- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.217.189 Sat, 12 Oct 2024, 08:35:05

Recenti Prog Med 2013; 104: 225-228

I registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci. Un'introduzione

Giuseppe Traversa[1], Luciano Sagliocca[2], Nicola Magrini[3], Mauro Venegoni[4]

Riassunto. L'intento dell'articolo è di introdurre alla lettura del numero monografico di *Recenti Progressi in Medicina* dedicato al ruolo dei registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci. Dapprima, viene motivata l'esigenza di realizzare i registri quale strumento per promuovere l'uso appropriato dei farmaci e per acquisire nuove informazioni sul profilo beneficio-rischio. Successivamente, viene chiarito lo spazio differente che possono occupare i registri rispetto, da un lato, ai sistemi di monitoraggio delle prescrizioni e, dall'altro, agli studi osservazionali. Attraverso la presentazione di alcuni dei principali registri realizzati in Italia dalla fine degli anni '90 e attraverso un'analisi dei punti di forza e di debolezza, abbiamo provato a rispondere ad alcune delle domande cruciali nel momento in cui si decide di realizzare un nuovo registro. In particolare: il rapporto fra obiettivi – di appropriatezza, efficacia, sicurezza – e metodi; le possibili sovrapposizioni e peculiarità dei registri di farmaco e di patologia; la definizione della durata e dell'estensione della rilevazione, campionaria o esaustiva a livello nazionale; l'importanza di garantire la qualità dei dati raccolti e di ridurre al minimo i possibili persi al follow-up; il ruolo delle infrastrutture di supporto e delle risorse necessarie per il funzionamento di un registro; l'indipendenza nell'analisi dei dati e nella pubblicazione dei risultati ottenuti.

Parole chiave. Registri, sistemi di monitoraggio, sorveglianza post-marketing, studi osservazionali.

The role of drug registries in the post-marketing surveillance.

Summary. The aim of this article is to provide an introduction to issue of *Recenti Progressi in Medicina*, devoted to the role of drug registries in the post-marketing surveillance. We first motivate the need to implement registries as a tool in promoting the appropriateness of drug use and acquiring additional information on the risk-benefit profile of drugs. Then, the different role that can be played by registries in comparison with prescription monitoring systems and observational studies is clarified. The presentation of some of the most relevant registries established in Italy since the end of the '90s, with the analysis of their strengths and weaknesses, helps to understand some of the crucial issues that should be taken into account before a new registry is adopted. Specifically, we deal with the relationship between objectives – of appropriateness, effectiveness and safety – and methods; the overlapping between drug-based registries and disease-based ones; the duration and extension of data collection, which may be either exhaustive or based on a sampling frame; the importance of ensuring the quality of the data and to minimize the number of subjects who are lost to follow-up; the importance of infrastructures, and of ad hoc funding, for the functioning of a registry; the independence in data analysis and publication of findings.

Key words. Observational studies, registries, post-marketing surveillance, prescription monitoring systems.

Introduzione

Al momento della commercializzazione di un farmaco, nonostante sia stabilito un profilo beneficio-rischio complessivamente favorevole, possono essere considerati insufficienti diversi aspetti delle conoscenze. Una condizione di incompletezza delle informazioni di sicurezza è sicuramente attesa per le reazioni avverse più rare, o che si verificano a distanza di tempo e/o in sottogruppi non inclusi nelle sperimentazioni preregistrative. Inoltre, potrebbero non essere chiari i vantaggi attesi in specifici sottogruppi di pazienti, ad esempio più anziani o che presentino alcune patologie concomitanti.

In generale, un approfondimento delle conoscenze del profilo beneficio-rischio accompagna l'intera vita di commercializzazione di un farmaco e si basa su segnalazioni spontanee, studi osservazionali e sperimentali. Un esempio, in qualche modo limite, del tempo che può intercorrere fra l'immissione sul mercato di un farmaco e il momento nel quale si mettono in evidenza reazioni avverse anche gravi, è quello dei farmaci antinfiammatori (i Fans e successivamente i Coxib). Siamo arrivati a chiarire la presenza di un rischio cardiovascolare, e di quantificarne l'entità, dopo decenni di utilizzo diffuso a livello mondiale e grazie alle grandi sperimentazioni cliniche su Fans e Coxib condotte ai fini della registrazione dei nuovi antinfiammatori. I numerosi studi

[1]Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma; [2]Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Campania, Napoli; [3]Drug Evaluation Unit, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia-Romagna, Bologna; [4]Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano.

Pervenuto il 2 maggio 2013.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.217.189 Sat, 12 Oct 2024, 08:35:05

comparativi (Coxib vs Fans e Coxib vs placebo) hanno consentito di evidenziare un aumentato rischio di infarto del miocardio che è condiviso, con alcune eccezioni, dall'intera classe degli antinfiammatori. Per l'insieme dei Fans-Coxib viene stimato un rischio relativo di eventi vascolari (innanzitutto infarti del miocardio, fatali e non) pari a 1,4 (IC 95% 1,1-1,8)[1].

Se la conoscenza disponibile al momento dell'immissione in commercio di un farmaco è inevitabilmente incompleta, vi sono situazioni nelle quali questa incompletezza è particolarmente rilevante. Basti pensare alle difficoltà di disporre di dati esaustivi prima della registrazione di un farmaco indicato per il trattamento di malattie particolarmente rare. In Europa, circa 900 farmaci hanno ottenuto la cosiddetta "designazione" di farmaco orfano (cioè sono stati riconosciuti di potenziale interesse) e oltre 60 sono stati registrati[2]. Nel 40% dei casi, l'approvazione è avvenuta "under exceptional circumstances". Si è trattato di un'approvazione accelerata che ha cercato di bilanciare due esigenze in parte contrapposte: fornire un'opzione terapeutica in assenza di alternative disponibili e disporre di dati sufficientemente affidabili a sostegno dell'utilizzo di un farmaco nella pratica clinica.

Anche per la consapevolezza dei limiti delle informazioni disponibili al momento della registrazione, sono sempre più frequenti le richieste rivolte dalle agenzie regolatorie alle aziende farmaceutiche di condurre studi ulteriori. Indipendentemente da questi studi, è nell'interesse dei servizi sanitari nazionali sottoporre i farmaci di recente immissione in commercio a varie forme di sorveglianza post-marketing. L'accessibilità ai farmaci può essere associata a un approfondimento delle conoscenze su tre diversi aspetti: appropriatezza d'uso, sicurezza ed efficacia.

Innanzitutto, si deve verificare che l'uso sia appropriato, cioè che il farmaco sia utilizzato nelle indicazioni per le quali si è dimostrata l'efficacia. In secondo luogo, è necessario migliorare la conoscenza del profilo di rischio, cioè stimare la frequenza di reazioni avverse da farmaco (Adverse Drug Reactions – ADR) più rare, ed eventualmente confrontare la frequenza di ADR del farmaco in questione con quella di altri farmaci utilizzati per le stesse indicazioni. Infine, potrebbe essere di interesse l'approfondimento della conoscenza dell'efficacia, sia nel confronto con farmaci simili sia in sottogruppi di popolazione con caratteristiche che comportavano l'esclusione dalle sperimentazioni cliniche precedenti l'approvazione (per esempio, pazienti con patologie o trattamenti concomitanti).

Fra le diverse modalità di sorveglianza post-marketing utili per rispondere a uno o più obiettivi di approfondimento, i registri rappresentano uno degli strumenti più importanti. In comune vi è l'idea di monitorare ampie coorti di utilizzatori di farmaci, allo scopo di favorire l'uso appropriato, di acquisire dati aggiuntivi sull'efficacia nelle condizioni di uso corrente e di ottenere informazioni più affidabili sulla frequenza di eventi avversi.

Registri, sistemi di monitoraggio e studi osservazionali: definizioni e ruoli

Forse la definizione più completa di registro è quella proposta dalla Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), secondo la quale «[…] un registro di pazienti è uno strumento che utilizza i metodi degli studi osservazionali, e nel quale vi è una raccolta sistematica di dati (clinici e di altro tipo) in una popolazione definita in base a una malattia o condizione o esposizione, per valutare outcome specifici e perseguire scopi scientifici, clinici o di policy, predefiniti»*[3].

Un elemento della definizione, che spesso crea incertezza, riguarda le aree di sovrapposizione e di differenza rispetto, da un lato, ai sistemi di monitoraggio e, dall'altro, a un "normale" studio osservazionale.

La principale differenza rispetto ai sistemi di monitoraggio – per esempio, delle prescrizioni farmaceutiche, dimissioni ospedaliere, assistenza specialistica – è che questi ultimi si pongono semplicemente l'obiettivo di registrare l'evento: la prescrizione, il ricovero, la prestazione specialistica erogata, ecc. Nei sistemi di monitoraggio mancano di norma quelle informazioni aggiuntive che, a seconda degli obiettivi specifici, caratterizzano i registri: dalle caratteristiche del soggetto, agli esiti, all'esposizione precedente, ai confondenti e modificatori di effetto.

Ciò non significa che i dati raccolti nei sistemi di monitoraggio non possano essere integrati, attraverso operazioni di linkage con altri archivi sanitari, allo scopo di ottenere un quadro più completo su esiti, esposizione e confondenti. Semplicemente, nei registri tutte le informazioni di interesse sono raccolte *ex novo* durante il periodo di tempo in cui sono operativi.

Per quanto riguarda la specificità rispetto agli studi osservazionali, l'unico elemento veramente dirimente della definizione di registro si riferisce all'esaustività della rilevazione. Di norma, all'interno degli studi osservazionali, oltre al criterio della patologia e/o dell'esposizione, vengono applicati criteri aggiuntivi di selezione dei soggetti – i criteri di inclusione ed esclusione, così come nelle sperimentazioni cliniche – che derivano dalla necessità di adattare il disegno dello studio alla capacità di controllare i potenziali confondenti e fattori di distorsione.

Nei registri, al contrario, non viene di norma praticata alcuna selezione della popolazione in studio (tipicamente, tutti gli utilizzatori di un farmaco o tutti i pazienti affetti da una patologia). Anche quando un registro presenta una restrizione di carattere geografico – si pensi ai registri tumori –,

* «[…] *a patient registry is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes*».

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.217.189 Sat, 12 Oct 2024, 08:35:05

rimane pur sempre connaturata un'idea di rilevazione esaustiva, su tutti i soggetti che condividono una determinata caratteristica.

In definitiva quindi, mentre un registro può condividere obiettivi e metodi di uno studio osservazionale, non vale il contrario: non tutti gli studi osservazionali presentano le caratteristiche di esaustività di un registro.

Alcuni esempi di applicazione dei registri sui farmaci

I registri rappresentano sempre più una risorsa negli studi post-marketing, sia per la quantità di nuovi prodotti con aree di conoscenza debole, sia per la necessità di avere informazioni comparative tra possibili alternative, sia per valutare a lungo termine i benefici in relazione ai costi. Nello stesso tempo i registri sono attività di ricerca complesse che comportano una valutazione esplicita della fattibilità, del livello di difficoltà organizzativa e delle risorse necessarie. Molti quesiti clinici, come la valutazione testa a testa o la stima dei rischi associati ai trattamenti, richiedono studi di grandi dimensioni. L'interpretazione di associazioni deboli, ma rilevanti, pone problemi per il controllo del confondimento da indicazione (o di selezione). La necessità di ridurre il bias da misclassificazione obbliga ad applicare nella pratica di tutti i giorni elevati standard sia nell'applicazione degli interventi sia nell'accuratezza con cui vengono misurati gli outcome.

Discutere all'interno di un workshop alcune tra le più significative attività di registro, realizzate in Italia, dapprima dal Dipartimento del Farmaco del Ministero della Salute e successivamente dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha rappresentato un'occasione per valorizzarle e per diffonderne i risultati ottenuti. È stata anche un'occasione per rivedere alcuni aspetti degli scopi, della pianificazione, del disegno e della conduzione, come riflessioni utili per eventuali nuove iniziative.

Tutti i registri hanno svolto la loro funzione per lo scopo primario per i quali sono stati concepiti. Alcuni dei registri avevano come obiettivo principale quello di limitare l'uso dei medicinali oggetto di studio a popolazioni di pazienti con caratteristiche predefinite, a causa dei rischi legati all'uso e dei costi dei nuovi farmaci (registro Psocare), o per timore di eccessiva medicalizzazione (registro Attention Deficit Disorders - ADHD)[4,5]. Il disegno descritto è coerente con questi obiettivi, dettagliato sui requisiti strutturali ed organizzativi dei centri partecipanti, efficace nel monitoraggio dell'uso e sulle ricadute positive per la qualità dell'assistenza che ne è derivato sia in termini di standard diagnostici sia di uso appropriato. Come avviene in tutti i registri, sono stati indicati anche obiettivi rivolti al profilo beneficio-rischio e allo studio di fattori prognostici, anche se il protocollo non ha previsto in dettaglio la dimensione (sample size), i tempi di follow-up minimi, il momento di conclusione dell'attività del registro, le strategie di riduzione delle perdite e trattamento dei persi al follow-up. I contributi di conoscenza relativi al profilo beneficio-rischio, anche quando di rilievo come nel caso della relazione fra indice di massa corporea e risposta ai farmaci biologici messo in evidenza nel registro Psocare, vanno considerati come ipotesi da corroborare in studi indipendenti.

Il registro del farmaco Xigris® è un esempio in cui l'obiettivo era quello di rispondere ad un quesito clinico molto specifico: il rischio emorragico nei pazienti con sepsi severa[6]. La ricerca ha utilizzato un network attivo (Progetto Margherita) che già raccoglieva tutte le principali informazioni sugli esiti di interesse e su tutti i principali confondenti con elevati standard di accuratezza; il protocollo aveva una stima della dimensione necessaria e l'indicazione del momento di conclusione del registro; ha affrontato il problema del rischio di un'eventuale selezione dei pazienti, delle perdite al follow-up e dell'adeguatezza di un gruppo di confronto non esposto. La stima del rischio emorragico, insieme alla grande differenza nei rischi di base tra i pazienti studiati nei trial controllati randomizzati e nella pratica, ha contribuito a indurre la European Medicines Agency (EMA) a richiedere ulteriori prove e infine al ritiro del farmaco.

Il registro ProMoFIA affronta un aspetto particolarmente importante in oncologia: quello di verificare nella pratica che le caratteristiche della popolazione corrispondano a quelle selezionate nei trial registrativi e che il profilo beneficio-rischio sia sovrapponibile[7]. Il registro che arruola consecutivamente tutti i pazienti esposti senza alcun criterio di selezione rappresenta il disegno più adeguato. Altro obiettivo esplicito è stato quello di stimare la quota di utilizzo in accordo ai criteri di appropriatezza previsti dal registro Onco-AIFA che prevede l'obbligo di compilazione di una scheda per ogni paziente che accede ad alcuni farmaci innovativi. Il risultato relativo all'obiettivo di appropriatezza rivela aspetti molto interessanti. Innanzitutto, la necessità di avere un'organizzazione adeguata (farmacista monitor) per garantire consecutività e completezza della registrazione degli esposti; questo ha consentito di evidenziare un rilevante utilizzo off-label e poi di fornire elementi conoscitivi per ridurlo. Evidenzia d'altra parte come il semplice obbligo di compilazione di una scheda non è sufficiente a garantire un uso appropriato e presumibilmente a fornire risultati scientifici per effetto della selezione non controllata.

Il registro sulla vaccinazione anti-HPV nelle adolescenti è un esempio di sorveglianza attiva senza un'ipotesi di ricerca specifica[8]. Esso è motivato dalla previsione di un utilizzo massivo, su intere coorti di giovani, di un vaccino relativamente recente. L'organizzazione della sorveglianza (l'invio di una scheda), l'ambito della sorveglianza (i primi 15 giorni post-esposizione) e la dimensione della popolazione studiata (simile a quella arruolata nei trial registrativi) definiscono l'obiettivo principale di confermare la sicurezza del vaccino e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.217.189 Sat, 12 Oct 2024, 08:35:05

di cogliere eventuali segnali di eventi avversi acuti e gravi poco frequenti. Nel registro sono stati anticipati i limiti relativi all'organizzazione, che non permette di garantire la consecutività/completezza dei vaccinati, e alla dimensione, che non consente di stimare eventi avversi rari e a lungo termine. Nel contributo sui registri dei farmaci neurologici vengono presentati i registri degli inibitori delle colinesterasi, utilizzati nel trattamento dei pazienti con demenza di Alzheimer, e il registro per il natalizumab, utilizzato nei pazienti con sclerosi multipla[9]. Le differenze di conduzione dei due registri rappresentano un'occasione di riflessione per quanto riguarda sia il confronto fra le caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi clinici preregistrativi con la pratica clinica corrente, sia la capacità di collegare la rilevazione dei registri con uno studio osservazionale *ad hoc*.

Il numero monografico

Insieme alla presentazione di diversi registri, in questo numero di RPM sono presenti alcune riflessioni di carattere generale. Nella prima, Addis e Martini ripercorrono le tappe che hanno portato all'attivazione dei registri per la sorveglianza post-marketing. La presentazione indica l'evoluzione degli interventi messi in atto per promuovere l'appropriatezza d'uso e acquisire nuove informazioni sul profilo beneficio-rischio: a partire dalle Note e dai Piani terapeutici, fino ad arrivare ai Fondi regionali di farmacovigilanza e al Programma per la ricerca indipendente sui farmaci[10].

Nella seconda, Patarnello e Recchia pongono innanzitutto l'accento sul *continuum*, riguardante tutti i farmaci, nell'acquisizione di nuove conoscenze sul profilo beneficio-rischio. In questo ambito i registri devono essere considerati come uno degli strumenti disponibili per la ricerca post-autorizzativa, e proprio l'integrazione fra i diversi strumenti può consentire di colmare i limiti di conoscenze presenti sui nuovi farmaci al momento dell'immissione in commercio[11].

Nella terza, Martelli e Venegoni pongono l'enfasi sulla prospettiva delle Regioni, per le quali l'attenzione non può essere limitata al compito, pur rilevante, di controllare l'impatto di spesa. Proprio a livello regionale possono essere garantiti due risultati: promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci sottoposti a registro e integrare i dati raccolti dai registri con quelli di altri archivi sanitari. Per questa ragione è indispensabile che i dati di base (farmaco prescritto e paziente utilizzatore) siano anche disponibili a livello regionale[12].

Nell'ultimo articolo ci si propone di indicare alcuni punti di riferimento nell'attuazione dei registri sui farmaci, a partire dall'esperienza che si è sviluppata in Italia dalla fine degli anni '90. L'intento è di proporre una riflessione generale sull'attivazione dei registri e sulle modalità di applicazione in relazione alle tre principali finalità: di appropriatezza (o accessibilità), di sicurezza e di efficacia. Inoltre, anche allo scopo di fornire indicazioni operative, vengono discussi i principali elementi organizzativi che dovrebbero essere previsti nell'attivazione dei diversi registri[13].

Bibliografia

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006; 332: 1302-8.
2. Hollak CE, Aerts JM, Aymé S, Manuel J. Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 16.
3. Gliklich RE, Dreyer NA (eds). Registries for Evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2010. (http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/ 74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf)
4. Naldi L, Cazzaniga S. Dermatologia: l'esperienza con il registro dei farmaci per il trattamento della psoriasi. Recenti Prog Med 2013; 104: 236-40.
5. Panei P, Arcieri R. Il registro dell'ADHD: valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci e promozione dell'appropriatezza. Recenti Prog Med 2013; 104: 254-61.
6. Rossi C, Giardino M, Crespi D, Anghileri A, Poole D, Bertolini G, et al., per il Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (GiViTI). Il registro GiViTI sull'utilizzo del farmaco Xigris® nelle Terapie Intensive italiane. Recenti Prog Med 2013; 104: 246-53.
7. Belfiglio M, Sichetti D, Romero M, Orsini A, Melena S, per il gruppo di lavoro ProMoFIA_Oncologici. ProMoFIA-Oncologici: Progetto di Monitoraggio dei Farmaci Oncologici Innovativi in Abruzzo. Recenti Prog Med 2013; 104: 241-5.
8. Spila-Alegiani S, Da Cas R, Giambi C, Raschetti R, Salmaso S. Il registro del vaccino anti-HPV. Recenti Prog Med 2013; 104: 262-6.
9. Vanacore N. I registri dei farmaci neurologici. Recenti Prog Med 2013; 104: 267-71.
10. Addis A, Martini N. Dalle note limitative ai registri AIFA. Recenti Prog Med 2013; 104: 229-35.
11. Patarnello F, Recchia G. Ricerca post-autorizzativa, registri e sviluppo del farmaco. Recenti Prog Med 2013; 104: 275-9.
12. Martelli L, Venegoni M. I registri: valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci e promozione dell'appropriatezza. Il punto di vista regionale. Recenti Prog Med 2013; 104: 272-4.
13. Traversa G. Sagliocca L, Magrini N, Venegoni M. Una prospettiva per i registri nella sorveglianza post marketing dei farmaci. Recenti Prog Med 2013; 104: 280-7.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Giuseppe Traversa
Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza
e Promozione della Salute
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma
E-mail: giuseppe.traversa@iss.it