

**WEBINAR
GRATUITO**

Presentazione del Rapporto Farmaci in Toscana 2021

15 DICEMBRE 2021
ORE 9:00 - 16:00

**Pattern di utilizzo di idarucizumab in Toscana: record-linkage probabilistico
di database amministrativi negli anni 2015-2020**

Niccolò Lombardi

ACCREDITATO ECM: 4,2 CREDITI



Contesto della domanda

Dabigatran

Capostipite degli anticoagulanti diretti, approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa «più sicura» rispetto agli storici antagonisti della vitamina K (es. warfarin).

Autorizzato per:

- prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio;
- prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio;
- trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare nonché prevenzione delle recidive.

Nonostante la **bassa frequenza**, con l'utilizzo di dabigatran possono verificarsi sanguinamenti maggiori o non controllati che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti o perfino fatali. Pertanto, sussiste la necessità di un **trattamento antidotale**.

Idarucizumab

Frammento di **anticorpo monoclonale** umanizzato che si lega a dabigatran con affinità 300 volte più alta di quella per la trombina.

Nel 2015 è stato approvato in Europa per trattare pazienti adulti esposti a dabigatran quando è richiesta una **rapida interruzione** del suo effetto anticoagulante, e in particolare:

- in caso si renda necessaria una procedura o un intervento chirurgico urgente;
- in caso avvenga un sanguinamento incontrollato o potenzialmente fatale.

La somministrazione di idarucizumab è limitata esclusivamente all'**ambiente ospedaliero**. La sua dose raccomandata è di 5 g, ripetibile al massimo una seconda volta.

Idarucizumab è stato soggetto a un controllo supplementare di sicurezza a livello Europeo in virtù del suo **potenziale effetto trombo-embolico**.

Contesto della domanda

Dabigatran

Capostipite degli anticoagulanti diretti, approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa «più sicura» rispetto agli storici antagonisti della vitamina K (es. warfarin).

Autorizzato per:

- prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio;
- prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio;
- trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare nonché prevenzione delle recidive.

Nonostante la **bassa frequenza**, con l'utilizzo di dabigatran possono verificarsi sanguinamenti maggiori o non controllati che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti o perfino fatali. Pertanto, sussiste la necessità di un **trattamento antidotale**.



Domanda

Qual è stato il pattern di utilizzo del trattamento antidotale a base di idarucizumab negli utilizzatori toscani di dabigatran in termini di **frequenza**, **indicazione d'uso** ed **esiti clinici**?

Come siamo arrivati alla risposta (1)

1. Abbiamo estratto dal **database integrato** dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana tutte le somministrazioni di idarucizumab e tutte le erogazioni di dabigatran dal 2015 al 2020.
2. Abbiamo attribuito a ogni erogazione di dabigatran la durata corrispondente al numero di *defined daily doses* (DDD).
3. Abbiamo calcolato l'**incidenza d'uso di idarucizumab** dividendo il numero di somministrazioni con gli anni-persona esposti a dabigatran.

Tabella 1

Tasso di incidenza di somministrazioni di idarucizumab per 1.000 anni-persona (anni 2015-2020)

Anni	Casi	Anni-persona	Tasso di incidenza
2015	0	4.360	0,0 (0,0-0,8)
2016	21	5.975	3,5 (2,2-5,4)
2017	35	7.436	4,7 (3,3-6,5)
2018	56	9.181	6,1 (4,6-7,9)
2019	68	10.439	6,5 (5,1-8,3)
2020	69	11.744	5,9 (4,6-7,4)
Total	249	49.134	5,1 (4,5-5,7)

Come siamo arrivati alla risposta (2)

Poiché idarucizumab è somministrato durante un accesso al pronto soccorso (PS) e/o ricovero in reparto ospedaliero, al momento dell'invio la farmacia ospedaliera registra la data e il reparto di destinazione, ma non l'**identificativo del paziente**.

Per caratterizzare i pazienti esposti abbiamo pertanto individuato, per ciascuna somministrazione di idarucizumab in **pronto soccorso**, quali pazienti trattati con dabigatran avevano avuto un accesso al pronto soccorso in quel giorno, e, per ciascuna somministrazione di idarucizumab in **reparto ospedaliero**, quali pazienti trattati con dabigatran erano ricoverati in tale reparto in quel giorno.

Dati amministrativi di partenza

- Complessivamente sono state identificate **249 somministrazioni** e, di queste, 230 (92,4%) sono state associate ad almeno un paziente utilizzatore di dabigatran.
- Ogni somministrazione era associata ad un numero mediano di 8 accessi al pronto soccorso e/o ricoveri (range interquartile: 3-14).

Record-linkage probabilistico (1)

Parametri di valutazione

Data di inizio di dabigatran

Esito clinico dell'accesso al pronto soccorso

Diagnosi di dimissione

Procedure intraospedaliere

Pazienti esclusi

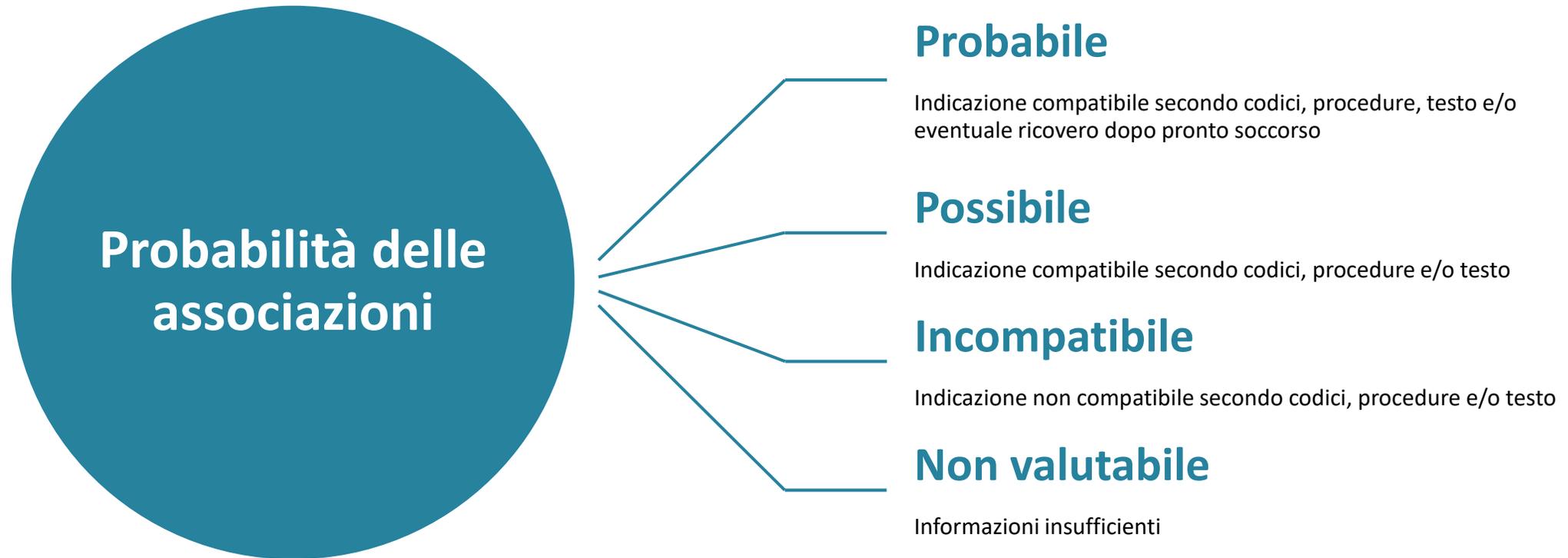
I pazienti che hanno iniziato a usare dabigatran dopo la somministrazione di idarucizumab

I pazienti dimessi e quelli che sono stati inviati a una struttura ambulatoriale

I pazienti con codici diagnostici primari e secondari non conformi alle indicazioni terapeutiche di idarucizumab

I pazienti con codici procedura non compatibili con il contesto clinico associato all'utilizzo di idarucizumab

Record-linkage probabilistico (2)



In totale (n=230), **158 (69,0%) somministrazioni** sono state associate ad accessi al pronto soccorso e/o ricoveri in reparto con un giudizio “probabile” (n=103, 44,9%) o “possibile” (n=55, 24,0%).

Caratteristiche della popolazione (1)

Tabella 2

Caratteristiche e mortalità a 30 giorni dei pazienti che hanno ricevuto idarucizumab in Toscana (anni 2016-2020)

		Indicazione		Totale [N=126]
		Intervento chirurgico d'urgenza [N=43]	Sanguinamento incontrollato [N=83]	
Sesso	Maschi	25 (58,1)	54 (65,1)	79 (62,7)
	Femmine	18 (41,9)	29 (34,9)	47 (37,3)
Età media, anni		77,3	80,0	79,1
Classe di età	45-54	3 (7,0)	-	3 (2,4)
	55-64	1 (2,3)	4 (4,8)	5 (4,0)
	65-74	8 (18,6)	17 (20,5)	25 (19,8)
	75-84	20 (46,5)	36 (43,4)	56 (44,4)
	85+	11 (25,6)	26 (31,3)	37 (29,4)
Anno	2016	3 (7,0)	3 (3,6)	6 (4,8)
	2017	3 (7,0)	12 (14,5)	15 (11,9)
	2018	11 (25,6)	14 (16,9)	25 (19,8)
	2019	10 (23,3)	32 (38,6)	42 (33,3)
	2020	16 (37,2)	22 (26,5)	38 (30,2)
Decesso entro 30 giorni		8 (18,6)	21 (25,3)	29 (23,0)

Gli accessi sono riferiti a 126 soggetti: 109 (86,5%) con una somministrazione, 11 (8,7%) con 2 somministrazioni, 5 (4,0%) con 3 somministrazioni, e 1 (0,8%) con quattro.

Caratteristiche della popolazione (2)

Figura 1

Principali comorbidità nei pazienti che hanno ricevuto idarucizumab in Toscana (anni 2016-2020)

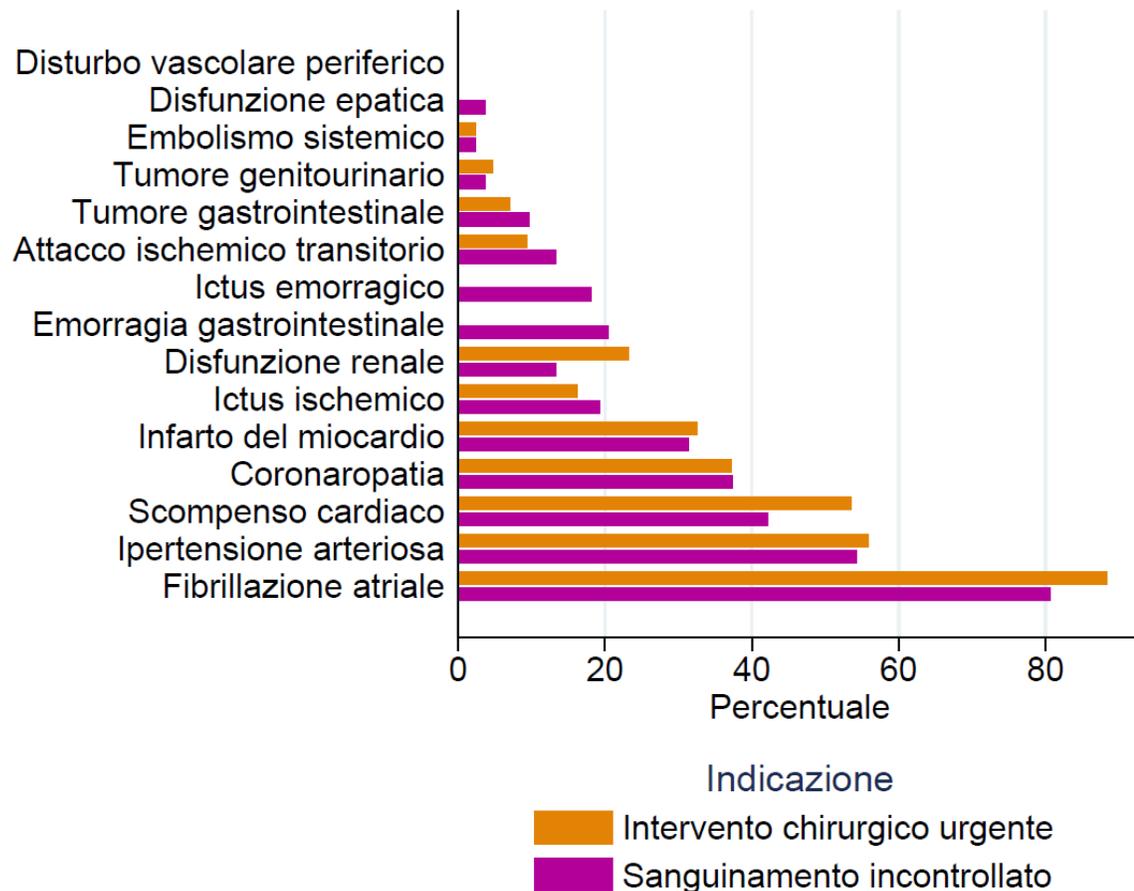
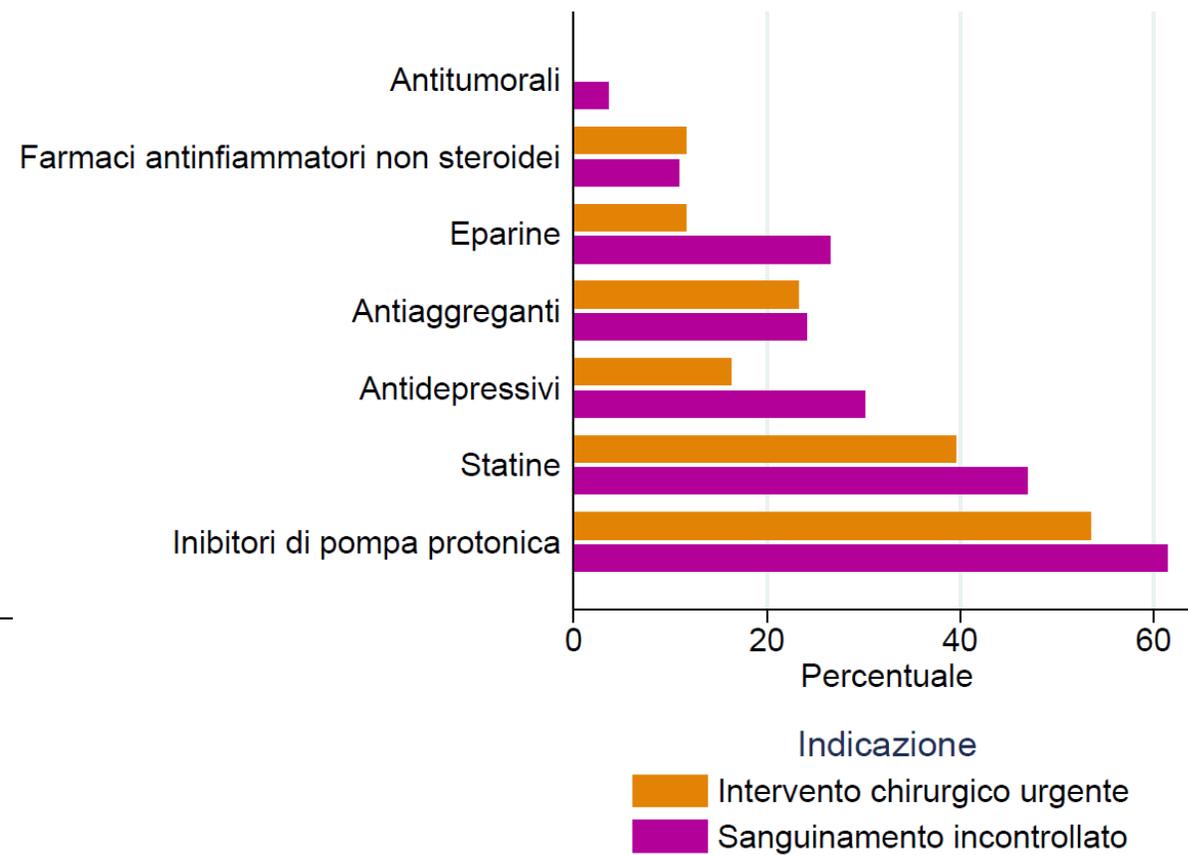


Figura 2

Principali trattamenti farmacologici concomitanti nei pazienti che hanno ricevuto idarucizumab in Toscana (anni 2016-2020)



Prospettive future

- L'aggiornamento di queste analisi ha ulteriormente migliorato la nostra capacità di tracciare l'utilizzo intra-ospedaliero di idarucizumab, consentendoci un monitoraggio più specifico di questo antidoto in termini di **pattern prescrittivo**.
- La capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera permette il monitoraggio post-marketing sulla sua sicurezza nella pratica clinica, ponendo le basi per progettare **studi osservazionali ad hoc** che prendano in considerazione anche un **gruppo di controllo** per meglio definire il suo profilo di sicurezza.

European Heart Journal

Patterns and trends of idarucizumab use in an Italian region: a probabilistic record-linkage approach in a real-life setting ^{FREE}

N Lombardi, V Brilli, G Crescioli, A Bettiol, C.A Ippazio, G Mazzaglia, S Fumagalli, G Mannaioni, A Vannacci, R Gini

European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.3364, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3364>

Published: 25 November 2020



Congress of the European Society of Cardiology (ESC)
29 August-1 September 2020



36th International Conference on Pharmacoepidemiology
& Therapeutic Risk Management (ICPE)
16-17 September 2020

WEBINAR
GRATUITO

Presentazione del Rapporto Farmaci in Toscana 2021

Grazie per l'attenzione

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

Valentina Brilli, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi

Rosa Gini, ARS Toscana

Ippazio Cosimo Antonazzo, Giampiero Mazzaglia, Università di Milano-Bicocca

