

## INTERVENTI

## I registri come importante fonte di *real world data*: l'esperienza del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Registers as central *real world data* source: the experience of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register

Michela Ponzio<sup>1</sup>, Mario Alberto Battaglia<sup>1</sup>, Maria Trojano<sup>2</sup>, Marco Salivetto<sup>1</sup>, Antonio D'Etto<sup>3</sup>, Donatella Corrado<sup>3</sup>, Pasquale Paletta<sup>3</sup>, Vito Lepore<sup>3</sup>, Paola Mosconi<sup>3</sup>, Comitato scientifico del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate,\* Rete dei Centri del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate,\*\* Rete degli assistenti di ricerca del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate\*\*\*

<sup>1</sup> Area Ricerca Scientifica, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova

<sup>2</sup> Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze (DiBrain), Università di Bari

<sup>3</sup> Struttura Tecnico Operativa, Laboratorio di Ricerca per il Coinvolgimento dei Cittadini in Sanità, Dipartimento di Epidemiologia Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

\* Elenco completo a pagina 372

\*\* Elenco completo a pagina 372

\*\*\* Elenco completo a pagina 373

Corrispondenza: Michela Ponzio; michela.ponzio@aism.it

### Riassunto

I registri che raccolgono dati provenienti dalla pratica clinica (*real world data*) hanno guadagnato sempre maggiore interesse negli ultimi anni in ambito scientifico, amministrativo e regolatorio. È sempre più riconosciuto, infatti, il valore che una raccolta di dati longitudinale ha nell'approfondire le conoscenze su una patologia specifica sapendone cogliere la complessità assistenziale. In questo contributo vengono descritti lo sviluppo, la struttura organizzativa e le caratteristiche tecniche del progetto "Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate" (RISM), uno studio multicentrico e prospettico che raccoglie dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici della popolazione italiana con sclerosi multipla e malattie correlate. Lo studio, partito ufficialmente nel 2015, ma che contiene anche dati raccolti su un gruppo di pazienti sin dagli anni Novanta, a oggi prevede la partecipazione attiva di 136 centri clinici specialistici e più di 80.000 pazienti inseriti. L'analisi dei dati presenti nel RISM permette di descrivere nel dettaglio le caratteristiche della sclerosi multipla e delle patologie correlate, fornendo nuove conoscenze utili per la programmazione sanitaria, per la valutazione dei costi, dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti e per studi di ricerca scientifica. Si riportano i principali dati anagrafici e clinici dei pazienti inseriti, con un focus su particolari coorti di studio. In un'ottica di miglioramento continuo della qualità dei dati, tra le misure, il RISM ha adottato l'utilizzo di specifici indicatori di qualità. Nella prospettiva di valorizzare sempre più i registri come strumenti importanti di raccolta di dati, partendo dall'esperienza RISM, vengono affrontati aspetti cruciali quali il riconoscimento dei registri di patologia, il contributo agli studi di farmacovigilanza, le sfide organizzative e gestionali di grandi database, nonché i temi della privacy.

**Parole chiave:** registro di patologia, database, sclerosi multipla, *real world data*

### Abstract

Registers collecting data from clinical practice (*real world data*) have gained increasing interest in recent years in the scientific, administrative, and regulatory fields. The value of longitudinal data collection in deepening knowledge about a specific pathology and its healthcare complexity is increasingly

### Messaggi principali

- I registri che permettono di raccogliere in modo sempre più organizzato i dati provenienti dalla pratica clinica suscitano grande interesse in ambito scientifico, amministrativo e regolatorio, soprattutto per la programmazione sanitaria, la valutazione di costi, efficacia e sicurezza dei trattamenti, nonché per suggerire nuovi quesiti di ricerca o trovare riscontri su quesiti aperti.
- Il progetto Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM) è uno studio multicentrico e prospettico che raccoglie dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici su più di 80.000 soggetti con un sistema di raccolta via web.
- Attraverso la presentazione di RISM e alcuni risultati raggiunti, vengono considerati e discussi aspetti organizzativi e di gestione, modalità di raccolta e qualità dei dati, contributo agli studi di farmacoepidemiologia e aspetti di privacy e collegamento tra database

recognized. This article describes the development, organizational structure, and technical characteristics of the Italian Multiple Sclerosis and Related Disorders Register (RISM). This multicentre and prospective study gathers demographic, clinical, and epidemiological data from the Italian population with multiple sclerosis and related diseases. The study, officially launched in 2015, but containing data collected since the 1990's, currently involves the active participation of 136 specialized clinical centres and more than 80,000 enrolled patients. The analysis of data in RISM allows for a detailed description of the characteristics of multiple sclerosis and related diseases, providing new insights useful for healthcare planning, cost evaluation, treatment efficacy and safety assessment, and scientific research studies. The main demographic and clinical data of enrolled patients are reported, with a focus on specific study cohorts. In a continuous effort to improve data quality, RISM has implemented specific quality indicators. Starting from the RISM experience, crucial aspects such as the institutional recognition of the disease register, the contribution that register can provide in pharmacovigilance studies, the organizational and management challenges, and privacy issues are discussed.

**Keywords:** disease register, database, multiple sclerosis, *real world data*

## INTERVENTI

## Introduzione

In questi anni è andato aumentando l'interesse per i registri che permettono e garantiscono la raccolta nel tempo di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici contribuendo al miglioramento delle conoscenze su una determinata patologia o popolazione. I dati di un registro sono fonte di informazioni importanti per la storia naturale di una malattia, per la programmazione sanitaria, la valutazione di costo-efficacia di interventi, la valutazione della sicurezza di farmaci, nonché per la ricerca, dalla prevenzione alla cura.<sup>1-3</sup>

La centralità su una specifica malattia o condizione e la natura multicentrica e prospettica della raccolta dati fanno sì che registri di qualità siano sempre più indispensabili, anche tenuto conto della complessità assistenziale di molte patologie. Cambiamenti tecnologici e culturali nell'ambito della ricerca clinica hanno contribuito a sostenere nel tempo l'utilità dei registri. Tra questi cambiamenti, la diffusione di sistemi elettronici di raccolta dati, il crescente interesse per il riuso dei dati, la possibilità di attingere e connettere database differenti (clinici, sociodemografici e amministrativi).<sup>4,5</sup>

La validità dei registri è ulteriormente confermata dalla crescente necessità di valutazione dell'efficacia di trattamenti rispetto agli studi clinici, laddove si contrappone l'ampiezza dei criteri di inclusione tra un registro e uno studio clinico e si discute di maggior trasferibilità di risultati ottenuti nella pratica clinica.<sup>6</sup> I termini di real world data (RWD) e real world evidence (RWE), sempre più utilizzati, sottolineano la complementarità delle informazioni di efficacia, sicurezza e compliance, derivate dalla ricerca clinica sperimentale, con quelle della pratica clinica corrente derivate dai registri. I registri consentono, inoltre, l'ampia possibilità di suggerire nuovi quesiti di ricerca o, viceversa, trovare iniziali riscontri su quesiti aperti. Nel solco di una ricerca sempre più partecipata e multidisciplinare, diversi registri hanno coinvolto direttamente i pazienti come fonte primaria dei dati o in partnership con comitati scientifici e di progetto per un'analisi congiunta dei risultati.<sup>7,8</sup> Le stesse associazioni di pazienti hanno iniziato a richiedere e sostenere registri ad hoc.<sup>9,10</sup> Così è il caso dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) che, attraverso la sua Fondazione (FISM), ha promosso, in collaborazione con l'Università di Bari, il Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate.<sup>11</sup>

A oggi, il RISM raccoglie informazioni rilevanti sulla storia naturale della malattia e sulla sua evoluzione nel tempo di più 80.000 soggetti inseriti da 136 centri clinici specialistici aderenti e partecipanti attivi dei 184 che hanno a oggi aderito al progetto, alcuni in fase di attivazione, altri in attesa dell'approvazione del pertinente Comitato etico. Questi dati permettono di considerare attualmente il registro italiano tra

## Sclerosi multipla e patologie correlate

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale, è caratterizzata da una reazione anomala delle difese immunitarie che attaccano alcuni componenti del sistema nervoso centrale scambiandoli per agenti estranei, per questo rientra tra le patologie autoimmuni.<sup>a</sup> Le persone con SM stimate nel mondo sono circa 2,8 milioni, di cui 1.200.000 in Europa e circa 137.000 in Italia nel 2023. La malattia può esordire a ogni età della vita, ma è comunemente una malattia del giovane adulto, poiché insorge tra i 20 e i 40 anni. Le donne ne sono più colpite ed è più diffusa nelle zone a clima temperato lontane dall'equatore. L'evoluzione dei trattamenti e della ricerca permettono ora di conservare una buona qualità della vita con un'aspettativa non distante da chi non riceve questa diagnosi.<sup>b</sup>

A causa della complessità della presentazione alla diagnosi, della necessità di poter raccogliere informazioni su forme più rare e del progressivo miglioramento delle conoscenze, l'interesse si è esteso ad altre malattie demielinizzanti, quali i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e malattia associata agli anticorpi anti-MOG (MOGAD), considerate attualmente entità distinte per differenti prognosi e opzioni terapeutiche.

## Riferimenti

- a. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024;403(10422):183-202.
- b. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Cosa è la sclerosi multipla. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aism.it/cosa\\_e\\_la\\_sclerosi\\_multipla](https://www.aism.it/cosa_e_la_sclerosi_multipla)

i più grandi nel mondo. A livello europeo, un coordinamento tra registri nazionali, il Big Multiple Sclerosis Data Network (BMSD), raccoglie l'esperienza dei registri di Danimarca, Francia, Repubblica Ceca, Svezia e Italia insieme a un database coordinato a livello internazionale contenente anche dati di altre nazioni europee con l'obiettivo di analizzare in modo coordinato set di dati aggregati.<sup>12</sup> La stessa Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha recentemente promosso un'iniziativa per validare i dati raccolti da questi registri dedicati alla SM per proseguire la conduzione di studi di sicurezza post-autorizzativi di farmaci, gli studi PASS (post-authorisation safety study).<sup>13</sup>

## La struttura organizzativa

A oggi, il RISM non è ancora un registro di patologia tra quelli riconosciuti dal Ministero della Salute: pertanto, viene presentato ai Comitati etici come uno studio non interventistico, prospettico di raccolta dati per via elettronica, multicentrico, osservazionale, longitudinale e no profit. Il primo database nasce negli anni Novanta; nel 2015 la struttura organizzativa e gestionale del progetto registro viene creata da FISM, allargando la rete dei centri, aggiornando il sistema di raccolta dati e istituendo la figura dell'assistente di ricerca (AR), personale specializzato dedicato alla raccolta dati. L'organizzazione del RISM risponde allo schema riportato in figura 1.

INTERVENTI

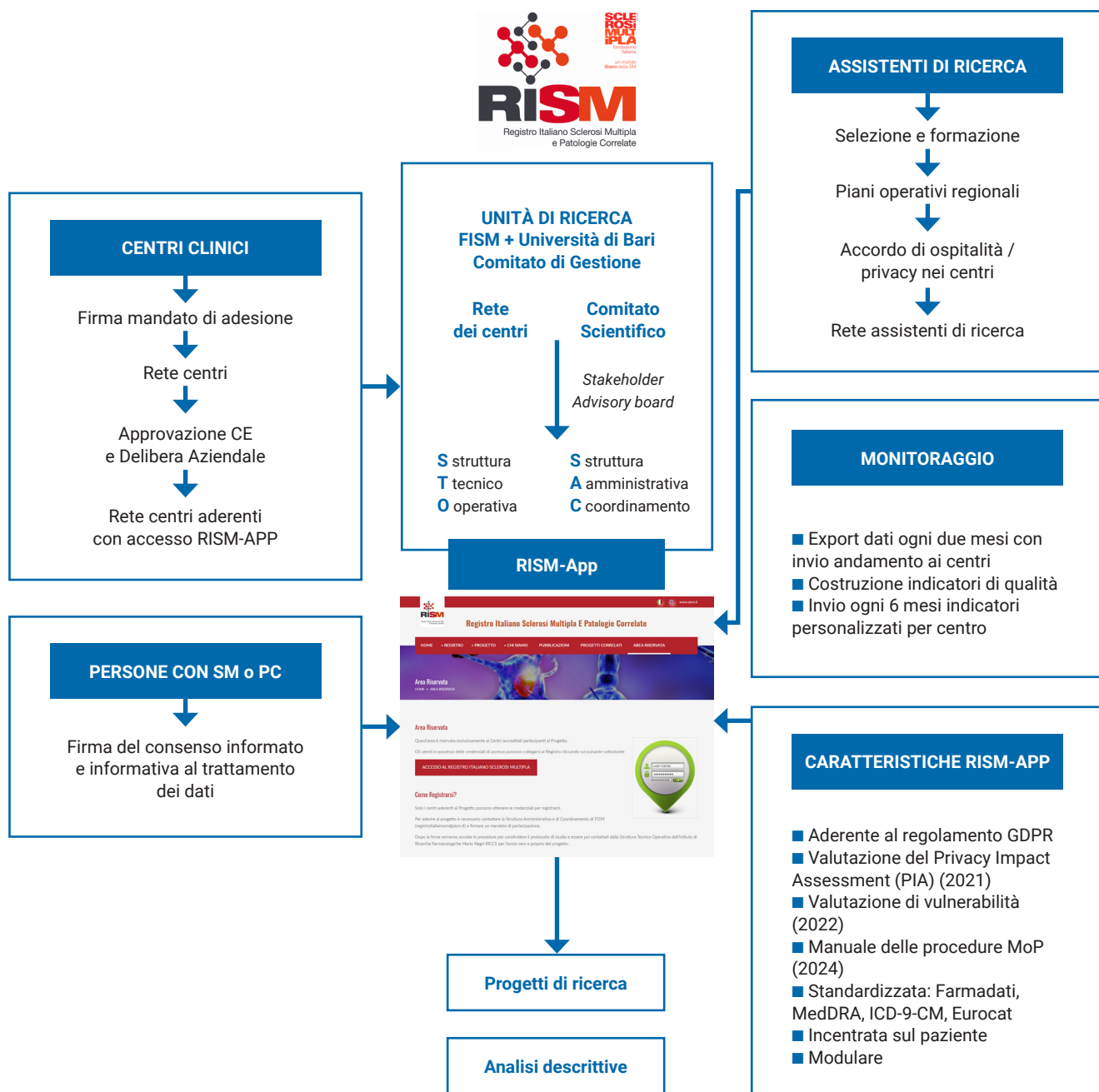


Figura 1. Impianto generale del Registro Italiano Sclerosi Multipla (RIMS)  
Figure 1. General setting of the Italian Multiple Sclerosis Register.

FISM e l'Università di Bari hanno creato un'unità di ricerca cui è a capo il Comitato di gestione con funzioni organizzative, di gestione e di sostegno economico del progetto. Un Comitato scientifico, composto da 7 componenti (tra cui 3 rappresentanti eletti dai centri), 3 esperti e 1 segretario, si interfaccia con il Comitato di gestione per tutte le questioni scientifiche e sui progetti correlati al RISM. Il progetto si avvale di due gruppi tecnico-metodologici: la Struttura Tecnico-Operativa in capo all'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS (STO), che si oc-

cupa del coordinamento operativo dello studio e dei centri, di raccolta, monitoraggio e analisi dei dati, di sviluppo CRF e di sistema raccolta dati, e la Struttura Amministrativa e di Coordinamento (SAC) in capo a FISM, che coordina centri e AR, progetti di ricerca e si occupa degli aspetti amministrativi. Nella struttura è anche presente un gruppo di stakeholder "Industrie farmaceutiche" (Industry Advisory Board), un'iniziativa non competitiva che coinvolge le aziende farmaceutiche con interessi nella SM e patologie correlate. Questo gruppo fornisce un supporto incondizionato

## INTERVENTI

al progetto senza nessun ruolo rispetto a produzione, interpretazione e pubblicazione dei dati. La rete dei centri si compone dei centri che hanno aderito e firmato un mandato di adesione; ogni centro riceve poi l'autorizzazione dal proprio Comitato etico. La rete degli AR è formata ad hoc per contribuire nei diversi centri al miglioramento del sistema di raccolta dati, in termini sia di completamento dei dati mancanti sia di qualità del dato inserito. Per entrare a far parte del registro, tutte le persone che aderiscono firmano un consenso informato.

Dal 2020 è attivo un sistema web-based, standardizzato, incentrato sul paziente: la RISM-App, che consente una raccolta dei dati più facile e completa, nonché un aggiornamento più semplice e modularità come, per esempio, la recente introduzione di una scheda specifica per il monitoraggio dei casi esposti a SARS-CoV-2. La RISM-App, le cui caratteristiche sono riportate in figura 1, permette in ogni centro partecipante la raccolta e l'archiviazione dei dati personali (nome, cognome, codice fiscale, data di nascita) e clinici dei pazienti che hanno firmato il consenso alla partecipazione. La privacy dei pazienti è garantita, in quanto i dati personali e particolari sono trattati in forma pseudonimizzata. I dati sono memorizzati in forma criptata e la scheda anagrafica è separata logicamente dal resto delle schede. I dati di tutti i centri vengono raccolti in un database centrale all'interno dell'Istituto Mario Negri IRCCS. I dati anagrafici sono memorizzati in forma criptata, ossia codificati con appositi algoritmi crittografici, la cui finalità è quella di ottenere un dato pseudonimizzato in modo da non essere comprensibile da persone non autorizzate a leggerli. Per quanto riguarda il ruolo della privacy in merito al trattamento dei dati personali presenti all'interno del database, l'unità di ricerca e i centri partecipanti agiscono in qualità di titolari autonomi, mentre l'Istituto Mario Negri IRCCS risulta in qualità di responsabile esterno dei dati ex art. 28 del Regolamento UE 679/2016. Quindi la condivisione dei dati sulla RISM-App tra centro coordinatore, centri e AR avviene in maniera sicura, garantendo la riservatezza e l'integrità degli stessi.

Una serie di controlli di qualità è parte integrante della RISM-App e permette una convalida automatica e istantanea dei dati. Inoltre, periodicamente vengono programmati controlli manuali su particolari set di dati e viene identificata una serie di indicatori di qualità inviati periodicamente ai centri. Questi indicatori sono valutati tramite una scala di punteggi che va da 1 a 5 in accordo con la performance dei centri (1 punto se la percentuale dei casi seguiti dal centro rispetta l'indicatore tra 0% e ≤20%, 2 punti se >20% e ≤40%, 3 punti se >40% e ≤60%, 4 punti se >60% e ≤80% e 5 punti se >80% e ≤100%).

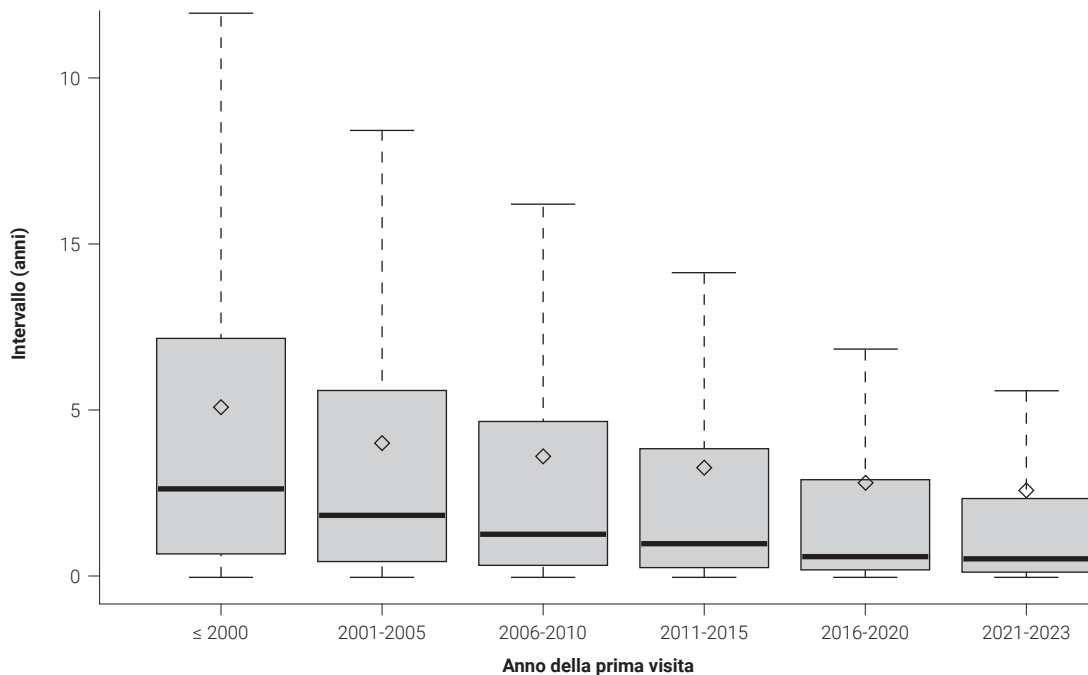
Sulla base delle 1.253 variabili raccolte con RISM-App, si alimentano due filoni di analisi dei dati. Da un lato, uno descrittivo legato alle finalità del progetto come decorso, prognosi e forme rare (per esempio, casi a esordio in età pediatrica, decorso SM in gravidanza, NMOSD, MOGAD); dall'altro, esplorativo tramite i progetti di ricerca che i centri partecipanti sono invitati a sottomettere al Comitato scientifico per discussione e approvazione. Le principali aree prioritarie identificate dal Comitato scientifico sotto cui sono stati condotti i progetti di ricerca sono: epidemiologia descrittiva, epidemiologia analitica, decorsi SM e patologie correlate, terapie. I progetti di ricerca avviati sui dati del RISM sono 51, di cui 29 terminati e 22 in corso, con 36 articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali che hanno portato a una crescente attenzione da parte della comunità scientifica in questo ambito (vedi materiali supplementari online).

Per effetto della radicale riorganizzazione del 2015, da gennaio 2016 il progetto RISM ha assunto una struttura organizzativa e di gestione più articolata, recuperando, comunque, tutta la base informativa dei dati raccolti fin dal 2000 e, per alcuni centri, anche da anni precedenti. Ciò ha consentito di mantenere nell'attuale archivio una "coorte storica" di pazienti con un follow-up anche ultraventennale. Per le analisi dei dati sono organizzate differenti coorti: la coorte totale che comprende la totalità dei casi raccolti (n. 84.925 al 29.09.2023); la coorte analisi ottenuta in seguito alla verifica sulla presenza e congruità delle informazioni relative a date eventi, decorso clinico, conferma diagnostica (n. 78.045). Ogni due mesi viene scaricato un nuovo dataset e reso disponibile per le analisi e le valutazioni di qualità e completezza. Una sotto coorte costituita da nuovi casi, con data di primo contatto e inserimento nel registro dal 01.01.2016 in poi (n. 24.851, al 29.09.2023), viene utilizzata come coorte di riferimento, per esempio, per le analisi sugli indicatori di qualità e completezza.

### I dati: caratteristiche dei partecipanti, sottogruppi di interesse e indicatori

A settembre 2023, il RISM ha raccolto dati su 84.925 pazienti unici e univoci in carico ai centri distribuiti su tutto il territorio nazionale. In tabella 1 sono riportate sinteticamente alcune caratteristiche dei centri partecipanti e i principali dati anagrafici e clinici dei pazienti. Sono stati considerati tutti i 136 centri che inseriscono attivamente dati sui pazienti (84.925, coorte totale), distribuiti sulla base della loro collocazione sul territorio in cinque aree territoriali diverse: Nord-Ovest (Liguria, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta), Nord-Est (Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Trentino-Alto Adige), Centro (Lazio,

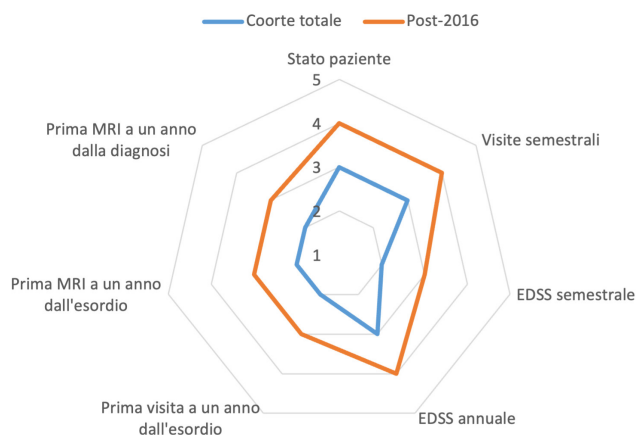
INTERVENTI



**Figura 2.** Anticipazione diagnostica nel tempo: coorte analisi al netto dei dati missing e valori incongruenti (n. 72.103).  
**Figure 2.** Diagnostic anticipation over time: analysis cohort except for missing and inconsistent values (No. 72,103).

A

Indicatori Progetto RISM



**Nota:** Gli indicatori vengono valutati tramite una scala di punteggi che va da 1 a 5 in accordo con la performance dei centri (1 punto se la percentuale dei casi seguiti dal centro rispetta l'indicatore tra 0% e <=20%, 2 punti se >20% e <=40%, 3 punti se >40% e <=60%, 4 punti se >60% e <=80% e 5 punti se >80% e <=100%). / **Note:** Indicators are evaluated with a scale of scores ranging from 1 to 5 in accordance with the performance of centers (1 point if the percentage of cases followed by the center meets the indicator between 0% and <=20%, 2 points if >20% and <=40%, 3 points if >40% and <=60%, 4 points if >60% and <=80%, and 5 points if >80% and <=100%).

B

INDICATORI	COORTE TOTALE	COORTE POST-2016
<b>Indicatore 1:</b> Durata del follow-up totale (intervallo in anni tra data di primo contatto con i centri e data ultima visita)	3	3
<b>Indicatore 2:</b> Durata del follow-up superiore a 5 anni	3	1
<b>Indicatore 3:</b> Stato del paziente (almeno una visita registrata negli ultimi due anni dalla data di rilevazione)	3	4
<b>Indicatore 4:</b> Percentuale di semestri con visite	3	4
<b>Indicatore 5:</b> Percentuale di semestri con visite riportanti il punteggio dell'EDSS	2	3
<b>Indicatore 6:</b> Percentuale di annualità con visite riportanti il punteggio dell'EDSS	3	4
<b>Indicatore 7:</b> Prima visita effettuata entro un anno dalla data esordio	2	3
<b>Indicatore 8:</b> Percentuale di risonanze all'anno	1	1
<b>Indicatore 9:</b> Percentuale di risonanze ogni due anni	2	2
<b>Indicatore 10:</b> Prima risonanza effettuata entro un anno dalla data di esordio	2	3
<b>Indicatore 11:</b> Prima risonanza effettuata entro un anno dalla data di diagnosi	2	3

**Figura 3.** Indicatori di qualità coorte totale vs. coorte arruolata post-2016: **(A)** rappresentazione grafica dei sette indicatori più rilevanti; **(B)** punteggi da 1 a 5 per tutti gli indicatori considerati.

**Figure 3.** Quality indicators calculated on the total cohort versus those on the cohort enrolled after 2016: **(A)** graphic representation of the most relevant indicators; **(B)** scores from 1 to 5 for all of the considered indicators

## INTERVENTI

Marche, Toscana, Umbria), Sud (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Molise e Puglia) e Isole (Sardegna e Sicilia). L'area geografica che conta il maggior numero di centri SM aderenti al RISM è il Nord-Ovest (33,1% del totale), in cui è in carico il 25,5% dei pazienti registrati, mentre al Sud è presente il 24,9% dei pazienti (in carico al 19,1% dei centri). Alcune di queste informazioni sono presentate insieme a quelle ottenute dal Barometro FISM 2023,<sup>14</sup> rapporto annuale redatto da FISM/AISM, sulla base di indagini e questionari sulle persone con SM, che fornisce informazioni sullo stato dell'arte nel campo della SM in Italia. I centri sono stati suddivisi anche sulla base della loro dimensione considerando l'apporto del singolo centro alla casistica totale del progetto, identificando così tre diverse classi di centri: 77 centri piccoli (con meno di 399 casi registrati), 30 centri medi (con 400-999 casi registrati) e 29 centri grandi (con più di 1.000 casi registrati). Più di metà del totale dei pazienti presenti nel RISM (66,1%) è in carico a centri grandi. Nel complesso, nel Registro è presente il 63% dei casi prevalenti stimati in Barometro SM 2023 (n. 136.470).

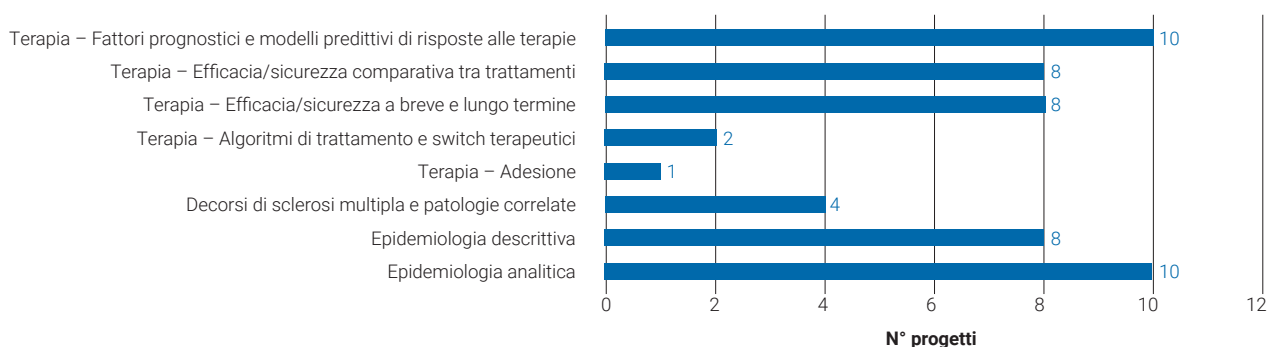
Le caratteristiche cliniche dei pazienti riportate in tabella 1 si riferiscono, invece, alla coorte analisi. Nella seconda sezione della tabella sono riportati solo i casi con diagnosi SM e CIS (sindrome clinicamente isolata), equivalenti a 76.814 pazienti. Tra i casi con diagnosi SM, il 67,2% sono donne, l'età media all'esordio è di 32 anni e quella alla diagnosi è di 35. La maggior parte dei casi registrati ha un fenotipo di decorso recidivante remittente (77,3%), mentre quasi 4.000 (5,1%) casi hanno presentato, in occasione dell'ultima visita, dei sintomi clinici riferibili a CIS. I fenotipi SM primari progressivi (con e senza recidive) e le forme secondariamente progressive rappresentano rispettivamente il 6,0% e l'11,6% della casistica. Opportuno rilevare che la tradizionale distinzione in forme recidivanti remittenti, secondarie progressive and primarie progressive è attualmente in profonda revisione. Infatti, numerose evidenze dimostrano che l'accumulo di disabilità nella SM può verificarsi come peggioramen-

to associato alla ricaduta (relapse-associated worsening, RAW) o progressione indipendente dall'attività di ricaduta (progression independent of relapse activity, PIRA). I pazienti affetti da SM possono presentare una neuroinfiammazione latente e neurodegenerazione, sottostante e continua, che può iniziare nelle fasi più precoci della SM causando un declino irreversibile delle funzioni cognitive, della mobilità e della qualità di vita. Queste nuove evidenze, con un contributo significativo dei gruppi di ricerca del RISM, sono importanti per medici e pazienti, perché prendono in considerazione il ruolo di un intervento precoce con terapie altamente efficaci per ostacolare questa progressione silente della malattia.<sup>15-17</sup>

Altri parametri sono raccolti, come il valore della scala di invalidità espansa (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ripartito in tre categorie corrispondenti a differenti stadi di disabilità, dei pazienti alla prima e all'ultima visita e le prescrizioni dei trattamenti modificanti il decorso sulla base dell'efficacia degli stessi (media o alta).

La tabella 2 presenta i dati di alcune sottocoorti di particolare interesse clinico e la loro distribuzione presso i centri in base alle loro dimensioni. A partire dalla coorte analisi, sono presenti 5.389 pazienti con esordio pediatrico (prima dei 18 anni), di cui il 70% è seguito nei centri grandi. I pazienti che al 29.09.2023 avevano meno di 18 anni sono invece 135, di cui il 60,7% è seguito in centri grandi. All'interno del RISM, sono state registrate 10.004 gravidanze (a prescindere dal loro esito) attribuibili a 6.570 donne, il 12,5% del totale delle donne presenti nella coorte analisi. Anche le diagnosi di patologie correlate alla SM (NMOSD AQP4<sup>+</sup> - acquaporina positiva, NMOSD AQP4<sup>-</sup> - acquaporina negativa, MOGAD) sono riportate in tabella 2 rappresentano, rispettivamente, lo 0,32%, lo 0,18% e lo 0,16% del totale delle diagnosi della coorte analisi.

In figura 2 sono presentati i dati relativi all'anticipazione diagnostica in differenti epoche temporali, calcolata come la differenza tra l'età alla diagnosi e l'età all'esordio dei pazienti presenti nel RISM, sulla base



**Figura 4.** Aree tematiche dei progetti di ricerca e relativo numero progetti arrivati.

**Figure 4.** Thematic areas for the research projects and related number of approved projects.

## INTERVENTI

CENTRI	Progetto RISM# 136 centri - 84.925 pazienti	Barometro FISM **
	n. centri (%) – n. pazienti in carico (%)	Prevalenza
<b>Distribuzione geografica</b>		
Nord-Ovest	45 (33,1) – 21.630 (25,5)	35.665
Nord-Est	20 (14,7) – 11.806 (13,9)	25.840
Centro	31 (22,8) – 16.549 (19,5)	26.570
Sud	26 (19,1) – 21.187 (24,9)	30.645
Isole	14 (10,3) – 13.753 (16,2)	17.750
<b>Contributo al progetto</b>		
Piccoli (1-399 casi)	77 (56,6) – 9.767 (11,5)	87 (52,4)
Medi (400-999 casi)	30 (22,1) – 19.030 (22,4)	48 (28,9)
Grandi (≥1.000 casi)	29 (21,3) – 56.128 (66,1)	31 (18,6)
PAZIENTI	Progetto RISM 76.814 pazienti CIS/SM*	Barometro FISM *** 100.811 pazienti
<b>Sesso - n. (%)</b>		
Femmine	51.635 (67,2)	76.112 (75,5)
Maschi	25.179 (32,8)	24.699 (24,5)
<b>Età all'esordio</b>		
Media ± DS	32,2 ± 11,0	
Mediana (range IQR1-IQR3)	30,6 (24,0-39,5)	31,7 (4,0-65,0) <sup>°</sup>
<b>Età alla diagnosi</b>		
Media ± DS	35,8 ± 11,5	
Mediana (range IQR1-IQR3)	34,5 (27,0-43,7)	34,2 (12,0-66,0) <sup>§</sup>
<b>Tempo tra esordio e diagnosi - (anni)</b>		
Media ± DS	3,6 ± 5,6	
Mediana (range IQR1-IQR3)	1 (0,3-4,3)	2,5 (0,0-2,0) <sup>°</sup>
<b>Fenotipo ultima visita/contatto - n. (%)</b>		
CIS-Sindrome clinicamente isolata	3.906 (5,1)	128 (8,9) <sup>§§</sup>
SM-Primaria Progressiva/Recidivante	4.603 (6,0)	979 (67,9)
SM-Recidivante Remittente	59.776 (77,3)	189 (13,1)
SM-Secondaria Progressiva	8.991 (11,6)	
<b>EDSS prima visita - n. (%)</b>		
EDSS (0-3,5)	59.719 (77,7)	Dato non disponibile
EDSS (4,0-6,5)	13.394 (17,4)	
EDSS ≥7,0	2.013 (2,6)	
Missing	1.688 (2,2)	

Continua

# Dati riferiti all'estrazione del 29.09.2023 / Data related to 29.09.2023 extraction

\* A partire dalla coorte analisi sono qui presentati solo i pazienti con diagnosi SM o CIS / Only the data from patients with a MS or CIS diagnosis, extracted from the analysis cohort, are shown

\*\* Residenti nel Nord-Ovest 15.831.941 (26,8%), Nord-Est 11.541.332 (19,5%), Centro 11.724.035 (19,9%), Sud 13.512.083 (22,9%) e Isole 6.420.742 (10,9%) / people residing in the North-West 15,831,941 (26.8%), North-East 11,541,332 (19.5%), Centre 11,724,035 (19.9%), South 13,512,083 (22.9%), and Islands 6,420,742 (10.9%)

\*\*\* Indagine centri 2020-21 con 166 centri rispondenti (In Italia non esiste una mappatura ufficiale dei centri clinici SM, i contatti di AISM riguardano un indirizzario di circa 240 centri clinici SM) / Survey conducted in 2020-21 on 166 respondent centers (In Italy, there is no official mapping of MS clinical centres, AISM's contacts cover an address book of approximately 240 MS clinical centres)

<sup>°</sup> Dato disponibile su 2.129 soggetti / Data available from 2,129 subjects

<sup>°°</sup> Dato disponibile su 2.164 soggetti / Data available from 2,164 subjects

<sup>§</sup> Dato disponibile su 2.148 soggetti / Data available from 2,148 subjects

<sup>§§</sup> Dato disponibile su 1.441 soggetti, compreso 145 casi (10,1%) con fenotipo incerto / Data available from 1,441 subjects, including 145 cases (10.1%) with uncertain phenotype

<sup>^</sup> L'efficacia di un DMT è alta se la riduzione media delle ricadute (progressione di malattia) è superiore al 50%, moderata se questa riduzione è tra il 30% e il 50%. / The efficacy of a DMT is high if the average reduction in relapse (disease progression) is higher than 50%, moderate if this reduction is between 30% and 50%

**DS:** deviazione standard / standard deviation; **IQR:** range interquartile / interquartile range; **EDSS:** scala espansa dello stato di invalidità / expanded disability status scale; **DMT:** trattamento modificante la malattia / disease modifying therapy.

**Tabella 1.** Caratteristiche dei centri e dei pazienti: il progetto RISM (coorte totale per analisi centri e coorte analisi per analisi pazienti) vs. i dati del Barometro FISM.

**Table 1.** Centre and patients' characteristics: comparison between RISM data (total cohort for centres analysis and analysis cohort for patients' analysis) and 'Barometro FISM' data.

## INTERVENTI

EDSS ultima visita - n. (%)		
EDSS (0-3,5)	49.128 (64,0)	51.111 (50,7) <sup>oo</sup>
EDSS (4,0-6,5)	18.738 (24,4)	41.433 (41,1)
EDSS ≥7,0	7.260 (9,4)	8.267 (8,2)
Missing	1.690 (2,2)	
Primo DMT - n. (%)		
Moderata efficacia	53.466 (69,6)	Dato non disponibile
Alta efficacia	9.415 (12,3)	
No DMT	13.933 (18,1)	
Ultimo DMT - n. (%)		
Moderata efficacia <sup>^</sup>	38.003 (49,5)	Dato non disponibile
Alta efficacia	24.878 (32,4)	
No DMT	13.933 (18,1)	

Segue

# Dati riferiti all'estrazione del 29.09.2023 / Data related to 29.09.2023 extraction

\* A partire dalla coorte analisi sono qui presentati solo i pazienti con diagnosi SM o CIS / Only the data from patients with a MS or CIS diagnosis, extracted from the analysis cohort, are shown

\*\* Residenti nel Nord-Ovest 15.831.941 (26,8%), Nord-Est 11.541.332 (19,5%), Centro 11.724.035 (19,9%), Sud 13.512.083 (22,9%) e Isole 6.420.742 (10,9%) / people residing in the North-West 15,831,941 (26.8%), North-East 11,541,332 (19.5%), Centre 11,724,035 (19.9%), South 13,512,083 (22.9%), and Islands 6,420,742 (10.9%)

\*\*\* Indagine centri 2020-21 con 166 centri rispondenti (In Italia non esiste una mappatura ufficiale dei centri clinici SM, i contatti di AISM riguardano un indirizzario di circa 240 centri clinici SM) / Survey conducted in 2020-21 on 166 respondent centers (In Italy, there is no official mapping of MS clinical centres, AISM's contacts cover an address book of approximately 240 MS clinical centres)

° Dato disponibile su 2.129 soggetti / Data available from 2,129 subjects

<sup>oo</sup> Dato disponibile su 2.164 soggetti / Data available from 2,164 subjects

§ Dato disponibile su 2.148 soggetti / Data available from 2,148 subjects

§§ Dato disponibile su 1.441 soggetti, compreso 145 casi (10,1%) con fenotipo incerto / Data available from 1,441 subjects, including 145 cases (10.1%) with uncertain phenotype

<sup>^</sup> L'efficacia di un DMT è alta se la riduzione media delle ricadute (progressione di malattia) è superiore al 50%, moderata se questa riduzione è tra il 30% e il 50%. / The efficacy of a DMT is high if the average reduction in relapse (disease progression) is higher than 50%, moderate if this reduction is between 30% and 50%

**DS:** deviazione standard / standard deviation; **IQR:** range interquartile / interquartile range; **EDSS:** scala espansa dello stato di invalidità / expanded disability status scale; **DMT:** trattamento modificante la malattia / disease modifying therapy.

**Tabella 1 (continua).** Caratteristiche dei centri e dei pazienti: il progetto RISM (coorte totale per analisi centri e coorte analisi per analisi pazienti) vs. i dati del Barometro FISM.

**Table 1 (continued).** Centre and patients' characteristics: comparison between RISM data (total cohort for centres analysis and analysis cohort for patients' analysis) and 'Barometro FISM' data.

Sottocoorti	Totale		Centri					
	n.	(% )	piccoli		medi		grandi	
			n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)
Pazienti a esordio pediatrico	5.389	(6,9)	509	(9,4)	1.109	(20,6)	3.771	(70,0)
Pazienti <18 anni	135	(0,17)	25	(18,6)	28	(20,7)	82	(60,7)
Pazienti >65 anni	12.936	(16,6)	1.422	(11,0)	1.999	(15,5)	9.515	(73,5)
Donne con gravidanze su 10.004 gravidanze registrate	6.570	(12,5)*	623	(9,5)	1.519	(23,1)	4.428	(67,4)
RIS	253	(0,3)	40	(15,8)	53	(21,0)	160	(63,2)
NMOSD AQP4+	251		(0,3)19	(7,6)	65	(25,9)	167	(66,5)
NMOSD AQP4-	141	(0,2)	10	(7,1)	27	(19,1)	104	(73,8)
MOGAD	124	(0,2)	11	(8,9)	34	(27,4)	79	(63,7)

\* Percentuale calcolata sul totale delle donne presenti in coorte analisi (52.550) / percentage calculated on the overall number of women from the analysis cohort (52.550)

**NMOSD:** disturbo dello spettro della neuromielite ottica / neuromyelitis optica spectrum disorders; **AQP4+:** acquaporina positiva / aquaporin positive; **AQP4-:** acquaporina negativa / aquaporin negative; **MOGAD:** malattia associata agli anticorpi anti-glicoproteina oligodendrocitica della mielina / myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease; **RIS:** sindrome radiologicamente isolata / radiologically isolated syndrome; **EDSS:** scala espansa dello stato di invalidità / expanded disability status scale

**Tabella 2.** Sottocoorti di interesse clinico presenti nel Registro Italiano Sclerosi Multipla (RIMS): n. 78.045 pazienti nella coorte analisi. Le percentuali dei centri sono per riga.

**Table 2.** Subcohorts of clinical interest available in the Italian Multiple Sclerosis Register: No. 78,045 patients from the analysis cohort. Centre percentages are per row.

## INTERVENTI

dell'anno in cui è stata effettuata la prima visita presso un centro del registro, identificando sei classi temporali. La media in anni del tempo trascorso tra la data di esordio e la data diagnosi passa da 5,1 anni in pazienti con prima visita antecedente all'anno 2000 a 2,6 anni in pazienti con prima visita tra il 2021 e il 2023.

La figura 3 mostra la rappresentazione grafica a radar degli indicatori di performance e di processo calcolati per valutare le attività dei centri aderenti al RISM. In totale, sono stati considerati 11 indicatori, che variano dalla durata del follow-up dei pazienti presso il centro allo stato di aggiornamento dei casi, alle visite semestrali e risonanze periodiche annuali per paziente sia nella coorte totale (84.925 pazienti) sia nella coorte dei pazienti inseriti nel registro a partire dal 2016 (24.851 pazienti). La coorte post-2016 ha un punteggio di 4, il più alto raggiunto, per gli indicatori stato di aggiornamento del paziente, visite semestrali e valutazioni EDSS annuali.

In figura 4 è riportato il numero di progetti che sono stati presentati al Comitato scientifico del RISM divisi per aree tematiche, di cui quelle più frequentemente proposte sono relative alla conduzione di studi di epidemiologia analitica e studi su fattori prognostici e predittivi di risposta alle terapie.

## Spunti di discussione

Una patologia così complessa e una raccolta dati così articolata consentono molteplici considerazioni sulle potenzialità dei registri, il loro utilizzo e la loro organizzazione.

La prima riguarda il rapporto tra progetto di ricerca e registro di patologia. In un'ottica di sanità pubblica, AISM insieme alla sua Fondazione si è da sempre occupata di porre le basi per sviluppare un registro nazionale italiano di patologia con l'obiettivo a lungo termine di promuovere l'equità di accesso alle cure, confrontando le pratiche assistenziali delle diverse reti regionali di centri, nonché studiare e valutare politiche assistenziali di carattere nazionale e locale. In Italia, un registro di patologia deve essere costituito per decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministero della Salute. I registri di patologia di rilevanza nazionale individuati dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 03.03.2017 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 12.05.2017 sono 15. Essi hanno lo scopo di «garantire un sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di rischio per la salute, di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita» per diverse finalità, tra cui «prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, programmazione sanitaria, verifica della qualità delle cure, valutazione dell'assistenza sanitaria e di ri-

cerca scientifica in ambito medico, biomedico ed epidemiologico; allerta rapida, per lo scambio di informazioni su eventi passibili di provvedimenti urgenti per la tutela della salute pubblica a livello nazionale e internazionale, con le autorità competenti, in conformità con la normativa sotto la lente europea e internazionale; allineamento alla rete di sorveglianza comunitaria». Alla luce di queste prospettive e per dare concretezza alle proposte, AISM e la sua Fondazione hanno avviato da tempo interlocuzioni a livello ministeriale per il riconoscimento di un Registro nazionale di malattia. Colloqui e richieste sono state avanzate anche con l'Istituto Superiore di Sanità e a livello di assessorati regionali, coinvolgendo anche le società scientifiche di pertinenza. I vari canali sono tutti aperti e, a oggi, il progetto RISM è un progetto di ricerca osservazionale, prospettico, di lunga durata, ma AISM, insieme alla sua Fondazione, sta continuando a lavorare affinché le istituzioni riconoscano la necessità di avviare, anche per la SM, un registro nazionale di malattia. Affinché il registro divenga un vero e proprio strumento di advocacy, c'è l'interesse a integrare i dati clinici presenti nel database con quelli sanitari che sono in possesso degli enti regionali e statali, in modo da ottenere uno strumento in grado di fotografare la situazione reale di tutte le persone con SM o patologie correlate, comprensivo dei pazienti che non accedono ai centri clinici, ma che risultano comunque in carico al servizio sociosanitario. Questo impegno è stato recentemente riconosciuto dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, che nel documento PDTA per la Sclerosi Multipla – Indicazioni per la creazione delle reti di assistenza auspica la necessità di integrazione tra i flussi amministrativi sanitari con i dati clinici del registro italiano RISM.<sup>18</sup> Nel documento si legge, infatti, che «i flussi amministrativi, da leggersi in modo integrato e longitudinale attraverso sistemi di record linkage, rendono possibile l'acquisizione delle informazioni necessarie per una corretta valutazione del percorso diagnostico e terapeutico, nonché delle misure di esito. La lettura dei modelli di cura messi in campo dalle Regioni per le persone affette da SM richiederebbe la distinzione delle popolazioni in ragioni della stadiazione della malattia che, allo stato attuale, non appare possibile in una prospettiva nazionale. Da qui, la proposta di alcune soluzioni di monitoraggio su scala nazionale che potranno essere nel tempo affinate ed eventualmente arricchite da ciascuna Regione allo scopo di puntualizzare valutazioni più approfondite.

Tra le evoluzioni auspicabili su scala nazionale vi è quella relativa all'incrocio delle informazioni tra il registro italiano di SM di FISM-AISM, i flussi informativi Inps e quelli amministrativi». Diversi sono gli studi italiani che hanno utilizzato algoritmi di definizione

## INTERVENTI

basati su dati amministrativi per stimare prevalenza e incidenza della patologia nei vari territori.<sup>19-21</sup> Meno frequenti quelli relativi al monitoraggio dello stato di salute, dei trattamenti e degli esiti dell'assistenza delle persone con SM.<sup>22,23</sup> I dati presenti nel Registro potranno essere un'utile fonte di validazione per questi studi quando la normativa vigente autorizzerà la conduzione di analisi di record-linkage indispensabili per finalizzare tale processo.

La seconda riguarda gli studi di sicurezza, poiché la RWE sta ricevendo una grande attenzione dalla comunità scientifica e dalle agenzie regolatorie per approfondire la conoscenza sulla sicurezza e l'efficacia di farmaci/interventi nella pratica clinica.<sup>2,24</sup> In una recente analisi di EMA, 63 dei 158 prodotti presentati per la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio tra il 2018 e il 2019 contenevano dati di RWE, per un totale di 117 studi.<sup>25</sup> I registri utilizzati come fonte di RWE offrono molteplici vantaggi. Per esempio, valutano l'azione di un trattamento nella popolazione generale e non in una popolazione selezionata come negli studi sperimentali randomizzati, migliorando così la rappresentatività del campione in studio e consentendo di studiare particolari sottogruppi di persone, per esempio, anziani, pazienti pediatrici, donne in gravidanza, soggetti con differenti livelli di gravità della patologia. I registri, monitorando un numero elevato di persone con una determinata patologia e per un lungo periodo, permettono, per esempio, di studiare l'incidenza di reazioni avverse da farmaci gravi e rare (adverse drug reactions, ADR) che possono manifestarsi dopo anni dall'inizio di un trattamento. Nell'ambito degli studi di farmacovigilanza, una caratteristica peculiare dei registri come il RISM è di offrire un sistema di sorveglianza attivo, perché le informazioni sulle ADR vengono richieste direttamente dai clinici ai pazienti, a differenza di sistemi passivi quali le raccolte delle segnalazioni spontanee che sono limitate dal fenomeno dell'under-reporting, ovvero dalla mancata segnalazione di una sospetta ADR da parte dei cittadini o del personale medico-sanitario.<sup>18</sup>

Come tutti i metodi di studio, anche i progetti di raccolta di dati real world sono caratterizzati da limiti. Nel promuovere l'uso dei registri durante il processo regolatorio per l'autorizzazione di nuovi farmaci, EMA ha sottolineato quali sono gli aspetti più critici da affrontare per la loro validazione, quali per esempio le modalità di raccolta e accesso ai dati, le opportunità di data sharing e data linkage, l'importanza di una raccolta di dati standardizzata e il monitoraggio della qualità.<sup>2</sup> Molte delle questioni sollevate da EMA sono state e sono tutt'ora affrontate dal RISM in un'ottica di miglioramento costante del progetto. Attualmente, il RISM è coinvolto, insieme ad altri registri europei e

internazionali, in tre studi post-autorizzativi sulla sicurezza di farmaci specifici per la SM, i già citati studi PASS, per approfondire la conoscenza su determinate ADR, alcune delle quali gravi, ma caratterizzate da incidenza molto bassa.

La terza riguarda gli aspetti organizzativi e gestionali legati a una raccolta dati così capillare e così articolata. Un importante punto di forza del progetto è stata l'organizzazione di una rete di AR, che a oggi conta più di 25 persone, per seguire la maggior parte dei centri partecipanti. È chiaro che ciò migliora la qualità dei dati raccolti e permette una costante attività di recupero di dati e informazioni portando, come dimostrato anche dagli indicatori sulla casistica post-2016, una migliore qualità complessiva.

Con l'analisi proposta in figura 2 si è voluto mostrare un fenomeno che viene monitorando negli anni, nonostante il possibile bias di selezione dei casi. Infatti, i centri clinici aderenti al Progetto sono molti e molto variegati, sia in termini di dimensioni (e quindi apporto alla casistica del RISM, poiché ogni centro dovrebbe proporre a tutti i casi in carico di partecipare al RISM) sia in termini di collocazione geografica. Queste caratteristiche dei centri consentono di ridurre il bias di selezione, pur non potendolo eliminare per la natura stessa dello studio. Nello specifico, l'impatto della migliore qualità dei dati raccolti negli anni di attività del Registro è stato valutato da un recente lavoro<sup>8</sup> in cui, grazie all'istituzione di indicatori di qualità, si è riscontrato un miglioramento generalizzato di qualità, completezza e affidabilità dei dati a partire da quando il Registro ha assunto l'assetto organizzativo che ha attualmente, ovvero dal 2016 a oggi. Inoltre, negli ultimi due anni di attività, questi indicatori di qualità sono inviati semestralmente ai centri come feedback del loro operato, così che possano confrontare la propria performance con quella media di tutti i centri e individuare le performance più critiche su cui agire e migliorare (come mostrato in figura 3). Avendo notato negli ultimi anni un ulteriore miglioramento delle performance dei centri, è ragionevole pensare che, anche alla luce di questo confronto con i centri (figura 3), la riduzione della tempistica relativa all'ottenimento della diagnosi (figura 2) ne abbia giovato. Partendo da queste premesse, con questa analisi si riscontra una riduzione della tempistica necessaria a ottenere la diagnosi, imputabile principalmente al minor tempo che il paziente "può perdere" dall'esordio dei primi sintomi alla diagnosi stessa (arrivo al centro specialistico). Infatti, da prima del 2000 al 2023 il registro ha visto un aumento costante e progressivo della capacità diagnostica grazie agli esami strumentali e radiologici più sensibili e specifici, oltre che un aumento generalizzato nell'accesso ai servizi. Inoltre, è possibile attribuire questo risultato anche a una forte

## INTERVENTI

presenza territoriale dell'associazione, che indubbiamente ha sensibilizzato la popolazione e i medici del territorio sui sintomi, quindi ha in qualche modo promosso un'attenzione maggiore. Il registro, inoltre, attraverso il riscontro dei dati discusso coralmemente almeno due volte all'anno, le valutazioni degli indicatori semestrali, la presenza degli assistenti di ricerca, la possibilità di analisi dei dati attraverso i progetti correlati, ha in questi anni portato i centri a una maggior standardizzazione di procedure e pratiche, tra cui anche quelle diagnostiche.

Tuttavia, dall'altro lato risulta maggiormente difficile tenere coesa la componente clinica che può perdere di vista, essendo più lontana dalla raccolta dati diretta, non solo le problematiche, ma anche le potenzialità che il progetto può avere, come la valutazione dell'andamento dell'anticipazione diagnostica o le analisi su sub-coorti selezionate. Per questo sono stati adottati sistemi di collegamento continuo con i centri attraverso la condivisione degli indicatori, incontri periodici e una mail personalizzata di aggiornamento mensile. Per il futuro, questo aspetto andrà potenziato sia con indicatori più vicini alla pratica clinica sia incrementando la possibilità per ogni centro di condurre analisi specifiche per il proprio centro, favorendo in questo modo un maggior utilizzo dei dati raccolti e una sempre migliore qualità dei dati. Con un database così complesso e dettagliato, la formazione è fondamentale per favorire una raccolta dati standardizzata e omogenea tra i diversi gruppi coinvolti: vengono organizzati incontri periodici sia per gli AR sia per i clinici.

La gestione di un registro risulta, quindi, parecchio complessa e richiede uno sforzo organizzativo ed economico significativo. A oggi, sono circa una dozzina le persone impegnate nella gestione del RISM tra clinici e metodologi, informatici, statistici, legali e as-

sistenti segretariali e il budget necessario supera il milione di euro. FISM sostiene il progetto prevalentemente attraverso il contributo del 5 per mille che riceve per la ricerca sanitaria e parzialmente con il contributo non condizionante di aziende farmaceutiche, nonché il sostegno di altre aziende non farmaceutiche e singoli donatori.

Infine, rimangono da sottolineare una serie di problematiche aperte per RISM e in generale per i registri. La prima legata ai temi di tutela della privacy, con la ricerca di un equilibrio tra il diritto alla riservatezza dei dati e il diritto alla salute, alla gestione ragionevole di alti volumi di dati raccolti potenzialmente in tempo reale.<sup>26</sup> La seconda sul coinvolgimento diretto dei pazienti nella raccolta dati, una tendenza molto diffusa con esempi validi in altre condizioni e in altri Paesi<sup>7</sup> e che sta concretizzandosi anche con lo sviluppo di App di raccolta dati.

Da ultimo, i registri sono una buona fonte di dati; tuttavia, per un'analisi completa e di ampio impatto è necessario poter collegare i dati di diversi database, tra cui quelli amministrativi. A oggi, questo è un aspetto ancora problematico in Italia, talvolta impossibile, ed è oggetto di ampio dibattito a tutti i diversi livelli e molto sentito tra i ricercatori.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno

**Finanziamenti:** questo progetto è sostenuto per massima parte dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) attraverso il contributo del 5 per mille e negli anni ha ricevuto un contributo parziale non condizionato da enti del settore privato (<https://registroitalianosm.it/index.php?page=stakeholder>).

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS ha ricevuto fondi dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla come struttura tecnico-operativa del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate. La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla è coinvolta direttamente in tutte le fasi del progetto

**Ringraziamenti:** gli autori ringraziano Sabrina Bidoli e Luciana Lunadei per il supporto al coordinamento delle attività.

## Acronimi

**ADR:** Adverse Drug Reaction

**AgeNaS:** Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

**AISM:** Associazione Italiana Sclerosi Multipla

**anti-MOG (MOGAD):** Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease

**AQP4+:** Acquaporina Positiva

**AQP4-:** Acquaporina Negativa

**AR:** Assistente di Ricerca

**BMSD Network:** Big Multiple Sclerosis Data Network

**CIS:** Clinically Isolated Syndrome

**CRF:** Case Report Form

**DMT:** Disease Modifying Therapy

**DS:** Deviazione Standard

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale

**EMA:** European Medicines Agency

**FISM:** Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

**IQR:** Interquartile Range

**IRCCS:** Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico

**MOGAD:** Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease

**NMOSD:** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

**PASS:** Post Authorisation Safety Study

**PDTA:** Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

**PIRA:** Progression Independent of Relapse Activity

**RIS:** Radiologically Isolated Syndrome

**RISM:** Registro Italiano Sclerosi Multipla

**RAW:** Relapse-associated Worsening

**RWD:** Real World Data

**RWE:** Real World Evidence

**SAC:** Struttura Amministrativa e di Coordinamento

**SARS-CoV-2:** Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2

**SM:** Sclerosi MultiplaSTO (struttura tecnico-operativa)

## INTERVENTI

### \* Comitato Scientifico del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Dipartimento Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli Studi Aldo Moro, Bari: Maria Trojano; Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova: Mario Alberto Battaglia; Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano: Paola Mosconi; UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma: Claudio Gasperini; Centro Regionale per la Diagnosi e la Cura della Sclerosi Multipla ASL8, P.O. Binaghi, Cagliari: Eleonora Cocco; Centro per lo Studio e la Cura della Sclerosi Multipla e Malattie Demyelinizzanti, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Clinica Neurologica, Ospedale Policlinico San Martino (DiNOGMI), Genova: Matilde Inglese; Centro Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma: Carla Tortorella; Centro Sclerosi Multipla, SC Neurologia, AO Santa Croce e Carle, Cuneo: Marco Capobianco; Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze; Centro SM Neurologia 1, AOU Careggi, Firenze: Maria Pia Amato; Centro Sclerosi Multipla Casa di Cura Igea, Milano: Giancarlo Comi; Centro Sclerosi Multipla, Ospedale San Raffaele, Milano: Massimo Filippi

### \*\* Rete dei centri del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

Divisione di Neurologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria: Francesco Passantino; Centro SM, Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti di Ancona: Maura Chiara Danni; Centro Malattie Demyelinizzanti, Clinica Neurologica Ospedale San Salvatore, L'Aquila: Rocco Totaro; Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino: Valentina Scarano; Centro Malattie Demyelinizzanti, Ospedale Generale Regionale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA): Maurizia Gatto; Centro SM, Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze (DiBrain), Università degli Studi di Bari: Pietro Iaffaldano; UOC Neuropsichiatria Infantile Universitaria, Policlinico di Bari: Lucia Margari; Centro Sclerosi Multipla, UOC di Neurologia, Ospedale Della Murgia Fabio Perinei, Altamura (BA): Arditò Bonaventura; Centro Provinciale Sclerosi Multipla, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo: Valeria Barcella; Centro Clinico delle Malattie Demyelinizzanti, ASL di Biella, Ospedale degli Infermi: Lorenzo Capone; UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla, IRCCS-ISNB di Bologna: Alessandra Lugaresi; Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Ospedale A. Perrino, Brindisi: Augusto Rini; Azienda Socio Sanitaria Territoriale della Franciacorta, Chiari (BS): Maria Merello; Reparto di Neurologia, Ospedale di Esine: Marta Bianchi; Centro Regionale per la diagnosi e la cura della Sclerosi Multipla, ASL8, PO Binaghi di Cagliari: Eleonora Cocco; Centro Sclerosi Multipla, PO San Giuseppe Moscati di Aversa (CE): Giovanni Cerullo; Centro Sclerosi Multipla, Clinica Neurologica Policlinico SS. Annunziata, Chieti: Giovanna De Luca; Centro Sclerosi Multipla, SC Neurologia, AO S. Croce e Carle, Cuneo: Marco Capobianco; Centro SM, Ospedale Regina Montis Regalis, Mondovì (CN): Gabriella Turano; Centro ad Alta Specializzazione per la diagnosi e la cura della Sclerosi Multipla, Ospedale Valduce, Como: Raffaella Clerici; Centro Sclerosi Multipla, UO Neurologia ASST Lariana, Ospedale S. Anna, San Fermo della Battaglia (CO): Nerina Mascoli; Neuroimmunologia, Centro Provinciale per la diagnosi e terapia della Sclerosi Multipla, ASST Crema: Maria Teresa Ferrò; Centro Sclerosi Multipla, AOL Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania: Francesco Patti; Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Ospedale Garibaldi-Centro, Catania: Francesca Matta; Centro Sclerosi Multipla, Policlinico Universitario, Campus Germaneto, Catanzaro: Paola Valentini; Ambulatorio Sclerosi Multipla, UO di Neurologia, AUSL della Romagna, sede di Forlì: Silvia Strumia; Centro Interdipartimentale per le Malattie Demyelinizzanti, SC Neurologia Universitaria, AOU Policlinico, Foggia: Carlo Avolio; Centro Sclerosi Multipla, UO Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG): Paola Crociani; Dipartimento NEUROFARBA, Sezione Neuroscienze, Università degli Studi di Firenze; Centro SM SODc Riabilitazione Neurologica, AOU Careggi: Maria Pia Amato; Centro di Riferimento Regionale per il Trattamento della Sclerosi Multipla, SOD Neurologia II, AOU Careggi di Firenze: Luca Massacesi; UOC Neurologia Pediatrica, AOU Meyer di Firenze: Federico Melani; Centro Sclerosi Multipla, UO di Neurologia, Ospedale Bufalini, Cesena: Luca Mancinelli; Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Spaziani, Frosinone: Fabiana Marinelli; UO Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Organi di Senso, Ospedale Policlinico San Martino, Genova: Giuseppe Ribizzi; Centro per lo Studio e la Cura della Sclerosi Multipla e Malattie Demyelinizzanti, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Clinica Neurologica-Ospedale Policlinico San Martino (DiNOGMI), Genova: Matilde Inglese; Ambulatorio Sclerosi Multipla, EO Ospedali Galliera, Genova: Simonetta Venturi; SC Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Padre Antero Micone, ASL3 Genovese: Paola Gazzola; Ambulatorio Sclerosi Multipla, SC Neurologia, ASL 4 Chiavarese, Chiavari (GE): Giuseppe Trivelli; Servizio di Riabilitazione AISM Liguria, Genova: Giampaolo Bricchetto; Centro Sclerosi Multipla, Azienda USL Toscana Sud-Est, Ospedale Misericordia, Grosseto: Katrin Plewnia; Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS): Paolo Bellantonio; Centro Sclerosi Multipla, Divisione di Neurologia, Azienda Ospedaliera A. Manzoni, Lecco: Roberto Balgera; Divisione di Neurologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce: Francesca De Robertis; UO Neurologia, Ospedale Maggiore, Lodi: Silvia Fermi; Ambulatorio Sclerosi Multipla, Unità Operativa di Neurologia e Neurofisiopatologia, Spedali Riuniti, Livorno: Cristina Fioretti; Centro Sclerosi Multipla, PO Madonna delle Grazie, Matera: Maria Gabriella Coniglio; Centro di Neuroimmunologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza: Guido Cavaletti; Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Ospedale di Macerata: Elisabetta Cartechini; Centro Sclerosi Multipla, AOU Policlinico Martino, Messina: Maria Buccafusca; IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo, PO Casazza, Messina: Edoardo Sessa; Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano: Massimo Filippi; Centro Sclerosi Multipla, Fondazione Don Carlo Gnocchi IRCCS, Milano: Marco Rovaris; Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano: Valentina Torri Clerici; Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Ovest Milanese, Legnano: Serena Leva; Centro Sclerosi Multipla, UO Neurologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, PO Luigi Sacco di Milano: Pierluigi Bertora; Centro Sclerosi Multipla, Ospedale San Carlo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano: Giuseppe Santuccio; Centro Sclerosi Multipla, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano: Milena De Riz; Centro Sclerosi Multipla, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano: Alessandra Protti; Centro Sclerosi Multipla Pediatrica, UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano: Stefania Maria Bova; Centro Sclerosi Multipla, Casa di Cura Igea, Milano: Giancarlo Comi; Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale Civile di Baggiovara: Diana Ferraro; UOC di Neurologia, Ospedale Ramazzini, Carpi (MO): Mario Santangelo; Centro Clinico per la Sclerosi Multipla, Clinica Neurologica, Università di Napoli: Giacomo Lus; Divisione di Neurologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli: Antonio Gallo; Centro Regionale di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla, Napoli: Giorgia Teresa Maniscalco; Centro Regionale Sclerosi Multipla, Unità Operativa Semplice, AOU Policlinico Federico II, Napoli: Vincenzo Brescia Morra; UOC Neurologia e Centro per l'Epilessia, Università Federico II, Napoli: Rosa

Continua

## INTERVENTI

Segue

Iodice; **Centro Sclerosi Multipla, UOC di Neurologia, Ospedale San Paolo, ASL Napoli 1 Centro**: Leonardo Sinisi; **SC di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, AORN Santobono Pausilipon, Napoli**: Marida Della Corte; **IRCCS SYNLAB SDN SpA, Napoli**: Carlo Cavaliere; **Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale, Novara**: Domizia Vecchio; **Centro diagnosi, cura e ricerca per Sclerosi Multipla, Ospedale S. Francesco, USL3, Nuoro**: Maria Luisa Piras; **Dipartimento di Radiologia, Diagnostica, Interventistica e Stroke, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo**: Giuseppe Salemi; **Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Neurologiche a Patogenesi Immunitaria, AOR Villa Sofia-Cervello, Palermo**: Sabrina Realmuto; **Centro Sclerosi Multipla, Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)**: Luigi Maria Edoardo Grimaldi; **Centro Regionale Sclerosi Multipla e Malattie Demielinizzanti, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico Giovanni Di Cristina, Azienda ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo**: Giuseppe Santangelo; **Centro Sclerosi Multipla, Ospedale ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo**: Salvatore Cottone; **UOC Neurologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Azienda Unità Sanitaria Locale, Piacenza**: Paolo Immovilli; **Centro Specializzato Regionale per la Sclerosi Multipla (CeSMuV), Regione Veneto, Dipartimento di Neuroscienze DNS, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova**: Paolo Gallo; **Centro Sclerosi Multipla, UO Neurologia, Casa di Cura Villa Serena, Città Sant'Angelo (PE)**: Francesco D'Andrea; **Centro Sclerosi Multipla, SSD Neurologia, Ospedale San Giovanni Battista, Foligno (PG)**: Francesco Coreia; **Servizio per le Malattie Demielinizzanti, SC di Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliera di Perugia**: Maria Grazia Celani; **Ambulatorio Malattie Demielinizzanti, UOC Neurologia, Ospedale Lotti, Pontedera (PI)**: Chiara Pecori; **Centro Malattie Demielinizzanti, UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, D.A.I. Neuroscienze AOUNP**: Livia Pasquali; **Centro per la Sclerosi Multipla, Unità Operativa di Neurologia, Ospedale di Prato**: Mario Falcini; **Centro Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma**: Franco Granella; **Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Ospedale di Vaio, AUSL PR, Fidenza (PR)**: Ilaria Pesci; **Ospedale San Jacopo, Ambulatorio Malattie Demielinizzanti, Divisione Neurologia, Pistoia**: Anna Luisa Ancona; **Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia**: Roberto Bergamaschi; **Centro Sclerosi Multipla, UO Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale S. Maria delle Croci, AUSL Romagna, Ravenna**: Matteo Foschi; **Ambulatorio Sclerosi Multipla, Grande Ospedale Metropolitan Bianchi Melacrinò Morelli, Reggio Calabria**: Umberto Aguglia; **Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, AUSL Reggio Emilia**: Sara Montepietra; **SC Provinciale di Neurologia, ASP Ragusa, PO R. Guzzardi**: Antonello Giordano; **Centro Sclerosi Multipla, UO di Neurologia, Ospedale San Camillo De Lellis, Rieti**: Steno Rinalduzzi; **CENTERS Centro Neurologico Terapie Sperimentali, Policlinico S. Andrea, Sapienza Università di Roma**: Silvia Romano; **Centro Sclerosi Multipla, Policlinico S. Andrea, Sapienza Università di Roma**: Carlo Pozzilli; **UO Sclerosi Multipla, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma**: Massimiliano Mirabella; **Centro Clinico Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma**: Antonella Conte; **Centro Sclerosi Multipla, AO S. Camillo Forlanini, Roma**: Carla Tortorella; **Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma**: Valentina Baglioni; **Centro Clinico Sclerosi Multipla, Ospedale Fatebenefratelli San Pietro, Roma**: Marco Peresson; **Centro Sclerosi Multipla, Fondazione S. Lucia, Roma**: Maria Grazia Grasso; **Centro Sclerosi Multipla, PO San Filippo Neri, ASL Roma 1**: Elisabetta Ferraro; **Centro Sclerosi Multipla, UOC di Neurologia, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma**: Fioravante Capone; **UOSD Sclerosi Multipla, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma**: Girolama Alessandra Marfia; **Centro Regionale Diagnosi e Cura Sclerosi Multipla e Malattie Demielinizzanti, Ospedale Sant'Eugenio, Roma**: Daniela De Pascalis; **Centro Sclerosi Multipla, AO San Giovanni Addolorata, Roma**: Carlo Piantadosi; **Divisione Neurologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio e Ruggi, Salerno**: Paolo Barone; **Ambulatorio Sclerosi Multipla, UOC Clinica Neurologica e Malattie Neuroendocrine, AOU Senese, Siena**: Nicola De Stefano; **UOC Neurologia e Neurofisiologia Clinica, Università degli Studi di Siena**: Monica Olivelli; **Reperto di Neurologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) della Valtellina e Alto Lario, Sedi di Sondrio e Sondalo**: Alessandro Leone; **Centro Sclerosi Multipla e Malattie Demielinizzanti, Ospedale Civile S. Andrea, USL 5, La Spezia**: Antonio Mannironi; **Ospedale E. Muscatello, Augusta (SR)**: Sebastiano Bucello; **Centro per la Diagnosi e Cura della Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliero Universitaria, Sassari**: Roberto Zarbo; **Centro Sclerosi Multipla, SC Neurologia, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV)**: Tiziana Tassinari; **Centro Sclerosi Multipla, Divisione di Neurologia, Ospedale San Paolo di Savona**: Matteo Pizzorno; **Neurologia, Ospedale di Chivasso, ASLTO4**: Annamaria Marson; **Centro Sclerosi Multipla, Neurologia 1, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino**: Paola Cavalla; **Struttura Complessa a Direzione Ospedaliera (SCDO), Neurologia 1, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)**: Marinella Clerico; **Centro di riferimento Regionale Sclerosi Multipla (CRESM), SCDO Neurologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)**: Alessia Di Sapio; **Centro Sclerosi Multipla, Divisione di Neurologia, Ospedale Maria Vittoria, Torino**: Eva Milano; **Divisione di Neurologia, Ospedale Civile, Ciriè (TO)**: Carlotta Chiavazza; **Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste**: Marco Carrozzi; **Centro Sclerosi Multipla UO Neurologia, Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso**: Marika Vianello; **UOC Neurologia, ULSS2 Marca Trevigiana, Ospedale S. Giacomo Apostolo, Castelfranco Veneto (TV)**: Bruno Marini; **Ambulatorio Malattie Demielinizzanti, UOC di Neurologia, Ospedale di Conegliano (TV)**: Marianna Fortunato; **SOC Neurologia-Day Hospital, ASUIUD PO S. Maria Della Misericordia, Udine**: Daniela Cargnelutti; **Neurologia a Indirizzo Neuroimmunologico, Centro Sclerosi Multipla, ASST della Valle Olona, Ospedale di Gallarate (VA)**: Mauro Zaffaroni; **Ambulatorio Sclerosi Multipla, ASST della Valle Olona, Presidio Ospedaliero di Saronno**: Davide Nasuelli; **Centro Sclerosi Multipla, Ambulatorio Malattie Demielinizzanti, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese**: Paola Banfi; **Dipartimento di Riabilitazione, CRRF Mons. Luigi Novarese, Moncrivello (VC)**: Claudio Solaro; **Ambulatorio Sclerosi Multipla, Divisione di Neurologia, Ospedale dell'Angelo, Venezia**: Rocco Quatrala; **Ambulatorio Sclerosi Multipla e Malattie Demielinizzanti del SNC, UOC di Neurologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VC)**: Patrizia Rossi; **Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza**: Luigi Zuliani; **Policlinico G.B. Rossi, Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Verona**: Alberto Gajofatto; **Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Belcolle di Viterbo**: Anna Chiara Landi.

### \*\*\* Rete degli assistenti di ricerca del Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate

**Area Ricerca Scientifica, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova**: Beatrice Biolzi, Camilla Borgo, Antonella Carta, Paola Crida, Daniele Dell'Anna, Marco Delogu, Daniele Di Giulio Cesare, Sonia di Lemme, Chiara Di Tilio, Teresa Fonsdituri, Ilaria Maietta, Agata Marchese, Martina Marciano, Silvia Marinetto, Federica Martini, Chiara Monetti, Cristiana Morano, Ornella Moreggia, Silvia Perugini, Giovanna Ramona Piredda, Chiara Raimondi, Antonino Rallo, Monica Romoli, Ilaria Rossi, Valentina Tallarico, Stefania Treccarichi, Eliana Zaccone.

## INTERVENTI

## Bibliografia

- European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies. Amsterdam, EMA, 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-registry-based-studies-0>
- McGettigan P, Alonso Olmo C, Plueschke K et al. Patient Registries: An Underused Resource for Medicines Evaluation: Operational proposals for increasing the use of patient registries in regulatory assessments. *Drug Saf* 2019;42(11):1343-51.
- Gliklich RE, Leavy MB, Dreyer NA (eds). *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. 4th edition. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2020. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562575/>
- Oudouard IC, Social MP, Anderson GF. Role of Registries in Medicare Coverage of New Alzheimer Disease Drugs. *JAMA* 2023;330(14):1331-32.
- Pop B, Fetica B, Blaga ML et al. The role of medical registries, potential applications and limitations. *Med Pharm Rep* 2019;92(1):7-14.
- Concato J, Corrigán-Curay J. Real-World Evidence - Where Are We Now? *N Engl J Med* 2022;386(18):1680-82.
- Workman TA. *Engaging Patients in Information Sharing and Data Collection: The Role of Patient-Powered Registries and Research Networks*. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164513/>
- Mosconi P, Guerra T, Paletta P, Lepore V. Partecipare alla raccolta dei dati dei registri: ad ognuno il suo. Cosa ci raccontano le esperienze di registri che coinvolgono chi viene curato e chi cura. *Ricerca & Pratica* 2022;38(3):132-34.
- Knapp EA, Fink AK, Goss CH et al. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(7):1173-79.
- Ambrosini A, Calabrese D, Avato FM et al. The Italian neuromuscular registry: a coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):176.
- Registro Italiano Sclerosi Multipla e Patologie Correlate (RISM). Disponibile all'indirizzo: <https://registroitalianosm.it/>
- Big Multiple Sclerosis Data Network. The home of MS Real World Evidence! Disponibile all'indirizzo: <https://bigmsdata.org/>
- European Medicines Agency. Opinions and letters of support on the qualification novel methodologies for medicine development. Amsterdam, EMA, 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/novel-methodologies-biomarkers/opinions-letters-support-qualification-novel-methodologies-medicine-development>
- Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Barometro della SM e Patologie Correlate 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aism.it/barometro-della-sm-e-patologie-correlate-2023>
- Lepore V, Bosetti C, Santucci C et al. Detection of disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a real-world roving Expanded Disability Status Scale reference analysis from the Italian Multiple Sclerosis Register. *Eur J Neurol* 2021;28(2):567-78.
- Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain* 2022;145(8):2796-805.
- Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol* 2023;22(1):78-88.
- AGENAS promuove PDTA per la Sclerosi Multipla: indicazioni per la creazione delle reti di assistenza. Roma, AgeNaS, 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/2033-agenas-promuove-pdta-per-la-sclerosi-multipla-indicazioni-per-la-creazione-delle-reti-di-assistenza>
- Canova C, Danieli S, Barbiellini Amidei C et al. A systematic review of case-identification algorithms based on Italian healthcare administrative databases for three relevant diseases of the nervous system: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and epilepsy. *Epidemiol Prev* 2019;43(4) Suppl 2:62-74.
- Gnavi R, Picariello R, Alboini PE et al. Validation of an Algorithm to Detect Multiple Sclerosis Cases in Administrative Health Databases in Piedmont (Italy): An Application to the Estimate of Prevalence by Age and Urbanization Level. *Neuroepidemiology* 2021;55(2):119-25.
- Ponzio M, Tacchino A, Amicizia D et al. Prevalence of multiple sclerosis in Liguria region, Italy: an estimate using the capture-recapture method. *Neurol Sci* 2022;43(5):3239-45.
- Colais P, Agabiti N, Davoli M et al. Identifying Relapses in Multiple Sclerosis Patients through Administrative Data: A Validation Study in the Lazio Region, Italy. *Neuroepidemiology* 2017;48(3-4):171-78.
- Bergamaschi R, Agnello M, Colombo E et al. Detection of clinical relapses in multiple sclerosis cohorts: construction and validation of a model based on administrative data. *Neurol Sci* 2014;35(2):265-69.
- Willis CD, McNeil JJ, Cameron PA, Phillips LE. Monitoring drug safety with registries: useful components of postmarketing pharmacovigilance systems. *J Clin Epidemiol* 2012;65(2):121-25.
- Flynn R, Plueschke K, Quinten C et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018-2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther* 2022;111(1):90-97.
- Bauleo L, Carugno M, Bonvicini L, Simeon V, Venturelli V, Mataloni F. Proteggi i tuoi dati e proteggiti te stesso: alla ricerca dell'equilibrio tra tutela della privacy e tutela della salute in Sanità pubblica. *Recenti Prog Med* 2023;114(6):316-18.