



# Seminario satellite AIE Farmacoepidemiologia

# Gli argomenti

- Il tema: studi osservazionali su sicurezza, efficacia e uso appropriato dei farmaci
- Il problema principale: confondenti e bias (sovrapponibili e aggiuntivi rispetto agli studi sperimentali)
- Alcune specificità e implicazioni negli studi sui farmaci

Essay

# Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science

Jan P. Vandenbroucke

## Box 1. Hierarchy of Study Designs for Intended Effects of Therapy

1. Randomised controlled trials
2. Prospective follow-up studies
3. Retrospective follow-up studies
4. Case-control studies
5. Anecdotal: case report and series

## Box 2. Hierarchy of Study Designs for Discovery and Explanation

1. Anecdotal: case reports and series, findings in data, literature
2. Case-control studies
3. Retrospective follow-up studies
4. Prospective follow-up studies
5. Randomised controlled trials

# A proposito di confondimento

- Vantaggio della randomizzazione: tende a creare gruppi simili anche per le variabili non note
- Negli studi osservazionali: necessarie ipotesi a priori
- I confondenti sono specifici dell'ipotesi in studio (della relazione fra esposizione ed evento)
  - il caso clozapina

# Mortality in Current and Former Users of Clozapine

*Walker et al. Epidemiology 1997;8:671-677*

- Obiettivo: effetti del farmaco sulla mortalità
- Confrontati i tassi di mortalità in 67.072 utilizzatori di clozapina
- Record linkage fra registro nazionale degli utilizzatori di clozapina e registro nazionale di mortalità (con revisione dei certificati di morte)
  - Confronti standardizzati per età, sesso e razza
- Definizione esposizione:
  - Corrente: 14 giorni successivi al WBC
  - Recente: dal 15° giorno al 3° mese (dal WBC)
  - Passato (non uso): dalla fine del periodo recente a fine studio

# Mortality in Current and Former Users of Clozapine

*Walker et al. Epidemiology 1997;8:671-677*

- Casi di suicidio nel periodo 1991-1993:
  - 24 durante 68.200 anni-persona di uso corrente (I=35 per 100.000)
  - 33 durante 18.500 anni persona di non uso (uso passato) (I=178 per 100.000)
  
- Decessi per embolia polmonare nella classe di età 10-54 anni:
  - 18 durante 62.000 anni-persona di uso corrente (I=29 per 100.000)
  - 1 durante 15.800 anni persona di non uso (uso passato) (I=6,3 per 100.000)

# When are observational studies as credible as randomised trial?

JP Vandenbroucke, Lancet 2004



**Adverse drug reactions: breaking the link  
between prescription and prognosis**

# A proposito di bias: es. di analogie con altri ambiti di studi osservazionali

- Autoselezione
  - healthy worker effect
  - healthy vaccinee effect
- Prevalenza-incidenza
  - casi incidenti vs prevalenti
  - esposti incidenti vs esposti prevalenti: es. deplezione dei suscettibili
- Misclassificazione nella raccolta delle informazioni
  - non differenziale
  - differenziale



# Alcune specificità sui farmaci

- L'assunzione del farmaco non sempre individua un gruppo a maggior rischio
  - Confondimento da indicazione e da compliance
- Possono essere presenti confondenti che operano contemporaneamente nel verso opposto
  - es. vaccinazione antinfluenzale: confondimento da indicazione e healthy vaccinee effect
- Naturalmente si possono sommare confondenti e bias

# Il ruolo dei possibili confondenti associati alla vaccinazione

## THEORY AND METHODS

Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications

E Hak, Th J M Verheij, D E Grobbee, K L Nichol, A W Hoes

*J Epidemiol Community Health* 2002;**56**:951–955

Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association

*International Journal of Epidemiology* 2006;**35**:345–352

© The Author 2005; all rights reserved. Advance Access publication 20 December 2005

doi:10.1093/ije/dyi275

---

## Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors

Lisa A Jackson,<sup>1,2\*</sup> Jennifer C Nelson,<sup>1,3</sup> Patti Benson,<sup>1</sup> Kathleen M Neuzil,<sup>4</sup> Robert J Reid,<sup>1</sup> Bruce M Psaty,<sup>1,2,4,5</sup> Susan R Heckbert,<sup>1,2</sup> Eric B Larson<sup>1,4</sup> and Noel S Weiss<sup>2</sup>

# Il caso del vaccino pandemico in gravidanza

**BMJ**

BMJ 2012;344:e2794 doi: 10.1136/bmj.e2794

**Table 2 | Association between vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death in cohort of 54 585 pregnancies in Denmark**

Outcome	No of women	Fetal years at risk	No of events	Hazard ratio (95% CI)	
				Unadjusted	Adjusted*
Fetal death:					
Unvaccinated	47 523	19 578	1785	1 (reference)	1 (reference)
Vaccinated	7062	1758	27	0.82 (0.55 to 1.20)	0.79 (0.53 to 1.16)
Spontaneous abortion:					
Unvaccinated	32 672	6835	1649	1 (reference)	1 (reference)
Vaccinated	2736	211	20	1.16 (0.74 to 1.80)	1.11 (0.71 to 1.73)
Stillbirth:					
Unvaccinated	43 663	12 728	131	1 (reference)	1 (reference)
Vaccinated	7014	1547	7	0.43 (0.20 to 0.92)	0.44 (0.20 to 0.94)


\*Adjusted for propensity scores.

# Il caso del vaccino pandemico in gravidanza (2)

BMJ

BMJ 2013;346:f393 doi: 10.1136/bmj.f393 (Published 4 February 2013)

## Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: a cross sectional multicentre study

 OPEN ACCESS

F Rubinstein *director of epidemiology and academic affairs*, A Bonotti *associate investigator*<sup>1</sup>, V Wainer *associate investigator*<sup>4</sup>, F Augustovski *director of health technology assessment*, A Pichon Riviere *executive director and director of clinical evaluations*<sup>1,2</sup>, A Karolinski *general coordinator and “EVA” Study Research Group (Estudio “Embarazo*

### Abstract

**Objective** To assess the risk of adverse perinatal events of vaccination of pregnant women with an MF59 adjuvanted vaccine.

**Design** Cross sectional multicentre study.

**Setting** 49 public hospitals in major cities in Argentina, from September 2010 to May 2011.

**Participants** 30 448 mothers (7293 vaccinated) and their 30 769 newborns.

**Main outcome measure** Primary composite outcome of low birth weight, preterm delivery, or fetal or early neonatal death up to seven days postpartum.

**Results** Vaccinated women had a lower risk of the primary composite outcome (7.0% (n=513) v 9.3% (n=2160); adjusted odds ratio 0.80, 95% confidence interval 0.72 to 0.89). The propensity score analysis showed similar results. Adjusted odds ratios for vaccinated women were 0.74 (0.65 to 0.83) for low birth weight, 0.79 (0.69 to 0.90) for preterm delivery, and 0.68 (0.42 to 1.06) for perinatal mortality. These findings were consistent in further subgroup analysis. No significant differences in maternal outcomes were found.

**Conclusion** This large study using primary data collection found that MF59 adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine did not result in an increased risk of adverse perinatal events and suggested a lower risk among vaccinated women. These findings should contribute to inform stakeholders and decision makers on the prescription of vaccination against influenza A/H1N1 in pregnant women.

# SEMINARIO SATELLITE AIE FARMACOEPIDEMIOLOGIA

4 novembre 2013

*organizzato da*

Istituto Superiore di Sanità  
*CNESPS – Reparto Farmacoepidemiologia*

e

Dipartimento di Epidemiologia  
*Servizio Sanitario Regionale - Regione Lazio*

Associazione Italiana di Epidemiologia

## PROGRAMMA DELLA GIORNATA

- 9.00 Introduzione alla giornata  
**Ursula Kirchmayer, Giuseppe Traversa**
- 9.30 Determinanti della prescrizione (geografici e socio-economici)  
**Antonio Clavenna**
- 10.15 I time-related bias in farmacoepidemiologia  
**Mirko Di Martino**
- 11.00 Pausa
- 11.30 Confondimento da indicazione ed immesurabile time-bias: alcuni esempi pratici  
**Francesco Lapi**
- 12.15 Nuovi approcci per controllare il confondimento tramite acquisizione di dati clinici: esperienze nazionali ed internazionali  
**Gianluca Trifirò**
- 13.00 Discussione e conclusioni