FARMACI INNOVATIVI

Qualità Efficacia Appropriatezza

Garanzia dell'universalità delle cure sul Territorio Nazionale

Roma, giovedì 9 ottobre 2008

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini, Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

IL PROGETTO "MOLI-SANI"

Prof. Giovanni de Gaetano
Direttore Laboratori di Ricerca, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche " Giovanni Paolo II" - Università Cattolica, Campobasso

Il Progetto Moli-sani" è un studio epidemiologico di coorte che si propone di valutare i fattori di rischio legati allo stile di vita e alla genetica delle malattie cronico-degenerative ed in particolare dei tumori, della malattia ischemica cardiovascolare e dei suoi fenotipi intermedi come ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità e sindrome metabolica.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio, iniziato nel 2005, coinvolgerà entro gli inizi del 2009, 25.000 persone di età ≥ 35 anni, residenti in Molise, randomizzati dalle liste delle anagrafi comunali. Criteri di esclusione sono la gravidanza in atto, l'impossibilità a partecipare allo studio e il rifiuto alla firma del consenso informato. Lo studio prevede un *follow-up attivo* a cadenze quinquennali. Ad ogni soggetto arruolato viene effettuato un prelievo di sangue venoso su cui vengono immediatamente misurati glucosio, profilo lipidico, proteina C reattiva, D-Dimero ed emocromo con formula leucocitaria. Aliquote di plasma, siero, pellet cellulare per estrazione del DNA ed urine vengono conservati in azoto liquido in una *biobanca (Moli-bank)* appositamente allestita presso i Laboratori da Biorep, Milano. Ad ogni soggetto vengono inoltre effettuate misure antropometriche (peso, altezza, circonferenze vita e fianchi), della pressione arteriosa, un esame elettrocardiografico e un esame spirometrico e somministrati un questionario anamnestico, un questionario alimentare (EPIC) e un questionario sulla qualità della vita (FS36).

Con il primo questionario, oltre ai dati anagrafici, vengono raccolte informazioni relative allo stato sociale attuale e all'infanzia, attività fisica, abitudine al fumo, stato ormonale nella donna, storia del peso corporeo, presenza nell'ultimo anno di malattie infiammatorie, *uso di antibiotici e di vaccino antinfluenzale*, presenza di ipertensione, diabete e dislipidemie e relativo trattamento dietetico e *farmacologico,* presenza di malattie ischemiche cardiovascolari, relativo *trattamento (tipo di farmaco, posologia e compliance*) ed eventuali ricoveri, presenza di malattie polmonari (relativo *trattamento ed eventuali ricoveri)*, stati depressivi o di ansia con relativo *trattamento pregresso e attuale*, presenza di malattie ematologiche, renali, gastrointestinali, endocrinologiche e tumorali (benigne e maligne), interventi chirurgici ed accertamenti di tipo radiologico degli ultimi cinque anni (con indicazione delle strutture in cui sono stati effettuati). Il questionario prevede un'anamnesi farmacologia dettagliata: tutti i farmaci utilizzati in cronico e in acuto (negli

ultimi 15 giorni), vengono registrati con indicazione del nome commerciale, tipologia della confezione, posologia, frequenza, *compliance* e indicazione clinica. *La registrazione dei farmaci usati viene fatta in maniera elettronica con link diretto al prontuario farmaceutico nazionale.*

Sulla base dei dati registrati, ad ogni soggetto, infine, viene effettuato il calcolo del rischio cardiovascolare secondo l'algoritmo di cuore.exe, messo a punto nell'ambito del progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità.

ALCUNI DATI PRELIMINARI

Dal 3 marzo 2005 al 30 Settembre 2008, abbiamo reclutato oltre 20.000 persone (48% uomini, età media 55.1±12 anni). Dalle analisi preliminari, con esclusione dei pazienti diabetici o con pregresso evento cardiovascolare, è stato riscontrato che il 59% del campione è iperteso (PAS ≥140 o PAD ≥90 mmHg o in trattamento antipertensivo). Il 40% della popolazione ipertesa è trattata farmacologicamente, il 20% segue anche una dieta iposodica. Al 44% dei trattati è stato prescritto solo un farmaco anti-ipertensivo: ACE-inibitori (33%), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (22%), β-bloccanti (21%) e Ca-antagonisti (16%). Solo il 16% dei pazienti trattati con almeno un farmaco risulta avere la pressione sotto controllo (PAS<140 mmHg e PAD <85 mmHg).

Ad un'analisi intermedia dei primi 13,720 soggetti (dicembre 2007), il 61.2% mostra livelli di colesterolo totale superiori a 200 mg/dl, il 47% livelli di LDL-colesterolo >130 mg/dl e l'8.4% livelli di HDL-colesterolo <40 mg/dl. Il 23.5% dei soggetti dichiara di essere iperlipidemico e di questi il 28.7% è sotto trattamento farmacologico, il 26.5% segue una dieta povera di grassi e il 42.3% non riceve nessun tipo di trattamento. Tra i soggetti che non si dichiarano iperlipidemici, il 38% ha valori di colesterolo totale tra 200-240 mg/dl e il 18.8% superiori a 240 mg/dl.

Al 94% dei soggetti iperlipidemici sotto trattamento farmacologico è stato prescritto un solo farmaco. Le statine sono i farmaci più prescritti (91%): 29.8% Atorvastatina, 29.1% Simvastatina, 22.4% Rosuvastatina, 11.1% Pravastatina, 7.5% Fluvastatina and 0.2% Cerivastatina. Considerando solo i soggetti *compliant* con la terapia, il 61% ha valori di colesterolo totale <200mg/dl.

A meno della metà dei soggetti con un pregresso evento cardiovascolare (il 4.8% della coorte) sono state prescritte le statine. Invece, solo il 7.5% dei soggetti con un rischio cardiovascolare a 10 anni maggiore del 20% (3.2% della coorte) riporta l'uso delle statine a causa del proprio stato ipercolesterolemico.

CONCLUSIONE

Il progetto MOLI-SANI permette di studiare il consumo di farmaci di un ampio campione di soggetti adulti rappresentativo di un'intera popolazione, la loro efficacia sia mediante misura dei fenotipi di volta in volta coinvolti, che in relazione agli eventi clinici del *follow-up,* nonché la loro interazione con polimorfismi genetici, abitudini alimentari e stili di vita. Oltre a fornire dati di *nutrigenomica* e *nutrigenetica*, si apre con MOLI-SANI un nuovo filone di studi epidemiologici: *food and drug interactions*. Inoltre è possibile valutare l'utilità della carta del rischio cardiovascolare come indicatore dell'uso di farmaci.

Il reclutamento del Progetto MOLI-SANI è stato realizzato con grants da Fondazione Pfizer Italia, Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (MIUR), Instrumentation Laboratory.

Health, Genetics and Lifestyle

Project Moli-SANI



A scientific initiative

for the health of a whole region

The "Molise Laboratory"

The Moli-sani study identikit

- *A cohort prospective epidemiologic study*
- *25,000 people living in Molise*
- *Aged 35 years or more*
- *Recruitment phase: 2005-2008*
- *Follow-up every 4 years*
- *Study duration …" ……. " years* ∞

Moli-sani end-points:

Cardiovascular disease

Tumors

“Common soil” hypothesis

Why the Molise region?

- A small region
- At the crossroad between northern and southern Italy
- Mediterranean Diet tradition
- Homogeneous genetic heritage
- No recent immigration yet

A typical “Moli-sani” day: *the admission*

Volunteers arrive fasting in the spaces of the Catholic University at Campobasso or Termoli specifically arranged for the Moli-sani Project



Volunteers are welcomed by a secretary team that, after making them sign the informed consensus, provides them with a bar-code



A typical “Moli-sani” day: *the biological sample drawing*





- **Blood,** to analyze plasma and serum hematochemical and hemostatic variables, and to extract DNA

- **Urine**, to evaluate metabolic and nutrient levels

A typical “Moli-sani” day: *the clinical tests*



- ✓Electrocardiogram
- ✓Spirometry
- ✓Blood pressure
- ✓Weight and height (BMI)
- ✓Body fat distribution







A typical “Moli-sani” day: *paperless questionnaires*

- An anamnestic questionnaire explores each volunteer from a clinical and lifestyle point of view





- A Food Frequency Questionnaire (FFQ) provides information about major dietary factors involved in cardiovascular and tumor risk

A typical “Moli-sani” day: *the Laboratory*



- Biological samples test
  - ✓ Blood cell counts
  - ✓ Cholesterol, HDL, LDL, TG
  - ✓ Glucose,
  - ✓ C Reactive Protein…
  - ✓ D-dimers







The Bio-Bank

- 1,000,000 samples
- Serum
- Citrated plasma
- EDTA plasma
- Buffy coats (DNA)
- Urine



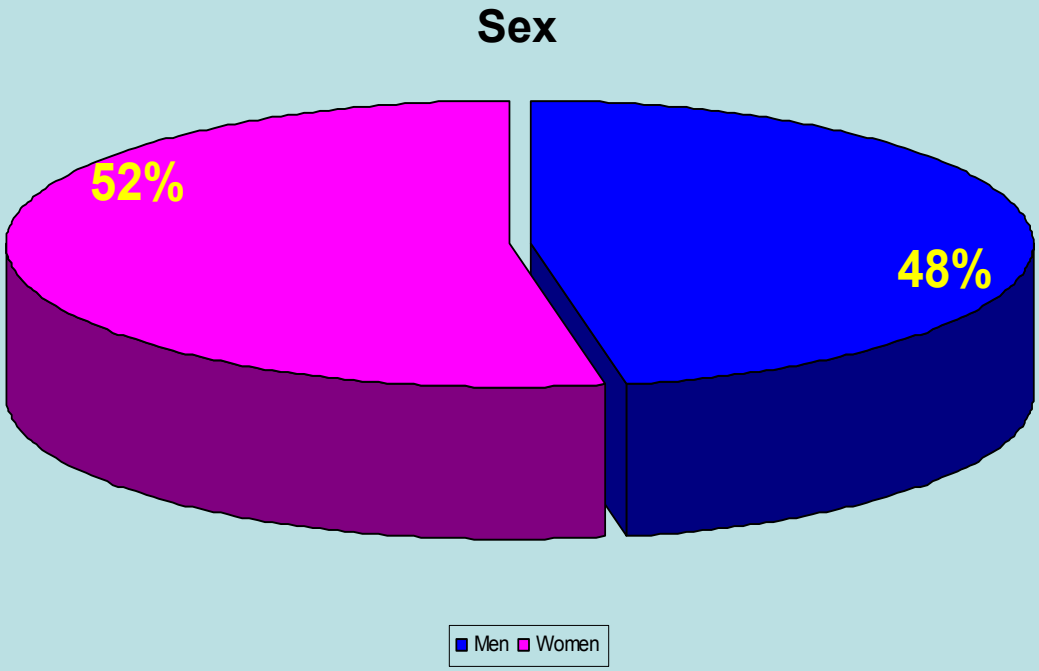




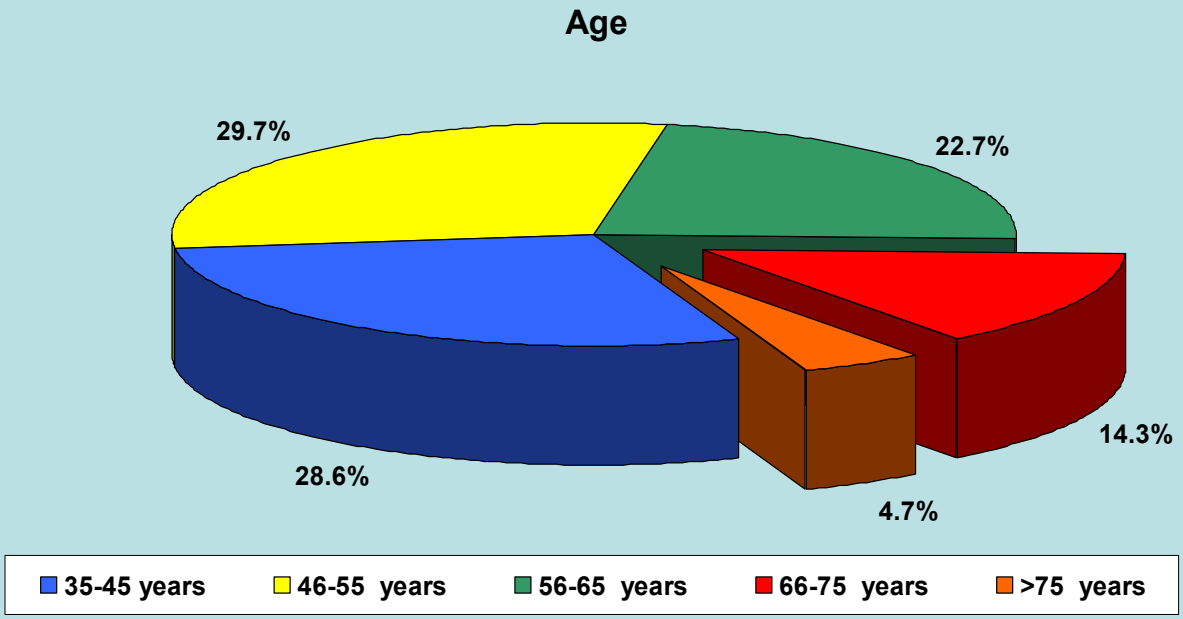
October 8, 2008

22,779 participants recruited

Demographics of Moli-sani



Demographics of Moli-sani



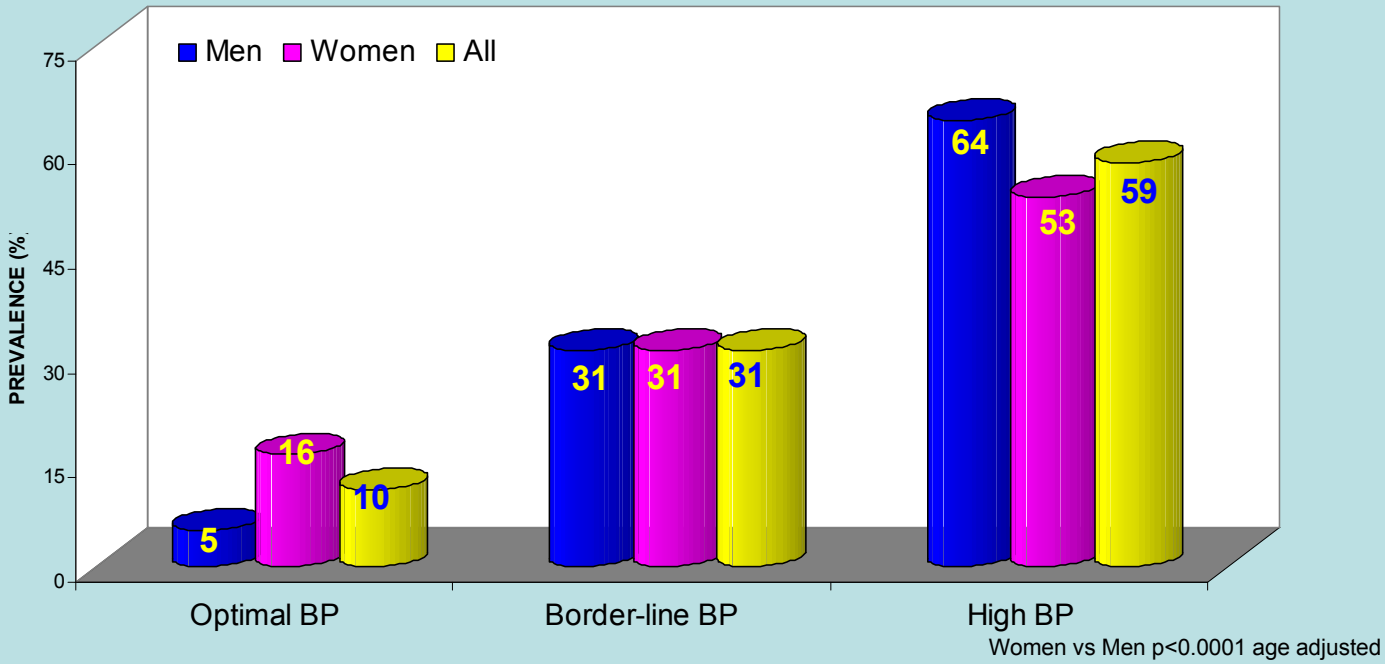
Prevalence, Treatment and Control of Hypertension in the Moli-sani Population

After exclusion of subjects with type II diabetes
or previous CVD, or incomplete questionnaire
or recruited in Termoli

14,030

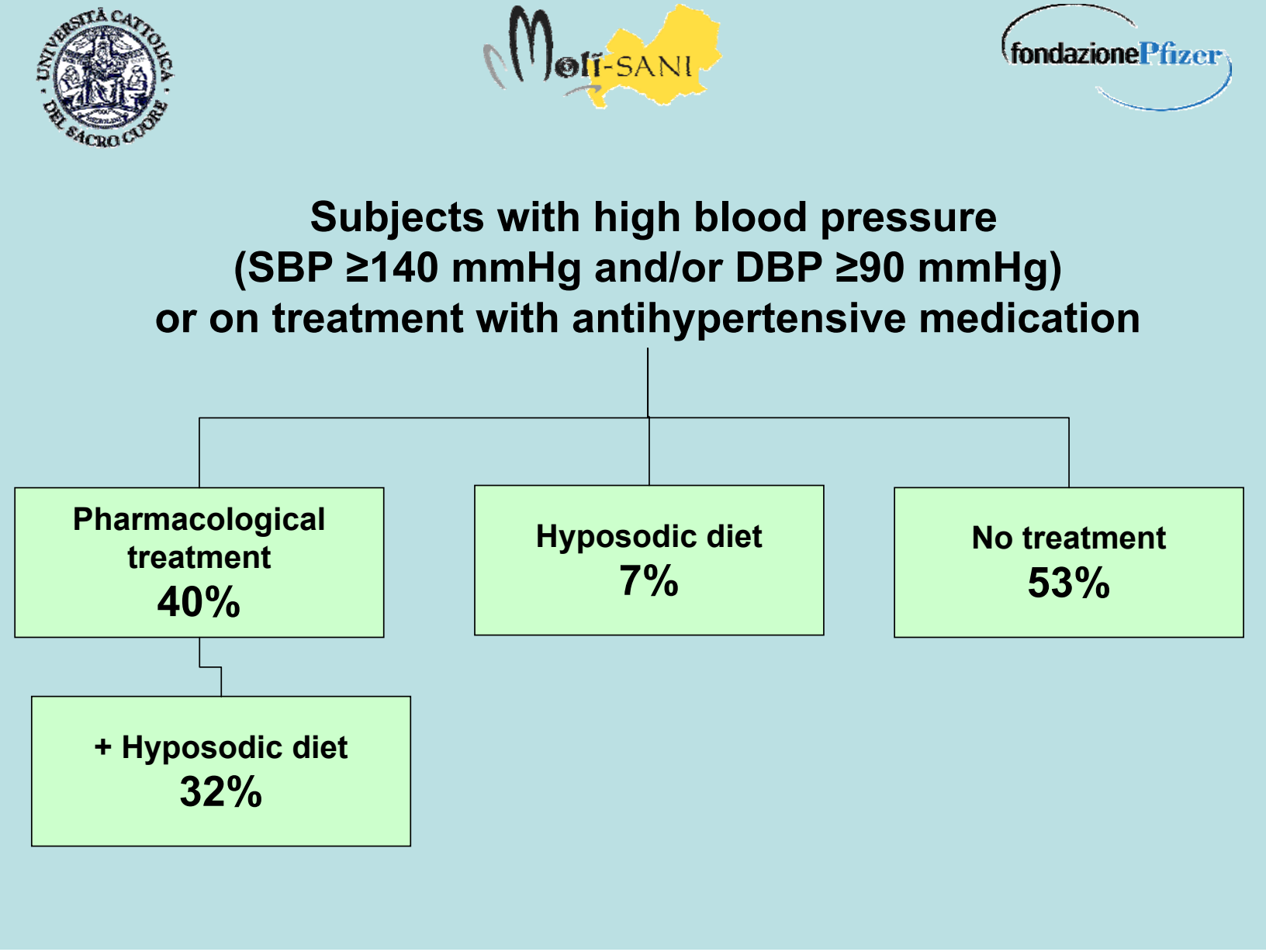
subjects analyzed.

Prevalence of high blood pressure in the Moli-sani population



Women vs Men p<0.0001 age adjusted

Optimal BP:	SBP < 120 mmHg	&	DBP < 80 mmHg
Border-line BP:	SBP 120-139 mmHg	or	DBP 80-89 mmHg
High BP (Hypertension):	SBP ≥140 mmHg	or	DBP ≥ 90 mmHg
	or Treatment with Antihypertensive Medication		


Subjects with high blood pressure
(SBP ≥140 mmHg and/or DBP ≥90 mmHg)
or on treatment with antihypertensive medication
Pharmacological treatment
40%
+ Hyposodic diet
32%
Hyposodic diet
7%
No treatment
53%

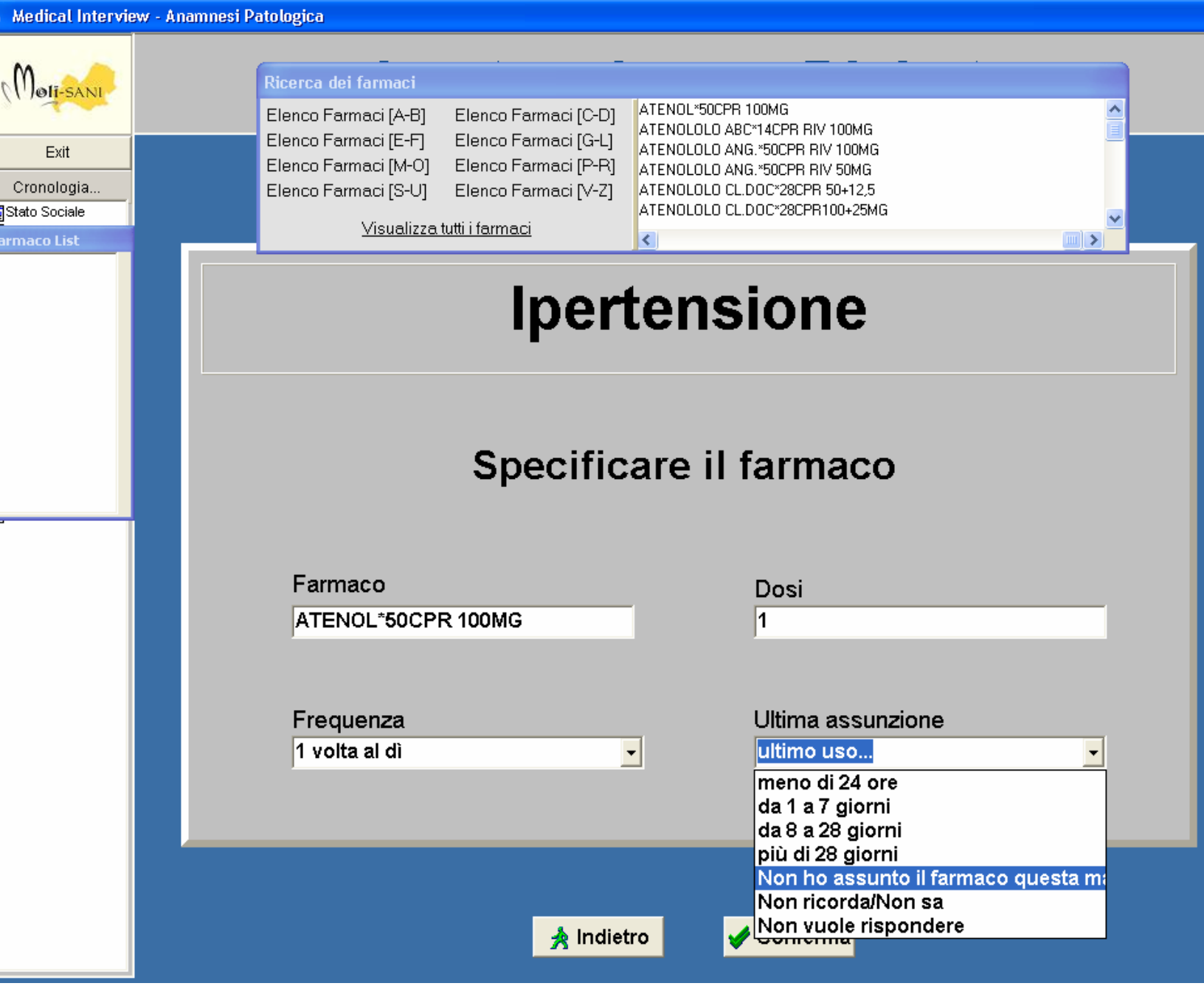
Anti-hypertensive Drugs

- 44% One drug based antihypertensive therapy

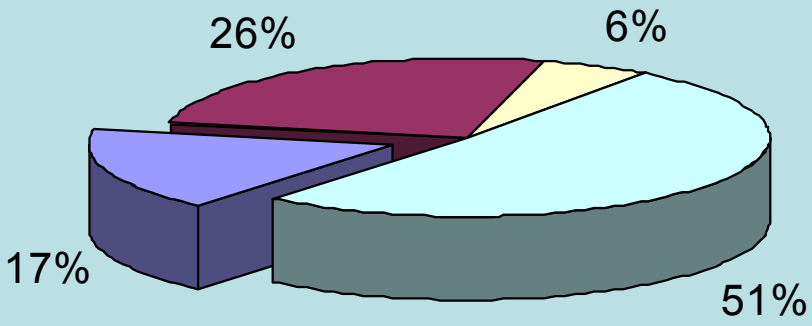
Ace-inhibitors	33%
Angiotensin receptor blockers	22%
β-Blockers	21%
Calcium antagonists	16%
Other	8%

- 37% Two drugs based antihypertensive therapy

Diuretic	+ Angiotensin receptor blocker	31%
Diuretic	+ Ace-Inhibitor	22%
Ace-Inhibitor	+ Calcium antagonists	8%
β-Blocker	+ Ace-Inhibitor	7%
β-Blocker	+ Angiotensin receptor blocker	6%
β-Blocker	+ Calcium antagonist	6%
Calcium antag.	+ Angiotensin recept. blocker	4%


Medical Interview - Anamnesi Patologica
Moli-SANI
Exit
Cronologia...
Stato Sociale
armaco List
Ricerca dei farmaci
Elenco Farmaci [A-B]
Elenco Farmaci [C-D]
Elenco Farmaci [E-F]
Elenco Farmaci [G-L]
Elenco Farmaci [M-O]
Elenco Farmaci [P-R]
Elenco Farmaci [S-U]
Elenco Farmaci [V-Z]
Visualizza tutti i farmaci
ATENOL*50CPR 100MG
ATENOLOLO ABC*14CPR RIV 100MG
ATENOLOLO ANG.*50CPR RIV 100MG
ATENOLOLO ANG.*50CPR RIV 50MG
ATENOLOLO CL.DOC*28CPR 50+12,5
ATENOLOLO CL.DOC*28CPR100+25MG
Ipertensione
Specificare il farmaco
Farmaco
ATENOL*50CPR 100MG
Dosi
1
Frequenza
1 volta al dì
Ultima assunzione
ultimo uso...
meno di 24 ore
da 1 a 7 giorni
da 8 a 28 giorni
più di 28 giorni
Non ho assunto il farmaco questa ma
Non ricorda/Non sa
Non vuole rispondere
Indietro

Anti-hypertensive Therapy Control



- Gold Standard SBP<140mmHg and DBP<85mmHg
- DBP< 85 mmHg
- SBP <140 mmHg
- SBP>=140mmHg and DBP>=85mmHg

Prevalence, Treatment and Control of Hyperlipidemia in the Moli-sani Population

Data analysis: December 2007

After exclusion of subjects with incomplete questionnaire or recruited in Termoli

13,720

subjects analyzed.

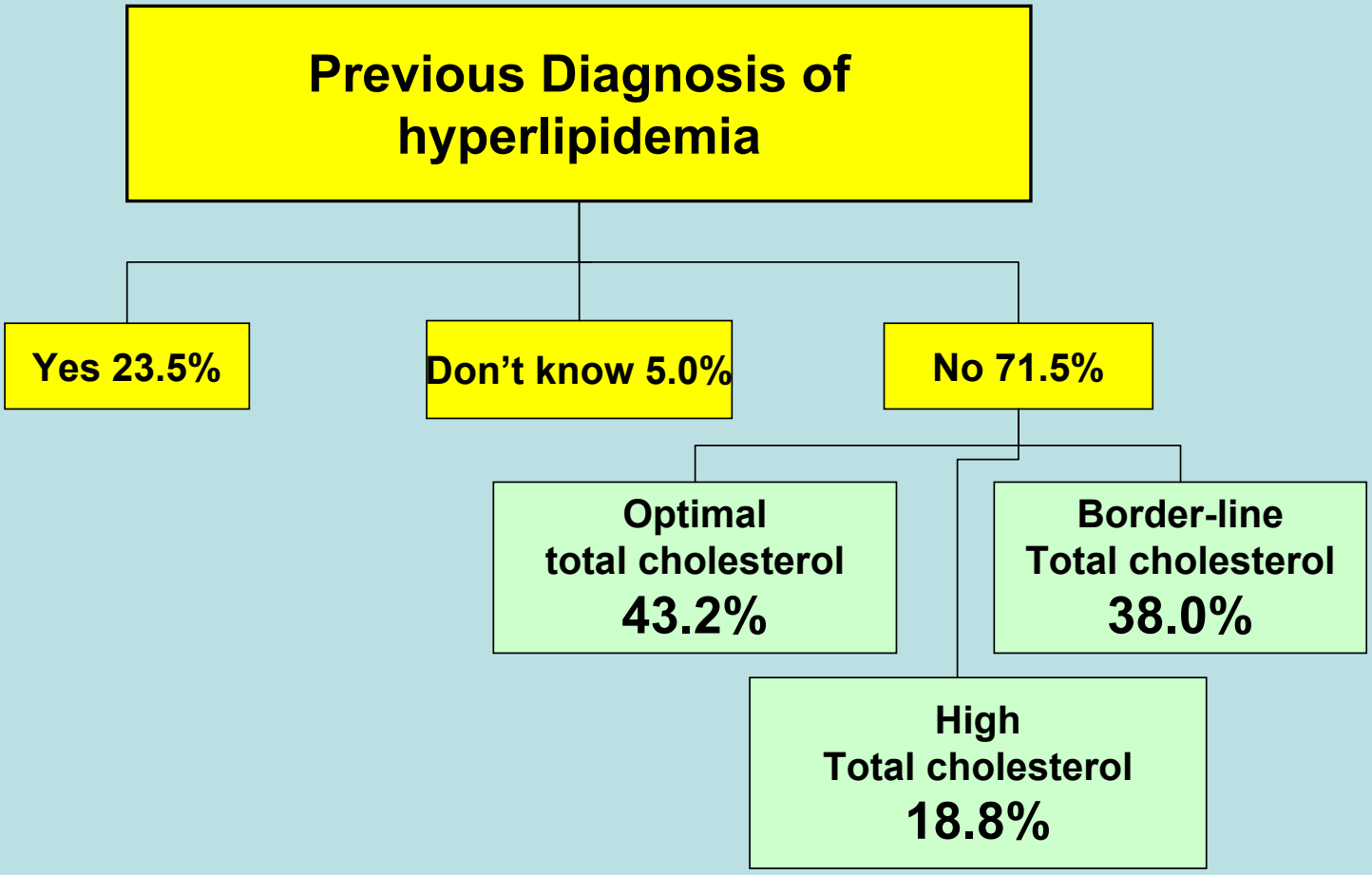
Lipid level distribution in the Moli-sani population

Total cholesterol > 200 mg/dL
61.2%

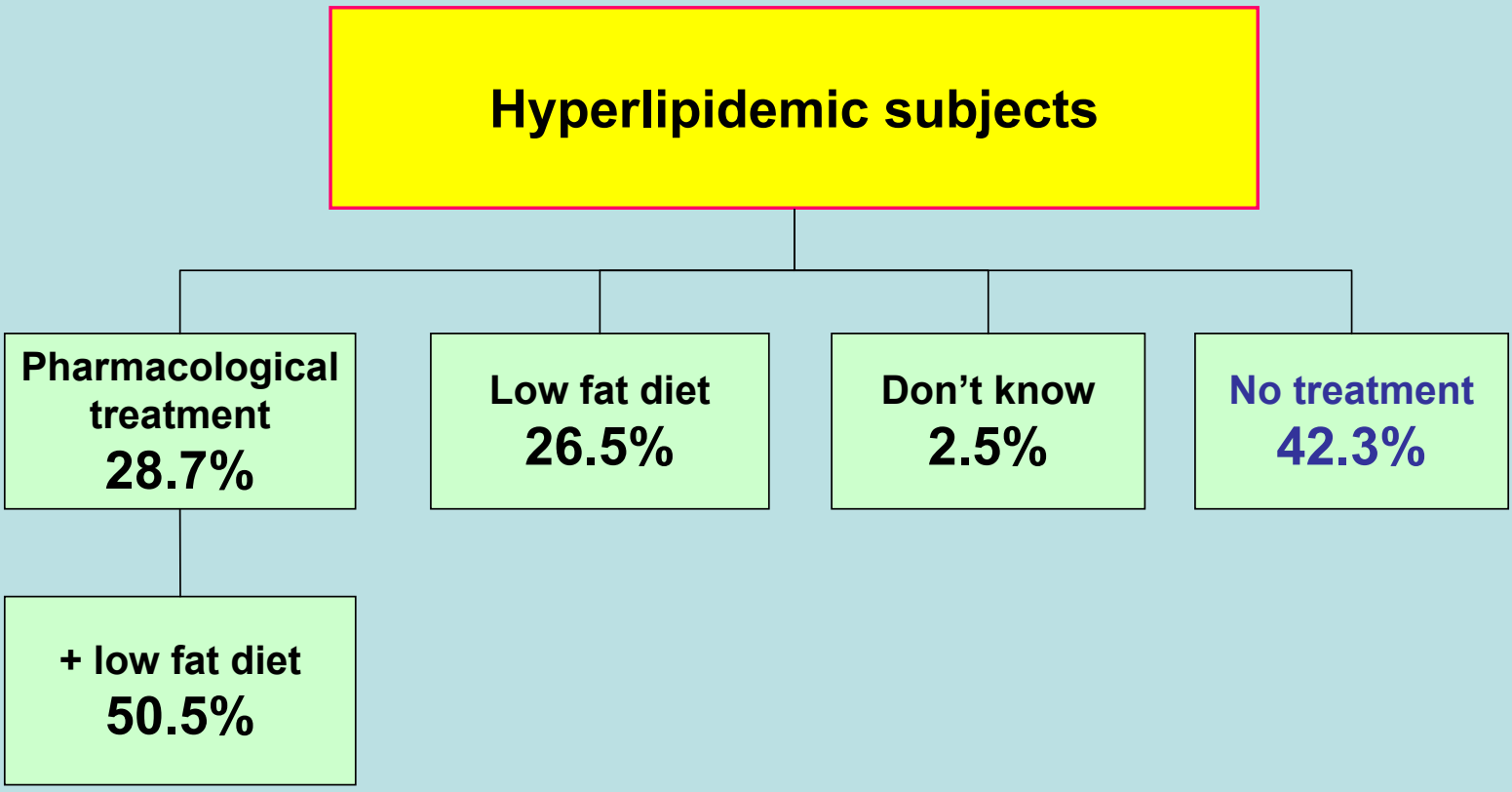
HDL < 40 mg/dL
8.4 %

LDL > 130 mg/dL
47.0%

Hyperlipidemia distribution in the Moli-sani population



Treatment of hypercholesterolemia in the Moli-sani population



Treatment of hyperlipidemia in the Moli-sani population

- 94% hypolipidemic therapy with one drug

Statins	91%
Fibrates	6%
Others	3%

- 6% hypolipidemic therapy with two drugs

Use of Statin
in the Moli-sani population

Active molecule	910 subjects under statin therapy			
	Subjects n.	%	Treatment of hypercholesterolemia	Cardiovascular prevention
Atorvastatin	271	29.8%	30.0%	26.6%
Simvastatin	264	29.1%	28.6%	32.8%
Pravastatin	101	11.1%	10.5%	18.7%
Fluvastatin	68	7.5%	8.0%	1.6%
Rosuvastatin	204	22.4%	22.6%	20.3%
Cerivastatin	2	0.2	0.2%	-

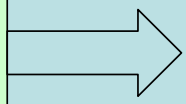
Hypercholesterolemia control by statin therapy in the Moli-sani population

Total cholesterol < 200mg/dL = 61%

Statin treatment in subjects with previous cardiovascular events

Cardiovascular events
4.8% (N = 655)

Statins
43.5% **(N = 285)**



83.5% hypercholesterolemia

16.5% NO hypercholesterolemia

Statin treatment in subjects with high cardiovascular risk

Cardiovascular risk >20%*
3.2% (N = 358)

Statins
7.5% **(N = 27)**

93.0% hypercholesterolemia

7.0% NO hypercholesterolemia

* The individual risk score could be calculated in 79.6% of the subjects

The results of the MOLI-SANI study

1. BETTER UNDERSTANDING OF DRUG USE

- in a general practice situation
- in relation to both intermediate phenotypes and prospective clinical events
- interaction with genetic polymorphysms, dietary habits and lyfestyle
- Nutrigenomics, nutrigenetics, food-drug interactions

2. A USEFUL TOOL TO ADDRESS MORE APPROPRIATE INTERVENTION STRATEGIES AT PUBLIC HEALTH LEVEL

Moli-sani Project Committees

Chairperson : Licia Iacoviello

Steering Committee:

Maria Benedetta Donati and Giovanni de Gaetano (Chairmen), Maria Pia Ruffilli, Simona Giampaoli (Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy)

Ethics and data monitoring Committee:

Jos Vermylen (University of Leuven, Belgium), Chairman, Ignacio De Paula Carrasco, Giovanni Sbaffi.

Event adjudicating Committee: Deodato Assanelli (Università di Brescia, Brescia,), Francesco Alessandrini (UCSC, Campobasso), Vincenzo Centritto (Campobasso), Dante Staniscia (Termoli), Paola Muti (Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Rome), Holger Shunemann (Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Rome,), Sergio Storti (UCSC, Campobasso), Pasquale Spagnuolo (Termoli)

Scientific and organizing Secretariat

Francesco Zito **(**Coordinator), Americo Bonanni, Augusto Di Castelnuovo, Amalia De Curtis, Licia Iacoviello, Marco Olivieri.

Francesco Gianfagna

Marco G. Olivieri	**Responsabile Informatica**

Maurizio Giacci

Branislav Vohnout	**Coordinatore Studio Moli-Family**

Laboratorio di Biologia Cellulare e Farmacologia della Trombosi

Chiara Cerletti	**Capo Laboratorio**

Silvia Alberti
Maria Barisciano
Marilena Crescente
Benedetta Izzi (Leuven)
Chiara Tamburrelli

Laboratorio di Trombosi e Tumori

Roberto Lorenzet	**Capo Laboratorio**

Emanuela Napoleone
Antonella Cutrone
Giulia Colavecchia

Laboratorio di Tecniche Analitiche e Proteomica

Domenico Rotilio	**Capo Laboratorio**

Walter Coletta
Anna Della Corte
Lucia Giordano
Simone Marcone (Dublin)
Michela Di Michele (Leuven)
Marco D'Imperio
Cristian Silvestri

Lipid level combination in the Moli-sani population

Total cholesterol >200 mg/dL & HDL <40 mg/dL
3.2%

Total cholesterol >200 mg/dL & HDL >60 mg/dL
29.6 %

Total cholesterol >200 mg/dL & LDL >130 mg/dL
46.0%

Total cholesterol >200 mg/dL & HDL <40 mg/dL & LDL >130 mg/dL
3.7%