- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 02:28:06

Recenti Prog Med 2020; 111: 571-576

Nuovi farmaci per le patologie croniche. Individuazione delle popolazioni target con i real world data

ANTONELLA PEDRINI[1], CARLO PICCINNI[1], ALDO P. MAGGIONI[1], FLAVIA CARLE[2], GIOVANNI CORRAO[3], NELLO MARTINI[1] PER IL GRUPPO DI LAVORO DEL PROGETTO MACROSCOPIO

[1]Fondazione ReS (Ricerca e Salute), Casalecchio di Reno (Bologna); [2]Centro di Epidemiologia e Biostatistica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]Centro di Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano-Bicocca, Milano.

Pervenuto su invito il 31 luglio 2020.

Riassunto. Le popolazioni target per i nuovi farmaci, in particolare quando questi sono indicati per il trattamento delle patologie croniche, sono un punto centrale della programmazione sanitaria in quanto le agenzie regolatorie orientano le proprie decisioni su analisi farmacoeconomiche provenienti dal contesto reale, le istituzioni sanitarie hanno l'esigenza di pianificare percorsi assistenziali partendo dall'identificazione dei soggetti che richiedono un iter assistenziale specifico e la ricerca ha riconosciuto gli studi di real world evidence (RWE) quale approccio complementare alla sperimentazione clinica. Sul tema delle popolazioni target per nuovi farmaci per le patologie croniche è stato avviato il primo gruppo di lavoro del progetto MaCroScopio (osservatorio sulle malattie croniche) a cui hanno partecipato diversi stakeholder, le cui riflessioni sono state raccolte nel presente documento di consenso. Prendendo le mosse dall'ingresso della RWE nelle procedure regolatorie nazionali e internazionali, come strategia di identificazione delle popolazioni target, nel documento sono descritti vantaggi e limiti dei database sanitari amministrativi come fonte dati per raggiungere tale scopo. Inoltre viene sottolineata la necessità di adeguare gli algoritmi di identificazione all'obiettivo che si intende raggiungere: scopi esplorativi, economico/organizzativi, programmatori/valutativi al fine di adeguare le politiche sanitarie in relazione al posizionamento di un nuovo farmaco in un dato percorso assistenziale. Infine, nell'articolo vengono discusse le principali sfide metodologiche che tutti gli interessati a questa materia sono chiamati ad affrontare: la complementarietà fra la RWE e gli studi clinici randomizzati e controllati, la necessità di misurare e valutare complessità e variabilità della realtà clinica, nonché l'opportunità di effettuare studi di validazione degli algoritmi di identificazione delle popolazioni target. Il documento di consenso che ne risulta intende, pertanto, porre le basi per l'applicazione della metodologia epidemiologica e l'utilizzo dei suoi risultati in un ambito di programmazione/valutazione degli interventi di cura, allo scopo di individuarne efficacia, qualità e sostenibilità.

Parole chiave. Database amministrativi, malattie croniche, nuovi farmaci, popolazioni target, real world evidence.

New drugs for chronic diseases. Identification of target populations with real world data.

Summary. The target populations for new drugs, in particular when these are labelled for the treatment of chronic diseases, are a central point of health planning as regulatory agencies make their decisions on pharmacoeconomic analyses performed on real-world data, health institutions have the need to plan care pathways starting from the identification of subjects requiring a specific care process and research has recognized real world evidence (RWE) studies as a complementary approach to clinical trials. On the topic of target populations for new drugs for chronic diseases, the first working group of the MaCroScopio project (observatory on chronic diseases) was launched, in which various stakeholders participated, whose reflections have been collected in this consensus document. Starting from the entry of RWE into national and international regulatory procedures, as a strategy for identifying target populations, the document describes the advantages and limitations of administrative health databases as a data source to achieve this goal. In the document is highlighted the need to adapt the identifying algorithms according to the aim to be achieved: exploratory aim, economic/organizational scope, planning/evaluation purpose in order to set up the health policy in relation to the positioning of a new drug in a given care path. Finally, the article points out the main methodological challenges that all those interested in this topic are called to face: the complementarity between RWE and randomized controlled clinical trials, the need to measure and evaluate the complexity and variability of clinical reality, as well as the opportunity to carry out validation studies of the identification algorithms of the target populations. The resulting consensus document, therefore, intends to lay the foundations for the application of the epidemiological methodology and the use of its results in the area of planning/evaluation of care interventions, in order to identify their effectiveness, quality and sustainability.

Key words. Administrative databases, chronic diseases, new drugs, real world evidence, target population.

Questo articolo presenta i risultati del primo gruppo di lavoro sul tema dell'identificazione delle popolazioni target, previsto nell'ambito del progetto MaCroScopio[1]: iniziativa larga, inclusiva per tutti coloro che a livello tecnico, politico e industriale sono interessati a questa materia, con l'intenzione di farne uno strumento di lavoro oltre che di aggiornamento scientifico.

Le popolazioni target sono un punto centrale della programmazione e valutazione sanitaria, per vari motivi. In primo luogo, le agenzie regolatorie chiedono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 02:28:06

studi con dati provenienti dal contesto reale, che producano quelle che sono definite real world evidence (RWE), per qualificare adeguatamente la popolazione eleggibile a un nuovo trattamento, inteso non solo come nuovo farmaco, ma anche come estensioni di indicazioni terapeutiche. Secondo, le istituzioni nazionali e regionali stanno progressivamente spostandosi verso un'ottica di programmazione per percorsi assistenziali, che richiede un'impostazione basata sul contesto reale, che parta dall'identificazione della popolazione che ha la necessità di entrare in un ben definito percorso assistenziale, per arrivare all'applicazione dei metodi epidemiologici per il monitoraggio e la valutazione del percorso stesso e dei suoi esiti in quella popolazione. Infine, il mondo della ricerca clinica ha compreso la rilevanza degli studi di RWE come approccio complementare alla sperimentazione clinica, per pianificare programmi di ricerca e impostare randomized controlled trials (RCT) con elementi di maggiore trasferibilità alla realtà clinica.

Questi nuovi approcci, sia sul fronte della definizione delle condizioni di rimborsabilità dei farmaci, sia su quelli della programmazione sanitaria e della ricerca clinica, devono poggiare su una metodologia solida e replicabile, che va consolidata con il contributo dei diversi interlocutori per creare una cultura scientifica condivisa[2].

Va sottolineato anche che la quantità importante di investimenti presente nei decreti "Cura Italia"[3] e "Rilancio"[4] emanati nel corso dell'emergenza sanitaria per la CoViD-19, pari a 1 miliardo e 250 milioni, ha dato un segnale politico-istituzionale molto esplicito, indicando come la medicina territoriale rappresenti un punto centrale dell'evoluzione dell'assistenza e meriti pertanto una particolare attenzione dal punto di vista istituzionale.

La Fondazione Ricerca e Salute (ReS) è impegnata da tempo in questo settore e si fa promotrice di progetti volti ad accelerare la maturazione metodologica dei nuovi approcci basati proprio sulla RWE.

La RWE quale parte integrante della decisione regolatoria

La Food and Drugs Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA) hanno raccolto la sfida della RWE creando le basi per una nuova visione della valutazione farmacoeconomica, basata sul valore di un nuovo farmaco in termini di beneficio aggiuntivo che deve essere misurato nella popolazione reale e in funzione del percorso assistenziale complessivo del paziente[5,6].

In linea con questo processo di cambiamento l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dopo che un nuovo farmaco è stato autorizzato al commercio dall'EMA, ha l'onere di valutare la proposta di ammissione alla rimborsabilità che l'azienda farmaceutica presenta, attraverso un dossier di prezzo e rimborso che segue regole definite e precise, in particolare per: i casi di farmaci orfani, comprese le eventuali estensioni delle indicazioni; nuovi principi attivi, comprese le riclassificazioni di principi attivi già negoziati, ma non rimborsati, e le associazioni che contengono almeno un nuovo principio attivo; estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaci soggetti a copertura brevettuale, eccetto nel caso in cui si tratti di un'estensione della popolazione dell'indicazione già autorizzata e rimborsata.

Il dossier prezzo e rimborso, al capitolo 9, prevede i seguenti adempimenti:

- circostanziare la popolazione target alla quale il farmaco si rivolge;
- precisare l'indicazione terapeutica;
- descrivere il "place in therapy" rispetto alle terapie già consolidate e rimborsate;
- presentare la valutazione di costo-efficacia (cost effectiveness analysis - CEA) e di budget impact (budget impact analysis - BIA) del nuovo trattamento in comparazione con il trattamento standard nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le recenti linee guida AIFA relative alla compilazione di questo capitolo[7] hanno rafforzato il ruolo della RWE, sottolineando che i modelli farmacoeconomici di costo-efficacia e budget impact devono essere popolati con dati provenienti dalla realtà assistenziale italiana (sia per gli indicatori epidemiologici sia sul fronte dei costi).

Questa impostazione sancisce di fatto l'ingresso della RWE nelle procedure regolatorie e necessita conseguentemente di un profondo cambio di paradigma da parte di tutti coloro che sono impegnati nella produzione e nella valutazione di questa documentazione, con il fine di rendere evidenti gli elementi di valore della nuova terapia rispetto al panorama preesistente. Gli studi di RWE sono identificati quindi come strumenti fondamentali a supporto del processo programmatorio e decisionale, sia per AIFA sia per le direzioni regionali e delle aziende sanitarie. Attraverso tali strumenti è possibile infatti caratterizzare l'ambito di azione del farmaco nella realtà assistenziale, in termini di quantificazione della diffusione della patologia, identificazione dei fattori prognostici e degli indicatori di processo ed esito dei percorsi di cura.

I database amministrativi come fonte dati per le popolazioni target

I database amministrativi, ovvero le banche dati alimentate dai principali flussi sanitari degli assistiti dal SSN (farmaceutica territoriale, ospedalizzazioni, prestazioni specialistiche e diagnostiche, esenzioni, ecc.), oltre che per il classico impiego di monitoraggio della spesa e dell'efficienza prestazionale, hanno da tempo un ruolo rilevante nel monitoraggio e nella valutazione dell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA)[8] su base regionale e nazionale e recentemente sono stati impiegati dal Ministero della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 02:28:06

salute per la valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) nell'ambito del nuovo sistema di garanzia LEA[9,10].

Il loro utilizzo come fonte di dati assistenziali ed economici per l'identificazione delle popolazioni target per determinate terapie è invece più recente, ma ha prodotto una vasta letteratura, a cui la Fondazione ReS ha ampiamente contribuito[11-14] e che ha fatto emergere la questione dell'adeguatezza dei criteri di definizione (algoritmi) della popolazione target in funzione degli obiettivi conoscitivi. Relativamente al tema dell'impiego dei database amministrativi italiani per l'identificazione delle popolazioni affette dalle principali patologie croniche l'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) produce periodicamente un ampio lavoro di revisione della letteratura in relazione agli algoritmi di identificazione di queste condizioni cliniche[15]; nella revisione 2019 sul diabete, per esempio, vengono ritrovati 780 articoli e documenti in tema di algoritmi che possono essere distinti in 29 algoritmi differenti per il diabete di tipo 1 e 11 algoritmi differenti per il diabete di tipo 2[16].

Gli elementi fondamentali di un report sulle popolazioni target per i nuovi farmaci sono la prevalenza e l'incidenza della popolazione con le caratteristiche di malattia che la rendono bersaglio del farmaco d'interesse, la stratificazione per fasce di età e genere, la caratterizzazione delle comorbilità, i farmaci specifici per la patologia d'interesse e quelli associati alle comorbilità (valutate mediante appositi sistemi in grado di tenere conto della complessità del paziente)[17], le ospedalizzazioni cause specifiche e quelle totali, le prestazioni specialistiche associate e complessive, la valutazione dell'aderenza e della continuità terapeutica, i costi assistenziali integrati annui utili a valutare l'impatto delle terapie su tutte le variabili del processo assistenziale.

La prospettiva futura è quella di ottenere una definizione della popolazione target che comprenda anche aspetti clinici (stadiazione/gravità della malattia), attraverso l'impiego dell'interconnessione dei database amministrativi con archivi clinici informatizzati o registri di patologia già esistenti.

Obiettivi diversi richiedono algoritmi differenti

I criteri di definizione di una popolazione e il conseguente disegno di uno studio basato sui real world data (RWD) sono diversi in funzione dell'obiettivo conoscitivo principale:

- per scopi esplorativi (per es., individuazione fattori prognostici, quantificazione degli esiti);
- per scopi economico/organizzativi (per es., analisi consumi di risorse, analisi delle reti assistenziali);
- per scopi programmatori/valutativi (per es., quantificazione del bisogno di salute, valutazione qualità dell'assistenza);
- per pianificare politiche aziendali e regionali in relazione al "place in PDTA".

In relazione a questi punti, la prospettiva di osservazione può prevedere la necessità di identificare le persone:

- in un particolare stadio di malattia;
- con specifiche multimorbilità o fattori predisponenti;
- sottoposti a una terapia o a combinazioni terapeutiche (farmaci, dispositivi medici, digital therapeutics);
- con un profilo mutazionale in oncologia;
- con un profilo di aderenza o di sicurezza per un farmaco;
- candidabili a un nuovo trattamento;
- clinicamente omogenei per valutare la qualità dei processi assistenziali e degli esiti;
- clinicamente simili e con profilo socio-economico confrontabile.

Quantificare l'impatto di una nuova tecnologia assistenziale in rapporto alla composizione della popolazione target rappresenta dunque la base sulla quale costruire le decisioni regolatorie e programmatorie. Ciò infatti consentirebbe di raggiungere i seguenti obiettivi:

- analizzare la composizione dei costi dei "fattori produttivi" dell'assistenza nella popolazione con la patologia e le comorbilità (ospedalizzazioni-farmaceutica-diagnostica-sociale);
- valutare i costi evitabili (inappropriatezza clinica e organizzativa);
- studiare la possibilità di minimizzazione dei costi (a parità di profilo beneficio-rischio dell'intervento assistenziale);
- analizzare gli effetti di un modello organizzativo rispetto a un altro nell'implementazione del PDTA;
- valutare bisogni inevasi in popolazioni specifiche;
- valutare l'entità del problema legato alla non aderenza alla terapia;
- identificare carenze informative/culturali nel sistema assistenziale e nel contesto sociale la cui soluzione possa ritardare l'esordio di malattie croniche;
- analizzare i consumi di risorse nel tempo e fra Regioni/ASL/Distretti/AFT/MMG e la loro distanza dalle raccomandazioni.

Le sfide metodologiche

La complementarietà fra la RWE e gli RCT

Le decisioni cliniche si basano fondamentalmente su evidenze che derivano da studi sperimentali, ma la diversità dei pazienti reclutati per questi studi e quelli seguiti nella pratica clinica reale rappresenta una nota criticità[18,19]. La RWE può essere utile per colmare questo divario, in un'ottica di complementarietà tra i diversi approcci di studio, al fine di avere una più ampia e rappresentativa disponibilità di dati su cui basare le decisioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 02:28:06

Ciascun approccio ha punti di forza e limiti, sia dal punto di vista epidemiologico sia rispetto ai risultati di trattamenti. Se lo studio sperimentale è, infatti, lo strumento di elezione per individuare un profilo affidabile di beneficio-rischio di una procedura diagnostico-terapeutica, il vantaggio della RWE è quello di considerare la popolazione complessiva bersaglio della procedura. Il concetto non si riferisce solo al fatto di includere negli studi pazienti di tutti i tipi, ovvero di non applicare i rigidi criteri di esclusione che caratterizzano gli studi sperimentali, ma anche a quello di poter valutare la procedura d'interesse all'interno del percorso di cura. Ciò consente di valutare l'interazione tra la nuova procedura e la tipologia, la tempistica e la qualità degli altri interventi, nonché l'aderenza e la soddisfazione del paziente. Il limite della RWE, anch'esso ben noto, risiede nella necessità di disporre di adeguate e rigorose metodologie d'indagine che permettano il controllo di quelle distorsioni prodotte dall'osservazione del mondo reale e dall'utilizzo di fonti dati secondarie rispetto agli scopi dello studio.

Il confronto tra studi sperimentali, registri e analisi RWE, condotti sulla prevenzione cardiovascolare secondaria, ha documentato bene le differenze esistenti tra queste tipologie di studio nelle caratteristiche dei pazienti inclusi (in termini di età, genere e comorbilità)[20]. Per esempio, i risultati ottenuti nello studio Pegasus[21], un importante studio sperimentale sulla prevenzione cardiovascolare secondaria, non sono direttamente trasferibili alla realtà clinica, caratterizzata da pazienti con un'età diversa, con comorbilità diverse, composizione per genere diversa, presenza di soggetti sistematicamente esclusi dagli studi sperimentali, quali, per esempio, i pazienti affetti da neoplasia o depressione.

Nel confronto tra RCT e studi di RWE basati su database amministrativi, emerge la necessità di superare un altro limite di questi ultimi, rappresentato dalla mancanza di informazioni cliniche, indispensabili per definire la gravità della malattia, individuare i fattori prognostici e valutare il raggiungimento o meno dei valori standard indicati dalle linee guida. L'attuale sfida in questa direzione è ben esemplificata dal registro SWEDEHEART, iniziativa che in Svezia ha consentito di attuare il linkage di registri in ambito specialistico cardiologico con i dati amministrativi e che si sta allargando ad altri Paesi europei attraverso la European Society of Cardiology (ESC)[22-24]. Altre modalità di arricchimento dei dati amministrativi potrebbero derivare da direttive regolatorie volte ad arricchire la schede di dimissioni ospedaliere (SDO) con poche variabili utili a definire la gravità dei pazienti[25], oppure dall'applicazione di metodologie statistiche di confronto indiretto tra fonti di dati contenenti informazioni complementari, come, per esempio, la sperimentazione in atto su diabete e scompenso cardiaco, in cui si verifica la possibilità di una lettura integrata del database della Fondazione ReS (che raccoglie dati amministrativi) e quello di Health Search (che raccoglie dati clinici della medicina generale)[26].

I RWD arricchiti da variabili cliniche rappresentano la sfida, raggiungibile, per un'evoluzione sostenibile della ricerca clinica osservazionale e per creare un ponte verso l'implementazione dei trial randomizzati nel contesto della RWE. In questa maniera sarà possibile definire con precisione e con affidabilità il profilo di beneficio-rischio della procedura diagnostico terapeutica.

Se considerati complementari e non alternativi, in quanto entrambi necessari, gli studi di RWE e le sperimentazioni cliniche devono avere lo stesso rigore metodologico. Pertanto, entrambe le tipologie di studio devono passare attraverso una pianificazione congiunta nella valutazione del farmaco; così come sono previste la fase preclinica e la fase clinica, andrebbe sviluppata anche una fase di valutazione in ambito di popolazione real-world.

Misurare e valutare complessità e variabilità della realtà clinica

Quando l'obiettivo è la conoscenza della dimensione e la descrizione dei problemi nella realtà assistenziale (trattamenti, ospedalizzazioni, costi, valutazione degli elementi di cambiamento nei processi e negli esiti intermedi procurabili dai nuovi farmaci), l'impiego dei RWD richiede necessariamente l'adozione dell'incertezza come sguardo ai problemi, in quanto la complessità e la variabilità organizzativa sono intrinseche alla realtà clinica oggetto degli studi RWE. Questo perché i flussi amministrativi registrano esclusivamente le tracce assistenziali dei pazienti sulla base dell'assistenza complessivamente erogata dal SSN nelle diverse regioni, al lordo dell'inappropriatezza clinica e terapeutica.

L'incertezza, come parte integrante della misura e in quanto tale, deve però essere provata, misurata, verificata, valutata con adeguate metodologie. Un fattore rilevante nella nostra sanità regionalizzata è la diversità dei modelli assistenziali legati all'eterogeneo ricorso alle cure private che caratterizza il nostro Paese.

La necessità di studi di validazione degli algoritmi di identificazione delle popolazioni target

Gli algoritmi necessari per identificare le popolazioni rappresentano un problema centrale della metodologia negli studi di RWE, in quanto esistono dei punti fermi e delle scelte modificabili in funzione della disponibilità, più o meno completa, dei dati. Le fonti dei dati da utilizzare, la loro qualità e aggiornamento vanno descritte accuratamente. Quando si interrogano database diversi è fondamentale inquadrare bene le differenze tra le popolazioni coperte dalle fonti: i registri di patologia, infatti, coprono determinate popolazioni (per es., i registri cardiologici in cui sono inseriti solo pazienti seguiti da cardiologi), mentre i

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 02:28:06

database dei medici di medicina generale ne coprono altre.

L'individuazione di una popolazione target definita attraverso i flussi amministrativi correnti, nei casi in cui non permetta di quantificare la prevalenza o l'incidenza reale della condizione indagata, può comunque servire per individuare e descrivere alcune importanti caratteristiche da suggerire come criteri di inclusione ed esclusione nei trial o negli studi osservazionali.

Questo quadro di complessità e peculiarità, per poter generare evidenze funzionali al processo decisionale, necessita di studi di validazione. La validazione degli algoritmi attraverso un processo di riscontro con le popolazioni reali rimane quindi un punto cruciale, che meriterebbe di essere perseguito attraverso un feedback delle diagnosi effettuate dai medici di medicina generale, oppure mediante riscontri con i dati clinici reali raccolti dalle ASL che potrebbero essere agevolmente linkati con i flussi sanitari correnti.

Conclusioni

In conclusione, il presente articolo contribuisce a porre le basi per l'applicazione della metodologia epidemiologica e l'utilizzo dei suoi risultati in un ambito di programmazione/valutazione degli interventi di cura, allo scopo di individuarne efficacia, qualità e sostenibilità. In quest'ottica è possibile sostenere che i dati dei flussi amministrativi, se adeguatamente analizzati, possono consentire non solo l'individuazione di una popolazione target, ma anche la descrizione dettagliata del suo percorso di cura. Quest'ultimo aspetto rappresenta la base metodologica per realizzare il passaggio da un finanziamento per tetti e capitoli di spesa a un finanziamento per percorso/patologia (argomento che sarà affrontato in un successivo gruppo di lavoro del progetto MaCroScopio). Questa evoluzione, auspicata dai diversi strumenti messi in campo per la presa in carico della cronicità, primo fra tutti il Piano nazionale delle cronicità[27], è in linea con la rinnovata attenzione alle cure territoriali, la cui funzione cardine è stata riscoperta e apprezzata proprio nel corso dell'emergenza sanitaria che l'Italia e il mondo intero sta attraversando.

Responsabili del progetto MaCroScopio: Nello Martini, Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Carlo Piccinni (Fondazione ReS), Immacolata Esposito (Drugs & Health), Luca De Fiore, Luciano De Fiore, Maria Nardoianni (Il Pensiero Scientifico Editore), Benedetta Ferrucci (Think2it).

Advisory Board del progetto MaCroScopio: Antonio Addis (DEP Lazio, CTS AIFA), Valerio Fabio Alberti (Gruppo San Donato), Silvia Arcà (Regione Lazio), Paola Arcadi (Regione Toscana), Ettore Attolini (Regione Puglia), Ovidio Brignoli (SIMG), Flavia Carle (Università Marche), Giovanni Corrao (Università Bicocca), Maria Giovanna D'Amato (ASL Toscana Sud Est), Roberto Da Cas (ISS), Marina Davoli (DEP Lazio), Enrico Desideri (Fondazione Sicurezza in Sanità), Andrea Di Lenarda (ANMCO), Mirko Di Martino (DEP Lazio), Paolo Francesconi (ARS Toscana), Antonio Gaudioso (Cittadinanzattiva), Gian Franco Gensini (Esperto), Gualberto Gussoni (FADOI), Giada Li Calzi (Regione Lazio), Chiara Marinacci (DEP Lazio), Claudio Marinai (Regione Toscana), Giovanni Messori Ioli (ASL Asti), Alessandro Nobili (Istituto Mario Negri), Giuseppe Noto (ASL CN1 - Piemonte), Marcello Pani (Policlinico Gemelli), Paola Pisanti (Cabina di Regia PNC), Gianluca Postiglione (Esperto), Roberta Rampazzo (Regione Veneto), Paolo Stella (Regione Puglia), Francesco Trotta (AIFA).

Ringraziamenti: si ringraziano tutto il team della Fondazione ReS (Letizia Dondi, Giulia Ronconi, Silvia Calabria, Anna Capponcelli) e di Drugs & Health (Immacolata Esposito, Alice Addesi).

Conflitto di interessi: MaCroScopio è un progetto collaborativo di Fondazione ReS, Il Pensiero Scientifico Editore, Think2it, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb (BMS), Celgene, Chiesi, GlaxoSmithKline, Ipsen, Menarini, Novartis, Roche, Servier, Takeda, Teva.

Bibliografia

1. Fondazione ReS (Ricerca e Salute), Il Pensiero Scientifico Editore, Think2it. Il progetto MaCroScopio (osservatorio sulle malattie croniche). Per una cultura della cronicità 2020. https://macroscopio.it/ [ultimo accesso 18 settembre 2020].
2. Corrao G. Real World Evidence. Buone pratiche della ricerca basata sull'osservazione del mondo reale. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2019.
3. Decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18. Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19 (GU n.70 del 17-3-2020).
4. Decreto-legge 19 maggio 2020, n. 34. Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19 (GU n.128 del 19-5-2020 - Suppl. Ordinario n. 21).
5. US Food and Drug Administration (FDA). Framework for FDA's Real-World Evidence Program 10903 New Hampshire Ave. Silver Spring, MD 20993: 2018.
6. European Medicines Agency (EMA), Heads of Medicines Agencies (HMA). HMA-EMA Joint Big Data Taskforce 2019. Summary report. 2019.
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linea guida per la compilazione del capitolo 9 del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo. 2020.
8. Ministero della Salute. Monitoraggio dei LEA. https://bit.ly/2RzYAh3 [ultimo accesso 18 settembre 2020].
9. Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Effectiveness of adherence to recommended clinical examinations of diabetic patients in preventing diabetes-related hospitalizations. Int J Qual Health Care 2019; 31: 464-72.
10. Corrao G, Rea F, Di Felice E, et al. Influence of adherence with guideline-driven recommendations on survival in women operated for breast cancer: real-life evidence from Italy. Breast 2020; 53: 51-8.
11. Piccinni C, Ronconi G, Calabria S, et al. Healthcare resources utilisation in primary progressive multiple sclerosis. Neurol Sci 2018; 39: 1169-74.
12. Piccinni C, Dondi L, Ronconi G, et al. HR+/HER2- metastatic breast cancer: epidemiology, prescription patterns, healthcare resource utilisation and costs from a large Italian Real-World Database. Clin Drug Investig 2019; 39: 945-51.
13. Piccinni C, Cevoli S, Ronconi G, et al. A real-world study on unmet medical needs in triptan-treated migraine: prevalence, preventive therapies and triptan use modification from a large Italian population along two years. J Headache Pain 2019; 20: 74.
14. Ronconi G, Piccinni C, Dondi L, et al. Identification of cases and estimate of direct costs of unresectable and advanced

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 02:28:06

cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data from a large Italian database. Br J Dermatol 2020; 183: 172-4.
15. Canova C, Simonato L, Barbiellini Amidei C, et al. A systematic review of case-identification algorithms for 18 conditions based on Italian Healthcare administrative databases: a study protocol. Epidemiol Prev 2019; 43 (4 Suppl 2): 8-16.
16. Dalla Zuanna T, Pitter G, Canova C, Simonato L, Gnavi R. A systematic review of case-identification algorithms based on Italian Healthcare Administrative Databases for two relevant diseases of the endocrine system: diabetes mellitus and thyroid disorders. Epidemiol Prev 2019; 43 (4 Suppl 2): 17-36.
17. Corrao G, Rea F, Carle F, et al. Measuring multimorbidity inequality across Italy through the multisource comorbidity score: a nationwide study. Eur J Public Health 2020; ckaa063.
18. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What is it and what can it tell us? New Engl J Med 2016; 375: 2293-7.
19. De Fiore L, Addis A. Real-world evidence. Recenti Prog Med 2017; 108: 497-9.
20. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. Eur J Heart Fail 2016; 18: 402-10.
21. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. New Engl J Med 2015; 372: 1791-800.
22. Jernberg T, Attebring MF, Hambraeus K, et al. The Swedish Web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDEHEART). Heart 2010; 96: 1617-21.
23. Swedeheart. Swedeheart. https://www.ucr.uu.se/swedeheart/ [ultimo accesso 18 settembre 2020].
24. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European unified registries on heart care evaluation and randomized trials. Eur Heart J 2019; 40: 2745-9.
25. Carle F, Granella P, Ceccolini C, Lispi L. Archivio nazionale delle dimissioni ospedaliere: nuove variabili per il monitoraggio e la valutazione dell'assistenza. Epidemiol Prev 2018; 42: 190-1.
26. Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Health Search - Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). https://www.healthsearch.it/ [ultimo accesso 18 settembre 2020].
27. Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Piano Nazionale Cronicità. 2016.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonella Pedrini
Fondazione ReS
Via Magnanelli 6/3
40033 Casalecchio di Reno (Bologna)
E-mail: pedrini@fondazioneres.it