
TRAIETTORIE DI ADERENZA AI FARMACI BIOLOGICI NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: UNO STUDIO MULTIREGIONALE DEL PROGETTO VALORE

Sabrina Giometto – Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa
Andrea Spini, Giorgia Pellegrini, Chiara Bellitto, Federica Soardo, Luca L'Abbate, Ylenia Ingrasciotta, Marco Tuccori, Gianluca Trifirò – Dipartimento di Diagnostica e Sanità pubblica, Università di Verona
Olivia Leoni – Centro regionale lombardo di Farmacovigilanza e Osservatorio epidemiologico regionale
Arianna Mazzone – Azienda regionale per l'Innovazione e gli acquisti
Domenica Ancona, Paolo Stella – Dipartimento di Sanità della Regione Puglia
Anna Cavazzana, Angela Scapin – Azienda Zero, Regione Veneto
Sara Lopes, Valeria Belleudi – Servizio sanitario regionale del Lazio, Dipartimento di Epidemiologia
Stefano Ledda, Paolo Carta – Regione autonoma della Sardegna
Paola Rossi, Lucian Ejlli – Centro regionale Farmacovigilanza Friuli-Venezia Giulia
Ester Sapigni, Aurora Puccini – Centro regionale Farmacovigilanza Emilia-Romagna
Alessandra Allotta, Sebastiano Addario Pollina – Osservatorio epidemiologico della Regione Sicilia
Giampaolo Bucaneve – Centro regionale Farmacovigilanza Umbria
Antea Maria Pia Mangano, Francesco Balducci – Agenzia regionale sanitaria della Regione Marche
Carla Sorrentino – Ufficio Monitoraggio spesa farmaci e dispositivi medici, Regione Abruzzo
Ilenia Senesi – Centro regionale Farmacovigilanza Abruzzo
Rosa Gini – Agenzia regionale di Sanità Toscana
Roberto Da Cas, Stefania Spila Alegiani, Marco Massari – Istituto superiore di Sanità
Ersilia Lucenteforte – Dipartimento di Statistica, informatica e applicazioni “G. Parenti”, Università di Firenze

DOMANDA

Quali sono i comportamenti nel tempo, in termini di aderenza al trattamento con farmaci biologici, nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in Italia? Quali sono le caratteristiche associate a tali comportamenti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le MICI, che includono colite ulcerosa e morbo di Crohn, sono condizioni progressive che aumentano il rischio di mortalità e riducono la qualità di vita, causando dolore addominale, diarrea, febbre e stanchezza cronica.

Ad oggi non è ancora disponibile una terapia risolutiva e il trattamento farmacologico mira a prevenire le ricadute e a ottenere una remissione precoce [1]. Il trattamento convenzionale prevede mesalazina, cortisone e immunosoppressori; in caso di

mancata risposta o intolleranza alla terapia convenzionale, solitamente è indicato l'uso di farmaci biologici.

Come nel caso della maggior parte delle patologie croniche, la scarsa aderenza al trattamento è un fenomeno comune [2,3] e può rappresentare un ostacolo al raggiungimento dei target di salute, comportando complicazioni nel decorso della malattia [4]. È quindi importante studiare l'aderenza e individuare i fattori associati ai vari comportamenti al fine di orientare interventi mirati al suo miglioramento.

I metodi comunemente utilizzati per stimare l'aderenza al trattamento sono la *proportion of days covered* (PDC) e il *medication possession ratio* (MPR). Si tratta di misure che non colgono variazioni nel tempo; infatti traducono l'aderenza in un singolo valore, spesso con una classificazione dicotomica, cioè fissando un valore soglia che definisce aderenti gli individui con valori maggiori di esso e non aderenti gli individui con valori minori. Metodi longitudinali, come le traiettorie di aderenza, sono più appropriati per catturare le variazioni individuali nel tempo [5]. L'aderenza ai farmaci biologici in pazienti con MICI è già stata indagata in letteratura, sebbene su numerosità limitate e riportandola con un singolo valore per un intero periodo di osservazione, mostrando percentuali di individui aderenti al trattamento che variavano dal 66% al 94% [6,7]. A nostra conoscenza, un solo studio ha valutato l'aderenza ai biologici nel tempo, seguendo una coorte di circa 400 pazienti per due anni. In questo studio è stato osservato che il 36% degli individui erano aderenti al trattamento biologico mentre i restanti presentavano un lento o rapido declino [3]. Inoltre, nello stesso studio, si è osservato che gli individui di sesso femminile avevano una minor aderenza ai biologici [8]. Infine, i pazienti con MICI che presentavano anche disturbi d'ansia e di comportamento nei due anni precedenti l'inizio della terapia biologica avevano un maggior rischio di interrompere la terapia [9].

Il nostro studio ha quindi l'obiettivo di indagare l'aderenza nel tempo ai biologici nei pazienti con MICI e di individuare i fattori associati a una scarsa aderenza.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

FONTE DI DATO

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo multi-regionale, parte del progetto di sorveglianza post-marketing VALORE [10]. Si è condotta un'analisi distribuita attraverso l'uso dell'applicativo opensource TheShinISS, sviluppato dall'Istituto superiore di Sanità [11]. I dati sono stati estratti localmente da ogni centro partecipante, convertiti in un modello comune di dati ed elaborati utilizzando uno script unico prodotto dall'Università di Verona, centro coordinatore del progetto. Le regioni partecipanti sono state 12: Abruzzo, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Marche, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria e Veneto, che

corrispondono a una popolazione di circa 44 milioni di abitanti, coprendo il 74% della popolazione italiana.

Sono state incluse le seguenti banche dati: anagrafica, schede di dimissione ospedaliera, registri di esenzione, dispensazioni di farmaco da farmacie territoriali e ospedaliere, visite specialistiche.

POPOLAZIONE IN STUDIO E SELEZIONE COORTE

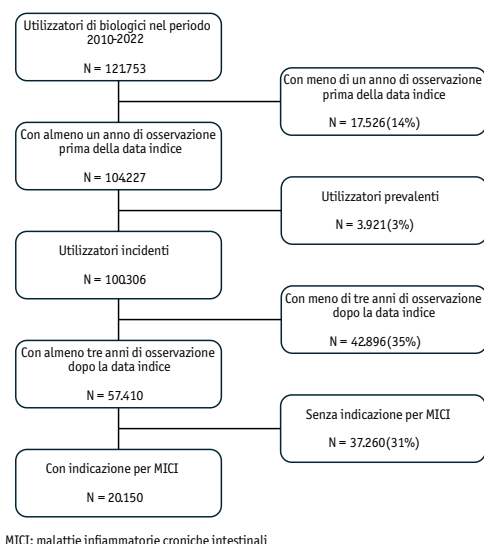
La popolazione in studio è costituita da tutti gli individui residenti nelle regioni in studio dal 2010 al 2022.

È stata identificata la coorte in studio applicando i seguenti criteri di inclusione: 1) almeno una dispensazione di biologico approvato per MICI (adalimumab (ATC code L04AB04), infliximab (L04AB02), golimumab (L04AB06), vedolizumab (L04AA33) e ustekinumab (L04AC05)) tra il 2010 e il 2022; 2) indicazione d'uso per MICI (ottenuta applicando un algoritmo validato [12]).

A questa coorte di 121.753 individui affetti da MICI e utilizzatori di farmaci biologici (**Figura 1**) sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: 1) almeno una dispensazione di biologico nell'anno precedente alla data di prima dispensazione di biologico (*data indice*); 2) meno di un anno di osservazione precedente alla data indice (*look-back*); 3) meno di tre anni di osservazione successivi alla data indice (*follow-up*).

La coorte di 20.150 individui affetti da MICI, nuovi utilizzatori di farmaci biologici, con almeno tre anni di follow-up è stata seguita per tre anni.

Figura 1
Flowchart della selezione della coorte di utilizzatori incidenti di biologici per MICI tra il 2010 e il 2022



DESCRIZIONE DELLA COORTE IN STUDIO

In **Tabella 1** è riportata la distribuzione delle caratteristiche della coorte in studio (11.720 individui affetti da morbo di Chron e 8.430 individui affetti da colite ulcerosa). In generale, si osserva una lieve prevalenza di maschi (55,5%) e una maggior frequenza di giovani adulti e adulti (49,8% e 36,0%, rispettivamente). Queste prevalenze sono più alte tra gli individui con colite ulcerosa rispetto a quelli con morbo di Chron. I farmaci maggiormente dispensati come prima terapia biologica sono stati adalimumab (47,3%) e infliximab (41,2%), con il primo maggiormente dispensato nel gruppo con Chron (59,8%) e il secondo maggiormente dispensato nel gruppo con colite (51,3%). La prima dispensazione era più frequentemente un biologico originator (77,6%) rispetto a biosimilare. Nel *look-back*, le patologie più frequenti erano le infezioni intestinali (11,5%) e l'ipertensione (8,9%), mentre i farmaci maggiormente dispensati erano i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) convenzionali sintetici (6,9%).

CALCOLO DELLA DURATA DELLA SINGOLA DISPENSAZIONE E CALCOLO DELL'ADERENZA

La durata di una dispensazione, cioè il periodo durante il quale un individuo è considerato in trattamento con un certo farmaco, è stata calcolata utilizzando la dose giornaliera definita (*defined daily dose*, DDD): le DDD contenute in ciascuna confezione sono state moltiplicate per il numero di confezioni erogate. È stata poi calcolata l'aderenza mensile per i tre anni di osservazione, ottenendo 36 misure di aderenza. La misura considerata per il calcolo dell'aderenza mensile è stata la PDC, in modo da tenere conto una sola volta dei giorni coperti da più di una dispensazione, evitando sovrastime dovute ad esempio alle dosi di carico.

Tabella 1**Caratteristiche complessive e stratificate per indicazione d'uso delle coorte di 20.150 individui**

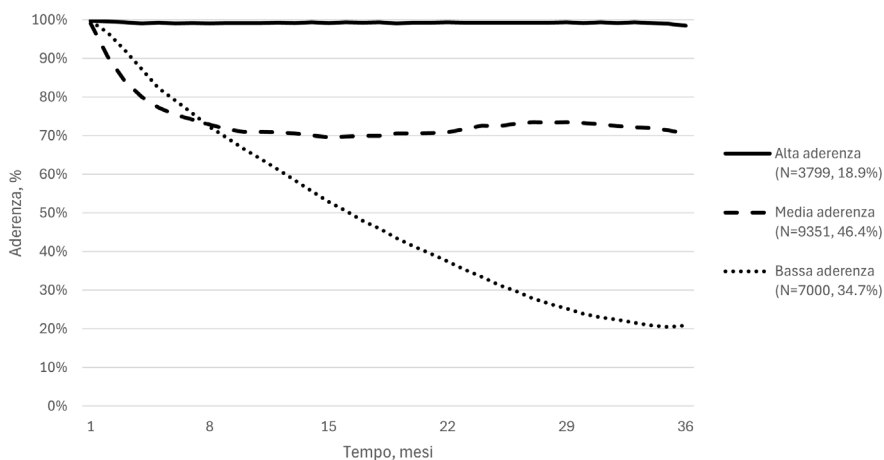
	Totale (N=20.150)	Morbo di Chron (N=11.720)	Colite ulcerosa (N=8.430)
Alla data indice			
Sesso, maschio, N (%)	11.184 (55,5)	6.422 (54,8)	4.762 (56,4)
Età, N (%)			
< 18	1.234 (6,1)	792 (6,8)	442 (5,2)
18-44	10.025 (49,8)	6.049 (51,6)	3.976 (47,2)
45-64	7.258 (36,0)	4.050 (34,6)	3.208 (38,1)
65-79	1.568 (7,8)	803 (6,9)	765 (9,1)
≥80	65 (0,3)	26 (0,2)	39 (0,5)
Farmaco indice, N (%)			
Adalimumab	9.540 (47,3)	7.013 (59,8)	2.527 (30,0)
Golimumab	991 (4,9)	154 (1,3)	837 (9,9)
Infliximab	8.307 (41,2)	3.981 (34,0)	4.326 (51,3)
Ustekinumab	83 (0,4)	81 (0,7)	2 (0,0)
Vedolizumab	1.229 (6,1)	491 (4,2)	738 (8,8)
Via di somministrazione indice, N (%)			
Endovenosa	9.575 (47,5)	4.510 (38,5)	5.065 (60,1)
Sottocutanea	10.575 (52,5)	7.210 (61,5)	3.365 (39,9)
Classe indice, N (%)			
Anti-interluchine	83 (0,4)	81 (0,7)	2 (0,0)
Immunosoppressori selettivi	1.229 (6,1)	491 (4,2)	738 (8,8)
Inibitori del fattore di necrosi tumorale-alfa	18.838 (93,5)	11.148 (95,1)	7.690 (91,2)
Tipo di farmaco indice, N (%)			
Biosimilare	4.507 (22,4)	2.286 (19,5)	2.221 (26,3)
Originator	15.643 (77,6)	9.434 (80,5)	6.209 (73,7)
Dalla disponibilità dei dati alla data indice			
Storia di comorbidità, N (%)			
Ipertensione	1.803 (8,9)	898 (7,7)	905 (10,7)
Fibrillazione atriale	161 (0,8)	77 (0,7)	84 (1,0)
Patologie ischemiche e cardiovascolari	340 (1,7)	150 (1,3)	190 (2,3)
Patologie cerebrovascolari	230 (1,1)	121 (1,0)	109 (1,3)
Diabete mellito	830 (4,1)	356 (3,0)	474 (5,6)
Patologie croniche renali	195 (1,0)	110 (0,9)	85 (1,0)
Patologie croniche del fegato	204 (1,0)	104 (0,9)	100 (1,2)
Patologie croniche polmonari	192 (1,0)	115 (1,0)	77 (0,9)
Storia di tumore	937 (4,7)	520 (4,4)	417 (4,9)
Infezioni intestinali	2.313 (11,5)	1.690 (14,4)	623 (7,4)
Altre IMIDs			
Psoriasi	934 (4,6)	540 (4,6)	394 (4,7)
Artrite psoriasica	621 (3,1)	354 (3,0)	267 (3,2)
Artrite reumatoide	515 (2,6)	281 (2,4)	234 (2,8)
Spondilite anchilosante	896 (4,4)	546 (4,7)	350 (4,2)
Un anno precedente la data indice			
Precedente uso di farmaco, N (%)			
Antiaggreganti	67 (0,3)	40 (0,3)	27 (0,3)
Antiarritmici	15 (0,1)	10 (0,1)	5 (0,1)
Anticoagulanti	692 (3,4)	522 (4,5)	170 (2,0)
Antidepressivi	188 (0,9)	89 (0,8)	99 (1,2)
Antipsicotici	45 (0,2)	25 (0,2)	20 (0,2)
Antibatterici per uso sistemico	111 (0,6)	68 (0,6)	43 (0,5)
Antivirali per uso sistemico	241 (1,2)	123 (1,0)	118 (1,4)
Farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso gastroesofageo	636 (3,2)	353 (3,0)	283 (3,4)
DMARDs convenzionali sintetici	1.396 (6,9)	896 (7,6)	500 (5,9)
Metotrexato	190 (0,9)	139 (1,2)	51 (0,6)
Sulfasalazina	256 (1,3)	146 (1,2)	110 (1,3)
Mesalazina	975 (4,8)	633 (5,4)	342 (4,1)
Balsalazide	17 (0,1)	5 (0,0)	12 (0,1)
Glucocorticoidi	389 (1,9)	255 (2,2)	134 (1,6)
FANSs	326 (1,6)	177 (1,5)	149 (1,8)

INDIVIDUAZIONE DELLE TRAIETTORIE DI ADERENZA

Le traiettorie di aderenza sono state individuate attraverso un'analisi dei gruppi, preceduta da due passaggi che ne consentono l'applicazione in un contesto longitudinale [5]. Il primo passaggio ha previsto il calcolo di 24 misure che riassumevano varie dimensioni nel tempo della variabilità dell'aderenza individuale. Il secondo passaggio prevedeva un'analisi delle componenti principali per selezionare quelle misure, tra le 24, che contribuivano a spiegare la quota maggiore di variabilità nei dati. Gli individui della coorte sono stati raggruppati, utilizzando un'analisi dei gruppi, considerando le misure calcolate nel primo passaggio e selezionate nel secondo. Il numero di gruppi è stato individuato combinando un criterio statistico (calcolando 30 indici basati sulla misura di distanza euclidea) e uno di plausibilità clinica.

Abbiamo individuato tre traiettorie di aderenza ai biologici nella coorte di 20.150 individui affetti da MICI e seguiti per tre anni dopo la prima dispensazione (**Figura 2**). La maggior parte degli individui (46,4%) rientrava nel gruppo definito 'medio aderente' e mostrava una riduzione di aderenza nei primi tre trimestri di utilizzo, e una stabilità attorno al 70% nei successivi mesi di follow-up. Il 34,7% degli individui è rientrato nel gruppo definito 'basso aderente'; per questi l'aderenza si riduceva nel tempo fino al raggiungimento di un valore pari al 20%. Infine il gruppo meno numeroso che includeva il 18,9% degli individui della coorte manteneva un'aderenza pari al 100% in tutto il periodo di osservazione.

Figura 2
Traiettorie di aderenza della coorte di 20.150 individui su tre anni di *follow-up*



La stessa valutazione è stata fatta considerando separatamente gli individui affetti da morbo di Chron (N=11.720) e gli individui affetti da colite ulcerosa (N=8.430).

Il gruppo 'alto-aderente' era più numeroso nel morbo di Chron (37,2%, **Figura 3**) rispetto alla colite ulcerosa (22,0%, **Figura 4**), ma mentre nel secondo caso si osserva un'aderenza del 100% per tutto il periodo, nel primo si osserva una riduzione a valori inferiori al 90% e poi un aumento. Al contrario, il gruppo 'basso-aderente' è meno numeroso nel morbo di Chron (25,8%) rispetto alla colite ulcerosa (37,8%), ma nel primo caso i valori di aderenza arrivano a zero alla fine del periodo di osservazione, mentre nel secondo caso raggiungono valori pari a circa il 20%.

Figura 3
Traiettorie di aderenza ai biologici per MICI nella coorte di 11.720 individui con morbo di Chron

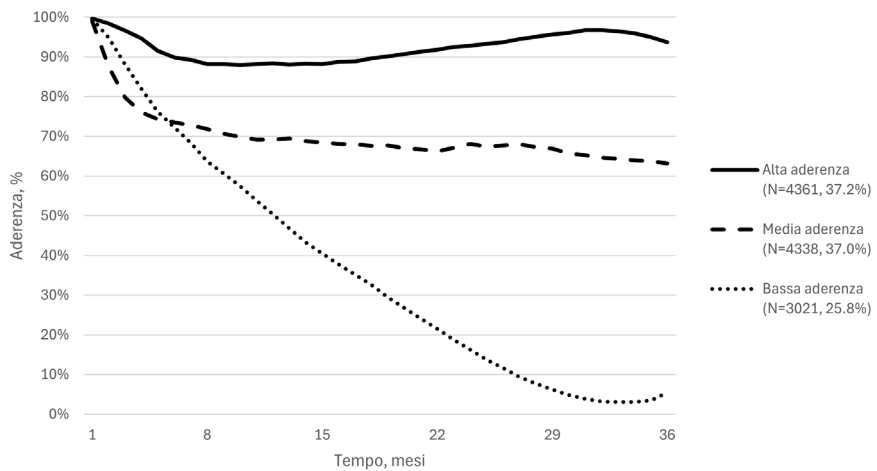
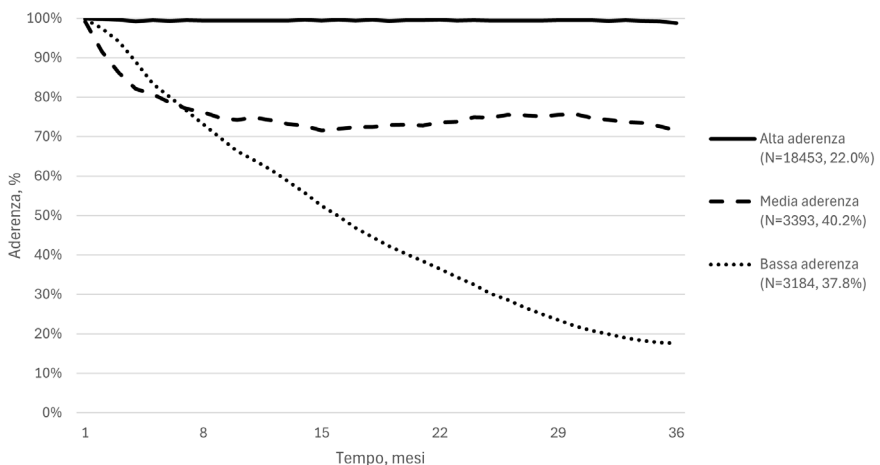


Figura 4
Traiettorie di aderenza ai biologici per MICI nella coorte di 8.430 individui con colite ulcerosa



FATTORI ASSOCIATI ALLA BASSA ADERENZA

Per identificare i determinanti di aderenza è stato usato un modello di regressione multinomiale, selezionando le variabili di aggiustamento attraverso un algoritmo a passi basato sul criterio di informazione di Akaike. Abbiamo riportato i risultati, in termini di *odds ratio* (OR) e intervallo di confidenza al 95%, graficamente in un *forest plot*.

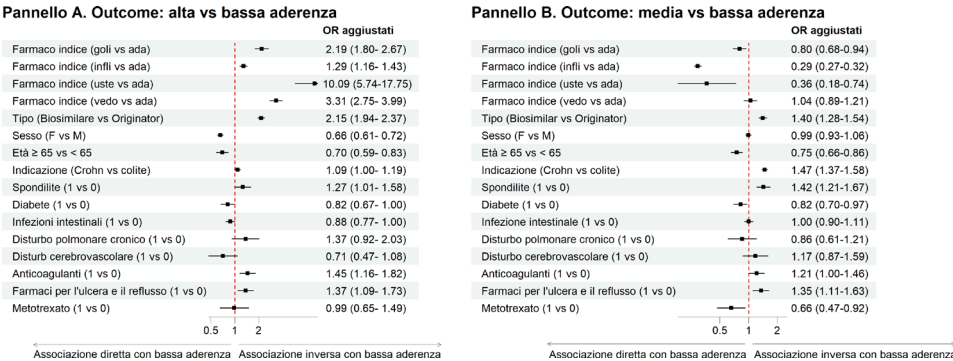
Sono state incluse le seguenti variabili: sesso, età, farmaco indice, tipo di farmaco indice (originator/biosimilare), indicazione d'uso alla data indice, storia di spondilite, diabete mellito, infezioni intestinali, patologia polmonare cronica, patologia cerebrovascolare, anticoagulanti, farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso e metotrexato, nell'anno precedente la data indice (*look-back*). Abbiamo tenuto conto anche della variabilità regionale aggiustando per regione.

I fattori direttamente associati alla bassa aderenza rispetto all'alta aderenza (**Figura 5, pannello A**) erano: il sesso femminile (OR=0.66, 95% CI: 0.61-0.72) e l'età maggiore o uguale a 65 anni (0.70, 0.59-0.83). Quest'ultimo fattore rimane direttamente associato alla bassa aderenza anche quando il confronto è con la media aderenza (0.75, 0.66-0.86).

I fattori inversamente associati alla bassa aderenza rispetto all'alta aderenza (**Figura 5, pannello B**) erano: inizio di trattamento biologico con biosimilare (2.15, 1.94-2.37), storia di spondilite (1.27, 1.01-1.58), utilizzo nell'anno precedente la data indice di anticoagulanti (1.45, 1.16-1.82) e di farmaci per l'ulcera e il reflusso (1.37, 1.09-1.73). La direzione e la significatività di queste associazioni sono confermate anche nel confronto rispetto alla media aderenza, inoltre l'associazione inversa tra bassa aderenza e indicazione per morbo di Chron (1.47) diventa significativa (1.37-1.58).

Per quanto riguarda il biologico indice vediamo direzioni opposte dell'associazione nei pannelli riportati in figura. Per semplificare l'interpretazione creiamo un ranking per ogni principio attivo. Ad esempio, iniziare la terapia biologica con golimumab rispetto ad iniziarla con adalimumab è direttamente associato a un'alta aderenza rispetto ad una bassa aderenza (OR 2.19), mentre è inversamente associato a una media aderenza rispetto ad una bassa aderenza (OR 0.80). Possiamo concludere che è più probabile che iniziare il trattamento biologico con golimumab sia associato a un'alta aderenza che a una bassa, ed è più probabile che sia associato a una bassa aderenza che ad una media aderenza, quindi l'ordine è: 1° posizione - alta aderenza (2.19), 2° *posizione* - bassa aderenza (per definizione 1.00, essendo 'bassa aderenza' il livello di riferimento), 3° *posizione* - media aderenza (0.80). La stessa interpretazione vale per infliximab [alta aderenza (1.29), bassa aderenza (1.00), media aderenza (0.29)], ustekinumab [alta aderenza (10.09), bassa aderenza (1.00), media aderenza (0.36)] e vedolizumab [alta aderenza (3.31), media aderenza (1.04), bassa aderenza (1.00)].

Figura 5
Forest plots che riportano le stime degli odds ratio aggiustati ottenuti da un modello multinomiale multivariato con outcome l'aderenza a tre livelli



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Abbiamo osservato tre diversi pattern di aderenza ai biologici per MICI nei primi tre anni di utilizzo in una coorte di nuovi utilizzatori in Italia. La maggior parte ha mostrato un'aderenza media subottimale nei tre anni di *follow-up*, con valori pari a circa il 70%. Un quinto della coorte mostra un'aderenza perfetta, mentre un terzo una riduzione durante il periodo di osservazione fino a un livello di circa il 20%. Il sesso femminile, avere più di 65 anni e iniziare il trattamento con originator, sono risultati predittori di bassa aderenza. Sono risultati invece predittori di alta aderenza l'uso di anticoagulanti e farmaci per l'ulcera peptica e una diagnosi di spondilite nell'anno precedente la data indice, che possono essere proxy di maggiore costanza da parte del paziente nel contatto con il sistema sanitario.

Riferimenti bibliografici

[1] H. Nakase, M. Uchino, S. Shinzaki, M. Matsuura, K. Matsuoka, T. Kobayashi, M. Saruta, F. Hirai, K. Hata, S. Hiraoka, M. Esaki, K. Sugimoto, T. Fuji, K. Watanabe, S. Nakamura, N. Inoue, T. Itoh, M. Naganuma, T. Hisamatsu, M. Watanabe, H. Miwa, N. Enomoto, T. Shimosegawa, K. Koike, Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020, J Gastroenterol 56 (2021) 489–526. <https://doi.org/10.1007/S00535-021-01784-1>.

[2] J. Lasa, G. Correa, C. Fuxman, L. Garbi, M.E. Linares, P. Lubrano, A. Rausch, M. Toro, M. Yantorno, I. Zubiaurre, L. Peyrin-Biroulet, P. Olivera, Treatment Adherence in Inflammatory Bowel Disease Patients from Argentina: A Multicenter Study, Gastroenterol Res Pract 2020 (2020) 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/4060648>.

[3] X. Dong, S. Zhu, Y. Jin, C. Ren, C. Chen, Trajectories of adherence to intravenous biological treatment in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal analysis, Front Pharmacol 15 (2024). <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1431035>.

[4] Evidence for action, (2003).

- [5] K. Leffondré, M. Abrahamowicz, A. Regeasse, G.A. Hawker, E.M. Badley, J. McCusker, E. Belzile, Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators, *J Clin Epidemiol* 57 (2004) 1049–1062. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2004.02.012>.
- [6] N.B. Shah, J. Haydek, J. Slaughter, J.R. Ashton, A.D. Zuckerman, R. Wong, F. Raffa, A. Garrett, C. Duley, K. Annis, J. Wagnon, L. Gaines, R. Dalal, E. Scoville, D.B. Beaulieu, D. Schwartz, S.N. Horst, Risk Factors for Medication Nonadherence to Self-Injectable Biologic Therapy in Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease, *Inflamm Bowel Dis* 26 (2020) 314–320. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz253>.
- [7] L. Ramos, J. Ramos-Rodríguez, R.D. La Barreda, F. Gutiérrez-Nicolás, M. Carrillo-Palau, I. Alonso-Abreu, J. Nazco-Casariago, E. Quintero, Adherence to subcutaneous biologic treatment for inflammatory bowel disease, *Gastroenterol Hepatol* 45 (2022) 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.04.011>.
- [8] N.F. Rasmussen, C. Moos, L.H.K. Gregersen, Z. Hikmat, V. Andersen, A. Green, T. Jess, G.I. Madsen, A.K. Pedersen, S.R. Petersen, L.J. Kjeldsen, Impact of sex and socioeconomic status on the likelihood of surgery, hospitalization, and use of medications in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis, *Syst Rev* 13 (2024). <https://doi.org/10.1186/S13643-024-02584-3>.
- [9] C. Dolovich, C.N. Bernstein, H. Singh, Z. Nugent, A. Tennakoon, L.A. Shafer, R.A. Marrie, J. Sareen, L.E. Targownik, Anxiety and Depression Leads to Anti-Tumor Necrosis Factor Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 19 (2021) 1200-1208.e1. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2020.07.013>.
- [10] G. Trifirò, V. Isgrò, Y. Ingrasciotta, V. Ientile, L. L'Abbate, S.S. Foti, V. Belleudi, F. Poggi, A. Fontana, U. Moretti, R. Lora, A. Sabaini, I. Senesi, C. Sorrentino, M.R. Puzo, A. Padula, M. Fusco, R. Giordana, V. Solfrini, A. Puccini, P. Rossi, S. Del Zotto, O. Leoni, M. Zanforlini, D. Ancona, V. Bavaro, D. Garau, S. Ledda, S. Scondotto, A. Allotta, M. Tuccori, R. Gini, G. Bucaneve, D. Franchini, A. Cavazzana, V. Biasi, S. Spila Alegiani, M. Massari, G. Trifirò, S.S. Foti, I. Andretta, M. Tanaglia, M.R. Puzo, A. Carriero, S. Sassano, G. De Sarro, S. Mirarchi, C. Palleria, C. Sarro, M. Balestrieri, S. Rostan, A. Capuano, F.F. Bernardi, U. Trama, A. Russo, M.G. Fumo, A. Addis, F. Musicco, E. Sapigni, I. Mazzetti, D. Podetti, A.M. Potenza, V. Nikitina, R. Ricciardelli, N. Mogheiseh, S. Croce, A. Pettinelli, L. Ejlli, I. Fortino, M. Ercolanoni, A. Mazzone, A. Nisic, S. Schiatti, M. Ludergrani, M. Mancini, L. Patregnani, P. Fabbietti, E. Antonicelli, A. Mangano, A. Campomori, S.A. Urru, G. Costa, G.M. Guarrera, P. Stella, E. Serra, P. Carta, A. Vannacci, E. Lucenteforte, M. Parrilli, I. Convertino, M. De Giorgi, R.E. Rocchi, M. Rossi, G. Scroccaro, P. Deambrosio, G. Grindelli, E. Ferroni, Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project, *BioDrugs* 35 (2021) 749–764. <https://doi.org/10.1007/S40259-021-00498-3>.
- [11] M. Massari, S.S. Alegiani, R. Da Cas, F.M. Ippolito, Istituto superiore di Sanità “TheShinISS”: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database, 2020.
- [12] Y. Ingrasciotta, V. Isgrò, S.S. Foti, V. Ientile, A. Fontana, L. L'Abbate, R. Benoni, E.S. Fiore, M. Tari, A. Alibrandi, G. Trifirò, Testing of Coding Algorithms for Inflammatory Bowel Disease Identification, as Indication for Use of Biological Drugs, Using a Claims Database from Southern Italy, *Clin Epidemiol* 15 (2023) 309–321. <https://doi.org/10.2147/CLEPS383738>.