.044 (38,0) |
| | 45-64 | 476.855 (32,8) | 240.468 (32,7) | 717.323 (32,7) |
| | 65-84 | 350.872 (24,1) | 172.691 (23,5) | 523.563 (23,9) |
| | 85+ | 85.731 (5,9) | 33.434 (4,5) | 119.165 (5,4) |

Nelle due aree è stata stimata l'incidenza annuale, totale e stratificata per sesso ed età, dei nuovi utilizzatori di AD nella popolazione generale. Con il termine nuovo utilizzatore si intende un soggetto che ha iniziato un ciclo di trattamento con AD nel periodo 2009-2013 e che non presentava alcuna dispensazione di questi farmaci nei 5 anni precedenti alla data di prima dispensazione osservata (data indice).

È stato inoltre calcolato il rapporto tra l'incidenza osservata nel territorio toscano e quella osservata nel territorio emiliano: un rapporto maggiore di 1 indica che l'incidenza è risultata maggiore nel territorio toscano.

L'incidenza di utilizzo dei farmaci AD nel periodo 2009-2013 è stata pari a circa il 2% nelle due aree. Il rapporto varia tra 1,05 e 1,11 (**Tabella 2**). L'analisi stratificata per sesso ha evidenziato che l'incidenza è stata marcatamente superiore nei soggetti di sesso femminile (tra il 2,1 e il 2,8%) rispetto a quelli di sesso maschile (tra 1,4 e 1,9%) in entrambi i territori. Il rapporto tra le incidenze dei due territori è risultato lievemente più elevato tra i maschi (tra 1,06 e 1,19) che tra le femmine (tra 1,00 e 1,10) (**Tabella 3**). L'analisi stratificata per fasce d'età ha evidenziato differenze ancora più marcate tra gli strati, e molto variabili tra i territori. Tra i soggetti più giovani (18-44 anni) è stata registrata un'incidenza d'uso di AD pari a circa 1,4% nell'area fiorentina e 1,0% in quella bolognese con un rapporto tra le due aree negli anni sempre pari o superiore a 1,25. Con l'aumentare dell'età, le incidenze sono risultate più alte in entrambi i territori: tra 1,5% e 1,8% nella fascia 45-63, tra i 2,6% e 3,4% tra i 65-84enni, e tra 3,6% e 5,8% negli ultra 85enni. Invece il rapporto tra le incidenze dei due territori diminuisce al crescere dell'età, sino alla completa inversione negli ultra 85enni: 0,64-0,70 (**Tabella 4 e Figura 1**).

Tabella 2

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|
| Azienda USL Toscana Centro (%) | 2,4 | 2,2 | 2,0 | 1,9 | 2,0 |
| AUSL di Bologna (%) | 2,1 | 2,1 | 1,9 | 1,8 | 1,8 |
| Rapporto | 1,14 | 1,05 | 1,05 | 1,06 | 1,11 |

Tabella 3

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi, stratificata per sesso, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

| | Maschi | | | | | Femmine | | | | |
|----------------------------|--------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| Azienda USL Toscana Centro | 1,9 | 1,7 | 1,6 | 1,6 | 1,6 | 2,8 | 2,5 | 2,4 | 2,2 | 2,3 |
| AUSL di Bologna | 1,6 | 1,6 | 1,5 | 1,4 | 1,4 | 2,5 | 2,5 | 2,2 | 2,1 | 2,1 |
| Rapporto | 1,19 | 1,06 | 1,07 | 1,14 | 1,14 | 1,12 | 1,00 | 1,09 | 1,05 | 1,10 |

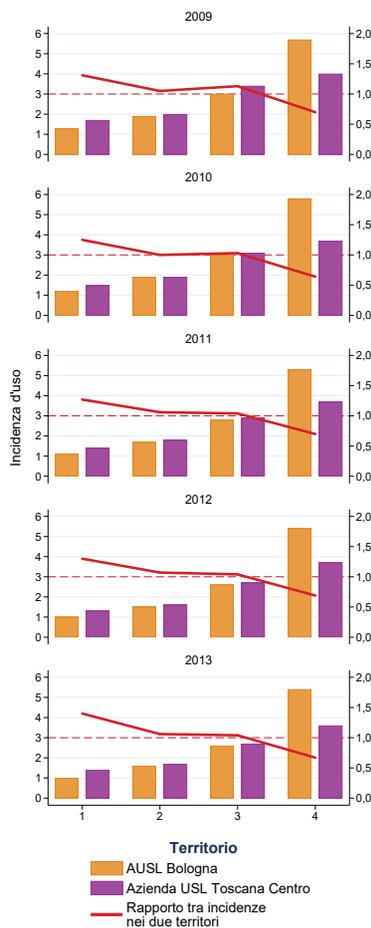
Tabella 4

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi, stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

| | 18-44 | | | | | 45-64 | | | | | 65-84 | | | | | 85+ | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Azienda USL Toscana Centro | 1,7 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,4 | 2 | 1,9 | 1,8 | 1,6 | 1,7 | 3,4 | 3,1 | 2,9 | 2,7 | 2,7 | 4,0 | 3,7 | 3,7 | 3,7 | 3,6 |
| AUSL di Bologna | 1,3 | 1,2 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 1,9 | 1,9 | 1,7 | 1,5 | 1,6 | 3 | 3 | 2,8 | 2,6 | 2,6 | 5,7 | 5,8 | 5,3 | 5,4 | 5,4 |
| Rapporto | 1,31 | 1,25 | 1,27 | 1,30 | 1,40 | 1,05 | 1,00 | 1,06 | 1,07 | 1,06 | 1,13 | 1,03 | 1,04 | 1,04 | 1,04 | 0,70 | 0,64 | 0,70 | 0,69 | 0,67 |

Figura 1

Analisi dell'incidenza di utilizzo di antidepressivi, stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013



Per approfondire la relazione tra queste variabili è stato costruito un modello di regressione di Poisson che ha spiegato l'associazione tra l'essere incidente (quindi iniziare un nuovo ciclo di terapia con AD) e i seguenti fattori: sesso, classe d'età (18-44, 45-64, 65-84, 85+), anno e territorio di residenza, nella popolazione generale dei due territori. Tramite questo modello si è potuto stimare sia l'impatto delle singole variabili che l'interazione tra di esse (dati non mostrati). Il modello ha confermato che la classe di età è un modificatore d'effetto tra le due aree: tra i giovani l'incidenza è maggiore nel territorio toscano e tra gli anziani l'incidenza è maggiore tra gli emiliani, mentre nelle fasce d'età intermedie l'incidenza è simile. Invece il sesso non è in sé un modificatore d'effetto: l'apparente minore eccesso d'incidenza tra le donne toscane è quindi semplicemente attribuibile al fatto che le donne sono più spesso anziane.

Nell'ultima parte del lavoro sono stati calcolati i consumi di AD, nel periodo 1 gennaio 2009-31 dicembre 2013, nella popolazione generale residente nei due territori, stratificando le analisi per sesso ed età. Anche in questa seconda analisi è stato calcolato il rapporto tra il consumo osservato nel territorio toscano e quello osservato nel territorio emiliano: un rapporto maggiore di 1 indica che il consumo è stato maggiore nel territorio toscano.

A conferma dei dati riportati nel rapporto Osmed, nel territorio toscano è stato registrato ogni anno un utilizzo più elevato di AD, da 70,4 a 72,1 DDD per 1000 abitanti die, rispetto al territorio emiliano: da 51,8 a 58,1 DDD per 1000 abitanti die. Il rapporto tra i consumi nelle due zone si è ridotto nel tempo: da 1,35 nel 2009 a 1,24 nel 2014 (**Tabella 5**).

Tabella 5

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die) nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------------------------|------|------|------|------|------|
| Azienda USL Toscana Centro | 70,4 | 71,0 | 71,5 | 71,1 | 72,1 |
| AUSL di Bologna | 51,8 | 57,8 | 58,5 | 57,7 | 58,1 |
| Rapporto | 1,35 | 1,23 | 1,22 | 1,23 | 1,24 |

L'analisi stratificata per sesso ha evidenziato che i soggetti di sesso femminile avevano un consumo quasi doppio di AD rispetto a quelli di sesso maschile. Questo dato, così come quello ottenuto nell'analisi dell'incidenza, è in linea con quanto riportato nell'ultimo report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui le donne sono più colpite da depressione rispetto agli uomini [11]. Nello specifico, nelle nostre coorti tra gli uomini si è osservato negli anni un consumo variabile tra 45,5 e

46,4 DDD per 1000 abitanti die e tra i 31,6 e le 37,6 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. Tra le donne si è osservato negli anni un consumo variabile tra 92,7 e 94,8 DDD per 1000 abitanti e tra i 69,5 e le 77,0 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. In entrambi i sessi il consumo di AD è risultato in modo simile superiore nell'area toscana rispetto a quella emiliana, con un rapporto variabile nel tempo tra 1,44 e 1,23 nei maschi e tra 1,33 e 1,21 nelle donne (**Tabella 6**).

Tabella 6

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die), stratificata per sesso, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

| | Maschi | | | | | Femmine | | | | |
|----------------------------|--------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| Azienda USL Toscana Centro | 45,5 | 46 | 46,4 | 45,7 | 46,4 | 92,7 | 93,3 | 93,7 | 93,6 | 94,8 |
| AUSL di Bologna | 31,6 | 36,4 | 37 | 36,8 | 37,6 | 69,5 | 76,3 | 77,2 | 76,2 | 77,0 |
| Rapporto | 1,44 | 1,26 | 1,25 | 1,24 | 1,23 | 1,33 | 1,22 | 1,21 | 1,23 | 1,23 |

L'analisi dei consumi di AD stratificata per età nei due territori studiati mostra un pattern simile all'analisi dell'incidenza. Come mostrato in **Tabella 7** e in **Figura 2**, i consumi crescono con il crescere dell'età. Nella fascia 18-44 si è osservato negli anni un consumo variabile tra 33,8 e 39,3 DDD per 1000 abitanti e tra le 23,3 e le 25,8 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. Il rapporto varia tra 1,75 e 1,45. In ciascuna delle due fasce successive i consumi pressoché raddoppiano in entrambi i territori: nella fascia 45-64 si va da 67,8 a 69,3 e da 52,2 a 59,1 DDD, e nella fascia 65-84 da 114,5 a 119,8 e da 88,6 a 98,8 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano. I rapporti variano tra 1,15 e 1,30 nella prima fascia e tra 1,19 e 1,22 nella seconda. Nella fascia estrema, 85+, invece i consumi crescono sostanzialmente solo nel territorio emiliano (da 106,6 a 124,8 e da 113,9 a 133,0 DDD per 1000 abitanti die, rispettivamente, nei territori toscano ed emiliano), e il rapporto si inverte: da 0,91 a 0,94.

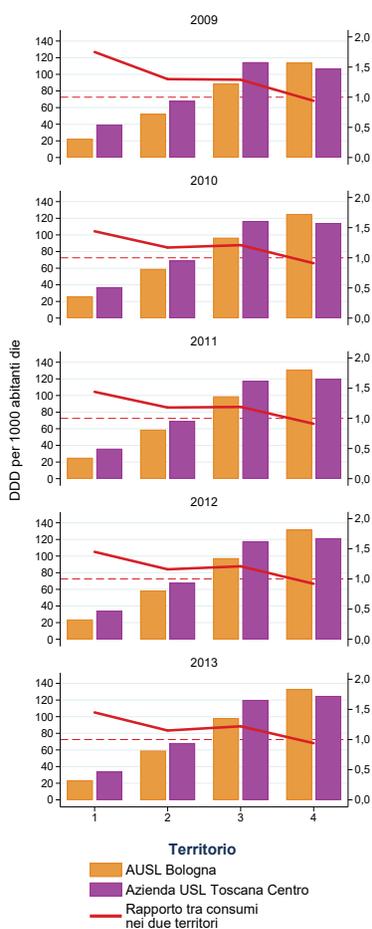
Tabella 7

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die), stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013

| | 18-44 | | | | | 45-64 | | | | | 65-84 | | | | | 85+ | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Azienda USL Toscana Centro | 39,3 | 37,1 | 35,9 | 34,3 | 33,8 | 67,8 | 69,1 | 69,3 | 67,9 | 68,1 | 114,5 | 116,5 | 117,5 | 117,8 | 119,8 | 106,6 | 114 | 119,7 | 121,4 | 124,8 |
| AUSL di Bologna | 22,5 | 25,8 | 25,0 | 23,6 | 23,3 | 52,2 | 59,0 | 58,8 | 58,4 | 59,1 | 88,6 | 96,5 | 98,8 | 97,4 | 98,1 | 113,9 | 124,9 | 131,0 | 131,6 | 133 |
| Rapporto | 1,75 | 1,44 | 1,44 | 1,45 | 1,45 | 1,30 | 1,17 | 1,18 | 1,16 | 1,15 | 1,29 | 1,21 | 1,19 | 1,21 | 1,22 | 0,94 | 0,91 | 0,91 | 0,92 | 0,94 |

Figura 2

Analisi del consumo di AD (DDD per 1000 abitanti die), stratificata per età, nel territorio di competenza dell'Azienda USL di Bologna e Azienda USL Toscana centro nel periodo 2009-2013



La variabilità osservata nelle fasce estreme della popolazione (18-44 e 85+) suggerisce un diverso utilizzo di tali farmaci nei due gruppi d'età. In particolare, tra i soggetti più giovani probabilmente i farmaci AD nel territorio fiorentino sono utilizzati per disturbi non necessariamente di tipo depressivo come ad esempio i disturbi d'ansia laddove nel territorio bolognese si ricorre ad altre opzioni terapeutiche, mentre il fenomeno osservato tra gli over 85 nel territorio bolognese potrebbe indicare un uso di tali farmaci per il trattamento dei disturbi del sonno o di complicanze di malattie croniche come ad esempio il trattamento del dolore neuropatico nei soggetti diabetici.

In assenza di dati che suggeriscano una diversa distribuzione della malattia depressiva tra le aree analizzate, i risultati ottenuti in queste analisi rafforzano l'ipotesi che in Toscana i farmaci AD siano utilizzati per il trattamento di sintomatologie più comuni tra i giovani, come ad esempio i disturbi d'ansia, laddove in altre aree si predilige l'utilizzo di altre classi terapeutiche come ad esempio le benzodiazepine. I motivi alla base di tale fenomeno possono essere i più disparati, ma è possibile ipotizzare che in Toscana i farmaci utilizzati in ambito psichiatrico siano percepiti con minor stigma dalla popolazione generale che è quindi più incline ad iniziare una terapia con AD sin dalle fasi più precoci della malattia, e a proseguirla in maniera cronica se si rende necessario.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nelle precedenti analisi abbiamo osservato che gli utilizzatori di farmaci antidepressivi dei territori delle aziende fiorentina e bolognese hanno pattern di utilizzo a lungo termine molto simili. In questa analisi abbiamo osservato che il maggior consumo nell'area toscana, che è notevole, come notato dal rapporto Osmed, è equamente distribuito tra i due sessi, ma varia tra le fasce d'età: è più marcato tra i giovani, meno evidente nelle fasce d'età intermedie e nella fascia molto anziana si inverte. L'analisi d'incidenza ha il medesimo pattern. Questo pattern corrisponde all'occorrenza del disturbo d'ansia rispetto alla depressione: il primo è più prevalente tra i giovani, il secondo maggiormente tra gli anziani. Questo suggerisce che il disturbo d'ansia porti più spesso alla prescrizione di antidepressivi nell'area toscana rispetto all'area bolognese. Il maggior consumo nel territorio toscano potrebbe quindi essere attribuibile a questa preferenza, accompagnata dal ricorso a terapie croniche lievemente più frequente nei pazienti anziani.

Riferimenti bibliografici

1. Agenzia italiana del farmaco - AIFA. L'uso dei farmaci in Italia, rapporto nazionale anno 2019. URL:<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>. Data di accesso: 09/11/2020.
2. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, Cinosi E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grünblatt E, Jarema M, Kim YK, Maron E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Ströhle A, Thibaut F, Vaghi MM, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzger P, Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry and neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Apr;18(3):162-214.
3. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, Wolf J, Patel R, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports* (2019) 23: 66.

4. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312.
5. Mercier A A-A, I Lebeau J P, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, Van Royen P, Peremans L (2013). Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*, 14, 55. doi:10.1186/1471-2296-14-55
6. National Institute for Health and Care Excellence-NICE. Depression in adults: recognition and management. URL:<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Data di accesso: 12/11/2020.
7. Skånland SS, Cieslar-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 14;865:172732.
8. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):87-88.
9. Agenzia regionale di sanità della Toscana - Rapporto sui Farmaci in Toscana. 2019; URL: https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2019/Documento_farmaci_2019_11_12_19.pdf. Accesso: 16/11/2020
10. Agenzia regionale di sanità della Toscana - Rapporto sui Farmaci in Toscana. 2018; URL: https://www.ars.toscana.it/images/Documento_Farmaci_2018_DEF.pdf. Accesso: 16/11/2020
11. World Health Organization. Depression, URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accesso: 24/11/2020

USO DI ANTIPSIKOTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA NELLA REGIONE LAZIO

*Anna Maria Bargagli, Silvia Cascini, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Claudia Marino, Nera Agabiti
Dipartimento di Epidemiologia, SSR Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma, Italia
Nicola Vanacore, Marco Canevelli - Centro per la promozione e valutazione delle politiche di prevenzione delle malattie croniche, Istituto superiore di sanità, Roma, Italia*

DOMANDA

Qual è stato l'uso di antipsicotici per il trattamento dei sintomi psico-comportamentali nei pazienti affetti da demenza nella regione Lazio? E quali effetti ha avuto questo sulla mortalità?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La maggior parte delle persone affette da demenza sperimenta uno o più sintomi comportamentali e psicologici (BPSD) durante il corso della malattia, in particolare nella fase intermedia e in quella più avanzata [1]. I BPSD comprendono, in particolare, alterazioni dell'umore, ansia, sintomi psicotici, sintomi neurovegetativi, disturbi della personalità, agitazione e aggressività. Si tratta di una complessa sintomatologia che è fonte di forte disagio sia per il paziente sia per il *caregiver* ed è, inoltre, associata ad un aumento dell'onere assistenziale e all'istituzionalizzazione [1-2]. Poiché la prevalenza della demenza è in aumento, c'è grande interesse nello sviluppo, nell'uso e nella valutazione di efficacia di interventi per il controllo dei sintomi psico-comportamentali della demenza. Per il controllo farmacologico dei BPSD sono largamente utilizzati i farmaci antipsicotici (AP). Gli AP attualmente disponibili vengono distinti, in base al loro meccanismo di azione e al profilo di tollerabilità, in farmaci 'tipici' o di prima generazione e 'atipici' o di seconda generazione. Le prove disponibili evidenziano una efficacia degli AP piuttosto modesta nel trattamento di agitazione, aggressività e psicosi nei pazienti più anziani, a fronte della significativa occorrenza di effetti collaterali ed eventi avversi, quali ipotensione ortostatica e parkinsonismo, infezioni, cadute, peggioramento di altri sintomi di demenza e occorrenza di eventi cardio e cerebrovascolari [1,3-5]. Studi controllati randomizzati e, successivamente, studi osservazionali, hanno mostrato un incremento della mortalità associato all'uso di AP sia tipici sia atipici di circa il 60-70%. Alla luce di tali prove, la *Food and Drug Administration* e l'*European Medicines Agency* (e l'Agenzia Italiana del Farmaco nel nostro paese), hanno emesso, tra il 2005 e il 2008, degli avvisi circa il rischio legato all'utilizzo di tali farmaci nelle persone con demenza [7-9]. Alcuni studi successivi

non hanno trovato alcuna differenza nella sopravvivenza a lungo termine tra pazienti con BPSD con e senza trattamento con AP [10-11]. Nella pratica clinica, gli effetti collaterali associati all'uso di AP tipici nei soggetti anziani con demenza, ha condotto all'utilizzo preferenziale degli AP di seconda generazione la cui somministrazione, a parità di efficacia, ha mostrato un profilo di rischio più favorevole [6]. Rimane, comunque, ancora in discussione se l'uso di AP tipici comportino un rischio di morte più elevato rispetto agli atipici [12-13].

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano, come interventi di prima linea per la gestione dei BPSD nella demenza, trattamenti di supporto psicosociale, l'adozione di un approccio multidisciplinare e interventi individualizzati per il paziente e il *caregiver* [14]. Solo quando i sintomi sono molto disturbanti o quando gli approcci non farmacologici non sono possibili o sono risultati inefficaci, si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento farmacologico con AP. La strategia raccomandata è quella di iniziare il farmaco con un basso dosaggio, aumentare il dosaggio lentamente, eseguire il monitoraggio del paziente e la revisione programmata del trattamento con l'obiettivo di ridurre al minimo la durata [15]. Sono disponibili prove di un ampio utilizzo degli AP per il trattamento del BPSD nelle persone anziane [4,16]. A seguito degli avvisi sul rischio associato all'uso di AP, il loro uso è diminuito, sebbene i tassi di prescrizione differiscano ampiamente tra i vari Paesi e rimangano elevati, soprattutto tra i pazienti con demenza istituzionalizzati [16-17]. In Italia, nonostante le avvertenze di sicurezza, tra il 2009 e il 2012 non è stata osservata alcuna diminuzione dell'uso di AP nelle persone con demenza [16]. Inoltre, un recente rapporto dell'Agenzia Nazionale dei Farmaci ha mostrato un costante aumento della prescrizione di AP nella popolazione generale dal 2013 al 2017 [18].

Gli obiettivi dell'analisi condotta nella regione Lazio sono stati due: descrivere i modelli di prescrizione di farmaci AP tra gli anziani con demenza¹ e valutare la mortalità associata all'uso degli AP in questa popolazione a breve e lungo termine².

1 Ref: Bargagli AM, Cascini S, Agabiti N, Kirchmayer U, Marino C, Davoli M. Determinants Of Antipsychotic Drugs Prescription Among Community-Living Older Adults With Dementia: A Population-Based Study Using Health Information Systems In The Lazio Region, Italy. *Clin Interv Aging*. 2019;14:2071-2083 <https://doi.org/10.2147/CIA.S218641>

2 Ref: A M Bargagli, S Cascini, N Agabiti, U Kirchmayer, C Marino, M Davoli, N Vanacore, M Canevelli, Antipsychotics and mortality among elderly with dementia: a population based study in the Lazio region, *European Journal of Public Health*, Volume 30, Issue Supplement_5, September 2020, ckaa165.1102, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa165.1102>

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Descrizione dell'offerta di trattamento con antipsicotici nella regione Lazio

Per descrivere l'offerta di trattamenti con AP sono stati usati i dati provenienti dagli archivi dei Sistemi Informativi Sanitari (SIS) della regione Lazio (anni 2009-2016). Queste banche dati includono, per i pazienti residenti, le informazioni sulle prescrizioni dei farmaci rimborsati dall'SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, l'archivio delle visite specialistiche. Inoltre, consultando il Registro Nominativo Regionale delle Cause di Morte è stato possibile accertare lo stato in vita della popolazione in studio. Utilizzando un algoritmo basato sui dati dei SIS regionali [19], sono state identificate le persone affette da demenza di età maggiore o uguale a 65 anni vive e residenti nel Lazio al 31 dicembre 2014 (*data di arruolamento*). Il periodo di osservazione andava dall'inizio del 2015 alla fine del 2016. Sono stati inclusi nell'analisi solo i nuovi utilizzatori di AP, identificati sulla base dell'assenza di prescrizioni nei due anni precedenti la data della prima prescrizione nel periodo di osservazione (*data indice*). I pazienti sono stati definiti come utilizzatori di AP se avevano almeno due prescrizioni di AP nell'arco di un anno, in caso contrario come non utilizzatori. Un periodo di trattamento è stato considerato concluso se non erano presenti altre prescrizioni nei 60 giorni successivi al periodo coperto dall'ultima. Per descrivere i modelli di utilizzo degli AP, ogni individuo è stato seguito dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: interruzione dell'uso, decesso o fine del periodo in studio, ovvero il 31 dicembre 2016.

Sono stati studiati i seguenti antipsicotici tipici: fenotiazine, derivati del butirrofenone, benzamidi, zuclopentixolo, derivati della difenilbutilpiperidina e la clotiapina; e atipici: ziprasidone, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, aripiprazolo, amisulpride.

Per i pazienti che hanno ricevuto antipsicotici (tipici o atipici), abbiamo descritto il primo periodo di utilizzo riportando il numero di giorni di trattamento e la durata del trattamento in termini di range mediano e interquartile (IQR). Sono state descritte le seguenti caratteristiche: la durata dell'uso del farmaco, il numero totale di periodi di uso di farmaci, l'intervallo mediano tra il primo e il secondo episodio di trattamento e il motivo della fine del primo periodo di utilizzo. I determinanti dell'uso di AP sono stati identificati utilizzando modelli di regressione logistica controllando per fattori sociodemografici e variabili relative allo stato di salute dei pazienti, informazioni sempre desunte dai SIS regionali.

L'algoritmo basato sui SIS ha identificato un totale di 35.359 persone con demenza di cui il 30% (n=10.577) trattato con AP. Dopo aver escluso i pazienti affetti da schizofrenia e disturbi bipolari (condizioni per cui c'è l'indicazione al trattamento con

Tabella 1

Caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei pazienti utilizzatori e non utilizzatori di antipsicotici - Lazio, 31/12/2014

| | Utilizzatori | Non utilizzatori | Totale | |
|--|--------------|------------------|---------|-----------|
| | (N 1727) | (N 23008) | p-value | (N 24735) |
| | % | % | | N |
| Genere | | | | |
| Uomini | 34,8 | 34,1 | 0,613 | 9360 |
| Donne | 65,3 | 65,9 | | 18.055 |
| Età (in anni) | | | | |
| 65-74 | 14,5 | 14,9 | 0,360 | 4009 |
| 75-84 | 53,4 | 51,6 | | 14.088 |
| 85+ | 32,1 | 33,5 | | 9318 |
| Residenza | | | | |
| Roma città | 57,2 | 54,4 | 0,051 | 15.018 |
| Provincia di Roma | 18,9 | 21,0 | | 5701 |
| Altre province del Lazio | 23,9 | 24,6 | | 6696 |
| Posizione socioeconomica | | | | |
| 1 (alta) | 14,5 | 12,7 | 0,242 | 3515 |
| 2 | 24,4 | 24,5 | | 6769 |
| 3 | 25,9 | 26,0 | | 7139 |
| 4 (bassa) | 15,8 | 16,6 | | 4486 |
| non disponibile | 19,3 | 20,3 | | 5506 |
| Numero di ospedalizzazioni (2 aa prima dell'arruolamento) | | | | |
| 0 | 57,3 | 56,0 | 0,098 | 15.203 |
| 1 | 25,6 | 24,8 | | 6853 |
| 2 | 10,4 | 10,7 | | 2993 |
| 3+ | 6,8 | 8,4 | | 2366 |
| Fattori di rischio cardiovascolari^a | | | | |
| Disturbi del metabolismo lipidico | 3,1 | 2,6 | 0,217 | 697 |
| Iperensione | 15,9 | 17,0 | 0,224 | 4678 |
| Malattie ischemiche del cuore ^b | 4,7 | 6,1 | 0,019 | 1686 |
| Insufficienza cardiaca | 3,7 | 4,6 | 0,084 | 1300 |
| Malattie cerebrovascolari ^c | 15,1 | 16,2 | 0,209 | 4493 |
| Comorbidità^a | | | | |
| Tumori maligni | 4,1 | 4,3 | 0,649 | 1181 |
| Diabete | 6,0 | 7,8 | 0,006 | 2148 |
| BPCO | 4,7 | 6,3 | 0,008 | 1734 |
| Disordini dei fluidi, degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base | 3,1 | 3,3 | 0,699 | 959 |
| Malattie renali croniche | 3,8 | 5,0 | 0,034 | 1367 |
| Polmonite | 2,1 | 3,2 | 0,010 | 903 |
| Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 5,5 | 6,3 | 0,196 | 1786 |
| Frattura del collo del femore | 4,0 | 3,4 | 0,139 | 1003 |
| Depresione | 0,4 | 0,3 | 0,467 | 93 |
| Polifarmaco terapia (uso di 6+ farmaci) | 88,8 | 88,9 | | 21.987 |
| Uso di altri farmaci psicotropi^a | | | | |
| Antidepressivi | 51,4 | 36,9 | <0,001 | 10.614 |
| Anti-demenza | 62,3 | 45,6 | <0,001 | 12.710 |

Note: ^aEntro 2 anni prima la data di arruolamento; ^binclude precedente rivascolarizzazione cardiaca; ^cinclude precedente rivascolarizzazione cardiaca

AP), e i pazienti con prescrizioni nei 12 mesi precedenti l'arruolamento, la popolazione in studio comprendeva in totale 24.735 pazienti di cui 1727 (6,7%) nuovi utilizzatori di AP e 23.008 non utilizzatori (93,3%). Le caratteristiche sociodemografiche sono risultate piuttosto simili tra i due gruppi, ma i pazienti in trattamento con AP hanno mostrato una prevalenza leggermente inferiore sia dei fattori di rischio cardiovascolare che delle comorbidità (**Tabella 1**). Inoltre, più della metà dei pazienti che utilizzavano AP avevano ricevuto almeno due prescrizioni di antidepressivi (51,4%) e farmaci anti-demenza (62,3%) nei due anni precedenti la data indice.

Tabella 2
Descrizione del primo periodo di uso di antipsicotici durante il 2015

| Copertura (in giorni) | Utilizzatori di antipsicotici Primo periodo d'uso (N= 1727) Mediana (IQR) | |
|---|--|-------------|
| | N | % |
| Tipo di antipsicotico | | |
| Tipici | 256 | 14,8 |
| Fenotiazine | 44 | 17,2 |
| Derivati del butirrifeneone | 178 | 69,5 |
| Derivati del butirrofenone | 1 | 0,4 |
| Derivati della difenilbutilpiperidina | 1 | 0,4 |
| Clotiapina | 19 | 7,4 |
| Benzamidi | 12 | 4,7 |
| Atipici | 1471 | 85,2 |
| Olanzapine, quetiapine | 1420 | 82,2 |
| Amisulpride | 4 | 0,2 |
| Altri antipsicotici | 47 | 2,3 |
| Switch ad un altro farmaco della stessa classe | | |
| No | 1593 | 92,2 |
| Si, farmaco iniziale | 134 | 7,8 |
| tipico | 64 | 47,8 |
| atipico | 70 | 52,2 |
| Periodi d'uso | | |
| Fino a 3 mesi | 958 | 55,5 |
| 1 mese | 526 | 54,9 |
| 2 mesi | 262 | 27,3 |
| 3 mesi | 170 | 17,7 |
| Più di 3 mesi | 769 | 44,6 |
| 4-6 mesi | 237 | 30,8 |
| 7-24 mesi | 242 | 31,5 |
| > 24 mesi | 300 | 39,0 |
| Motivo chiusura del primo periodo d'uso | | |
| Discontinuazione | 1479 | 85,6 |
| Decesso | 3 | 0,1 |
| Fine dello studio | 245 | 11,9 |

Note: IQR, range interquartile

Tabella 3

Odds Ratio (OR) grezzi e aggiustati di ricevere una prima prescrizione di AP tra i pazienti con demenza nel Lazio

| | N | OR | 95% CI | OR _{adj} | 95% CI | p-value |
|---|------|------|-----------|-------------------|-----------|---------|
| Genere | | | | | | |
| Uomini | 600 | 0,98 | 0,90 1,07 | 1,12 | 1,01 1,24 | 0,039 |
| Age (anni) | | | | | | |
| 85+ | 555 | 1,00 | | 1,00 | | |
| 65-74 | 250 | 1,02 | 0,87 1,19 | 0,87 | 0,74 1,02 | 0,094 |
| 75-84 | 922 | 1,08 | 0,97 1,20 | 0,95 | 0,85 1,06 | 0,355 |
| Residenza | | | | | | |
| Roma città | 988 | 1,00 | | 1,00 | | |
| Provincia di Roma | 327 | 0,86 | 0,75 0,98 | 0,88 | 0,77 1,00 | 0,054 |
| Altre province del Lazio | 412 | 0,92 | 0,82 1,04 | 0,94 | 0,83 1,07 | 0,358 |
| Posizione socioeconomica | | | | | | |
| 1 (alta) | 251 | 1,00 | | 1,00 | | |
| 2 | 421 | 0,99 | 0,98 1,00 | 0,89 | 0,76 1,05 | 0,166 |
| 3 | 448 | 0,99 | 0,98 1,00 | 0,92 | 0,78 1,08 | 0,315 |
| 4 (bassa) | 273 | 0,99 | 0,98 1,00 | 0,89 | 0,74 1,06 | 0,191 |
| non disponibile | 334 | 0,99 | 0,98 1,00 | 0,90 | 0,75 1,07 | 0,222 |
| Numero di ospedalizzazioni (2 anni precedenti l'arruolamento) | | | | | | |
| 0 | 989 | 1,00 | | 1,00 | | |
| 1 | 442 | 1,01 | 0,90 1,13 | 1,11 | 0,97 1,28 | 0,139 |
| 2 | 179 | 0,94 | 0,80 1,11 | 1,11 | 0,90 1,37 | 0,347 |
| 3+ | 117 | 0,79 | 0,64 0,96 | 0,99 | 0,75 1,32 | 0,969 |
| Cardiovascular risk factors (2 anni precedenti l'arruolamento) | | | | | | |
| Disturbi del metabolismo lipidico | 53 | 1,20 | 0,90 1,59 | 1,23 | 0,91 1,66 | 0,185 |
| Iipertensione | 274 | 0,92 | 0,80 1,05 | 1,04 | 0,88 1,23 | 0,622 |
| Malattie ischemiche del cuore ^a | 81 | 0,76 | 0,60 0,96 | 0,89 | 0,69 1,14 | 0,357 |
| Insufficienza cardiaca | 64 | 0,80 | 0,62 1,03 | 1,05 | 0,79 1,40 | 0,723 |
| Malattie cerebrovascolari ^b | 260 | 0,91 | 0,80 1,05 | 1,06 | 0,90 1,25 | 0,506 |
| Comorbidità (2 anni precedenti l'arruolamento) | | | | | | |
| Tumori maligni | 71 | 0,94 | 0,74 1,21 | 0,99 | 0,76 1,29 | 0,955 |
| Diabete | 103 | 0,75 | 0,61 0,92 | 0,84 | 0,67 1,05 | 0,129 |
| BPCO | 81 | 0,73 | 0,58 0,92 | 0,90 | 0,70 1,16 | 0,432 |
| Disordini dei fluidi, degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base | 54 | 0,94 | 0,71 1,25 | 1,19 | 0,89 1,60 | 0,247 |
| Malattie renali croniche | 66 | 0,76 | 0,59 0,98 | 0,94 | 0,71 1,24 | 0,667 |
| Polmonite | 36 | 0,64 | 0,46 0,90 | 0,76 | 0,53 1,09 | 0,133 |
| Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 95 | 0,86 | 0,70 1,07 | 0,98 | 0,78 1,24 | 0,886 |
| Frattura del collo del femore | 70 | 1,21 | 0,94 1,55 | 1,28 | 0,98 1,68 | 0,070 |
| Depressione | 7 | 1,33 | 0,61 2,90 | 1,23 | 0,56 2,71 | 0,611 |
| Uso di altri farmaci (entro 2 anni prima dell'arruolamento) | | | | | | |
| Antidepressivi | 887 | 1,80 | 1,63 1,99 | 1,67 | 1,51 1,85 | <.0001 |
| Anti-demenza | 1076 | 1,97 | 1,78 2,18 | 1,86 | 1,67 2,07 | <.0001 |
| Polifarmacoterapia (uso di 6+ farmaci) | 1534 | 0,99 | 0,85 1,16 | 0,82 | 0,69 0,96 | 0,014 |

Notes: ^ainclude precedente rivascolarizzazione cardiaca; ^binclude precedente rivascolarizzazione cardiaca.

Abbreviazioni: OR, odds ratio; IC, intervalli di confidenza.

Come mostrato nella **Tabella 2**, alla maggior parte dei pazienti affetti da demenza sono stati prescritti antipsicotici atipici (85,2%), principalmente olanzapina e quetiapina. La durata media del primo periodo di utilizzo è stata di 73 giorni. La durata del primo periodo di utilizzo è stata inferiore a 3 mesi per circa il 56% dei pazienti, e circa la metà di questi ha concluso la terapia farmacologica in un mese. Tra i pazienti trattati per più di 3 mesi (n=769), circa il 40% ha ricevuto AP senza interruzioni per più di 24 mesi. Durante il primo periodo di utilizzo, solo 134 (7,8%) pazienti sono passati dall'AP tipico all'AP atipico e viceversa. Il 32% è stato trattato solo per un periodo, e 106 (6,1%) hanno avuto quattro o più cicli di uso di farmaci. Gli uomini avevano una probabilità maggiore rispetto alle donne di ricevere prescrizioni di AP. I fattori di rischio cardiovascolare e le comorbidità non hanno influito sulla probabilità di ricevere AP (**Tabella 3**). I pazienti che utilizzavano farmaci antidepressivi o antidemenza avevano un rischio maggiore di essere trattati con AP (OR: 1,67, 95% IC= 1,51-1,85; OR: 1,86, 95% IC= 1,67-2,07, rispettivamente), mentre quelli esposti alla politerapia avevano meno probabilità di avere prescrizioni per questi farmaci (OR: 0,82, 95% IC: 0,69-0,96).

Analisi della mortalità associata all'uso di antipsicotici

In questo studio di coorte retrospettivo sono state arruolate le persone con demenza di età ≥ 65 anni residenti e assistite nella regione Lazio al 31 dicembre 2016. La fonte dei dati per identificare la popolazione in studio, descriverne le caratteristiche e analizzarne la mortalità è costituita dagli archivi dei SIS regionali [19]. Abbiamo identificato tutte le prime prescrizioni di farmaci AP, sia tipici (fenotiazina, derivati del butirrofenone, benzamidi, zuclopentixolo, derivati della difenilbutilpiperidina e la clotiapina) sia atipici (ziprasidone, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, aripripazolo, amisulpride), distribuite tra il 2017 e il 2018; la data associata a questa prima prescrizione è stata definita come *data indice*. I pazienti che risultavano avere avuto prescrizioni di AP nei 12 mesi precedenti la data indice sono stati esclusi. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con ricoveri per schizofrenia, disturbi bipolari e neoplasie nei due anni precedenti al 31 dicembre 2016. Gli esiti in studio sono stati la mortalità a 30 giorni e ad 1 anno dalla data della prima prescrizione. Abbiamo utilizzato un approccio *intention to treat*, costruendo due coorti distinte, per l'analisi della mortalità a 30 giorni sono stati confrontati i pazienti con almeno una prescrizione tra il 1 gennaio 2017 e il 30 novembre 2018 e pazienti senza prescrizioni nello stesso periodo; per stimare la mortalità ad 1 anno, sono stati confrontati i pazienti con almeno una prescrizione tra il 01 gennaio 2017 e il 31 gennaio 2017 e quelli definiti come non utilizzatori perché senza prescrizioni nello stesso periodo.

Tabella 4
Caratteristiche al baseline dei pazienti con demenza utilizzatori e non utilizzatori di antipsicotici

| | COORTE 1 | | Non utilizzatori* | | COORTE 2 | | Non utilizzatori* | |
|---|--------------------------|------|-------------------|------|---------------------------|------|-------------------|------|
| | Utilizzatori (N 4321) | % | (N. 12963) | % | Utilizzatori (N. 2618) | % | (N.7854) | % |
| Residenza | | | | | | | | |
| Roma comune | 2420 | 56,0 | 7018 | 54,0 | 1460 | 55,8 | 4429 | 56,4 |
| Provincia di Roma | 874 | 20,2 | 2780 | 21,4 | 528 | 20,2 | 1740 | 22,1 |
| Altre province del Lazio | 1027 | 23,8 | 3162 | 24,4 | 630 | 24,1 | 1685 | 21,4 |
| Fattori di rischio cardiovascolari | | | | | | | | |
| Disturbi del metabolismo lipidico | 72 | 1,7 | 165 | 1,3 | 0,054 | 44 | 1,7 | 12,4 |
| Iperensione | 670 | 15,5 | 1904 | 14,7 | 0,192 | 434 | 16,6 | 1470 |
| Insufficienza cardiaca | 230 | 5,3 | 720 | 5,6 | 0,561 | 132 | 5,0 | 343 |
| malattie ischemiche del cuore | 222 | 5,1 | 1192 | 9,2 | <0,001 | 140 | 5,3 | 893 |
| Aritmia | 332 | 7,7 | 793 | 6,1 | 0,000 | 213 | 8,1 | 573 |
| Fibrillazione atriale | 273 | 6,3 | 640 | 4,9 | 0,000 | 167 | 6,4 | 491 |
| Malattie cerebrovascolari | 713 | 16,5 | 1738 | 13,4 | <0,001 | 489 | 18,7 | 1340 |
| Emiplegia | 4 | 0,1 | 55 | 0,4 | 0,001 | | | |
| Comorbidità | | | | | | | | |
| Diabete | 303 | 7,0 | 1330 | 10,3 | <0,001 | 205 | 7,8 | 1082 |
| Obesità | 21 | 0,5 | 80 | 0,6 | 0,327 | 12 | 0,5 | 13 |
| Malattie di Crohn | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Colite ulcerosa | 2 | 0,0 | - | - | 0,014 | 2 | 0,0 | - |
| BPCO | 273 | 6,3 | 876 | 6,8 | 0,313 | 187 | 7,1 | 618 |
| Asma | 5 | 0,1 | 22 | 0,2 | 0,436 | 4 | 0,1 | - |
| Disordini dei fluidi, degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base | 182 | 4,2 | 199 | 1,5 | <0,001 | 118 | 4,5 | 200 |
| Malattia renale cronica | 209 | 4,8 | 533 | 4,1 | 0,042 | 143 | 5,6 | 329 |
| Infezioni del tratto urinario | 30 | 0,7 | 159 | 1,2 | 0,004 | 19 | 0,7 | 116 |
| Polmonite | 182 | 4,2 | 505 | 3,9 | 0,358 | 119 | 4,5 | 151 |
| Ulcera gastrica | 18 | 0,4 | - | - | <0,001 | 11 | 0,4 | - |
| Malattia di Parkinson | 124 | 2,9 | 362 | 2,8 | 0,792 | 86 | 3,3 | 256 |
| Disease of the blood and blood-forming organs | 290 | 6,7 | 658 | 5,1 | <0,001 | 196 | 7,5 | 464 |
| Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 23 | 0,5 | 148 | 1,1 | 0,000 | 19 | 0,7 | 127 |
| Fratture del collo del femore | 245 | 5,7 | 539 | 4,2 | <0,001 | 163 | 6,2 | 310 |
| Osseoporosi | 45 | 1,0 | 38 | 0,3 | <0,001 | 32 | 1,2 | 38 |
| Ansia | 35 | 0,8 | 67 | 0,5 | 0,029 | 21 | 0,9 | 104 |
| Artrite reumatoide | 8 | 0,2 | 40 | 0,3 | 0,182 | 6 | 0,2 | 38 |
| Abuso di alcol | 1 | 0,0 | - | - | 0,082 | 1 | 0,0 | - |
| Depressione | 13 | 0,3 | 6 | 0,0 | <0,001 | 9 | 0,3 | 6 |

Tabella 4 (segue)
Caratteristiche al baseline dei pazienti con demenza utilizzatori e non utilizzatori di antipsicotici

| Farmaci | COORTE 1 Utilizzatori (N. 4321) | | Non utilizzatori* (N. 12963) | | COORTE 2 Utilizzatori (N. 2618) | | Non utilizzatori* (N. 7854) | | | |
|---|---------------------------------------|------|---------------------------------|------|---------------------------------------|------|--------------------------------|------|------|--------|
| | % | N | % | N | % | N | % | N | | |
| Antiepilettici | 1151 | 26,8 | 2882 | 23,1 | <0,001 | 663 | 25,3 | 1725 | 21,9 | 0,000 |
| Cardiaci | 803 | 18,6 | 2629 | 20,3 | 0,015 | 460 | 17,6 | 1560 | 19,9 | 0,010 |
| Antipertensivi | 3445 | 79,7 | 9773 | 75,1 | <0,001 | 2072 | 79,1 | 6019 | 76,6 | 0,008 |
| Ipolipemizzanti | 1739 | 40,3 | 4764 | 36,8 | 0,331 | 1039 | 39,7 | 3237 | 41,2 | 0,168 |
| Statine | 3761 | 87,0 | 10517 | 81,1 | <0,001 | 2266 | 86,5 | 6538 | 80,9 | <0,001 |
| Antiaggreganti piastinici | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Inibitori della pompa protonica | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Insulina e analoghi | 266 | 6,2 | 1036 | 8,0 | <0,001 | 155 | 5,9 | 770 | 9,8 | <0,001 |
| Ipoicemizzanti | 2787 | 64,5 | 7536 | 58,1 | <0,001 | 1659 | 63,4 | 4739 | 60,3 | 0,006 |
| Agenti antitrombotici | 3313 | 76,7 | 8878 | 68,5 | <0,001 | 1993 | 76,1 | 5542 | 70,6 | <0,001 |
| Antibatterici | 3041 | 70,4 | 8846 | 68,3 | 0,001 | 1799 | 68,7 | 5065 | 64,5 | <0,001 |
| Terapia endocrina | 77 | 1,8 | 288 | 2,3 | 0,046 | 43 | 1,6 | 285 | 3,6 | <0,001 |
| Antidemenza | 2756 | 58,5 | 6823 | 50,3 | <0,001 | 1642 | 62,7 | 3675 | 46,8 | <0,001 |
| Episodi di ospedalizzazione (nei 3 mesi precedenti la data indice) | | | | | | | | | | |
| Nessuno | 2502 | 57,9 | 7706 | 59,5 | | 1455 | 55,6 | 4233 | 53,9 | |
| 1 | 997 | 23,1 | 2343 | 18,1 | <0,001 | 628 | 23,9 | 1599 | 20,4 | <0,001 |
| ≥2 | 822 | 19,0 | 2911 | 22,5 | | 535 | 20,4 | 2022 | 25,7 | |
| Accessi in pronto soccorso (nei 3 mesi precedenti la data indice) | | | | | | | | | | |
| Nessuno | 3333 | 77,1 | 11488 | 88,6 | | 2011 | 76,8 | 6907 | 87,9 | |
| 1 | 728 | 16,8 | 858 | 7,4 | <0,001 | 454 | 17,3 | 549 | 7,0 | <0,001 |
| ≥2 | 260 | 6,0 | 514 | 4,0 | | 153 | 5,8 | 398 | 5,0 | |
| Visite specialistiche | | | | | | | | | | |
| <i>Branca neurologica</i> | | | | | | | | | | |
| Nessuna | 2811 | 65,0 | 10312 | 79,6 | | 1686 | 64,4 | 6047 | 76,9 | |
| 1 | - | - | 563 | 13,0 | <0,001 | 339 | 12,9 | - | - | <0,001 |
| ≥2 | 948 | 21,9 | 2648 | 20,4 | | 593 | 22,6 | 1807 | 23,0 | |
| <i>Altre branche**</i> | | | | | | | | | | |
| Nessuna | 3030 | 70,1 | 8565 | 66,1 | | 1831 | 69,9 | 5000 | 63,7 | |
| 1 | 534 | 12,4 | 1 | 0,1 | <0,001 | 320 | 12,2 | - | - | <0,001 |
| ≥2 | 757 | 17,5 | 4394 | 33,9 | | 467 | 17,8 | 2854 | 36,3 | |

* Appuntamento per genere ed età.

** Chirurgia generale, endocrinologia, riabilitazione, gastroenterologia, nefrologia, ortopedia e traumatologia, pneumologia, urologia.

Ad ogni nuovo utilizzatore abbiamo appaiato tre non utilizzatori dei medesimi genere ed età, identificati in modo casuale, attribuendo loro la stessa data indice del corrispondente utilizzatore di AP. In ciascuna coorte, i pazienti nei due gruppi sono stati appaiati per *propensity score* al fine di rendere i due gruppi omogenei rispetto a tutte le caratteristiche di base misurate alla data indice. Per la costruzione del *propensity score*, sono state considerate sia caratteristiche sociodemografiche che un ampio spettro di indicatori dello stato di salute sulla base delle informazioni desunte dai SIS. Abbiamo utilizzato modelli di regressione Cox separati per stimare il rischio di morte associato all'uso di AP rispetto al non uso a 30 giorni e ad 1 anno.

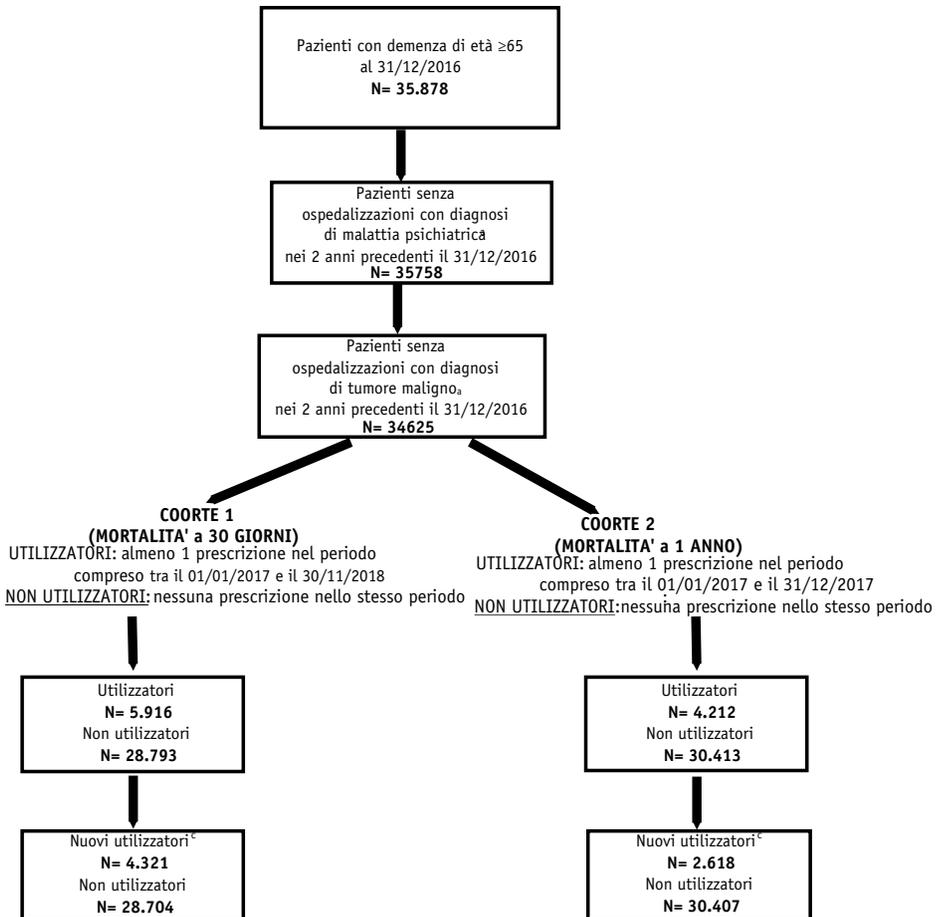
La coorte 1 è costituita da 4.321 nuovi utilizzatori e 28.704 non utilizzatori; nella coorte 2, la numerosità dei gruppi a confronto sono rispettivamente 2.618 e 30.407. Nella **Tabella 4** sono illustrate le caratteristiche delle popolazioni in studio al baseline dopo le procedure di matching. Da evidenziare per entrambe le coorti una più alta prevalenza della maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità negli utilizzatori rispetto ai non utilizzatori, ad eccezione delle malattie ischemiche del cuore, diabete e BPCO. All'analisi univariata, gli utilizzatori di AP presentavano una maggiore probabilità di aver avuto accessi in pronto soccorso nei tre mesi precedenti la prima prescrizione mentre tra i non utilizzatori era maggiore la proporzione di persone con visite specialistiche sia di tipo neurologico sia in altre branche. Con la tecnica del *propensity score* i gruppi a confronto all'interno di ciascuna coorte sono stati bilanciati per tutte le caratteristiche al baseline (dati non presentati in tabella). L'analisi multivariata ha messo in evidenza che tasso di mortalità ad 1 anno dalla prima assunzione di AP è significativamente più elevato tra gli utilizzatori rispetto a non utilizzatori, con un eccesso di rischio pari al 20% (HR: 1.21, 95% IC: 1.08–1.37) (**Tabella 5**). Nessuna associazione tra uso di AP e mortalità è stata osservata per la mortalità a 30 giorni.

Tabella 5
Rischio di mortalità (IC 95%) associato all'uso di antipsicotici, per periodo di follow-up

| | Utilizzatori | | Non utilizzatori | | HR | IC 95% | |
|-------------------------|--------------|--------|------------------|--------|------|--------|------|
| | N° decessi | Tasso* | N° decessi | Tasso* | | | |
| Stime grezze | | | | | | | |
| 30 giorni | 116 | 0.91 | 205 | 0.53 | 1.71 | 1.36 | 2.14 |
| 1 anno | 610 | 0.73 | 1196 | 0.45 | 1.6 | 1.45 | 1.77 |
| Stime aggiustate | | | | | | | |
| 30 giorni | 115 | 0.91 | 103 | 0.81 | 1.12 | 0.86 | 1.46 |
| 1 anno | 585 | 0.72 | 491 | 0.59 | 1.21 | 1.08 | 1.37 |

*Numero decessi per 1000 giorni-persona.

Figura 1
Selezione della popolazione in studio



^a Schizofrenia e disturbi bipolari.

^c Pazienti senza prescrizioni di AP nei 12 mesi precedenti la data indice.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel Lazio il trattamento a lungo termine con AP è piuttosto frequente. Una percentuale non trascurabile dei pazienti con demenza ha un periodo di utilizzo più lungo di quanto raccomandato dalle linee guida. Inoltre, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare non è risultata associata a una minore prescrizione di AP.

È stato evidenziato un significativo rischio di mortalità a lungo termine dei pazienti assuntori di AP e nessun effetto invece sul rischio di decesso a 30 giorni dal primo

uso. In letteratura non sono molti i dati relativi alla mortalità a lungo termine e questi risultati offrono un contributo importante alla discussione ancora in corso sulla sicurezza dell'uso di questi farmaci nei pazienti con sintomi psico-comportamentali della demenza. È necessario sottolineare i limiti legati all'uso di informazioni sullo stato di salute provenienti dai database amministrativi. Tuttavia, in questo studio sono stati considerati molti indicatori per descrivere lo stato di salute della popolazione arruolata ed è stata applicata una rigorosa metodologia di aggiustamento delle stime ottenute nell'analisi multivariata. I nostri risultati indicano la necessità di rinforzare le raccomandazioni di estrema cautela nella prescrizione di antipsicotici alle persone con demenza e BPSD e di un attento monitoraggio nel corso del trattamento.

Riferimenti bibliografici

1. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Use of antipsychotics for the treatment of behavioral symptoms of dementia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56 (9):1048–1057. doi:10.1002/jcph.731
2. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev.* 2012;11(1):78–86. doi:10.1016/j.arr.2011.07.002
3. Ballard C, Waite J, Birks J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Sys Rev.* 2006;(Issue 1):Art. N.: CD003476. doi:10.1002/14651858.CD003476
4. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from metaanalyses. *Ther Adv Chron Dis.* 2016;7:229–245. doi:10.1177/2040622316658463
5. Zdanys KE, Carvalho AF, Tampi RR, Steffens DC. The treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: weighing benefits and risks. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(10):1124–1133
6. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2335–2341. doi:10.1056/NEJMoa052827
7. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi R. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011;26: 10–28
8. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(5):438–445. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.301
9. Nonino F, De Girolamo G, Gamberini L, Goldoni CA. Survival among elderly Italian patients with dementia treated with atypical antipsychotics: Observational study. *Neurol Sci* 2006;27:375e380.
10. Selbæk G, Aarsland D, Ballard C, et al. Antipsychotic drug use is not associated with long-term mortality risk in Norwegian nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:464.e1e464.e7.

11. Hulshof TA, Zuidema SU, Ostelo RWJG, Luijendijk HJ. The mortality risk of conventional antipsychotics in elderly patients: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Am Med Dir Asso* 2015;16:817e824.
12. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, et al. Antipsychotic use in dementia: is there a problem and are there solutions? *Can J Psychiatry*. 2017;62(3):170-181
13. Hui TS, Wong A, Wijesinghe R. A review on mortality risks associated with antipsychotic use in behavioral and psychologic symptoms of dementia (BPSD). *Ment Health Clin [Internet]*. 2016;6(5):215-21. DOI: 10.9740/mhc.2016.09.21
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their caregivers guideline [NG97]. Published June 2018.
15. de Mauleon A, Sourdet S, Renom-Guiteras A, et al. Associated factors with antipsychotic use in long-term institutional care in eight European countries: results from the right time place care study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):812–818. doi:10.1016/j.jamda.2014.06.015
16. Sultana J, Fontana A, Giorgianni F, et al. The effect of safety warnings on antipsychotic drug prescribing in elderly persons with dementia in the United Kingdom and Italy: a population-based study. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1097–1109. doi:10.1007/s40263-016-0366-z
17. Hessmann P, Dodel R, Baum E, et al. Antipsychotic treatment of community-dwelling and institutionalised patients with dementia in Germany. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(3):232–239. doi:10.1080/13651501.2017.1414269
18. Italian Medicines Agency. The medicines utilization monitoring centre. National Report on Medicines use in Italy. 2017. Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf
19. Bargagli AM, Colais P, Agabiti N, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Lazio region, Italy: use of an algorithm based on health information systems. *J Neurol*. 2016;263(4):751-759. doi:10.1007/s00415-016-8049-8

I PAZIENTI TRATTATI CON METIMAZOLO HANNO UN AUMENTATO RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA? UNO STUDIO SUI FLUSSI AMMINISTRATIVI PIEMONTESI

Alessandro Pecere, Marina Caputo, Andrea Sarro, Andrealuna Ucciero, Angelica Zibetti, Gianluca Aimaretti, Paolo Marzullo, Francesco Barone-Adesi - Dipartimento di Medicina traslazionale, Università del Piemonte orientale, Novara

DOMANDA

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?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il metimazolo rappresenta il principale farmaco antitiroideo impiegato in Italia nel trattamento dell'ipertiroidismo [1]. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel novembre 2018, attraverso il proprio Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), ha emanato una raccomandazione in cui informava circa il rischio di pancreatite acuta associato con la somministrazione di farmaci a base di metimazolo. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con le altre Autorità Regolatorie europee ha quindi successivamente reso pubblica una propria Nota Informativa Importante indirizzata a tutti gli operatori sanitari circa i rischi derivanti dalla somministrazione di tale farmaco.

In letteratura sono attualmente disponibili 7 case report [2-8] che hanno identificato una potenziale associazione tra l'utilizzo di metimazolo e lo sviluppo di episodi di pancreatite acuta. Nei casi presi in esame la pancreatite si era manifestata poco tempo dopo (da giorni a settimane) dall'inizio della terapia con il farmaco. Un recente studio epidemiologico danese ha confermato questa associazione, riportando un aumento di rischio di ospedalizzazione per pancreatite in pazienti in terapia con metimazolo [9].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Dato il potenziale impatto di queste segnalazioni sul management farmacologico dell'ipertiroidismo, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo, basato sull'utilizzo delle banche dati dei flussi di dati amministrativi della Regione Piemonte. In particolare, si è proceduto ad analizzare i dati anonimizzati dei residenti in Regione con almeno 18 anni di età nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2018. I

flussi amministrati impiegati sono stati i seguenti: anagrafe dei residenti, farmaceutica convenzionata (per rilevare dispensazioni di metimazolo tramite l'ATC H03BB02), schede di dimissione ospedaliera (per rilevare i casi di pancreatite acuta, identificata dal codice ICD-9-CM 577.0 secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie).

Dato che gli studi precedenti suggerivano che l'insorgenza di episodi di pancreatite acuta avverrebbe poco dopo l'avvio della terapia, le nostre analisi sono state limitate ai nuovi utilizzatori del farmaco; la prima prescrizione di metimazolo ha rappresentato la data di ingresso nella coorte (data indice). La popolazione è stata individuata escludendo i pazienti in terapia con metimazolo nell'anno precedente.

I pazienti, così identificati, sono stati seguiti per un periodo pari ai primi 18 mesi dall'avvio della terapia, al fine di stimare il loro tasso di ospedalizzazione per pancreatite acuta. Gli eventuali cambiamenti nel rischio di insorgenza di pancreatite acuta durante la terapia con metimazolo sono stati valutati stratificando le analisi per trimestre di osservazione. La popolazione generale della Regione Piemonte è stata utilizzata come gruppo di confronto.

Il rapporto dei tassi nei due gruppi, con relativo intervallo di confidenza al 95% [IC95%], è stato stimato tramite regressione di Poisson, aggiustando le stime per età e sesso. In seguito, è stato calcolato il rischio assoluto di pancreatite acuta tra gli utilizzatori di metimazolo durante i primi 18 mesi di trattamento.

Durante il periodo in studio, sono stati identificati 23.087 nuovi utilizzatori di metimazolo. Tra di essi sono stati osservati 61 ricoveri nell'arco dei 18 mesi di osservazione, di cui 13 durante il primo trimestre [10]. Il tasso grezzo di incidenza tra gli utilizzatori del farmaco durante il primo trimestre è stato di 270 casi per 100.000 anni-persona [IC95% 170-428], mentre nella popolazione generale era di 60 casi per 100.000 anni-persona [IC95% 59-61]. Un significativo incremento del rischio di episodi di pancreatite acuta negli utilizzatori di metimazolo era evidente durante i primi tre trimestri dall'inizio della terapia, per poi decrescere e tornare a valori non più statisticamente significativi nel resto del periodo di osservazione (**Figura 1**).

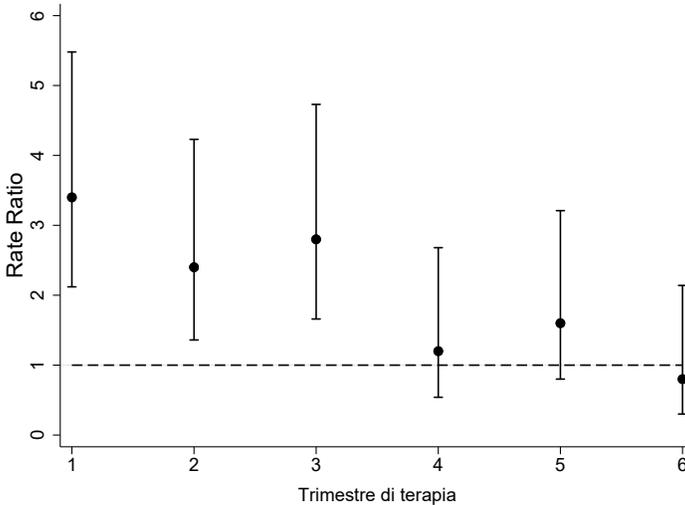
In termini assoluti, il rischio di pancreatite acuta durante i primi 18 mesi dall'inizio della terapia è risultato essere compreso tra lo 0,02% e lo 0,39% nelle diverse fasce di età (**Tabella 1**).

Tabella 1
Rischio assoluto di pancreatite acuta nei 18 mesi dopo l'inizio del trattamento con metimazolo

| Età (anni) | Uomini | Donne |
|------------|--------|-------|
| 18-39 | 0,02% | 0,05% |
| 40-59 | 0,09% | 0,08% |
| 60-79 | 0,16% | 0,17% |
| > 80 | 0,37% | 0,39% |

Figura 1

Rischio di pancreatite acuta in pazienti in terapia con metimazolo confrontato con la popolazione generale - Risultati stratificati per tempo dall'inizio del trattamento



RISPOSTA ALLA DOMANDA

I nostri risultati confermano ed espandono le precedenti evidenze disponibili sul tema, corroborando l'ipotesi di un aumentato rischio di pancreatite acuta tra gli utilizzatori di metimazolo. Tale rischio sembra tuttavia essere limitato ai primi tre trimestri di trattamento, tornando in seguito simile a quello della popolazione generale. In termini assoluti, la probabilità che si verifichi un fenomeno di pancreatite acuta appare molto bassa; si attesta, di fatto, a percentuali inferiori all'1% in tutte le classi di età. La possibilità di insorgenza di tale complicazione va comunque 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. Studi epidemiologici di grandi dimensioni saranno utili per valutare se l'associazione osservata è più marcata in particolari sottogruppi di pazienti.

Riferimenti bibliografici

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–1421
2. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, Endo Y, Ozawa Y. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1999; 51: 667–670

3. Yang M, Qu H, Deng H-C. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid* 2012; 22: 94–96
4. Abraham A, Raghavan P, Patel R, Rajan D, Singh J, Mustacchia P. Acute pancreatitis induced by methimazole therapy. *Case Rep. Gastroenterol.* 2012; 6: 223–231
5. Jung JH, Hahm JR, Jung J, Kim SK, Kim S, Kim KY, Kim BR, Kim HJ, Jeong YY, Kim SJ. Acute pancreatitis induced by methimazole treatment in a 51-year-old Korean man: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29: 1170–1173
6. Agito K, Manni A. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with subclinical hyperthyroidism. *J. Investig. Med. High Impact Case Reports.* 2015; 1–4
7. Kikuchi I, Miyata N, Yoshimura Y, Miyamoto K, Tachikawa N. Methimazole-induced acute pancreatitis: a case report. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018; 12: 239–242
8. Su DW, Zou DJ. One case of methimazole induced pancreatitis. *Chin J Clin Pract.* 2008; 24: 2915
9. Brix TH, Lund LC, Henriksen DP, Folkestad L, Bonnema SJ, Hallas J, Hegedüs L. Methimazole and risk of acute pancreatitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(3): 187-189
10. Pecere A, Caputo M, Sarro A, Ucciero A, Zibetti A, Aimaretti G, Marzullo P, Barone-Adesi F. Methimazole Treatment and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dga544.

Quali sono state le differenze di genere in termini di modalità d'utilizzo, comorbidità cardiovascolari e assunzione concomitante di farmaci serotoninergici tra i pazienti trattati con triptani in Toscana tra il 2008 e il 2018?

Quali sono state le differenze di genere riguardo l'approccio farmacologico di prima linea e la sopravvivenza in Toscana tra il 2009 e il 2019 in pazienti non operati con tumore polmonare non a piccole cellule?

SEZIONE 4

UNA PROSPETTIVA DI GENERE:

- **EMICRANIA**

- **FARMACOTERAPIA DI PRIMA LINEA**

E SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI

NON OPERATI CON TUMORE POLMONARE

NON A PICCOLE CELLULE

IN TOSCANA

EMICRANIA

*Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Pierangelo Geppetti, Chiara Lupi, Silvia Benemei, Francesco De Cesaris - Centro cefalee e farmacologia clinica,
AOU Careggi, Dipartimento di scienze della salute, Università di Firenze*

DOMANDA

Quali sono state le differenze di genere in termini di modalità d'utilizzo, comorbidità cardiovascolari e assunzione concomitante di farmaci serotoninergici tra i pazienti trattati con triptani in Toscana tra il 2008 e il 2018?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'emicrania è una malattia neurovascolare che si manifesta con un dolore acuto o pulsante che può interessare un'area localizzata o generalizzata della testa. L'attacco acuto può durare poche ore o persino giorni con sintomi variabili da soggetto a soggetto come nausea, vomito, sensibilità alla luce e ai suoni. La severità di tali sintomi rende l'emicrania una patologia con un forte impatto sia sulla qualità della vita relazionale e lavorativa delle persone colpite che sui costi diretti e indiretti sostenuti dalla società [1].

L'emicrania predilige nettamente il sesso femminile con un rapporto femmina/maschio pari a 3:1 [2]. 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 aumenta rispetto ai maschi, raggiungendo il suo picco nella quarta e quinta decade di vita, ovvero nel periodo di maggiore attività sociale e lavorativa di un individuo. La malattia sembra quindi seguire le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la vita riproduttiva della donna. Inoltre, nella donna, l'emicrania si manifesta con attacchi di maggiore intensità e durata e sintomi vegetativi, quali nausea e vomito, più marcati [3].

L'emicrania è una patologia influenzata da stili di vita e fattori esterni, motivo per cui, il suo trattamento si basa in primo luogo sulla rimozione di abitudini scorrette e fattori scatenanti evitabili (alimentari, ormonali, ambientali). Qualora, questa strategia non risulti efficace o sufficiente, si ricorre all'utilizzo di una terapia farmacologica da usare nella fase acuta. I principi attivi più comunemente utilizzati per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania possono essere distinti in due categorie: farmaci analgesici non specifici (paracetamolo, farmaci antiinfiammatori non steroidei) e non rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento acuto dell'emicrania, e farmaci specifici per il trattamento dell'emicrania [4]. Tra questi ultimi, i triptani rappresentano

i farmaci più largamente utilizzati e sono gli unici a poter essere dispensati a carico del SSN per tale indicazione.

In condizioni di utilizzo appropriate, i triptani sono considerati farmaci con un rapporto rischio/beneficio favorevole. A causa dell'effetto vasocostrittivo intrinseco associato al loro meccanismo d'azione, la presenza di patologie cardiovascolari (CV) preesistenti rappresenta la maggiore limitazione al loro utilizzo. Inoltre, come accade anche per altri farmaci utilizzati nel trattamento acuto dell'emicrania, l'uso di triptani può essere accompagnato dal rischio di insorgenza di una cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici (medication overuse headache [MOH]) [5]. Secondo l'International Classification of Headache Disorders [6], questa forma secondaria di emicrania può insorgere a seguito di un uso di triptani per almeno 10 dieci giorni al mese per più di tre mesi consecutivi, contribuendo ad incrementare la frequenza degli attacchi fino a raggiungere la forma cronica della malattia (cefalea per almeno 15 giorni al mese per più di tre mesi). Infine, essendo i triptani farmaci con attività serotoninergica, il loro uso concomitante ad altri farmaci serotoninergici è stato diverse volte descritto in associazione temporale all'insorgenza di sindrome serotoninergica (SS) [7], una condizione potenzialmente pericolosa per la vita e derivante da un'aumentata attività serotoninergica a livello del sistema nervoso centrale, i cui sintomi possono comprendere alterazioni dello stato mentale, ipertermia e iperattività autonoma e neuromuscolare. Per questo motivo, si raccomanda cautela in caso di utilizzo dei triptani in concomitanza a farmaci che presentano attività serotoninergica.

Sebbene l'utilizzo dei triptani sia stato ampiamente descritto nella letteratura scientifica, sono ancora scarse le evidenze sulle differenze di genere nelle modalità di utilizzo di questa classe di farmaci. Questo studio mira a descrivere le modalità di utilizzo dei triptani per genere nella popolazione generale toscana tra il 2008 e il 2018, con particolare riferimento ai pazienti con malattie cardiovascolari e coloro in trattamento concomitante con farmaci ad attività serotoninergica.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno studio osservazionale, descrittivo di farmacoutilizzazione. È stato utilizzato il database dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana in cui sono registrate le informazioni relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del SSN e a favore dei soggetti assistiti da un medico di medicina generale nella regione Toscana. Per ciascun soggetto registrato nell'Anagrafe regionale degli assistiti, la banca dati raccoglie le informazioni relative alle varie tipologie di prestazioni erogate. Tali informazioni vengono registrate in archivi diversi a seconda della tipologia di

prestazione erogata e sono agganciabili tra loro grazie ad un identificativo anonimo regionale. In particolare, ai fini della realizzazione di questo studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera, al registro delle esenzioni dal ticket e agli archivi dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale.

Per ciascun anno di studio compreso tra il 2008 e il 2018, sono stati identificati gli utilizzatori prevalenti, ovvero coloro con almeno una dispensazione di un triptano (codice ATC N02CC), i quali, a loro volta, sono stati classificati in nuovi utilizzatori, ovvero pazienti con una dispensazione di triptani nell'anno di interesse e nessuna nel passato, e utilizzatori già in trattamento, ovvero pazienti con una dispensazione di triptani nell'anno di interesse che non erano nuovi utilizzatori.

Come riportato in **Tabella 1**, abbiamo osservato circa 65.000 nuovi utilizzatori di triptani tra il 2008 e il 2018 con un rapporto femmine/maschi di circa 3:1. L'età media utilizzo alla prima dispensazione di un triptano è risultata leggermente superiore nei maschi rispetto alle femmine (44,3 vs 42,6).

Tabella 1
Caratteristiche dei nuovi utilizzatori di triptani tra il 2008 e il 2018 in Toscana

| | Maschi n=17.037 | Femmine n=47.631 | Tot n=64.672 |
|---|--------------------|---------------------|-----------------|
| Età, media | 44.3 | 42.6 | 43.1 |
| Gruppi d'età, n (%) | | | |
| <18 | 481 (2.8) | 1.349 (2.8) | 1.830 (2.8) |
| 18-34 | 4.635 (27.2) | 13.453 (28.2) | 18.088 (28.0) |
| 35-50 | 6.325 (37.1) | 20.548 (43.1) | 26.873 (41.6) |
| 51-64 | 3.386 (19.9) | 7.668 (16.1) | 11.054 (17.1) |
| >65 | 2.210 (13.0) | 4.613 (9.7) | 6.823 (10.6) |
| Comorbidità CV ¹ , n (%) | | | |
| Controindicazione assoluta | 740 (4.3) | 1.022 (2.1) | 1.762 (2.7) |
| Controindicazione possibile | 4,639 (27.2) | 13.892 (29.2) | 18.531 (28.7) |
| In trattamento solo con farmaci CV utilizzabili per la profilassi dell'emicrania ² | 326 (1.9) | 959 (2.0) | 1.285 (2.0) |
| Utilizzatori in trattamento concomitante con farmaci serotoninergici ³ , n (%) | 2.933 (17.2) | 10.440 (21.9) | 13.373 (20.7) |

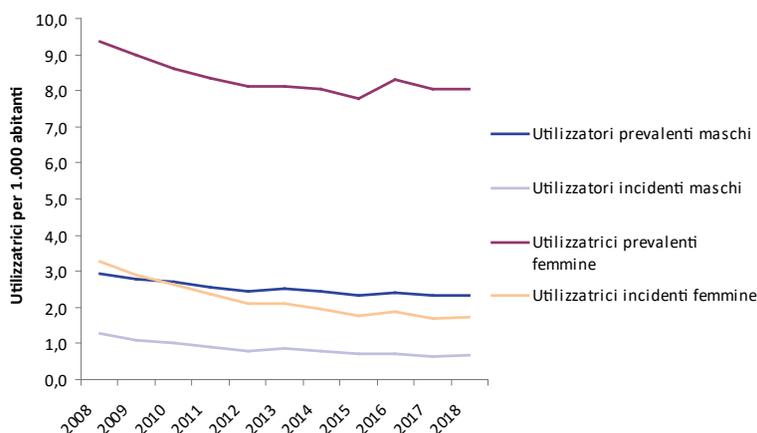
¹ Misurate all'inizio della terapia fino a 5 anni indietro dalla prima dispensazione di un triptano.

² Pazienti con nessun record di malattia CV ma che avevano ricevuto farmaci CV utilizzabili come trattamento preventivo degli attacchi di emicrania.

³ Misurati durante il primo anno di terapia con triptani. L'utilizzo concomitante è stato definito come una dispensazione di un farmaco serotoninergico nei 30 giorni precedenti o successivi alla dispensazione di un triptano registrata nell'anno di interesse.

La **Figura 1** descrive l'andamento della prevalenza e dell'incidenza annuali di utilizzo dei triptani per genere. La prevalenza di utilizzo ha mostrato un trend di lieve riduzione nel periodo di studio sia tra le femmine (da 9,4 nel 2008 a 8,1 nel 2018 x 1000 abitanti) sia tra i maschi (da 2,9 nel 2008 a 2,3 nel 2018 per 1000 abitanti). Analogamente, anche l'incidenza d'uso è apparsa decrescere nel tempo in entrambi i sessi. Queste osservazioni sono in parte riconducibili all'introduzione sul mercato dei primi triptani "generici" il cui costo ridotto potrebbe aver favorito l'acquisto privato da parte del paziente quindi sfuggendo alla registrazione nella banca dati utilizzata per questo studio.

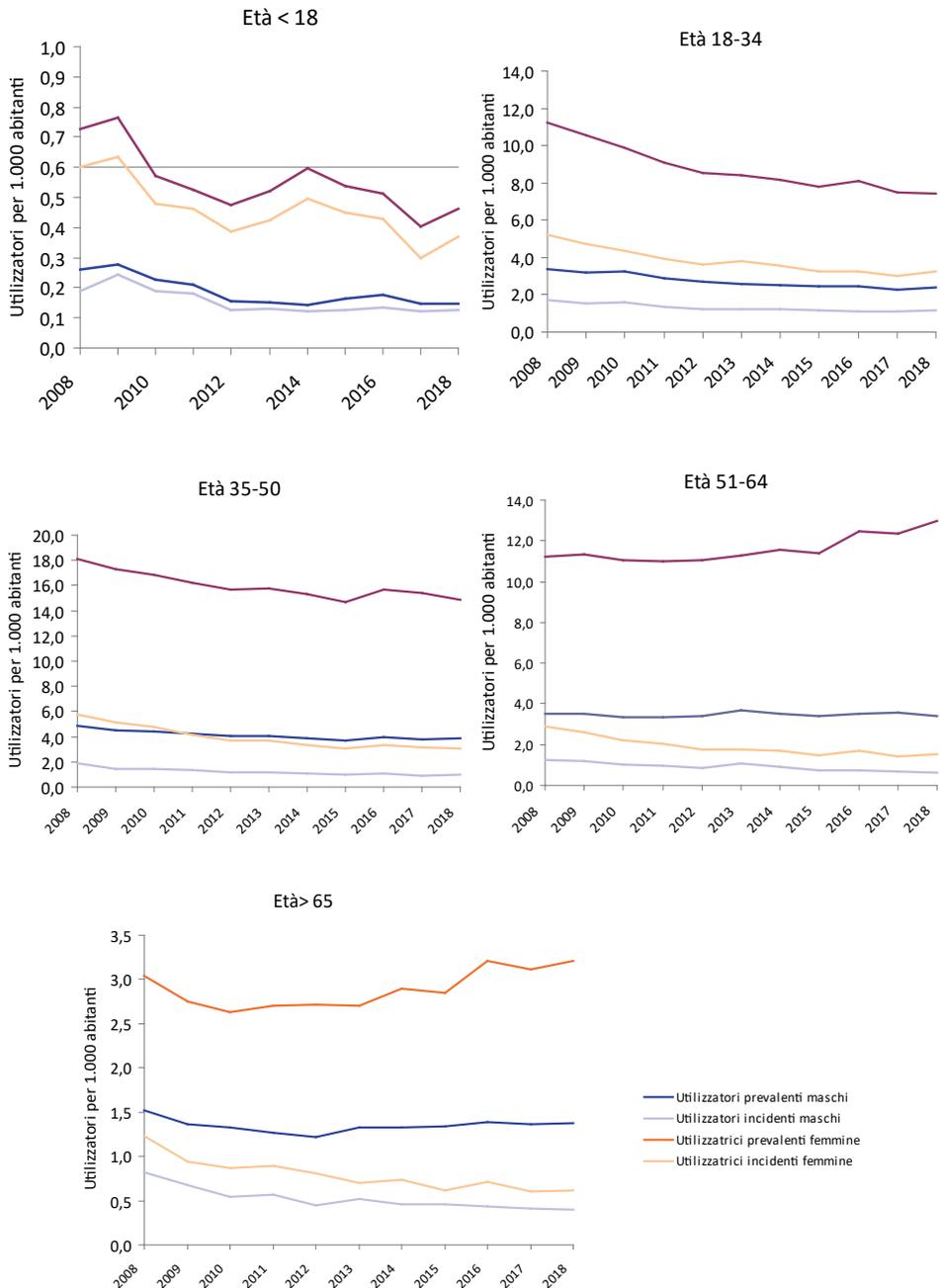
Figura 1
Prevalenza e incidenza annuali di utilizzo dei triptani per genere tra gli abitanti toscani (2008-2018)



Stratificando la prevalenza e l'incidenza d'uso annuale per fasce d'età (**Figura 2**) si è, in generale, osservato un andamento che appare riflettere l'epidemiologia della patologia emicranica durante le fasi della vita delle persone che ne sono colpite. In entrambi i sessi, si può infatti notare come nel periodo pre- e adolescenziale (<18 anni) incidenza (intervallo nel periodo di osservazione: maschi [0,1-0,2 x 1000 abitanti]; femmine [0,3-0,6x1000 abitanti]) e prevalenza d'uso (maschi [0,1-0,3x1000 abitanti]; femmine [0,4-0,8x1000 abitanti]) siano nettamente più basse, per poi aumentare significativamente nell'età adulta, ovvero nelle fasce d'età 18-34 anni (incidenza: maschi [1,1-1,7x1000 abitanti]; femmine [3,0-4,7x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [2,3-3,4x1000 abitanti]; femmine [7,5-11,2x1000 abitanti]) e 35-50 anni (incidenza: maschi [0,9-1,9x1000 abitanti]; femmine [3,1-5,8x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [3,7-4,9x1000 abitanti]; femmine [14,7-18,1x1000 abitanti]).

Figura 2

Prevalenza e incidenza annuali di utilizzo dei triptani per genere e fascia d'età tra gli abitanti toscani (2008-2018)



I valori di prevalenza e incidenza d'uso cambiano invece tendenza nelle fasce d'età 51-64 (incidenza: maschi [0,6-1,3x1000 abitanti]; femmine [1,4-2,9x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [3,3-3,7x1000 abitanti]; femmine [11-13x1000 abitanti]) e >65 anni (incidenza: maschi [0,4-0,8x1000 abitanti]; femmine [0,6-1,2x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [1,2-1,5x1000 abitanti]; femmine [2,6-3,2x1000 abitanti]) con una riduzione degli utilizzatori nella popolazione generale che segue l'epidemiologia della malattia in queste fasce d'età. In particolare, è molto interessante notare come i valori di incidenza e prevalenza d'uso, quasi sovrapponibili nella fascia d'età <18 anni, vadano progressivamente allontanandosi all'aumentare dell'età. Questo fenomeno, particolarmente evidente nelle femmine dove la prevalenza d'uso arriva ad essere fino a circa 6 volte superiore rispetto all'incidenza d'uso nella fascia d'età >65, è riconducibile ad un progressivo aumento degli utilizzatori che rimangono in trattamento con triptani per più anni che segue l'aumentare dell'età.

Inoltre, per ogni anno in studio, sia nuovi utilizzatori che pazienti già in trattamento con triptani sono stati classificati in base alle preesistenti comorbidità CV in soggetti aventi una controindicazione CV all'uso dei triptani a) assoluta (e.g. pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare) o b) possibile (e.g. pazienti con ipertensione, aterosclerosi) (**Tabella 2**). Tra i nuovi utilizzatori, la percentuale di coloro che presentavano una controindicazione CV assoluta oscillava tra il 3.3% nel 2011 ed il 6.8% nel 2013 nei maschi e tra il 1.6% nel 2017 al 2.5% nel 2008 nelle femmine. Nei pazienti già in trattamento, invece, la percentuale di coloro con una controindicazione CV assoluta è apparsa, in generale, lievemente minore (maschi: [2-3%]; femmine: [1,3-2%]). Ciò è probabilmente riconducibile, se non all'occorrenza di eventi avversi CV, alla cosiddetta "sindrome da triptani" (senso di oppressione al collo e al torace) la quale potrebbe aver spinto parte dei pazienti con preesistente malattia ischemica ad abbandonare l'uso del farmaco dopo le prime assunzioni.

I nuovi utilizzatori e i pazienti già in trattamento con triptani sono stati ulteriormente caratterizzati secondo la frequenza di utilizzo concomitante di farmaci serotoninergici che potrebbero potenzialmente contribuire ad aumentare il rischio di sviluppare sindrome serotoninergica (SS) come suggerito da alcuni casi descritti in letteratura (7). In generale, gli utilizzatori di triptani e farmaci serotoninergici erano in percentuale lievemente superiore tra i pazienti in trattamento con triptani da più di un anno (intervallo nel periodo di osservazione: maschi [19,6-21,5%]; femmine [27,2-28,6%]) rispetto ai nuovi utilizzatori (intervallo nel periodo di osservazione: maschi [14,9-21%]; femmine [20,9-23,7%]), così come tra le femmine piuttosto che tra i maschi (**Tabella 3**).

Tabella 2

Percentuale di pazienti con comorbidità cardiovascolari¹: analisi per genere e per anno

| | No. | Controindicazione assoluta, n (%) | | Controindicazione possibile, n (%)* | |
|------------------------------------|-------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------|-------------|
| | | Maschi | Femmine | Maschi | Femmine |
| Nuovi utilizzatori | | | | | |
| 2008 | 7947 | 82 (3.9) | 148 (2.5) | 519 (24.9) | 1778 (30.3) |
| 2009 | 7199 | 83 (4.5) | 115 (2.2) | 543 (29.3) | 1674 (31.3) |
| 2010 | 6907 | 89 (4.9) | 124 (2.4) | 497 (27.4) | 1610 (31.6) |
| 2011 | 6396 | 55 (3.3) | 115 (2.4) | 473 (28.1) | 1532 (32.5) |
| 2012 | 5696 | 62 (4.2) | 97 (2.3) | 391 (26.8) | 1295 (30.6) |
| 2013 | 5781 | 107 (6.8) | 89 (2.1) | 463 (29.4) | 1254 (29.8) |
| 2014 | 5417 | 73 (5.1) | 78 (2.0) | 417 (29.1) | 1115 (28.0) |
| 2015 | 4880 | 59 (4.5) | 70 (2.0) | 357 (27.0) | 1039 (29.2) |
| 2016 | 4660 | 48 (3.9) | 78 (2.3) | 331 (27.0) | 983 (28.6) |
| 2017 | 4208 | 40 (3.6) | 48 (1.6) | 336 (29.9) | 834 (27.0) |
| 2018 | 4296 | 42 (3.7) | 60 (1.9) | 313 (27.4) | 778 (24.7) |
| Pazienti già in trattamento | | | | | |
| 2008 | 13313 | 62 (2.3) | 171 (1.6) | 769 (28.5) | 3337 (31.4) |
| 2009 | 13856 | 65 (2.3) | 225 (2.0) | 901 (32.0) | 4069 (36.9) |
| 2010 | 14342 | 68 (2.3) | 191 (1.7) | 924 (31.5) | 4086 (35.8) |
| 2011 | 14584 | 63 (2.2) | 190 (1.6) | 942 (32.2) | 4115 (35.3) |
| 2012 | 14628 | 59 (2.0) | 159 (1.4) | 967 (32.8) | 4154 (35.6) |
| 2013 | 14777 | 59 (2.0) | 149 (1.3) | 956 (32.2) | 4125 (34.9) |
| 2014 | 14905 | 84 (2.8) | 165 (1.4) | 947 (32.0) | 4101 (34.3) |
| 2015 | 14754 | 87 (3.0) | 159 (1.3) | 917 (31.4) | 3838 (32.4) |
| 2016 | 14427 | 70 (2.5) | 157 (1.4) | 930 (32.9) | 3729 (32.2) |
| 2017 | 14232 | 69 (2.5) | 165 (1.4) | 955 (34.1) | 3623 (31.7) |
| 2018 | 14113 | 61 (2.2) | 161 (1.4) | 936 (34.0) | 3496 (30.8) |

¹ Misurata all'inizio della terapia fino a 5 anni indietro dalla prima dispensazione di un triptano.

Tabella 3

Uso concomitante di triptani e farmaci serotoninergici: analisi per genere e anno

| Utilizzatori di triptani con uso concomitante di farmaci serotoninergici, n (%) | Nuovi utilizzatori | | Utilizzatori già in trattamento | |
|---|--------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| | Maschi | Femmine | Maschi | Femmine |
| 2008 | 338 (15.9) | 1249 (20.9) | 587 (20.7) | 3163 (28.5) |
| 2009 | 305 (16.1) | 1188 (21.8) | 580 (19.6) | 3295 (28.6) |
| 2010 | 301 (16.2) | 1114 (21.4) | 623 (20.3) | 3396 (28.4) |
| 2011 | 256 (14.9) | 1046 (21.8) | 643 (20.9) | 3380 (27.6) |
| 2012 | 245 (16.3) | 935 (21.6) | 640 (20.6) | 3449 (28.1) |
| 2013 | 339 (21.0) | 994 (23.2) | 662 (21.3) | 3500 (28.3) |
| 2014 | 275 (18.8) | 869 (21.4) | 666 (21.5) | 3464 (27.7) |
| 2015 | 242 (18.0) | 814 (22.4) | 641 (21.0) | 3361 (27.2) |
| 2016 | 213 (17.1) | 833 (23.7) | 585 (19.8) | 3365 (27.7) |
| 2017 | 214 (18.8) | 707 (22.4) | 581 (19.8) | 3326 (27.8) |
| 2018 | 205 (17.7) | 692 (21.5) | 576 (19.9) | 3174 (26.8) |

Tra le classi di farmaci serotoninergici, le più rappresentate sono risultate essere gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), gli inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA) (Tabella 4). I pazienti affetti da emicrania hanno una probabilità 2-4 volte superiore di soffrire contemporaneamente di depressione rispetto alla popolazione generale. Di conseguenza, non ci si deve sorprendere che numerosi pazienti assumano triptani in concomitanza a SSRI, SNRI e TCA. Inoltre, diversi farmaci che mostrano attività serotoninergica (e.g. TCA, valproato) sono comunemente utilizzati e raccomandati dalle linee guida in materia di cefalee [4] come trattamento preventivo degli attacchi di emicrania.

Tabella 4
Percentuale di utilizzatori di triptani concomitantemente trattati con farmaci serotoninergici stratificati per genere¹

| Classe farmacologica | Utilizzatori già in trattamento, % | | Nuovi utilizzatori, % | |
|---|------------------------------------|---------|-----------------------|---------|
| | Maschi | Femmine | Maschi | Femmine |
| Inibitori selettivi del reuptake della serotonina | 9,2 | 16,1 | 6,9 | 10,6 |
| Antidepressivi triciclici | 5,4 | 8,0 | 5,4 | 8,0 |
| Altri agenti serotoninergici ² | 4,7 | 3,1 | 3,3 | 2,1 |
| Oppiodi | 2,5 | 2,7 | 2,3 | 2,0 |
| Inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina | 2,1 | 3,7 | 1,7 | 2,3 |
| Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici | 2,2 | 2,6 | 1,8 | 1,8 |

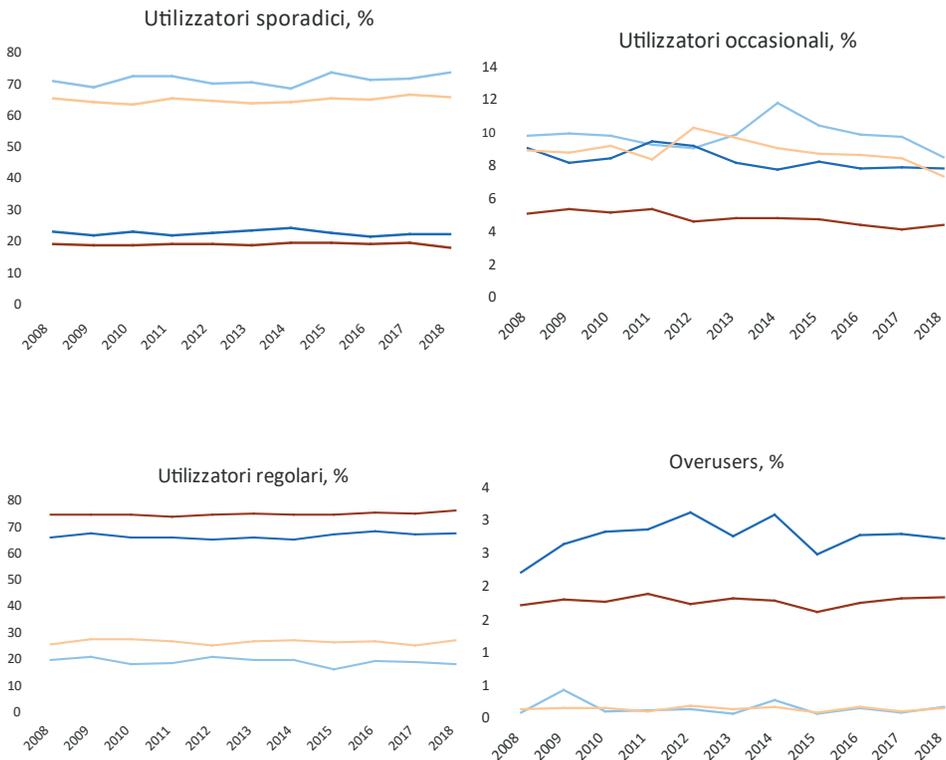
¹ Sono state riportate le classi di farmaci serotoninergici con una frequenza di utilizzo concomitante superiore al 2% per entrambi i sessi.

² Levodopa, litio, carbamazepina, acido valproico.

Infine, sia nuovi utilizzatori che pazienti già in trattamento con triptani sono stati classificati in 4 categorie mutuamente esclusive sulla base delle modalità di utilizzo osservate durante 1 anno (Figura 2): utilizzatori sporadici (una sola dispensazione), occasionali (più di 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata inferiore a tre mesi), regolari (più di 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata superiore a tre mesi) e *overusers* (almeno 20 unità posologiche al mese per almeno 3 mesi consecutivi)[8]. In entrambi i sessi, gli utilizzatori sporadici sono risultati essere più frequentemente tra i nuovi utilizzatori (65% nelle femmine, 70% nei maschi) rispetto a chi era già in trattamento con triptani da più di un anno (18,7% nelle femmine, 22,3% nei maschi). Al contrario, gli utilizzatori regolari hanno mostrato di essere più frequentemente tra le femmine

piuttosto che tra i maschi sia tra i nuovi utilizzatori (femmine=26,4%, maschi=19,0%) sia tra i pazienti già in trattamento con triptani (femmine=74,7%, maschi=66,5%). Gli *overusers*, ovvero gli utilizzatori di triptani potenzialmente a rischio di sviluppare MOH o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale esigua dei nuovi utilizzatori di entrambi i sessi (0.1% nelle femmine, 0.2% nei maschi), ma crescere marcatamente tra gli utilizzatori già in trattamento da oltre un anno (1,8% nelle femmine, 2,8% nei maschi).

Figura 2
Percentuale di utilizzatori di triptani per genere e modalità di utilizzo tra gli abitanti toscani (2008-2018)



Da un'analisi approfondita sugli *overusers* (Tabella 5) è emerso che circa il 40% di essi, sia femmine che maschi, presentava una controindicazione assoluta o possibile all'utilizzo dei triptani, ma, soprattutto, che circa il 60% di essi assumeva contemporaneamente un farmaco ad attività serotoninergica.

Tabella 5
Caratteristiche degli *overusers* tra i nuovi utilizzatori nel periodo in studio (2008-2018):
analisi per genere

| | Nuovi utilizzatori | |
|---|--------------------|-----------|
| | Maschi | Femmine |
| N | 27 | 67 |
| Età (media ± SD) | 43.7 | 46.4 |
| Fasce d'età | | |
| <18 | 0 | 0 |
| 18-34 | 6 (22.2) | 14 (20.9) |
| 35-50 | 13 (48.1) | 30 (44.8) |
| 51-65 | 8 (29.6) | 15 (22.4) |
| >65 | | 8 (11.9) |
| Controindicazione CV assoluta, % | 2 (7.4) | 2 (3.0) |
| Controindicazione CV possibile, % | 9 (33.3) | 23 (34.3) |
| Utilizzo concomitante di farmaci serotoninergici, % | 17(63.0) | 41 (61.2) |

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Questo studio di farmacoutilizzazione conferma come l'emicrania sia una patologia con importanti differenze di genere, sia in termini epidemiologici sia di farmacoutilizzazione. Tra il 2008 e il 2018 in Toscana la prevalenza e l'incidenza di utilizzo dei triptani è stata circa tre volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi per tutto il periodo in studio. È stata osservata una percentuale lievemente superiore di utilizzatori maschi con una controindicazione CV assoluta all'uso di triptani rispetto alle femmine. L'uso concomitante di triptani e farmaci serotoninergici, come antidepressivi, è stato riscontrato più frequentemente tra le femmine e, in particolare, tra i nuovi utilizzatori di triptani *overusers*. In generale, le femmine hanno mostrato una tendenza verso un utilizzo più regolare rispetto ai maschi. Al contrario, gli *overusers* ovvero gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare il medication overuse headache o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale trascurabile dei nuovi utilizzatori sia tra le femmine sia tra i maschi sebbene tendevano ad aumentare significativamente tra i gli utilizzatori di entrambi i sessi che erano in trattamento con triptani da oltre un anno.

Riferimenti bibliografici

1. Istituto Superiore di Sanità. Eemicrania una patologia di genere. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Eemicrania+una+patologia+di+genere.pdf/65269097-10aa-4122-6eb9-4c7b7a47f1d5?t=1582040185458>
2. WHO | Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. WHO. [citato 18 febbraio 2020]. Available at: https://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/

3. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* gennaio 2017;16(1):76–87.
4. Festa D, Sordini V, Vedovati G. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie. :141.
5. Biagi C, Poluzzi E, Roberto G, Puccini A, Vaccheri A, D'Alessandro R, et al. Pattern of triptan use and cardiovascular coprescription: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* dicembre 2011;67(12):1283–9.
6. Gobel H. 8.2.8 Medication-overuse headache attributed to other medication [Internet]. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. [citato 26 novembre 2020]. Available at: <https://ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/8-2-medication-overuse-headache-moh/8-2-8-medication-overuse-headache-attributed-to-other-medication/>
7. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res IJTR.* 2019;12:1178646919873925.
8. Braunstein D, Donnet A, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, Lantéri-Minet M, et al. Triptans use and overuse: A pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. *Cephalgia.* novembre 2015;35(13):1172–80.

DIFFERENZE DI GENERE NELLA FARMACOTERAPIA DI PRIMA LINEA E NELLA SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI NON OPERATI CON TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN TOSCANA

*Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Claudia Bartolini - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Andrea Spini, Sandra Donnini, Marina Ziche, Cristiana Bellan - Università di Siena
Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci, Lorenzo Leoncini, Lucia Mundo, Folco Furiesi, Silvano Giorgi -
Azienda ospedaliero-universitaria Senese
Francesco Salvo, Allison Singier - Université de Bordeaux*

DOMANDA

Quali sono state le differenze di genere riguardo l'approccio farmacologico di prima linea e la sopravvivenza in Toscana tra il 2009 e il 2019 in pazienti non operati con tumore polmonare non a piccole cellule?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il cancro al polmone è il tumore più comunemente diagnosticato in tutto il mondo. Rappresenta il 14,5% del totale dei casi di cancro negli uomini e l'8,4% nelle donne, costituendo la principale causa di morte per cancro negli uomini (22,0%). In seguito alla riduzione dell'abitudine al fumo nel sesso maschile e all'aumento nel sesso femminile, negli ultimi anni si è registrata una marcata riduzione di incidenza di questo tumore negli uomini, pari a -1,6% all'anno, mentre nelle donne si è registrato un aumento medio di 1,7% all'anno [1,2].

Sulla base delle caratteristiche istologiche, l'Organizzazione Mondiale della Sanità divide il cancro del polmone in due classi: il carcinoma polmonare a piccole cellule e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC). Quest'ultimo rappresenta l'85% di tutti i casi di cancro al polmone [2].

La diagnosi di NSCLC avviene solitamente sulla base di esami di diagnostica per immagini (radiografia al torace e tomografia computerizzata) e sulla valutazione anatomopatologica di un campione biologico attraverso cui viene indagata l'istologia tumorale e, qualora suggerita dalle linee guida, la biologia molecolare per la ricerca di mutazioni [1]. I due principali sottotipi istologici del NSCLC sono: il carcinoma *squamoso* e quello *non squamoso* (di cui principalmente adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule). Secondo dati epidemiologici, quest'ultimo sottotipo è in proporzione molto più frequente nelle donne che negli uomini [3].

Indipendentemente dal tipo istologico, nelle fasi iniziali della malattia il NSCLC non mostra sintomi clinici evidenti ed il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica del tessuto neoplastico. Tuttavia, spesso accade che la diagnosi di NSCLC venga fatta quando ormai il tumore è già in fase avanzata o metastatica e quindi non più eleggibile alla resezione chirurgica, per cui il trattamento farmacologico diviene di fondamentale importanza.

Nell'ultimo decennio, il trattamento farmacologico del NSCLC non operabile, ha subito una vera e propria rivoluzione grazie all'entrata in commercio di alcune nuove terapie che si sono aggiunte alla chemioterapia standard: i farmaci mirati verso uno specifico bersaglio molecolare, la cosiddetta *target therapy*, e i farmaci immunoterapici. [1].

Chemioterapia standard

La chemioterapia standard si basa su farmaci a base di platino (carboplatino e cisplatino), taxani (paclitaxel, docetaxel) o altre chemioterapie (pemetrexed, gemcitabina, etoposide e vinorelbina). I farmaci a base di platino possono essere somministrati in schemi di combinazione a due farmaci e l'associazione e l'utilizzo variano in base alle comorbidità, all'età e all'istologia del NSCLC [1].

Target therapies

Nella categoria della target therapy rientrano alcune classi di farmaci in grado di contrastare i meccanismi specifici alla base dello sviluppo dei singoli tumori. Tra questi ci sono inibitori del fattore di crescita vascolare, o VEGF, gli inibitori tirosin-chinasici diretti verso il recettore del fattore di crescita epiteliale, o EGFR, gli inibitori del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico, o ALK, e gli inibitori di BRAF. I farmaci che appartengono a queste ultime tre categorie vengono utilizzati in presenza di mutazioni attivanti, rispettivamente, di EGFR, ALK e BRAF, individuabili con apposite analisi molecolari, la cui esecuzione è quindi diventata routinaria negli ultimi anni. Queste mutazioni sono riscontrabili principalmente nell'istologia non squamosa del NSCLC e la loro espressione è correlata anche al sesso del paziente. Al contrario della mutazione riguardante la traslocazione di ALK, per la quale in letteratura sono presenti risultati contrastanti circa la prevalenza nei due sessi, le mutazioni di EGFR si trovano con una frequenza molto più alta nelle donne [1].

Tre farmaci che hanno come bersaglio VEGF sono stati commercializzati per il trattamento del NSCLC: bevacizumab (approvato nel 2007), nintedanib (2015) e ramucirumab (2016). Mentre nintedanib è approvato solo per la seconda linea dopo una precedente chemioterapia, bevacizumab e ramucirumab in associazione ad erlotinib

vengono utilizzati anche nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC non squamoso con mutazioni attivanti per EGFR. Bevacizumab può essere utilizzato in prima linea anche in combinazione con una chemioterapia a base di platino per trattare pazienti con NSCLC non squamoso.

Nei pazienti che presentano una mutazione del gene EGFR (circa il 15% di tutti i NSCLC) la terapia prevede l'utilizzo dei farmaci anti-EGFR: gefitinib (approvato nel 2005), erlotinib (2009), afatinib (2013), osimertinib (2016) e necitumumab (2016). Tutti questi farmaci sono indicati per il trattamento del tumore localmente avanzato o metastatico in prima linea.

Circa il 4-5% dei NSCLC presenta l'alterazione genetica denominata traslocazione del gene ALK. Questa alterazione, che favorisce la crescita cellulare e la formazione di nuovi vasi, è presente principalmente nei pazienti con adenocarcinoma. I farmaci che hanno come bersaglio ALK, le sue varianti oncogeniche, e interferiscono con la sua attivazione sono: crizotinib (approvato nel 2012), ceritinib (2015) e alectinib (2017).

Nel 2017 sono stati approvati anche gli inibitori di BRAF: trametinib e dabrafenib. Questi due farmaci sono utilizzati in associazione per trattare in prima linea pazienti con mutazione BRAF V600.

Immunoterapia

Tra gli ultimi farmaci autorizzati dall'European Medicine Agency per il trattamento del NSCLC ci sono anche gli anticorpi monoclonali immunoterapici. Nivolumab (approvato nel 2015), pembrolizumab (2017), durvalumab (2018) e atezolizumab (2019) inibiscono il legame tra PD-1 del linfocita con il PD-L1 tumorale mantenendo attiva la risposta del sistema immunitario nei confronti del tumore. Generalmente, un'alta espressione di PD-L1 sulla superficie tumorale prevede una migliore risposta di questi farmaci nei confronti del tumore. Pembrolizumab è stato l'unico ad essere approvato per il trattamento in prima linea del NSCLC avanzato o metastatico sia in mono-terapia quando il tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ sia in combinazione a una chemioterapia standard [1].

A fronte delle differenze esistenti circa il profilo genetico legato alla risposta immunitaria, la prevalenza delle mutazioni che rendono eleggibili all'utilizzo di target therapies e la distribuzione delle diverse istologie, il genere rappresenta una variabile che può influenzare la prognosi dei pazienti con NSCLC. (3,4) Nello scenario odierno, con il sopravvento delle sopramenzionate target therapies e delle immunoterapie che

hanno rivoluzionato il panorama farmacologico della forma avanzata del NSCLC nell'ultimo decennio, descrivere come è variato l'approccio terapeutico e la sopravvivenza di pazienti affetti da questa patologia in relazione al sesso diventa di fondamentale importanza.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Fonti di dati

Per descrivere le differenze di genere nell'approccio farmacologico di prima linea e nella sopravvivenza di pazienti non operati con diagnosi di NSCLC primario in Toscana tra il 2009 e il 2019 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, per l'identificazione dei pazienti con NSCLC è stata utilizzata la banca dati dell'Anatomia Patologica (AP) regionale, che raccoglie i referti regionali delle valutazioni anatomicopatologiche effettuate su campioni biologici. Per l'identificazione del trattamento farmacologico è stato utilizzato il registro dei "farmaci erogati direttamente" (FED) dalle farmacie ospedaliere o dalle strutture sanitarie pubbliche, o anche attraverso la distribuzione per conto nelle farmacie territoriali, che permette di associare al singolo assistito lo specifico farmaco dispensato insieme alla data di dispensazione. Inoltre, dato che in alcuni casi le dispensazioni di farmaci antitumorali possono non essere registrate in FED (es. durante ricovero), sono state utilizzate le schede di dimissione ospedaliera (SDO) e il flusso delle prestazioni ambulatoriale (SPA) dalle quali è stato possibile identificare le procedure somministrazione di chemioterapia standard e di anticorpi monoclonali non specificate.

Identificazione dei pazienti con NSCLC primario non reseccabile

Sono stati estratti dall'AP regionale tutti i casi registrati tra il Gennaio 2009 e il Giugno 2019 risultati positivi all'applicazione di un algoritmo d'identificazione del NSCLC sviluppato *ad hoc* per gli obiettivi dello studio. L'algoritmo si basava sulla selezione dei record contenenti specifici codici topografici e morfologici (terminologia SNOMED) e parole chiave utilizzate all'interno della descrizione in testo libero della diagnosi. Sono stati identificati un totale di 11.355 pazienti con diagnosi di NSCLC in AP. La data della prima diagnosi in AP rappresentava la data di entrata nella coorte di studio. Attraverso l'identificativo anonimo regionale, questi soggetti sono stati agganciati all'anagrafe regionale degli assistibili. Successivamente, sono stati esclusi i pazienti che al momento dell'entrata nella coorte erano: minorenni,

assistibili in Toscana da meno di due anni, avevano una diagnosi di qualsiasi cancro non polmonare nei cinque anni precedenti alla data di entrata nella coorte registrata nei flussi amministrativi. Infine, per selezionare i pazienti incidenti che non avevano avuto resezione del tumore, sono stati inclusi soltanto quei pazienti senza una precedente diagnosi di tumore polmonare dai 3 mesi ai 5 anni e che non avevano alcun record di chirurgia polmonare nei 6 mesi prima o dopo la data di entrata nella coorte. Un totale di 4.393 pazienti incidenti con NSCLC primario non resecabile sono stati inclusi nella coorte di studio.

Caratteristiche di base e farmacoterapia di prima linea

La coorte di studio è stata seguita nel tempo fino a Giugno 2020. I pazienti sono stati classificati sulla base dell'istologia tumorale: squamosa, non squamosa, o istologia sconosciuta. Per ciascun paziente selezionato è stata identificata la prima linea di trattamento farmacologico antitumorale. Il trattamento farmacologico del cancro (un ciclo) è raramente rappresentato dalla somministrazione di un singolo farmaco antitumorale, ma più spesso dalla somministrazione di più farmaci combinati in un lasso temporale di massimo 21 giorni. Le sequenze di trattamento farmacologico, rappresentate da tutte le dispensazioni registrate in FED, SDO e SPA nei 21 giorni successivi alla prima data di somministrazione di un trattamento farmacologico antitumorale, sono state identificate nei quattro mesi successivi alla data di entrata nella coorte.

Le sequenze di trattamento così ottenute sono state classificate in categorie di trattamento farmacologico dando priorità ai trattamenti registrati in FED che presentano un maggiore livello di dettaglio rispetto a quelli registrati in SDO e SPA. Quattro categorie sono state definite:

- chemioterapia (CT)
- target therapy (TT)
- immunoterapia (IT)
- terapia a base di anticorpi monoclonali non specificati.

I pazienti che non avevano nessun trattamento farmacologico registrato nei 4 mesi dopo la data di entrata nella coorte invece sono stati classificati come non trattati.

La **Tabella 1** descrive le caratteristiche dei pazienti selezionati per istologia e genere.

Tabella 1
Caratteristiche dei pazienti sulla base dell'istologia e del genere

| | Non squamoso | | Squamoso | | Istologia sconosciuta | | Totale |
|--|-------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|------------------|
| | n=2793 | | n=1559 | | n=41 | | n=4393 |
| | Donne n=1057 | Uomini n=1736 | Donne n=289 | Uomini n=1270 | Donne | Uomini n=28 | |
| Anno di entrata nella coorte, n (%) | | | | | | | |
| 2009 | 47 (4,4) | 61 (3,5) | 23 (8,0) | 135 (10,6) | 0 | 2 (7,1) | 268 (6,1) |
| 2010 | 48 (4,5) | 85 (4,9) | 19 (6,6) | 147 (11,6) | 2 (15,4) | 1 (3,6) | 302 (6,9) |
| 2011 | 57 (5,4) | 134 (7,7) | 25 (8,7) | 128 (10,1) | 0 | 1 (3,6) | 345 (7,9) |
| 2012 | 58 (5,5) | 108 (6,2) | 36 (12,5) | 147 (11,6) | 1 (7,7) | 0 | 350 (8,0) |
| 2013 | 83 (7,9) | 139 (8,0) | 25 (8,7) | 101 (8,0) | 0 | 0 | 348 (7,9) |
| 2014 | 99 (9,4) | 158 (9,1) | 24 (8,3) | 94 (7,4) | 1 (7,7) | 1 (3,6) | 377 (8,6) |
| 2015 | 89 (8,4) | 176 (10,1) | 24 (8,3) | 78 (6,1) | 0 | 1 (3,6) | 368 (8,4) |
| 2016 | 129 (12,2) | 212 (12,2) | 26 (9,0) | 123 (9,7) | 5 (38,5) | 9 (32,1) | 504 (11,5) |
| 2017 | 161 (15,2) | 259 (14,9) | 37 (12,8) | 124 (9,8) | 2 (15,4) | 3 (10,7) | 586 (13,3) |
| 2018 | 196 (18,5) | 245 (14,1) | 38 (13,1) | 140 (11,0) | 1 (7,7) | 7 (25,0) | 627 (14,3) |
| 2019 | 90 (8,5) | 159 (9,2) | 12 (4,2) | 53 (4,2) | 1 (7,7) | 3 (10,7) | 318 (7,2) |
| Età all'entrata nella coorte, media in anni (SD) | 67,5 (11,5) | 69,6 (9,7) | 70,7(9,0) | 71,8 (9,2) | 68,9 (11,1) | 70,6 (10,7) | 69,8 (10,1) |
| Fasce d'età, n (%) | | | | | | | |
| 18-54 | 144 (13,6) | 136 (7,8) | 17 (5,9) | 67 (5,3) | 2 (15,4) | 4 (14,3) | 370 (8,4) |
| 55-69 | 424 (40,1) | 671 (38,7) | 100 (34,6) | 395 (31,1) | 3 (23,1) | 6 (21,4) | 1599 (36,4) |
| 70-84 | 434 (41,1) | 856 (49,3) | 163 (56,4) | 732 (57,6) | 8 (61,5) | 15 (53,6) | 2208 (50,3) |
| 85+ | 55 (5,2) | 73 (4,2) | 9 (3,1) | 76 (6,0) | 0 | 3 (10,7) | 216 (4,9) |
| Durata periodo di osservazione, mediana in giorni [IQR] | 338 [113, 685] | 211 [72, 533] | 201 [70, 424] | 228 [78, 444] | 400 [140, 750] | 134 [50, 370] | 239 [80, 540] |
| Totale deceduti alla fine del periodo di osservazione, n (%) | 847 (80,1) | 1511 (87,0) | 258 (89,3) | 1151 (90,6) | 11 (84,6) | 26 (92,9) | 3804 (86,6) |
| Farmacoterapia di prima linea | | | | | | | |
| Chemioterapia, n (%) | 526 (49,8) | 921 (53,1) | 151 (52,2) | 694 (54,6) | 6 (46,2) | 13 (46,4) | 2311 (52,6) |
| Target therapies, n (%) | 158 (14,9) | 112 (6,5) | 3 (1,0) | 2 (0,2) | 4 (30,8) | 0 | 279 (6,4) |
| Immunoterapia, n (%) | 33 (3,1) | 52 (3,0) | 7 (2,4) | 19 (1,5) | 0 | 0 | 111 (2,5) |
| Anticorpi monoclonali non specificati, n (%) | 10 (0,9) | 23 (1,3) | 1 (0,3) | 12 (0,9) | 0 | 0 | 46 (1,0) |
| Non trattati farmacologicamente*, n (%) | 330 (31,2) | 628 (36,2) | 127 (43,9) | 543 (42,8) | 3 (23,1) | 15 (53,6) | 1646 (37,5) |
| Radioterapia concomitante, n (%) | 103 (9,7) | 151 (8,7) | 18 (6,2) | 59 (4,6) | 2 (15,4) | 0 | 333 (7,6) |
| Diagnostica per immagini** | | | | | | | |
| TC con o senza contrasto, n (%) | 745 (70,5) | 1280 (73,7) | 215 (74,4) | 973 (76,6) | 10 (76,9) | 15 (53,6) | 3238 (73,7) |
| Radiografia, n (%) | 509 (48,2) | 875 (50,4) | 154 (53,3) | 726 (57,2) | 7 (53,8) | 21 (75,0) | 2292 (52,2) |

*Pazienti senza un trattamento farmacologico antitumorale registrato nei quattro mesi dopo la data indice; ** la diagnostica per immagini è stata identificata nei sei mesi precedenti alla data indice.

In linea con i dati epidemiologici italiani che vedono l'istologia non squamosa più frequente di quella squamosa sul totale dei casi di NSCLC (70% vs 30%), (1,5) all'interno della coorte selezionata 2.793 pazienti (63,6%) avevano un tumore di tipo non squamoso, 1.559 (35,5%) un tumore di tipo squamoso, e 41 (0,9%) di istologia sconosciuta. Inoltre, come atteso (3), l'adenocarcinoma era in proporzione più frequente nei pazienti di sesso femminile, con una percentuale di donne con un NSCLC non squamoso e squamoso del 37,8% e del 18,5% rispettivamente.

L'età media dei pazienti con istologia non squamosa era lievemente inferiore rispetto a quella dei pazienti con istologia squamosa (68,8 vs 71,6 anni) con un'età media del sesso femminile più bassa rispetto a quella degli uomini per ogni sottotipo istologico (67,5 vs 69,6 anni per i non squamosi e 70,7 vs 71,8 anni per gli squamosi rispettivamente). In generale, la fascia di età tra i 70 e gli 84 anni resta la più colpita da questo tipo di tumore (50,3% sul totale dei pazienti).

Il numero totale di pazienti deceduti alla fine del periodo di osservazione (Giugno 2020) è stato pari all'84,4% nei non squamosi e al 90,4% negli squamosi con una lunghezza mediana di follow-up di 253 e 219 giorni, rispettivamente. Inoltre, le donne con NSCLC non squamoso presentavano una lunghezza mediana di follow-up maggiore rispetto agli uomini (338 vs 211 giorni), mentre per i pazienti con NSCLC squamoso era vero il contrario (228 giorni negli uomini vs 201 giorni nelle donne).

In generale, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto una prima linea a base di chemioterapia standard (52,6%). In accordo alle linee guida per il trattamento del NSCLC secondo cui la ricerca di mutazioni attivanti quali EGFR e ALK è principalmente raccomandata per il sottotipo istologico non squamoso, (1) circa il 10% dei pazienti con questa istologia presentava un trattamento con target therapies mentre era trascurabile per quelli con istologia squamosa. In totale, il 2,5% dei pazienti della coorte aveva ricevuto una prima linea a base di immunoterapia. Una maggior percentuale di pazienti che non avevano ricevuto alcun trattamento farmacologico nei 4 mesi successivi all'entrata nella coorte è stata osservata nel sottogruppo dei NSCLC squamosi rispetto al sottogruppo dei NSCLC non squamosi (43% vs 34,4%, rispettivamente). Le ragioni di ciò possono essere diverse, ad esempio: un utilizzo di solo radioterapia, uno stadio troppo avanzato della patologia e/o un performance status tale da considerare sfavorevole il rapporto rischio beneficio di una eventuale terapia farmacologica.

La radioterapia concomitante, osservata tra il farmaco e la data d'interruzione del trattamento (morte, switch verso un farmaco non incluso nella prima linea o interruzione del trattamento dopo 35 giorni dall'ultimo farmaco registrato nella sequenza) è stata osservata in totale nel 7,6% dei casi (9,1% nei non squamosi vs 4,9% negli squamosi) senza particolari differenze tra i due sessi per questi due sottotipi istologici. A fronte di 13 donne e 28 uomini nel gruppo con istologia sconosciuta, solo due pazienti femmine avevano ricevuto una radioterapia concomitante.

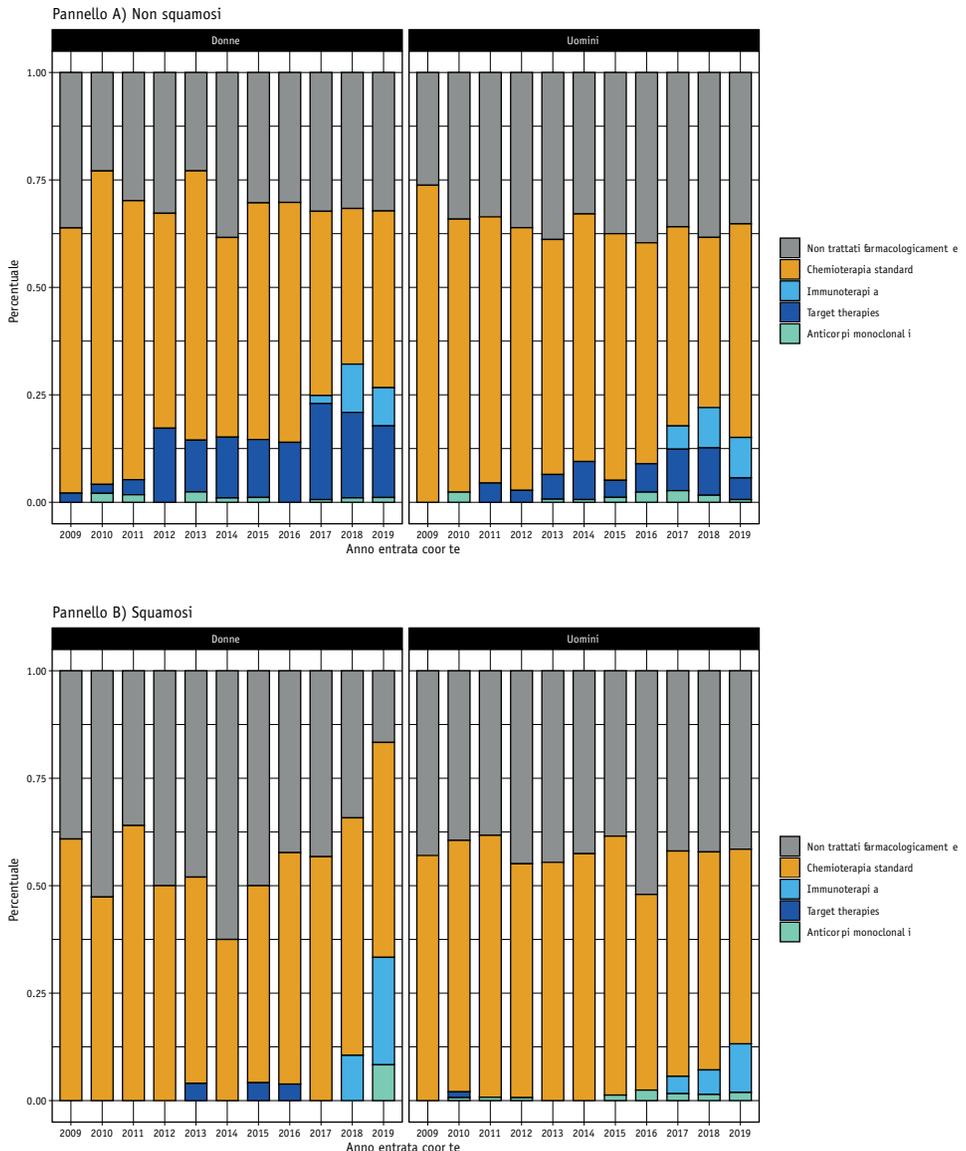
In totale, i pazienti che avevano una TC registrata nei sei mesi precedenti la data indice erano il 73,7% mentre quelli con una radiografia il 52,2%.

La **Figura 1** mostra la distribuzione dei trattamenti negli anni di studio per le donne e gli uomini con NSCLC non squamoso e NSCLC squamoso.

Nel pannello A si nota come la percentuale di pazienti con NSCLC non squamoso che avevano ricevuto chemioterapia standard passava dal 61,7% nel 2009 al 41,1% nel 2019 per le donne e dal 73,8% nel 2009 a 49,7% nel 2019 per gli uomini. A fronte di un differente profilo molecolare del tumore tra i due sessi, la percentuale di utilizzo in prima linea di TT in pazienti con NSCLC non squamoso era più alta nelle donne rispetto negli uomini (14,9% vs 6,5%). Negli ultimi tre anni di studio è stata osservata l'introduzione dell'utilizzo di una prima linea di immunoterapia (pembrolizumab è stato approvato nel maggio del 2017 da AIFA per il trattamento in prima linea del NSCLC).

Nel pannello B si osserva che anche la percentuale di pazienti squamosi in trattamento con chemioterapia aveva subito una riduzione, seppur meno marcata rispetto ai pazienti con NSCLC non squamoso, negli anni di studio (da 60,9% nel 2009 al 50% nel 2019 per le donne e dal 57% nel 2009 a 45,3% nel 2019 per gli uomini). A fronte di un utilizzo di TT trascurabile in entrambi i sessi, si può notare un aumento della crescita nell'utilizzo di una prima linea di IT nei pazienti con NSCLC squamoso (da 4% nel 2017 a 11% nel 2019 per gli uomini e pari a 0 nel 2017 al 25% nel 2019 per le donne). È però necessario tenere in considerazione che nel 2019 la percentuale delle donne con NSCLC squamoso in trattamento con IT è stata calcolata su un totale di solo 12 pazienti limitando l'attendibilità di questo dato.

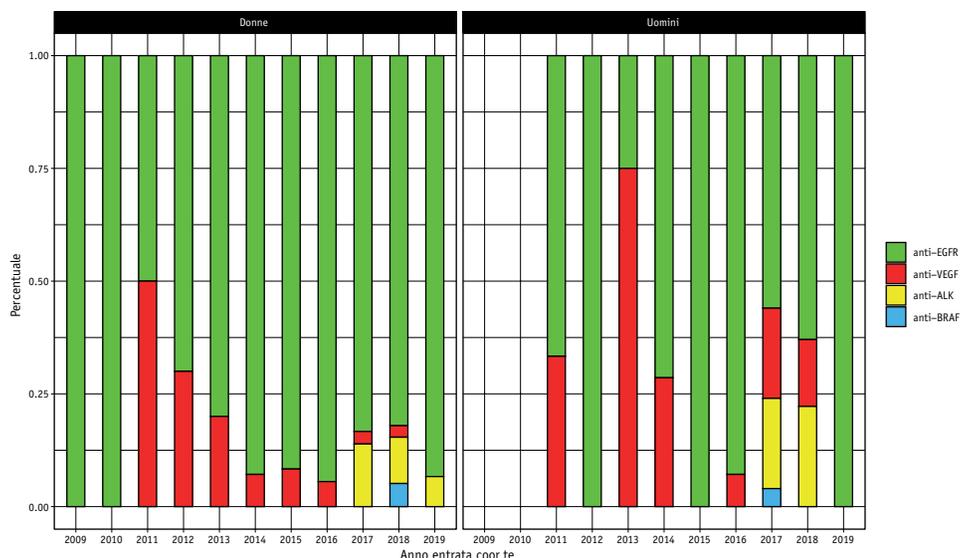
Figura 1
Distribuzione dei trattamenti di prima linea negli anni per le donne e gli uomini con NSCLC non squamoso e squamoso



Non trattati farmacologicamente sono pazienti che non hanno ricevuto nessun trattamento farmacologico nei 4 mesi dopo data indice; pazienti che hanno ricevuto anticorpi monoclonali sono quei pazienti con codice di anticorpi monoclonali identificato tramite SDO o SPA.

Sulla base dei risultati della figura 1, è stato poi descritto il dettaglio dell'utilizzo di target therapies negli anni per le donne e gli uomini che presentavano un NSCLC non squamoso. Per la distinzione del trattamento tra anti-ALK, anti-EGFR, anti-BRAF e anti-VEGF sono stati considerati solo quei pazienti con sequenze di trattamento contenenti dispensazioni di farmaci registrate in FED. Questo potrebbe aver causato una sottostima dei pazienti trattati con farmaci anti-VEGF che possono essere registrati anche in SDO tramite un codice di terapia monoclonale non definita. In linea con dati di letteratura che riportano una maggior frequenza di mutazioni attivanti EGFR nelle donne rispetto agli uomini [6], la figura 2 mostra un maggiore utilizzo di terapie anti-EGFR nelle donne sul totale dei pazienti trattati con target therapies rispetto agli uomini (85,4% vs 69,6%). Al contrario degli utilizzatori di anti-EGFR, la percentuale di uomini che avevano ricevuto un trattamento con anti-VEGF e anti-ALK era maggiore rispetto a quella delle donne (19,6% vs 7% e 9,8% vs 6,3% rispettivamente). Infine, a fronte di una mutazione che ha una frequenza pari all'1-2% nel NSCLC non squamoso, solo una piccola percentuale di pazienti aveva ricevuto un trattamento con anti-BRAF (circa 1% per entrambi i sessi) [7].

Figura 2
Distribuzione dei trattamenti target negli anni per le donne e gli uomini con NSCLC non squamoso



Sopravvivenza di uomini e donne che avevano ricevuto una farmacoterapia di prima linea

In figura 3, infine, è stata riportata la sopravvivenza di uomini e di donne con NSCLC non squamoso (Pannello A) e squamoso (Pannello B) che avevano ricevuto un trattamento farmacologico nei 4 mesi successivi alla data indice.

La stima di sopravvivenza è stata osservata sulla base degli anni di entrata nella coorte così categorizzati: 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017 e 2018-2019.

Con una sopravvivenza mediana di 426 giorni nelle donne contro i 317 giorni negli uomini sul totale dei pazienti con NSCLC non squamoso, la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 20,9% per gli uomini e del 30,4% per le donne contro il 26,5% e il 36,8% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Sia nelle donne che negli uomini la stima di sopravvivenza a 5 anni ha avuto un aumento nel periodo 2015-2017 a confronto con il periodo 2009-2011 (15,1% vs 8,5% nelle donne e 8,2% vs 3,2% negli uomini, rispettivamente).

Al contrario dei pazienti con NSCLC non squamoso, nelle donne con NSCLC squamoso la sopravvivenza mediana era più bassa rispetto agli uomini (258 vs 314 giorni) e la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 14,5% per gli uomini e del 20,5% per le donne contro il 30,2% e il 10% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Negli uomini la stima di sopravvivenza a 5 anni era del 6,1% nel periodo 2015-2017 e del 4,6% periodo 2009-2011. Purtroppo, il basso numero di donne con NSCLC squamoso che avevano ricevuto un trattamento farmacologico di prima linea non era così elevato da permettere un confronto della stima di sopravvivenza tra questi due periodi di reclutamento.

In generale, questi risultati, che vedono per i pazienti con NSCLC non squamoso una sopravvivenza mediana maggiore nelle donne rispetto agli uomini sono in linea con quelli di due studi osservazionali. Il primo era condotto utilizzando il registro tumori norvegese su una popolazione di più di 40.000 casi dal 1988 al 2007 e il secondo era condotto dal 2002 al 2016 in Svezia su una coorte di circa 10.000 pazienti. In questi studi veniva riportato un vantaggio maggiore in termini di sopravvivenza per le donne diagnosticate con un adenocarcinoma [8,9]. Al contrario, uno studio condotto nelle province di Prato e Firenze tra gli anni 1996-1998 su una coorte di 2.523 pazienti non evidenzia particolari differenze in termini di sopravvivenza tra i due sessi [10]. Inoltre, questi dati, che vedono un aumento, seppur non ampio, di sopravvivenza nell'ultimo periodo di studio per i pazienti con NSCLC non resecato, sembrano in linea con i risultati di un altro studio pubblicato recentemente. Howlader e colleghi riportano che

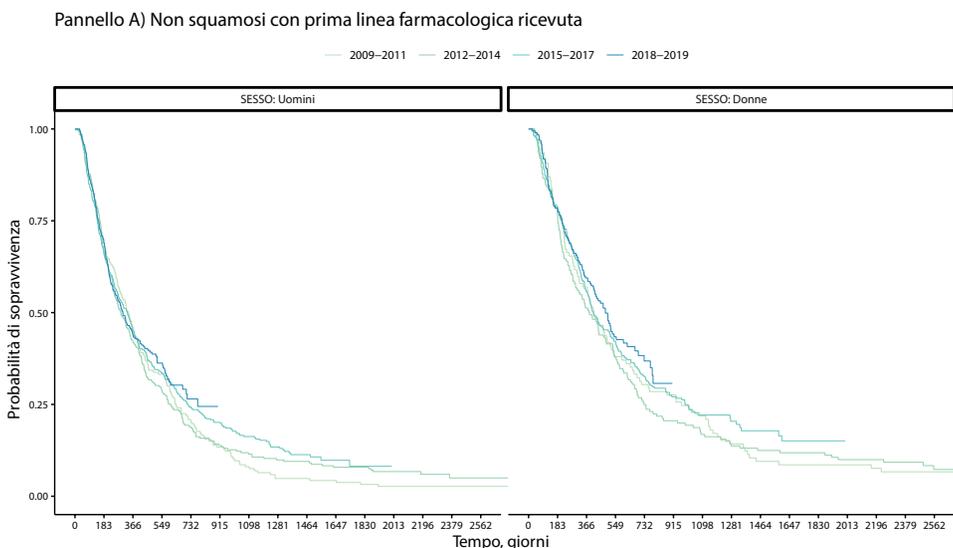
in una coorte americana con NSCLC (indipendentemente dall'istologia e dallo stadio) la stima di sopravvivenza a due anni è aumentata dal 2001 al 2016 (da 26 a 35% negli uomini e da 35 a 44% nelle donne, rispettivamente) [11].

Limiti dello studio

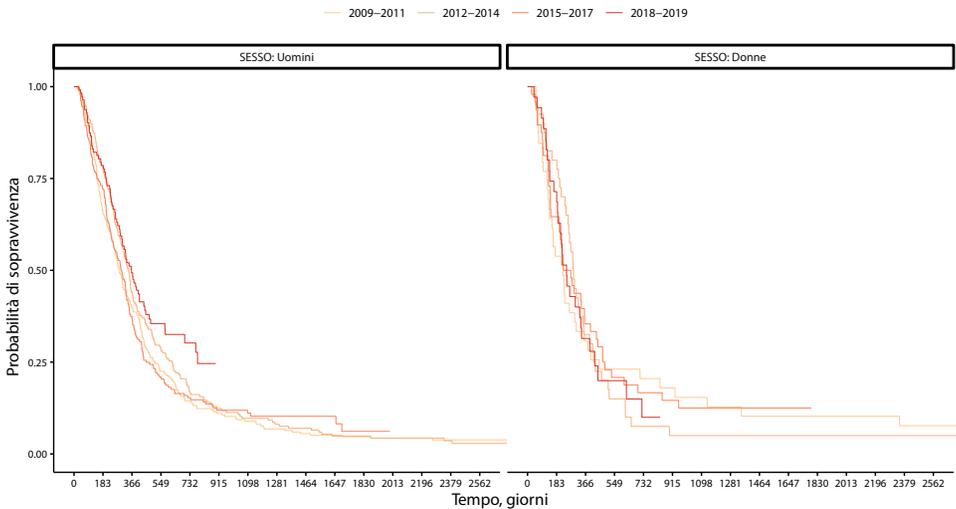
Lo studio presenta due limiti principali da tenere in considerazione. Il primo riguarda l'algoritmo utilizzato per l'estrazione dei casi di NSCLC dall'AP regionale. Sebbene uno studio di validazione ad hoc per questo algoritmo [12] abbia dimostrato un valore predittivo positivo molto elevato (93%), la sensibilità è risultata essere piuttosto bassa anche se crescente negli anni fino a raggiungere il 60% nel 2017. Tuttavia, data però la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti (i.e. tipi istologici) in linea con l'epidemiologia della malattia, è improbabile che ciò possa aver causato distorsioni significative dei risultati ottenuti. Il secondo limite riguarda l'identificazione dei trattamenti farmacologici, i quali, non essendo stati sottoposti a validazione formale, potevano essere definiti a livello di principio attivo solo nel caso che le sequenze di trattamento presentassero record di farmaci registrati in FED.

Figura 3

Sopravvivenza per anno di entrata nella coorte delle donne e degli uomini con NSCLC non squamoso e NSCLC squamoso che avevano ricevuto una prima linea di trattamento farmacologico



Pannello B) Squamosi con prima linea farmacologica ricevuta



RISPOSTA

Tra i pazienti con una diagnosi anatomico-patologica di NSCLC in Toscana tra il 2009 e il 2019, le donne con NSCLC non squamoso hanno ricevuto oltre due volte più frequentemente una target therapy rispetto agli uomini con NSCLC non squamoso. Come atteso dalle differenze biologiche tra i due sessi rispetto all'espressione dei target molecolari di queste terapie, l'utilizzo di anti-EGFR come trattamento farmacologico di prima linea del NSCLC non squamoso è stato più frequente nelle donne rispetto agli uomini. In generale, in linea con dati epidemiologici, i casi di NSCLC non squamoso, per cui i trattamenti target sono fortemente raccomandati in caso di positività dei test molecolare, sono stati in proporzione più frequenti tra le donne.

La sopravvivenza mediana nei pazienti con NSCLC non squamoso che avevano ricevuto un trattamento farmacologico è stata maggiore per le donne rispetto agli uomini (426 giorni nelle donne contro i 317). La sopravvivenza è parsa migliorare lievemente nel periodo di studio nei pazienti con NSCLC non squamoso, in entrambi i sessi: la stima di sopravvivenza a due anni nel periodo 2009-2011 è stata del 20,9% per gli uomini e del 30,4% per le donne contro il 26,5% e il 36,8% nel periodo 2018-2019 rispettivamente. Inoltre, la sopravvivenza tra gli uomini affetti da NSCLC squamoso (che ha un'occorrenza troppo scarsa tra le donne per poter fare una valutazione) è apparsa migliorare durante il periodo di studio in misura più consistente: a due anni dalla diagnosi sopravviveva il 14,5% dei pazienti diagnosticati tra 2009-2011 mentre tra coloro che erano stati diagnosticati tra il 2018-2019 ne sopravviveva il 30,2%.

Riferimenti bibliografici

1. AIOM - Linee guida neoplasie del polmone - 2019. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/>
2. World Health Organization. PRGlobocanFinal.pdf. Available from: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
3. Donington JS, Colson YL. Sex and Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Jun 1;23(2):137–45.
4. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018 Apr 13;3(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905840/>
5. AIRC - tumore al polmone. Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-al-polmone>
6. Bell DaphneW, Brannigan BrianW, Matsuo K, Finkelstein DM, Sordella R, Settleman J, et al. Increased Prevalence of EGFR-Mutant Lung Cancer in Women and in East Asian Populations: Analysis of Estrogen-Related Polymorphisms. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 1;14(13):4079–84.
7. Anguera G, Majem M. BRAF inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018 Feb;10(2):589–92.
8. Sagerup CMT, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40 118 cases. *Thorax*. 2011 Apr 1;66(4):301–7.
9. Radkiewicz C, Dickman PW, Johansson ALV, Wagenius G, Edgren G, Lambe M. Sex and survival in non-small cell lung cancer: A nationwide cohort study. *PLOS ONE*. 2019 Jun 27;14(6):e0219206.
10. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2007 Aug 1;33(6):763–8.
11. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine* 2020 Aug 12 Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1916623>
12. Spini A, Rosellini P, Bellan C, Furiesi F, Giorgi S, Donnini S, et al. Identification of cases of NSCLC in the pathology registries of the University Hospital of Siena, Italy: a validation study. Abstract presentato al congresso online ICPE All Access a Settembre 2020

Quale è stato l'impatto della prima ondata dell'epidemia da SARS-COV2 sulle quattro classi di farmaci a maggior spesa nel 2020 per il Servizio sanitario toscano?

SEZIONE 5

CRUSCOTTO DIREZIONALE TOSCANO

CRUSCOTTO DIREZIONALE TOSCANO

Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana
Claudio Marinai - Regione Toscana

DOMANDA

Quale è stato l'impatto della prima ondata dell'epidemia da SARS-COV2 sulle quattro classi di farmaci a maggior spesa nel 2020 per il Servizio Sanitario Toscano?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'epidemia da SARS-COV2 che ha colpito l'Italia nei primi mesi del 2020 ha imposto l'adozione di una serie di misure sanitario-assistenziale senza precedenti.

Il contesto assistenziale che per primo ha dovuto far fronte alla rapida diffusione dell'epidemia è stato quello ospedaliero. Durante la prima ondata, gli ospedali sono stati investiti dalla necessità di riorganizzare le strutture e le risorse disponibili al fine di soddisfare le nuove esigenze assistenziali e riuscire ad accogliere i malati di Covid-19.

In ambito territoriale, invece, i medici di medicina generale e le farmacie sono stati il punto di riferimento per garantire ai cittadini l'assistenza medica e l'approvvigionamento di farmaci e dispositivi sanitari indispensabili non solo alla lotta al Coronavirus ma anche alle cure di tutte le altre patologie di competenza territoriale, croniche e non.

Nei mesi di marzo, aprile e maggio, dunque, il *lockdown* nazionale ha inevitabilmente avuto un importante impatto sull'intero Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Durante questo periodo, infatti, si è cercato di ridurre l'erogazione di numerose prestazioni in presenza ritenute non urgenti, a cui però si sono accompagnati inevitabili ritardi diagnostici, terapeutici e assistenziali misurabili sia nei pazienti affetti da patologie croniche [1], sia nei pazienti colpiti da eventi acuti (e.g. infarto miocardico, angina) [2,3] o da patologie complesse quali i tumori [4,5].

In situazioni come questa, comprendere l'impatto della prima ondata epidemica sui servizi di assistenza ospedaliera e territoriale acquisisce un'importanza strategica fondamentale per il Servizio Sanitario Nazionale permettendo la pianificazione degli interventi necessari a fronteggiare la situazione di emergenza attuale ed eventuali emergenze future. A tal proposito, i flussi di dati amministrativi regionali rappresentano una risorsa di inestimabile valore. Recentemente, in particolare, la Regione Toscana, l'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana e l'Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale (ESTAR) hanno sviluppato il Cruscotto Direzionale, un nuovo applicativo web accessibile a ricercatori, tecnici e dirigenti regionali ed aziendali, che ha l'obiettivo

di facilitare il monitoraggio di consumo e spesa relativi ai farmaci dispensati a carico del SSN attraverso la misurazione di una serie di indicatori prestabiliti.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Attraverso l'utilizzo del Cruscotto Direzionale, è stato descritto a caratteri generali l'andamento dei consumi durante la prima ondata epidemica riguardanti le quattro classi di farmaci a più elevata spesa in Toscana nel 2020.

Il Cruscotto Direzionale è un applicativo web che permette di monitorare spesa e consumi dei farmaci in Toscana attraverso l'analisi degli archivi amministrativi regionali basata sulla misurazione di alcuni indicatori prestabiliti. I dati caricati nel Cruscotto Direzionale sono aggiornati periodicamente e disponibili con un ritardo di circa 1 mese rispetto alla data di registrazione. La completezza dei dati inviati dalle singole strutture regionali può essere monitorata attraverso la sezione "Qualità dei flussi" del Cruscotto Direzionale [6]: la misura utilizzata è il raffronto tra il numero di pezzi rilevati nel periodo corrente e il numero rilevato nello stesso periodo nei due anni precedenti. In circostanze ordinarie, questo raffronto dà un'idea plausibile della completezza, e sugli anni scorsi è stato osservato che il dato diventa completo nell'arco di 3-5 mesi. Nel 2020, come abbiamo osservato, le circostanze sono state straordinarie e questo indicatore deve essere interpretato con maggior cautela. In **Figura 1** è riportata la qualità dei dati inviati relativi ai flussi dell'assistenza farmaceutica convenzionata (SPF), dei farmaci erogati direttamente (FED) e dei farmaci erogati dalle strutture (FES) aggiornati all'11/11/2020. In generale, gli indicatori riportati in ciascuno dei tre pannelli in figura 1 suggeriscono una completezza dei dati sufficiente per il loro utilizzo a scopo di monitoraggio dei consumi fino a luglio per SPF e FED e fino ad agosto per FES. Il dato di +500% di Careggi rilevato a settembre per il FES è probabilmente riconducibile agli effetti delle circostanze straordinarie in cui ci troviamo e rappresenta uno spunto per ulteriori approfondimenti.

Considerata la lettura dei dati di qualità, l'analisi successiva è stata ristretta alla fine del mese di agosto.

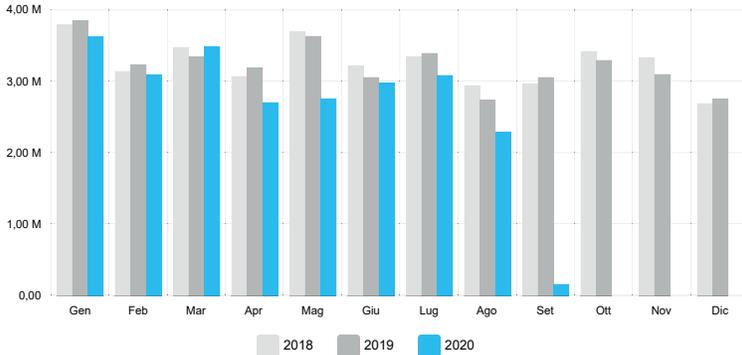
Nella sezione "Dati di spesa e consumo" i dati relativi alla spesa e al consumo dei farmaci erogati a carico del SSN possono essere raggruppati secondo i 5 livelli della classificazione Anatomica terapeutica chimica (ATC). Come riportato in **Figura 2**, le quattro classi di farmaci a maggior spesa nel 2020 secondo la classificazione ATC di primo livello sono state: gli antineoplastici e immunomodulatori (ATC I° livello=L; spesa=294 milioni di euro), i farmaci per le malattie del sangue e degli organi emopoietici (ATC I° livello=B; spesa=132 milioni), i farmaci cardiovascolari (ATC I° livello=C; spesa=127 milioni) e i farmaci per le patologie dell'apparato gastrointestinale e metaboliche (ATC I° livello=A; spesa=118 milioni).

Figura 1

Cruscotto Direzionale: monitoraggio della qualità dei flussi dati aggiornati all'11/11/2020

a) Prestazioni farmaceutiche (SPF)

Trend numero prescrizioni



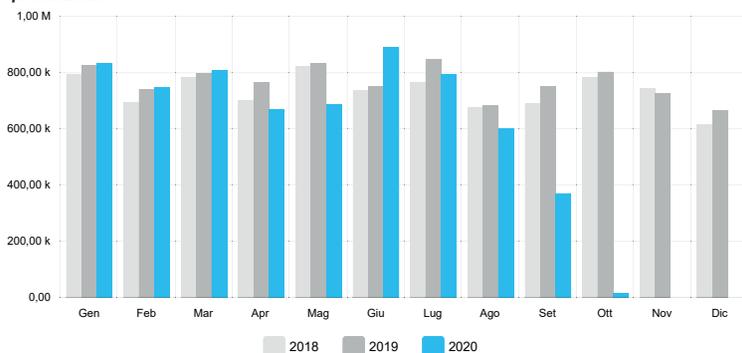
Percentuale di prescrizioni inviate (2020 vs 2019) rispetto allo stesso mese dell'anno di riferimento

| | | | | | |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|
| ≥0 ~ <25 | ≥25 ~ <50 | ≥50 ~ <75 | ≥75 ~ <90 | ≥90 ~ <95 | ≥95 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|

| | Pre | Gen | Feb | Mar | Apr | Mag | Giu | Lug | Ago | Set | Ott | Nov | Dic |
|----------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|
| Asl Centro | 95,58% | 92,21% | 94,36% | 103,92% | 84,79% | 75,92% | 96,76% | 90,35% | 84,17% | 13,31% | NA | NA | NA |
| Asl Nord-Ovest | 100,92% | 96,27% | 98,20% | 105,48% | 86,27% | 76,51% | 97,80% | 91,33% | 84,88% | 0,00% | NA | NA | NA |
| Asl Sud-Est | 89,26% | 94,18% | 94,10% | 102,88% | 82,94% | 75,23% | 98,00% | 91,32% | 80,29% | NA | NA | NA | NA |
| | Pre | Gen | Feb | Mar | Apr | Mag | Giu | Lug | Ago | Set | Ott | Nov | Dic |

b) Farmaci erogati direttamente (FED)

Trend numero prescrizioni



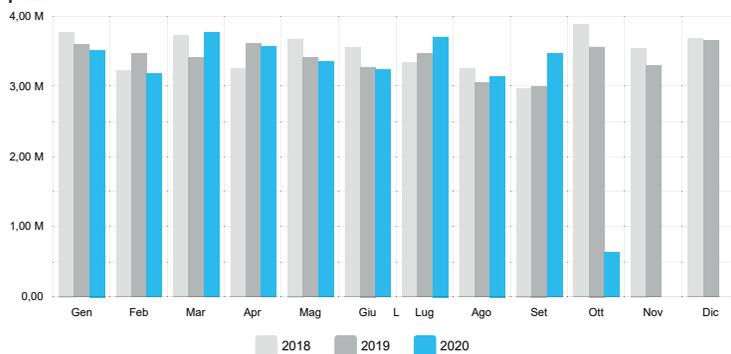
Percentuale di prescrizioni inviate (2020 vs 2019) rispetto allo stesso mese dell'anno di riferimento

| | | | | | |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|
| ≥0 ~ <25 | ≥25 ~ <50 | ≥50 ~ <75 | ≥75 ~ <90 | ≥90 ~ <95 | ≥95 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|

| | Gen | Feb | Mar | Apr | Mag | Giu | Lug | Ago | Set | Ott | Nov | Dic |
|-----------------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|
| AOU Careggi | 96,11% | 98,30% | 76,98% | 72,18% | 75,15% | 104,58% | 92,53% | 93,25% | 98,36% | 35,66% | NA | NA |
| AOU Meyer | 98,72% | 91,38% | 80,12% | 70,89% | 82,88% | 100,21% | 84,87% | 98,85% | 85,66% | NA | NA | NA |
| AOU Pisana | 97,46% | 94,93% | 85,14% | 78,76% | 71,69% | 81,88% | 65,04% | 46,43% | 54,08% | 23,05% | NA | NA |
| AOU Senese | 136,68% | 134,81% | 82,09% | 81,99% | 85,17% | 97,91% | 95,38% | 95,43% | 55,75% | NA | NA | NA |
| AUSL Centro | 105,36% | 97,45% | 100,34% | 86,64% | 82,40% | 154,26% | 94,30% | 93,28% | 57,82% | 3,15% | NA | NA |
| AUSL Nord-Ovest | 98,66% | 104,23% | 105,74% | 88,75% | 85,74% | 101,37% | 94,33% | 87,65% | 32,92% | 0,58% | NA | NA |
| AUSL Sud-Est | 97,18% | 102,18% | 99,03% | 88,97% | 79,07% | 96,02% | 93,80% | 84,86% | 58,13% | NA | NA | NA |
| IFC-CNR | 102,22% | 92,03% | 81,54% | 76,46% | 102,28% | 102,15% | 90,31% | 63,24% | 39,05% | NA | NA | NA |
| | Gen | Feb | Mar | Apr | Mag | Giu | Lug | Ago | Set | Ott | Nov | Dic |

c) Farmaci erogati dalle strutture

Trend numero pezzi



Percentuale di pezzi inviati (2020 vs 2019) rispetto allo stesso mese dell'anno di riferimento



| | Gen | Feb | Mar | Apr | Mag | Giu | Lug | Ago | Set | Ott | Nov | Dic |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|-----|
| AOU Careggi | 91,82% | 85,98% | 98,84% | 102,03% | 79,32% | 308,46% | 296,42% | 332,34% | 514,61% | 135,46% | NA | NA |
| AOU Meyer | 85,58% | 95,89% | 69,80% | 59,70% | 68,31% | 81,04% | 83,41% | 88,74% | 90,39% | NA | NA | NA |
| AOU Pisana | 100,99% | 104,77% | 107,81% | 114,59% | 84,17% | 66,24% | 75,49% | 110,19% | 136,73% | 104,67% | NA | NA |
| AOU Senese | 103,02% | 95,82% | 79,06% | 81,94% | 80,13% | 79,87% | 146,30% | 117,99% | 159,14% | 99,20% | NA | NA |
| AUSL Centro | 100,51% | 87,78% | 121,14% | 98,75% | 96,46% | 96,56% | 90,61% | 76,23% | 112,51% | 1,11% | NA | NA |
| AUSL Nord-Ovest | 101,74% | 96,76% | 112,99% | 91,72% | 80,14% | 86,91% | 101,27% | 103,88% | 85,88% | NA | NA | NA |
| AUSL Sud-Est | 93,09% | 88,60% | 110,92% | 104,60% | 145,15% | 103,54% | 108,85% | 96,89% | 92,90% | NA | NA | NA |
| C.S.P.O | 94,15% | 118,21% | 1,91% | 114,01% | 3.642,70% | 108,49% | 99,83% | 119,14% | 98,64% | NA | NA | NA |
| IFC-CNR | 112,85% | 101,57% | 82,40% | 65,10% | 80,08% | 159,92% | 114,90% | 116,10% | 119,92% | NA | NA | NA |
| | Gen | Feb | Mar | Apr | Mag | Giu | Lug | Ago | Set | Ott | Nov | Dic |

Figura 2

Spesa farmaceutica per ATC di primo livello nel 2020 in Toscana

Fonte: FES, FED, SPF



Ai fini della nostra analisi abbiamo utilizzato i grafici e i dati relativi all'andamento mensile dei consumi dei farmaci sopraindicati espressi come numero di dosi definite giornaliere (DDD) erogate in ciascun mese d'interesse. La DDD è una unità di misura del consumo dei farmaci largamente utilizzata e stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la maggior parte dei principi attivi disponibili in commercio. Tuttavia, per alcuni principi attivi, come farmaci antineoplastici e fattori della coagulazione, la DDD non è stata ufficialmente attribuita per cui è stata adottata una metodologia ad hoc per l'attribuzione delle DDD mancanti. I dettagli su tale metodologia sono consultabili nella sezione dedicata del Cruscotto Direzionale [7].

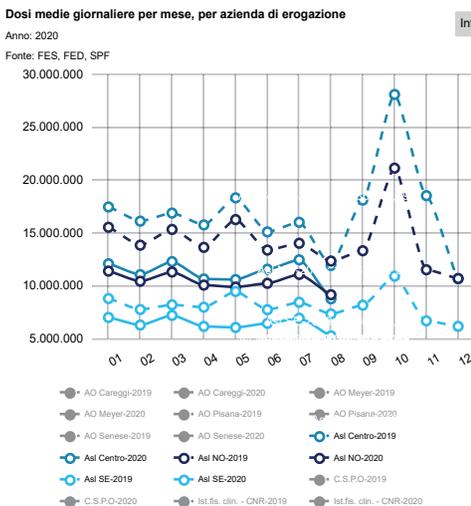
Farmaci per le malattie del tratto gastrointestinale e del metabolismo (ATCI° A)

Nei primi otto mesi del 2020 in Toscana, circa la metà della spesa totale per questo gruppo di farmaci ha riguardato le erogazioni avvenute attraverso le farmacie territoriali (flusso SPF=55 milioni, DPC=21 milioni di euro su una spesa totale di 108 milioni) mentre meno del 10% della spesa ha riguardato il flusso FES. In questo gruppo, infatti, troviamo farmaci come antidiabetici e gastroprotettori, utilizzati per il trattamento di malattie prevalentemente in carico ai medici di medicina generale.

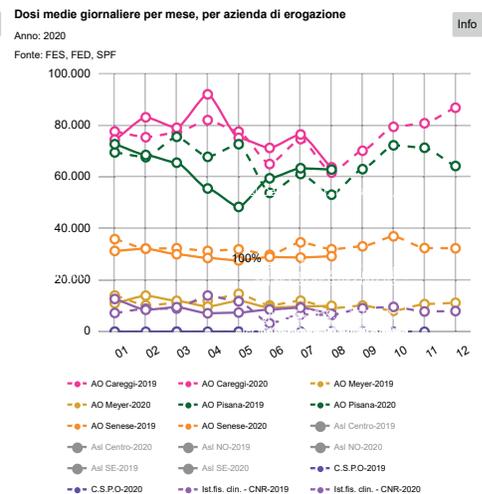
Figura 3

Consumo dei farmaci per le malattie del tratto gastrointestinale e del metabolismo in Toscana: 2020 vs 2019

a)



b)



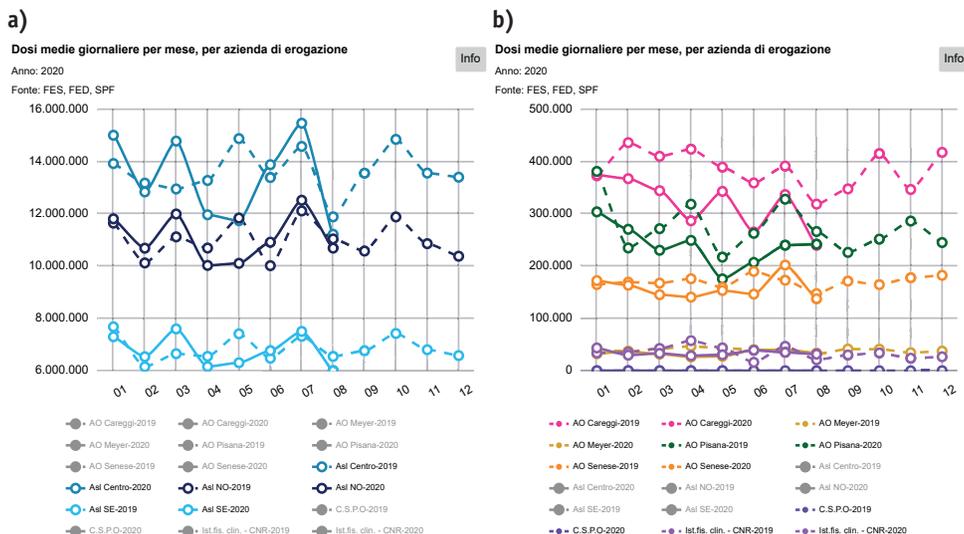
Tra gennaio e luglio 2020, in tutte le tre ASL Toscane (**Figura 3, pannello a**) è stato osservato un picco dei consumi nel mese di marzo (DDD ASL Centro: 12 milioni; ASL NO: 11 milioni; ASL SE: 7 milioni) ed una successiva riduzione nei mesi di aprile (DDD ASL Centro: 10 milioni; ASL NO: 10 milioni; ASL SE: 6 milioni) e maggio (DDD ASL Centro: 10 milioni; ASL NO: 10 milioni; ASL SE: 6 milioni). In generale, nel 2020 si è osservata una riduzione dei consumi di questi farmaci rispetto all'anno precedente, sebbene più marcata nel mese di maggio (DDD maggio 2019 vs maggio 2020 ASL Centro: 18 milioni vs 10 milioni; ASL NO: 16 milioni vs 10 milioni; ASL SE: 10 milioni vs 6 milioni).

Per quanto riguarda le aziende ospedaliere (**Figura 3, pannello b**), nell'AO Careggi e nell'AO Pisana si è osservato un calo dei consumi nel mese di maggio, mentre per le altre aziende i consumi sono stati pressoché sovrapponibili all'anno precedente.

Farmaci per le malattie del sangue e degli organi emopoietici (ATC I° B)

Oltre il 75% della spesa totale per questo gruppo di farmaci ha riguardato le erogazioni avvenute attraverso il canale della distribuzione diretta e per conto (101 milioni di euro su una spesa totale di 132 milioni) mentre la spesa che ha riguardato i farmaci di questo gruppo erogati ai reparti ospedalieri (flusso FES) ha rappresentato una percentuale trascurabile con soli 10 milioni. In questo gruppo, infatti, troviamo farmaci di largo consumo in ambito territoriale ed elevato costo, come i nuovi anticoagulanti orali.

Figura 4
Consumo dei farmaci per le malattie del sangue e degli organi emopoietici in Toscana: 2020 vs 2019



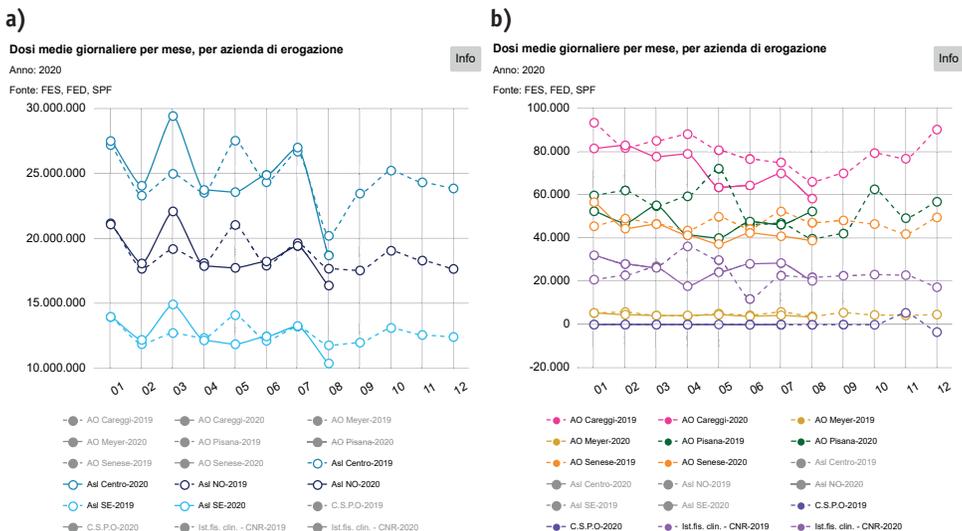
In tutte le tre ASL Toscane (**Figura 4, pannello a**) è stato osservato un consumo maggiore nel mese di marzo rispetto allo stesso mese del 2019 (DDD marzo 2019 vs marzo 2020 ASL Centro: 13 milioni vs 15 milioni; ASL NO 11 milioni vs 12; ASL SE: 7 milioni vs 8 milioni) ed una netta flessione dei consumi nei mesi di aprile e maggio al di sotto dei valori registrati nell'anno precedente (DDD aprile 2019 vs aprile 2020 ASL Centro: 13 milioni vs 12 milioni; ASL NO: 11 milioni vs 10 milioni; 7 milioni vs 6 milioni; DDD maggio 2019 vs maggio 2020 ASL Centro: 15 milioni vs 12 milioni; ASL NO: 12 milioni vs 10 milioni; ASL SE: 7 milioni vs 6 milioni). Questo andamento potrebbe essere riconducibile al cosiddetto “stockpiling”, ovvero la tendenza a fare scorta di farmaci appartenenti a questo gruppo nel mese di marzo, all'inizio del periodo di *lockdown*.

Per quanto riguarda le aziende ospedaliere (**Figura 4, pannello b**), nell'AO Careggi e nell'AO Pisana si è osservato un calo generale dei consumi rispetto al 2019 (DDD 2020 vs 2019: -22%).

Farmaci per le malattie cardiovascolari (ATC I° C)

In questo gruppo troviamo farmaci come antiipertensivi e ipolipemizzanti, farmaci utilizzati nel trattamento di malattie gestite a livello territoriale dai medici di medicina generale. Infatti, la quasi totalità della spesa per questo gruppo di farmaci ha riguardato le erogazioni avvenute attraverso le farmacie territoriali (flusso SPF=105 milioni di euro su una spesa totale di 122 milioni).

Figura 5
Consumo dei farmaci per le malattie cardiovascolari in Toscana: 2020 vs 2019



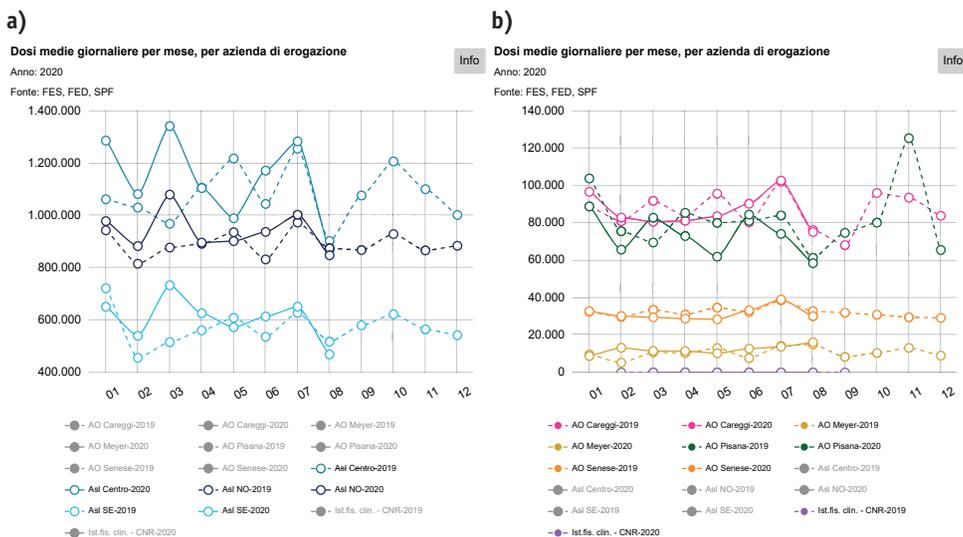
Come nel caso dei farmaci del gruppo B, l'andamento dei consumi nelle tre ASL (Figura 5, pannello a) pare indicare una tendenza all'accaparramento di questi farmaci suggerito dal picco di consumi osservato a marzo (+22% rispetto al precedente mese di febbraio) a cui sono seguiti due mesi, aprile e maggio, in cui i consumi si sono nettamente ridotti.

Per quanto riguarda le aziende ospedaliere (Figura 5, pannello b), in generale, rispetto al 2019, si è osservata una riduzione dei consumi dei farmaci cardiovascolari nei mesi di aprile e maggio (DDD aprile 2019 vs aprile 2020 AO Careggi: 88mila vs 79mila; AO Pisana: 59mila vs 42mila; AO senese: 44mila vs 41mila; DDD maggio 2019 vs maggio 2020 AO Careggi: 81mila vs 64mila; AO Pisana: 72mila vs 40mila; AO Senese: 50mila vs 37mila).

Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC I° L)

La quasi totalità della spesa per i farmaci del gruppo L nel 2020 ha riguardato erogazioni presso farmacie ospedaliere verso pazienti per uso non ospedaliero (FES - diretta) o verso reparti (FES-reparto) con 182 milioni su una spesa totale di 193 milioni di euro. In questo gruppo, infatti, troviamo molti farmaci innovativi e ad alto costo, prevalentemente ad uso ospedaliero e/o specialistico, come gli antitumorali ma anche i farmaci per il trattamento delle malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide.

Figura 6
Consumo dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori in Toscana: 2020 vs 2019



L'andamento dei consumi nelle tre ASL (**Figura 6, pannello a**), anche in questo caso pare suggerire una tendenza all'accaparramento di questi farmaci con un picco dei consumi nel mese di marzo (+27% rispetto al precedente mese di Febbraio) ed un successivo calo nei mesi di aprile e maggio.

Per quanto riguarda le aziende ospedaliere (**Figura 6, pannello b**), l'AO di Careggi ha mostrato dei valori di consumo nei mesi di marzo, aprile e maggio costantemente al di sotto di quelli osservati nello stesso periodo dell'anno precedente (DDD marzo 2019 vs marzo 2020: 92mila vs 81mila; DDD aprile 2019 vs aprile 2020: 84mila vs 81 mila; DDD maggio 2019 vs maggio 2020: 96mila vs 84mila). Un andamento simile, sebbene limitato ai mesi di aprile e maggio si è osservato anche nell'AO Pisana (DDD aprile 2019 vs aprile 2020: 86mila vs 73mila; DDD maggio 2019 vs maggio 2020: 80mila vs 62mila). Questa riduzione dei consumi potrebbe riflettere la riorganizzazione delle risorse e delle attività in questi due grandi ospedali toscani durante i periodi di maggior difficoltà a causa dell'emergenza sanitaria.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'utilizzo del Cruscotto Direzionale ha permesso di mostrare come la prima ondata dell'epidemia di SARS-Cov2 abbia avuto un impatto differente sui consumi dei farmaci erogati dalle ASL piuttosto che dalle Aziende Ospedaliere in Toscana. Per quanto riguarda i farmaci del tratto gastrointestinale e del metabolismo, cardiovascolari, del sangue e del sistema emopoietico e i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, nel mese di marzo 2020, è stato osservato un sensibile aumento delle dosi giornaliere erogate dalle ASL al quale è seguito un calo nei mesi di aprile e maggio. Ciò è da ricondursi ad una corsa all'approvvigionamento dei farmaci, in particolare per le terapie croniche, nel mese di marzo in vista dell'inizio del periodo di *lockdown* nazionale. Nelle Aziende Ospedaliere si è avuto ugualmente un calo dei consumi nei mesi di aprile e maggio, solo in casi sporadici preceduto da un picco nel mese di marzo.

Riferimenti bibliografici

1. Papa A, Papa V, Lopetuso LR, Gasbarrini A, Tursi A. Covid-19 and the management of patients with inflammatory bowel disease: a practical decalogue for the post-pandemic phase. *Ther Adv Gastroenterol* [Internet]. 24 ottobre 2020 [citato 12 novembre 2020];13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586260/>
2. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* [Internet]. 15 maggio 2020 [citato 12 novembre 2020]; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239145/>

3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 12 maggio 2020;75(18):2352–71.
4. Carai A, Locatelli F, Mastronuzzi A. Delayed referral of pediatric brain tumors during COVID-19 pandemic. *Neuro-Oncol* [Internet]. 5 luglio 2020 [citato 12 novembre 2020]; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454759/>
5. Raymond E, Thieblemont C, Alran S, Faivre S. Impact of the COVID-19 Outbreak on the Management of Patients with Cancer. *Target Oncol*. 22 maggio 2020;1–11.
6. Qualita dei flussi [Internet]. [citato 23 novembre 2020]. Available at: <https://www.ars.toscana.it/banche-dati>
7. Spesa farmaceutica [Internet]. [citato 23 novembre 2020]. Available at: <https://www.ars.toscana.it/banche-dati>