

La Sclerosi Multipla nel Lazio: stima della prevalenza e degli esiti clinici e descrizione dell'uso dei farmaci

Protocolli operativi e risultati

Marzo 2015

Risultati del progetto Farmacovigilanza 2011 – Regione Lazio, “Trattamenti farmacologici per la Sclerosi Multipla: prevalenza d'uso, analisi dei cambiamenti temporali, stima degli esiti ed eventi avversi in uno studio prospettico di popolazione nel Lazio”

Indice

1. RAZIONALE	3
2. OBIETTIVI	5
3. COORDINAMENTO E CENTRI CLINICI PARTECIPANTI	5
4. PERIODO IN STUDIO	6
5. POPOLAZIONE IN STUDIO.....	6
6. FONTI DEI DATI	7
7. PRINCIPALI RISULTATI	8
8. CONCLUSIONI	31
9. BIBLIOGRAFIA	33

1. RAZIONALE

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) in tutto il mondo. In Italia sono stati condotti negli anni numerosi studi che hanno prodotto stime di prevalenza soprattutto a livello di singole province; tali studi hanno evidenziato una notevole variabilità nelle diverse aree geografiche del nostro paese. Nel nord Italia è stato stimato un tasso di 139/100.000 nella provincia di Padova (1) e 121/100.000 nella provincia di Ferrara (2); nell'Italia centrale di 53/100.000 nel distretto di L'Aquila e di 95/100.000 nella provincia di Frosinone (3-4). Per quanto riguarda l'Italia insulare, sono stati stimati in Sicilia tassi di prevalenza pari a 127/100.000 e 166/100.000 nelle province di Catania e di Caltanissetta rispettivamente (5, 6). In Sardegna, è stato stimato un tasso di prevalenza di 210/100.000 nelle province del sud (Carbonia/Iglesias) e di 157/100000 a Nuoro (7, 8). Non ci sono dati di natura epidemiologica in letteratura riferibile alla regione Lazio. L'unico studio epidemiologico, condotto nella provincia di Frosinone (4), ha confermato che la SM nel centro Italia è molto più frequente rispetto all'atteso, supportando il dato che questa area rappresenta una zona ad alto rischio per la SM.

Nel corso degli anni è stato osservato un incremento dei tassi di prevalenza verosimilmente conseguente sia alla progressiva raffinatezza della diagnosi, al miglioramento della metodologia epidemiologica e ad un maggior tasso di sopravvivenza della popolazione, sia a un possibile aumento reale dell'incidenza e prevalenza della malattia soprattutto tra le donne (9).

L'eziologia della SM è sconosciuta. La malattia è probabilmente multifattoriale; si sviluppa in individui geneticamente suscettibili ma richiede addizionali fattori ambientali.

L'esordio clinico è rappresentato, nella maggior parte dei pazienti che svilupperanno la SM, dalla comparsa di un disturbo neurologico acuto o subacuto denominato Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) suggestiva di SM. Il decorso clinico più frequente (80% dei casi) nelle fasi iniziali di malattia è quello remittente-ricidivante (RR) che diviene secondariamente progressivo in circa il 60-70% dei casi dopo un intervallo variabile di tempo. In una percentuale minore di pazienti il decorso della malattia è di tipo primariamente progressivo caratterizzato da una graduale progressione della disabilità dall'esordio dei sintomi. Circa il 10% dei pazienti non raggiunge alti livelli di disabilità dopo 15 anni ed è considerato affetto da SM benigna.

Attualmente non esiste alcun farmaco capace di curare la SM. L'obiettivo delle terapie attuali è quello di trattare le riacutizzazioni, ridurre la frequenza e l'intensità e rallentare la progressione della malattia (Disease Modifying Therapies, DMT). Inoltre non esiste, al momento, nessun farmaco efficace per il trattamento della forma primaria progressiva di SM (10).

L'Interferone β (-1a e -1b), la prima terapia che ha dimostrato, in studi randomizzati, la capacità di ridurre il numero delle ricadute, ha rivoluzionato la gestione della SM introducendo il concetto di trattamento modificante il decorso della malattia (DMT) (11-12). La conferma che il tasso di ricadute può essere ridotto dalla terapia ha spinto a diagnosticare la malattia precocemente e ha anche aperto la strada ad altri DMTs, tra cui il glatiramer acetato (GA) e il natalizumab. Lo sviluppo di DMTs che hanno effetti sulle ricadute e, anche se in minor misura, sull'accumulo di disabilità, ha avuto un ruolo determinante nella ricerca di criteri diagnostici per la SM sempre più raffinati in grado di identificare la patologia in una fase iniziale. Fino al 2011 sono state disponibili in Italia solo terapie somministrabili per via iniettiva, uno svantaggio fondamentale sia per i pazienti, in termini di effetti collaterali e di aderenza al trattamento, che per i servizi sanitari in termini di costi di gestione. Sulla base dei risultati di importanti studi randomizzati e controllati in doppio cieco, alla fine del 2011 è stato approvato nel nostro paese il primo trattamento orale, fingolimod, capostipite di una nuova classe di farmaci che agiscono sul sistema immunitario come modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (SIP). Altri farmaci orali (laquinimod, fumarato, teriflunomide e cladribina) hanno appena completato o stanno per completare gli studi di fase III e saranno autorizzati in un prossimo futuro. La loro posizione nella gestione della SM è ancora da determinare, ma è ovvio che durante i prossimi anni il loro uso sarà sempre più diffuso.

Alla luce dei rapidi cambiamenti nel panorama dei trattamenti farmacologici per la SM e delle caratteristiche di cronicità di questa patologia, è importante poter disporre a livello regionale di informazioni utili alla programmazione dell'assistenza socio-sanitaria per questi pazienti, in particolare in relazione alla prevalenza di malattia, uso di risorse ed esiti di salute. A questo proposito, la disponibilità dei SIS, la buona qualità e completezza dei dati raccolti e la possibilità di incrociare fonti informative diverse, costituiscono strumenti importanti e sempre più diffusamente utilizzati per il monitoraggio a livello regionale della qualità delle cure, la valutazione comparativa di esito dei trattamenti sanitari e per la stima dell'occorrenza di patologie acute e croniche.

2. OBIETTIVI

1. Verificare la fattibilità della misura e del monitoraggio dell'uso dei farmaci per i pazienti residenti nel Lazio affetti da SM attraverso l'integrazione dei sistemi informativi sanitari (SIS) esistenti.
2. Misurare la prevalenza d'uso di farmaci per la SM nel Lazio analizzando le variazioni temporali legate alla rapida introduzione in commercio di nuove molecole.
3. Stimare l'incidenza e la prevalenza della SM nel Lazio e valutarne gli andamenti temporali e le differenze per area geografica e per livello socio-economico della popolazione.
4. Identificare esiti clinici ed eventi avversi rilevanti misurabili con i dati dei SIS e validare gli algoritmi di definizione attraverso il confronto con la documentazione clinica (*raccolta dati ad hoc*).

3. COORDINAMENTO E CENTRI CLINICI PARTECIPANTI

Il progetto è stato coordinato dal Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio (DEP) con il contributo del gruppo di lavoro costituito da:

Anna Maria Bargagli
Nera Agabiti
Paola Colais
Flavia Mayer
Silvia Cascini
Marina Davoli

Il progetto prevedeva la raccolta retrospettiva di dati dalle cartelle cliniche di pazienti afferenti a 5 dei maggiori centri per il trattamento della Sclerosi Multipla della regione Lazio. Di seguito sono elencati i centri coinvolti nello studio ed i loro referenti:

- Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, II facoltà di Medicina e Chirurgia, Università La Sapienza. Centro Sclerosi Multipla presso Azienda Ospedaliera S. Andrea. Referente: Carlo Pozzilli
- III Clinica Neurologica, Ospedale Umberto I, Università La Sapienza. Referente: Ada Francia

- Istituto di Neurologia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore. Referenti Massimiliano Mirabella e Viviana Nociti
- Dipartimento Medicina dei Sistemi, Neurologia Medica, Università Tor Vergata UOSD Centro Riferimento regionale Sclerosi Multipla, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata Referente: Diego Centonze
- Unità Operativa Complessa Neurologia, Ospedale San Camillo. Referenti: Simonetta Galgani e Claudio Gasperini.

Sono stati inoltre coinvolti i farmacisti dell'Ospedale S. Andrea (Donatella Gramaglia), del Policlinico Gemelli (Gaspere Guglielmi) e del Policlinico Tor Vergata (Maria Teresa Di Natolo).

Il progetto si è avvalso del contributo scientifico di Graziella Filippini, Coordinating Editor del Gruppo Cochrane *Multiple Sclerosis and Rare Disease of the Central Nervous System* la cui base editoriale è presso l'Unità di Neuroepidemiologia dell'Istituto Neurologico Carlo Besta a Milano.

4. PERIODO IN STUDIO

Il periodo in studio è compreso tra il 1° gennaio 2006 e il 31 dicembre 2011.

5. POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio include:

- i pazienti affetti da SM residenti ed assistiti nella Regione Lazio identificati attraverso l'applicazione di un algoritmo basato sui dati dei SIS regionali;
- i pazienti afferenti ai 5 centri per la diagnosi e il trattamento della SM inclusi nel progetto.

L'articolazione degli obiettivi e le specificità dei protocolli operativi delle analisi condotte nell'ambito del progetto, hanno implicato l'utilizzo di diversi sottogruppi della popolazione dei pazienti con sclerosi multipla. Le caratteristiche e le procedure per la definizione delle popolazioni in studio sono presentate in dettaglio nella descrizione dei risultati specifici di ciascun obiettivo.

6. FONTI DEI DATI

Archivi dei Sistemi Informativi Sanitari

Per la selezione della popolazione affetta da SM, per l'analisi della farmacoutilizzazione e per l'individuazione degli esiti sulla salute durante il periodo di follow-up sono state usate le seguenti fonti informative:

- a) Il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) che rileva per tutti i ricoveri avvenuti nelle strutture della Regione Lazio, sia le informazioni di carattere socio-demografico dei pazienti, sia le informazioni riguardanti il ricovero (codici di diagnosi ICD 9 CM).
- b) L'Anagrafe Assistiti che contiene, per ogni paziente che almeno una volta è stato preso in carico dal Sistema Sanitario Regionale, sia un indicatore di presenza/assenza nell'archivio regionale dei pazienti assistibili ad una data specifica ogni 4 mesi, sia l'informazione sulla residenza del paziente assistito disponibile a quella data. La verifica dell'assistibilità è una condizione necessaria per poter rintracciare le prestazioni sanitarie registrate nei Sistemi Informativi Sanitari regionali.
- c) I Sistemi Informativi delle Prescrizioni Farmaceutiche: il FARM e il FarmED. Il FARM contiene tutte le ricette inviate da farmacie, comunali e private, presenti sul territorio regionale, per i pazienti residenti nella Regione Lazio e rimborsate dal SSN (farmaci di classe A). I farmaci sono registrati con il codice A.I.C. (Autorizzazione dell'Immissione in Commercio), che permette di identificare il principio attivo (codice ATC - classificazione Anatomica-Terapeutica-Chimica) e l'esatta quantità erogata. Per ogni prescrizione sono riportati la data di consegna del farmaco ed i dati individuali del paziente. Il FarmED registra, con lo stesso dettaglio del FARM, l'Erogazione Diretta, ovvero la distribuzione di farmaci avvenuta nella struttura ospedaliera al momento della dimissione.
- d) L'Archivio Regionale Esenzione Ticket che registra i dati relativi ai residenti esenti dal pagamento della quota di partecipazione alla spesa sanitaria per diversi specifici motivi (invalidità, patologie croniche, reddito, età, particolari condizioni individuate da normative nazionali e/o regionali).
- e) Il Sistema Informativo dell'Emergenza Sanitaria (SIES) che rileva informazioni da tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private che svolgono stabilmente attività di Pronto Soccorso. Le informazioni includono i dati anagrafici del paziente e dati sanitari (condizioni cliniche, prestazioni effettuate e esito dei trattamenti).
- f) Il Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM) del Lazio che contiene per ogni decesso, oltre alle informazioni di carattere socio-demografico, il luogo, la data e la causa di morte (codici ICD-9).

Le informazioni presenti nei diversi Sistemi Informativi sono state integrate tra loro attraverso una procedura di record linkage deterministico utilizzando un codice univoco ed anonimizzato del paziente.

Archivi dei centri per il trattamento della Sclerosi Multipla

Per la validazione degli algoritmi basati sui dati dei SIS ai fini dell'identificazione dei casi di SM e degli esiti di salute è stato utilizzato l'archivio dei dati derivati dalle cartelle cliniche dei pazienti afferenti tra il 2006 e il 2011 ai 5 centri partecipanti al progetto.

I dati delle cartelle cliniche sono stati registrati utilizzando un programma informatizzato messo a punto *ad hoc* per garantire l'omogeneità e la buona qualità della rilevazione. Nell'ambito del progetto, sono stati arruolati un totale di **3928** pazienti. In allegato a questa relazione è riportata una dettagliata descrizione delle informazioni relative alle caratteristiche della popolazione arruolata presso i centri (allegato 1).

7. PRINCIPALI RISULTATI

7.1 MISURA DELLA PREVALENZA D'USO E MONITORAGGIO DELL'USO DEI FARMACI

(obiettivi 1 e 2)

7.1.1 Descrizione della prevalenza d'uso dei farmaci

Selezione della popolazione

Per la selezione dei pazienti affetti da SM residenti e assistiti nella regione Lazio tra il 1° gennaio 2006 e il 31 dicembre 2011, è stato applicato un algoritmo basato sui dati dei SIS. Tale algoritmo è stato definito con il supporto dei clinici e dei farmacisti referenti del progetto presso i 5 centri partecipanti.

Gli archivi dei SIS utilizzati per la selezione dei casi di SM sono stati quelli delle dimissioni ospedaliere (SIO), delle Esenzioni e delle prescrizioni farmaceutiche (FarmED e FARM).

Dal **SIO** sono stati selezionati tutti i ricoveri con codice di diagnosi 340.0 in qualunque posizione, con data di dimissione nel periodo in studio (n=11.366). Questi ricoveri sono relativi a **5.728** pazienti per i quali è stata considerata la prima data di ricovero.

Dal file delle **Esenzioni** sono state selezionate le esenzioni con codice 046.340 con data di inizio tra il 2006 e il 2011 o che erano già in corso al 1° gennaio 2006 (n=5637). Queste esenzioni sono relative a **5.256** pazienti per i quali è stata considerata la prima data di esenzione. Nel caso in cui l'esenzione fosse in corso all'inizio del 2006, è stata considerata come data di riferimento il 1° gennaio 2006.

Dal **FarmED** sono state selezionate tutte le prescrizioni dei seguenti farmaci erogati nel periodo in studio (n= 113227):

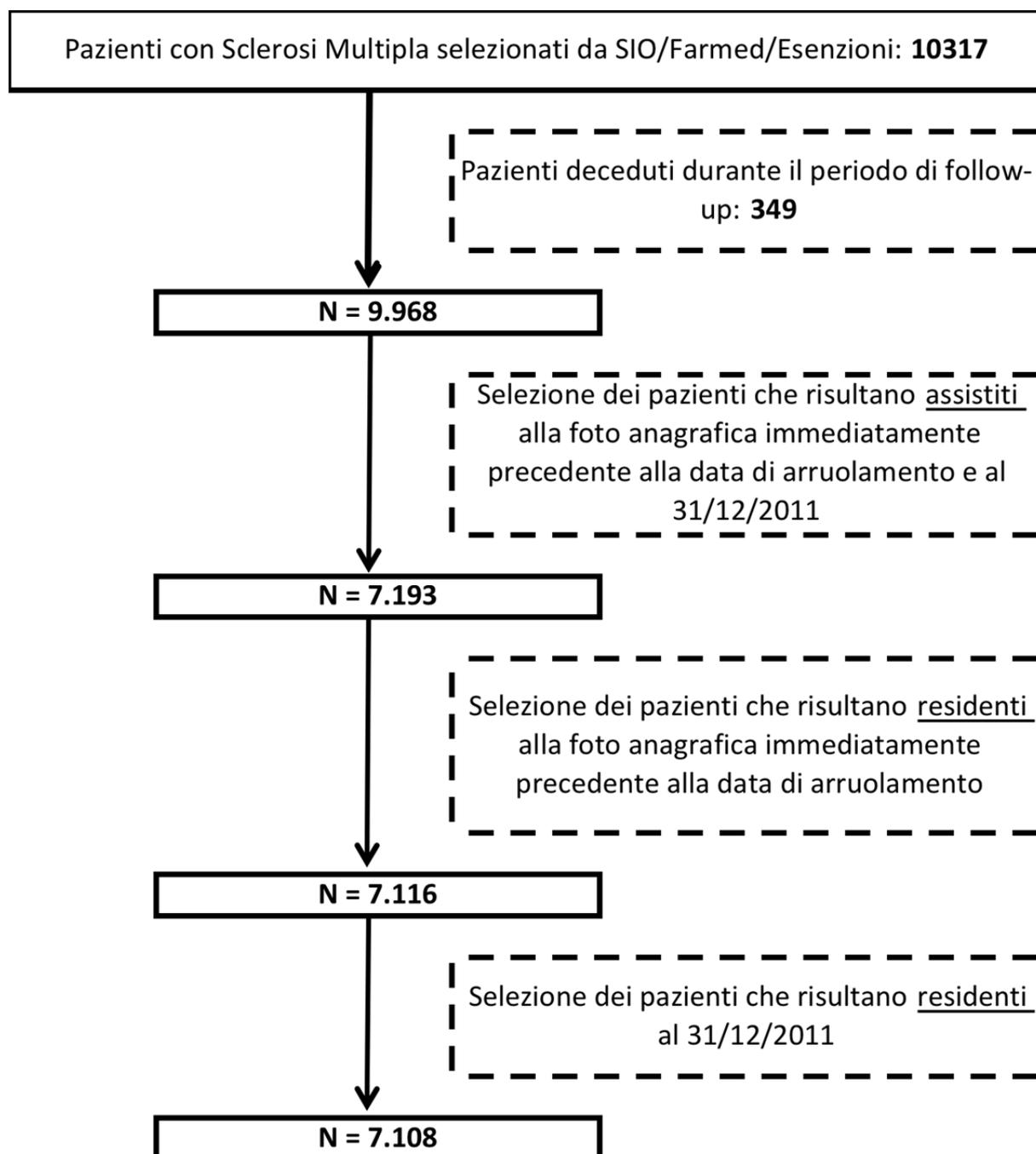
- Interferone β 1a (ATC L03AB07)
- Interferone β 1b (ATC L03AB08)
- Glatiramer acetato (ATC L03AX13)
- Natalizumab (ATC L04AA23)

Queste prescrizioni corrispondono a **6.341** pazienti per i quali è stata considerata la prima data di erogazione di uno qualsiasi dei quattro farmaci considerati.

La popolazione complessiva selezionata è di 10.317 persone con SM, tale numero è il risultato della somma dei pazienti selezionati dalle tre fonti, considerati una sola volta. Per i pazienti presenti in più di una fonte è stata considerata come data di arruolamento la prima tra le date con cui la persona è stata individuata nei diversi archivi.

Le fasi della selezione della popolazione dei pazienti con SM è descritta nella figura 1. Per l'analisi della farmacoutilizzazione è stato garantito che il paziente risultasse assistito nella regione per tutto il periodo compreso tra lo 01/01/2006 ed il 31/12/2011.

Figura 1. Selezione della popolazione dei pazienti con SM dagli archivi dei Sistemi Informativi Sanitari. Regione Lazio, 2006-2011



Sono stati oggetto di analisi i seguenti farmaci (codici ATC):

- Interferone β 1a intramuscolo (L03AB07)
- Interferone β 1a sottocutaneo (Refib 22 mcg, Refib 44 mcg) (L03AB07)
- Interferone β 1b (L03AB08)
- Glatiramer acetato (L03AX13)
- Natalizumab (L04AA23)
- Fingolimod (L04AA27)
- Mitoxantrone (L01DB07)
- Ciclofosfamide (L01AA01)
- Azatioprina (L04AX01)
- Metotrexate (L01BA01)

Risultati: caratteristiche dei pazienti e descrizione dell'uso dei farmaci

Sono state identificate 7108 persone affette da SM residenti ed assistite nella regione Lazio nel periodo 01/01/2006-31/12/2011. L'età media all'arruolamento è pari a 42 anni senza differenze significative per genere. Il rapporto maschi/femmine è di 1:2. Il 18% dei pazienti ha avuto almeno 1 ricovero nei due anni precedenti l'arruolamento per almeno una delle seguenti cause: tumori, disturbi mentali, malattie endocrine e disturbi immunitari, malattie del sistema circolatorio, malattie dell'apparato digerente, malattie del tessuto connettivo, malattie del sistema osteoarticolare.

Dei 7108 pazienti identificati, 4490 (63.2%) sono stati trattati con almeno 1 dei farmaci in studio tra il 2006 e il 2011 (tabella 1); di questi il 66.1%, pari a 2967 persone, ha fatto uso nel periodo in studio di un solo farmaco (tabella 2) mentre il 26% ha ricevuto un trattamento con due diversi farmaci. Nella tabella 3 sono riportate la numerosità e la percentuale dei pazienti trattati con uno o più dei farmaci in studio (1^a e 2^a colonna) e con un solo farmaco (3^a e 4^a colonna) nel periodo 2006-2011.

Tabella 1. Pazienti non trattati e trattati con almeno 1 dei farmaci in studio nel periodo 2006-2011

	N	%
Pz non trattati durante il follow-up	2618	36.8
Pz trattati durante il follow-up	4490	63.2
Totale	7108	100.0

Tabella 2. Uso di uno o più dei farmaci in studio nel periodo 2006-2011

Numero di farmaci assunti	Pazienti	
	N	%
1	2967	66.1
2	1161	25.9
3	293	6.5
4	56	1.2
5	12	0.3
6	1	0.0
Totale	4490*	100.0

* Numero di pazienti trattati con almeno 1 farmaco

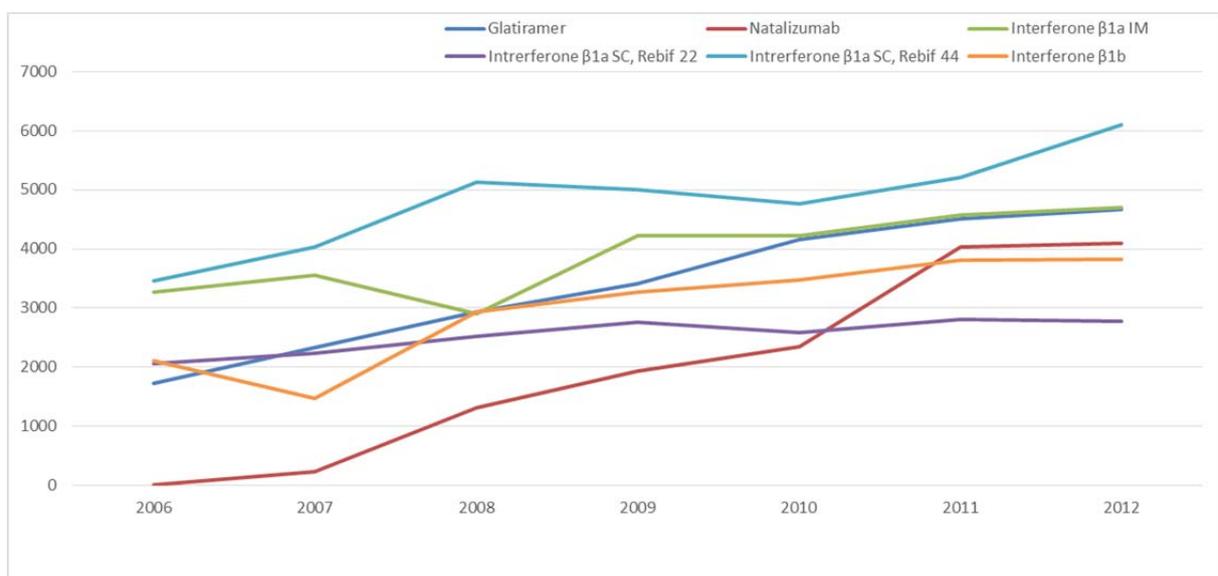
Tabella 3. Distribuzione dei pazienti per tipo e numero di farmaci utilizzati nel periodo 2006-2011

Farmaci in studio	Pazienti trattati con <u>almeno 1</u> dei farmaci in studio nel periodo di follow-up		Pazienti trattati con <u>1 solo</u> farmaco nel periodo di follow-up	
	N	%*	N	%*
Intrereferone β 1a IM, Avonex	1070	23.8	619	13.8
Intrereferone β 1a SC, Rebif 22 μ g	861	19.2	247	5.5
Intrereferone β 1a SC, Rebif 44 μ g	1495	33.3	614	13.7
Interferone β 1b, Betaferon/Extavia	902	20.1	519	11.6
Glatiramer acetato, Copaxone	982	21.9	513	11.4
Natalizumab, Tysabri	337	7.5	63	1.4
Fingolimod, Gilenya	0	0.0	0	0.0
Mitoxantrone, Novantrone	0	0.0	0	0.0
Ciclofosfamide, Endoxan	17	0.4	3	0.1
Azatioprina	703	15.7	348	7.8
Metotrexate	91	2.1	41	0.9

* Denominatore: pazienti che hanno ricevuto almeno un farmaco nel periodo in studio (N= 4490)

L'andamento temporale delle prescrizioni farmaceutiche relative ai 5 farmaci più utilizzati è stato descritto per il periodo compreso tra il 2006 e il 2012 (figura 2).

Figura 2. Andamento temporale delle prescrizioni dei farmaci per la sclerosi multipla. Lazio 2006-2012



7.1.2 Misura dell'aderenza ai trattamenti farmacologici per la sclerosi multipla

Popolazione in studio

Popolazione residente e assistita nella regione Lazio affetta da SM di età compresa tra 18 e 65 anni (età considerata alla data "indice", definita come la data di inizio del 1° trattamento nel periodo in studio – *trattamento indice*). Sono inclusi nell'analisi solo i nuovi utilizzatori di farmaci per la SM (pazienti *naive*).

Periodo arruolamento

La finestra temporale per l'arruolamento della popolazione in studio è di 36 mesi compresa tra lo 01/01/2008 e il 31/12/2010.

Periodo di follow-up

Per ciascun paziente arruolato, il periodo di follow-up è di 24 mesi a partire dalla data della prima prescrizione (data indice). Il periodo di follow-up arriva fino al 31/12/2012 per garantire la misura dell'aderenza a 24 mesi per i pazienti reclutati alla fine del periodo di arruolamento (31/12/2010).

Criteri di inclusione

1. Almeno 1 prescrizione di uno dei seguenti 5 farmaci: Interferone β 1a i.m.; Interferone β 1a s.c.; Interferone β 1b s.c.; Glatiramer acetato; Natalizumab) nel periodo **01/01/2008 – 31/12/2010**. Sono state generate quindi 5 coorti di pazienti sulla base del primo trattamento iniziato nel periodo di arruolamento e per il quale sono state valutate l'aderenza e la persistenza in trattamento.
2. Assistibilità nei 12 mesi precedenti l'arruolamento (fino al 01/01/2007) e nell'intero periodo di follow-up compreso tra **01/01/2008 e 31/12/2012**.

Inizio trattamento indice

L'inizio del trattamento indice coincide con la prima prescrizione nel periodo di arruolamento dopo un periodo di 12 mesi senza alcuna prescrizione per alcuno dei farmaci in studio (definizione pazienti *naive*).

Le figure 3 e 4 riportano rispettivamente le fasi della selezione della popolazione dei pazienti *naive* e lo schema dello studio dell'aderenza ai farmaci per la SM.

Analisi: misura dell'aderenza al trattamento e dei suoi determinanti

Il periodo di follow-up per la misura dell'aderenza al trattamento indice è fisso per tutti i pazienti e pari a **24 mesi** dalla data indice. La misura di aderenza utilizzata è il Medication Possession Ratio (MPR), calcolato secondo la seguente formula:

$$\text{MPR} = \text{n°giorni coperti dal farmaco} / 730 \text{ gg} * 100$$

Il numero dei giorni coperti dal farmaco è stato calcolato secondo la seguente formula:
N° gg coperti= quantità totale di farmaco prescritto nel periodo in studio/ DDD*

* *Dose media giornaliera di un farmaco usato nella terapia di un adulto con riferimento all'indicazione terapeutica principale WHO*

Il paziente è stato considerato aderente al trattamento se la stima dell'MPR è uguale o superiore all'80%. I possibili determinanti dell'aderenza sono stati indagati con un modello di regressione logistica.

Figura 3: Selezione della popolazione dei pazienti *naïve*

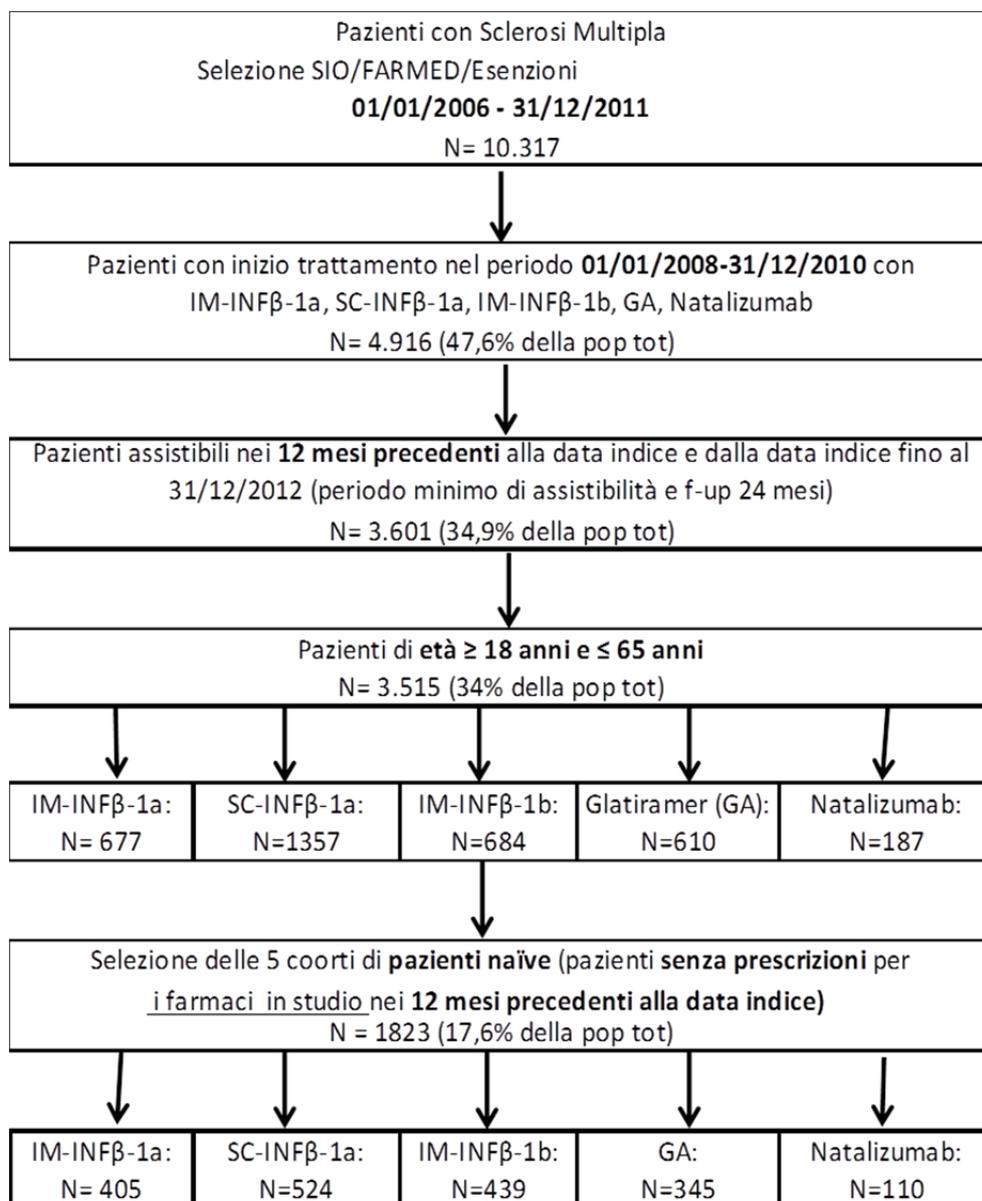
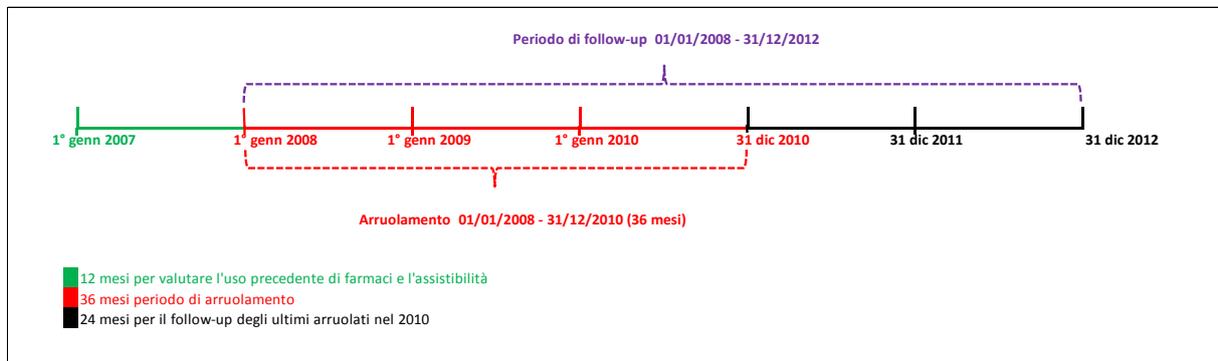


Figura 4. Schema dello studio dell'aderenza ai trattamenti farmacologici per la sclerosi multipla



Risultati

Sono stati identificati **1823** pazienti *naive*, così ripartiti per tipo di farmaco:

- Interferone $\beta 1$ a IM \rightarrow **405**
- Interferone $\beta 1$ a SC \rightarrow **524**
- Interferone $\beta 1$ b \rightarrow **439**
- Glatiramer acetato \rightarrow **345**
- Natalizumab \rightarrow **110**

Nella tabella 4 sono illustrate le caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi, per tipo di farmaco. Sono presenti differenze statisticamente significative per età all'inizio del trattamento indice: l'età media dei pazienti che hanno iniziato un trattamento con Glatiramer acetato è pari a 44.7 anni (DS= 9.9) mentre per i pazienti che hanno assunto come primo trattamento l'Interferone $\beta 1$ a SC è di 36.1 anni (DS= 9.9). La proporzione di donne è minore nel gruppo che ha come trattamento indice l'Interferone $\beta 1$ b (59.7%) rispetto agli altri farmaci. Tra i pazienti trattati con Glatiramer acetato e Natalizumab come primo farmaco è maggiore la proporzione di persone con uno o più ricoveri nei due anni precedenti per almeno una delle seguenti cause: tumori, disturbi mentali, malattie endocrine e disturbi immunitari, malattie del sistema circolatorio, malattie dell'apparato respiratorio, malattie dell'apparato digerente, malattie del sistema osteoarticolare e del tessuto connettivo.

Tabella 4. Caratteristiche dei pazienti *naïve* per tipo di farmaco

Caratteristiche	Farmaci Immunomodulanti (DMT)										p value
	IM Interferon β 1a N=405		SC Interferon β 1a N=524		Interferon β 1b N=439		Glatiramer N=345		Natalizumab N=110		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Età in classi											
18-34	164	40.5	256	48.9	165	37.6	61	17.68	50	45.5	
35-44	158	39.0	177	33.8	142	32.3	113	32.75	36	32.7	
45-54	64	15.8	71	13.5	98	22.3	114	33.04	16	14.5	
55-65	19	4.7	20	3.8	34	7.7	57	16.52	8	7.3	
Età media (media \pm sd)		38.0 \pm 9.7		36.1 \pm 9.9		39.9 \pm 10.4		44.7 \pm 9.83		37.6 \pm 10.4	-
Donne	288	71.1	383	73.1	262	59.7	223	64.6	79	71.8	<0.001
Anno di inizio trattamento											
2008	63	15.6	234	44.7	226	51.5	115	33.33	55	50.0	<0.001
2009	262	64.7	176	33.6	104	23.7	122	35.36	33	30.0	<0.001
2010	80	19.8	114	21.8	109	24.8	108	31.30	22	20.0	0.002
Numero di comorbidità*											
0	322	79.5	418	79.8	351	80.0	234	67.83	79	71.8	<0.001
1	65	16.0	81	15.5	65	14.8	76	22.03	19	17.3	0.065
1+	18	4.4	25	4.8	23	5.2	35	10.14	12	10.9	0.001

*tumori, disturbi mentali, malattie endocrine e disturbi immunitari, sistema circolatorio, apparato respiratorio, apparato digerente, sistema osteoarticolare e tessuto connettivo

Considerando i farmaci nel loro insieme, il 44.7% dei pazienti risulta aderente al trattamento nei 24 mesi successivi la data di inizio (tabella 5). L'analisi terapia specifica mostra che la proporzione di pazienti aderenti è significativamente diversa tra farmaci passando dal 39.9% per l'Interferone β 1b al 51.4% per l'Interferone β 1a IM. L'età avanzata (>55aa) (OR= 1.49, IC 95%= 1.00-2.22), la presenza di comorbidità (OR= 1.29, IC 95%= 1.00-1.67) e le terapie con INF β 1a SC e INF β 1b (rispettivamente, OR= 1.33, IC 95%= 1.01-1.74; OR= 1.50, IC 95%= 1.13-2.01) sono risultati essere predittori della bassa aderenza (tabella 6).

Tabella 5. Aderenza a 24 mesi dall'inizio del trattamento indice

		N=1823									
MPR \geq 80	N	%									
	814	44.7									
MPR \geq 80	IM-INF β -1a		SC-INF β -1a		SC INF β -1b		GA		Natalizumab		p value
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	208	51.4	228	43.5	175	39.9	154	44.6	49	44.5	0.020

Tabella 6. Aderenza a 24 mesi: analisi multivariata. Risultati del modello di regressione logistica

	Non aderenza (MPR < 80)				
	N	OR	95% C. I.	p value	
<i>IM IFN β1a (ref.)</i>	405	1.00	-	-	-
SC INF β1a	524	1.33	1.01	1.74	0.039
INF β1b	439	1.50	1.13	2.01	0.006
Glatiramer	345	1.23	0.91	1.67	0.182
Natalizumab	110	1.23	0.79	1.89	0.358
<i>Comorbidità 0 (ref.)</i>	1404	1.00	-	-	-
Comorbidità 1+	419	1.29	1.00	1.67	0.054
Donne (ref.)	1235	1.00	-	-	-
Uomini	588	1.10	0.90	1.35	0.334
<i>Età 18-35 (ref.)</i>	696	1.00	-	-	-
36-45	626	0.98	0.79	1.23	0.884
46-55	363	0.91	0.70	1.19	0.494
56-65	138	1.49	1.00	2.22	0.048
<i>Anno di arruolamento 2008 (ref.)</i>	693	1.00	-	-	-
2009	697	0.89	0.71	1.11	0.308
2010	433	0.77	0.60	0.98	0.036

7.1.3 Misura della persistenza nei trattamenti farmacologici per la sclerosi multipla e dei suoi determinanti

Popolazione in studio

Popolazione residente ed assistita nella regione Lazio affetta da SM di età compresa tra 18 e 65 anni (età considerata alla data "indice", definita come la data di inizio del 1° trattamento nel periodo in studio).

Sono inclusi nell'analisi solo i nuovi utilizzatori di farmaci per la SM (pazienti *naïve*).

I criteri e il periodo per l'arruolamento della popolazione in studio sono gli stessi utilizzati per l'analisi della aderenza.

Periodo di follow-up

Il periodo di follow-up è variabile e va da un minimo di 2 anni ad un massimo di 5 anni.

Definizione di fine trattamento

Un trattamento è stato considerato concluso quando il periodo di interruzione nella copertura farmacologica è risultato pari o superiore a 60 giorni o in presenza di uno switch ad un altro farmaco.

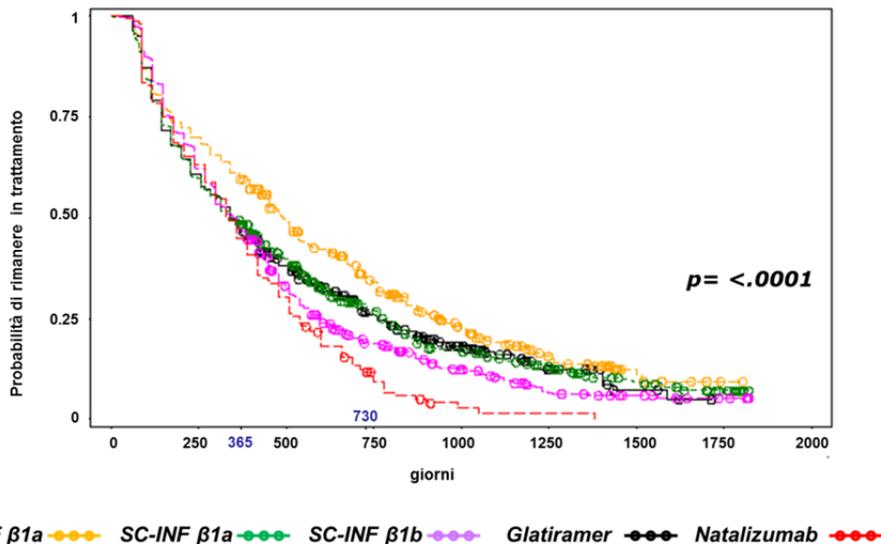
Analisi: misura della persistenza in trattamento e dei suoi determinanti

La persistenza è stata descritta con il metodo Kaplan-Meier; le stime aggiustate della probabilità di interruzione del trattamento indice sono state ottenute con un modello di regressione di Cox.

Risultati

L'analisi ha evidenziato differenze statisticamente significative nella persistenza in trattamento nei diversi farmaci in studio (figura 5). Nella coorte dei trattati con INF β 1a IM, il 63% dei pazienti è ancora in trattamento dopo 12 mesi l'inizio della terapia; tale proporzione scende a circa il 30% dopo 24 mesi; la permanenza nel trattamento con INF β 1a IM è superiore a quella negli altri trattamenti farmacologici sia a 12 che a 24 mesi.

Figura 5. Persistenza in trattamento: curva di Kaplan-Meier



Nei 12 mesi successivi l'inizio di un trattamento con Interferone β 1 a SC o Interferone β 1b o Natalizumab, più del 50% dei pazienti non risultano più trattati o passano ad un farmaco diverso mentre una proporzione minore di pazienti interrompono un trattamento con Glatiramer e Interferone β 1a IM, pari rispettivamente al 48.1% e 38.3% (tabella 7).

Tabella 7. Numero di pazienti che interrompono qualsiasi terapia o cambiano farmaco nei 12 mesi successivi l'inizio del trattamento indice

Trattamento indice	N	Pazienti che interrompono o cambiano farmaco entro il 1° anno di follow-up	
		N	%
IM IFNβ 1a	405	155	38.3
SC IFNβ 1a	524	266	50.8
IFNβ 1b	439	232	52.8
Glatiramer	345	166	48.1
Natalizumab	110	61	55.5

La tabella 8 riassume, per ciascuna terapia farmacologica, il percorso dei pazienti nei 12 mesi successivi l'interruzione del trattamento indice. La maggior parte dei pazienti (dal 62.1% per l'Interferone β1 b al 47.5% per il Natalizumab) riprende il farmaco interrotto mentre una proporzione compresa tra il 19.4% (trattamento indice: Interferone β 1b) e il 42.2% (trattamento indice: Glatiramer) non risulta essere più in trattamento con alcun farmaco.

Tabella 8. Percorso di trattamento nei 12 mesi successivi l'interruzione del trattamento indice

Trattamento indice	Pazienti che interrompono o cambiano farmaco entro il 1° anno di follow-up	Pazienti non in trattamento		Pazienti che riprendono il farmaco interrotto		Pazienti che cambiano farmaco	
		N	%	N	%	N	%
		IM IFNβ 1a	155	50	32.3	87	56.1
SC IFNβ 1a	266	63	23.7	154	57.9	49	18.4
IFNβ 1b	232	45	19.4	144	62.1	43	18.5
Glatiramer	166	70	42.2	80	48.2	16	9.6
Natalizumab	61	23	37.7	29	47.5	9	14.8

I rischi istantanei (Hazard Ratio, HR) di interruzione del trattamento indice durante il periodo in studio sono riportati in tabella 9. Per quanto riguarda il tipo di trattamento farmacologico, è stato scelto come riferimento l'Interferone β1a IM che, dalla curva di Kaplan-Meier (figura 5), risultava essere quello con la maggiore persistenza. Tale risultato è confermato anche dall'analisi multivariata. Le stime dell'HR per l'INF β 1b, l'INF β 1a SC e il Natalizumab vs INF β 1a IM, sono rispettivamente: HR= 1.35, IC 95%=

1.16-1.58; HR= 1.22, IC 95%= 1.06-1.41; HR= 1.66, IC 95%= 1.32-2.07. L'età (>55 anni vs 18-35 anni) è un forte predittore dell'abbandono del trattamento (HR= 1.30, IC 95%= 1.07-1.59).

Tabella 9. Interruzione del trattamento: analisi multivariata. Risultati del modello di regressione di Cox

	N	Hazard Ratio	95% C. I.		p value
<i>IM INF β 1a (ref.)</i>	405	1.00	-	-	
SC INF β 1a	524	1.22	1.06	1.41	0.007
INF β 1b	439	1.35	1.16	1.58	<0.001
Glatiramer	345	1.15	0.98	1.36	0.088
Natalizumab	110	1.66	1.32	2.07	<0.001
<i>Comorbidità 0 (ref.)</i>	1404	1.00	-	-	
Comorbidità 1+	419	1.07	0.95	1.20	0.276
<i>Donne (ref.)</i>	1235	1.00	-	-	
Uomini	588	1.02	0.92	1.14	0.676
<i>Età 18-35 (ref.)</i>	696	1.00	-	-	
36-45	626	1.11	0.99	1.24	0.082
46-55	363	1.07	0.93	1.23	0.380
56-65	138	1.30	1.07	1.59	0.009
<i>Anno di arruolamento 2008 (ref.)</i>	693	1.00	-	-	
2009	697	0.95	0.84	1.07	0.382
2010	433	0.87	0.76	0.99	0.043

7.2 STIMA DELLA PREVALENZA DELLA SCLEROSI MULTIPLA ATTRAVERSO L'USO DEI SISTEMI INFORMATIVI E VALIDAZIONE DELL'ALGORITMO DELLA DEFINIZIONE DI CASO (obiettivo 3)

7.2.1 Stima della prevalenza della sclerosi multipla e descrizione della variabilità geografica

Metodi

Definizione del numeratore

Per la stima di prevalenza della SM nella regione Lazio, la selezione dei pazienti dagli archivi dei SIS è stata effettuata nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2006 e il 31 dicembre 2011. Sono stati utilizzati gli archivi e applicato l'algoritmo già descritti nel paragrafo 7.1.1 di questa relazione e riassunti nella figura 6.

Figura 6. Fonti dei dati e criteri di selezione delle persone con SM

<p>Fonte dei dati: archivi dei SIS</p> <p>1. Esenzioni → codice 046.340</p> <p>2. SIO → ricovero con codice diagnosi ICD IX CM 340.0 (regime ordinario o day-hospital)</p> <p>3. FarmED → almeno 1 prescrizione di uno dei seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferone β 1a - Interferone β 1b - Glatiramer acetato - Natalizumab
--

La prevalenza è stata stimata al 31/12/2011. Sono stati calcolati i tassi specifici per genere e età (x 100000) utilizzando al numeratore i pazienti con SM residenti e assistiti nel giorno di stima e la popolazione residente nel Lazio alla stessa data al denominatore. Sono stati, inoltre, calcolati i tassi di prevalenza standardizzati con il metodo diretto utilizzando la popolazione Europea come standard (dato disponibile nel sito: <http://www.euphix.org/>).

Per la descrizione della variabilità geografica nell'ambito regionale, sono stati calcolati i tassi standardizzati diretti attraverso un modello di regressione di Poisson allo scopo di eliminare il potenziale bias dovuto alla differente struttura per genere e età delle popolazioni residenti nelle diverse ASL e distretti della regione. Sono stati calcolati, inoltre, i rapporti di prevalenza (RP) per ciascuna ASL e distretto utilizzando come riferimento la media regionale. Per l'analisi geografica è stata utilizzata la residenza del paziente.

Risultati

Dalla popolazione identificata nel periodo 01/01/2006-31/12/2011, pari a **10317** pazienti, sono state sottratte le persone decedute nel periodo in studio e quelle non assistite o non residenti nella regione Lazio al 31/12/2011 (figura 7). Il numeratore per la stima della prevalenza è costituito da **7377** persone (**4950** donne e **2427** uomini). La popolazione residente ed assistita nella regione alla data di stima è pari a **5653008** (**2947660** donne e **2705348** uomini) (denominatore) (figura 8).

Figura 7. Selezione della popolazione con SM assistita e residente nella regione Lazio al 31/12/2011

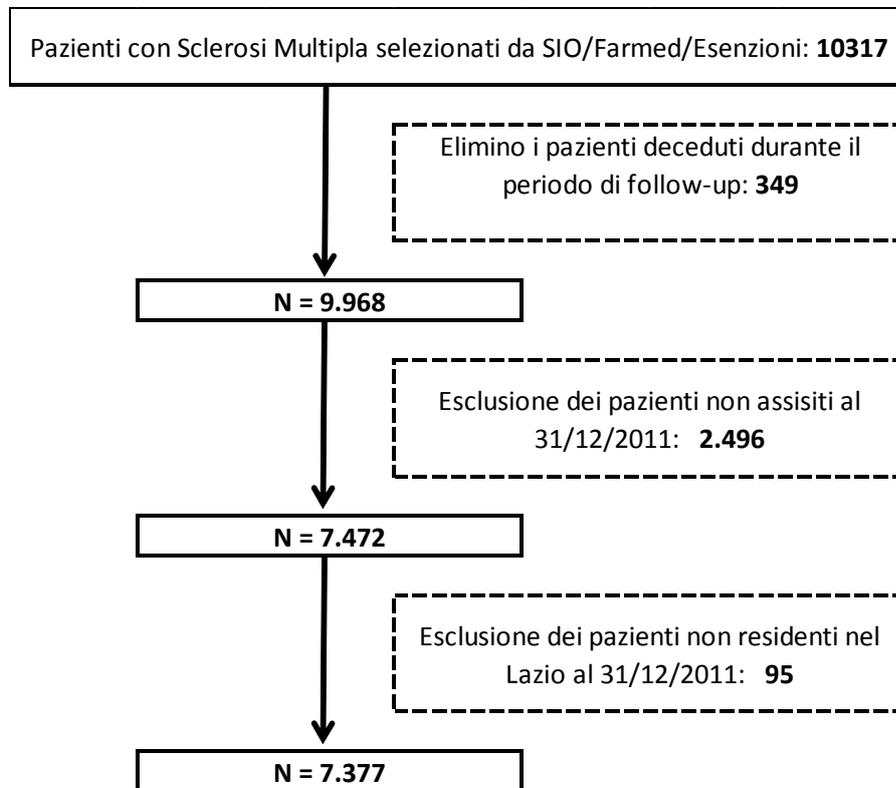
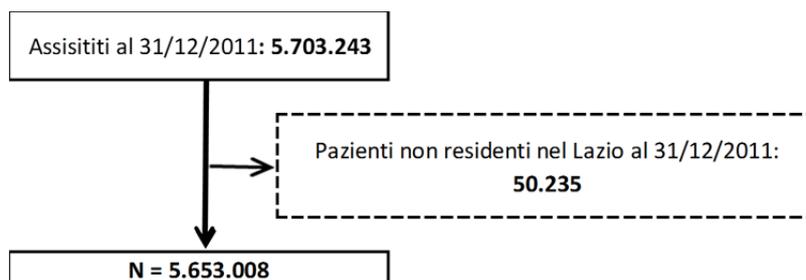


Figura 8. Definizione del denominatore della stima di prevalenza: popolazione residente e assistita nel Lazio al 31/12/2011



Alla data di stima della prevalenza, l'età media della popolazione affetta da SM è 45.9 anni (DS 12.9) senza differenze significative tra i due generi. La stima grezza della prevalenza è pari a 130.5/100000 (89.7/100000 per gli uomini e 167,9/100,000 per le donne) con un rapporto maschi/femmine pari a 1:1.9. Il tasso standardizzato sulla

popolazione Europea è 119.6/100000 (IC 95%: 116.8-122.4), 81.4/100000 e 155.5/100000 per uomini e donne, rispettivamente (tabella 10).

Tabella 10. Tassi di prevalenza grezzi e standardizzati per età (x 100000 residenti)

GENERE	Tasso grezzo	Tasso standardizzato pop. Europea	I.C. 95%	
			inf	sup
Donne	167.93	155.60	151.10	160.00
Uomini	89.71	81.40	78.10	84.70
Totale	130.50	119.60	116.80	122.40

In entrambi i generi la prevalenza è massima nella fascia di età compresa tra i 35 e i 54 anni (tabella 11). I tassi di prevalenza standardizzati presentano una certa variabilità tra ASL: le stime vanno da 96.3/100000 (95% CI: 86.4-107.3) per Latina a 169.6/100000 (95% CI: 147.6-194.9) per Rieti (tabella 12). Se confrontata con la media regionale, la prevalenza della SM risulta significativamente più alta nelle ASL RM B e C all'interno del territorio del comune di Roma e nella ASL di Rieti mentre stime più basse si osservano nella provincia di Roma (RM F e RM H) e nelle ASL di Viterbo e, in particolare, in quella di Latina.

Tabella 11. Tassi di prevalenza per genere e classe d'età (x 100000)

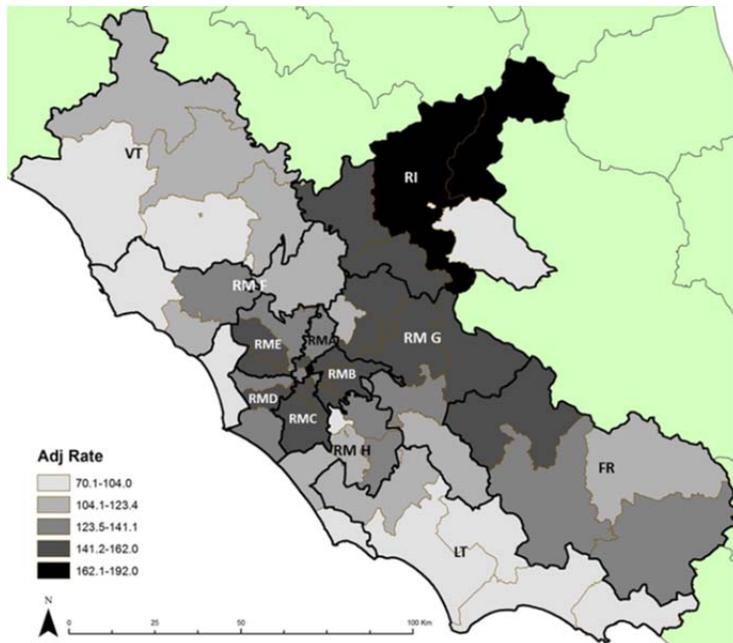
Classi d'età	Donne			Uomini			Totale		
	casi	N	Prevalenza x 100.000	casi	N	Prevalenza x 100.000	casi	N	Prevalenza x 100.000
0-14	10	377117	2.65	8	400174	2.00	18	777291	2.32
15-24	161	258499	62.28	86	272381	31.57	247	530880	46.53
25-34	786	337250	233.06	386	327865	117.73	1172	665115	176.21
35-44	1444	480267	300.67	687	451034	152.32	2131	931301	228.82
45-54	1335	458242	291.33	628	429264	146.30	1963	887506	221.18
55-64	814	370602	219.64	400	337570	118.49	1214	708172	171.43
65+	400	665683	60.09	232	487060	47.63	632	1152743	54.83
TOT	4950	2947660	167.93	2427	2705348	89.71	7377	5653008	130.50

Tabella 12. Tassi di prevalenza grezzi e standardizzati (x 100000) e Rapporti di Prevalenza (RP) per ASL di residenza del paziente

ASL di Residenza	Casi	Tasso grezzo x 100.000	Tasso aggiustato x 100.000	I.C. Tasso x 100.000	RP	p value
RM A	742	137.3	134.0	121.4 - 147.9	1.03	0.604
RM B	1008	147.5	147.5	134.6 - 161.6	1.13	0.009
RM C	783	147.4	147.6	133.9 - 162.6	1.13	0.013
RM D	714	129.2	129.5	117.3 - 143.1	0.99	0.885
RM E	704	140.7	140.8	127.4 - 155.6	1.08	0.136
RM F	349	114.1	112.9	99.7 - 127.9	0.87	0.023
RM G	658	136.9	136.8	123.6 - 151.5	1.05	0.363
RM H	599	110.5	110.0	99.1 - 122.1	0.84	0.001
VITERBO	345	111.0	112.1	98.9 - 127.1	0.86	0.017
RIETI	260	165.5	169.6	147.6 - 194.9	1.30	0.000
LATINA	533	95.9	96.3	86.4 - 107.3	0.74	0.000
FROSINONE	682	138.3	140.5	127.0 - 155.4	1.08	0.151
TOT	7377	130.50				

La distribuzione geografica della prevalenza presenta un'ampia variabilità tra distretti anche all'interno della stessa ASL (figura 9). Nella maggior parte dei distretti situati nella parte orientale del Lazio si osservano delle stime di prevalenza più elevate rispetto ad altre aree della regione, in particolare nei territori della ASL di Rieti, della ASL RM G e, in parte, della ASL di Frosinone, con stime di prevalenza incluse tra 141/100000 (95% CI: 115.4-172.3) e 192/100000 (95% CI: 160.9-229.1). Al contrario, nella fascia costiera, si osservano valori di prevalenza relativamente più bassi, in particolare nei distretti della ASL di Latina per i quali le stime variano tra 70/100000 (95% CI: 50.6- 97.0) e 117/100000 (95% CI: 98.1- 141.0).

Figura 9. Tassi di prevalenza (x 100000) per distretto di residenza aggiustati per età e genere

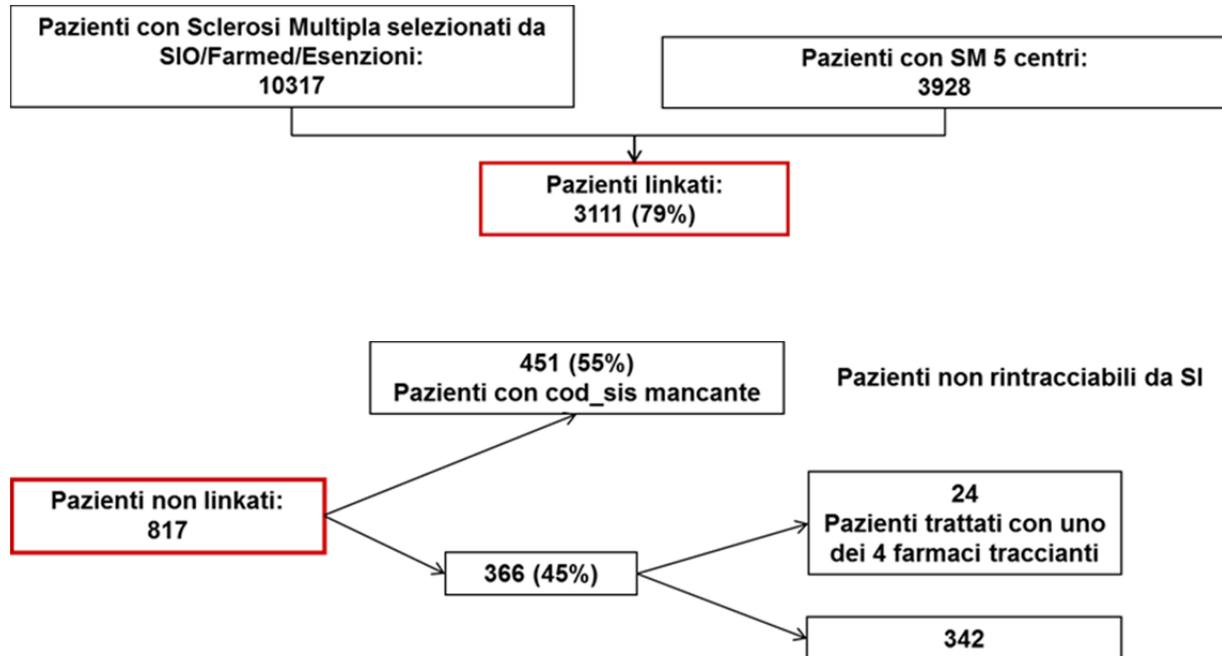


7.2.2 Validazione dell'algoritmo basato sui dati dei Sistemi Informativi Sanitari attraverso il confronto con i dati clinici

E' stata condotta un'analisi sui dati raccolti presso i centri per valutare quale proporzione dei pazienti identificati utilizzando l'algoritmo basato sui dati dei SIS fosse presente anche negli archivi dei centri partecipanti. Il reclutamento dei pazienti nei centri ha riguardato, infatti, lo stesso periodo temporale (2006-2011) e solo i pazienti residenti nella regione Lazio.

I **10317** pazienti identificati dai SIS sono stati linkati con i **3928** afferenti ai 5 centri nel periodo in studio: **3111** persone sono presenti in entrambi gli archivi, pari al **79%** dei pazienti arruolati nei centri (figura 10).

Figura 10. Schema e risultati dell'analisi di validazione dell'algoritmo per l'identificazione della popolazione con SM dai sistemi informativi sanitari



I restanti 817 pazienti (21%) non sono stati rintracciati tra quelli identificati con l'algoritmo basato sui dati degli archivi dei ricoveri ospedalieri, delle esenzioni e delle prescrizioni farmaceutiche. In particolare, a 451 pazienti non è stato possibile attribuire il codice univoco che identifica gli individui registrati nei SIS: questo significa che questi pazienti non risultano aver ricevuto alcun tipo di prestazione nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale. I rimanenti 366, invece, pur essendo presenti nei sistemi informativi non sono stati "catturati" dall'algoritmo di selezione della popolazione affetta da SM da SIS.

7.3 IDENTIFICAZIONE DEGLI ESITI DI SALUTE DAI DATI DEI SISTEMI INFORMATIVI SANITARI E VALIDAZIONE DELL'ALGORITMO ATTRAVERSO IL CONFRONTO CON LA DOCUMENTAZIONE CLINICA (obiettivo 4)

Introduzione

L'occorrenza delle ricadute è un esito frequentemente utilizzato per valutare l'efficacia dei farmaci per la SM ed è stato quindi ritenuto importante, nell'ambito del progetto regionale, valutare la possibilità di misurarne l'occorrenza a partire dai dati presenti nei SIS.

Sulla base della revisione della letteratura scientifica (12-13), è stato definito un algoritmo per l'identificazione degli episodi di ricaduta a partire dagli archivi dei SIS e ne è stata valutata la validità attraverso il confronto con le informazioni rilevate dalle cartelle cliniche dei centri.

7.3.1 Identificazione dell'occorrenza di ricadute dai dati dei sistemi informativi sanitari

Metodi

La popolazione in studio è costituita dai pazienti con SM prevalenti al 31/12/2011 identificati dagli archivi dei SIS utilizzando la procedura specificata nel paragrafo 7.2.1 ma limitando l'arruolamento al periodo 2006-2009. La scelta di utilizzare il periodo 2006-2009 è dovuta alla necessità di assicurare a ciascun paziente un follow-up di almeno due anni (fine dello studio 31/12/2011). Infatti, la finestra temporale scelta per la misura dell'occorrenza delle ricadute è di 24 mesi a partire dalla data di arruolamento di ciascun paziente (la data della prima registrazione negli archivi dei SIS - SIO, Esenzioni, FarmED – nel periodo 2006-2009).

L'algoritmo per l'identificazione delle ricadute dagli archivi dei SIS, prevede la presenza di almeno una delle seguenti condizioni nei 24 mesi di follow-up:

- a) **ricovero in regime ordinario o in day hospital** con diagnosi principale di SM (codice ICD IX CM 340.0)

oppure

- b) **accesso in Pronto Soccorso** con diagnosi principale di SM (codice ICD IX CM 340.0)

oppure

- c) **uso di corticosteroidi sistemici** (orale o endovena) (codice ATC H02AB) con un dosaggio pari ad almeno **0.5 g/die per 5 giorni**.

I sistemi informativi utilizzati per l'accertamento delle ricadute sono: SIO, SIES e Farm.

Risultati

I pazienti identificati dai SIS nel periodo 2006-2009 sono 6094, di questi il 31.5% (N= 1921) è stato identificato dall'algoritmo per aver avuto almeno 1 ricaduta nei 2 anni di follow-up. La figura 12 mostra il contributo delle singole fonti all'identificazione dei pazienti: il 24.7% dei pazienti ha avuto almeno 1 ricovero con diagnosi di SM successivamente al suo arruolamento (l'82% in regime di day-hospital), poco meno del 9% almeno 1 prescrizione di corticosteroidi ad alto dosaggio e il 2.7% almeno 1 accesso al pronto soccorso con diagnosi di SM.

Figura 12. Contributo delle diverse fonti alla identificazione di pazienti con ricaduta dai sistemi informativi sanitari

Ricaduta	SIO		Ricaduta	Farmaceutica		Ricaduta	SIES	
	Pazienti			Pazienti			Pazienti	
	N	%		N	%		N	%
NO	4590	75.3	NO	5555	91.2	NO	5931	97.3
SI	1504	24.7	SI	539	8.8	SI	163	2.7
Totale	6094	100	Totale	6094	100	Totale	6094	100

7.3.2 Validazione dell'algoritmo di identificazione delle ricadute dai dati dei SIS attraverso il confronto con i dati delle cartelle cliniche dei centri

Metodi

Per la misura della validità dell'algoritmo di identificazione della ricaduta sono state utilizzate le informazioni rilevate dalle cartelle cliniche dei pazienti reclutati presso i cinque centri partecipanti al progetto. Analogamente a quanto fatto per l'arruolamento dai SIS, sono stati considerati i pazienti afferenti ai centri nel periodo 2006-2009 e con almeno 2 anni di follow-up.

La popolazione inclusa nello studio di validazione è costituita dal sottoinsieme dei pazienti identificati dai sistemi informativi e presenti anche nell'archivio dei pazienti arruolati presso i centri clinici.

La misura dell'accordo tra l'esito "ricaduta" identificato da SIS e quello registrato nelle cartelle cliniche dei centri (*gold standard*) è stata ottenuta calcolando *l'indice di Cohen*

(statistica K). Sono stati, inoltre, calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

Risultati

Nel periodo 2006-2009 sono stati arruolati nei centri e seguiti per almeno due anni 2558 pazienti. La proporzione di pazienti arruolati presso i centri per i quali è stata registrata nella cartella clinica l'occorrenza di almeno 1 ricaduta nei 2 anni di follow-up è pari al 35.1% (N= 899).

L'incrocio dell'archivio dei pazienti arruolati presso i centri e di quello dei pazienti identificati dai SIS ha prodotto un sottoinsieme di 2135 pazienti che costituisce la popolazione in studio dell'analisi di validazione.

I risultati dell'analisi sono illustrati nella figura 13. Il coefficiente K è pari a 0.36 (LC 95%= 0.32-0.40), valore che indica una scarsa concordanza tra le due modalità di identificazione della ricaduta.

I valori predittivi mostrano che si ha una probabilità del 59% che i pazienti che hanno avuto almeno una ricaduta siano stati "catturati" dall'algoritmo basato sui dati dei SIS e una probabilità del 77% che i pazienti che non hanno avuto tale esito nei due anni di follow-up siano stati correttamente identificati come tali dai SIS.

Figura 13. Risultati dell'analisi di validazione dell'algoritmo di identificazione delle ricadute dai sistemi informativi sanitari

Esito_SIS	Gold standard		Totale
	Esito_dati clinici 1	Esito_dati clinici 0	
1	537	381	918
0	278	939	1217
Totale	815	1320	2135

Kappa	0.36	Sensibilità	0.66
Limite conf inferiore al 95%	0.32	Specificità	0.71
Limite conf superiore al 95%	0.40	Valore predittivo positivo	0.59
		Valore predittivo negativo	0.77

8. CONCLUSIONI

- In generale va sottolineato che nell'ambito del progetto si è costituita una solida e efficiente rete collaborativa tra le diverse figure professionali (neurologi, farmacisti, epidemiologi) e istituzionali coinvolti. Tale collaborazione ha consentito di portare avanti in modo efficiente e in piena condivisione le attività previste dal progetto. La raccolta dei dati dalle cartelle cliniche dei pazienti, realizzata nell'ambito del progetto, ha prodotto un archivio informatizzato su una coorte di persone con diagnosi di sclerosi multipla che costituisce una fonte importante di informazioni, in particolare sul decorso della malattia e sulle patologie concomitanti, utilizzabile per ulteriori approfondimenti.
- La disponibilità dei sistemi informativi e la possibilità di effettuare procedure di record linkage tra archivi sanitari diversi hanno permesso di stimare la prevalenza della SM nel Lazio e di valutare la distribuzione della malattia nel territorio della regione. La stima regionale si colloca tra le più alte ad oggi disponibili in Italia e supporta il dato che l'area centrale della penisola rappresenta una zona ad alto rischio per la SM (14). In precedenza, l'unico dato noto dalla letteratura per la regione Lazio si riferiva ad uno studio condotto nella provincia di Frosinone con una prevalenza più bassa rispetto a quella ottenuta nell'ambito del progetto (4). E' stata, inoltre, evidenziata una eterogenea distribuzione della malattia nel territorio del Lazio: i distretti localizzati lungo la fascia costiera presentano una prevalenza più bassa rispetto alla media regionale mentre valori di prevalenza elevati sono stati stimati nelle aree più interne e montuose della regione. E' utile sottolineare che il confronto delle stime di prevalenza in aree geografiche diverse è ritenuto un elemento importante per la comprensione del contributo di fattori genetici e ambientali nella eziologia della SM (15). E' necessario tenere presente che la prevalenza stimata attraverso gli archivi dei SIS è molto probabilmente inferiore a quella reale; questo è dovuto al tipo di algoritmo utilizzato che "cattura" solo i pazienti che sono stati assistiti dal SSR perché ospedalizzati o perché assumono uno dei farmaci traccianti per la sclerosi multipla o perché in possesso dell'esenzione per malattia. La possibilità di ottenere stime di prevalenza a livello regionale, costituisce un elemento rilevante ai fini sia del monitoraggio epidemiologico, dell'utilizzo delle risorse e dei costi connessi con la malattia sia dell'organizzazione dell'assistenza sanitaria a questi pazienti.
- L'analisi della farmacoutilizzazione ha messo in evidenza che nel periodo in studio una proporzione di pazienti pari a circa il 60% è stato trattato con almeno uno dei farmaci utilizzati per il trattamento della SM e che, tra i pazienti trattati, più del 65% ha fatto uso, nello stesso periodo di tempo, di un solo farmaco. L'analisi dei dati dei sistemi informativi ha consentito di misurare l'aderenza alle terapie "*disease modifying*" e la persistenza in trattamento e di valutarne i determinanti. L'aderenza e la persistenza in trattamento nei pazienti con SM nel Lazio non sono risultate ottimali e presentano

ampie differenze tra i diversi farmaci. In particolare, è stato evidenziato che l'Interferone β 1a con somministrazione intramuscolo assicura una maggiore compliance al trattamento. Le stime di aderenza sono coerenti con quelle ottenute in altri studi e comprese nel range riportato in una revisione narrativa recentemente pubblicata (16). L'identificazione dei fattori associati alla compliance ha una grande rilevanza ai fini del raggiungimento del successo terapeutico e quindi del mantenimento del migliore livello di salute possibile in una patologia cronica e progressivamente invalidante come la sclerosi multipla. L'analisi condotta nell'ambito del progetto ha evidenziato che l'età avanzata (superiore ai 55 anni) e la presenza di comorbidità sono forti predittori della bassa aderenza alle terapie farmacologiche. L'età avanzata è anche un determinante dell'interruzione del trattamento.

- Lo studio di validazione dell'algoritmo di identificazione delle ricadute dai sistemi informativi, ha evidenziato una scarsa concordanza tra gli episodi di ricaduta registrati nelle cartelle cliniche ("relapse") e quelli individuati con l'uso dei dati dei SIS. Tale risultato appare coerente con quanto evidenziato dai pochi studi condotti in precedenza con questo obiettivo che riportano simili valori dell'indice di validità oltre che di sensibilità e specificità (13). Nell'interpretazione dei risultati va considerato che: 1) la definizione operativa basata sui SIS non tiene conto dei parametri neurologici e/o radiologici che sono alla base della definizione clinica e 2) il conseguente significato di "ricaduta" da sistemi informativi differisce da quello proprio dell'informazione rilevata attraverso le cartelle cliniche. L'algoritmo basato sui SIS consente, infatti, di identificare i pazienti che nel periodo di follow-up hanno avuto un ricovero o un accesso al pronto soccorso o una somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi per brevi periodi di tempo. Il fatto che i SIS classifichino come ricadute episodi non rilevati dalle cartelle cliniche, induce a pensare che tali eventi possano essere considerati come "eventi avversi" che costringono al ricorso a qualche forma di assistenza e non costituiscano necessariamente episodi di ricaduta ("relapse") così come codificati dai clinici nella cartella del paziente. Tale risultato non implica la non utilizzabilità dell'informazione sull'occorrenza delle ricadute da dati dei SIS ma piuttosto suggerisce una sua diversa interpretazione rispetto al dato clinico. Infatti, per come è costruito, l'algoritmo riesce ad individuare il verificarsi di un "evento avverso" e, in questa ottica, può essere utilizzato per identificare l'occorrenza di un peggioramento delle condizioni di salute del paziente da utilizzare ai fini della descrizione e del monitoraggio degli esiti della malattia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. M Puthenparampil, D Seppi, F Rinaldi, L Federle, M Calabrese, P Perini, P Gallo and on behalf of the Multiple Sclerosis Epidemiology Veneto Study Group (MuSEV). Increased incidence of multiple sclerosis in the Veneto region, Italy. 2013 19: 601 *Mult Scler*
2. Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, Tola MR, Caniatti L, Govoni V, Fainardi E, Casetta. Multiple sclerosis in the province of Ferrara. Evidence for an increasing trend. *J Neurol* 2007; 254: 1642
3. Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 349
4. Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S, Barletta G, Bellantonio P, Batocchi AP, Di Battista G, Fiore S, Gasperini C, Grasso MG, Koudriatseva T, Totaro R, Durastanti V. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Multiple Sclerosis* 2010; 16: 1432
5. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Messina S, Bruno S, Quattrocchi S, Laisa P, Cilia S, Mostile G, Marziolo R, Scillieri R, Maimone D, Zappia M. Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30-year survey. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17: 273
6. Grimaldi ME, Palmeri B, Salemi G, Giglia G, D'Amelio M, Grimaldi R, Vitello G, Savettieri G. High Prevalence and Fast Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Caltanissetta, Sicily, Southern Italy. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 28
7. Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Loreface L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17: 1282
8. Montomoli C, Allemani C, Solinas G, Motta G, Berardinelli L, Clemete S, Murgia BS, Ticca AF, Musu L, Piras ML, Ferri R, Caria A, Sanna S, Porcu O. An ecologic study of geographical variation in Multiple Sclerosis risk in Central Sardinia, Italy. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 187
9. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010, 9:520-32

10. Michel L, Laroche C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Med.* 2015. doi: 10.1016/j.lpm.2015.02.008
11. Damal K, Stoker E, Foley KF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics: Targets and Therapy* 2013; 7:247-258
12. Ollendorf DA, Jilinskaia E, Oleen-Burkey M. Clinical and Economic Impact of Glatiramer Acetate Versus Beta Interferon Therapy Among Patients With Multiple Sclerosis in a Managed Care Population. *J Managed Care Pharm.* 2002; 6:469-76
13. Chastek BJ, Oleen-Burkey M, Lopwz-Bresnahan MV. Medical chart validation for identifying multiple sclerosis relapse in healthcare claims. *J Med Econ* 2010; 143:618-625
14. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 2013, 13:128-157
15. Poser CM, Brinar VV. The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: a critical review. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 150-155
16. Menzin J, Caon C, Nichols C, et al. Narrative Review of the Literature on Adherence to Disease- Modifying Therapies Among Patients with Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2013;19 (1-a):S24-S40