

**LA FONTE DEI DATI:**  
**Database amministrativi e di prescrizione**  
**Mario Negri, Milano 27 Novembre 2012**

# **Il database dei prescrittori: Health Search**

**Giampiero Mazzaglia**

Health Search, Società Italiana Medicina Generale

# Background:

lo sviluppo di archivi contenenti informazioni cliniche

- ◎ “Nel corso degli ultimi decenni è ampiamente cresciuta la raccolta di informazioni sanitarie su archivi informatici”
  - > **Database amministrativi:** sviluppati per ottimizzare l'amministrazione dei sistemi sanitari
  - > **Database clinici:** sviluppati per facilitare la gestione della pratica clinica

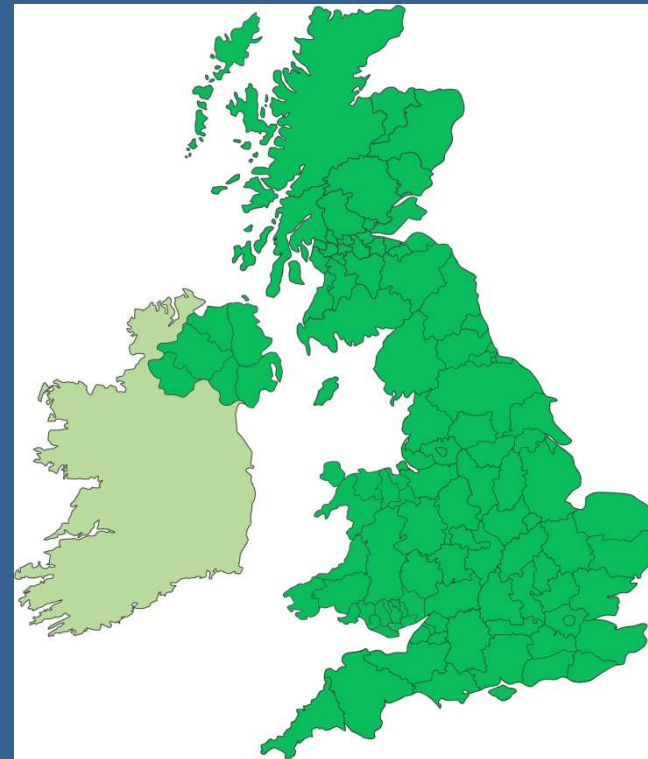
# Archivi clinici informatici: potenziale per la ricerca epidemiologica

- ⊙ **Disponibilità di informazioni su larga scala, con la possibilità di studiare eventi ed esposizioni rare**
- ⊙ **Potenziale completezza dell'informazione con riduzione del rischio di “*selection bias*”**
- ⊙ **Raccolta delle informazioni indipendente dall'ipotesi di ricerca, con riduzione dei rischi di distorsione dovuti al “*recall & non-response bias*”**
- ⊙ **Raccolta longitudinale; importante riduzione dei tempi e dei costi degli studi prospettici**

Much more than *the* database

GPRD<sup>+</sup>

- The most validated of all databases used for drug safety and effectiveness research
- Over 700 peer reviewed publications
- 4.4 million currently active research quality patients
- 55 million person years of research quality data
- Over 9 million research usable number of persons
- Data from over 500 practices covering about 7% of the population



**QRESEARCH** "Generating new knowledge to improve patient care"

**18.0M**



**CSD**  
THIN

Institute for Drug Outcome Research  
**PHARMO**

**2.3M**



**ipci** Integrated Primary Care Information



Health Search/CSD Longitudinal Patients Database

**2.0M**



**BIFAP**  
Base de datos para la Investigación  
Farmacoepidemiológica en Atención Primaria

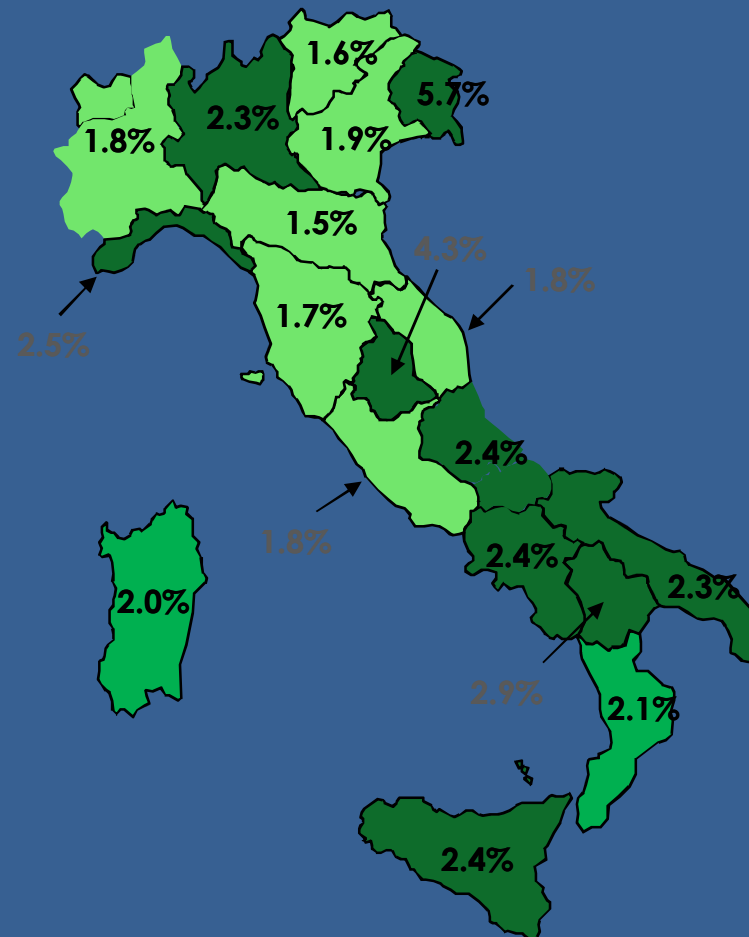
**2.5M**



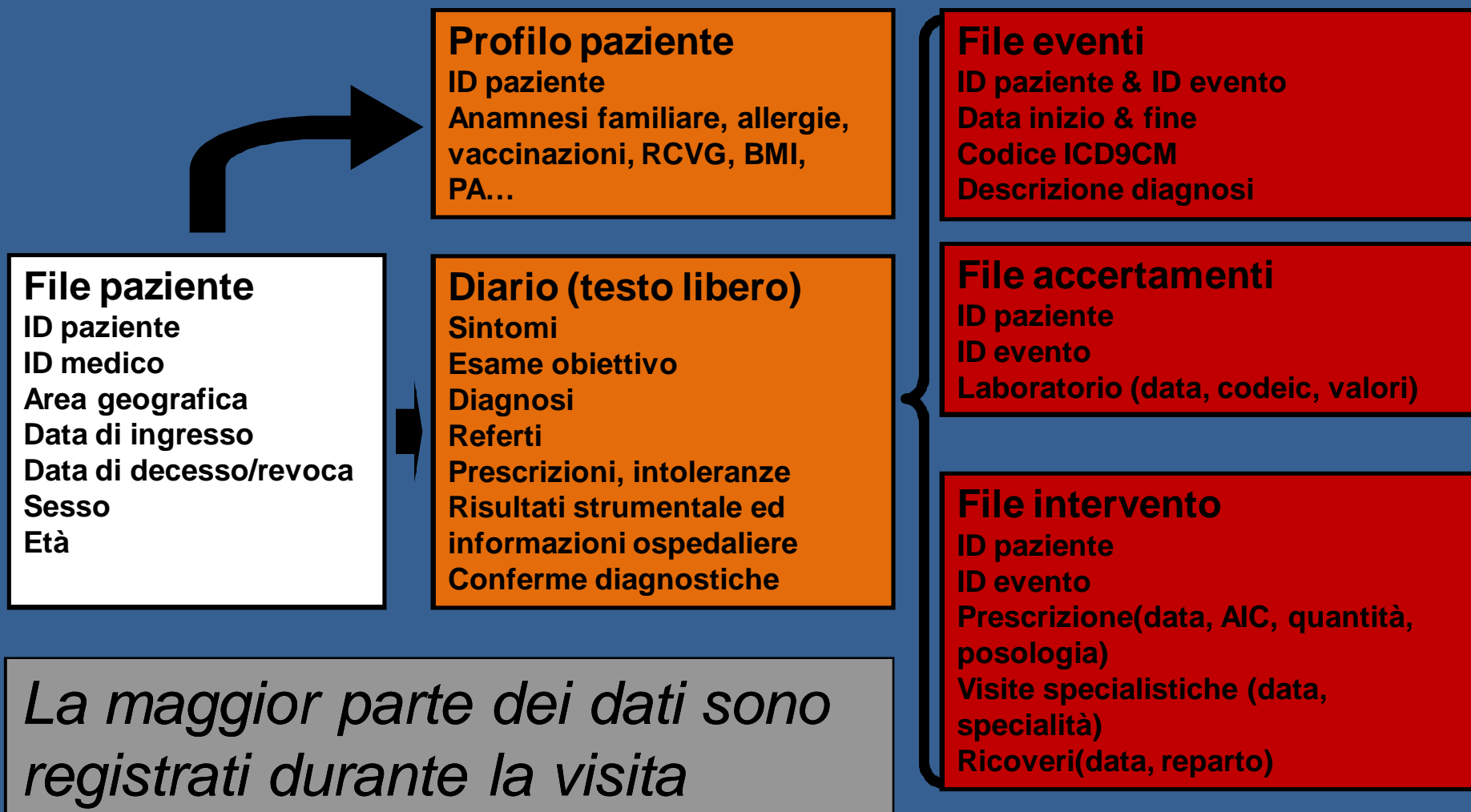
# Health Search - CSD LPD: Il network dei MMG

**893 MMG circa, che coprono il 2.2% dell'intera popolazione adulta**

- Oltre 10 anni di registrazione longitudinale
- 1.2 milioni di pazienti (16M PY)
- 26 milioni di diagnosi
- 260 milioni di accertamenti diagnostici
- 180 milioni di prescrizioni



# Health Search - CSD LPD: principali informazioni raccolte



# Indicatori di qualità:

completezza (sensibilità) & correttezza (PPV)

## ◎ **Sensibilità** (completezza):

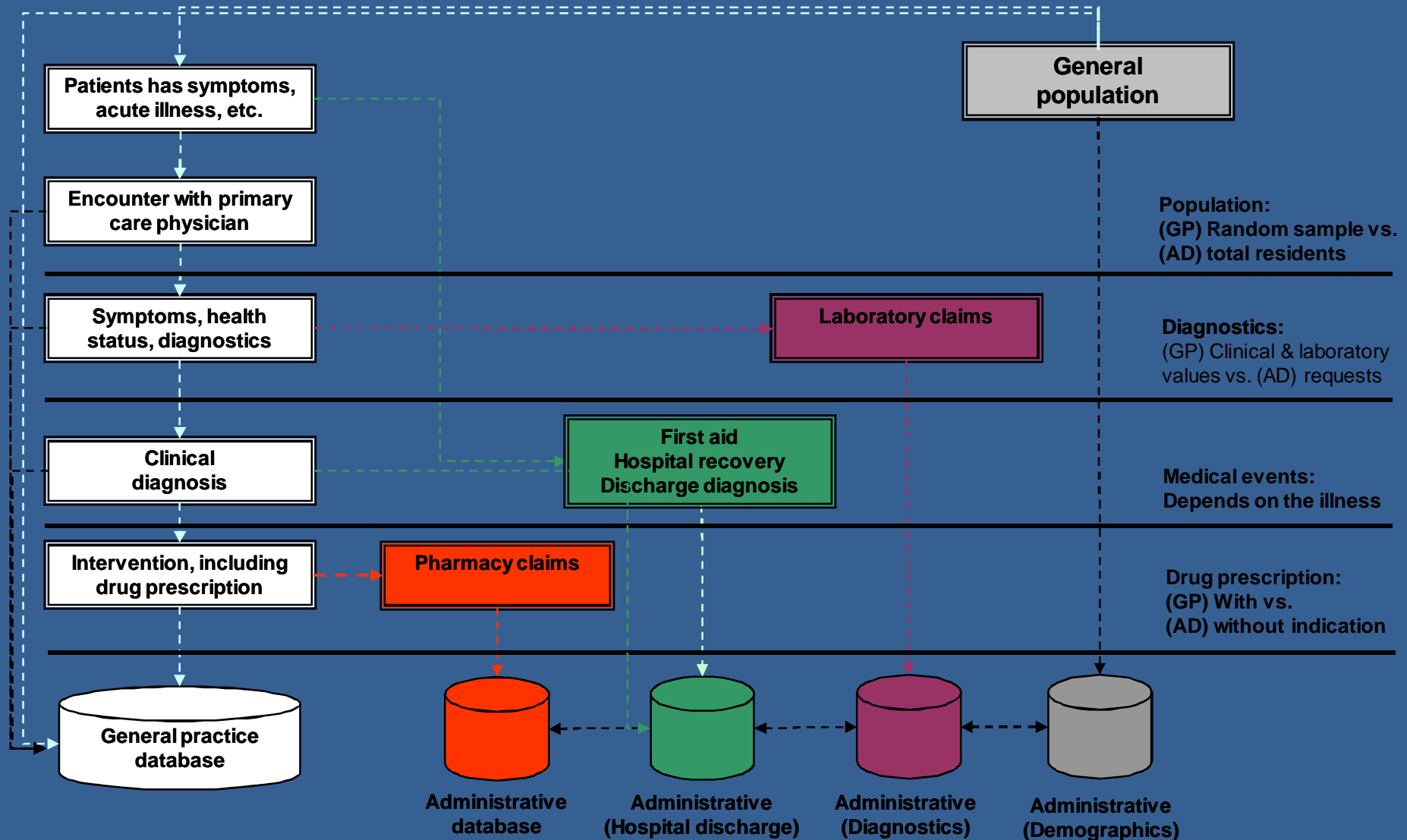
- > **Capacità di uno strumento di screening (i.e. algoritmo, codice diagnostico, test di laboratorio) di identificare da una popolazione il numero più alto di “veri positivi”**

## ◎ **Potere predittivo positivo** (correttezza):

- > **Probabilità che un paziente con una malattia registrata (i.e. algoritmo, codice diagnostico, test di laboratorio) ha effettivamente la malattia.**



# Il percorso di cura e la registrazione di informazioni cliniche



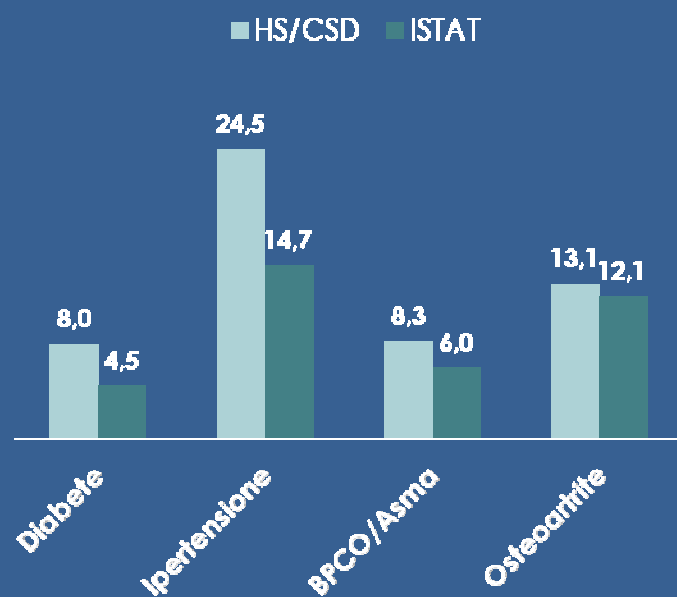
# Fattori che influenzano la completezza/correttezza della registrazione in medicina generale

- ⊙ **Età** (i.e. pazienti giovani, pazienti molto anziani che si muovono in strutture residenziali o hanno assistenza domiciliare)
- ⊙ **Malattie acute vs. croniche** (i.e. Insufficienza renale acuta vs. malattie renale cronica)
- ⊙ **Sintomatologia/diagnosi differenziale** (i.e. Vasculite vs. diabete mellito)
- ⊙ **Case fatality** (i.e. emorragia cerebrale vs. angina)
- ⊙ **Malattia in carico a specialisti** (i.e. malattia rare, farmaci ospedalieri, procedure diagnostiche intense)

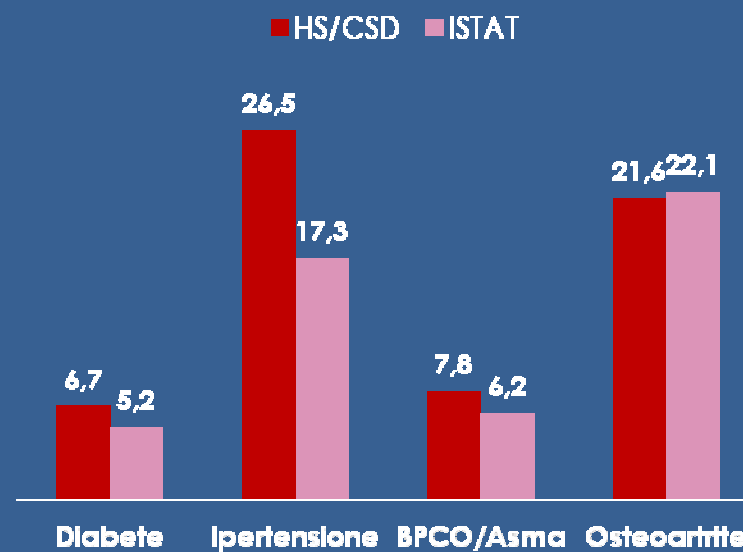
# Health Search - CSD LPD:

validità (prevalenza 2011)

## Maschi

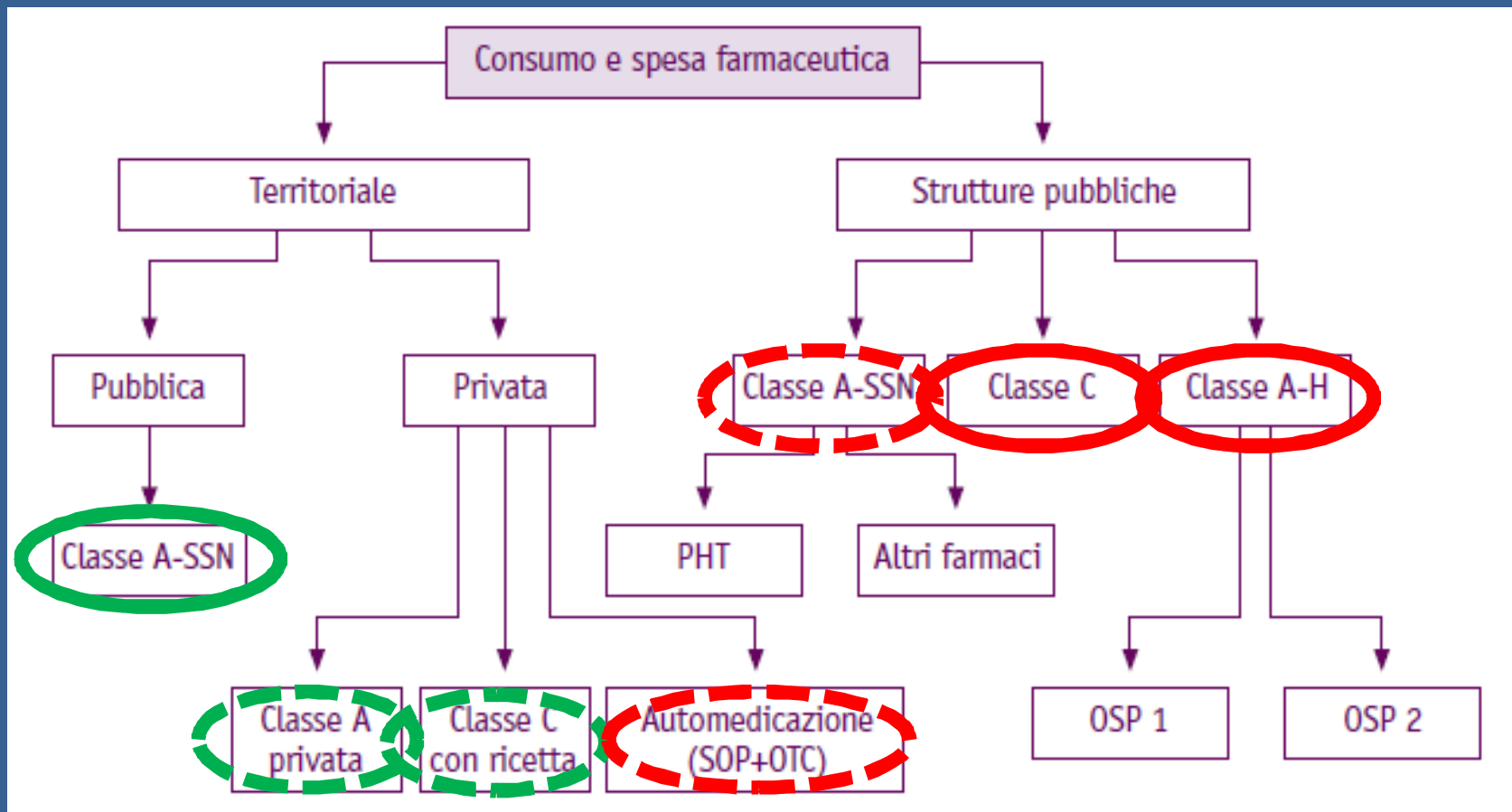


## Femmine



# Sensibilità:

## prescrizione di farmaci in Italia



# Consumo di farmaci: HSD vs. OSMED

Categorie terapeutiche	Consumo (DDD/1000 ab. die)	
	HS-CSD LPD	OSMED
<b>Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco</b>	414,4	356,4
ACE inibitori (da soli ed in associazione)	147,3	115,7
Sartani (da soli ed in associazione)	97,5	93,2
<b>Ipolipemizzanti</b>	76,5	65,9
Statine di primo livello	26,6	20,1
Statine di secondo livello	42,2	35,4
Omega 3	5,3	5,3
Fibrati	2,3	2,2
<b>Acido acetilsalicilico</b>	62,9	51,0
<b>Warfarin/acenocumarolo</b>	7,0	6,0
<b>Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie</b>	34,9	38,0
Beta 2 agonisti long-acting	2,1	1,9
Corticosteroidi inalatori (da soli e in associazione)	19,7	22,9
Antileucotrieni	1,9	2,2
<b>Antibiotici</b>	15,4	22,0
Macrolidi	2,7	4,5
Cefalosporine orali e iniettive	0,5	2,3
Fluorochinoloni	2,5	3,2
<b>Antidepressivi</b>	40,5	36,1
Antidepressivi triciclici	1,3	1,1

# Potere positivo predittivo: determinanti

- Usato negli studi di drug-safety per dimostrare la correttezza nella procedura di selezione dei casi
- E' determinato dalla prevalenza di patologia (valutata attraverso il gold standard) e dalla specificità
- Necessità di dimostrare una bassa frequenza di falsi positivi (i.e. rischio di sottostimare l'associazione)

# Potere positivo predittivo: strategie di valutazione

Probabilità che un paziente con una malattia registrata (i.e. algoritmo, codice diagnostico, test di laboratorio) ha effettivamente la malattia.

Validation method	<i>n</i> validations carried out	Percentage of cases confirmed by validation Median (Range)
Internal		
Manual review of computerized records or diagnostic algorithm	31	86.2 (33–100)
Sensitivity analysis	23	n/a
External		
Comparison of rates	143	n/a
Additional Information from GP	160	88.6 (24–100)
Questionnaire to GP only	43	91.7 (26–93)
Questionnaire and record request to GP	39	90.0 (41–100)
Record request to GP only	78	82.7 (24–100)
Total	357	88.6 (24–100)

# Potere positivo predittivo: strategie di riduzione dei falsi positivi

## SYMPTOMS

Chest pain: ICD9CM 786.5  
Syncope: ICD9CM 780.2  
Dyspnea: ICD9CM 786.0

## FREE TEXT

“acute,” “sudden,” “heart  
attack,” “recovery,”  
“hospital\*” “ischemi\*,”  
“occlusion,”  
“obstruction,”  
“stenosis,” “infarct\*,”  
“necrosis”

**ICD9CM: 410-411**

**Acute myocardial  
infarction**

## HOSPITAL PROCEDURES

Hospital recovery  
Coronary intervention  
Coronary artery bypass

## LAB VALUES

Troponin test  
CPK

## DRUGS

Fibrinolytic therapy  
Antithrombotic drugs



# Applicazioni



# L'Osservatorio Nazionale sul Consumo dei Medicinali

- **Sviluppare e validare la raccolta, l'analisi e l'interpretazione sull'uso dei farmaci in Italia**
- **Descrivere i trend di spesa e consumo**
- **Correlare gli interventi regolatori con l'uso dei farmaci**
- **Sviluppare iniziative per implementare l'uso appropriato dei farmaci**



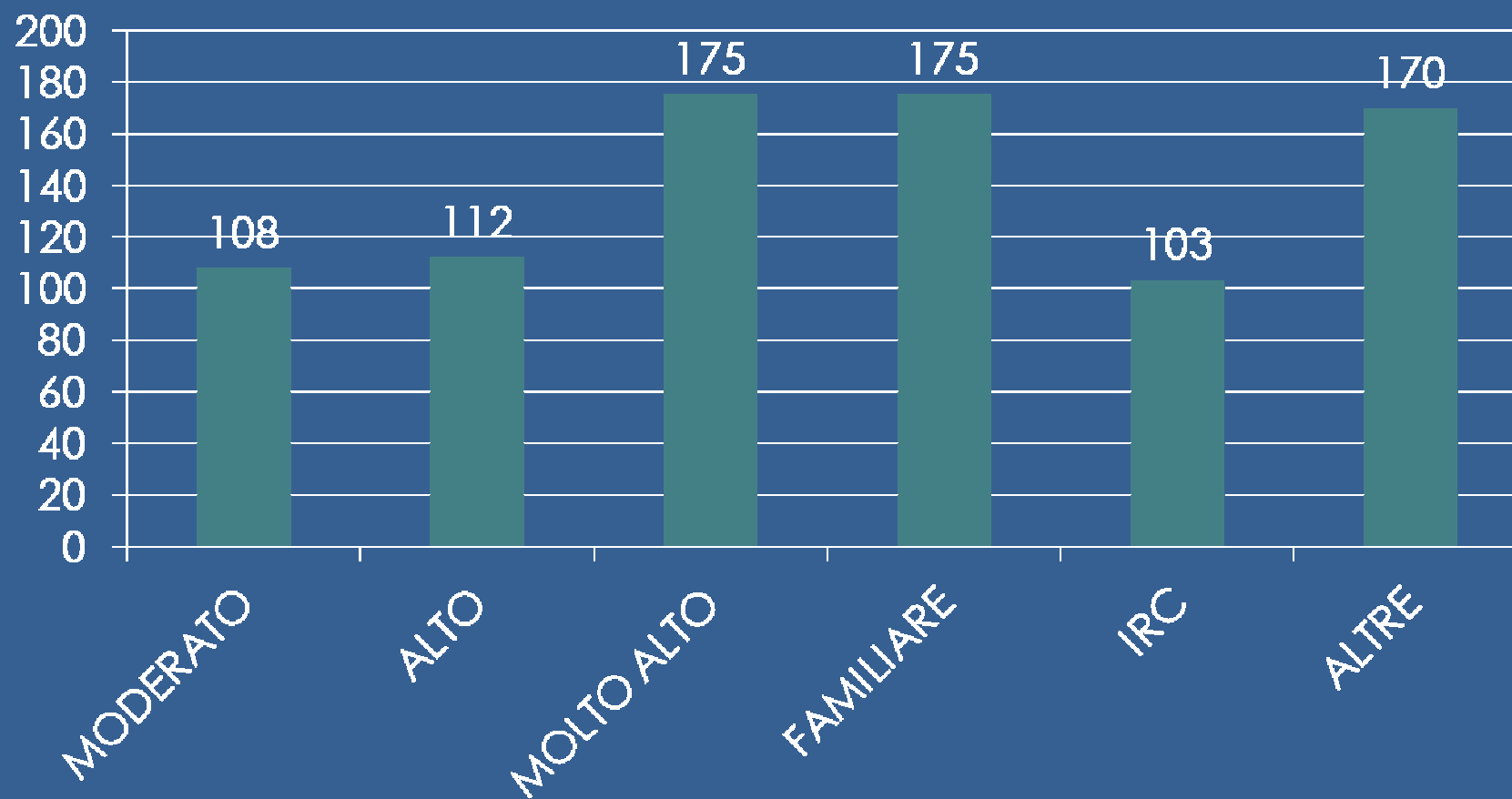
# La nuova NOTA 13: popolazione eleggibile -1-

Ipercolesterolemia poligenica #						
	Rischio moderato	Rischio alto	Rischio molto alto	Dislipidemia familiare	IRC	Altre *
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
NORD	9,8	4,3	1,4	0,8	3,6	5,7
CENTRO	8,3	3,9	1,3	0,8	3,4	6,2
SUD E ISOLE	6,9	3,8	1,5	1,1	3,2	6,0
<b>ANALISI PER ETA'</b>						
≤45	1,3	0,3	0,0	0,4	0,1	2,4
46-65	12,3	4,5	1,2	1,5	2,6	9,1
66-75	20,9	11,5	4,1	1,4	8,9	10,8
>75	14,6	10,7	5,0	0,7	14,5	6,2
<b>ITALIA</b>	<b>8,5</b>	<b>4,0</b>	<b>1,4</b>	<b>0,9</b>	<b>3,4</b>	<b>5,9</b>

# in assenza di IRC, dislipidemia familiare, altre iperlipoproteinemie

\* disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

# La nuova NOTA 13: costo medio/anno (80% aderenza)



# Uso di ipolipemizzanti in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento

Ipercolesterolemia poligenica #						
	Rischio moderato	Rischio alto	Rischio molto alto	Dislipidemia familiare	IRC	Altre *
<b>Statine</b>	<b>18,9</b>	<b>44,8</b>	<b>65,9</b>	<b>55,2</b>	<b>37,9</b>	<b>32,4</b>
Simvastatina	9,2	20,1	23,0	18,8	15,1	12,3
Lovastatina	0,7	1,4	1,0	1,6	1,0	1,0
Pravastatina	1,1	2,7	3,9	2,3	2,5	1,7
Fluvastatina	0,5	1,1	1,3	1,3	0,9	0,7
Atorvastatina	4,2	11,2	23,5	13,4	11,4	9,1
Rosuvastatina	3,7	9,2	13,6	17,0	7,5	8,0
Simvastatina/ezetimibe	0,5	1,7	4,6	4,9	2,1	2,0
<b>Fibrati</b>	<b>0,6</b>	<b>1,1</b>	<b>0,8</b>	<b>4,4</b>	<b>2,5</b>	<b>4,0</b>
<b>Omega-3</b>	<b>0,6</b>	<b>1,9</b>	<b>11,0</b>	<b>8,9</b>	<b>4,7</b>	<b>7,3</b>

# in assenza di IRC, dislipidemia familiare, altre iperlipoproteinemie

\* disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci



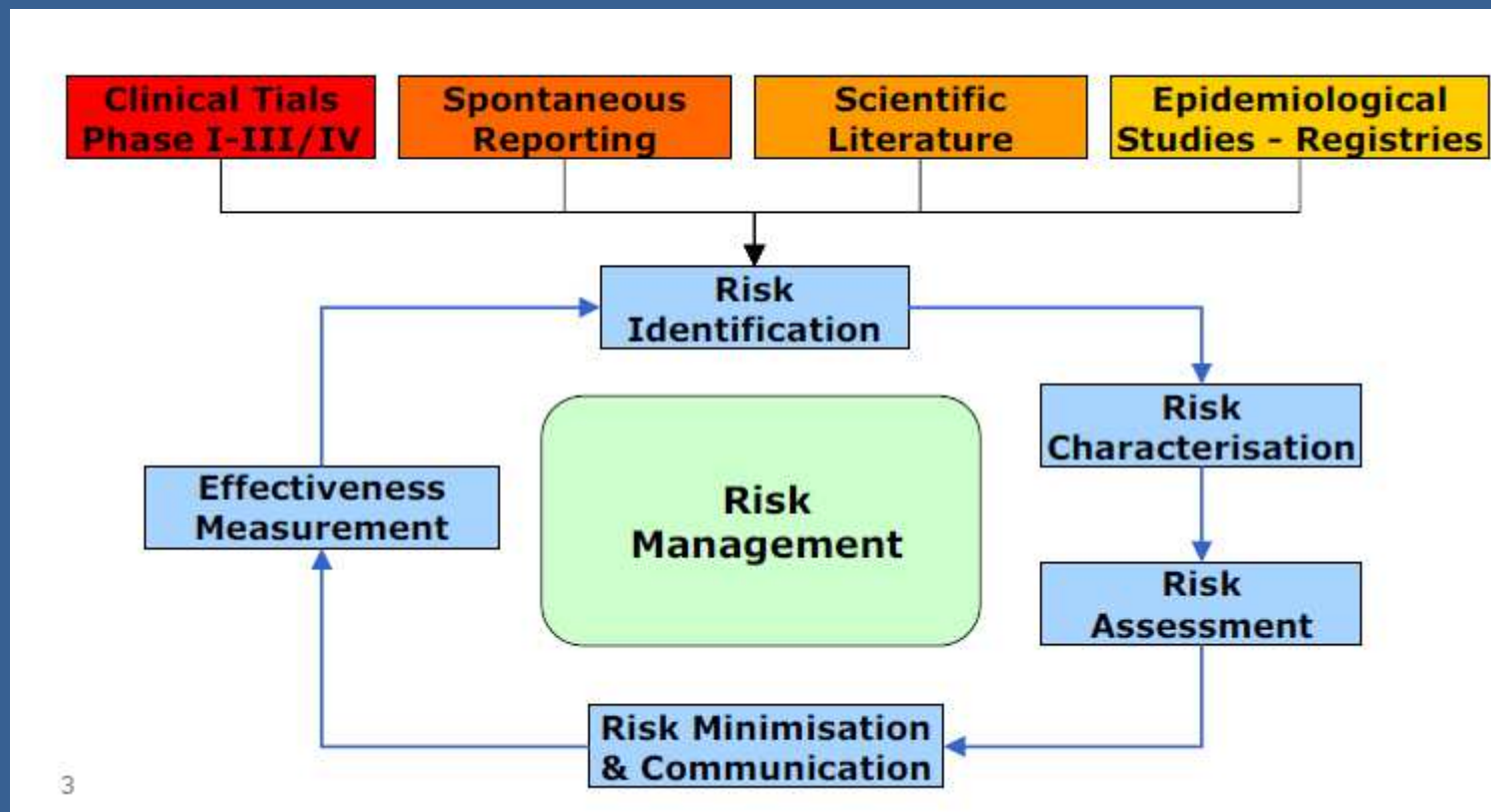
# Aderenza alla terapia con ipolipemizzanti in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento

Ipercolesterolemia poligenica #						
	Rischio moderato	Rischio alto	Rischio molto alto	Dislipidemia familiare	IRC	Altre *
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
NORD	35,1	46,9	61,0	48,9	49,6	49,2
CENTRO	34,8	43,5	59,6	47,8	50,7	49,0
SUD E ISOLE	38,2	47,2	58,5	53,0	51,4	49,9
<b>ANALISI PER ETA'</b>						
≤45	24,2	39,5	65,3	39,6	41,7	34,9
46-65	33,2	46,1	65,1	51,5	49,1	48,6
66-75	38,9	48,2	60,6	54,1	52,7	53,6
>75	36,8	44,9	54,2	50,6	49,4	49,1
<b>ITALIA #</b>	<b>36,1</b>	<b>46,5</b>	<b>59,9</b>	<b>50,6</b>	<b>50,5</b>	<b>49,5</b>

# in assenza di IRC, dislipidemia familiare, altre iperlipoproteinemie

\* disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

# Risk management plan: schema di attività



# Risk identification

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2011; 20: 1–11

Published online 8 November 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.2053

---

## ORIGINAL REPORT

---

### Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project

Preciosa M. Coloma<sup>1\*</sup>, Martijn J. Schuemie<sup>1</sup>, Gianluca Trifirò<sup>1</sup>, Rosa Gini<sup>2</sup>, Ron Herings<sup>3</sup>, Julia Hippisley-Cox<sup>4</sup>, Giampiero Mazzaglia<sup>5</sup>, Carlo Giaquinto<sup>6</sup>, Giovanni Corrao<sup>7</sup>, Lars Pedersen<sup>8</sup>, Johan van der Lei<sup>1</sup> and Miriam Sturkenboom<sup>1,9</sup> on behalf of the EU-ADR consortium

<sup>1</sup>*Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands*

<sup>2</sup>*Agenzia Regionale di Sanità, della Toscana Florence, Italy*

<sup>3</sup>*PHARMO Institute, Utrecht, The Netherlands*

<sup>4</sup>*Division of Primary Care–School of Community Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham UK*

<sup>5</sup>*Società Italiana di Medicina Generale, Florence, Italy*

<sup>6</sup>*Pedianet-Società Servizi Telematici SRL, Padova, Italy*

<sup>7</sup>*Department of Statistics, Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy*

<sup>8</sup>*Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark*

<sup>9</sup>*Department of Epidemiology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands*



# Risk assessment

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drug Saf 2011; doi:10.2165/000000000-00000-00000  
0114-891A/11/0000-0000/054958/0

© 2011 Adis Data Information Sv. All rights reserved.

## Risk of Cardiac Valve Regurgitation with Dopamine Agonist use in Parkinson's Disease and Hyperprolactinaemia A Multi-Country, Nested Case-Control Study

Gianluca Trifirò,<sup>1,2,3</sup> M. Mostafa Mokhles,<sup>1</sup> Jeanne P. Dieleman,<sup>1</sup> Eva M. van Soest,<sup>1</sup> Katia Verhanne,<sup>1</sup> Giampiero Mazzaglia,<sup>4</sup> Ron Herings,<sup>5</sup> Cynthia de Luise,<sup>6</sup> Douglas Ross,<sup>7</sup> Guy Brusselle,<sup>8</sup> Annamaria Colao,<sup>9</sup> Wilhelm Haverkamp,<sup>10</sup> Rene Schade,<sup>1</sup> Guy van Camp,<sup>11</sup> Renzo Zanettini<sup>12</sup> and Miriam C. Sturkenboom<sup>1</sup>

- 1 Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
- 2 IRCCS Centro Neurolesi 'Bonino-Pulejo', Messina, Italy
- 3 Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, University of Messina, Messina, Italy
- 4 Italian College of General Practitioners, Florence, Italy
- 5 PHARMO Institute, Utrecht, the Netherlands
- 6 Department of Epidemiology, Pfizer, Inc., New York, NY, USA
- 7 Established Products Business Unit, Pfizer, Inc., New York, NY, USA
- 8 Department of Respiratory Medicine, University of Ghent, Ghent, Belgium
- 9 Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, Federico II University, Naples, Italy
- 10 Medizinische Klinik m. S. Kardiologie Campus Virchow-Klinikum Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 11 Department of Cardiology, UZ Brussel, Brussels, Belgium
- 12 Cardiac Rehabilitation Unit, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milan, Italy

Division of Primary Care, Tower  
Building, University Park,  
Nottingham NG2 7RD

Correspondence to: J Hippisley-Cox  
Julia.hippisley-cox@nltworld.com

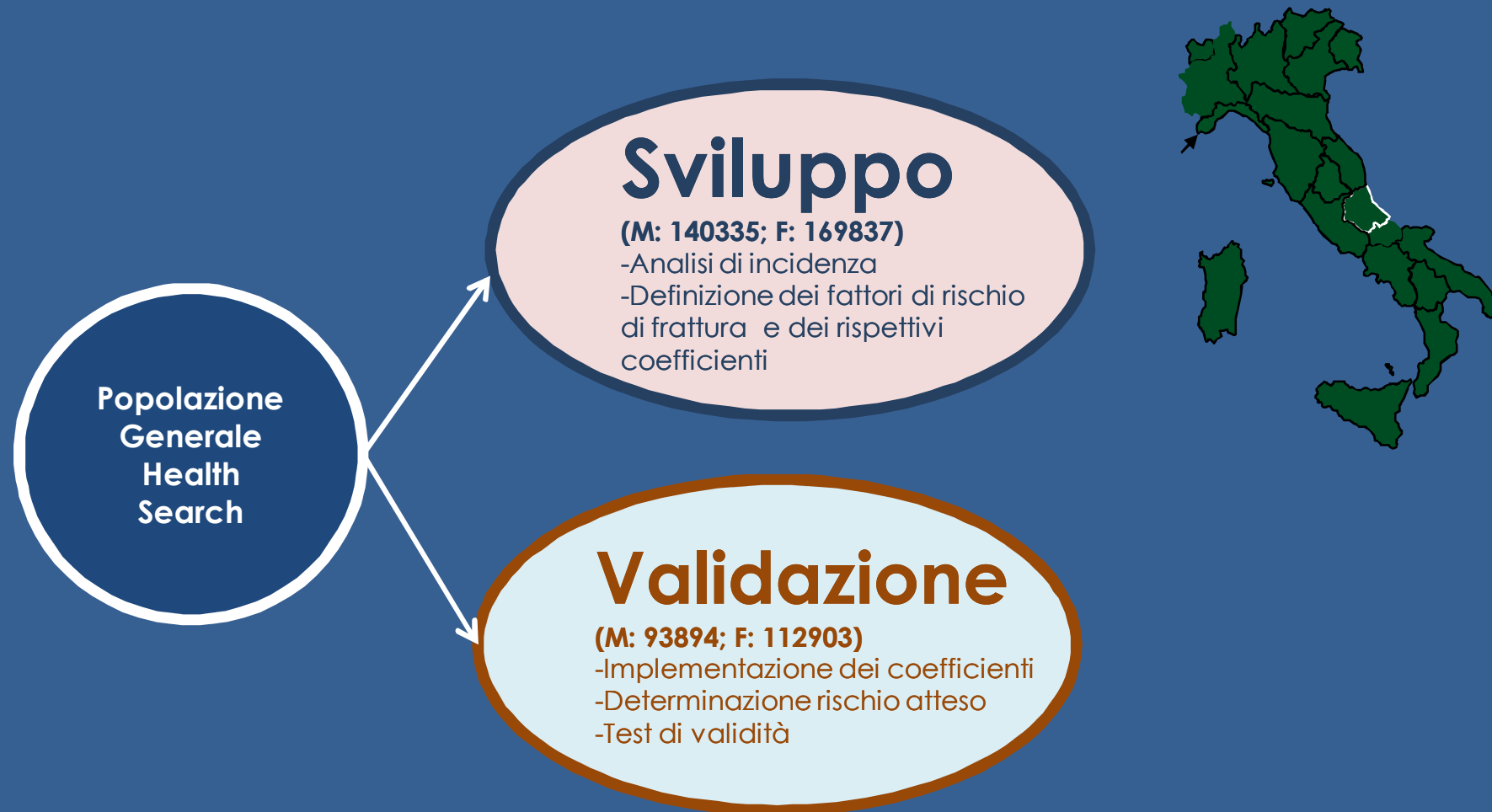
Cite this as: *BMJ* 2009;339:b4229  
doi:10.1136/bmj.b4229

## Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores

Julia Hippisley-Cox, professor of clinical epidemiology and general practice, Carol Coupland, associate professor in medical statistics

- **Sviluppato ed implementato nello stesso paese**
- **Validato in una popolazione esterna rispetto a quella in cui è stato sviluppato**
- **Flessibile in quanto aggiornabile periodicamente**
- **Possibilità di includere nuovi fattori di rischio**

# Lo sviluppo di un modello predittivo per l'identificazione del rischio di fratture in Medicina Generale



# Statistiche di validità di un algoritmo di predizione del rischio di fratture di anca/femore nelle donne sviluppato in Health Search: confronto con altri indici

	HS Fracture Index		QFracture (2009)		FRAX Con BMD		FRAX Senza BMD	
	Indice	IC 95%	Indice	IC 95%	Indice	IC 95%	Indice	IC 95%
<b>R<sup>2</sup></b>	0.56	0.54-0.59	0.63	0.62-0.65	-	-	-	-
<b>D- Statistico</b>	2.33	2.22-2.44	2.73	2.62-2.83	-	-	-	-
<b>Area under ROC curve</b>	<b>0.86</b>	<b>0.85-0.87</b>	<b>0.890</b>	<b>0.889-0.892</b>	<b>0.7-0.75</b>	<b>0.64-0.77</b>	<b>0.65-0.85</b>	-





News

About Us

[Working model](#)

[Steering Group](#)

[Research Centres &  
Networks](#)

[Secretariat](#)

[Stakeholders](#)

[Working Groups](#)

[EMA's role](#)

ENCePP Documents

Public Consultation

Glossary of terms

Code of Conduct NEW

Standards & Guidances NEW

ENCePP Studies NEW

Resources Database

Partners forum

## What is ENCePP?

The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP®) is a project led by the European Medicines Agency intended to further strengthen the postauthorisation monitoring of medicinal products in Europe by facilitating the conduct of multi-centre, independent, post-authorisation studies focusing on safety and on benefit:risk. This will be achieved by using available expertise and research experience in the fields of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance across Europe in a network of excellence, comprising relevant research centres, medical-care centres, healthcare databases, electronic registries and existing European networks covering certain rare diseases, therapeutic fields and adverse drug events of interest.

ENCePP will provide a unique opportunity to improve pharmacoepidemiological research and post-authorisation safety surveillance of medicinal products in Europe by offering access to a robust network of resources working in a transparent and independent manner according to the highest scientific standards.

This ambitious project started in 2006 and is a key initiative within the European Risk Management Strategy (ERMS), which aims to apply a proactive approach to monitoring of medicines throughout their lifecycle. The project will consist of several phases. The first phase aimed at identifying a number of suitable centres across Europe. This resulted in the establishment of a general inventory of research institutions following a survey at the level of EU Member States.

Early 2010 saw the launch of the ENCePP Database of Research Resources which is a public, fully searchable electronic index of the available EU research resources in the field of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. The research database has two components, the Inventory of ENCePP research centres and networks, and the Registry of EU data sources.