
THE SHINISS-NETWORK: 3 ANNI DI ESPERIENZA NELLA CONDUZIONE DI STUDI MULTI-REGIONALI DI FARMACOEPIDEMIOLOGIA CHE UTILIZZANO REAL WORLD DATA

Gruppo di lavoro TheShinISS-Network con il contributo di Istituto Superiore di Sanità (Marco Massari, Stefania Spila Alegiani, Maria Cutillo, Roberto Da Cas, Giuseppe Marano, Francesca Menniti Ippolito, Cristina Morciano); Università di Verona (Gianluca Trifirò, Luca L'Abbate, Salvatore Crisafulli, Andrea Fontana, Valentina Ientile, Ylenia Ingrassiotta, Nicoletta Luxi, Matilde Tanaglia); Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (Valeria Belleudi, Alessandro De Rosa, Marco Finocchietti, Sara Lopes, Francesca Romana Poggi)

DOMANDA

Quale è il ruolo della rete TheShinISS nella pianificazione e conduzione di studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Gli studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data richiedono il coinvolgimento di reti di regioni, di aziende sanitarie locali e di professionisti della salute [1].

A seguito dell'emergenza pandemica da COVID-19, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha coordinato la rete multiregionale ITA-COVID19 che ha condotto studi multi-database di farmacoepidemiologia basati su Real World Data [2-5]. Per la conduzione di tali studi i ricercatori del Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza del Centro Nazionale per la Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci (CNRVF) dell'ISS hanno concepito e realizzato TheShinISS, uno strumento statistico informatico open-source che elabora localmente i dati raccolti dai database sanitari regionali secondo un modello comune di dati [6].

A partire da queste esperienze, si è creata la rete TheShinISS-Network a cui hanno aderito i ricercatori dell'Università di Verona e del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (DEP) contribuendo al miglioramento dell'applicativo e all'adattamento a diversi progetti intrapresi dalla rete stessa. L'utilizzo di TheShinISS ha consentito la conduzione di studi post-marketing, con differenti disegni di studio, in grado di rendere disponibili informazioni per la salute pubblica con un maggior grado di accuratezza e tempestività, riducendo il carico di lavoro per i professionisti coinvolti [7-10].

In questo contributo è descritta l'esperienza della rete TheShinISS-Network, che grazie alla fondamentale collaborazione delle regioni partecipanti, ha permesso la conduzione di studi di farmacoepidemiologia Real World in Italia.

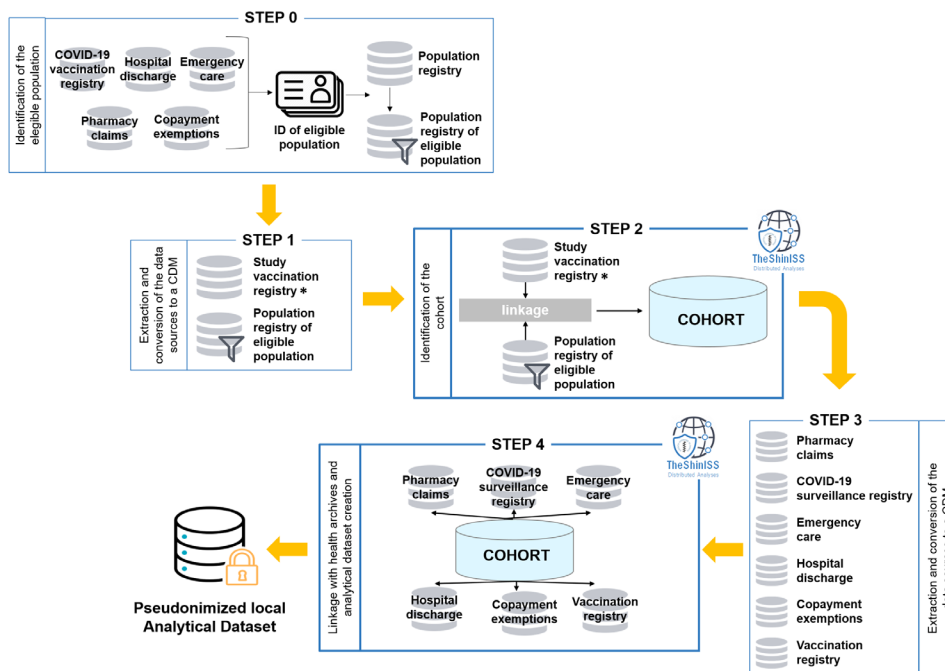
COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

TheShinISS [6] è un progetto open-source sviluppato con il software statistico R [11] per la conduzione di analisi distribuite applicate ai principali disegni di studi di farmacoepidemiologia multi-database (descrittivi, coorte, caso-controllo, caso-coorte, self-controlled case series). Il nome dell'applicativo proviene dalla libreria Shiny, del software R, che permette di creare front-end interattivi [12]. Tra gli aspetti caratterizzanti di TheShinISS vi sono la facilità di utilizzo da parte dell'utente, grazie a un'interfaccia grafica che non richiede la conoscenza di R; una reportistica flessibile, dettagliata e riproducibile grazie al linguaggio R Markdown e un'elaborazione efficiente dei dati grazie all'insieme di librerie note con il nome di Tidyverse.

Attraverso TheShinISS è possibile condurre analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia multiregionali, in cui le Regioni partecipanti condividono un modello comune di dati studio-specifico (Common Data Model, CDM). Tramite l'applicativo è possibile eseguire, a livello locale, le seguenti fasi operative: caricare gli archivi necessari per lo studio; effettuare il controllo di qualità dei flussi originali; identificare la popolazione in studio; effettuare il record linkage tra gli archivi sanitari; creare i file di analisi pseudonimizzati (**Figura 1**).

Figura 1

Schema tipo delle fasi operative di analisi distribuite di un progetto attraverso TheShinISS



Intorno all'applicativo si è costituita una rete multidisciplinare di istituzioni pubbliche e università che coinvolge diverse figure quali farmacoepidemiologi, statistici, informatici, data scientist, medici, farmacologi e farmacisti, con l'obiettivo di adattare e customizzare l'applicativo ai diversi progetti collaborativi. Attualmente la gestione di TheShinISS, incluso l'adattamento alle finalità di altri progetti nazionali, è a cura del gruppo di lavoro TheShinISS-Network che coinvolge ricercatori dell'ISS, del DEP e dell'Università di Verona (**Figura 2**).

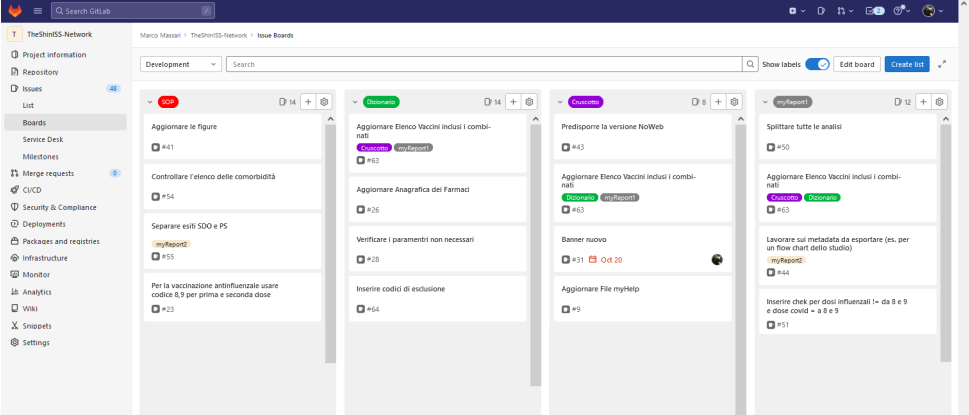
Figura 2
Gruppo di lavoro TheShinISS-Network



Il Gruppo di lavoro di TheShinISS-Network segue un approccio di sviluppo del software di tipo collaborativo. Il cuore di tale approccio si basa su Git [13], uno strumento open-source che permette di effettuare il controllo di versione del codice e rende possibile collaborare con gli altri programmatori della rete lavorando in modo autonomo su un progetto comune senza generare conflitti. Per ogni nuovo progetto di analisi distribuite della rete, TheShinISS viene adattato a partire da una versione principale (master/demo) creando delle ramificazioni (branch) per le finalità del nuovo progetto stesso.

Il luogo dove ciascun progetto viene condiviso tra gli sviluppatori è GitLab (<https://gitlab.com/>) che è una piattaforma web di gestione del progetto di sviluppo software che permette di salvare il proprio codice in un repository ad accesso pubblico o privato. In questo modo è possibile la scrittura condivisa del codice tra tutti gli sviluppatori. I cambiamenti pianificati all'applicativo TheShinISS vengono condivisi come (issues) su una lavagna condivisa (board) dove ciascuna sezione del progetto e dell'applicativo viene raggruppata (**Figura 3**).

Figura 3
Gitlab issue board: pianificazione, organizzazione e visualizzazione del flusso di lavoro per l'adattamento dell'applicativo TheShinISS per un nuovo rilascio



Per l'adattamento dell'applicativo a un nuovo progetto di analisi distribuite è necessario in primo luogo generare flussi simulati per la fase di testing e di debug, successivamente customizzare il front-end, gli script per il controllo di qualità dei flussi, gli script per la selezione della popolazione in studio, per il record-linkage e infine per la creazione dei dataset analitici pseudonimizzati. Infine si procederà al rilascio o all'aggiornamento, e alla distribuzione ai centri partecipanti. Tutte le fasi operative (Fasi 1-4) sono descritte in dettaglio nelle SOP (Procedure Operative Standard) (**Figura 4**).

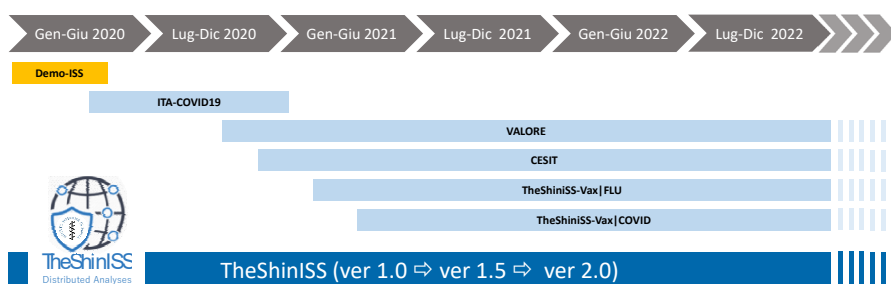
Figura 4
Fasi Operative di un Progetto di Analisi Distribuite

	Inizio Studio	FASI 1-2				FASI 3-4				Merge Dataset Locali
Stesura del protocollo/ Submission CE	Kick-off meeting									
SOP		PRE SOP	SOP 1	SOP 2		SOP 3	SOP 4			
Simulazione flussi										
Progettazione Front-End										
Progettazione controlli di qualità										
Definizione dei dizionari										
Sampling/Matching/Linkage										
Script di creazione del dataset analitico pseudonimizzato										
Rilascio/Aggiornamento										
Help Desk										
Raccolta flussi										
Controlli di qualità comparativi post-creazione del dataset analitico										
Analisi dati centralizzata										

L'applicativo TheShinISS è stato inizialmente utilizzato in studi di farmacoepidemiologia multi-database condotti all'interno della rete ITA-COVID19 che hanno avuto l'obiettivo di favorire la rapida conduzione di studi osservazionali durante la prima fase della pandemia COVID-19 per contribuire a fornire evidenze in tempi brevi sul ruolo di farmaci o vaccini sull'insorgenza di infezione da SARS-CoV-2 e sul rischio di ospedalizzazione o morte in pazienti affetti da COVID-19 [3-5].

Successivamente, a seguito della costituzione della rete TheShinISS-Network, l'applicativo è stato adattato ad altri ambiti di ricerca quali il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale, Progetto VALORE [7], l'efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati, Progetto CESIT [8], la sicurezza dei vaccini antinfluenzali, TheShinISS-Vax|Flu [9], e la sicurezza e l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, TheShinISS-Vax|Covid [10] (**Figura 5, Tabella 1**).

Figura 5
Cronoprogramma dei progetti della rete TheShinISS Network



L'esperienza della rete TheShinISS-Network ha permesso di esplorare diversi disegni di studi di farmacoepidemiologia con un aumento della complessità dei progetti in termini di numero di regioni partecipanti, numero di archivi sanitari utilizzati e popolazione in studio che hanno portato all'elaborazione di milioni di record (**Tabella 1**).

Tabella 1
Progetti di TheShinISS Network

Progetti	Obiettivi	Disegno dello studio	Regioni	Popolazione	Archivi sanitari	Gruppo di ricerca
ITA-COVID19 ACEi-ARBs	Fattori di rischio	Coorte	3	43.000	4	ISS,ME
ITA-COVID19 Survival	Sopravvivenza	Coorte	3	43.000	4	ISS,ME
ITA-COVID19 HCQ	Fattori di rischio	Caso-Controllo	5	662.000	4	ISS,ME,DEP
ITA-COVID19 FLU	Fattori di rischio	Coorte	5	116.000	5	ISS,ME,VR,DEP
VALORE	Uso, aderenza, sicurezza	Coorte	16	144.000	9	VR,DEP,ISS
CESIT	Uso, efficacia, sicurezza	Coorte	4	10.000	9	DEP,ISS
Vax Flu	Sicurezza	SCCS	7	6 mln	5	ISS, DEP, VR
Vax Covid	Efficacia, sicurezza	SCCS	5	16 mln	6	ISS, DEP, VR

ISS: Istituto Superiore di Sanità; DEP: Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio; ME: Università di Messina; VR: Università di Verona

Di seguito vengono descritti i progetti nazionali della rete TheShinISS-Network, attualmente in corso (**Figura 6**).

Figura 6

Front end dell'applicativo TheShinISS dei progetti VALORE, CESIT, e TheShinISS-Vax



- Il progetto VALORE ha come obiettivo la valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica. È uno strumento di valutazione post-marketing dei farmaci biologici. Lo scopo del progetto è di creare un network multiregionale tramite l'integrazione di dati provenienti da diverse banche dati

amministrative regionali, registri clinici e dati raccolti tramite sorveglianze attive con il fine ultimo di: a) valutare l'appropriatezza d'uso ed effectiveness e safety a breve e lungo termine dei farmaci biologici inclusi i biosimilari (II generazione) in Real World setting in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica; b) esplorare l'intercambiabilità tra prodotti di riferimento e biosimilari. Ciò, nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy, permetterà 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'altro lato, quelli legati ai registri clinici (ridotta numerosità dei pazienti arruolati e danni di follow-up, limitata capacità di osservazione del paziente a lungo termine, soprattutto per quanto concerne le reazioni avverse da farmaci gravi che portano ad ospedalizzazione) [7].

- Il progetto CESIT è una rete di ricerca multiregionale per confrontare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci immunosoppressori nei pazienti sottoposti a trapianto. Lo studio ha arruolato una coorte di pazienti con trapianto di organo solido multi-database utilizzando un modello di dati comune basato sui dati dei sistemi informativi sanitari di quattro regioni italiane (Lombardia, Veneto, Lazio e Sardegna) integrati con il Sistema Informativo Trapianti (SIT) disponibile a livello nazionale. Per ogni organo considerato (rene, fegato, cuore e polmone) lo studio permetterà di: a) identificare i pattern di trattamento della terapia di mantenimento nell'immediato post-trapianto e nel tempo; b) identificare le caratteristiche demografiche e cliniche del donatore e del ricevente che determinano l'utilizzo di una terapia rispetto ad un'altra; c) valutare il profilo rischio-benefico delle diverse terapie nella pratica clinica. La rete CESIT rappresenta una grande opportunità per studiare diversi aspetti legati all'uso, alla sicurezza e all'efficacia della terapia immunosoppressiva di mantenimento post-trapianto [8].
- Il progetto TheShinISS-Vax riguarda due studi. Il primo, lo studio TheShinISS-Vax|Flu, è una sorveglianza post-marketing sulla sicurezza della vaccinazione antinfluenzale attiva da diversi anni. TheShinISS-Vax|Flu è uno studio multiregionale SCCS, coordinato dall'ISS e dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), basato su record linkage tra archivi sanitari regionali. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra vaccini antinfluenzali ed eventi avversi gravi, rari o di particolare interesse. Si è concluso lo studio relativo alla campagna di vaccinazione 2020/2021 [9], e nei prossimi mesi saranno estratti e elaborati i dati relativi alle campagne di vaccinazione 2021/2022 e 2022/2023. Il secondo, lo studio TheShinISS-Vax|Covid, è una sorveglianza post-marketing sulla efficacia e sicurezza della vaccinazione anti COVID-19, coordinato dall'ISS e dall'AIFA. Si tratta di uno studio multiregionale osservazionale di coorte e SCCS. Gli obiettivi dello studio sono: stimare il rischio di insorgenza di reazioni avverse dopo vaccinazione anti COVID-19 dal momento della disponibilità dei vaccini in Italia nel periodo gennaio 2021-maggio 2023; stimare l'efficacia Real World, confrontando diversi intervalli di somministrazione per lo stesso vaccino (anche in relazione alle fasce d'età e al sesso),

diversi vaccini (schedula standard), sia per brand che piattaforma, vaccinazione mista (eterologa) vs singoli vaccini somministrati con schedula standard [10].

RISPOSTA ALLA DOMANDA

TheShinISS si è dimostrato di facile uso a livello locale e flessibile nell'adattarsi a differenti quesiti di ricerca. Attraverso la riproducibilità di tutte le fasi di analisi, secondo un flow-chart predefinito, l'applicativo ha garantito un controllo di qualità adeguato nell'elaborazione dei flussi e nella creazione dei dataset analitici. Tali caratteristiche hanno reso possibile la partecipazione di più Regioni/ASL nella rete ITA-COVID19, e soprattutto la riduzione dei tempi di conduzione degli studi. Successivamente, man mano che si è andata costituendo la rete TheShinISS-Network, l'applicativo è stato adattato a nuovi ambiti di ricerca quali il profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici nella popolazione generale, Progetto VALORE, l'efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori in pazienti trapiantati, Progetto CESIT, la sicurezza dei vaccini antinfluenzali, TheShinISS-Vax|Flu, e la sicurezza e l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, TheShinISS-Vax|Covid. Infine l'approccio di sviluppo collaborativo del Network ha facilitato lo scambio di idee e la condivisione delle differenti competenze, delle abilità e quindi della creatività.

Riferimenti bibliografici

1. Trifirò G. Real World Evidence e farmaci. Razionale, criticità e applicazioni nel contesto italiano. 2019 SEEd srl
2. Spila Alegiani S, Massari M, Da Cs R, Menniti Ippolito F. ITA-COVID19: rete multiregionale per la conduzione di studi osservazionali sull'associazione tra farmaci e/o vaccini e COVID-19. In Rapporto sui farmaci in Toscana 2020. Documenti ARS Toscana, 110, dicembre 2020:31-38. https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARS/2020/Documento_farmaci_110/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2020_def.pdf
3. 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-COVID-19: 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 Safety 2020;43:1297–1308 <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>
4. Spila Alegiani S, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Mancuso P, Salvarani C, Atzeni F, Gini R, Kirchmayer U, Belleudi V, Leoni O, Ludergrani M, Ferroni E, Baracco S, Massari M, Trifirò G on behalf of ITA-COVID19-HCQ. Risk of COVID-19 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional DMARDs in Italy. Rheumatology (Oxford). 2021 Oct 9;60(SI):SI25–SI36. doi: 10.1093/rheumatology/keab348. PMID: 33856453; PMCID: PMC8083276
5. Massari M, Spila Alegiani S, Fabiani M, Belleudi V, Trifirò G, Kirchmayer U, Poggi FR, Mancuso P, Menniti Ippolito F, Gini R, Bartolini C, Leoni O, Ercolanoni M, Da Re F, Guzzinati S, Luxi N, Riccardo F, Giorgi Rossi P on behalf of ITA-COVID19-FluVaccine. Association of influenza vaccination and prognosis in patients testing positive to SARS-COV-2 swab test: a large-scale Italian multi-database cohort study. Vaccines 2021, 9(7), 716; <https://doi.org/10.3390/vaccines9070716>

6. Massari M, Spila Alegiani S, Da Cas R, Menniti Ippolito F. TheShinISS: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database. *Boll Epidemiol Naz* 2020; 1(2):39-45. doi.org/10.53225/BEN_006
7. Trifirò G, Igrò V, Ingrassiotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, Belleudi V, Poggi F, Fontana A, Moretti U, Lora R, Sabaini A, Senesi I, Sorrentino C, Puzo MR, Padula A, Fusco M, Giordana R, Solfrini V, Puccini A, Rossi P, Del Zotto S, Leoni O, Zanforlini M, Ancona D, Bavaro V, Garau D, Ledda S, Scondotto S, Allotta A, Tuccori M, Gini R, Bucaneve G, Franchini D, Cavazzana A, Biasi V, Spila Alegiani S, Massari M, VALORE Project Collaborators. Large-scale post-marketing surveillance of biological drugs for immune-mediated inflammatory diseases through an Italian distributed multi-database healthcare network: the VALORE project. *BioDrugs*. 2021 Oct 12:1–16. doi: 10.1007/s40259-021-00498-3. Epub ahead of print. PMID: 34637126; PMCID: PMC8507511
8. Belleudi V, Rosa AC, Finocchietti M, Poggi FR, Marino ML, Massari M, Spila Alegiani S, Masiero L, Ricci A, Bedeschi G, Puoti F, Cardillo M, Pierobon S, Nordio M, Ferroni E, Zanforlini M, Piccolo G, Leone O, Ledda S, Carta P, Garau D, Lucenteforte E, Davoli M and Addis A CESIT Study Group. An Italian multicentre distributed data research network to study the use, effectiveness, and safety of immunosuppressive drugs in transplant patients: Framework and perspectives of the CESIT project. *Front. Pharmacol.* 2022 13:959267. doi: 10.3389/fphar.2022.959267
9. Spila Alegiani S, Morciano C, Belleudi V, Poggi FR, Felicetti P, Marchione P, Petronzelli F, Tartaglia L, Clagnan E, Gini R, Giordana R, Fioraso S, Puccini A, Albano N, Carbonara MC, Da Cas R, Ruffier M, Sapigni E, Parrilli M, Limoncella G, Tuccori M, Bonaiuti R, Lombardozzi L, Mores N, Trama U, Capuano A, Di Gennaro M, Fumo MG, Ancona D, Stella P, Tafuri S, Stefanizzi P, Menniti Ippolito F, Marra AR, Massari M. Valutazione post-marketing della sicurezza del vaccino antinfluenzale durante la campagna di vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 in Italia: uno studio Self-Controlled Case-Series sulla sindrome di Guillain-Barré. *Boll Epidemiol Naz* 2022; 3(2):1-9
10. Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, Belleudi V, Poggi FR, Lazzeretti M, Ercolanoni M, Clagnan E, Bovo E, Trifirò G, Moretti U, Monaco G, Leoni O, Da Cas R, Petronzelli F, Tartaglia L, Mores N, Zanoni G, Rossi P, Samez S, Zappetti C, Marra AR, Menniti Ippolito F on behalf of the TheShinISS-Vax|COVID surveillance Group. Post-marketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12-39 years in Italy: a multi-database, self-controlled case series study. Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med* 2022; 19(7): e1004056. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004056>
11. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna; 2013. www.R-project.org/
12. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Sievert C, Schloerke B, Xie Y, Allen J, McPherson J, Dipert A, Borges B (2021). shiny: Web Application Framework for R. R package version 1.6.0, <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>
13. Chacon S and Straub B. Pro git. 2014 Apress Berkeley, CA. <https://doi.org/10.1007/978-1-4842-0076-6>