
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

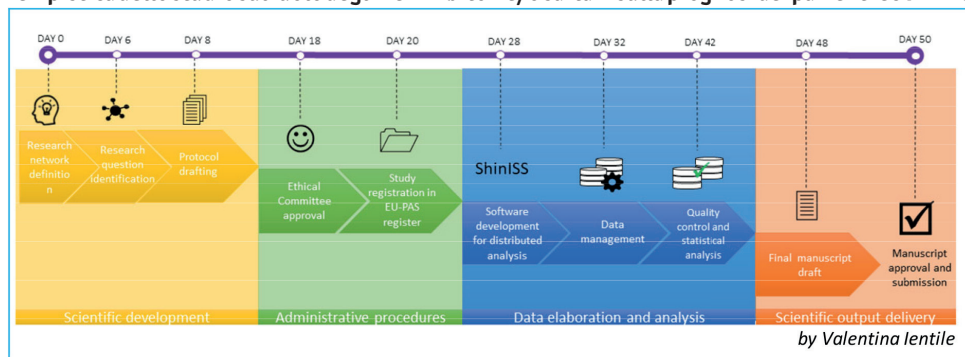
È possibile fornire evidenze tempestive sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e COVID-19 in corso di pandemia coinvolgendo una rete multiregionale?

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 inibitori e/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"

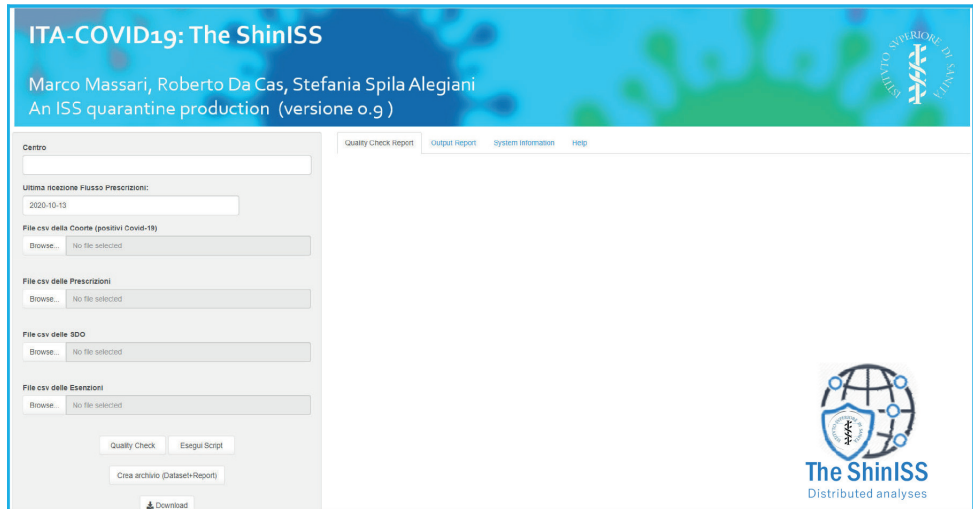
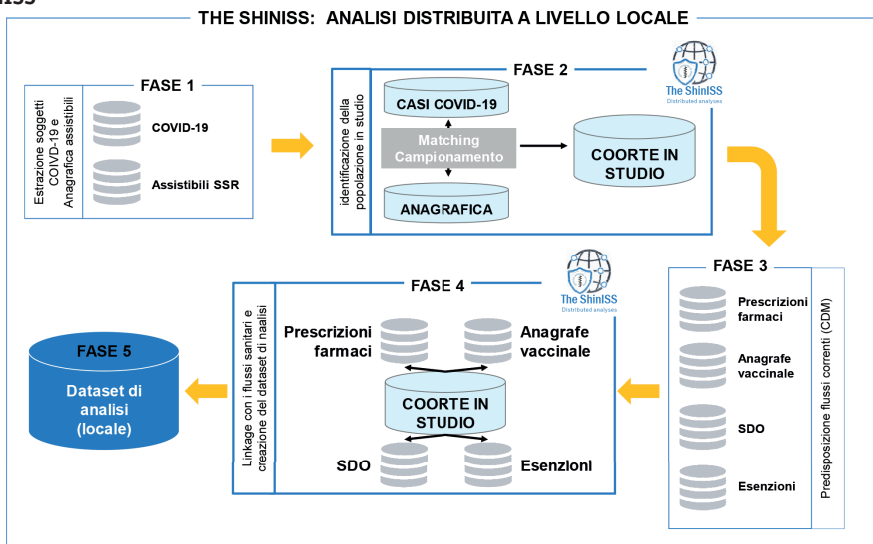


Figura 3
Schema delle fasi operative di analisi distribuite di un progetto ITA-COVID19 attraverso "The ShinISS"



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. Castrofino, 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

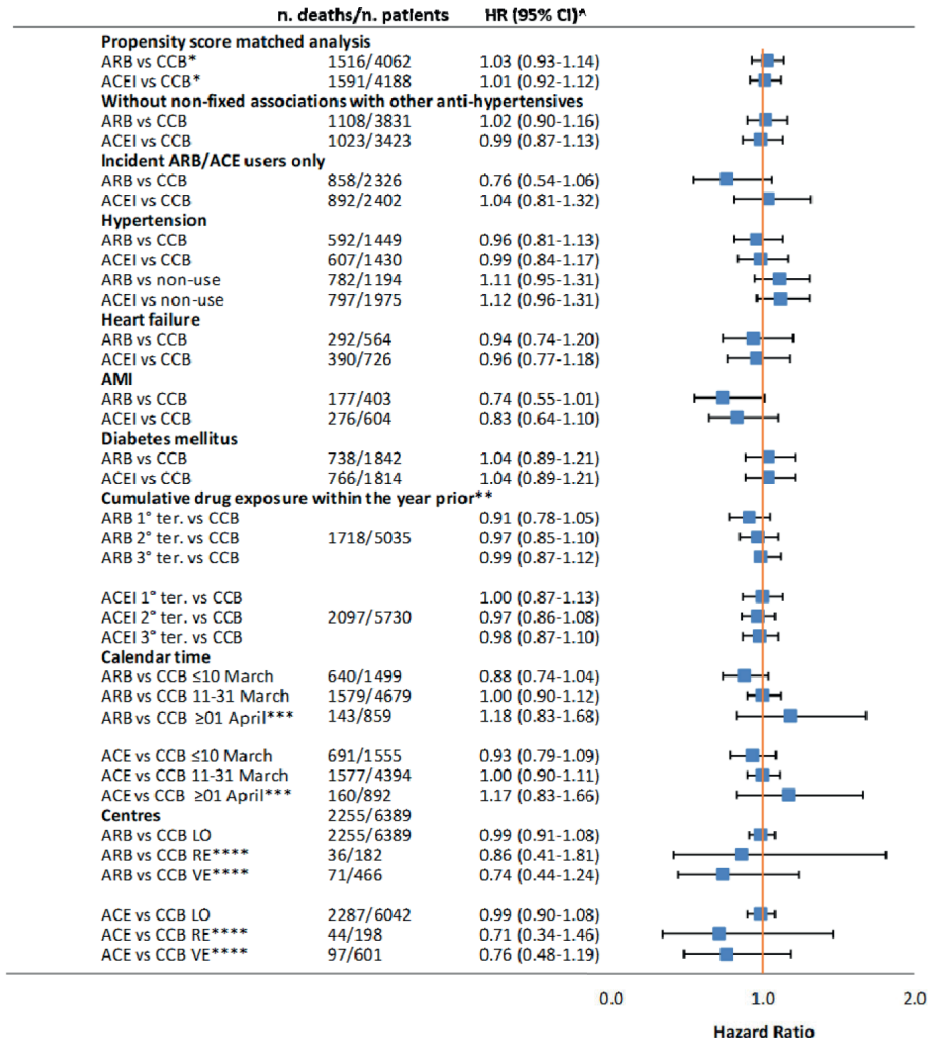
Da marzo 2020 ad oggi sono stati notificati 5 protocolli di studio al Comitato etico, sono stati pubblicati 2 articoli su riviste internazionali:

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

inoltre confermati da numerose analisi di sensibilità e di sottogruppo (che includono anche un'analisi appaiata per *propensity score*), riportate nel grafico della **Figura 4**.

Figura 4

Associazione tra uso di ACEi e ARBs vs. CCBs o "non-uso" e mortalità per tutte le cause: analisi di sensibilità e di sottogruppo

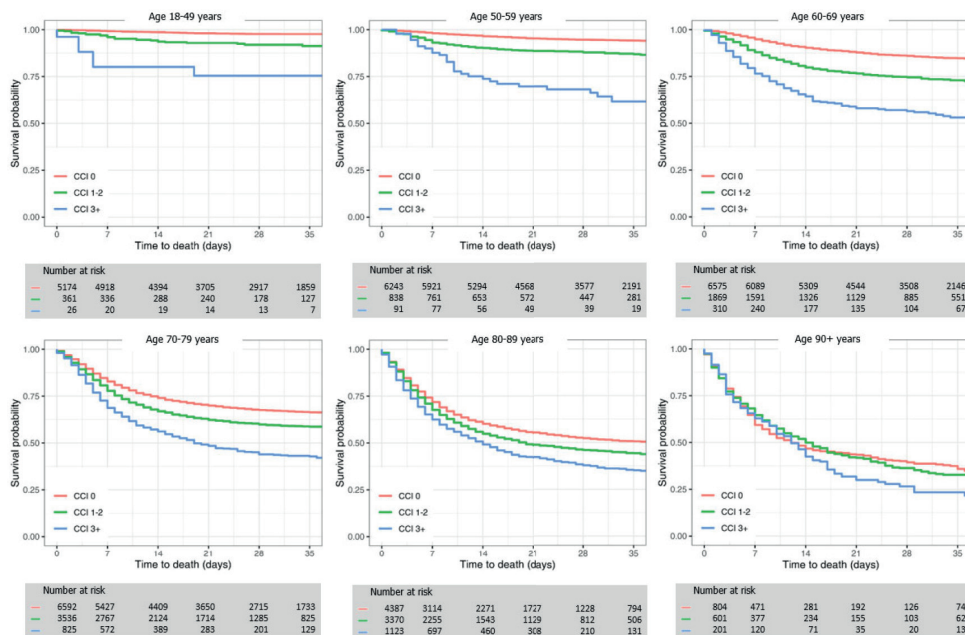


- Studio di mortalità in una coorte di 42.926 pazienti COVID-19 ricoverati nelle Regioni Lombardia e Veneto e nella provincia di Reggio Emilia nel periodo febbraio-aprile 2020 [15]. La mortalità a 14 giorni dall'ospedalizzazione è risultata del 22% (IC 95% 21,6-

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 clorochina (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, Baumeister 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, Ludergrani 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. 2shiny: 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).