

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS E REGIONE LOMBARDIA 2024-2026

PIANI DI LAVORO DEI PROGETTI

Milano, 12 Dicembre 2023

Per corrispondenza

Alessandro Nobili
Responsabile del Dipartimento di Politiche per la Salute
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
Via Mario Negri, 2 - 20156 Milano
Tel. +39-02-39014512
Fax. +39-02-39001916
Email: alessandro.nobili@marionegri.it

Sede Legale
Mario Negri Milano

Via Mario Negri, 2 - 20156 Milano
Tel. +39 02 390141
mnegri@marionegri.it

Centro di Ricerche Cliniche
per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò"
Villa Camozzi

Via G.B. Camozzi, 3 - 24020 Ranica (BG)
Tel. +39 035 45351
villacamozzi@marionegri.it

Centro Anna Maria Astori
Parco Scientifico Tecnologico
Kilometro Rosso

Via Stezzano, 87 - 24126 Bergamo
Tel. +39 035 42131
bergamo@marionegri.it

marionegri.it

PREMESSA

La nuova convenzione tra Regione Lombardia e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS nell'ambito dello sviluppo e implementazione di progetti e metodologie atte a promuovere l'appropriatezza prescrittiva e l'analisi dei percorsi di cura in alcune aree strategiche condivise, va nella direzione di dare continuità al lavoro svolto nel corso di questi anni, con l'inserimento di specifiche attività di formazione rivolte ai diversi erogatori di cure e servizi e di monitoraggio degli esiti e dei percorsi di cura.

Nel corso del precedente triennio, anche in seguito alla pandemia, si sono rallentate alcune attività soprattutto sul piano della formazione e ne sono state avviate altre per l'analisi dell'impatto del COVID-19 e del post-COVID sul Servizio Sanitario Regionale.

A questo proposito all'interno della Convenzione vengono inserite anche le attività di analisi previste dall'accordo "Accesso al Patrimonio informativo regionale tramite DaaS 2.0 - Emergenza Covid-19" (Parere "Commissione Tecnico Scientifica accesso dati Covid-19" (ex DDG n. 4564 del 15.04.2020) della seduta del 21/07/2020) relative al Progetto: "I pazienti COVID-19 in Regione Lombardia: profilo farmaco-epidemiologico e percorsi di cura" (Allegato 1).

L'accesso al patrimonio informativo Welfare di Regione Lombardia avviene coerentemente con i provvedimenti adottati dalla Giunta Regionale in materia di accesso al patrimonio informativo del Welfare lombardo (DGR 4893/2016, DGR 491/2018, DGR 3019/2020).

I referenti dei 4 progetti sono stati coinvolti dalla Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia anche in specifiche iniziative atte a promuovere l'uso razionale dei farmaci, l'appropriatezza prescrittiva e l'uso dei farmaci equivalenti, rivolte al personale sanitario delle diverse ATS e/o ASST di Regione Lombardia.

Inoltre, tutti i risultati delle analisi effettuate a partire dal datawarehouse hanno portato alla pubblicazione, in accordo con i referenti Regionali, di articoli scientifici su riviste internazionali indicizzate e peer-reviewed.

La nuova convenzione in continuità con la precedente contiene progetti che sono stati sviluppati in accordo con l'Unità Organizzativa Osservatorio Epidemiologico Regionale e Flussi Informativi, la l'unità Organizzativa Farmaco e Dispositivi Medici e con i referenti indicati direttamente dalla Direzione Generale Welfare per ciascuna delle diverse aree.

OBIETTIVI GENERALI DELLA CONVENZIONE

- Testare, promuovere e implementare modelli di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, dei percorsi diagnostico-terapeutici e della continuità di cura nei diversi setting oggetto di studio.
- Identificare attraverso l'analisi dei dati amministrativi disponibili nel datawarehouse di Regione Lombardia le criticità terapeutico assistenziali nelle popolazioni oggetto di studio come base per la realizzazione di interventi formativi mirati al miglioramento della pratica prescrittiva promosse insieme alle ATS, ASST, IRCCS e RSA (coinvolte nel progetto)
- Definire e implementare specifici indicatori di esito per misurare e monitorare l'impatto degli interventi formativi sulla prescrizione dei farmaci, sullo stato di salute, sul consumo di risorse e sui volumi di prestazioni nelle diverse popolazioni oggetto di studio.
- Avvio di quattro progetti (vedasi piani di lavoro allegati) nelle seguenti aree:

- popolazioni in età evolutiva,
- popolazione residente a rischio cardiovascolare,
- anziani fragili con multimorbilità e politerapia e prosecuzione delle attività previste nel progetto *“I pazienti covid-19 in Regione Lombardia - Profilo farmaco-epidemiologico e percorsi di cura”* (Allegato A).
- popolazione residente con malattie nefrologiche.

POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO

La popolazione di riferimento è costituita da tutti i soggetti di Regione Lombardia che verranno analizzati e classificati in coorti coerenti con gli obiettivi dei progetti allegati, in base alle prescrizioni farmacologiche e alle prestazioni sanitarie a cui sono stati sottoposti a partire dall’anno 2000.

I soggetti verranno identificati attraverso le diverse tabelle rese disponibili dalla presente convenzione e permetteranno diversi confronti all’interno delle coorti e delle diverse popolazioni stratificate per sesso e fasce di età.

La disponibilità di tutta la popolazione di Regione Lombardia è essenziale per poter svolgere analisi che permettano il confronto dei diversi strati di popolazione e di diverse tempistiche di follow-up in funzione degli obiettivi e outcomes dei progetti allegati.

MODALITÀ OPERATIVE

Da un punto di vista generale, i progetti relativi alle aree sopra indicate saranno sviluppati secondo il seguente schema:

- definizione e analisi descrittiva a livello regionale del contesto farmaco-epidemiologico di riferimento in termini di consumo di farmaci, spesa e utilizzo di risorse sanitarie;
- definizione delle criticità con analisi ad-hoc dei diversi database messi a disposizione da regione;
- pianificazione e realizzazione di specifici interventi formativi concordati con regione;
- verifica dei risultati e proposte di strategie di miglioramento della pratica prescrittiva;
- implementazione dei risultati.

Coerentemente con i bisogni/problemi condivisi con i vari referenti di Regione Lombardia nelle diverse aree progettuali, potranno essere approfondite e sviluppate analisi specifiche volte a valutare eventuali predittori o determinanti di inappropriately prescrittiva e dell’impatto in termini di salute pubblica.

Per poter effettuare analisi di contesto nelle diverse aree progettuali, Regione Lombardia dovrà mettere a disposizione, conformemente ai provvedimenti adottati dalla Giunta Regionale in materia di accesso al patrimonio informativo del Welfare lombardo (DGR 4893/2016, DGR 491/2018, DGR 3019/2020), i dati (vedi sotto) relativi a tutta la popolazione a partire dal 2000, o più tardi se il flusso di dati è stato implementato dopo. Tutte le analisi saranno svolte utilizzando adeguate metodologie epidemiologiche e statistiche che permettano di rispondere ai diversi obiettivi riportati in ciascuno dei quattro progetti oggetto della convenzione. Inoltre, per ognuna delle aree progettuali saranno effettuate analisi *ad-hoc* e definiti indicatori specifici per la determinazione dei consumi farmaceutici, dell’accesso alle prestazioni sanitarie (diagnostica, visite ambulatoriali/specialistiche), degli accessi alla rete dei servizi, al pronto soccorso e dei ricoveri ospedalieri. Questi indicatori

saranno quindi riferiti sia ai soggetti “assistibili” che ai “trattati”. In particolare, gli “assistibili” sono le persone residenti sul territorio della regione, indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto o meno una prescrizione nel corso del periodo monitorato, mentre i “trattati” sono i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione in una ricetta nello stesso periodo in esame. Inoltre coerentemente con gli obiettivi specifici dei singoli progetti le diverse popolazioni saranno stratificate in base al genere (con particolare attenzione alle donne e alle popolazioni fragili), all’età e alla presenza di multimorbilità o polifarmacoterapia. Infine, quando opportuno, saranno utilizzati modelli di analisi multivariata, con l’obiettivo di valutare il grado di associazione delle diverse variabili clinico-epidemiologiche disponibili per la valutazione dei diversi outcomes oggetto di studio.

Il piano operativo di ciascun progetto prevederà in accordo con i referenti di Regione Lombardia:

- una fase di valutazione e identificazione delle popolazioni e delle criticità secondo quanto previsto nei quattro progetti,
- una attività di supporto per la pianificazione e realizzazione di specifici interventi formativi rivolti ai diversi erogatori di cure e assistenza,
- una fase di monitoraggio e verifica dei risultati nei diversi contesti in cui sono stati effettuati gli interventi formativi,
- una fase di presentazione, discussione e pubblicazione dei risultati prodotti nelle diverse aree.

ORGANIZZAZIONE DEGLI INTERVENTI FORMATIVI E PRESENTAZIONE DEI RISULTATI FINALI

Coerentemente con quanto già sperimentato nella precedente Convenzione, nonostante i problemi dovuti alla pandemia che ne ha compromesso in molti casi la realizzazione, l’organizzazione e l’accreditamento degli eventi formativi saranno, dietro specifico mandato di Regione Lombardia, direttamente a carico degli Uffici competenti delle ATS, ASST o strutture Residenziali per anziani (RSA) coinvolte.

L’Istituto Mario Negri IRCCS si occuperà dei contenuti scientifici e della scelta dei relatori, coerentemente con le esigenze locali e l’eventuale coinvolgimento di specifici relatori segnalati dalle ATS, ASST o RSA in cui saranno realizzati i diversi eventi formativi.

Al termine della presente Convenzione i risultati definitivi dei diversi progetti saranno presentati in un incontro pubblico che sarà organizzato presso Regione Lombardia.

BANCHE DATI (BD) NECESSARIE PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO

- anagrafica assistiti
- assistenza medica di base
- riconoscimento del diritto all’esenzione
- assistenza ospedaliera
- assistenza specialistica ambulatoriale e riabilitativa
- emergenza sanitaria e 118

- assistenza farmaceutica e farmacovigilanza
- salute mentale
- assistenza residenziale, semi-residenziale e negli hospice
- assistenza domiciliare
- invalidità civile, disabilità, handicap
- vaccinazioni
- dati sulla mortalità

All'interno della presente convenzione si prevede da parte di Regione Lombardia la fornitura e l'aggiornamento annuale dei dati di tutta la popolazione, nelle modalità previste dai provvedimenti adottati dalla Giunta Regionale in materia di accesso al patrimonio informativo del Welfare lombardo (DGR 4893/2016, DGR 491/2018, DGR 3019/2020). Tutti i dati saranno trattati nel più assoluto rispetto delle normative vigenti per il trattamento di dati, anche di quelli "particolari".

I progetti allegati si svilupperanno nel corso dei tre anni di durata della convenzione e le analisi sui diversi database saranno strettamente dipendenti dalla disponibilità dei dati relativi alle diverse popolazioni in oggetto, che dovranno essere forniti e/o aggiornati dalla Regione Lombardia in tempi e modalità che saranno definiti congiuntamente dai responsabili dell'Istituto Mario Negri e dai referenti di Regione Lombardia e di ARIA SpA.

Se durante la realizzazione del progetto si dovesse ritenere utile/necessario accedere ad ulteriori fonti dati disponibili in Regione Lombardia, o analizzare particolari aree clinico-terapeutiche non previste tra gli obiettivi della presente convenzione o nei progetti allegati, verrà fatta una specifica richiesta ai responsabili del progetto in Regione Lombardia, dettagliando gli obiettivi, i metodi, il tipo di informazioni e le modalità con cui renderle disponibili, nonché i deliverables. Ciò potrebbe comportare una integrazione alla presente convenzione e/o dell'allegato inerente l'accesso al patrimonio informativo Welfare.

SEGUONO I PIANI DI LAVORO DEI QUATTRO PROGETTI EPIFARM E LA CONVENZIONE IN ATTO PER IL PROGETTO COVID

- ✓ **VALUTAZIONE DELL'UTILIZZO DEI FARMACI E DEI PERCORSI DI ASSISTENZA E CURA IN PEDIATRIA**
- ✓ **VALUTAZIONE DEI PERCORSI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI DEI SOGGETTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE**
- ✓ **GESTIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E DELLA CONTINUITA' DI CURA DEL PAZIENTE ANZIANO CON MULTIMORBILITA' E POLITERAPIA E PROSECUZIONE DELLE ATTIVITÀ PREVISTE NEL PROGETTO "I PAZIENTI COVID-19 IN REGIONE LOMBARDIA - PROFILO FARMACO-EPIDEMIOLOGICO E PERCORSI DI CURA" (Allegato A)**
- ✓ **VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DELLE MALATTIE NEFROLOGICHE**

SI ALLEGA INOLTRE IL BUDGET DEI PROGETTI (Allegato B)

PROGETTO 1

VALUTAZIONE DELL'UTILIZZO DEI FARMACI E DEI PERCORSI DI ASSISTENZA E CURA IN PEDIATRIA

Acronimo: EPIFARM PEDIATRIA

Data inizio Progetto: Avvio della convenzione
(a seguito comunicazione avvio dei lavori)

Data fine Progetto: Dopo 3 anni

Riassunto:

Il monitoraggio epidemiologico delle prescrizioni di farmaci rappresenta un indicatore della qualità delle cure. Tale monitoraggio è di particolare rilievo quando applicato alla popolazione pediatrica, che rappresenta una popolazione "orfana" delle necessarie informazioni inerenti all'efficacia e sicurezza dei farmaci.

A partire dalle prescrizioni, ci si propone perciò, di valutare il profilo prescrittivo dei farmaci in età pediatrica, in particolare per quanto riguarda gli antibiotici e i farmaci per patologie croniche (diabete di tipo 1, asma, epilessia, disturbi neuropsichiatrici), e di valutare la distribuzione territoriale e l'andamento temporale della prevalenza di prescrizione dei farmaci. Inoltre, integrando le prescrizioni farmaceutiche con i dati raccolti nelle banche dati dei ricoveri ospedalieri, del Pronto Soccorso e dell'assistenza specialistica, verrà elaborato un modello per monitorare i percorsi diagnostici assistenziali, con particolare focus sulle età di passaggio (bambino-adolescente e adolescente-adulto).

Verrà effettuato un confronto tra i risultati ottenuti e le pratiche suggerite dalle linee guida internazionali per un'analisi dell'appropriatezza prescrittiva.

Sulla base dei risultati ottenuti potranno essere pianificati interventi appropriati (p.es. stesura di protocolli condivisi dai medici, corsi di aggiornamento e formazione, modelli organizzativi e gestionali) per implementare l'uso razionale dei farmaci in età pediatrica e in generale la terapia e la presa in carico dei bambini e degli adolescenti.

Parole chiave:

epidemiologia del farmaco, prescrizioni, antibiotici, diabete, disturbi neuropsichiatrici, pediatria.

Coordinatori del Progetto:

ISTITUTO MARIO NEGRI IRCCS

Nome e qualifica:	Dr. Antonio Clavenna
Indirizzo:	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS Via Mario Negri, 2 - 20156 MILANO
Telefono	02/39014559
e-mail	<i>antonio.clavenna@marionegri.it</i>
Mail pec (Laboratorio)	<i>mother_child@pec.marionegri.it</i>

DG Welfare

Ida Fortino, Giuseppe Monaco

U.O. e Struttura
Nome e qualifica:
Indirizzo:
Telefono
e-mail

Altri Collaboratori:

Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Rita Campi	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail	02/39014554	<i>rita.campi@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Chiara Pandolfini	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail	02/39014245	<i>chiara.pandolfini@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr. Giovanni Nattino	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail	035/4535352	<i>giovanni.nattino@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Massimo Vitali	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail	02/39014422	<i>massimo.vitali@marionegri.it</i>

1) OBIETTIVI

Integrare i dati di consumo farmaceutico con quelli dei database delle ospedalizzazioni, degli accessi in Pronto Soccorso e della specialistica ambulatoriale, per offrire un contributo alla comprensione dell'utilizzo dei farmaci e dei percorsi di cura in popolazioni pediatriche.

In particolare, si procederà a:

- Valutare il profilo prescrittivo dei farmaci in età pediatrica, in particolare per quanto riguarda i farmaci di nuova commercializzazione per il trattamento delle patologie croniche (p.es. antidiabetici, antiasmatici, psicofarmaci, antiepilettici).
- Valutare la distribuzione territoriale e l'andamento temporale della prevalenza di prescrizione dei farmaci.
- Valutare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici da parte dei medici delle cure primarie e delle strutture di Pronto Soccorso, applicando modelli già utilizzati in precedenza, per verificare eventuali modifiche nel tempo dei profili precedentemente descritti.
- Valutare le differenze territoriali e temporali nei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali dei bambini e adolescenti con patologia cronica (con particolare riferimento a diabete di tipo 1, asma, epilessia, disturbi neuropsichiatrici).
- Valutare l'aderenza alla terapia e i percorsi terapeutici e assistenziali negli adolescenti con le patologie croniche sopra identificate nel passaggio tra età (pediatrica-adolescenza; adolescenza-età adulta), al fine di identificare eventuali criticità.
- Valutare i percorsi di assistenza e cura della mamma e del bambino nel periodo pre-, peri- e post-natale.
- Valutare le caratteristiche e i percorsi di cura dei soggetti con accessi ripetuti in Pronto Soccorso e con ospedalizzazioni ripetute.
- Valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza alle linee guida internazionali.

2) RAZIONALE DEL PROGETTO E RISULTATI ATTESI

Il monitoraggio della prescrizione farmacologica ("*drug utilization*") può rappresentare uno degli indicatori della qualità delle cure. La descrizione e l'analisi del profilo prescrittivo dei farmaci consente infatti di valutare il grado di razionalità di una terapia farmacologica. Affinché un uso sia razionale il farmaco deve essere: efficace, sicuro, di formulazione qualitativamente adeguata, prescritto per l'indicazione appropriata e a un corretto dosaggio, disponibile al bisogno e a un costo sostenibile. In questo contesto la prescrizione farmacologica può costituire un indicatore utile per l'elaborazione di interventi-strategie in ambito di Salute Pubblica. Affinché questo si possa realizzare è però necessario che la qualità e la quantità dei dati raccolti siano epidemiologicamente rappresentativi in termini temporali, di realtà geografiche (locali-regionali) e/o di problemi clinico-terapeutici.

L'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica presenta particolari ed esclusive caratteristiche: la maggioranza delle prescrizioni è fatta in ambito extraospedaliero; l'efficacia clinica e la sicurezza d'uso in questa popolazione di pazienti sono poco documentate in quanto, sia per motivazioni etiche che per le caratteristiche (sintomatiche ed autolimitanti) della maggioranza delle malattie, gli studi clinici controllati che coinvolgono bambini sono in numero limitato.

Studi internazionali e nazionali hanno osservato differenze inter e intra-nazioni nel profilo prescrittivo dei farmaci in età pediatrica.

Nell'ambito delle convenzioni precedentemente attivate, il Laboratorio per la Salute Materno Infantile (ora Laboratorio di Epidemiologia dell'Età Evolutiva) dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS ha contribuito a documentare l'esistenza di differenze intraregionali quantitative e qualitative, a livello di ASL/ATS e di distretto, nella prescrizione dei farmaci. Questo è risultato particolarmente evidente per gli antibiotici, classe di farmaci più frequentemente prescritta ai bambini e adolescenti, per cui è stata osservata una correlazione tra maggiore prevalenza di prescrizione e maggior ricorso a farmaci di seconda scelta da riservare a situazioni particolari (cefalosporine, macrolidi). La prescrizione degli antibiotici è risultata maggiormente appropriata in contesti territoriali dove erano stati in passato attivati percorsi formativi tra pari sulla terapia delle infezioni pediatriche. Questa maggiore appropriatezza si è mantenuta anche a distanza di tempo dalla formazione.

Inoltre, gli studi sui percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali dei bambini con asma, epilessia e disturbi neuropsichiatrici hanno evidenziato possibili differenze nella presa in carico.

Per esempio, nel caso dell'epilessia 9 bambini su 10 che iniziano una terapia sono monitorati da uno specialista in neurologia/neuropsichiatria infantile mentre, al contrario, nel caso dell'asma il monitoraggio clinico e/o strumentale (spirometria) in ambito specialistico viene effettuato solo in 4 nuovi casi di asma su 10, con ampie differenze territoriali e una non aderenza rispetto a quanto indicato nelle linee guida.

Le analisi sull'epidemiologia dei disturbi dello spettro autistico nei bambini (condotte a partire dai dati amministrativi) hanno documentato un incremento dell'incidenza e un anticipo dell'età della diagnosi, ma in un numero non trascurabile di casi la diagnosi non è effettuata in età prescolare.

Per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici, l'analisi dei dati riguardanti il periodo 2016-2021 evidenzia un aumento nel corso del periodo pandemico (e in particolare nel 2021) delle prescrizioni di psicofarmaci e degli accessi in Pronto Soccorso per disturbi mentali, che riguarda esclusivamente le ragazze adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Questo dato, coerente con quanto osservato in altre nazioni, evidenzia come le misure adottate per il contenimento della pandemia potrebbero avere avuto un impatto negativo sul benessere psicologico degli adolescenti, in particolare delle ragazze, e necessita di essere monitorato nel tempo.

Pertanto, in continuità con le precedenti attività di ricerca, intendiamo proseguire l'analisi della prescrizione di psicofarmaci, degli accessi ai servizi di neuropsichiatria e al Pronto Soccorso e dei ricoveri ospedalieri per disturbi psichiatrici, allo scopo di valutare la persistenza nel tempo di quanto osservato nel corso della pandemia COVID-19 sul benessere psicologico delle adolescenti.

Inoltre, sempre in continuità con le precedenti attività e considerata l'attenzione posta a livello nazionale e internazionale alla prescrizione razionale degli antibiotici e al fenomeno dell'antibioticoresistenza, ci si propone di proseguire nel periodo di osservazione 2022-2024 l'analisi delle prescrizioni di antibiotici da parte dei medici delle cure primarie (PLS e MMG) e delle strutture di Pronto Soccorso, applicando modelli di valutazione della qualità prescrittiva precedentemente sviluppati. Questo consentirà di valutare eventuali modifiche nel tempo e nei diversi contesti geografici del profilo prescrittivo (quantitativo e qualitativo) e di identificare setting in cui attuare eventuali interventi educativo-formativi. In particolare, sarà possibile valutare l'eventuale impatto della pubblicazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco del "Manuale antibiotici AWaRe" e delle schede sulle infezioni comunitarie più frequenti nel bambino nel modificare la pratica

prescrittiva e consentirà di valutare la ricaduta della carenza di amoxicillina che si è verificata nel corso del 2023.

Si prevede di proseguire la valutazione del profilo prescrittivo dei farmaci per le più frequenti patologie croniche in età pediatrica (diabete di tipo 1, asma, epilessia) e più in generale dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali dei pazienti con queste patologie, con particolare riguardo al passaggio tra età (*transition*): età pediatrica-adolescenza e adolescenza-età adulta, che costituiscono momenti critici per il paziente, i suoi familiari e gli operatori sanitari, con un maggior rischio di drop-out dal percorso di assistenza e cura, e di peggioramento/mancato controllo della malattia.

Infine, ci si propone di valutare i percorsi di assistenza e cura (prescrizioni di farmaci, visite specialistiche, esami diagnostici, vaccinazioni, ricoveri ospedalieri) della mamma e del bambino nel periodo pre- e post-natale.

L'analisi epidemiologica della prescrizione dei farmaci e dei percorsi di diagnosi, assistenza e terapia appare fondamentale come momento propedeutico per l'elaborazione di percorsi e modelli organizzativi e assistenziali comuni e condivisi tra figure diverse (pediatri, medici di medicina generale, specialisti), per l'elaborazione di attività educativo-formative volte a promuovere un maggior impiego razionale dei medicinali (e più in generale delle risorse) da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, e per l'organizzazione di interventi di Salute Pubblica che diano risposte adeguate ai bisogni finora inevasi e consentano un utilizzo più efficiente delle risorse umane ed economiche.

- ***Quali bisogni vengono affrontati?***

- La disponibilità di macroindicatori epidemiologici per evidenziare le problematiche correlate all'uso appropriato dei farmaci (appropriatezza prescrittiva).
- La disponibilità di un sistema di mappatura del consumo di farmaci, stratificato per medico, comune, categoria terapeutica, principio attivo.
- La disponibilità di un sistema di mappatura dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali, stratificato per patologia e contesto territoriale (ATS).

- ***Quali sono gli aspetti innovativi?***

- Integrazione tra analisi di prescrizioni e realizzazione di interventi mirati di miglioramento e razionalizzazione delle prescrizioni e del corretto uso dei farmaci.
- Elaborazione dei modelli per l'identificazione dei pazienti con alcune patologie croniche indici, così da poter stimare la prevalenza di malattia, valutarne la distribuzione territoriale, l'andamento temporale e monitorare i percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali.
- Integrazione tra differenti banche dati amministrative al fine di monitorare i percorsi di assistenza e cura della mamma e del bambino nel periodo pre- e post-natale.

- ***Quali i risultati attesi (in generale), in termini di nuovi servizi, conoscenze, informazioni?***

- Realizzazione di mappe territoriali dei pattern prescrittivi e di consumo di risorse sanitarie.
- Confronto tra medici e tra aree territoriali dei pattern prescrittivi e di consumo di risorse sanitarie.

- Confronto tra aree territoriali dei percorsi di assistenza e cura delle principali patologie croniche in età pediatrica.
- Identificazione dei setting che discostano significativamente dalla media.
- Identificazione di aree di bisogni inascoltati nei percorsi di assistenza e cura della mamma e del bambino nel periodo pre- e post-natale.
- Messa a punto di interventi *ad-hoc* per migliorare le aree critiche.
- **Quale può essere l'impatto del progetto e le applicazioni potenziali?**
 - Verifica e razionalizzazione delle pratiche prescrittive.
 - Implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali dei bambini e adolescenti con patologia cronica, in particolare per quanto riguarda il passaggio tra età pediatrica e adolescenziale e tra età adolescenziale ed età adulta.
 - Implementazione dei percorsi di assistenza e cura della mamma e del bambino prima e dopo la nascita.
 - Disponibilità di macroindicatori per pianificare e programmare interventi sanitari nell'area farmaci e appropriatezza prescrittivi.

3) METODOLOGIA

3.1 Fonte dei dati

La fonte dei dati sarà costituita dai database delle prescrizioni farmaceutiche, delle ospedalizzazioni e della specialistica e dell'anagrafica della Regione Lombardia messi a disposizione dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS da Regione Lombardia a partire dal 2000, secondo quanto indicato nel documento di convenzione e con le procedure di accesso ai dati già sperimentate con Lombardia Informatica. Tutti i database saranno collegati attraverso una chiave univoca che permetterà di identificare in maniera anonima gli assistibili e i flussi ad essi correlati.

Il progetto si svilupperà nel corso di tre anni di convenzione e tutte le analisi saranno strettamente dipendenti dalla disponibilità dei dati messi a disposizione da Lombardia Informatica in accordo con Regione Lombardia, nelle modalità e nei modi che saranno concordati tra le parti.

3.2 Popolazione di riferimento

La popolazione di riferimento è costituita da tutti i soggetti residenti in Regione Lombardia di età <18 anni (età pediatrica) e 18-25 anni (giovani adulti). L'estensione ai giovani adulti consente il monitoraggio delle prescrizioni di farmaci per patologie croniche al passaggio all'età adulta.

Donne con almeno 1 parto nel periodo in esame identificate attraverso il CEDAP e le schede di dimissione ospedaliera.

I soggetti verranno identificati attraverso i database resi disponibili, con particolare riguardo alle prescrizioni farmaceutiche, agli accessi in Pronto Soccorso, ai ricoveri ospedalieri e alle prestazioni specialistiche ambulatoriali. Le caratteristiche dei pazienti, necessarie a descriverne il profilo e gli eventi clinici saranno valutati attraverso l'anagrafica e i database sopra elencati.

3.3 Analisi e valutazioni specifiche

La valutazione del profilo prescrittivo sarà basata sui dati derivanti dalle ricette spedite in farmacia, integrati con i dati anagrafici relativi agli abitanti, ai medici e alle farmacie, ai dati territoriali ISTAT e alle informazioni relative alle singole specialità medicinali. L'analisi verrà condotta utilizzando le ricette prescritte dai Medici di Medicina Generale e dai Pediatri di Libera Scelta, presentate alle farmacie territoriali delle ATS della Regione Lombardia.

La valutazione dei consumi farmaceutici sarà effettuata utilizzando principalmente il numero di confezioni vendute (pezzi) e la spesa lorda totale.

I consumi e gli indicatori sono riferiti sia agli abitanti (assistibili) che ai trattati, indicando con "abitanti" le persone residenti nell'area geografica analizzata, indipendentemente che abbiano ricevuto o meno una prescrizione nel corso dell'anno, e con "trattati" gli abitanti che hanno acquistato almeno un farmaco prescritto da una ricetta nel periodo in esame.

Il tasso di prevalenza della prescrizione, espresso come numero di assistiti/100 assistibili, sarà utilizzato come indicatore dell'esposizione ai farmaci.

Verrà analizzata la distribuzione territoriale e l'andamento temporale della prevalenza di prescrizione.

Un'analisi ad hoc riguarderà la prescrizione di farmaci antibiotici (gruppo J01 della classificazione Anatomico-Terapeutico-Chimica, ATC), antidiabetici (A10), antiasmatici (R03), antiepilettici (N03) e psicofarmaci (N05, N06). Sulla base di criteri precedentemente utilizzati e validati saranno elaborati e applicati modelli per identificare una coorte di soggetti con le patologie in oggetto.

Sarà effettuata una stima della prevalenza di patologia nella popolazione pediatrica e un'analisi della distribuzione territoriale.

Il profilo prescrittivo dei farmaci verrà confrontato con quanto suggerito dalle linee guida nazionali e internazionali per una valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

Per la valutazione del profilo qualitativo della prescrizione degli antibiotici da parte dei medici delle cure primarie e dei medici di Pronto Soccorso verranno adottati i criteri impiegati in studi precedenti (Piovani D, et al. BMJ Paediatr Open. 2017;1(1): e000169; Messina F, et al. BMJ Paediatr Open. 2019;3(1): e000546).

I dati di prescrizione saranno integrati con quelli di altre banche dati (p.es. Schede di dimissione ospedaliera, specialistica, flusso Pronto Soccorso) per ricostruire i percorsi clinici-assistenziali e stimare il tasso di ospedalizzazione. L'integrazione dei dati (prescrizioni di farmaci, ricoveri ospedalieri, accesso in Pronto Soccorso, assistenza specialistica) consentirà anche di monitorare la sicurezza e la tollerabilità delle terapie farmacologiche e di stimare il consumo di risorse sanitarie e i costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

A questo riguardo, oltre agli indicatori riguardanti l'esposizione a- e il consumo di- farmaci, saranno stimati i seguenti indicatori epidemiologici:

- tasso di ospedalizzazione, espresso come numero di soggetti con almeno un ricovero ospedaliero/100 assistibili
- tasso di accesso in Pronto Soccorso, espresso come numero di soggetti con almeno un accesso in PS/100 assistibili
- prevalenza di visite specialistiche, espresso come numero di soggetti con almeno una visita specialistica/100 assistibili.

In particolare, alcune coorti di soggetti saranno identificate e monitorate per valutare la terapia farmacologica, l'assistenza specialistica, i ricoveri ospedalieri e gli accessi in Pronto Soccorso in occasione del passaggio da età pediatrica a età adolescenziale (periodo di osservazione: dal compimento del 12 anno al compimento del 16 anno) e dall'età adolescenziale all'età adulta (dal compimento del 16 anno al compimento del 21 anno).

Essendo l'adolescenza un periodo della crescita particolarmente critico, scopo delle analisi effettuate sarà anche quello di valutare l'impatto delle patologie croniche, e dei percorsi di assistenza e terapia, su alcuni indicatori di salute. A tale scopo, appare rilevante la possibilità di integrare i dati più strettamente sanitari (prescrizione di farmaci, ricoveri ospedalieri, assistenza specialistica, accessi in Pronto Soccorso) con le informazioni provenienti da altre banche dati (certificato di assistenza al parto, dipendenze, infortuni stradali, disabilità, mortalità).

Per quanto riguarda i percorsi della mamma e del bambino nel periodo pre-, peri- e postnatale, verranno analizzate le prestazioni erogate (farmaci, visite specialistiche, esami diagnostici, accessi in pronto soccorso, ospedalizzazioni, vaccinazioni) a una coorte di nuovi nati dalla nascita fino al compimento del terzo anno di vita. Attraverso l'integrazione con i dati contenuti nel CEDAP sarà possibile valutare l'impatto sui percorsi terapeutici e assistenziali del bambino e sul suo utilizzo di risorse sanitarie, di possibili determinanti quali età gestazionale, peso alla nascita, tipo di parto, e caratteristiche materne (p.es. socio demografiche, assunzione di terapie farmacologiche, ricoveri). Scopo delle analisi sarà anche di valutare l'eventuale impatto del livello di utilizzo delle risorse sanitarie da parte della mamma sull'utilizzo di risorse da parte del bambino.

Interventi di formazione e informazione

Sulla base delle analisi dei percorsi diagnostici-terapeutici-assistenziali e dei percorsi di assistenza e cura della mamma e del bambino verranno identificate eventuali criticità e aree di in appropriatezza.

Al fine di implementare l'appropriatezza dei percorsi verranno proposti interventi formativi (da organizzarsi con modalità identiche a quanto riportato in premessa), in cui saranno presentati e discussi i risultati delle analisi e le evidenze scientifiche disponibili.

Nell'organizzazione di questi incontri formativi, d'accordo con le ATS e/o ASST coinvolte, sarà da preferirsi se possibile l'approccio della valutazione e discussione tra pari dei dati raccolti nel corso del progetto e del confronto con gli altri contesti regionali e con le raccomandazioni dei protocolli e delle linee guida.

Considerando le tempistiche del progetto, si prevede di dare priorità a un intervento pilota da realizzarsi in un setting territoriale e per una patologia identificati come particolarmente critici. Si prevede di monitorare la ricaduta a breve di questo intervento formativo pilota attraverso l'analisi di alcuni indicatori di esito dei percorsi.

Sarà, inoltre, valutata la possibilità di proporre a livello regionale o locale, qualora le analisi ne evidenziassero la necessità, la realizzazione e/o la revisione di protocolli e modelli organizzativi-gestionali, con il coinvolgimento di differenti figure (pediatra di libera scelta, medico di medicina generale, specialista).

Tabella A.1: Descrizione delle attività (vedi sezioni 1, 2 e 3)

Percorsi diagnostici-terapeutici assistenziali dei bambini e adolescenti con patologia cronica (diabete, asma, epilessia, disturbi neuropsichiatrici)	
Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	24 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Output analisi dati intermedi 2. Report sui risultati descrittivi 3. Report sui principali indicatori di outcome
Appropriatezza prescrittiva degli antibiotici	
Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	12 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Output analisi dati intermedi 2. Report sui risultati descrittivi 3. Report sui principali indicatori di outcome
Percorsi di assistenza e cura della mamma e del bambino	
Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	12 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Output analisi dati 2. Report sui risultati descrittivi 3. Report sui principali indicatori di outcome
Interventi formativi	
Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	12 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Organizzazione e contenuti tematici dei diversi interventi formativi 2. Questionari di valutazione qualità dell'offerta formativa 3. Impatto dell'intervento formativo pilota su indicatori specifici dell'appropriatezza prescrittiva e del percorso di assistenza e cura

Tabella A.2: Lista delle riunioni del progetto

Riunioni	Obiettivi	Data
1	Inizio progetto	tempo 0

2	Aggiornamento/Integrazione banche dati	Mese 1
3	Piano delle analisi per identificazione delle criticità e descrizione delle popolazioni in studio	Mese 2
4	Verifica e discussione delle criticità identificate	Mese 24
5	Pianificazione interventi di formazione	Mese 24
6	Valutazione esito interventi di formazione	Mese 34
7	Verifica e monitoraggio stato avanzamento del progetto e presentazione risultati preliminari (analisi ad-interim)	Mesi 12-18-24-30
8	Presentazione risultati definitivi	Mese 36

4) DELIVERABLES

- Protocolli per le diverse analisi sul database della Regione Lombardia.
- Report dei risultati delle analisi.
- Relazione annuale sullo stato di avanzamento del progetto.
- Materiale per incontri di formazione con operatori sanitari.
- Proposta di modelli organizzativi e percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali.

5) PROPRIETA' DEI DATI

La proprietà dei flussi informativi costituenti il datawarehouse socio-sanitario e i relativi dati messi a disposizione per le analisi e le attività progettuali è di Regione Lombardia. La proprietà intellettuale degli studi e dei prodotti sviluppati nell'ambito dei progetti finanziati è invece attribuita congiuntamente a entrambe le Parti interessate. Regione Lombardia si riserva comunque il diritto di utilizzare e promuovere la diffusione dei risultati delle analisi effettuate con i contributi regionali.

6) PIANO PER L'USO E LA DIFFUSIONE DEI RISULTATI

Tutte le analisi dei dati prodotte nelle diverse fasi costituenti i progetti dovranno essere di natura aggregata e/o anonimizzata al fine di escludere qualsivoglia rischio di re-identificazione, in ossequio a quanto previsto dalla normativa europea e nazionale in materia di protezione dei dati personali. Come tali, le analisi potranno essere utilizzate per pubblicazioni su riviste scientifiche, nazionali ed internazionali, ovvero essere utilizzate per la presentazione a congressi, seminari e convegni, salva comunque la necessità di un previo accordo tra le Parti. Inoltre, le medesime analisi dei dati potranno essere presentate e discusse in occasione di incontri di formazione con gli operatori sanitari. In tutti i contesti citati, sarà evidenziato il ruolo della Regione Lombardia. Qualsiasi utilizzo o divulgazione delle analisi dei dati e dei risultati che emergeranno dalle attività effettuate all'interno della presente convenzione dovranno comunque essere concordati tra le Parti e soggetti all'approvazione di Regione Lombardia.

7) ASPETTI ETICI

Il trattamento dei dati personali avverrà in conformità al "Codice in materia di protezione dei dati personali" (D.lgs. 196/2003) come novellato dal D.lgs. 101/2008 di adeguamento della normativa

nazionale al regolamento europeo sulla privacy (Reg. UE n. 679/2016). I dati relativi ai medici verranno elaborati in condizioni tali da non permettere l'identificazione dei singoli medici coinvolti.

PARTE AMMINISTRATIVA

(vedi Allegato 2)

PROGETTO 2

VALUTAZIONE DEI PERCORSI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI DEI SOGGETTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Acronimo: EPIFARM CARDIOVASCOLARE **Data inizio Progetto:** Avvio della convenzione
(a seguito comunicazione avvio dei lavori)
Data fine Progetto: Dopo 3 anni

Riassunto:

Questa proposta è il risultato di un lavoro condiviso tra i referenti regionali della Rete Ematologica Lombarda (REL), i Referenti regionali per i nuovi farmaci antidiabetici e ipocolesterolemizzanti e il Laboratorio di Prevenzione Cardiovascolare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, di Milano.

La proposta si inserisce nelle attività di valutazione e promozione dell'appropriatezza prescrittiva, della gestione della continuità di cura tra ospedale e territorio e del controllo e governo della spesa sanitaria relativa alla popolazione di pazienti a rischio cardiovascolare residenti in Regione Lombardia.

Lo scopo, a partire dall'integrazione dei dati disponibili nei diversi database messi a disposizione da Regione Lombardia (prescrizioni farmacologiche, ricoveri e prestazioni della specialistica ambulatoriale), è quello di sviluppare e implementare indicatori e modelli di analisi per lo studio dell'appropriatezza prescrittiva, dei determinanti epidemiologici e clinici, dei percorsi di cura-assistenza dei soggetti a rischio cardiovascolare con particolare attenzione ai pazienti in Terapia Anticoagulante Orale (TAO), ai soggetti diabetici e ai soggetti ipercolesterolemici. Il progetto prevede inoltre lo sviluppo di modelli predittivi per identificare nella popolazione a rischio cardiovascolare i soggetti più esposti al rischio di ospedalizzazioni ripetute.

Per quanto riguarda i pazienti in TAO la proposta ha come riferimento il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) elaborata nell'ambito della Rete Ematologica Lombarda (REL), dalla Commissione di lavoro "Emostasi Trombosi Piastrinopenie".

Parole chiave:

terapia anticoagulante orale, nuovi antidiabetici, inibitori PCSK9, appropriatezza prescrittiva, rischi di ospedalizzazioni ripetute, formazione, percorso-diagnostico terapeutico, continuità assistenziale

Coordinatori del Progetto:

<u>ISTITUTO MARIO NEGRI IRCCS</u>	
Nome e qualifica:	Dr.ssa Marta Baviera
Indirizzo:	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS Via Mario Negri, 2 - 20156 MILANO
Telefono	02/39014481-4633
e-mail	<i>marta.baviera@marionegri.it</i>
Fax:	02/39014588
 <u>DG WELFARE REGIONE</u>	
Olivia Leoni, Ida Fortino, Giuseppe Monaco	
 U.O. e Struttura	
Nome e qualifica:	
Indirizzo:	

Altri Collaboratori:

Nome, U.O., Struttura: Telefono, e-mail	Dr.ssa Luisa Ojeda 02/39014623	Istituto Mario Negri IRCCS <i>luisa.ojeda@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura: Telefono, e-mail	Dr.ssa Andreana Foresta 02/39014630	Istituto Mario Negri IRCCS <i>andreana.foresta@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura: Telefono, e-mail	Dr.ssa Ginevra Torrigiani 02/39014629	Istituto Mario Negri IRCCS <i>ginevra.torrigiani@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura: Telefono, e-mail	Igor Monti 02/39014602	Istituto Mario Negri IRCCS <i>igor.monti@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura: Telefono, e-mail	Angela Palumbo 02/39014489	Istituto Mario Negri IRCCS <i>angela.palumbo@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura: Telefono, e-mail	Massimo Vitali 02/39014422	Istituto Mario Negri IRCCS <i>massimo.vitali@marionegri.it</i>

1) OBIETTIVI

La proposta si inserisce nelle attività di valutazione e promozione dell'appropriatezza prescrittiva, della gestione della continuità di cura tra ospedale e territorio e del controllo e governo della spesa sanitaria relativa alla popolazione di pazienti a rischio cardiovascolare (CV) residenti in Regione Lombardia.

In continuità con la precedente convenzione, a partire dall'integrazione dei dati disponibili nei diversi database messi a disposizione da Regione Lombardia (anagrafica, prescrizioni farmaceutiche, ricoveri e prestazioni della specialistica ambulatoriale), lo scopo è quello di sviluppare e implementare indicatori e modelli di analisi per lo studio dell'appropriatezza prescrittiva, dei determinanti epidemiologici e clinici, dei percorsi di cura-assistenza dei soggetti a rischio CV con particolare attenzione ai pazienti in TAO, in trattamento per il controllo del diabete, e con farmaci ipocolesterolemizzanti, con focus particolare sulle classi di farmaci più recentemente immesse in commercio.

Le analisi avranno anche l'obiettivo di valutare la trasferibilità dei dati dagli studi clinici randomizzati (RCT) alla reale pratica clinica (*real-world evidence-RWE*) in ampie popolazioni di soggetti non selezionati.

Il progetto finalizzato a valutare nel tempo l'efficacia e la sicurezza dei diversi trattamenti oggetto della presente convenzione si articolerà sui seguenti aspetti:

- 1) Si intende continuare la sorveglianza della TAO, con particolare attenzione all'uso degli anticoagulanti ad azione diretta (DOAC) nei pazienti con coronaropatia (CAD) e arteriopatia periferica (PAD) valutando il rischio di eventi CV e sui sanguinamenti maggiori in confronto ad altre terapie antitrombotiche.
 - Nello specifico si valuterà:
 - ✓ l'incidenza di ospedalizzazioni per cause CV
 - ✓ l'incidenza di ospedalizzazioni per sanguinamenti maggiori
 - ✓ l'incidenza di mortalità
 - ✓ l'andamento prescrittivo dei DOAC da parte dei medici di medicina generale (MMG) che con la Nota 97 possono prescrivere questa classe di OAC, non più di sola pertinenza prescrittiva degli specialisti. Il pattern prescrittivo sarà descritto nei diversi setting anche in relazione alle caratteristiche dei pazienti (età, sesso, pregresse patologie, etc.).
- 2) Si intende continuare con le analisi precedentemente condotte all'interno del progetto EPIFARM, in particolare sugli SGLT-2i (glifozine), che in linea con i risultati degli RCT, hanno confermato l'associazione positiva di questa classe di farmaci sugli eventi CV e renali nei pazienti diabetici.
 - Nello specifico si valuterà:
 - ✓ l'incidenza di infarto del miocardio e di ictus (ischemico ed emorragico) in sottopopolazioni di pazienti diabetici (es. per età, sesso, presenza di complicanze renali, durata di diabete, etc.), per i quali gli RCT hanno riportato un effetto neutro degli SGLT-2i su questi eventi mentre da studi di RWE si è osservata un'associazione positiva. Questi eventi saranno valutati anche in base al tipo di principio attivo appartenente alla classe degli SGLT-2i
 - ✓ l'incidenza di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e complicanze renali nei soggetti scompensati non diabetici

- ✓ l'andamento prescrittivo delle due classi di antidiabetici più recenti, SGLT-2i e dei GLP-1 RA (analoghi del glucagone), nei pazienti diabetici in carico ai MMG, che sulla base della Nota 100 AIFA possono prescrivere queste classi di farmaci non più di sola pertinenza prescrittiva degli specialisti. Il pattern prescrittivo sarà descritto anche in relazione alle caratteristiche dei pazienti (età, sesso, pregresse patologie, etc..) nei diversi setting prescrittivi.

La sicurezza, per le classi di farmaci sopra menzionati, sarà valutata sulla base delle ospedalizzazioni per le cause riportate negli RCT e anche in relazione ad altri eventi avversi segnalati in altri di popolazione.

Inoltre, sempre nella popolazione diabetica, si valuterà:

- ✓ in relazione ai nuovi trattamenti per la gestione delle complicanze del diabete, l'associazione tra l'uso del finerenone, e l'incidenza di eventi CV maggiori e complicanze renali (insufficienza renale, dialisi/trapianto), nei pazienti diabetici con malattia renale cronica-CKD;
- ✓ il rischio di ospedalizzazioni per cause CV e di mortalità in popolazioni di soggetti anziani (fragili) esposti a trattamenti farmacologici non appropriati, con focus particolare sui PPI (inibitori della pompa protonica), tra i farmaci gastroprotettori più frequentemente prescritti. Verrà, inoltre utilizzato un algoritmo per valutare l'appropriatezza prescrittiva sviluppato utilizzando il database amministrativo.

- 3) Si valuterà l'utilizzo, il pattern prescrittivo di PCSK9, in pazienti ad alto rischio CV già in terapia con statine. È necessario un attento monitoraggio dell'uso di questi nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti nella reale pratica clinica sia in termini di appropriatezza prescrittiva sia in termini di efficacia e di sicurezza.

2) RAZIONALE DEL PROGETTO

Le malattie CV rappresentano a tutt'oggi la principale causa di morbi-mortalità in Italia e nel mondo, circa la metà dei soggetti ne è affetto nell'arco della propria vita. La loro rilevanza è dovuta anche alla presenza di un carico gestionale, assistenziale ed economico molto elevato.

Le malattie CV sono inoltre caratterizzate da una forte componente di complessità-cronicità largamente coincidente con l'età anziana e concentra la maggior parte di pazienti più a rischio di ospedalizzazioni evitabili.

Il diabete e l'invecchiamento della popolazione sono tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattie CV con conseguenze in termini di aumentato consumo di farmaci e ospedalizzazioni spesso inappropriati e quindi non necessariamente associati ad un miglioramento delle cure.

In particolare il progetto riguarderà la sorveglianza farmaco-epidemiologica delle seguenti classi di farmaci e di popolazioni:

1) *Pazienti in terapia con TAO*

Gli anticoagulanti orali (OAC) ad azione diretta o DOAC, rappresentano un'alternativa agli antagonisti della vitamina K (VKA), per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

L'utilizzo dei DOAC negli ultimi anni è aumentato sempre più, sia per una gestione più semplice dei pazienti rispetto al trattamento con VKA, sia perché hanno dimostrato una efficacia paragonabile ai VKA sulla riduzione del rischio di eventi clinici e di minor rischio di sanguinamento.

I risultati dello studio COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*), condotto nei pazienti con coronaropatia (CAD) e/o arteriopatia periferica (PAD), hanno dimostrato che la combinazione di rivaroxaban (DOAC) e aspirina, rispetto alla sola aspirina, ha ridotto gli eventi CV maggiori (infarto del miocardio, ictus e morte cardiovascolare) del 28%, gli eventi avversi agli arti inferiori (ischemia acuta, ischemia cronica e amputazioni) del 46% e la combinazione di questi del 31% e la mortalità per qualsiasi causa del 17% (Anand et al, Lancet 2018).

Una sotto-analisi dello studio COMPASS, condotta sui pazienti con sola PAD, ha evidenziato un rischio più elevato di ricoveri per qualsiasi causa, amputazioni e morte dopo un primo evento agli arti inferiori (MALE: ischemia acuta e cronica agli arti inferiori e amputazioni) rispetto ai pazienti con PAD che non avevano avuto ancora un evento MALE. Lo studio ha inoltre dimostrato che, in tutta la popolazione con PAD, il trattamento con rivaroxaban e aspirina, rispetto alla sola aspirina, ha ridotto l'incidenza di MALE del 43%, di amputazioni del 58%, di interventi vascolari del 24% e di eventi vascolari periferici del 24% (Anand et al, JACC 2018).

Occorre inoltre indagare l'andamento prescrittivo dei DOAC, in relazione alle caratteristiche dei pazienti e al setting prescrittivo. Infatti con la Nota 97 questi farmaci non sono più di sola pertinenza prescrittiva degli specialisti.

2) Soggetti in terapia per il trattamento del diabete

SGLT-2i e GLP-1RA

I risultati di diversi RCT (*DAPA-HF*, *EMPEROR*, *CREDENCE*, *DAPA-CKD* e *EMPA-KIDNEY*) hanno dimostrato l'effetto protettivo degli SGLT-2i sul rischio di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, sulla progressione del danno renale e sulla mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco. L'effetto è stato osservato sia nei pazienti diabetici sia in quelli non diabetici, in prevenzione primaria e secondaria. L'uso di SGLT-2i è risultato, invece, neutro sul rischio di infarto e ictus, laddove i GLP-1 RA hanno dimostrato ridurre significativamente gli eventi CV su base ischemica.

Tuttavia, meta-analisi, recentemente pubblicate (*European Journal of Clinical Pharmacology* 2022; 78:1205–1216; *Scientific Reports* 2021; 11:15364) è stata riportata negli studi di RWE un'associazione positiva tra l'uso di SGLT-2i e il rischio di infarto del miocardio (RR= -23%) e di ictus (RR= -25%) diversamente da quanto riscontrato negli RCT. In una delle meta-analisi sopra riportate, l'effetto protettivo di questi farmaci sull'ictus era dovuto ad una riduzione di quello emorragico del 50%. L'effetto positivo degli SGLT-2i osservata su questi in questi studi potrebbe essere correlata ad un loro effetto su determinati tipi di popolazioni, ad esempio in funzione dello stadio della malattia cronica renale o al principio attivo utilizzato, all'interno della classe degli SGLT-2i.

Tenendo presente che gli studi di RWE, considerati in questi studi, sono scarsi e di moderata robustezza occorre indagare ulteriormente il reale effetto degli SGLT-2i su questi eventi clinici.

Finerenone

Il Finerenone, un antagonista selettivo dei recettori mineralcorticoidi immesso in commercio a febbraio 2022, è indicato per il trattamento dei pazienti diabetici adulti con malattia renale cronica (CKD). I dati del Trial FIDELIO-DKD hanno dimostrato l'efficacia del finerenone sulla progressione dell'insufficienza renale e sul miglioramento degli outcome cardiovascolari nei pazienti diabetici con CKD in stadio avanzato, in trattamento con ACEi/ARBs e inibitori di SGLT2. In particolare, si è osservata una riduzione del 18% delle complicanze renali (riduzione del 40% del filtrato glomerulare e di morte renale) e del 14% dell'endpoint CV composito (morte cardiovascolare, infarto, ictus e/o ricovero per insufficienza cardiaca) nei pazienti in trattamento con finerenone rispetto al gruppo placebo.

Successivamente, lo studio FIGARO-DKD ha dimostrato l'effetto protettivo di questo farmaco sugli outcome CV e renali anche nei pazienti con diabete di tipo 2 e con insufficienza renale da lieve a moderata. In particolare nei pazienti trattati con finerenone rispetto al placebo, il rischio per l'endpoint CV è stato significativamente ridotto del 13%. Il beneficio osservato era ampiamente riconducibile a una riduzione del 29% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

E' quindi importante indagare l'efficacia e sicurezza di questo farmaco nel contesto della reale pratica clinica, in popolazioni di diabetici non selezionati.

3) I nuovi ipocolesterolemizzanti

La colesterolemia LDL rappresenta un fattore di rischio CV universalmente riconosciuto. Negli ultimi anni è stata identificata e studiata, per le sue prospettive terapeutiche una proteina denominata PCSK9 che riveste un ruolo centrale nel destino metabolico del recettore delle LDL. L'inibizione di PCSK9 mediante l'utilizzo di anticorpi monoclonali è associata ad una riduzione significativa del colesterolo LDL del 50-70%, indipendentemente dal background terapeutico nel contesto del quale viene utilizzata (monoterapia o in associazione alla terapia ipolipemizzante attualmente disponibile). Due studi, lo studio Fourier e lo studio Odyssey Outcomes hanno mostrato l'efficacia di questa terapia. In pazienti a rischio CV molto elevato trattati con statina ad elevata efficacia e con LDL non a target (>70 mg/dl) la terapia con anticorpi monoclonali anti PCSK9, evolocumab (Fourier) e alirocumab (Odyssey Outcomes), ha ridotto significativamente l'end point combinato di eventi CV fatali e non fatali del 15-20% in un periodo di osservazione relativamente breve (26-33 mesi di follow-up) rispetto alla terapia standard. L'utilizzo di evolocumab è risultato particolarmente efficace in pazienti con infarto miocardico recente, coronaropatia multivasale e arteriopatia periferica. Alirocumab, in pazienti post sindrome coronarica acuta ha ridotto la mortalità per tutte le cause del 15%.

Sebbene l'utilizzo di tale terapia sia attualmente limitata in Regione Lombardia, è verosimile che nei prossimi anni il loro utilizzo aumenti notevolmente anche in virtù del fatto che le linee guida internazionali raccomandano un trattamento capace di ridurre il colesterolo LDL sotto i 70 mg/dl nei soggetti a rischio molto elevato di eventi ischemici CV e si sta facendo strada l'ipotesi di abbassare ulteriormente questo target a meno 55 mg/dl. È noto che anche nei soggetti a rischio molto elevato i target proposti sono largamente disattesi. Anche per quanto riguarda questi farmaci un monitoraggio attento e costante del loro utilizzo, della loro efficacia e della loro sicurezza nella popolazione reale, non rappresentata dai trial sopracitati è indispensabile.

4) I soggetti in trattamento con PPI

I PPI sono tra i farmaci gastroprotettori più prescritti per trattare i disturbi gastro-intestinali, quali reflusso gastro-esofageo, ulcera peptica, dispepsia, e sono spesso associati all'uso di farmaci gastro-lesivi, quali antinfiammatori e/o antiaggreganti.

Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato un uso spesso inappropriato (prescrizione cronica) di questi farmaci esponendo i pazienti ad un rischio di effetti avversi per interazione con altri farmaci e ad un aumentato rischio di eventi CV e di mortalità. Le evidenze ad oggi disponibili derivano, sostanzialmente, da studi condotti nella popolazione generale mentre sono scarsi i dati sui diabetici, che all'interno della popolazione anziana sono tra i principali utilizzatori dei PPI e tra coloro che ricevono più frequentemente farmaci antinfiammatori e/o antiaggreganti, questi ultimi per la prevenzione delle complicanze CV. Inoltre, i pazienti diabetici hanno un rischio di sviluppare eventi CV e di morte più elevata rispetto alla popolazione generale.

L'uso concomitante di farmaci, prescritti in maniera non appropriata, espone i pazienti a un rischio ancora più elevato di ospedalizzazioni e questo, ha un impatto non solo sulla salute ma anche sul costo del servizio sanitario, in termini di spesa farmaceutica e di ricoveri evitabili.

Il progetto inoltre si propone di sviluppare modelli per predire il rischio di ospedalizzazione.

Nello specifico si propone di sviluppare modelli predittivi per identificare nella popolazione della Lombardia i soggetti a rischio di ospedalizzazione per patologie croniche CV potenzialmente evitabili o ritardabili da una messa in atto appropriata delle cure. In particolare si utilizzerebbero modelli di regressione logistica che utilizzeranno come variabili dipendenti gli accessi al PS o alcune categorie di ricoveri e come variabili indipendenti oltre all'età e al sesso, le patologie concomitanti, le prescrizioni farmacologiche, potenziali interazioni tra farmaci e il numero dei ricoveri.

Le informazioni relative ai soggetti a più alto rischio di ospedalizzazione saranno utilizzate come "proxi" per definire il profilo di rischio di ciascuna categoria di pazienti. Una volta identificati i profili di rischio, in alcune ATS saranno coinvolti i MMG a cui inviare i profili dei propri pazienti ad alto rischio di ospedalizzazione, per la lettura e interpretazione dei dati forniti, in combinazione con le informazioni cliniche e socio-sanitarie disponibili nella cartella clinica del paziente.

Un uso intensivo e integrato dei database amministrativi si è dimostrato negli anni uno strumento ideale per seguire nel tempo grandi coorti di pazienti, identificate attraverso la prescrizione di farmaci specifici o i ricoveri ospedalieri, allo scopo di effettuare analisi orientate a problemi e popolazioni in grado di collegare gli aspetti economici con quelli di qualità e di appropriatezza dell'assistenza.

• Quali bisogni vengono affrontati?

- Necessità di descrivere a livello regionale e nelle diverse realtà territoriali la prevalenza e le caratteristiche dei pazienti trattati con TAO, con farmaci antidiabetici e ipocolesterolemizzanti e i loro principali outcomes clinici confrontando le diverse opzioni terapeutiche disponibili.
- Necessità di promuovere la continuità assistenziale di tali pazienti attraverso percorsi condivisi a livello Regionale che mirino a garantire la corretta gestione dei soggetti a rischio CV.
- Necessità di ridurre i ricoveri inappropriati evitabili o ritardabili attraverso una messa a punto appropriata delle cure e di strategie di prevenzione.

- Necessità di implementare percorsi formativi che vedano il coinvolgimento di operatori sanitari, ospedale e del territorio, per una gestione integrata di tali pazienti. Pertanto, i risultati delle analisi oggetto di studio saranno presentati in occasione di corsi formativi ad hoc, organizzati con Regione Lombardia, con l'obiettivo di migliorare i percorsi di cura e prevenzione.

- ***Quali sono gli aspetti innovativi?***

- Sviluppo e validazione di modelli di analisi dei database amministrativi, mediante il record linkage, per la valutazione della prevalenza, delle caratteristiche e dei ricorsi alle strutture sanitarie dei pazienti in TAO, dei pazienti diabetici e dei pazienti in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti sia nella popolazione generale sia nei pazienti fragili.
- Verifica di quanto tali modelli permettano di evidenziare aree di criticità nella gestione dei pazienti a rischio CV.

- ***Quali i risultati attesi (in generale), in termini di nuovi servizi, conoscenze, informazioni?***

- Valutazione del peso assistenziale dei pazienti a rischio CV, con focus anche su specifiche popolazioni di pazienti, quali quelli in politerapia, con multimorbidità e fragili in Regione Lombardia e nelle diverse realtà territoriali attraverso una descrizione della loro numerosità, delle loro caratteristiche e del loro ricorso alle strutture sanitarie (ospedalizzazioni, PS e visite ambulatoriali).
- Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci oggetto di interesse di questa parte della convenzione (TAO, antidiabetici, ipocolesterolemizzanti, finerenone, PPIs) attraverso il monitoraggio dei trend prescrittivi e degli outcomes clinici ad essi correlati.
- Valutazione dell'andamento prescrittivo dei farmaci, sopra menzionati, in relazione al contesto di cura (medicina generale, specialistico) e del profilo clinico dei pazienti.
- Miglioramento della gestione integrata ospedale /territorio dei pazienti in trattamento con i farmaci oggetto di questa parte della convenzione, anche attraverso l'implementazione di percorsi formativi specifici.

- ***Quale può essere l'impatto del progetto e le applicazioni potenziali?***

- Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva della TAO, dei farmaci antidiabetici e ipocolesterolemizzanti in Lombardia.
- Acquisizione di informazioni per pianificare strategie atte a ottimizzare le prescrizioni e il monitoraggio dei pazienti in trattamento con i farmaci sopra menzionati per un migliore utilizzo delle risorse.
- Fornire informazioni al sistema regionale per la messa a punto di modelli di continuità assistenziale in collaborazione con tutti gli operatori coinvolti nella gestione di tali pazienti. Suggestire azioni e strategie da intraprendere per migliorare la salute dei pazienti non solo in termini di qualità delle cure ma anche di prevenzione al fine di prevenire i ricoveri evitabili.

3) METODOLOGIA

3.1 Fonte dei dati

La fonte dei dati sarà costituita dai database delle prescrizioni farmaceutiche, delle ospedalizzazioni e della specialistica e dell'anagrafica della Regione Lombardia messi a disposizione dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS da Regione Lombardia a partire dal 2000, secondo quanto indicato nel documento di convenzione e con le procedure di accesso ai dati già sperimentate con Lombardia Informatica. Tutti i database saranno collegati attraverso una chiave univoca che permetterà di identificare in maniera anonima gli assistibili e i flussi ad essi correlati.

Il progetto si svilupperà nel corso di tre anni di convenzione e tutte le analisi saranno strettamente dipendenti dalla disponibilità dei dati messi a disposizione da Lombardia Informatica in accordo con Regione Lombardia, nelle modalità e nei modi che saranno concordati tra le parti.

3.2 Popolazione di riferimento

La popolazione di riferimento, pazienti in TAO, pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici e ipocolesterolemizzanti è costituita da tutti i soggetti a cui sono stati prescritti tali farmaci. I soggetti verranno identificati attraverso il database delle prescrizioni. I pazienti con ricoveri ripetuti saranno individuati mediante il database delle ospedalizzazioni. Le caratteristiche dei pazienti, necessarie a descriverne il profilo clinico e gli eventi CV, saranno valutati attraverso il database delle ospedalizzazioni e della farmaceutica.

3.3 Profilo epidemiologico-assistenziale della popolazione a rischio cardiovascolare

Per questi pazienti si descriveranno i tipi di trattamenti anticoagulanti, antidiabetici e ipocolesterolemizzanti prescritti nel tempo, valutando l'impatto delle terapie dal punto di vista clinico in termini di ospedalizzazioni, accessi al PS, visite specialistiche, esami di laboratorio e mortalità.

Per i pazienti con fibrillazione atriale si valuterà l'appropriatezza anche mediante la valutazione dello score CHA₂DS₂VASC.

Per i pazienti in trattamento con TAO per la prevenzione secondaria delle trombosi venose e dell'embolia polmonare si valuterà la corretta applicazione della persistenza della transizione dal trattamento con eparine.

Tramite il record linkage, per tutti questi pazienti si valuteranno gli accessi alle strutture sanitarie (ospedalizzazioni, accessi al PS, visite specialistiche e esami di laboratorio) e la mortalità.

Per i profili di apparente inappropriately prescrittiva, scarsa aderenza alle terapie e a maggior rischio di interazioni verrà valutata l'esistenza e il grado di correlazione con i principali outcomes clinici (accesso alle prestazioni, ricoveri, mortalità).

Per i pazienti con ricoveri ripetuti si valuteranno i ricoveri ripetuti non programmati e si valuterà la loro associazione con la presenza di prescrizioni considerate inappropriate secondo criteri standard.

Tutte le analisi saranno valutate in funzione del sesso dell'età e della distribuzione geografica dei pazienti.

3.4 Interventi di formazione per la corretta implementazione del PDTA-TAO

Come previsto dal PDTA-TAO la formazione del personale sanitario gioca un ruolo strategico per garantire l'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti in TAO. Gli incontri formativi saranno rivolti principalmente ai MMG e, relativamente alla gestione delle emergenze emorragiche, al personale del PS e delle Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST).

I corsi saranno pianificati dal Gruppo di Coordinamento Scientifico e coordinati dai medici dei Centri Emostasi e Trombosi in collaborazione con gli altri specialisti competenti (cardiologi, internisti, neurologi).

I corsi dovranno avere come oggetto: la gestione dei pazienti in trattamento con i farmaci oggetto di questa parte della convenzione.

In particolare, i corsi si focalizzeranno sugli esiti clinici, sugli eventi avversi maggiormente correlati all'uso di questi farmaci nelle popolazioni considerate. I risultati saranno presentati sia nel loro insieme sia nelle specifiche realtà locali, anche in relazione al setting prescrittivo, con l'obiettivo di identificare eventuali criticità che potrebbero essere superate mediante modelli gestionali integrati. I corsi avranno anche l'obiettivo di implementazione strategie integrate e condivise per promuovere la gestione dell'appropriatezza prescrittiva e della continuità di cura.

3.5 Valutazione dell'impatto del percorso formativo

Al termine del percorso formativo, coerentemente con i diversi operatori coinvolti, saranno analizzati i risultati ottenuti in termini di miglioramento della gestione di pazienti in TAO sia a partire dai dati disponibili nel Datawarehouse, sia eventualmente da dati raccolti mediante strumenti ad hoc. A tale proposito saranno costruiti specifici indicatori di processo e di esito che siano in grado di misurare l'impatto degli interventi formativi effettuati quali ad esempio:

- ricoveri per emorragia e esiti
- aderenza alla terapia
- interazioni con altri farmaci

Tabella A.1: Descrizione delle attività

Profilo Epidemiologico della popolazione in TAO – vedi metodologia	
Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	9 mesi
N° Deliverables	1. Output analisi dati intermedi 2. Report sui risultati descrittivi 3. Report sui principali indicatori di outcome
<ul style="list-style-type: none">- Profilo epidemiologico della popolazione in trattamento con farmaci antidiabetici- Profilo epidemiologico della popolazione diabetica in trattamento con finerenone per il controllo delle complicanze CV e renali.- Profilo epidemiologico della popolazione diabetica anziana esposta ai PPI vedi metodologia	

Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	16 mesi
N° Deliverables	1. Output analisi dati intermedi 2. Report sui risultati descrittivi 3. Report sui principali indicatori di outcome
Profilo epidemiologico della popolazione in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti vedi metodologia	
Obiettivi	Vedi obiettivi
Risultati attesi	Vedi risultati attesi
Durata	11 mesi
N° Deliverables	1. Output analisi dati 2. Report dei risultati utilizzando gli indicatori di percorso/esiti

Tabella A.2: Lista delle riunioni del progetto

Riunione	Obiettivi	Data
1	Inizio progetto	tempo 0
2	Aggiornamento e integrazione delle banche dati	Mese 1
3	Piano di analisi per identificare i descrittori epidemiologici e gli outcomes della popolazione in TAO	Mese 2
4	Presentazione dei risultati sugli outcomes clinici della popolazione in TAO	Mese 10
	<i>Piano di analisi popolazione diabetica in trattamento con:</i> <i>- farmaci antidiabetici,</i> <i>- con finerenone</i> <i>- con PPI</i>	Mese 8
6	Presentazione dei risultati della popolazione in trattamento: con farmaci antidiabetici, con finerenone e con PPI	Mese 23
7	Piano di analisi popolazione in trattamento con ipocolesterolemizzanti	Mese 20
8	Presentazione dei risultati della popolazione in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti	Mese 30
9	Pianificazione corsi di formazione	Mese 31
10	Corsi di formazione	Mese 32-34
11	Valutazione esito interventi di formazione	Mese 35

12	Report finale	Mese 36
----	---------------	---------

4) DELIVERABLES

- Protocolli di avvio dei progetti specifici.
- Rapporti dettagliati sulle principali analisi.
- Relazione annuale sullo stato di avanzamento del progetto
- Rapporto conclusivo sui dati integrati.
- Eventuali rapporti specifici per AST e/o ASST e contesti assistenziali critici.
- Pubblicazione su riviste nazionali ed internazionali dei risultati più significativi.

5) PROPRIETA' DEI DATI

La proprietà dei flussi informativi costituenti il datawarehouse socio-sanitario e i relativi dati messi a disposizione per le analisi e le attività progettuali è di Regione Lombardia. La proprietà intellettuale degli studi e dei prodotti sviluppati nell'ambito dei progetti finanziati è invece attribuita congiuntamente a entrambe le Parti interessate. Regione Lombardia si riserva comunque il diritto di utilizzare e promuovere la diffusione dei risultati delle analisi effettuate con i contributi regionali.

6) PIANO PER L'USO E LA DIFFUSIONE DEI RISULTATI

Tutte le analisi dei dati prodotte nelle diverse fasi costituenti i progetti dovranno essere di natura aggregata e/o anonimizzata al fine di escludere qualsivoglia rischio di re-identificazione, in ossequio a quanto previsto dalla normativa europea e nazionale in materia di protezione dei dati personali. Come tali, le analisi potranno essere utilizzate per pubblicazioni su riviste scientifiche, nazionali ed internazionali, ovvero essere utilizzate per la presentazione a congressi, seminari e convegni, salva comunque la necessità di un previo accordo tra le Parti. Inoltre, le medesime analisi dei dati potranno essere presentate e discusse in occasione di incontri di formazione con gli operatori sanitari. In tutti i contesti citati, sarà evidenziato il ruolo della Regione Lombardia. Qualsiasi utilizzo o divulgazione delle analisi dei dati e dei risultati che emergeranno dalle attività effettuate all'interno della presente convenzione dovranno comunque essere concordati tra le Parti e soggetti all'approvazione di Regione Lombardia.

7) ASPETTI ETICI

Il trattamento dei dati personali avverrà in conformità al "Codice in materia di protezione dei dati personali" (D.lgs. 196/2003) come novellato dal D.lgs. 101/2008 di adeguamento della normativa nazionale al regolamento europeo sulla privacy (Reg. UE n. 679/2016). I dati relativi ai medici verranno elaborati in condizioni tali da non permettere l'identificazione dei singoli medici coinvolti.

PARTE AMMINISTRATIVA

(vedi Allegato 2)

PROGETTO 3

GESTIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E DELLA CONTINUITA' DI CURA DEL PAZIENTE ANZIANO CON MULTIMORBILITA' E POLITERAPIA

Acronimo: EPIFARM ANZIANI

Data inizio Progetto: Data avvio della convenzione
(a seguito comunicazione avvio dei lavori)

Data fine Progetto: Dopo 3 anni

Riassunto:

La presente progettualità è mirata a dare continuità e diffusione al lavoro svolto nella precedente convenzione per quanto concerne la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nelle strutture residenziali per anziani (RSA), con particolare riferimento all'uso degli psicofarmaci, e ad implementare le nuove progettualità concordate con i referenti di Regione Lombardia relative a:

- *promuovere e standardizzare le procedure di ricognizione, riconciliazione, revisione terapeutica e deprescribing nei diversi nodi di transizione di cura;*
- *valutare l'uso e l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in diversi setting di cura;*
- *valutare l'utilizzo di servizi sanitari nella popolazione "grande anziana" (80 anni e più) rispetto ai "giovani anziani" (65-79 anni);*
- *definire differenti profili di rischio di incidenza di nuove diagnosi e di morte nella popolazione grande anziana sulla base della compresenza di diverse patologie;*
- *identificare le caratteristiche salienti dei soggetti che hanno maggiore probabilità di raggiungere i 100 anni valutando le loro traiettorie di utilizzo dei servizi, nei confronti dei soggetti che decedono prima;*
- *effettuare una descrizione della popolazione residente nelle RSA al momento del suo ingresso e valutare l'utilizzo dei servizi, confrontandolo anche con l'utilizzo nel periodo precedente l'istituzionalizzazione;*
- *valutare i determinanti delle ri-ospedalizzazioni e degli accessi multipli al pronto soccorso dei pazienti anziani;*
- *avviare in accordo con Regione Lombardia iniziative di formazione in aree particolarmente critiche dell'uso dei farmaci nelle popolazioni anziane.*

Il progetto formativo si fonda su tre assi portanti:

- *identificazione delle criticità mediante l'utilizzo dei dati di prescrizione e utilizzo delle risorse sanitarie disponibili nel Datawarehouse di Regione Lombardia;*
- *definizione, pianificazione e implementazione di specifici interventi formativi per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e di percorsi di cura interdisciplinari e integrati;*
- *monitoraggio e verifica dei risultati sempre utilizzando i dati disponibili nel Datawarehouse regionale e ove necessario con l'impiego di strumenti ad-hoc.*

I settori coinvolti nel progetto saranno la medicina del territorio (MMG), le strutture residenziali per anziani (RSA), alcuni settori della rete di offerta dei servizi per la cronicità operative sul territorio di regione Lombardia, che saranno scelti coerentemente con le finalità del progetto. La selezione e il coinvolgimento di queste realtà sarà condiviso con i referenti regionali coinvolti nel progetto e supportato dalla DG Welfare di Regione Lombardia.

Parole chiave:

anziani, fragilità, multimorbidità, politerapia, formazione, appropriatezza prescrittiva, RSA, grandi anziani.

Coordinatori del Progetto:

ISTITUTO MARIO NEGRI IRCCS

Nome e qualifica:

Dr. Alessandro Nobili

Indirizzo:

Dipartimento di Politiche per la Salute

Via Mario Negri, 2 - 20156 MILANO

Telefono

02/39014512

e-mail:

alessandro.nobili@marionegri.it

Fax:

02/39001916

DG Welfare

Ida Fortino, Giuseppe Monaco

U.O. e Struttura

Nome e qualifica:

Indirizzo:

Altri Collaboratori:

Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Carlotta Franchi	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014580	<i>carlotta.franchi@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr. Luca Pasina	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014579	<i>luca.pasina@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr. Alessio Novella	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono	02/39014458	<i>alessio.novella@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Chiara Elli	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014589	<i>chiara.elli@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Ilaria Ardoino	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014580	<i>ilaria.ardoino@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr. Mauro Tettamanti	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014582	<i>mauro.tettamanti@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Alessia A. Galbussera	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014427	<i>alessia.galbussera@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Barbara D'Avanzo	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014520	<i>barbara.davanzo@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Marina Azab	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014458	<i>marina.azab@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Igor Monti	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014602	<i>igor.monti@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Massimo Vitali	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014422	<i>massimo.vitali@marionegri.it</i>

1) OBIETTIVI

Questa proposta è il risultato di un lavoro condiviso tra l'U.O. Programmazione Rete Territoriale della DG Welfare e il Dipartimento di Politiche per la Salute dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano ed è mirata a dare continuità al lavoro svolto iniziato nella precedente convenzione per quanto concerne la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nelle strutture residenziali per anziani (RSA) con particolare riferimento all'uso degli psicofarmaci e ad implementare le nuove progettualità concordate con i referenti di Regione Lombardia relative a:

- promuovere e standardizzare le procedure di ricognizione, riconciliazione, revisione terapeutica e deprescribing nei diversi nodi di transizione di cura;
- valutare l'uso e l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in diversi setting di cura;
- valutare l'utilizzo di servizi sanitari nella popolazione "grande anziana" (80 anni e più) rispetto ai "giovani anziani" (65-79 anni);

- definire differenti profili di rischio di incidenza di nuove diagnosi e di morte nella popolazione grande anziana sulla base della compresenza di diverse patologie;
- identificare le caratteristiche salienti dei soggetti che hanno maggiore probabilità di raggiungere i 100 anni valutando le loro traiettorie di utilizzo dei servizi, nei confronti dei soggetti che decedono prima;
- effettuare una descrizione della popolazione residente nelle RSA al momento del suo ingresso e valutare l'utilizzo dei servizi, confrontandolo anche con l'utilizzo nel periodo precedente l'istituzionalizzazione;
- valutare i determinanti delle ri-ospedalizzazioni e degli accessi multipli al pronto soccorso dei pazienti anziani;
- avviare in accordo con Regione Lombardia iniziative di formazione in aree particolarmente critiche dell'uso dei farmaci nelle popolazioni anziane,
- proseguire le attività previste nel progetto *"I pazienti covid-19 in Regione Lombardia – Profilo farmaco-epidemiologico e percorsi di cura"* (allegato A).

2) RAZIONALE DEL PROGETTO E RISULTATI ATTESI

Invecchiamento della popolazione

Il progressivo invecchiamento della popolazione e l'elevata prevalenza di patologie croniche, si configurano come le sfide più importanti dei prossimi anni per la sostenibilità e accessibilità del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale. In particolare, la presa in carico, la continuità di cura, la gestione dei bisogni dei malati cronici e l'attenzione all'appropriatezza d'uso dei farmaci e delle prestazioni sanitarie sono fattori importanti per garantire la sostenibilità e l'equità di accesso alle cure soprattutto per le popolazioni più a rischio tra cui gli anziani, che da soli assorbono più del 60-70% dei costi assistenziali.

Tra gli anziani i pazienti che richiedono un elevato livello di cura e assistenza sono soprattutto i soggetti portatori di patologie croniche multiple (multimorbilità) e i pazienti istituzionalizzati in RSA, che rappresentano anche la frazione di popolazione maggiormente esposta all'uso dei farmaci (polifarmacoterapie) e a farmaci inappropriati.

All'interno della categoria degli anziani un interesse particolare va rivolto ai cosiddetti "grandi anziani", soggetti di 80 e più anni, un settore di popolazione fra quelli con la più rapida espansione. Le proiezioni di ISTAT per la regione Lombardia danno un aumento da 740.000 residenti nel 2021 a 1.219.000 nel 2050, corrispondente ad importante aumento del 65% del valore assoluto ed un aumento dal 7,4% al 12,4% nella proporzione della popolazione totale della regione e dal 32,4% al 38,7% della popolazione ultrasessantacinquenne. Questa popolazione è quella che attualmente al suo interno contiene la maggiore proporzione di soggetti fragili, di conseguenza è la più a rischio di eventi che richiedono l'erogazione di prestazioni sanitarie. All'interno della popolazione dei grandi anziani, una fascia di interesse è quella dei soggetti centenari, significativa per il suo caratterizzarsi come estrema, anche se rappresentante una porzione limitata della totalità dei soggetti residenti. Attualmente i centenari in Regione Lombardia assommano a 2.533, un numero enormemente maggiore rispetto agli anni seguenti alla seconda guerra mondiale (il primo censimento ne contava meno di 100 in tutta Italia), che è però destinato ad aumentare in maniera vertiginosa nel 2050 fino a 10.393, più che quadruplicando il numero attuale. L'interesse per questa popolazione va aldilà della sua estensione numerica: infatti, considerando l'estensione dei dati amministrativi a disposizione (a partire dal 2000, fino ad oltre il 2022), sarà possibile tracciare le caratteristiche

dell'utilizzo di servizi sanitari dei soggetti che arrivano a compiere i 100 anni, rispetto ai grandi anziani che via via escono dalla popolazione per decesso.

Un'altra popolazione particolarmente fragile è quella residente nelle case di riposo. A questo proposito è importante effettuare una valutazione delle caratteristiche basali di questi soggetti ricomprese nelle valutazioni periodiche richieste da Regione Lombardia, come comorbidità, mobilità e disabilità. Di interesse è anche la ricerca di caratteristiche (profili) di soggetti che entrano in RSA, cercando di capire quante altre persone con lo stesso profilo non entrano nelle case di riposo, per valutare la consistenza totale di questa popolazione: tenendo in conto l'evoluzione nella richiesta di residenzialità, che ha avuto un forte aumento negli ultimi decenni, si può tentativamente valutare la numerosità totale dei casi compatibili con ricovero in RSA. Non si dimentichi infine che la popolazione "grande anziana" è anche quella maggiormente rappresentata all'interno delle RSA: valutare l'eventuale modificazione delle caratteristiche dei soggetti accolti in RSA è importante alla luce del previsto aumento dei soggetti molto anziani negli anni a venire.

Appropriatezza prescrittiva

Nel settore specifico della valutazione dell'appropriatezza prescrittiva vi è spesso un'eccessiva frammentazione delle cure tra i diversi specialisti e le diverse unità erogatrici di cure, nonché una scarsa conoscenza tra medici e operatori sanitari della disponibilità di strumenti specificamente dedicati alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e dei farmaci inappropriati, attraverso la riconciliazione e revisione terapeutica, il monitoraggio dell'aderenza alle terapie, il deprescribing e il coinvolgimento-condivisione con il paziente e la famiglia delle scelte diagnostiche e terapeutiche.

Di qui la necessità di pianificare e condividere con gli operatori interventi di formazione che siano in grado di fornire strumenti appropriati e le competenze specifiche per un approccio globale e interdisciplinare ai bisogni di questi pazienti e per la valutazione critica dei problemi correlati all'appropriatezza prescrittiva con particolare riferimento ad alcune classi di farmaci come psicofarmaci, inibitori della pompa protonica e antibiotici.

Particolare attenzione meritano poi gli anziani residenti nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), poiché sono spesso trattati con un elevato numero di farmaci. I problemi più rilevanti sono la scarsa appropriatezza prescrittiva (il 40% circa delle prescrizioni farmacologiche risulta inappropriato), il rischio di interazioni farmacologiche e l'elevato consumo di farmaci inibitori della pompa protonica e psicofarmaci. Questi ultimi sono associati a gravi effetti indesiderati e in diversi casi, la loro sospensione può addirittura portare a miglioramenti delle funzioni cognitive e funzionali, nonché alla riduzione del rischio di cadute. Tuttavia, nonostante le raccomandazioni della letteratura, l'uso di questi farmaci nelle RSA è tuttora molto comune e spesso associato all'uso di duplicati terapeutici che, oltre ad aumentare i costi per il SSN, espongono l'anziano ad un aumentato rischio di reazioni avverse, senza alcun beneficio terapeutico aggiuntivo.

In questi casi, il processo di deprescribing, ovvero di sospensione di farmaci il cui beneficio-rischio non è favorevole, dovrebbe diventare una pratica consolidata sia a livello delle RSA sia a livello territoriale, dove alcune pratiche di appropriatezza prescrittiva sono state recentemente condivise anche da alcune società scientifiche dei Medici di Medicina Generale, secondo le indicazioni di Slow Medicine secondo cui *"Fare di più non significa fare meglio"* (<http://www.slowmedicine.it/index.php/it/>). Infine, un ruolo importante nel contenimento dei costi per la spesa farmaceutica è rappresentato dalla penetrazione in queste popolazioni dell'uso dei farmaci a brevetto scaduto e di quelli equivalenti (generici), che trova ancora molte resistenze da parte dei pazienti, ma soprattutto nella classe medica.

La possibilità di studiare e seguire nel tempo su grossi numeri queste differenti popolazioni permetterà di monitorare e valutare gli esiti, le modalità di presa in carico, il livello di integrazione tra i diversi nodi della rete assistenziale, il ricorso a prestazioni sanitarie e a ricoveri e di valutare attraverso indicatori specifici il grado di appropriatezza e i differenti outcome clinici.

- **Quali bisogni vengono affrontati?**

- Identificazione e descrizione delle popolazioni di anziani potenzialmente a rischio (centenari, grandi anziani, anziani fragili, anziani con multimorbilità e politerapia, anziani esposti all'uso di farmaci inappropriati e al rischio di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti).
- Identificazione di aree terapeutiche che costituiscono delle criticità, in termini di utilizzo e costo, meritevoli di interventi mirati per migliorarne l'appropriatezza d'uso ed ove possibile gli esiti e i costi.
- Implementazione di percorsi formativi per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ridurre il rischio iatrogeno nel paziente anziano attraverso la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, la riconciliazione e revisione terapeutica e il deprescribing, coerentemente con quanto indicato dalla Raccomandazione N° 17 del Ministero della Salute.
- Determinazione dell'impatto sul deprescribing di modelli di formazione/informazione rivolti al personale medico della medicina del territorio e delle RSA.
- Confronto per fasce d'età della prevalenza di patologie e del relativo utilizzo di servizi sanitari.
- Identificazione della popolazione a rischio di accesso alle case di riposo e valutazione nel corso del tempo dei profili dei soggetti destinati ad entrare in RSA.

- **Quali sono gli aspetti innovativi?**

- La disponibilità di dati di *real-practice*, come quelli disponibili nei database amministrativi di Regione Lombardia permetterà la messa a punto e la validazione di nuovi modelli di analisi per la valutazione della prevalenza e dei trend prescrittivi, dell'appropriatezza d'uso di alcune classi terapeutiche e dell'incidenza di patologie tipiche dell'età anziana e grande anziana e dei relativi utilizzi di alcune classi terapeutiche (es. inibitori della pompa protonica, psicofarmaci e antibiotici) e dell'aderenza alle terapie croniche nel paziente anziano.
- La pianificazione e implementazione di modelli mirati di formazione sul campo attiverà un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, dell'aderenza alle terapie e del deprescribing.
- La disponibilità di dati sull'ingresso in RSA in un periodo lungo più di 20 anni consentirà di valutare i "fattori di rischio" dell'ingresso in casa di riposo e le loro dinamiche temporali.
- Lo sviluppo e l'aggiornamento di INTERCheck-WEB permetterà di continuare ad utilizzarlo come strumento di supporto alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano.

- **Quali i risultati attesi (in generale), in termini di nuovi servizi, conoscenze, informazioni?**

- Identificazione della prevalenza e dei trend di prescrizione, politerapia, uso di farmaci inappropriati e interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti nei diversi contesti (ATS, ASST, Distretto, Comune, medico prescrittore, RSA, ospedale) e nei diversi anni disponibili.

- Supporto al sistema regionale nella individuazione di strategie per promuovere l'appropriatezza prescrittiva e dell'uso dei farmaci equivalenti e alla riduzione del rischio di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti nelle popolazioni di anziani oggetto di studio.
 - Individuazione di profili di utilizzo dei servizi nelle diverse classi di età e caratterizzazione dei soggetti residenti nelle case di riposo.
 - Valutazione dell'impatto economico del deprescribing all'interno di classi terapeutiche (quali per esempio inibitori della pompa protonica, psicofarmaci e antibiotici) ad elevato rischio di inappropriata prescrittiva riscontrate sia a livello delle RSA sia a livello territoriale.
- ***Quale può essere l'impatto del progetto e le applicazioni potenziali?***
 - Verifica delle pratiche prescrittive e delle modalità di gestione del paziente anziano fragile, con multimorbidità e politerapia nel contesto della rete dell'offerta dei servizi regionali per la cronicità.
 - Proiezione dei costi e delle necessità sanitarie negli anni a venire tenendo in considerazione la modificazione della struttura per età della popolazione.
 - Predizione della richiesta di accesso alle RSA.
 - Acquisizione di informazioni per avviare politiche di razionalizzazione dei modelli prescrittivi, di miglioramento dell'aderenza alle terapie, di monitoraggio e controllo del rischio di utilizzo di farmaci inappropriati e di interazioni tra farmaci e di implementazione dell'utilizzo dei farmaci a brevetto scadute e dei farmaci equivalenti nel paziente anziano.
 - Supporto al sistema regionale per la messa a punto e l'implementazione di interventi formativi rivolti ai diversi operatori sanitari per promuovere strategie mirate al miglioramento della pratica prescrittiva e per avviare in maniera standardizzata la riconciliazione e revisione terapeutica e il deprescribing dei farmaci inappropriati nelle diverse popolazioni di pazienti anziani, secondo quanto indicato nella Raccomandazione N° 17 del Ministero della Salute.
 - Supporto al sistema regionale nella promozione e implementazione di strategie e strumenti per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva e per la valutazione dei profili terapeutici nei pazienti anziani esposti a politerapie.
 - Supporto al sistema regionale per monitorare e mappare, utilizzando le prescrizioni e gli accessi alla rete dei servizi per la cronicità, il livello di continuità di cure nei diversi contesti regionali.

3) METODOLOGIA

3.1 Fonte dei dati

La fonte dei dati sarà costituita dai database messi a disposizione dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS da Regione Lombardia a partire dal 2000, secondo quanto indicato nel documento di convenzione e con le procedure di accesso ai dati già sperimentate con ARIA SpA.

Il progetto si svilupperà nel corso dei tre anni di convenzione e tutte le analisi dei dati per l'identificazione delle popolazioni e delle aree critiche oggetto di studio, nonché tutte le analisi per la verifica dei risultati saranno strettamente dipendenti dalla disponibilità dei dati messi a disposizione da ARIA SpA in accordo con Regione Lombardia, nelle modalità e nei tempi che saranno concordati tra le parti.

Durante lo sviluppo della convenzione, coerentemente con gli obiettivi specifici del progetto e i relativi interventi di formazione si valuterà l'opportunità di predisporre questionari o schede raccolta dati *ad-hoc*, soprattutto per quanto concerne il contesto delle RSA.

3.2 Popolazione di riferimento

Tutti i soggetti di età ≥ 65 anni residenti in Regione Lombardia identificabili dai dati disponibili nel Datawarehouse e opportunamente selezionati secondo le differenti esigenze del progetto.

3.3 Identificazione delle criticità

A partire dall'integrazione dei dati disponibili nel Datawarehouse di Regione Lombardia (anagrafica assistibili, prescrizioni farmacologiche, ricoveri e prestazioni della specialistica ambulatoriale, accessi al pronto soccorso, etc.) saranno identificate e mappate a livello regionale le seguenti popolazioni a rischio:

- anziani con multimorbilità e politerapia;
- anziani esposti all'uso di inibitori della pompa protonica, psicofarmaci, antibiotici, farmaci inappropriati e al rischio di interazioni tra farmaci;
- anziani ultraottantenni (con anche focus specifico su centenari);
- anziani residenti in RSA.

Con l'obiettivo di identificare le seguenti criticità:

- aree terapeutiche/farmaci a maggiore prevalenza d'uso (un focus particolare sarà rivolto all'uso di inibitori della pompa protonica, degli antibiotici e degli psicofarmaci);
- farmaci/classi di farmaci inappropriati (secondo i criteri di Beers e i criteri STOPP/START) a maggior prevalenza d'uso;
- classi di farmaci a maggior rischio di interazione di rilevanza clinica (mediante l'utilizzo del database INTERCheck-WEB);
- profili di aderenza terapeutica in alcune aree di prescrizione cronica che saranno identificate come particolarmente a rischio di scarsa aderenza;
- determinanti delle riospedalizzazioni e degli accessi multipli al pronto soccorso;
- predittori di mortalità vs sopravvivenza, predittori di accesso alle RSA.

3.4 Analisi e valutazioni specifiche delle nuove progettualità

3.4.1 Analisi dell'appropriatezza prescrittiva in RSA e formazione al personale sanitario.

Gli anziani residenti nelle RSA sono comunemente affetti da numerose patologie croniche e di conseguenza sono trattati con un elevato numero di farmaci. La prescrizione di antipsicotici

interessa circa il 48-66% dei residenti e nonostante sia raccomandato un impiego per periodi di breve durata il loro uso a lungo termine è piuttosto comune. Studi condotti nel contesto nazionale hanno inoltre evidenziato un largo e spesso inappropriato utilizzo di inibitori della pompa protonica (PPI) e di antiaggreganti piastrinici, che risultano tra le classi di farmaci maggiormente impiegati in RSA, ma che solo nella metà dei casi risultano prescritti per indicazioni supportate da evidenze scientifiche. Noto è inoltre risultata la differenza fra le singole RSA nella prevalenza di residenti trattati in modo inappropriato, suggerendo che esistono comportamenti prescrittivi molto diversi e la necessità di avviare interventi mirati a migliorare l'appropriatezza prescrittiva in questo setting di cura. In particolare:

- l'uso di PPI fra i residenti delle RSA è stato associato ad un aumento delle diagnosi di anemia e della probabilità di ricevere farmaci antianemici (ferro, vitamina B12, acido folico ed eritropoietina);
- è stato osservato che l'utilizzo di farmaci psicotropi può portare all'utilizzo di lassativi come conseguenza di una cascata prescrittiva, poiché, con differenti meccanismi d'azione, gli psicofarmaci (in particolare benzodiazepine e antidepressivi) possono causare stipsi;
- infine, secondo i dati dell'ECDC le infezioni antibiotico-resistenti a livello europeo sono in continuo aumento e nel 2015 sono state circa 9 milioni; nella maggior parte dei casi (circa il 75%) sono infezioni correlate all'assistenza sanitaria, ovvero contratte in ospedale o in strutture di assistenza a lungo termine, come le RSA. La disponibilità di dati relativi alle classi farmacologiche maggiormente impiegate nelle RSA, ai dati di utilizzo degli antibiotici e delle resistenze batteriche consentirà di evidenziare situazioni di potenziale rischio iatrogeno o di scarsa appropriatezza prescrittiva su cui promuovere specifici interventi formativi/informativi;
- verrà inoltre avviata una valutazione più specifica dell'appropriatezza prescrittiva nei soggetti con limitata aspettativa di vita in relazione all'uso di farmaci con effetti sintomatici e/o preventivi che presentano limitata utilità in questi soggetti. A tal fine verrà predisposta una rete sentinella di RSA e tramite il supporto di INTERCheck verrà avviata una raccolta prospettica sull'uso dei farmaci più largamente utilizzati e sull'uso degli antibiotici e resistenze batteriche su cui effettuare interventi di formazione al personale sanitario;
- verrà inoltre valutato l'impatto degli interventi formativi sulla spesa farmaceutica.

3.4.2 Ricognizione, riconciliazione, revisione terapeutica e deprescribing

In questo settore si procederà all'analisi, promozione e standardizzazione delle procedure di ricognizione, riconciliazione, revisione terapeutica e deprescribing nei diversi nodi di transizione di cura della rete dei servizi per gli anziani coerentemente con quanto indicato dalla Raccomandazione N° 17 del Ministero della Salute (http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2354) "Riconciliazione della terapia farmacologica" attraverso l'organizzazione di interventi di formazione per medici, farmacisti infermieri e altri operatori sanitari in aree campione di medicina territoriale, ospedali di comunità e RSA. Per agevolare queste attività verrà messo a disposizione dei medici e dei farmacisti coinvolti INTERCheck-WEB (<https://intercheckweb.marionegri.it/>).

3.4.3 Accessi al pronto soccorso e ri-ospedalizzazioni

Saranno effettuate analisi dei determinanti delle ri-ospedalizzazioni e degli accessi multipli al pronto soccorso dei pazienti anziani, attraverso l'uso di modelli predittivi per identificare nella popolazione anziana lombarda i soggetti con ospedalizzazioni e accessi multipli al pronto soccorso per studiare

attraverso modelli di regressione logistica i fattori demografici e clinici che sono maggiormente correlati al rischio di ospedalizzazioni e accessi multipli al pronto soccorso.

3.4.4 Ingresso e permanenza in RSA

Per ogni soggetto ammesso ad una RSA è disponibile una serie temporale molto lunga di eventi sanitari. La popolazione verrà suddivisa in due parti, per testare e successivamente validare dei modelli che predicano l'ingresso in RSA, pur nella consapevolezza che gran parte di questo cambiamento di residenzialità è legato a fattori di tipo sociale, in particolare alla presenza di una o più persone che se ne prendono carico.

La popolazione anziana residente in RSA, per gli anni a disposizione, verrà anche descritta per fornire una fotografia delle sue caratteristiche e dei tempi di permanenza rispetto alle caratteristiche stesse.

3.4.5 Caratterizzazione della popolazione "grande anziana" rispetto a "giovane anziana"

Da tempo è in corso un dibattito sulla scelta della soglia da utilizzare per definire il momento di passaggio dall'età adulta a quella anziana, con evidenti risvolti relativi alla scelta dell'età pensionabile e alla necessità di predisporre servizi per un numero (e una proporzione) sempre più crescente di soggetti. D'altro canto la soglia canonica dei 65 anni è stata attraversata in proporzione sempre più ampia da persone con assenza di qualunque tipo di disabilità. Questo fenomeno deve essere considerato assieme al fatto che, all'interno della popolazione grande anziana, più studi hanno segnalato la presenza di sottopopolazioni che hanno caratteristiche cliniche che sembrano contraddire alcuni postulati della moderna medicina (ad esempio una maggiore sopravvivenza di individui sovrappeso rispetto a quelli normopeso). Pur non avendo direttamente a disposizione i dati clinici per corroborare o smentire queste ipotesi si confronteranno i soggetti giovani anziani rispetto a quelli grandi anziani alla ricerca di differenze nella mortalità e nella morbidità rispetto a quanto disponibile nel DWH.

3.5 Condivisione e diffusione di strumenti per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva

Per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e delle interazioni tra farmaci sarà utilizzato il database INTERCheck-WEB, uno strumento di supporto alla pratica prescrittiva nel paziente anziano, messo a punto e validato dall'Istituto Mario Negri IRCCS. Questo strumento è stato inoltre utilizzato e validato in diversi setting per il processo di revisione terapeutica e deprescribing nei pazienti anziani in politerapia.

Caratteristiche di INTERCheck-WEB

INTERCheck-WEB è uno strumento informatico attualmente disponibile in versione on-line, che consente di visualizzare informazioni mirate ad ottimizzare l'appropriatezza prescrittiva, ed in particolare:

- *farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano* (secondo i criteri di Beers, i criteri START STOPP, STOPP Fra il e gli indicatori di appropriatezza prescrittiva proposti da AIFA). Questi criteri comprendono una lista di farmaci che dovrebbero essere evitati o che sono potenzialmente pericolosi nel paziente anziano;

- *interazioni tra farmaci*: al fine di fornire indicazioni sul rischio di interazioni tra più farmaci prescritti contemporaneamente è stata utilizzata la banca dati realizzata e validata dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Attraverso questa banca dati INTERCheck-WEB fornisce un giudizio su: rilevanza clinica dell'interazione, effetti indesiderati, comportamento clinico e parametri da monitorare;
- *carico anticolinergico farmaco-correlato*, attraverso l'utilizzo di una scala (Anticholinergic Cognitive Burden scale o ACB scale) nella quale i farmaci con attività anticolinergica sono stati differenziati in 3 classi (con un punteggio compreso tra 1 e 3) a seconda dell'entità degli effetti indesiderati sulla sfera cognitiva. L'assunzione di farmaci con effetti anticolinergici (carico anticolinergico totale punteggio >5) è associato ad un peggioramento significativo del deficit cognitivo. La disponibilità di questa scala durante l'atto prescrittivo potrebbe essere d'aiuto nella valutazione globale delle terapie prescritte;
- *dosaggi nei soggetti con alterata funzionalità renale*, condizione comune nei pazienti anziani. A partire dall'età di 40-50 anni la funzionalità renale decresce infatti progressivamente a seguito di alterazioni fisiologiche (la riduzione della capacità di filtrazione glomerulare è il processo maggiormente coinvolto) che causano una ridotta eliminazione dei farmaci, fenomeno che tende ad aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci ed i suoi effetti tossici;
- *algoritmo per l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di effetti indesiderati* attraverso l'impiego dell'ADR Gerontonet Score, un algoritmo che permette di identificare i soggetti più fragili e che presentano un aumentato rischio di manifestare effetti indesiderati da farmaco;
- number needed to treat (NNT) e number needed to harm NNH: l'NNT è il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico, mentre l'NNH è il numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso del trattamento.

3.6 Interventi di formazione e informazione

La formazione secondo quanto concordato con l'U.O. Programmazione Rete Territoriale della DG Welfare di Regione Lombardia costituirà un asse portante del progetto. Per la pianificazione e realizzazione delle iniziative di formazione che saranno condivise con Regione Lombardia si seguirà il seguente schema operativo basato su tre assi portanti:

- identificazione delle criticità mediante l'utilizzo dei dati di prescrizione e utilizzo delle risorse sanitarie disponibili nel Datawarehouse di Regione Lombardia;
- definizione, pianificazione e implementazione di specifici interventi formativi per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e di percorsi di cura interdisciplinari e integrati;
- monitoraggio e verifica dei risultati, sempre utilizzando i dati disponibili nel Datawarehouse regionale e ove necessario con l'impiego di strumenti *ad-hoc*.

Le tematiche che saranno oggetto degli interventi formativi riguarderanno aspetti metodologici ed operativi relativi alle modalità di:

- valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, delle politerapie, dell'uso inappropriato dei farmaci, del rischio di interazioni tra farmaci e dell'aderenza alle terapie nel paziente anziano;
- implementazione e standardizzazione delle procedure di conduzione della riconciliazione e revisione terapeutica, del corretto impiego delle procedure di deprescribing dei farmaci

inappropriati, in coerenza con quanto indicato dalla Raccomandazione N° 17 del Ministero della Salute.

Tutti questi aspetti saranno ovviamente declinati alle popolazioni e ai setting di erogazione delle cure che entreranno nel progetto.

I settori coinvolti nel progetto saranno la medicina del territorio (MMG), le strutture residenziali per anziani (RSA), alcuni settori della rete di offerta dei servizi per la cronicità operative sul territorio di regione Lombardia, che saranno scelti coerentemente con gli obiettivi formativi.

La selezione e il coinvolgimento di queste realtà sarà condiviso con i referenti regionali coinvolti nel progetto e supportato dalla DG Welfare di Regione Lombardia.

A tale proposito si prevede la costituzione di un Gruppo di Coordinamento Scientifico (GCS) che coinvolga rappresentanti, oltre che di Regione Lombardia e dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, anche delle professionalità e delle realtà territoriali in cui il progetto sarà sviluppato.

Gli interventi formativi potranno comprendere anche la realizzazione condivisa con gli operatori di documenti in cui vengano delineati e armonizzati alcuni processi diagnostico-prescrittivi relativi alle specifiche aree di criticità oggetto di studio.

Durante il periodo di formazione l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS metterà a disposizione degli operatori coinvolti un servizio di Informazione sui Farmaci in alcuni giorni e orari della settimana predefiniti.

3.7 Monitoraggio e verifica dei risultati

Al termine degli interventi formativi, coerentemente con i diversi setting ed operatori coinvolti, saranno analizzati sia a partire dai dati disponibili nel Datawarehouse, sia eventualmente da dati raccolti con strumenti e questionari *ad-hoc*, i risultati ottenuti in termini di miglioramento dei pattern prescrittivi, dell'aderenza terapeutica, della continuità di cura e dell'accesso alla rete dei servizi.

A tale proposito saranno costruiti specifici indicatori di processo e di esito che siano in grado di misurare l'impatto degli interventi formativi effettuati, in particolare:

- indicatori di esposizione, consumo e spesa per paziente e per classi/unità farmacologiche secondo la classificazione ATC;
- indicatori di utilizzo/accesso ad esami di laboratorio e strumentali e a visite specialistiche;
- tassi di accesso al pronto soccorso, (ri-)ospedalizzazione, cause di ricovero, durata di degenza, mortalità (totale e intraospedaliera);
- indicatori di continuità terapeutica tra ospedale e territorio.

Tutte le analisi saranno effettuate sia a livello di Regione, sia valutando il peso delle singole unità erogatrici di servizi e prestazioni (ASST, distretti, comuni, medici prescrittori), sia stratificando per le principali variabili socio-demografiche e cliniche disponibili in base alla tipologia dei dati di natura amministrativa o eventualmente raccolti *ad-hoc*.

3.8 - Prosecuzione delle attività previste nel progetto "I pazienti covid-19 in Regione Lombardia - Profilo farmaco-epidemiologico e percorsi di cura" (allegato A)

Per tutti i dettagli fare riferimento all'Allegato A.

Tabella A.1: Descrizione delle attività

Identificazione delle aree di criticità prescrittiva e descrizione delle caratteristiche dei soggetti residenti in RSA – vedi metodologia	
Obiettivi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identificazione delle aree di criticità in termini di appropriatezza prescrittiva propedeutiche alla realizzazione dei contenuti degli interventi di formazione 2. Caratterizzazione dei soggetti residenti in RSA
Risultati attesi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aree terapeutiche in cui sono presenti problemi di appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano 2. Caratterizzazione dei soggetti anziani in RSA in termini di disabilità e comorbidità
Durata	12 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indicatori utilizzati per definire le aree di criticità/caratteristiche anziani in RSA 2. Output analisi dati 3. Rapporto dei risultati 4. Report sulla prevalenza e sui determinanti dell'uso inappropriato dei farmaci 5. Report su caratteristiche dei soggetti in RSA, anche in relazione alle diverse aree della Regione
Definizione, pianificazione e implementazione di interventi formativi e caratterizzazione dei "grandi anziani" nei confronti dei "giovani anziani" – vedi metodologia	
Obiettivi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pianificazione e realizzazione in specifici setting selezionati degli interventi formativi 2. Confronto nell'utilizzo dei differenti tipo di servizio a seconda dell'età
Risultati attesi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allestimento dei contenuti formati 2. Selezione dei setting e degli operatori a cui erogare la formazione 3. Realizzazione degli eventi formativi 4. Verifica ricaduta del processo di formazione
Durata	18 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Organizzazione e contenuti tematici dei diversi interventi formativi 2. Questionari di valutazione qualità dell'offerta formativa 3. Impatto degli interventi formativi su indicatori specifici dell'appropriatezza prescrittiva e continuità di cura 4. Report dei principali risultati ottenuti 5. Rapporto dei risultati relativi ai confronti dell'utilizzo dei servizi a seconda delle età e relativo report
Monitoraggio e verifica dei risultati degli interventi formativi – vedi metodologia	
Obiettivi	Verifica dell'impatto delle diverse componenti del progetto e dei diversi interventi formativi sul miglioramento della

	pratica prescrittiva e dell'utilizzo razionale delle risorse socio-sanitaria
Risultati attesi	Ottenere miglioramenti nelle diverse aree di criticità identificate all'inizio del progetto e per le quali sono stati implementati percorsi formativi
Durata	12 mesi
N° Deliverables	1. Output analisi dati 3. Implementazione degli strumenti di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nei diversi setting 3. Rapporto dei risultati 4. Report sui principali risultati di esposizione, consumi e costi a livello regionale e delle diverse unità di erogazione di servizi e prestazioni

Tabella A.2: Lista delle riunioni di progetto

Riunioni	Obiettivi	Data
1	Inizio progetto	tempo 0
2	Aggiornamento/Integrazione banche dati	Mese 1
3	Piano delle analisi per identificazione delle criticità e descrizione delle popolazioni in studio	Mesi 6-9
4	Verifica e discussione delle criticità identificate	Mesi 9-12
5	Pianificazione dei programmi di formazione, selezione dei setting e degli operatori da coinvolgere negli interventi formativi Pianificazione analisi dei consumi dei servizi degli anziani a seconda delle fasce d'età	Mesi 12-15
6	Incontro/i di avvio dei progetti formativi	Mesi 15-30
7	Verifica e monitoraggio stato avanzamento del progetto e presentazione risultati preliminari (analisi ad-interim)	Mesi 12-24-36
8	Presentazione risultati definitivi	Mese 36

4) DELIVERABLES

- Rapporti specifici sulle principali analisi nelle diverse popolazioni oggetto di studio.
- Relazione annuale sullo stato di avanzamento del progetto.
- Rapporto generale conclusivo sui dati integrati.
- Eventuali rapporti specifici e/o interventi ad eventi formativi concordati con Regione Lombardia.
- Pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali dei risultati più significativi.

5) PIANO PER L'USO E LA DIFFUSIONE DEI RISULTATI

La proprietà dei flussi informativi costituenti il datawarehouse socio-sanitario e i relativi dati messi a disposizione per le analisi e le attività progettuali è di Regione Lombardia. La proprietà intellettuale degli studi e dei prodotti sviluppati nell'ambito dei progetti finanziati è invece attribuita congiuntamente a entrambe le Parti interessate. Regione Lombardia si riserva comunque il diritto di utilizzare e promuovere la diffusione dei risultati delle analisi effettuate con i contributi regionali.

6) PROPRIETA' DEI DATI

Tutte le analisi dei dati prodotte nelle diverse fasi costituenti i progetti dovranno essere di natura aggregata e/o anonimizzata al fine di escludere qualsivoglia rischio di re-identificazione, in ossequio a quanto previsto dalla normativa europea e nazionale in materia di protezione dei dati personali. Come tali, le analisi potranno essere utilizzate per pubblicazioni su riviste scientifiche, nazionali ed internazionali, ovvero essere utilizzate per la presentazione a congressi, seminari e convegni, salva comunque la necessità di un previo accordo tra le Parti. Inoltre, le medesime analisi dei dati potranno essere presentate e discusse in occasione di incontri di formazione con gli operatori sanitari. In tutti i contesti citati, sarà evidenziato il ruolo della Regione Lombardia. Qualsiasi utilizzo o divulgazione delle analisi dei dati e dei risultati che emergeranno dalle attività effettuate all'interno della presente convenzione dovranno comunque essere concordati tra le Parti e soggetti all'approvazione di Regione Lombardia.

7) ASPETTI ETICI

Il trattamento dei dati personali avverrà in conformità al "Codice in materia di protezione dei dati personali" (D.lgs. 196/2003) come novellato dal D.lgs. 101/2008 di adeguamento della normativa nazionale al regolamento europeo sulla privacy (Reg. UE n. 679/2016). I dati relativi ai medici verranno elaborati in condizioni tali da non permettere l'identificazione dei singoli medici coinvolti.

PARTE AMMINISTRATIVA

(vedi Allegato 2)

PROGETTO 4

VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DELLE MALATTIE NEFROLOGICHE

Acronimo: EPIFARM-KiT (Kidney Therapy) **Data inizio Progetto:** Avvio della convenzione
(a seguito comunicazione avvio dei lavori)
Data fine Progetto: Dopo 3 anni

Riassunto:

Il miglioramento delle tecniche chirurgiche e lo sviluppo di regimi immunosoppressivi sempre più efficaci hanno reso il trapianto d'organo il trattamento elettivo per l'insufficienza d'organo allo stadio terminale. La sfida principale nel trapianto d'organo continua a essere la necessità di sopprimere il sistema immunitario del ricevente nel lungo periodo, in maniera da consentire la sopravvivenza dell'organo trapiantato, cercando di minimizzare gli effetti avversi gravi a lungo termine (ad es. suscettibilità a infezioni o tumori) delle terapie immunosoppressive.

A partire dall'integrazione dei dati disponibili nei diversi database messi a disposizione da Regione Lombardia si esaminerà come il profilo di prescrizione dei farmaci immunosoppressori e di altri medicinali siano cambiati nel corso degli ultimi due decenni, dal 2000 al 2020 e oltre, nei pazienti con trapianto di rene, analizzandone l'influenza sulla mortalità totale e cardiovascolare. Come farmaci specifici in particolare si confronterà l'andamento temporale dell'impiego di terapie immunosoppressive di induzione depletanti e non-depletanti, degli inibitori della calcineurina, degli antimetaboliti e di betalacept nei pazienti sottoposti a trapianto di rene. Come farmaci non specifici il focus sarà relativo alle statine, ma in generale il consumo totale di farmaci verrà preso in considerazione.

Parole chiave: malattie nefrologiche, trapianto di rene, polifarmacoterapia, farmaci antirigetto, statine

Coordinatori del Progetto:

ISTITUTO MARIO NEGRI IRCCS

Nome e qualifica: **Dr. Mauro Tettamanti**
Indirizzo: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
Via Mario Negri, 2 - 20156 Milano
Telefono: 02/39014427
e-mail: *mauro.tettamanti@marionegri.it*
Fax: 02/39001916

DG Welfare

Olivia Leoni, Ida Fortino, Giuseppe Monaco

U.O. e Struttura
Nome e qualifica:
Indirizzo:
Telefono
e-mail

Altri Collaboratori:

Nome, U.O., Struttura:	Dr. Norberto Perico	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail	035/4535302	<i>norberto.perico@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr. Massimo Cartabia	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail	02/39014427	<i>massimo.cartabia@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Silvia Cantiero	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014750	<i>silvia.cantiero@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Dr.ssa Alessia A. Galbussera	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014750	<i>alessia.galbussera@marionegri.it</i>
Nome, U.O., Struttura:	Massimo Vitali	Istituto Mario Negri IRCCS
Telefono, e-mail:	02/39014422	<i>massimo.vitali@marionegri.it</i>

1) OBIETTIVI

Lo scopo, a partire dall'integrazione dei dati disponibili nei diversi database messi a disposizione da Regione Lombardia (tra cui, prescrizioni farmacologiche, ricoveri e prestazioni della specialistica ambulatoriale), è di esaminare come il profilo di prescrizione (i.e., incidenza e la prevalenza) dei farmaci immunosoppressori e di altri medicinali (i.e., statine) siano cambiati nel corso degli ultimi due decenni, dal 2000 al 2020, nei pazienti con trapianto di rene.

In particolare, si procederà a:

- Confrontare l'andamento temporale dell'impiego di terapie immunosoppressive di induzione depletanti (e.g., timoglobuline) e non-depletanti (e.g., basiliximab) nei pazienti sottoposti a trapianto di rene.
- Confrontare l'andamento temporale del profilo prescrittivo degli inibitori della calcineurina (ciclosporina A *versus* tacrolimus). Per entrambe le classi di farmaci si confronterà l'andamento temporale del profilo prescrittivo dei medicinali di marca (ciclosporina A: Neoral®; tacrolimus: Prograf® and Advagraf®) con i corrispondenti equivalenti. Inoltre si confronterà l'andamento temporale del profilo prescrittivo di due specialità medicinali contenenti tacrolimus: Prograf® (formulazione a rilascio immediato che deve essere assunta due volte al giorno) e Advagraf® (formulazione a rilascio prolungato che deve essere assunta una volta al giorno).
- Confrontare l'andamento temporale del profilo prescrittivo degli antimetaboliti utilizzati nell'ambito del trapianto di rene (micofenolato mofetile *versus* azatioprina).
- Valutare l'andamento temporale del profilo prescrittivo di belatacept (nuovo farmaco biologico).
- Confrontare l'andamento temporale dei profili prescrittivi dei diversi regimi immunosoppressivi di mantenimento disponibili (i.e., combinazioni di farmaci immunosoppressori), e valutare l'influenza di eventuali variazioni sull'incidenza di infezioni e neoplasie, così come l'impatto sulla sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato.
- Valutare l'andamento temporale del profilo prescrittivo delle statine in pazienti con trapianto di rene, e analizzare l'influenza di eventuali variazioni sulla mortalità totale e cardiovascolare.
- Valutare l'esistenza di correlazioni tra l'andamento temporale del profilo prescrittivo dei regimi immunosoppressivi e quello delle statine, e analizzare l'influenza di una eventuale correlazione sulla mortalità totale e cardiovascolare.

2) RAZIONALE DEL PROGETTO

Il miglioramento delle tecniche chirurgiche e lo sviluppo di regimi immunosoppressivi sempre più efficaci hanno reso il trapianto di rene, fegato, pancreas, cuore, polmone ed intestino il trattamento elettivo per l'insufficienza d'organo allo stadio terminale. La sfida principale nel trapianto d'organo continua a essere la necessità di sopprimere il sistema immunitario del ricevente nel lungo periodo per consentire la sopravvivenza dell'organo trapiantato. In questo contesto, i farmaci immunosoppressori inibiscono uno o più passaggi della risposta alloimmune, che altrimenti culminerebbe nel rigetto dell'organo. Sfortunatamente, l'impiego a lungo termine delle terapie immunosoppressive comporta l'inibizione sistemica e aspecifica del sistema immunitario del ricevente, e si associa a un aumento del rischio di eventi avversi seri, come infezioni e neoplasie, così come di complicanze cardiovascolari e metaboliche. Pertanto, sono stati compiuti numerosi sforzi nel tentativo di sviluppare farmaci innovativi in grado di prevenire il rigetto acuto e cronico dell'organo trapiantato, così come di esplorare nuove strategie che

permetterebbero di minimizzare la terapia immunosoppressiva di mantenimento, limitando il rischio di eventi avversi seri conservandone al contempo le proprietà anti-rigetto.

Per migliorare gli outcome associati al trapianto, è di fondamentale importanza continuare a sviluppare nuovi farmaci in grado di prevenire il rigetto acuto e cronico, limitando al contempo gli eventi avversi associati all'uso della terapia immunosoppressiva nel lungo periodo. Pertanto, negli ultimi due decenni l'attenzione si è focalizzata sull'introduzione di regimi immunosoppressivi, che includono i) terapie di induzione, e ii) nuovi farmaci, tra cui quelli biologici, come terapie di mantenimento che consentirebbero di ridurre la dose quotidiana, o addirittura di interrompere la terapia, con alcuni dei farmaci immunosoppressori convenzionali.

La terapia di induzione basata sulla somministrazione di anticorpi anti-linfocitari è stata introdotta nella pratica clinica del trapianto per modificare la risposta immune del ricevente al momento dell'esposizione agli antigeni del donatore. Questo approccio mira a indurre iporesponsività immunologica nel ricevente, con un conseguente minor rischio di rigetto dopo il trapianto.

Sono stati impiegati diversi anticorpi come terapia di induzione, tra cui anticorpi monoclonali non depletanti (anticorpi anti-CD25), come basiliximab e daclizumab, e anticorpi monoclonali o policlonali depletanti, che includono rispettivamente alemtuzumab (anticorpo anti-CD52) e timoglobuline. Gli anticorpi non depletanti sono più sicuri di quelli depletanti, ma meno efficaci. Gli anticorpi depletanti possono infatti causare eventi avversi severi, tra cui sindrome da rilascio di citochine associata all'infusione, così come aumentare il rischio di riattivazione di citomegalovirus e di disordini linfoproliferativi nel lungo periodo.

La terapia immunosoppressiva di mantenimento è composta da tre farmaci, e comunemente include un inibitore della calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetile o azatioprina) e i corticosteroidi.

La ciclosporina e il tacrolimus hanno migliorato significativamente gli outcome a breve termine dopo il trapianto d'organo, minimizzando drasticamente l'incidenza di rigetto acuto. Tuttavia, la sopravvivenza a lungo termine dell'organo trapiantato e del paziente non sono aumentate marcatamente. Le evidenze disponibili suggeriscono che la tossicità degli inibitori della calcineurina (tra cui nefrotossicità e morbidità cardiovascolare) giocano un ruolo importante, sebbene non unico, nel mancato miglioramento della sopravvivenza a lungo termine dei pazienti e dell'organo nel trapianto di rene. Pertanto, negli ultimi anni, i ricercatori si sono concentrati sullo sviluppo di nuove strategie immunosoppressive che potrebbero ridurre l'esposizione agli inibitori della calcineurina, principalmente nell'ambito del trapianto di rene.

Gli studi eseguiti hanno mostrato che la minimizzazione degli inibitori della calcineurina nel contesto della terapia di induzione con anticorpi depletanti o non depletanti (e.g., timoglobuline, alemtuzumab, o basiliximab), in combinazione alla terapia immunosoppressiva di mantenimento, principalmente micofenolato mofetile con o senza steroidi, si associava a una riduzione dell'incidenza di insuccesso del trapianto e a una migliore funzione renale rispetto all'esposizione a dosi standard di inibitori della calcineurina, senza un aumento del rischio di rigetto cellulare acuto.

Negli scorsi anni, sono stati inoltre compiuti numerosi sforzi per disegnare farmaci biologici (i.e., proteine di fusione e anticorpi) capaci di inibire selettivamente il sistema immunitario del ricevente e, in ultima analisi, evitare o limitare gli effetti tossici sistemici degli inibitori della calcineurina. Questo approccio ha portato allo sviluppo di belatacept, una proteina di fusione tra la regione Fc geneticamente modificata di una IgG1 umana ed il dominio extracellulare di CTLA-

4 umana. Belatacept previene l'interazione tra CD28 e CD80/CD86, un passaggio critico per l'attivazione delle cellule T alloreattive.

Come alternativa alla terapia anti-rigetto con gli inibitori della calcineurina, gli inibitori di mammalian target of rapamycin (mTOR, sirolimus ed everolimus) sono stati inizialmente proposti per i pazienti con trapianto di rene date le loro proprietà immunosoppressive e antiproliferative e la mancanza, secondo gli studi iniziali, di tossicità renale.

Tuttavia, le evidenze emerse in seguito hanno indicato che nei pazienti con trapianto di rene la terapia de novo con sirolimus comportava un aumento del rischio di rigetto acuto e di perdita dell'organo così come una minore tollerabilità rispetto a regimi immunosoppressivi basati sugli inibitori della calcineurina. Altri studi hanno valutato regimi che prevedevano l'interruzione della terapia con inibitori della calcineurina e la conversione a sirolimus per limitare la nefropatia cronica associata a ciclosporina A e tacrolimus. I risultati hanno mostrato che in pazienti con trapianto di rene senza una marcata compromissione della funzione renale, la conversione da inibitori della calcineurina a sirolimus si associava a un'iniziale stabilizzazione della funzione renale, un beneficio che tuttavia non si manteneva a lungo termine. Inoltre, questo beneficio deve essere bilanciato con un aumentato rischio di sviluppare proteinuria.

Le linee guida dell'organizzazione KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) per la gestione dei pazienti con trapianto di rene raccomandano una combinazione di farmaci immunosoppressori, tra cui un inibitore della calcineurina e un antimetabolita, con o senza steroidi. In particolare, queste linee guida suggeriscono il tacrolimus e il micofenolato mofetile, rispettivamente, come inibitore della calcineurina e antimetabolita di prima scelta. Tuttavia, in Europa, e in particolare in Italia, i dati pubblicati sui regimi immunosoppressivi prescritti ai pazienti con trapianto di rene sono scarsi.

Per decenni, lo scopo principale della medicina dei trapianti è stato prevenire il rigetto acuto, e ciò ha portato allo sviluppo di potenti farmaci immunosoppressori. Ora che nella maggior parte delle circostanze è possibile prevenire efficacemente il rigetto acuto dell'organo trapiantato, siamo di fronte agli effetti deleteri di una prolungata esposizione a un'intensa immunosoppressione, tra cui un aumento inaccettabile della suscettibilità a infezioni, neoplasie e malattie cardiovascolari. In particolare, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti con trapianto di rene, e rendono conto del 32% circa dei decessi in questa popolazione. La terapia con statine è una componente importante delle moderne strategie di prevenzione del rischio cardiovascolare. Ampi studi clinici condotti in varie popolazioni hanno riportato una riduzione della mortalità dal 9% al 19% con l'uso di statine. Pertanto, l'impiego di questi farmaci è comune nei pazienti con trapianto di rene. In particolare, circa il 60% dei soggetti con trapianto di rene è sottoposto a terapia con statine, che rappresentano la terza classe di farmaci più prescritti in questa popolazione. Tuttavia, le evidenze cliniche a sostegno della terapia con statine per prevenire la mortalità nei pazienti con trapianto di rene sono limitate. Diversi piccoli studi in pazienti con trapianto di rene hanno riportato una tendenza verso una minore mortalità per tutte le cause nel braccio di trattamento con statine, sebbene questi studi fossero sottodimensionati per testare formalmente questa differenza. D'altra parte, l'unico studio clinico su larga scala (n=2102) che ha valutato l'impiego di statine nei pazienti con trapianto di rene, lo studio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), non ha riportato differenze (rischio relativo=1,02) in termini di mortalità per tutte le cause. Ancora più importante, questi studi sono stati condotti nei due decenni scorsi e hanno previsto l'impiego di regimi immunosoppressivi oggi considerati obsoleti. Non è chiaro se questi risultati possano essere applicati ai pazienti con trapianto di rene nella pratica clinica contemporanea,

considerando i cambiamenti col tempo nella tipologia di pazienti che vengono sottoposti a trapianto di rene e le evidenze riguardanti le interazioni farmacologiche tra statine e farmaci immunosoppressori. Ad oggi il ruolo delle statine nella moderna medicina dei trapianti e le implicazioni cliniche di queste interazioni farmacologiche non sono ancora ben definiti.

Pertanto, la presente proposta ha lo scopo di valutare come, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, il profilo di prescrizione dei farmaci immunosoppressori e di altri medicinali frequentemente impiegati in questa tipologia di pazienti (i.e., statine) siano cambiati nel corso degli ultimi due decenni, dal 2000 al 2020.

- **Quali bisogni vengono affrontati?**

- Necessità di descrivere a livello regionale l'incidenza e la prevalenza e le caratteristiche dei pazienti con trapianto renale, e i loro principali esiti clinici.
- Necessità di valutare in un contesto di Real World Evidence l'effetto differenziale delle nuove terapie immunosoppressive sulla sopravvivenza e l'incidenza di eventi avversi gravi, in particolare a lungo termine.
- Necessità di valutare l'efficacia delle statine nell'evitare eventi cardiovascolari gravi.
- Necessità di valutare la presenza di altri farmaci (e in generale di polifarmacoterapia) nei soggetti trapiantati
- Necessità di implementare percorsi formativi che vedano il coinvolgimento di operatori ospedalieri e del territorio per una gestione integrata di tali pazienti.

- **Quali sono gli aspetti innovativi?**

- La disponibilità di dati di *real-practice*, come quelli disponibili nei database amministrativi di Regione Lombardia, permette di valutare in un'ampia popolazione non selezionata l'effetto delle terapie antirigetto sul lungo periodo e in anni differenti, rendendo possibile delle analisi che non sono possibili in clinical trial e in studi osservazionali standard.
- La possibilità di avere accesso a tutte le terapie farmacologiche dei pazienti con trapianto di rene rende anche possibile valutare quanto la presenza di terapie non utilizzate specificamente per la terapia antirigetto possa avere un effetto, positivo o negativo, su sopravvivenza e incidenza di eventi avversi.

- **Quali i risultati attesi (in generale), in termini di nuovi servizi, conoscenze, informazioni?**

- Descrizione delle caratteristiche dei soggetti trapiantati e dei loro esiti a lungo termine, sia in termini di sopravvivenza che di incidenza di eventi avversi
- Valutazione del ricorso dei pazienti alle strutture sanitarie (ospedalizzazioni, PS e visite ambulatoriali).
- Descrizione delle terapie "collaterali" utilizzate dai pazienti trapiantati

- **Quale può essere l'impatto del progetto e le applicazioni potenziali?**

- Confronto degli esiti legati alle diverse terapie immunosoppressive, in termini sia clinici che economici
- Verifica dell'utilizzo dei farmaci immunosoppressivi e valutazione di differenze all'interno di categorie specifiche (ad esempio giovani/adulti/anziani)

- Verifica delle pratiche prescrittive dei soggetti trapiantati rispetto alla popolazione generale (a seguito di eventi avversi gravi)

3) METODOLOGIA

La struttura generale del progetto prevede i seguenti aspetti:

3.1 Fonte dei dati

La fonte dei dati sarà costituita dai database delle prescrizioni farmaceutiche, delle ospedalizzazioni e della specialistica e dell'anagrafica della Regione Lombardia messi a disposizione dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS da Regione Lombardia a partire dal 2000, secondo quanto indicato nel documento di convenzione e con le procedure di accesso ai dati già sperimentate con Lombardia Informatica. Tutti i database saranno collegati attraverso una chiave univoca che permetterà di identificare in maniera anonima gli assistibili e i flussi ad essi correlati.

Il progetto si svilupperà nel corso di tre anni di convenzione e tutte le analisi saranno strettamente dipendenti dalla disponibilità dei dati messi a disposizione da ARIA Spa in accordo con Regione Lombardia, nelle modalità e nei modi che saranno concordati tra le parti.

3.2 Popolazione di riferimento

La popolazione di riferimento è costituita da pazienti sottoposti a trapianto di rene presso i Centri Trapianto della Regione Lombardia e seguiti negli ambulatori di nefrologia degli ospedali a livello regionale.

L'identificazione della popolazione avverrà tramite codici di trapianto di rene e la prescrizione di farmaci specifici impiegati in questi pazienti per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato (i.e., immunosoppressori) così come la prescrizione di farmaci impiegati per la prevenzione e il trattamento di alcuni eventi avversi associati all'uso prolungato dei farmaci immunosoppressori (e.g., statine).

3.3. Analisi e valutazioni specifiche

Per pazienti sopra descritti si valuteranno gli andamenti dei profili di prescrizione dei farmaci immunosoppressori, delle statine e degli altri farmaci nel corso degli ultimi due decenni, dal 2000 al 2020 e oltre.

Tramite il record linkage tra i diversi database disponibili nel Datawarehouse di Regione Lombardia, per i pazienti con trapianto di rene si valuteranno gli accessi alle strutture sanitarie (e.g., ospedalizzazioni, visite specialistiche), il ritorno in dialisi e la mortalità.

Per i profili prescrittivi dei diversi regimi di immunosoppressione e delle statine e in generale della polifarmacoterapia si valuterà l'esistenza e il grado di correlazione con i principali outcome clinici (e.g., mortalità totale e cardiovascolare, dove la distinzione fra i diversi tipi di mortalità sia disponibile).

3.4. Interventi di formazione e informazione e monitoraggio e verifica dei risultati

I risultati delle analisi preliminari verranno messi a disposizione di Regione che potrà renderli disponibili agli specialisti impegnati nella gestione clinica dei soggetti che hanno subito un trapianto di rene. Nel caso in cui si dimostri possibile la costituzione di un gruppo di lavoro costituito da

rappresentanti di Mario Negri, Regione e operatori delle realtà territoriali, verranno individuati degli specifici interventi di formazione e/o informazione, rivolti agli specialisti e/o alla popolazione a rischio. In questo caso, al termine degli interventi formativi, i risultati ottenuti in termini di principali indicatori epidemiologici di morbidità ed utilizzo di farmaci specifici saranno analizzati sia a partire dai dati disponibili nel Datawarehouse, sia eventualmente da dati raccolti con strumenti e questionari *ad-hoc*.

Tabella A.1: Descrizione delle attività

Profilo di prescrizione dei farmaci immunosoppressori – vedi metodologia	
Obiettivi	Valutare il cambiamento di utilizzo dei farmaci immunosoppressori nel corso degli anni
Risultati attesi	Utilizzo dei farmaci e relativi esiti in termini di morbidità e sopravvivenza
Durata	18 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Output analisi dati 2. Rapporto dei risultati 3. Report su utilizzo di immunosoppressori 4. Report sulla incidenza, prevalenza e mortalità per periodo temporale
Profilo di prescrizione di farmaci non specifici per la popolazione trapiantata – vedi metodologia	
Obiettivi	Valutare l'utilizzo di farmaci non specifici (in particolare le statine) in relazione all'incidenza di insorgenza di morbidità (nuove diagnosi)
Risultati attesi	Utilizzo dei farmaci e relativi esiti in termini di morbidità e sopravvivenza
Durata	18 mesi
N° Deliverables	<ol style="list-style-type: none"> 1. Output analisi dati 2. Rapporto dei risultati 3. Report su utilizzo di farmaci non specifici per controllo del rigetto d'organo 4. Report sulle stime dei parametri: anni vissuti con malattia, anni di vita persi a causa di morte, e anni di vita persi a causa della disabilità

Tabella A.2: Lista delle riunioni del progetto

Riunione	Obiettivi	Data
1	Inizio progetto	Tempo 0
2	Aggiornamento e integrazione delle banche dati	Mesi 1-3
3	Analisi dell'andamento del profilo di prescrizione di farmaci immunosoppressori e dei diversi regimi di	Mesi 4-9

	immunosoppressione e relativi confronti tra farmaci/regimi	
4	Analisi dell'andamento del profilo di prescrizione delle statine	Mesi 9-12
5	Analisi dell'esistenza e del grado di correlazione tra profili prescrittivi dei regimi immunosoppressivi e outcome clinici	Mesi 12-22
6	Analisi dell'esistenza e del grado di correlazione tra il profilo prescrittivo delle statine e outcome clinici	Mesi 22-30
7	Verifica e monitoraggio stato di avanzamento del progetto e presentazione risultati preliminari (analisi ad-interim)	Mesi 12-24-30
8	Presentazione risultati definitivi	Mese 36

4) DELIVERABLES

- Protocolli di avvio dei progetti specifici.
- Rapporti dettagliati sulle principali analisi.
- Relazione annuale sullo stato di avanzamento del progetto
- Rapporto conclusivo sui dati integrati.
- Eventuali rapporti per specifiche terapie "collaterali".
- Pubblicazione su riviste nazionali ed internazionali dei risultati più significativi.

5) PROPRIETA' DEI DATI

La proprietà dei flussi informativi costituenti il datawarehouse socio-sanitario e i relativi dati messi a disposizione per le analisi e le attività progettuali è di Regione Lombardia. La proprietà intellettuale degli studi e dei prodotti sviluppati nell'ambito dei progetti finanziati è invece attribuita congiuntamente a entrambe le Parti interessate. Regione Lombardia si riserva comunque il diritto di utilizzare e promuovere la diffusione dei risultati delle analisi effettuate con i contributi regionali.

6) PIANO PER L'USO E LA DIFFUSIONE DEI RISULTATI

Tutte le analisi dei dati prodotte nelle diverse fasi costituenti i progetti dovranno essere di natura aggregata e/o anonimizzata al fine di escludere qualsivoglia rischio di re-identificazione, in ossequio a quanto previsto dalla normativa europea e nazionale in materia di protezione dei dati personali. Come tali, le analisi potranno essere utilizzate per pubblicazioni su riviste scientifiche, nazionali ed internazionali, ovvero essere utilizzate per la presentazione a congressi, seminari e convegni, salva comunque la necessità di un previo accordo tra le Parti. Inoltre, le medesime analisi dei dati

potranno essere presentate e discusse in occasione di incontri di formazione con gli operatori sanitari. In tutti i contesti citati, sarà evidenziato il ruolo della Regione Lombardia. Qualsiasi utilizzo o divulgazione delle analisi dei dati e dei risultati che emergeranno dalle attività effettuate all'interno della presente convenzione dovranno comunque essere concordati tra le Parti e soggetti all'approvazione di Regione Lombardia.

7) ASPETTI ETICI

Il trattamento dei dati personali avverrà in conformità al "Codice in materia di protezione dei dati personali" (D.lgs. 196/2003) come novellato dal D.lgs. 101/2008 di adeguamento della normativa nazionale al regolamento europeo sulla privacy (Reg. UE n. 679/2016). I dati relativi ai medici verranno elaborati in condizioni tali da non permettere l'identificazione dei singoli medici coinvolti.

PARTE AMMINISTRATIVA

(vedi Allegato 2)

ALLEGATO A. Prosecuzione delle attività previste nel progetto “I pazienti covid-19 in Regione Lombardia - Profilo farmaco-epidemiologico e percorsi di cura”

ADDENDUM al Progetto “Gestione dell’appropriatezza prescrittiva e della continuità di cura del paziente anziano con multimorbilità e politerapia”

“Accesso al Patrimonio informativo regionale tramite DaaS 2.0 - Emergenza Covid-19” (Parere “Commissione Tecnico Scientifica accesso dati Covid-19” (ex DDG n. 4564 del 15.04.2020) della seduta del 21/07/2020)

Titolo dello studio

**I PAZIENTI COVID-19 IN REGIONE LOMBARDIA:
PROFILO FARMACO-EPIDEMIOLOGICO E PERCORSI DI CURA**

Responsabile scientifico – Ruolo ricoperto – Ente di afferenza

Alessandro Nobili - Responsabile del Dipartimento di Politiche per la Salute - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Eventuali collaboratori – Ruolo ricoperto – Ente di afferenza

Ilaria Ardoino, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Marta Baviera, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Massimo Cartabia, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Antonio Clavenna, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Andreana Foresta, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Carlotta Franchi, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Luca Pasina, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Mauro Tettamanti, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS
Alessia A. Galbusera, Ricercatore Istituto Mario Negri IRCCS

Area tematica - Ambiti di ricerca considerati prioritari dalla DG Welfare al fine di gestire l’epidemia COVID-19

- x storia naturale dell’infezione
- x storia dell’infezione rispetto alle caratteristiche dell’ospite
- ☐ analisi degli impatti delle misure adottate durante l’emergenza COVID-19
- ☐ organizzazione dell’attività ospedaliera ed extraospedaliera
- x effetti indiretti del COVID-19 su altre tipologie di pazienti e sul sistema sociosanitario
- ☐ strategie di preparedness future sugli acquisti (innovazione dei piani alla luce delle evidenze emerse durante emergenza COVID-19)
- ☐ impatto e futuri scenari dell’epidemia COVID-19 sul sistema sanitario e sociosanitario strategie di riallocazione degli investimenti fatti (es. terapie intensive) nella fase postepidemica
- ☐ piano di recupero delle attività sanitarie sospese
- ☐ Sviluppo di supporto diagnostico in tempi rapidi e sostenibili durante la fase epidemica e nel periodo postiperendemico

- x gestione clinica dei pazienti COVID-19
- ☐ strategie di estensione dei modelli di presa in carico a domicilio per malattie non croniche
- x presa in carico dei pazienti non COVID-19 e più in generale dei soggetti fragili (es. ospiti RSA) durante l'emergenza COVID-19
- ☐ riduzione del rischio negli operatori sanitari
- x attività di sorveglianza, prevenzione e controllo anche nella fase post-iperendemia
- ☐ modalità innovative nei sistemi informativi per finalità di sistemi sorveglianza
- ☐ differenti strategie di quarantena e di controllo la loro efficacia reale, sostenibilità e accettabilità da parte della popolazione
- ☐ altro (specificare):

Razionale dello studio

Breve revisione delle evidenze disponibili sull'argomento riguardante lo studio

Diversi studi hanno riportato che il rischio di infezione da SARS-CoV-2 è strettamente legato al profilo clinico individuale. L'età, il sesso maschile e le condizioni cliniche preesistenti (come diabete, ipertensione, tumori, patologie cardiovascolari e respiratorie) sono stati descritti come fattori di rischio rilevanti per contrarre l'infezione e indici prognostici negativi per il successivo decorso della malattia. In particolare, è emerso che oltre la metà (54%) dei casi di COVID-19 si è registrato nella fascia di popolazione con 60 anni o più.

E' meno chiaro come, quali e quante classi di farmaci cronici o la stessa polifarmacoterapia abbiano giocato un ruolo nella suscettibilità all'infezione e nella prognosi dei pazienti con COVID-19, così come sono poco noti i dati sui percorsi di cura e sulla prevalenza e profilo prescrittivo dei farmaci utilizzati dai soggetti con sintomi riconducibili a COVID-19 non ricoverati in ospedale.

Per quanto riguarda i farmaci, al di là di numerose ipotesi, resta da chiarire quanto alcuni vaccini e categorie di farmaci assunti nel periodo precedente l'infezione abbiano influenzato la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 e la prognosi dei pazienti affetti da Covid 19 in particolare nella popolazione anziana, che ruolo possa aver avuto la presenza di polipatologie, polifarmacoterapie e il grado di fragilità. Inoltre, sono poco noti i dati sui percorsi di cura e sulla prevalenza e profilo prescrittivo dei farmaci utilizzati dei soggetti con sintomi riconducibili a COVID-19 non ricoverati in ospedale.

In letteratura sono state riportate segnalazioni sull'effetto dei FANS mediato dal recettore ACE2¹⁻³, di una possibile interazione tra i nuovi anticoagulanti orali e i farmaci antivirali che potrebbe comportare un aumento del rischio di emorragie nei pazienti trattati con queste due classi di farmaci⁴, sulla capacità dei farmaci immunomodulatori (come per esempio, steroidi, anticorpi monoclonali anti-IL6, inibitori JAK/STAT, anticorpi monoclonali anti-IL1, anti-TNF alfa e interferon-beta 1b) di interferire con infezione e prognosi⁵ e sull'effetto degli inibitori dei DPP-4 di inibire l'infezione da coronavirus rispetto ad un effetto neutro degli altri antidiabetici^{6,7}.

Una popolazione di particolare interesse è quella costituita dai soggetti anziani, che è risultata più esposta all'infezione e alla mortalità⁸. Questa popolazione ha caratteristiche che in generale la rendono più suscettibile, e cioè un'alta prevalenza di multimorbilità, politerapia, fragilità ed in particolare una prevalenza di istituzionalizzazione (fortemente associata ad un aumento di mortalità)⁹ che aumenta al passare dell'età.

I soggetti identificati come infettati da SARS-CoV-2 sono solo una parte di quelli che hanno contratto la malattia¹⁰⁻¹². Per definire chi fa parte di questa popolazione si possono utilizzare dei traccianti come l'inizio di terapie proposte ad uso compassionevole, come cloroquina e

idrossiclorochina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, altri antivirali o antibiotici e eparine a basso peso molecolare. Anche il numero di morti in eccesso durante la pandemia rispetto a periodi equivalenti negli anni precedenti è superiore rispetto al numero di morti certificati a causa del SARS-CoV-2¹³.

Motivazioni per cui è necessario condurre lo studio

Allo scopo di contribuire a produrre raccomandazioni sulle migliori strategie da adottare nella gestione dei pazienti con Covid 19 anche in caso di un eventuale ritorno dell'epidemia è necessario valutare su ampie popolazioni di pazienti in condizioni di real-life la fondatezza di ipotesi riportate in letteratura relativamente all'utilizzo di alcune classi di farmaci e di vaccini nella suscettibilità all'infezione da SARS-Cov-2 e nella prognosi dei pazienti con Covid 19.

La disponibilità dei dati provenienti dal database COVID-19 (DB-COVID-19) della Lombardia analizzati insieme a quelli presenti nel datawarehouse di Regione Lombardia rappresenta uno strumento particolarmente utile per valutare tali ipotesi su un'ampia coorte di pazienti affetti da SARS-CoV-2 (sia ospedalizzati che non).

L'alta mortalità, la presenza di più trattamenti/diagnosi e la necessità di individuare percorsi differenziati rende la popolazione anziana, ed in particolare quella ricoverata in RSA, un gruppo da valutare anche separatamente.

È inoltre importante cercare di valutare anche le caratteristiche, i trattamenti farmacologici e gli esiti di chi ha ricevuto una diagnosi clinica di (sospetto) COVID-19 ma senza la conferma tramite test RT-PCR non ospedalizzati, poiché queste potrebbero differire da quelle dei casi con diagnosi accertata. Una valutazione di confronto potrebbe rendere conto di risultati diversi in studi diversi ed indirizzare in maniera corretta e tempestiva verso le popolazioni più a rischio.

Lo stesso discorso vale per i soggetti morti con COVID-19 senza una diagnosi clinica.

Bibliografia essenziale

1. Beth Russell, Charlotte Moss, Anne Rigg, Mieke Van Hemelrijck. COVID-19 and Treatment With NSAIDs and Corticosteroids: Should We Be Limiting Their Use in the Clinical Setting? *Ecancermedalscience*. 2020 Mar 30; 14:1023.
2. Michael Day. Covid-19: Ibuprofen Should Not Be Used for Managing Symptoms, Say Doctors and Scientists *BMJ* 2020;368:m1086 DOI: 10.1136/bmj.m1086.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
4. Sophie Testa, Oriana Paoletti, Matteo Giorgi-Pierfranceschi, Angelo Pan. Switch From Oral Anticoagulants to Parenteral Heparin in SARS-CoV-2 Hospitalized Patients. *Intern Emerg Med*. 2020 Apr 15:1-3. DOI: 10.1007/s11739-020-02331-1
5. Ennio Giulio Favalli, Francesca Ingegnoli, Orazio De Lucia, Gilberto Cincinelli, Rolando Cimaz, Roberto Caporali. COVID-19 Infection and Rheumatoid Arthritis: Faraway, So Close! *Autoimmun Rev*. 2020 May;19(5):102523.
6. V Stalin Raj, Huihui Mou, Saskia L Smits, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Is a Functional Receptor for the Emerging Human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495:251–254.
7. Gianluca Iacobellis. COVID-19 and Diabetes: Can DPP4 Inhibition Play a Role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr; 162:108125.
8. Istituto Superiore di Sanità (ISS) a cura di Flavia Riccardo, Xanthi Andrianou, Antonino Bella et al. *Epidemia COVID-19 Aggiornamento nazionale 3 giugno 2020*. Accessibile al link <https://www.epicentro.iss.it/>
9. Istituto Superiore di Sanità (ISS) a cura di Antonio Ancidoni, Ilaria Bacigalupo, Guido Bellomo et al. *Survey nazionale sul contagio COVID-19 nelle strutture residenziali e sociosanitarie*, accessibile al link <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-survey-rsa-rapporto-3.pdf>.
10. Leon DA, Shkolnikov VM, Smeeth L, Magnus P, Pechholdová M, Jarvis CI. COVID-19: a need for real-time monitoring of weekly excess deaths. *Lancet*. 2020;395(10234):e81. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30933-8

11. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-April 2020. JAMA. Published online July 01, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.11787
12. Zylke JW, Bauchner H. Mortality and Morbidity: The Measure of a Pandemic. JAMA. Published online July 01, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.11761
13. Vadoros S. Excess mortality during the Covid-19 pandemic: Early evidence from England and Wales [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. Soc Sci Med. 2020; 258:113101. DOI:10.1016/j.socscimed.2020.113101

Obiettivi dello studio (primari/secondari)

A fronte dell'importante fonte di dati ci si propone di studiare:

- obiettivo 1) l'impatto sull'infezione da SARS-CoV-2 di alcune terapie croniche per le quali in letteratura sono stati riportati possibili effetti sia in termini di aumentata suscettibilità all'infezione che di migliore o peggiore prognosi;
- obiettivo 2) l'impatto che l'infezione da SARS-CoV-2 ha avuto sui pazienti fragili, in particolare quelli con multimorbilità e in politerapia e i soggetti istituzionalizzati;
- obiettivo 3) la prevalenza e il profilo prescrittivo dei farmaci utilizzati per il trattamento dei pazienti con COVID-19 (confermato o sospetto) al fuori dall'ospedale;
- obiettivo 4) la presenza di fattori di rischio collegati alla mortalità nei soggetti non registrati come infettati dal virus SARS-CoV-2;
- obiettivo 5) l'effetto a medio-lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2 (long-COVID) nella popolazione generale ed in sottopopolazioni specifiche

Dati richiesti e necessità di impiego per le finalità dello studio

Indicare quali delle banche dati elencate nella DGR XI / 3019 del 30 marzo 2020 sono richieste per lo studio in oggetto:

- ☒ DB-COVID-19
- ☒ Malattie infettive e diffusive
- ☒ Vaccinazioni
- ☒ Assistenza medica di base
- ☒ Assistenza specialistica ambulatoriale e riabilitativa
- ☐ Assistenza domiciliare
- ☐ Salute mentale
- ☐ Dipendenze
- ☒ Assistenza ospedaliera
- ☒ Emergenza sanitaria e 118
- ☒ Assistenza residenziale, semiresidenziale, hospice
- ☐ Certificati di assistenza al parto ed esiti gravidanza
- ☒ Assistenza farmaceutica e farmacovigilanza
- ☐ Rischi infortunistici e sanitari connessi con gli ambienti di vita e di lavoro
- ☒ Riconoscimento del diritto all'esenzione
- ☒ Dati sulla mortalità

Definire inoltre il campione di popolazione oggetto dello studio che verrà identificato dalle banche dati, la profondità temporale dei dati richiesti, la dimensioni del campione, i criteri di inclusione ed eventuali criteri di esclusione.

Criteri di inclusione per le popolazioni:

- soggetti definiti come affetti da SARS-CoV-2
- la popolazione dei controlli verrà estratta separatamente dal database generale

Valutazione degli esiti

- Aggravamento delle condizioni cliniche
- Accessi al pronto soccorso
- Ricovero in ospedale
- Trasferimento in terapia intensiva
- Mortalità

Materiali e metodi (fonti, ecc)

Caratteristiche organizzative e metodologiche del progetto

A. [Obiettivi 1 e 2] Confronti interni ai soggetti contagiati

La descrizione del profilo farmacologico e delle caratteristiche cliniche basali dei pazienti contagiati sarà effettuata attraverso statistiche descrittive per tutte le variabili di interesse presenti nella scheda COVID (ad esempio: sesso, età, numero di farmaci assunti cronicamente, presenza di patologie e trattamenti farmacologici specifici). Parte delle informazioni verranno confrontate con i dati amministrativi a partire dal 2015. Saranno considerate medie e deviazioni standard, mediane e intervalli interquartili per variabili numeriche e distribuzioni di frequenza e proporzioni per variabili categoriali.

Per i soggetti COVID-19 verrà confrontata l'associazione fra l'esposizione alle diverse classi/sottoclassi terapeutiche precedentemente richiamate con la prognosi in termini di ospedalizzazione, accesso alle terapie intensive e mortalità costruendo dei modelli logistici multivariabili in cui le variabili di risposta saranno i singoli indicatori di prognosi, producendo odds ratio e relativi intervalli di confidenza al 95%. I modelli verranno corretti utilizzando le comorbidità precedentemente descritte. Come analisi di sensibilità si sostituirà la presenza delle singole patologie con indicatori di comorbidità (es. indice di Charlson).

Qualora fossero disponibili i dati sulla modalità di contagio, la data di inizio sintomi, e qualora sia possibile effettuare link tra questi dati e quelli presenti nel datawarehouse regionale, nella stessa popolazione anziana residente a domicilio, saranno valutati anche:

- 1) i percorsi diagnostici (accesso diretto a pronto soccorso, chiamate spontanee al 118 o ai numeri dedicati, invio al PS da parte del MMG);

2) i percorsi assistenziali (contatti con il 118 e numeri dedicati, accesso al PS, ricovero in unità COVID e/o terapia intensiva e delay rispetto all'insorgenza dei sintomi, eventuale isolamento domiciliare);

3) l'eventuale ricorso a successivi percorsi riabilitativi post-guarigione, in relazione alle fasce di età. Anche in questo caso valuteremo eventuali associazioni con gli esiti clinici.

B. [Obiettivi 1 e 2] Confronti dei soggetti contagiati con quelli per cui il contagio non è avvenuto

Le informazioni necessarie per la costruzione del quadro clinico e terapeutico dei soggetti saranno ottenute attraverso i dati contenuti nel database del servizio sanitario nazionale della regione Lombardia. Le comorbidità saranno ricavate dai codici dei ricoveri ospedalieri, degli accessi al pronto soccorso, dei registri delle esenzioni e dei trattamenti farmacologici intercettati attraverso i codici ATC, tenendo in considerazione che parte delle informazioni potrà essere sfruttata sia per la definizione della comorbidità che della parte farmacologica. Come per il punto precedente verranno effettuate delle statistiche descrittive sui dati recuperati dalle tabelle dei dati amministrativi.

Al fine di valutare l'impatto di suddetti trattamenti cronici sul rischio di contrarre il COVID-19 sarà condotto uno studio caso-controllo sulla popolazione residente in Lombardia, in cui i controlli verranno selezionati in maniera che siano appaiati per età, sesso e medico di medicina generale di riferimento. Sia i casi che i controlli potranno essere selezionati se già residenti in Lombardia alla data del 1 gennaio 2019 fino al momento dell'infezione o della selezione come controllo. Le caratteristiche delle due coorti saranno confrontate attraverso regressioni logistiche, producendo odds ratio e relativi intervalli di confidenza al 95%, sia univariabili, sia corrette per la presenza di comorbidità.

La fragilità sarà costruita per ciascun soggetto utilizzando i criteri della Rockwood Clinical Frailty Scale adattata ai dati amministrativi. I diversi soggetti saranno inoltre stratificati in relazione all'età, al sesso e all'indice di comorbidità di Charlson.

Poiché per i soggetti residenti in casa di riposo non è recuperabile tramite i dati amministrativi la terapia farmacologica, questi verranno esclusi dalle analisi (come casi e come controlli) nel caso in cui siano registrati come istituzionalizzati prima del 2019.

Per quanto riguarda la popolazione anziana residente nelle Residenze Sanitarie Assistenziali, ci proponiamo di studiare i fattori che hanno portato all'insorgenza dell'infezione e i determinanti di ospedalizzazione e mortalità implementando una sottoanalisi. In questo caso effettueremo un confronto storico con gli anni precedenti e/o un confronto con gli anziani di comunità.

C. [Obiettivo 3] Trattamenti domiciliari

I farmaci dispensati in concomitanza con cloroquina, idrossicloroquina e lopinavir/ritonavir e nei 30 giorni successivi alla data della prescrizione indice saranno analizzati.

Le prescrizioni di farmaci ricevute da ciascun soggetto e i ricoveri ospedalieri effettuati nei 12 mesi precedenti saranno inoltre valutati allo scopo di stimare la presenza di malattie croniche.

Saranno analizzate le seguenti variabili:

- Prevalenza di prescrizione di trattamenti anti-COVID-19
- Prevalenza e caratteristiche della politerapia

- Tasso di ricovero ospedaliero e accesso in Pronto Soccorso nei 30 giorni successivi

Le variabili sopra descritte saranno stimate per genere, classi di età, contesto geografico (ATS, ASST).

D. [Obiettivo 4] Caratterizzazione dell'eccesso di mortalità

I soggetti morti per/con COVID-19 (confermato sierologicamente o solo clinicamente) verranno confrontati con i soggetti morti negli anni precedenti mediante tecniche di analisi multivariata, utilizzando i dati estratti dai database amministrativi, per trovare delle caratteristiche che separino, all'interno del gruppo dei soggetti morti in tempo di pandemia senza menzione di COVID-19, i soggetti morti presumibilmente con infezione da coronavirus (MC) da quelli morti per "ragioni altre" (MA).

Una volta ottenuta questa classificazione, i soggetti MC verranno comparati con i soggetti morti per/con COVID-19 per stimare se le prevalenze dei diversi fattori di rischio già presenti in letteratura siano differenti.

Si valuterà in particolare la presenza di terapie farmacologiche, sia per l'effetto che potranno aver avuto nel far precipitare gli eventi, sia come marcatori di patologie e relativa gravità sottostante.

E. [Obiettivo 5] Effetto a lungo termine della malattia da COVID-19

Con il passare del tempo oltre all'effetto immediato di morbidità e mortalità a carico dei soggetti infettati da SARS-CoV-2 è emersa la presenza di una sindrome a medio-lungo termine caratterizzata in maniera abbastanza variabile da una costellazione di sintomi fisici e psicologici come astenia, difficoltà di respirazione, febbri ricorrenti, cambiamenti nel tono dell'umore. Possibilmente questa sindrome è legata alla gravità con cui si è manifestato il COVID-19. Seguendo quanto già valutato in precedenti articoli redatti utilizzando i dati forniti da Regione Lombardia ci si propone di seguire a lungo termine i soggetti colpiti da COVID-19 indagando lo sviluppo delle sequele clinico-amministrative anche in popolazioni selezionate sulla base di caratteristiche specifiche di morbidità.

Risultati attesi

Descrivere i risultati attesi e l'impatto sul SSR - trasferibilità

Lo studio di queste coorti su larga scala e in condizioni di real-life permetterebbe di identificare i fattori di rischio e quelli protettivi che influenzano la suscettibilità al SARS-CoV-2, l'impatto sugli eventi clinici a breve e medio/lungo termine e di comprendere l'effetto dell'associazione tra le condizioni pre-esistenti (come per esempio multimorbidità e politerapia), il grado di fragilità, le terapie pregresse e quelle prescritte ad-hoc, i percorsi di cura e gli esiti clinici.

Questo permetterebbe di produrre, a breve, raccomandazioni su quali potrebbero essere le strategie migliori per gestire i pazienti COVID-19, in particolare i soggetti più fragili ottimizzando le terapie disponibili e i percorsi di cura anche in caso di un eventuale ritorno dell'epidemia nei mesi successivi.

Durata prevista progetto (mesi)

36 mesi

Piano di lavoro e Cronoprogramma (opzionale)

Definire indicativamente la distribuzione e la durata dei diversi obiettivi specifici del progetto nel corso dello studio (es: GANTT)

Dalla ricezione dei dati:

- controlli e pulizia dei dati: 6 mesi
- stesura protocollo di analisi dettagliato per i singoli obiettivi: 6 mesi
- analisi: 18 mesi
- produzione articoli e report: 6 mesi.

Expertise del gruppo di ricerca (elenco pubblicazioni)

- Harari S, Mannucci PM, Nobili A, Galbussera AA, Fortino I, Leoni O, Remuzzi G, D'Avanzo B, Tettamanti M. Post-recovery impact of the second and third SARS-CoV-2 infection waves on healthcare resource utilization in Lombardy, Italy. *Intern Emerg Med*. 2023 Oct;18(7):2011-2018. doi: 10.1007/s11739-023-03396-4. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37651035.
- Mannucci PM, Galbussera AA, D'Avanzo B, Tettamanti M, Remuzzi G, Fortino I, Leoni O, Harari S, Nobili A. Two years of SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 in Lombardy, Italy. *Intern Emerg Med*. 2023 Aug;18(5):1445-1451. doi: 10.1007/s11739-023-03315-7. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37314640.
- Nobili A, D'Avanzo B, Tettamanti M, Galbussera AA, Remuzzi G, Fortino I, Leoni O, Harari S, Mannucci PM. Post-COVID condition: dispensation of drugs and diagnostic tests as proxies of healthcare impact. *Intern Emerg Med*. 2023 Apr;18(3):801-809. doi: 10.1007/s11739-023-03228-5. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36944811; PMCID: PMC10030070.
- Mannucci PM, Nobili A, Tettamanti M, D'Avanzo B, Galbussera AA, Remuzzi G, Fortino I, Leoni O, Harari S. Progressive decrease of the healthcare impact of the post-COVID condition after the first disease wave in Lombardy, Italy. *J Intern Med*. 2022 Dec;292(6):961-964. doi: 10.1111/joim.13554. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35968565; PMCID: PMC9538040.
- Mannucci PM, Nobili A, Tettamanti M, D'Avanzo B, Galbussera AA, Remuzzi G, Fortino I, Leoni O, Harari S. Impact of the post-COVID-19 condition on health care after the first disease wave in Lombardy. *J Intern Med*. 2022 Sep;292(3):450-462. doi: 10.1111/joim.13493. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35373863; PMCID: PMC9115275.
- Ojeda-Fernández L, Baviera M, Foresta A, Tettamanti M, Zambon A, Macaluso G, Schena S, Leoni O, Fortino I, Roncaglioni MC, Parati G. Impact of first and second/third wave of COVID-19 pandemic on post-acute cardiovascular outcomes in Lombardy. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Sep 12;10:1244002. doi: 10.3389/fcvm.2023.1244002. PMID: 37781303; PMCID: PMC10536134.
- Foresta A, Ojeda-Fernandez L, Macaluso G, Roncaglioni MC, Tettamanti M, Fortino I, Leoni O, Genovese S, Baviera M. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and COVID-19 Outcomes. *Clin Ther*. 2023 Apr;45(4):e115-e126. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.02.007. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36933975; PMCID: PMC9974363.
- Ojeda-Fernández L, Foresta A, Macaluso G, Colacioppo P, Tettamanti M, Zambon A, Genovese S, Fortino I, Leoni O, Roncaglioni MC, Baviera M. Metformin use is associated with a decrease in the risk of hospitalization and mortality in COVID-19 patients with diabetes: A population-based study in Lombardy. *Diabetes Obes Metab*. 2022 May;24(5):891-898. doi: 10.1111/dom.14648. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35014746.

Allegato B: Costi Progetto EPIFARM
(Convenzione triennio 2024-2026)

	Descrizione	Mesi/uomo	Costo (€)
Personale dipendente	Ricercatori	126	530.000,00
	Biostatistici	74,5	244.300,00
	Informatici	45	186.400,00
	Biblioteca	5,5	21.800,00
	Segretarie	27	71.500,00
Borsisti		192	270.000,00
Assegnisti di ricerca		74	162.000,00
Consulenti P.IVA		117	144.000,00
<i>Totale spese di personale</i>			<i>1.630.000,00</i>
Spese generali (10%)			163.000,00
Coordinamento e realizzazione corsi di formazione			20.000
Convegni e Spese di viaggio			14.000
Software, Attrezzature informatiche			12.000
Pubblicazioni			36.000
COSTO TOTALE			1.875.000,00