

Una prospettiva per i registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci

Giuseppe Traversa¹, Luciano Sagliocca², Nicola Magrini³, Mauro Venegoni⁴

Riassunto. I registri sull'uso dei farmaci dopo la commercializzazione sono uno strumento per una raccolta sistematica di informazioni mirata ad acquisire conoscenze relative all'appropriatezza d'uso, all'efficacia e alla sicurezza. Il disegno dei registri si deve adattare all'obiettivo principale che si persegue, e tutti i registri devono disporre di un protocollo prima dell'avvio. Un registro di appropriatezza si applica, in primo luogo, nel caso di farmaci ad alto costo, quando sono presenti rischi per i pazienti o di spreco di risorse nell'uso al di fuori delle indicazioni approvate. La raccolta dei dati diventa una condizione per l'accessibilità: è generalmente esaustiva e deve quindi mantenersi estremamente semplificata. In ogni caso, i dati raccolti devono essere resi disponibili a livello regionale e consentire l'incrocio con altri database sanitari per condurre studi di esito. Nei registri mirati ad acquisire nuove informazioni sul profilo di rischio, la dimensione e la durata della rilevazione devono essere adattate all'entità dell'incidenza degli eventi che si intende studiare. Una grande attenzione deve essere posta nell'evitare i pazienti persi al follow-up in quanto, fra le ragioni più frequenti di interruzione, vanno considerati gli esiti indesiderati, quali l'insorgenza di reazioni avverse al trattamento. Nel promuovere un registro mirato ad acquisire nuove informazioni sull'efficacia, l'intento principale è quello di indagare le ragioni e i fattori prognostici di possibili differenze fra i risultati osservati nelle sperimentazioni pre-registrative e la pratica clinica. In considerazione della maggiore frequenza degli esiti, non vi sono ragioni per effettuare rilevazioni esaustive sul territorio nazionale, mentre l'attenzione va concentrata sulla qualità della rilevazione e sulla capacità di tenere conto dei possibili confondenti. Proprio per l'enfasi da porre sugli aspetti di validità, l'avvio di un registro deve prevedere una struttura organizzativa e risorse adeguate. Infine, come per qualunque studio epidemiologico, deve essere garantita una qualificazione scientifica da parte di coloro che sono responsabili della conduzione del registro, un'indipendenza nell'analisi dei dati e una piena libertà di pubblicazione dei risultati.

Parole chiave. Appropriatezza, efficacia dei farmaci, registri, sicurezza dei farmaci, sorveglianza post-marketing.

Introduzione

In questo numero di RPM sono contenuti diversi lavori che illustrano il contributo che può essere fornito dai registri post-marketing sui farmaci, così come emerge dall'esperienza che si è sviluppata in Italia dalla fine degli anni '90. A partire da tali espe-

A perspective for the role of drug registries in the post-marketing surveillance

Summary. Drug registries are implemented after the authorization of new products and represent a tool for systematic collection of data aimed at obtaining additional knowledge on appropriateness, effectiveness and safety. The design of registries needs to be coherent with the main objective and a study protocol is required before the implementation. A registry aimed at the appropriateness of drug use should be primarily considered for high cost drugs when there is a risk, either for the patients' safety or for public expenditure, in using the drug outside the approved indications. Since the registry is a condition for the access to drugs, and all users are included, an extremely simplified data collection is required. However, the data should be available at regional level to allow record linkage procedures with other databases for conducting outcome studies. When registries are aimed at acquiring new information on the risk profile, the duration and the regional extension of data collection should be coherent with the expected incidence of events of interest. A great attention should be devoted in preventing that patients are lost to follow-up, since the reasons for being lost are frequently associated with harmful outcomes, such as adverse drug reactions. In a registry focused on effectiveness, the main aim consists in ascertaining the reasons (the prognostic factors), for possible discrepancies between premarketing studies and clinical practice. Taking into account the greater incidence of the expected events, there are fewer reasons for extending data collection to all users, whereas the main attention should focus on quality controls and the ascertainment of confounding factors. Given the relevance of the validity issues, in the set out of a registry it is important to think about *ad hoc* resources and the adequacy of infrastructures. As for any epidemiological study, an adequate qualification of the researcher/clinician in charge of conducting a registry should be guaranteed, together with independence in data analysis and freedom to publish all findings.

Key words. Appropriateness, drug effectiveness, drug safety, registries, post-marketing surveillance.

rienze, in questo articolo l'intento è di proporre una riflessione generale sulle finalità di un registro e sulle modalità di applicazione in relazione alle tre principali finalità: di appropriatezza (o accessibilità), di sicurezza e di efficacia. Inoltre, verranno discussi i principali elementi organizzativi che dovrebbero essere previsti nell'attivazione dei diversi registri.

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

Pervenuto il 2 maggio 2013.

Registri per la valutazione dell'appropriatezza

I registri utilizzati con la finalità di promuovere l'appropriatezza d'uso di un farmaco trovano applicazione principale quando siano presenti congiuntamente i seguenti requisiti: indicazioni relativamente ristrette; rischi e/o costi elevati legati all'uso; possibile uso allargato con potenziali ricadute negative sia per i pazienti sia per la spesa del SSN. In alcuni casi, la verifica delle condizioni di prescrivibilità è associata a una modalità di rimborso che prevede la corresponsabilizzazione dell'azienda farmaceutica, attraverso strumenti quali il risk share o payment by result¹. L'intento è prima di tutto quello di evitare l'uso off-label e la conseguente spesa a carico del SSN.

Le indicazioni per le quali è previsto l'accesso al farmaco derivano dal tipo di pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (che hanno portato all'approvazione del farmaco) e devono consentire di individuare chiaramente la popolazione target all'interno del complesso dei pazienti. Questo può avvenire attraverso la descrizione delle condizioni cliniche (per esempio, pazienti adulti in rianimazione con shock settico e insufficienza multiorgano, per l'utilizzo del drotrecogin alfa - Xigris[®])²; l'identificazione di un livello di gravità della malattia (per esempio, pazienti con probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato; secondo scale di valutazione predefinite, per l'utilizzo degli inibitori delle colinesterasi)³; la mancata risposta a una precedente linea di trattamento (si pensi ai farmaci biologici nella psoriasi^{4,5}, o alle incretine nel trattamento del diabete); la presenza di marker di malattia (per esempio, la presenza di un K-RAS wild-type per l'utilizzo del cetuximab nel tumore del colon).

I potenziali rischi per i pazienti nel caso di un uso allargato sono un elemento determinante per l'avvio di un registro, almeno fintanto che non si siano consolidate le modalità di utilizzo di un farmaco. Si pensi, per esempio, all'incremento di farmaci di tumori e infezioni gravi associato all'utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi o artrite reumatoide. In casi simili, lo scopo del registro di appropriatezza (o accessibilità) non è quello di mettere in evidenza nuovi rischi per i pazienti, bensì di evitare di sottoporre i pazienti a terapie rischiose quando non vi sono benefici attesi.

Per quanto riguarda la relazione fra registri di appropriatezza e spesa farmaceutica, va considerato che i farmaci sottoposti a registro sono di norma nuovi farmaci molto costosi. Nessun registro degli utilizzatori viene ipotizzato per farmaci di basso costo e/o per farmaci per i quali non è prevedibile un uso allargato, come nel caso del naloxone in soggetti con i sintomi di una overdose da eroina, o dell'acetilcisteina per l'avvelenamento da paracetamolo.

Come per tutti i registri, prima dell'avvio di un registro di appropriatezza è necessario predisporre un protocollo, anche se semplificato. Lo scopo è di esplicitare le motivazioni alla base della sua creazione, gli strumenti che verranno utilizzati, i

risultati attesi e le possibili implicazioni regolatorie o inerenti la dispensazione del farmaco.

Il vincolo da porsi è che l'obiettivo di appropriatezza non si trasformi in un inutile carico burocratico. È sufficiente che vengano descritti con chiarezza quali sono gli obiettivi e illustrare le informazioni contenute nella scheda e le modalità di rilevazione. È necessario prevedere: le modalità di ritorno delle informazioni ai medici e centri partecipanti, una durata anche approssimativa della rilevazione e la pubblicazione dei risultati finali. Tenuto conto che un registro di appropriatezza riguarda tutti i pazienti trattati, non è necessaria alcuna stima della dimensione campionaria.

La scheda di rilevazione dati di un registro di appropriatezza deve essere estremamente semplificata, una sorta di checklist nella quale vengono annotate le caratteristiche dei pazienti da rispettare per l'accesso alla prestazione. Nell'aiutare il medico a verificare la presenza di criteri di eleggibilità per il trattamento, e cioè delle indicazioni per le quali il farmaco è approvato e rimborsato dall'SSN, il registro contribuisce a svolgere anche un effetto formativo.

Per i pazienti con patologie croniche per le quali è prevista una prescrizione ripetuta, il momento della dispensazione del farmaco può anche essere l'occasione per verificare l'efficacia nella pratica corrente o se sono avvenuti eventi intercorrenti, quali per esempio una reazione avversa (ADR). Su entrambi gli aspetti possono essere condotti approfondimenti di entità diversa. Per esempio, la rilevazione di informazioni di sicurezza può andare dalla compilazione della scheda nazionale di segnalazione delle ADR, a modalità specificamente disegnate per ciascun registro. Nel caso dell'efficacia, si può andare dalla registrazione della ragione di eventuale interruzione del trattamento (mancata compliance, perso al follow-up ecc.), al confronto fra efficacia nella pratica clinica con quella delle sperimentazioni cliniche, fino ad approfondimenti su sottogruppi di pazienti poco rappresentati nelle sperimentazioni. Per una discussione dei temi di efficacia e sicurezza all'interno dei registri si rimanda ai due paragrafi successivi.

Un elemento di discussione riguarda l'opportunità di compilare o meno la scheda di rilevazione anche nel caso di prescrizioni effettuate al di fuori delle indicazioni a carico dell'SSN. Si tratta prevalentemente di usi off-label, in quanto solo una piccola parte delle indicazioni approvate non rientra nella copertura SSN. La rilevazione di tutte le prescrizioni consentirebbe di valutare la proporzione di casi con utilizzo off-label e di impiegare queste informazioni all'interno di programmi di audit. La registrazione di tutte le prescrizioni, unita a interventi di promozione dell'uso appropriato, potrebbe ottenere una riduzione dell'uso off-label – e della spesa – superiore rispetto a una registrazione limitata alle indicazioni rimborsate dal SSN.

La compilazione della scheda di rilevazione di un registro può dare luogo a un flusso rilevato a li-

vello nazionale, ma può anche essere sufficiente che la scheda venga mantenuta a livello locale (come avveniva all'inizio degli anni 2000 per i pazienti con deficit primario di carnitina) e regionale. La verifica dell'appropriatezza d'uso è un compito primario che dovrebbe coinvolgere innanzitutto i medici e i Servizi sanitari regionali.

In ogni caso, i dati raccolti devono poter essere utilizzati per successivi approfondimenti. Nel caso in cui la dispensazione del farmaco non venga già registrata dai sistemi regionali di monitoraggio delle prescrizioni, è necessario prevedere le modalità per l'acquisizione delle informazioni del registro. Deve cioè essere evitato che l'avvio di un registro comporti una perdita di informazioni per i sistemi di monitoraggio, nei quali sono raccolte le informazioni desumibili dalla ricetta SSN. Questo è indispensabile sia per poter ricostruire, se necessario e nel rispetto delle norme a tutela della privacy, la storia prescrittiva dei soggetti inclusi in un registro, sia per poter effettuare operazioni di record linkage con i dati di esito contenuti in altri archivi sanitari.

Un elemento da considerare è quello delle prescrizioni che vengono effettuate da centri specialistici, una volta che si sia conclusa la rilevazione attinente a un registro di appropriatezza. Nel momento in cui vengono registrate le prescrizioni relative a tutti i singoli assuntori, sarebbe importante registrare le informazioni con modalità simili a quelle previste dai sistemi di monitoraggio, allo scopo di effettuare approfondimenti sulle modalità d'uso e per possibili record linkage mirati a chiarire il profilo beneficio-rischio.

Registri e studi osservazionali mirati alla sicurezza

Quando gli obiettivi di un registro si estendono anche a comprendere la valutazione degli esiti osservati in corso di trattamento, siano essi rappresentati da eventi desiderati (di efficacia) o avversi (come nel caso della sicurezza), ci si trova di fronte a registri che vanno considerati a tutti gli effetti come studi osservazionali, dei quali condividono le potenzialità e i limiti.

Nell'attuare questo tipo di registri è indispensabile che sia presente, prima di assumere qualunque decisione operativa, un protocollo dettagliato che motivi la necessità dello studio e la conoscenza aggiuntiva attesa dalla sua conduzione. Gli obiettivi di un registro non devono essere generici, ma sufficientemente dettagliati da modificare le conoscenze disponibili e poter avere ricadute nella pratica medica. Per esempio, stimare l'incidenza di ADR – o dell'ADR X – fra gli utilizzatori; stimare l'incidenza di "interruzioni precoci" del trattamento fra gli utilizzatori a seguito di eventi avversi. Non devono essere considerate adeguate formulazioni vaghe del tipo "... migliorare le conoscenze del profilo beneficio-rischio".

I metodi devono essere coerenti con gli obiettivi e, nel caso di obiettivi differenti, anche i metodi vanno adattati. In presenza di più obiettivi la rilevazione delle informazioni - del numero minimo indispensabile di informazioni considerate utili - deve poter essere differenziata. In particolare, deve essere chiaramente definita la dimensione campionaria della popolazione coinvolta nello studio e, di conseguenza, anche la durata temporale della rilevazione. Per esempio, per la stima di incidenza di una ADR molto rara ma grave può anche essere ipotizzata una sorveglianza temporanea sull'intera popolazione utilizzatrice (sempre in base a una stima dei livelli di esposizione da raggiungere).

Se invece si devono stimare eventi più frequenti, come la proporzione di interruzioni al trattamento (livello di compliance), o un'analisi comparativa di esiti fra diversi farmaci che presentino un'indicazione sovrapposibile, non è affatto necessaria una rilevazione esaustiva. Non si tratta solo di una questione pur rilevante di efficienza: se un risultato può essere ottenuto con risorse più limitate, è inefficiente non tenerne conto. Soprattutto, ciò che serve è che lo studio produca risultati validi. La raccolta dei dati estesa all'intera popolazione è non solo inutile allo scopo, ma può favorire la generazione di risultati distorti se non si riesce a garantire una qualità minima.

Per esempio, particolare cautela va posta nell'ottenere un follow-up completo di tutti i soggetti inizialmente inclusi nella coorte. I cosiddetti "persi al follow-up" non rappresentano un campione random della popolazione di pazienti che ha iniziato il trattamento, e fra le ragioni di interruzione di un trattamento sono da considerare i casi di insorgenza di ADR e quelli di mancata efficacia. Questa perdita non casuale dei partecipanti rappresenta una causa di risultati distorti.

Nel caso degli studi di follow-up che intendano stimare la frequenza di reazioni avverse ai farmaci, particolare attenzione deve essere rivolta alla cosiddetta "deplezione dei suscettibili"⁶. Questa si osserva ogniquale volta si abbia a che fare con esposizioni croniche a farmaci e con reazioni avverse relativamente frequenti. Si pensi alle lesioni gastroduodenali da FANS, o agli eventi di trombosi venosa profonda (TVP) indotti dall'assunzione di contraccettivi orali. L'insorgenza di una reazione avversa associata all'assunzione del farmaco comporta spesso un'interruzione della terapia. Fra gli utilizzatori del farmaco si creerà quindi una "deplezione" di coloro che, avendo sviluppato la reazione avversa, presentano una controindicazione alla prosecuzione della terapia. I pazienti che continuano un trattamento devono allora essere considerati come rappresentativi non più dell'universo del potenziale bacino d'utenza, ma solo dei "sovravvissuti" sani.

Possibili distorsioni possono diventare particolarmente rilevanti nel caso in cui uno degli obiettivi sia quello di confrontare il profilo di rischio di diversi farmaci che presentano indicazioni simili. Si tratta anche di avere chiaro quali possano esse-

re i possibili confondenti e in quale direzione è più probabile che possano produrre una distorsione delle stime. In definitiva, come per un qualunque altro studio epidemiologico, è necessario essere consapevoli delle potenzialità e dei limiti di questi strumenti per evitare che i dati raccolti possano indurre false sicurezze sul profilo di rischio (o, come si vedrà di seguito, portare a sovrastimare l'efficacia). La modalità "gestione" di un registro di sicurezza va considerata a tutti gli effetti equivalente a quella di uno studio osservazionale.

Registri e studi mirati all'efficacia

È noto che gli studi osservazionali tendono a essere meno utili per acquisire nuove conoscenze sull'efficacia o sull'efficacia relativa, mentre possono dare un contributo di rilievo per quanto riguarda l'approfondimento del profilo di sicurezza. Le stesse considerazioni valgono anche per i registri. Va quindi condotta una valutazione caso per caso per verificare, in relazione all'obiettivo della sorveglianza post-marketing, quale sia lo studio più adatto. In alcuni casi potrà essere sufficiente condurre uno studio osservazionale. In altri casi diventerà necessario avviare una vera e propria sperimentazione.

Il dibattito su quale tipo di studio – sperimentale o osservazionale – sia più adatto per rispondere a un obiettivo di efficacia è molto presente in letteratura. In uno studio recente è stata confrontata la sopravvivenza a lungo termine in pazienti sottoposti a percutaneous coronary intervention (PCI) o a coronary-artery bypass surgery (CABG), a partire dai dati di registri degli interventi effettuati⁷. I risultati suggeriscono un migliore esito per i pazienti sottoposti a CABG: a 4 anni la mortalità era minore rispetto ai pazienti che avevano effettuato la PCI (16,4% vs 20,8%; risk ratio, 0,79; 95% CI, 0,76-0,82). Tuttavia, nonostante lo studio abbia tenuto conto di numerosi fattori prognostici, le differenze di base fra le due popolazioni erano molto rilevanti, tanto da fare sorgere diversi dubbi che non tutto il confondimento sia stato realmente controllato.

In caso di incertezza è inevitabile condurre un RCT, ma, proprio a questo proposito, in un editoriale di accompagnamento, viene sollevata un'obiezione (e per la verità, quasi un provocazione). In definitiva, se i registri osservazionali hanno bisogno di sperimentazioni cliniche per spiegare i risultati, si riduce il loro valore nel confronto fra strategie di trattamento⁸. A ben vedere, l'utilizzo o meno di uno studio osservazionale per fornire risposte inerenti l'efficacia deve tenere conto congiuntamente di due elementi: l'ampiezza delle differenze attese di esiti nei gruppi a confronto e l'entità del confondimento. Ovviamente, con differenze di esito ridotte, unite a un rischio elevato di confondimento, si riduce la probabilità che uno studio osservazionale sia in grado di fornire un chiarimento.

Vi sono comunque diversi obiettivi che possono essere di interesse nella fase post-marketing. Va considerata innanzitutto la possibile differenza fra stime di efficacia negli RCT pre-registrativi e pratica clinica, e cioè la verifica della cosiddetta trasferibilità. Basti pensare, a questo proposito, alle differenze attese fra i pazienti inclusi nelle sperimentazioni e coloro che ricevono i farmaci nella pratica corrente. Per esempio, nel registro CRONOS dei farmaci per l'Alzheimer, si è osservato che i pazienti trattati erano più anziani, più frequentemente esposti ad altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e con una maggiore proporzione di patologie concomitanti³. Ancora, può essere di interesse la valutazione della persistenza in trattamento, la quale può essere anche profondamente diversa nella pratica clinica rispetto a quanto si verifica nelle sperimentazioni cliniche.

Ulteriori ipotesi da testare possono riguardare differenze di effetto in sottopopolazioni che presentano fattori prognostici (quali le patologie concomitanti e le interazioni fra farmaci) relativamente poco rappresentati, o non approfonditi, negli studi pre-registrativi. Un esempio è rappresentato dal ruolo prognostico dell'indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI) messo in evidenza nel registro Psocare. I soggetti con BMI più elevata hanno una minore probabilità di una risposta positiva (intesa come riduzione dell'estensione e della gravità delle aree coinvolte dalla psoriasi)⁴.

In rapporto all'obiettivo dello studio, cambiano, di norma, sia la frequenza degli eventi attesi e la durata dello studio sia il ruolo dei possibili confondenti, la cui definizione non può che essere registro-specifica. Proprio sulla possibilità concreta di controllare questi ultimi si gioca l'affidabilità dei risultati di uno studio di efficacia.

Nel caso in cui l'efficacia sia uno degli obiettivi principali di un registro, va considerato che, di norma, non è necessaria una raccolta di dati esaustiva. Analogamente a quanto avviene con la quasi totalità degli studi (osservazionali e sperimentali) è preferibile il coinvolgimento di un numero limitato di centri in grado di garantire il rispetto di criteri minimi di qualità. Centrale, come già richiamato a proposito dei registri di sicurezza, è l'attenzione ai persi al follow-up. Vi è un'ampia letteratura che mette in evidenza come i pazienti che sono persi al follow-up presentino, rispetto a coloro che continuano ad essere seguiti nello studio, fattori prognostici (all'ultima visita disponibile) ed esiti sfavorevoli.

In uno studio su 2268 pazienti che avevano effettuato un intervento di sostituzione della testa del femore, sono stati analizzati i fattori prognostici dei soggetti persi al follow-up⁹. La probabilità cumulativa di essere persi raggiungeva il 20% a 15 anni dall'intervento. All'ultima valutazione disponibile, i soggetti che successivamente diventavano persi al follow-up presentavano livelli più elevati di dolore, una minore ampiezza di movimento articolare, un'opinione soggettiva più negativa sul risultato dell'intervento e un quadro radiologico peggiore.

La relazione negativa fra perdita al follow-up ed esiti è stata, per esempio, documentata in una revisione sistematica degli studi di valutazione degli esiti in pazienti con infezione da HIV in terapia con farmaci antiretrovirali (ART) in paesi in via di sviluppo¹⁰. La mortalità era inversamente associata con la proporzione di persi al follow-up: si riduceva dal 60% al 20% circa con il crescere della proporzione di persi dal 5% al 50%.

In un altro studio, sempre in ambito di terapia ART in pazienti con infezione da HIV, è stato confrontato il tasso di mortalità nei pazienti seguiti al follow-up e in un campione di pazienti che erano stati considerati persi al follow-up, ma rintracciati attraverso un programma attivo¹¹. A distanza di 3 anni dall'inizio della terapia, la mortalità era del 2,3% nel gruppo ancora seguito e del 12,2% in coloro che erano stati persi al follow-up, con una differenza di oltre 5 volte.

È evidente come un maggiore livello di persi al follow-up si associ a un'immagine (falsamente) ottimistica dell'efficacia di un trattamento.

Certo, sono presenti alcune eccezioni. La prima è rappresentata dalle malattie ultra-rare, nelle quali la numerosità è un elemento centrale dello studio. La seconda è relativa a casi nei quali il coinvolgimento degli operatori all'interno dello studio svolga un effetto formativo con ricadute di rilievo sulla qualità dell'assistenza globalmente fornita. Va comunque tenuto presente che un centro che non è in grado di garantire un livello minimo di qualità nella raccolta dei dati fornirà un contributo negativo alla riuscita dello studio.

Registri di farmaco e registri di patologia

Si è detto all'inizio che un registro di pazienti può essere definito in base a una malattia (o condizione) o a una esposizione. Esempi del primo tipo sono i registri tumori, delle malformazioni congenite, dei soggetti che hanno effettuato un trapianto di rene. Sono esempi del secondo tipo i registri dei lavoratori esposti a lavorazioni nocive, degli assuntori di farmaci, dei portatori di dispositivo medico.

Nel caso della sorveglianza post-marketing dei farmaci, vengono talvolta presentati in contrapposizione registri di farmaco e registri di patologia. Questa contrapposizione potrebbe essere in buona misura nominalistica. È evidente che un registro di farmaco che include i diversi farmaci con la stessa indicazione è equivalente a un registro di patologia (trattata) rivolto ai pazienti che ricevono i diversi farmaci con la stessa indicazione.

Si consideri il caso dell'attivazione in Italia del registro per la sorveglianza post-marketing del metilfenidato nel trattamento del disordine da deficit di attenzione e iperattività dei bambini (ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Quando è iniziata la discussione sull'attivazione del registro, era presente in commercio solo il metilfenidato. Successivamente, è stata approvata

per la stessa indicazione anche l'atomoxetina, e di conseguenza il registro si è esteso a entrambe le sostanze¹². Situazioni simili hanno riguardato gran parte dei registri attivati in Italia, inerenti ai farmaci per l'Alzheimer, la psoriasi, il diabete, ecc.

Ciò che conta è favorire i confronti interni ed evitare registri multipli che non consentono i confronti tra farmaci con indicazioni simili. Registri multipli si creano invece quando, in presenza di diversi farmaci con indicazioni sovrapponibili, la costituzione del registro viene lasciata a ciascuna azienda, la quale effettua la sorveglianza sul proprio prodotto anziché contribuire a uno sforzo collaborativo.

Il tema è particolarmente delicato nel caso dei farmaci orfani in quanto, più che per gli altri farmaci, le informazioni tendono a essere particolarmente limitate al momento della commercializzazione. Basti pensare che su 62 farmaci registrati a livello europeo per il trattamento di malattie rare, il 40% ha ricevuto l'approvazione "under exceptional circumstances"¹³. Si tratta di registrazioni più rapide nelle quali si cerca di bilanciare due esigenze in parte contrapposte: produrre dati solidi in grado di guidare la pratica clinica e fornire comunque un'opzione terapeutica quando non ci sono alternative disponibili. In un'analisi condotta sui diversi registri di farmaci approvati nel caso delle malattie da accumulo lisosomiale si è osservato che nonostante siano stati centinaia i pazienti utilizzatori, con un follow-up di oltre dieci anni, non è chiarita l'efficacia o la sicurezza relativa, nel complesso dei pazienti e in sottogruppi particolari¹³.

Elementi comuni ai diversi registri

IMPORTANZA DEL PROTOCOLLO DI STUDIO

Si è già detto in precedenza che, come per qualunque studio epidemiologico, l'avvio di un registro deve essere preceduto dalla stesura di un protocollo. Se si dispone di un protocollo prima dell'inizio di una qualunque rilevazione, vi è una indicazione che il tema è stato sufficientemente vagliato in tutti gli aspetti principali, il che aumenta la probabilità di successo. Fra i numerosi testi presenti in letteratura sulle modalità di stesura di un protocollo, si può fare riferimento alle linee-guida prodotte dall'European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EN-CePP), un network collaborativo promosso dalla European Medicines Agency (EMA)^{14,15}.

Ovviamente, la complessità è funzione del tipo di registro: sono sufficienti protocolli semplificati per i registri di appropriatezza, mentre serve un approfondimento più esteso per quelli di efficacia e di appropriatezza. In definitiva, anche per i registri di appropriatezza, la pianificazione dell'attività non si esaurisce nella stesura di una scheda di rilevazione. Se poi gli obiettivi includono anche la valutazione della sicurezza e/o dell'efficacia, il protocollo è sostanzialmente sovrapponibile a quello di un normale studio osservazionale.

È necessario che gli obiettivi del registro siano sufficientemente specifici. Solo in questo modo è possibile valutare la coerenza del disegno e dei diversi aspetti organizzativi che devono essere definiti prima dell'avvio del registro. Si pensi ad aspetti quali la durata: in un registro teso a verificare le condizioni di accesso, la durata può essere in relazione al tempo necessario per consolidare l'uso appropriato; in un registro di sicurezza, la durata è primariamente influenzata dalla frequenza degli eventi che si intende studiare e dall'intervallo temporale che si suppone sia necessario per l'insorgenza degli eventi in studio.

Si pensi a una caratteristica come la dimensione, la cui definizione ha un ruolo centrale in qualunque studio osservazionale e sperimentale. In linea di massima, la verifica del rispetto dei criteri di appropriatezza deve puntare sull'eshaustività dei centri erogatori del farmaco. Nel caso di obiettivi di sicurezza o di efficacia, la dimensione è strettamente influenzata dalla frequenza degli eventi che si intende studiare. I requisiti sono quelli di fornire una risposta valida, con i costi più ridotti. Si deve, quindi, puntare al coinvolgimento del numero minimo di centri che siano in grado di garantire una raccolta dati di qualità, innanzitutto in termini di errori di rilevazione e di persi al follow-up.

QUALITÀ DI UN REGISTRO E RISORSE PER LA CONDUZIONE

Mentre il disegno di un registro va strettamente adattato agli obiettivi, ciò che dovrebbe caratterizzare uniformemente i diversi registri è l'attenzione agli aspetti di qualità. Devono essere indicati in dettaglio le informazioni da raccogliere, le definizioni operative e gli strumenti di raccolta. Per esempio, nel caso in cui si utilizzi una scheda elettronica di raccolta dati, sono considerati di qualità accettabile solo quei sistemi che tengano traccia delle eventuali modifiche apportate sulla scheda dopo il suo salvataggio. Strumenti come i fogli di lavoro Excel non rappresentano in alcun caso un standard adeguato di qualità.

È utile anticipare le distorsioni che possono insorgere durante la raccolta e indicare quali accorgimenti si prevede di adottare per limitarne gli effetti. Ancora, devono essere individuati meccanismi continui di verifica della qualità dei dati raccolti e di "query", ovvero di richieste ai centri partecipanti di verificare incompletezze e incongruenze della rilevazione.

Anche se un registro viene progettato e condotto all'interno del SSN, è indispensabile che vengano previste risorse *ad hoc*. Larga parte delle attività inerenti a un registro, infatti, sono da considerarsi aggiuntive rispetto al normale carico di lavoro. Non prevedere risorse dedicate implica che si debba rinunciare a una o più delle attività che qualificano un registro: dalla predisposizione di un sistema protetto e che mantenga la "tracciatura" nella rilevazione delle informazioni via web, alle attività di monitoraggio sulla qualità dei dati raccolti,

dall'organizzazione di riunioni periodiche e di iniziative formative con i centri alla pubblicazione di rapporti conclusivi e di articoli scientifici.

INDIPENDENZA SCIENTIFICA E TRASPARENZA

Quando si avvia un registro, l'assunzione è che i risultati contribuiranno alle conoscenze disponibili e a guidare la pratica clinica. Gli strumenti disponibili per perseguire questo intento sono sostanzialmente tre. I primi due, relativi alla definizione di un protocollo e al processo di conduzione del registro (con le ricadute sulla qualità dei dati raccolti) sono stati affrontati nei paragrafi precedenti. Il terzo attiene all'autonomia scientifica nella realizzazione del registro: dalle fasi iniziali fino alla libertà di analisi dei dati e di pubblicazione completa dei risultati ottenuti, senza limitazioni o approvazioni preventive da parte di un eventuale sponsor.

Sono presenti diverse linee-guida o codici di condotta che perseguono l'obiettivo di promuovere l'autonomia scientifica e la trasparenza. L'idea di fondo è che l'adozione di questi principi possa rafforzare la credibilità dei ricercatori e l'affidabilità dei risultati nei confronti dei cittadini e di coloro che lavorano nelle agenzie regolatorie¹⁶.

Per esempio, fra gli elementi essenziali presenti nel Code of conduct dell'ENCePP, vi è il riferimento all'impegno, per ricercatori e finanziatori degli studi, affinché i dati siano analizzati in autonomia dai ricercatori e i risultati disponibili vengano resi pubblici e sottoposti quindi a una verifica della comunità. In questo senso non sono considerati accettabili accordi che prevedano una limitazione nella possibilità di accesso ai dati grezzi da parte del ricercatore responsabile, come pure che vincolino le pubblicazioni all'acquisizione di un'autorizzazione preventiva. In genere, questi codici di condotta sono pensati per regolare situazioni nelle quali un'azienda farmaceutica si rivolge a un centro di ricerca (università, fondazione, associazione scientifica). Va, comunque, tenuto presente che gli stessi requisiti devono valere nel caso di registri o studi che presentino un finanziamento pubblico, per esempio, di un Ministero o di un'Agenzia regolatoria o di una Regione.

Proprio per le potenziali ricadute di sanità pubblica e per la pratica clinica, sarebbe utile promuovere anche per i registri, come per tutti gli studi clinici di un certo rilievo, l'adozione di Steering Committee a sostegno del responsabile scientifico e del gruppo che operativamente è in carico del registro. Uno Steering Committee può svolgere diverse funzioni:

- coerenza fra gli obiettivi del registro e le modalità di attuazione;
- sostegno scientifico in tutte le decisioni che abbiano implicazioni di rilievo nella conduzione del registro;
- coinvolgimento della comunità dei clinici che dovranno fare i conti con il registro per la prescrizione di un farmaco;

- discussione nella fase di analisi dei dati e interpretazione dei risultati;
- garanzia nei confronti dei lettori delle pubblicazioni circa l'affidabilità delle analisi e dei risultati.

ACCESSIBILITÀ E DISPONIBILITÀ DEI DATI

Una volta raccolti i dati all'interno di un registro, quale tipo di disponibilità deve essere garantita? Può essere utile distinguere i registri che si prefiggono lo scopo di approfondire aspetti di efficacia e di sicurezza rispetto ai registri che servono a garantire l'accesso a un farmaco. Nel primo caso, deve innanzitutto essere prevista la completa disponibilità dei dati da parte delle Agenzie regolatorie per ogni approfondimento e rianalisi dei dati. Dovrebbe anche essere previsto, secondo modalità predefinite nel protocollo e in accordo con i responsabili dello studio, la possibilità di rendere disponibili i dati per effettuare approfondimenti ulteriori¹⁶.

Per i registri nei quali, invece, l'obiettivo principale è rappresentato dalla verifica dell'accesso (registri di appropriatezza) deve essere prevista la possibilità di integrare almeno una parte dei dati raccolti con quelli normalmente rilevati dal monitoraggio delle prescrizioni effettuate a carico del SSN. Lo scopo è quello di non disperdere dati potenzialmente utili per ulteriori indagini sulla sicurezza. Si pensi alla possibilità di effettuare operazioni di record linkage con altri archivi sanitari (per esempio, delle dimissioni ospedaliere) per indagare ipotesi di associazioni causali fra uso di farmaci ed esiti di salute, o di verificare l'insorgenza di possibili interazioni tra farmaci attraverso l'analisi delle prescrizioni concomitanti.

Come si può notare, nel caso dei registri con obiettivi di efficacia o di sicurezza, la disponibilità dei dati dovrebbe essere sostanzialmente la stessa indipendentemente dal fatto che il registro sia stato finanziato dal SSN (inclusa l'agenzia regolatoria) o da un'azienda farmaceutica. Nel secondo caso, invece, di registri di appropriatezza, proprio per il fatto che il registro regola l'accesso al farmaco da parte del SSN, dovrebbe essere scontata la possibilità di "esportare" una parte dei dati all'interno del sistema di monitoraggio delle prescrizioni.

Una visione di insieme e di prospettiva

Tutti i farmaci, e in particolare quelli di recente immissione in commercio, hanno bisogno di essere studiati ulteriormente per acquisire informazioni aggiuntive sul profilo beneficio-rischio. La modalità per effettuare questi approfondimenti post-marketing può essere quella dei registri degli utilizzatori, di studi osservazionali e anche di studi sperimentali. Nel valutare quale modello sia più utile, vanno considerati i benefici attesi e le potenziali limitazioni di ciascun disegno.

I registri degli assuntori di farmaci possono essere uno strumento di grande utilità negli studi post-autorizzativi. Fra i diversi utilizzi, i principali sono quelli di promuovere l'uso appropriato di farmaci ad alto costo, consentire un confronto fra caratteristiche delle popolazioni incluse negli studi pre-registrativi e pratica clinica corrente, chiarire il profilo di sicurezza, stimare l'effetto di fattori prognostici poco studiati al momento dell'immissione in commercio.

In relazione agli obiettivi prevalenti di un registro, dovranno essere definite in dettaglio le modalità di realizzazione. Ciò implica che prima dell'avvio di un registro venga definito, così come avverrebbe per qualunque studio clinico, un protocollo il cui livello dettaglio sia coerente con gli obiettivi che si perseguono. Oltre agli aspetti più tipicamente metodologici – dalle caratteristiche della popolazione inclusa e dei dati da raccogliere, fino a una stima della dimensione e della durata – il protocollo dovrebbe chiarire gli aspetti organizzativi.

Fra questi, un ruolo prioritario deve essere attribuito alle modalità adottate per garantire uno standard adeguato nella qualità della rilevazione. La perdita dei soggetti, alla prima prescrizione o in una delle successive, è meno rilevante in un registro di appropriatezza, dove viene a mancare solo l'informazione se la prescrizione avviene o meno nelle indicazioni autorizzate. Nel caso invece dei registri finalizzati all'approfondimento della sicurezza o dell'efficacia, la scarsa qualità della rilevazione, come la perdita di soggetti, può rendere il registro non solo inutile ma anche potenzialmente dannoso a causa dei risultati distorti.

Un aspetto associato alla qualità della rilevazione è rappresentato dal numero di centri partecipanti: è, infatti, irrealistico riuscire a garantire un adeguato standard di qualità in tutti i centri abilitati a prescrivere i farmaci di interesse. È preferibile che gli approfondimenti relativi alla sicurezza o all'efficacia siano condotti solo nei centri che garantiscano livelli minimi di qualità, senza porsi un obiettivo di esaustività della rilevazione nel territorio nazionale.

Anche per le ricadute sulla qualità del registro è necessario definire le risorse di personale e finanziarie che si prevede siano necessarie. L'entità delle risorse è minima nel caso dei registri di appropriatezza nei quali si vincola semplicemente la prescrizione alla registrazione dell'evento, mentre può diventare via via più rilevante in funzione della complessità degli obiettivi perseguiti dal registro.

Un requisito, da chiarire nel protocollo, riguarda la necessità di individuare, almeno per tutti i registri con finalità di sicurezza ed efficacia, responsabili scientifici indipendenti incaricati della conduzione operativa del registro, ai quali sia garantito l'accesso ai dati e la libertà di analisi e di pubblicazione. Per quanto riguarda i registri di appropriatezza, devono invece essere indicate le modalità con le quali i dati raccolti saranno resi disponibili a livello regionale per effettuare approfondimenti di sicurezza ed efficacia tramite record

linkage con altri archivi sanitari. Per tutti i registri, poi, dovrà essere perseguito il coinvolgimento dei clinici coinvolti, dalla fase di ideazione fino al predisposizione dei rapporti periodici sui risultati ottenuti.

In assenza di alcuni requisiti minimi, si corre il rischio di uno spreco di risorse, di un sovraccarico di burocrazia per gli operatori e i cittadini, e del diffondersi di una sensazione di sfiducia verso tutti gli studi post-marketing.

Bibliografia

1. De Ambrosis P. Risk sharing e rimborso in base al risultato. *Dialogo sui Farmaci* 2008; 5: 235-7.
2. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, Livigni S, Addis A, Poole D. Use of drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* 2007; 33: 426-34.
3. Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 361-8.
4. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al.; Psocare Study Centres. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare Project. *Dermatology* 2008; 217: 365-73.
5. Naldi L, Chatenoud L, Caggese E, et al. Trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia. Resoconto sull'andamento del programma Psocare, agosto 2005 - settembre 2008 (http://psocare.agenziafarmaco.it/REPORT2008_defweb.pdf).
6. Moride Y, Abenheim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 731-37.
7. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012; 366: 1467-76.
8. Mauri L. Why we still need randomized trials to compare effectiveness. *N Engl J Med* 2012; 366: 1538-40.
9. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJK. Loss to follow-up matters. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-B: 254-7.
10. Brinkhof MWG, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2009; 4: e5790. doi:10.1371/journal.pone.0005790
11. Geng EH, Emenyonu N, Bwana MB, Glidden DV, Martin JN. Sampling-based approach to determining outcomes of patients lost to follow-up in antiretroviral therapy scale-up programs in Africa. *JAMA* 2008; 300: 506-7.
12. Panei P, Addis A, Arcieri R, et al. Registro Nazionale dell'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder): primo anno di attività (2007-2008). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/35).
13. Hollak CEM, Aerts JMFG, 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.
14. ENCePP. Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. 2011a http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePP_GuideofMethStandardsinPE.pdf
15. ENCePP. Checklist for Study Protocols. 2011b http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/index.html
16. ENCePP. Code of conduct for scientific independence and transparency in the conduct of pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies. http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/CodeofConduct_Rev2.pdf

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