



**PROTOCOLLO DI STUDIO**

**Associazione tra vaccini e prognosi dei pazienti ospedalizzati con Covid-19: un'analisi della rete di banche dati ITA-COVID**

Responsabile scientifico dello studio: Stefania Spila Alegiani, Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza, Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci (CNRVF), Istituto Superiore di Sanità (ISS).



bc3e0c01



## Introduzione

La pandemia causata da SARS-CoV-2 ha provocato tra il 31 dicembre e il 17 aprile 2020, 2.114.269 casi di Covid-19 e 145.144 morti in tutto il mondo (**European Centre for Disease Control, 2020**).

Allo stato attuale non esistono interventi efficaci per la prevenzione e il trattamento di Covid-19, anche se molti farmaci sono in studio. È stato ipotizzato che alcuni vaccini esistenti, seppure non in grado di prevenire l'infezione da Covid-19, possano essere utili in modo indiretto, per esempio, migliorando la risposta immunitaria alla infezione da Covid-19, facilitando la diagnosi e avendo, in generale, un effetto positivo sulla salute pubblica prevenendo altre malattie infettive prevenibili da vaccino.

In particolare, si sta discutendo la possibile utilità dei vaccini contro l'influenza stagionale e anti-pneumococcico nell'ambito della pandemia da Covid-19. Questi due vaccini, che sono raccomandati soprattutto per gli anziani e per le persone con malattie croniche, possono ridurre il numero di ricoveri per influenza stagionale e/o polmoniti, come quelle causate da SARS-CoV-2. Inoltre, nelle persone vaccinate contro l'influenza stagionale, che presentino sintomi simil-influenzali, la diagnosi differenziale di Covid-19 può essere più rapida.

È stato dimostrato che una infezione da pneumococco concomitante a un virus del tratto respiratorio come l'H1N1 può aumentare morbosità e mortalità (**Palacios et al., 2009**). È ragionevole ritenere che riducendo il rischio di infezioni respiratorie non-Covid-19 si possa anche ridurre il rischio di super-infezioni e complicanze da Covid-19. Tuttavia, allo stato attuale non esiste evidenza clinica che queste due vaccinazioni siano associate a una prognosi migliore nei pazienti con Covid-19.

È anche stato ipotizzato che il vaccino BCG (Bacille Calmette Guérin) possa anche essere di una qualche utilità nella infezione da SARS-CoV-2. In un trial randomizzato e controllato su 40 persone il vaccino BCG ha mostrato di migliorare l'immunogenicità del vaccino contro l'H1N1 in volontari sani (**Leentjens et al., 2015**). Sulla base di questa e di simili evidenze su altre malattie infettive è ipotizzabile che il vaccino BCG possa migliorare l'immunogenicità da SARS-CoV-2. Due trial sono in corso sul vaccino anti-tubercolosi nella infezione da SARS-CoV-2 (**id RCT**).

Al momento non vi sono studi epidemiologici che abbiano verificato l'ipotesi che precedenti vaccinazioni nei pazienti Covid-19 con età superiore a 65 anni, in particolare quelle più diffuse in questa fascia di età, abbiano modificato la prognosi in corso di infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, questa ipotesi può essere verificata in un contesto, quale quello del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nel quale è possibile associare l'informazione sui pazienti ospedalizzati a seguito dell'infezione Covid-19 con le vaccinazioni precedenti, oltre ad altre informazioni relative alle comorbidità.

Obiettivo dello studio è quello di verificare se le vaccinazioni, con particolare riguardo alla vaccinazione contro l'influenza, il pneumococco, e BCG effettuate in epoca precedente l'insorgenza dell'infezione Covid-19, abbiano modificato la prognosi dei pazienti

## Metodi

*Disegno dello studio e setting*



bc3e0c01



Lo studio verrà effettuato all'interno della rete ITA-COVID (**protocollo, CE 18/03/2020**), rete composta da Regioni e aziende sanitarie nata con l'obiettivo di condurre studi epidemiologici osservazionali con approccio multidatabase.

Ci si propone di effettuare uno studio di coorte in diverse aree geografiche italiane. Nello studio saranno inclusi tutti i pazienti con età maggiore di 18 anni, che abbiano avuto un ricovero ospedaliero con diagnosi confermata di infezione Covid-19. Verranno inclusi sia i pazienti il cui ricovero, al momento della costituzione della coorte, è già concluso (dimissione, decesso), sia quelli il cui ricovero è ancora in corso.

#### *Fonte dei dati*

Lo studio non richiederà una raccolta di dati ad hoc; per la costruzione della coorte si utilizzeranno i seguenti archivi sanitari correnti:

1. archivio dei i pazienti COVID-19 a livello regionale/aziendale - i dati presenti in questo archivio saranno utilizzati unicamente per individuare la popolazione e gli eventi in studio;
2. anagrafe vaccinale a livello regionale/aziendale -i dati presenti in questo archivio saranno utilizzati per definire l'esposizione ai vaccini in studio. Per ciascun paziente individuato dai Centri partecipanti, verranno acquisiti i dati di tutti i vaccini somministrati dal 1 gennaio 2019 all'ultima data disponibile;
3. archivio regionale delle dimissioni ospedaliere - per ciascun paziente individuato dai Centri partecipanti, verranno acquisiti i dati relativi ai ricoveri ospedalieri effettuati dal 1 gennaio 2010 all'ultima data disponibile. I dati relativi alle ospedalizzazioni precedenti il ricovero Covid-19 verranno utilizzati in fase di analisi per controllare potenziali fattori di confondimento;
4. archivio regionale delle prescrizioni di farmaci - per ciascun paziente individuato dai Centri partecipanti, vengono acquisiti i dati di prescrizione farmaceutica a carico del SSN, in ambito di medicina generale e di erogazione tramite le strutture pubbliche (cosiddetta distribuzione diretta) dal 1 gennaio 2019 all'ultima data disponibile. I dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche precedenti il ricovero Covid-19 verranno utilizzati per controllare potenziali fattori di confondimento;
5. archivio regionale delle esenzioni - i dati relativi alle esenzioni dei pazienti inclusi nello studio verranno utilizzati in fase di analisi per controllare potenziali fattori di confondimento.

Il collegamento fra i diversi archivi avverrà attraverso il codice univoco anonimizzato, che non consente quindi l'identificazione del paziente.

Lo studio utilizzerà il software (The ShinISS) che, con un approccio multi-database, consente di estrarre ed elaborare i dati localmente con uno script di analisi comune per tutti i centri in studio e caricare i dati in un *common data model*.

#### *Esposizione*

Ciascun paziente in studio sarà caratterizzato in base alle vaccinazioni ricevute nei 12 mesi precedenti il ricovero in ospedale. Un paziente sarà considerato esposto se ha ricevuto almeno una somministrazione di vaccino nei 12 mesi precedenti; i non esposti saranno i pazienti che non



bc3e0c01



hanno effettuato vaccinazioni nei 12 mesi precedenti il ricovero. In Italia, per le persone sopra i 65 anni sono raccomandate e gratuite le vaccinazioni contro l'influenza, lo pneumococco e l'herpes zoster (**fonte Ministero della Salute**, Tabella A1).

#### *Esiti*

Gli esiti dello studio sono il decesso, il ricovero in terapia intensiva e la durata del ricovero in terapia intensiva. Ciascun paziente contribuirà al tempo-persona del gruppo a cui appartiene con il tempo trascorso dalla data di ricovero fino alla prima tra le seguenti: data di dimissione, data di decesso o data di fine studio (31 dicembre 2020).

#### *Potenziali confondenti*

Le informazioni sui confondenti saranno recuperate dagli archivi delle prescrizioni farmaceutiche, delle SDO e delle esenzioni.

Saranno considerati come potenziali confondenti, oltre al sesso e all'età, le comorbidity e l'indice di Charlson (0: basso; 1-2: medio; 3-4: alto;  $\geq 5$ : molto alto) (Charlson 1987), valutati nei 5-10 anni precedenti il ricovero in ospedale e le terapie farmacologiche, valutate nei 12 mesi precedenti il ricovero. Il dettaglio dei ricoveri e delle classi di farmaci considerati è riportato nelle tabelle A2 e A3.

#### *Analisi statistica*

Le caratteristiche dei diversi gruppi saranno descritte attraverso frequenze, percentuali, medie con deviazione standard (o mediane con range interquartile ove necessario). L'associazione tra uso di vaccini e gravità dell'infezione Covid-19 sarà analizzata attraverso il test chi-quadrato per le variabili qualitative e il test t-student per quelle quantitative (o corrispondenti test non parametrici se necessario). Sarà condotta un'analisi basata sul modello di Cox per gli esiti *time-to-event* (decesso, ricovero in terapia intensiva) per confrontare l'incidenza cumulativa tenendo conto del *censoring* in finestre temporali pre-specificate. Differenze sistematiche tra i diversi gruppi (esposti e non esposti) saranno controllate attraverso l'uso del Propensity Score. La metodologia del Propensity Score consente di disegnare e analizzare uno studio osservazionale (non randomizzato) in modo che vengano ricreate le condizioni di confrontabilità tra gruppi che sono proprie degli studi randomizzati. Infatti, dopo l'operazione di appaiamento in base ai valori del Propensity Score, la distribuzione delle variabili al baseline, risulta confrontabile tra i diversi gruppi di studio. Tutte le analisi statistiche saranno condotte utilizzando STATA (versione 16) e R (versione 3.6).

#### *Dimensione del campione*

Considerando la natura dello studio e la sua finalità di generare ipotesi vengono riportati gli OR associati a diversi livelli di numerosità campionaria tenendo conto dell'incremento della popolazione in studio nel corso dell'epidemia e della possibilità di includere nuovi ambiti territoriali. Assumendo un alfa pari al 5%, un rapporto di esposti e non esposti pari a 1:1 per l'esposizione principale di interesse (copertura vaccinazione influenzale del 53% nella popolazione con età  $\geq 65$  anni, **fonte Ministero della Salute 2018-2019**), un'incidenza degli eventi del 20% (decessi o ricoveri in terapia intensiva tra pazienti ricoverati con età maggiore di 65 anni, dati ITA-COVID), per ottenere una potenza dello studio  $\geq 80\%$  sarà necessario analizzare il seguente numero di esposti e non esposti ai farmaci in studio come descritto in tabella.



bc3e0c01



OR	N. Esposti	N. non esposti	N. Totale
2,0	172	172	344
1,7	304	304	608
1,4	791	791	1.582
0,5	261	261	322
0,6	448	448	896
0,7	866	866	1.732

#### *Analisi aggiuntive*

Il rischio di ospedalizzazione per Covid-19 potrà essere esplorato attraverso un'analisi di tipo caso-controllo. In questo approccio, i casi saranno rappresentati da tutti i ricoverati inclusi nella coorte ITA-COVID, i controlli da un campione random della popolazione generale (estratto dagli archivi dell'anagrafe assistiti), appaiato per sesso e età (rapporto 1:10). Le definizioni di esposizione e dei confondenti sono le stesse dello studio di coorte.

#### *Trattamento dei dati*

Le Regioni, le Aziende Sanitarie che parteciperanno allo studio manterranno inalterata la loro titolarità dei dati. Il dato del paziente sarà trattato in modalità di c.d. "pseudonimizzazione" per tutta la durata dello Studio, in quanto ad ogni paziente sarà associato un "codice univoco" che sarà assegnato direttamente dalla fonte (piattaforma regionale), impedendo così all'ISS di conoscere i dati strettamente anagrafici del paziente medesimo. Infatti, all'I.S.S. sarà di fatto impossibile risalire all'identificazione del paziente/interessato.

I "flussi di informazioni sanitari" a cui fa riferimento il Protocollo dello Studio è, dunque, essenzialmente il modo di rifornimento delle informazioni necessarie allo Studio stesso. Tale approvvigionamento sarà eseguito previa procedura di "pseudonimizzazione" dei dati e predisposizione del codice univoco, per il linkage con i differenti archivi (operazioni che resteranno nell'esclusivo compito regionale e nella funzionalità delle rispettive piattaforme), ne discende che in questi casi l'attività trattamentale svolta dall'I.S.S., in ambito privacy, è di "interconnessione ed estrapolazione".

Lo Studio muove in forza della situazione emergenziale per l'infezione COVID-19 attraverso una "osservazione retrospettiva" ed una "osservazione prospettica" e non ha una ricaduta diretta sull'interessato, mentre i risultati dello Studio saranno resi disponibili in forma aggregata.

La base giuridica che legittima il trattamento dei dati nel modo sopra descritto trova le sue fondamenta nell'art. 9, lettera i) del Reg. UE 2016/79 –GDPR essendo lo scopo dello Studio motivato dal pubblico interesse nel settore della sanità pubblica, anche legato alla garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali, ivi inclusi gli antipertensivi e le interazioni con il COVID-19.

Il personale facente parte del "Gruppo di lavoro" così come indicato nel Protocollo dello Studio sarà anche l'unico che verrà autorizzato all'accesso ai dati ed al loro trattamento dai rispettivi Titolari del trattamento in funzione dei loro ruoli e/o mansioni.



bc3e0c01



L'Istituto Superiore della Sanità tratterà e conserverà i dati ed i flussi informativi per tutto il periodo di esecuzione dello Studio e dell'analisi dei risultati (effetti) che poi saranno divulgati in forma aggregata. Inoltre, i dati trattati durante lo Studio, previa procedura di "anonimizzazione", potranno restare a disposizione dell'I.S.S. senza limite temporale, anche per il loro riutilizzo in altre ricerche simili, affini e/o eguali o per fini statistici o storici.

#### *Comitato Etico*

Il protocollo dello studio, in accordo con le linee guida AIFA per la conduzione di studi osservazionali sui farmaci, sarà notificato al Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità.

#### *Finanziamento*

Non è previsto alcun finanziamento specifico per lo svolgimento dello studio.

#### *Gruppo di lavoro*

Il gruppo di lavoro sarà composto dal personale dell'Istituto Superiore di Sanità, dal personale dei Centri della rete ITA-COVID e di altri Centri partecipanti (Ospedali/ASL/Regioni) che aderiranno allo studio.

**Rete ITA-COVID:** ISS ; Dep. Lazio ; Regione Lombardia; AOU Modena; AUSL Reggio Emilia SIF/Università Messina; Regione Veneto.



bc3e0c01



**Bibliografia**

1. European Centre for Disease Control. Situation update worldwide, as of 17 April 2020.  
Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
2. 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.
3. 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.
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
5. Ministero della Salute. Vaccinazioni per età, categoria e condizioni.  
<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4810&area=vaccinazioni&menu=fasce>
6. Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali, 2018-2019.  
<http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>



bc3e0c01



**Tabella A1.** Vaccinazioni raccomandate e gratuite per le persone sopra i 65 anni in Italia (fonte Ministero della Salute)

Vaccinazione anti-influenzale	La vaccinazione è raccomandata e gratuita per tutte le persone dai 65 anni in su, indipendentemente dalla presenza di particolari situazioni di rischio. Prevede la somministrazione di una dose ogni anno. Vaccini antinfluenzali disponibili per la stagione 2019/2020: <ul style="list-style-type: none"><li>- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)</li><li>- quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)</li><li>- trivalente (TIV) adiuvato con MF59</li></ul>
Vaccinazione anti-pneumococco	La vaccinazione anti-pneumococco prevede due dosi: una prima dose di vaccino coniugato e una seconda di vaccino polisaccaridico a distanza di almeno 2 mesi. La vaccinazione anti-pneumococco può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione anti-influenzale, ma può anche essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'anti-influenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococco viene somministrata, secondo le attuali indicazioni, una sola volta nella vita.
Vaccinazione anti-herpes zoster	la vaccinazione contro l'herpes zoster prevede la somministrazione di una dose unica.



bc3e0c01



**Tabella A2.** Definizione dei confondenti (farmaci)

<b>Drugs</b>	<b>ATC</b>
Drugs for peptic ulcer	A02B
Anthypertensive drugs	C02, C03, C07, C08, C09
Antidiabetic drugs	A10
Anticoagulants	B01AA - B01AB – B01AE – B01AF – B01AX
Enoxaparin	B01AB05
Platelet aggregation inhibitors	B01AC
Lipid modifying agents	C10
Antibiotics	J01
Anti HIV drugs	J05AE, J05AF, J05AG, J05AR
Anti-parkinson drugs	N04B
Antiepileptics	N03A
Antipsychotics	N05A
Antidepressants	N06A
Anti-dementia drugs	N06DA, N06DX
Drugs for obstructive airway diseases	R03
Antiarrhythmics, class I and III	C01B
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	M01A
Chloroquine, hydroxychloroquine	P01BA01, P01BA02
Azithromycin	J01FA10
Neuraminidase inhibitors	J05AH
Corticosteroids for systemic use, plain	H02A
Immunosuppressants	L04A



bc3e0c01



**Table A3.**Definizione dei confondenti (ricoveri)

Comorbidity	ICD 9-CM
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	491.2, 496
Ischemic heart disease	410, 411, 412, 413, 414
Myocardial infarction	410, 412
Atrial fibrillation	427.3, procedure code 99.61
Heart failure	428
Essential hypertension, hypertensive heart disease, hypertensive chronic kidney disease, hypertensive heart and chronic kidney disease	401, 402, 403, 404
Cerebrovascular diseases	430-438
Dementia	290, 294.1, 331.2
Diabetes	250
Acute kidney failure	584
Rheumatic diseases	446.5, 710.0 - 710.4, 714.0 - 714.2, 714.8, 725
Malignant tumors	140-209
Hepatopathies	571-573
Obesity	278.00; 278.01; 278.02



bc3e0c01

