

## FARMACI

Giuseppe Traversa (a), Luciano Sagliocca (b), Nicola Magrini (c), Teresa Coppola (c),  
Mauro Venegoni (d)

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Campania, Napoli*

(c) *Agenzia Sanitaria e Sociale, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

(d) *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, Milano*

In Italia si è sviluppata, a partire dalla fine degli anni '90 del secolo scorso, una rilevante esperienza nel campo dei registri applicati nella sorveglianza dei farmaci dopo l'immissione in commercio. A partire da questa esperienza, e dopo averne inquadrato il ruolo, il presente lavoro intende mettere a confronto le aspettative alla base dei registri sui farmaci con i punti di forza e i limiti osservati nella concreta realizzazione. L'analisi svolta è utile innanzitutto per definire meglio le caratteristiche dei nuovi registri sui farmaci che si vanno via via a realizzare. Inoltre, ciò che si è imparato nel campo dei farmaci può essere di aiuto per una riflessione di carattere generale sul ruolo dei registri in ambito sanitario.

### Registri: una definizione

I registri dei farmaci sono uno strumento per la raccolta sistematica di informazioni mirate a promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci e ad acquisire nuove conoscenze relative all'efficacia e alla sicurezza.

Può essere utile, per evitare incomprensioni e cogliere le sovrapposizioni con i registri applicati in altri ambiti sanitari, esplicitare la definizione di registro al quale si fa riferimento. Un lavoro di orientamento in questo ambito è quello sponsorizzato dalla *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) statunitense, la quale ha incaricato un gruppo di esperti di redigere una guida sui registri mirati alla valutazione degli esiti dei pazienti. Secondo la definizione fornita 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 esiti specifici e perseguire scopi scientifici, clinici o di *policy*, predefiniti (1).

Sono tre gli elementi essenziali di questa definizione. Il primo riguarda la sistematicità della raccolta dei dati. Il secondo è relativo alla popolazione oggetto del registro, la quale può essere definita in base a un'esposizione (es. l'assunzione di un farmaco), o alla presenza di una malattia/condizione (es. i tumori, una malattia rara, i parti, ecc.). Una particolare forma di esposizione può anche essere considerata l'utilizzo di un servizio sanitario (es. pazienti sottoposti a trapianto di rene, o all'inserimento di una protesi, o a un ricovero in rianimazione ecc.). Il terzo elemento della definizione riguarda i fini (valutare esiti specifici e perseguire scopi scientifici, clinici, o di *policy*), che devono essere identificati con sufficiente dettaglio e predefiniti.

La decisione di realizzare un registro sui farmaci deve essere motivata, innanzitutto, tenendo conto del fatto che diversi obiettivi dei registri possono essere perseguiti anche attraverso altri strumenti. In particolare, vanno colte le diverse aree di sovrapposizione e alcune specificità

rispetto ai sistemi di monitoraggio e agli studi osservazionali. Chiarire le relazioni fra questi strumenti consente di individuare le situazioni nelle quali è in effetti preferibile la realizzazione di un registro (secondo la definizione appena fornita) (secondo la definizione appena fornita) rispetto ad altri modelli di indagine.

## Registri sui farmaci e sistemi di monitoraggio delle prescrizioni

I registri condividono con i sistemi di monitoraggio (es. delle prescrizioni farmaceutiche, delle dimissioni ospedaliere, dell'assistenza specialistica) un approccio sistematico alla rilevazione dei dati. Ad esempio, il sistema di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche operante a livello nazionale registra il contenuto di ogni ricetta prescritta a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da un medico di medicina generale o da un pediatra di libera scelta. Per ogni ricetta sono disponibili (fra gli altri) dati relativi al farmaco, al medico prescrittore e all'assistibile. Attraverso operazioni di *record-linkage* è possibile integrare i dati raccolti con quelli delle caratteristiche del farmaco (dal numero di dosi contenute nella confezione, alla via di somministrazione, all'azienda produttrice), del medico (dal numero di assistiti, al distretto di assistenza), e dell'assistito (dalle informazioni anagrafiche alla presenza di esenzioni).

Anche a rischio di qualche schematismo, la principale differenza dei registri rispetto ai sistemi di monitoraggio è che questi ultimi si pongono, di norma, semplicemente l'obiettivo di registrare l'evento: la prescrizione, il ricovero, la prestazione specialistica erogata ecc. Nei sistemi di monitoraggio mancano cioè quelle informazioni aggiuntive che, a seconda degli obiettivi specifici, caratterizzano i registri: dalle caratteristiche del soggetto agli esiti, dall'esposizione precedente ai confondenti e modificatori di effetto.

Certo, in alcuni casi vi è una completa sovrapposizione fra registri e sistemi di monitoraggio. Un esempio è rappresentato dal Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP), nel quale sono raccolte numerose informazioni sugli esiti del parto e su caratteristiche della gravidanza, ed è quindi possibile valutare l'effetto di diversi fattori di rischio. Il fatto che il Cedap sia ormai una raccolta consolidata, di buona qualità e disponibile su tutto il territorio nazionale, lo rende assimilabile ai sistemi di monitoraggio, sebbene contenga molte più informazioni cliniche di quelle che normalmente vengono raccolte attraverso i dati correnti.

Negli studi epidemiologici basati sui registri, tutte le informazioni di interesse sono di norma raccolte *ex novo*. Negli studi basati sui sistemi di monitoraggio, invece, i dati possono essere integrati attraverso operazioni di *linkage* con altri archivi sanitari allo scopo di ottenere un quadro più completo su esiti, esposizioni e confondenti.

Ai fini di rispondere a un quesito sulla sicurezza dei farmaci, uno studio condotto attraverso l'integrazione di diversi archivi sanitari può produrre risultati altrettanto validi rispetto a uno basato sui dati di un registro che effettui una raccolta *ad hoc*. Si pensi a uno studio nel quale si vuole indagare il ruolo eziologico dei farmaci antiepilettici nell'insorgenza delle malformazioni congenite. Questa ipotesi è stata indagata attraverso registri creati *ad hoc* (2), come pure mediante studi che hanno utilizzato tecniche di *record-linkage* fra archivi dei parti e delle prescrizioni farmaceutiche (3).

Proprio per la parziale sovrapposibilità fra diverse modalità di studio e di raccolta dati è indispensabile che quando si attiva un registro dei farmaci si chiarisca cosa aggiungerà rispetto al "normale" sistema di monitoraggio delle prescrizioni, eventualmente integrato con i dati raccolti in altri sistemi di monitoraggio. Questa valutazione è anche necessaria per ragioni di spesa: mentre la raccolta di dati correnti comporta una spesa che si può considerare fissa, i

registri implicano l'uso di risorse aggiuntive che devono essere adeguatamente giustificate. Fra queste, la raccolta dati prevista da un registro sui farmaci provoca un aggravio nel lavoro del personale dell'SSN che non bisogna sottovalutare.

## Registri sui farmaci e studi osservazionali

Per quanto riguarda la specificità rispetto agli studi osservazionali, l'elemento che può essere considerato caratterizzante di un registro si riferisce all'eshaustività della rilevazione per tutti i soggetti che condividono una esposizione o una patologia. Anche quando un registro presenta una restrizione di carattere geografico, si pensi ai registri tumori o ai "casi" che emergono dal bacino di utenza di un ospedale, rimane pur sempre connaturata un'idea di rilevazione esaustiva, su tutti i soggetti che in una determinata area condividono una caratteristica.

Ovviamente, anche uno studio osservazionale può essere condotto sull'intera popolazione di un'area geografica, senza adottare alcuna restrizione. Più spesso, tuttavia, all'interno degli studi osservazionali vengono applicati criteri aggiuntivi di selezione dei soggetti - i criteri di inclusione ed esclusione, così come nelle sperimentazioni cliniche - che derivano dalla necessità di disegnare lo studio in modo da controllare al meglio i potenziali confondenti e i fattori di distorsione. La ragione è che uno studio osservazionale deve essere disegnato per dare risposte ai quesiti dello studio che siano insieme valide (per ridurre al minimo i possibili *bias*) ed efficienti (per evitare di sovradimensionare uno studio rispetto ai livelli di precisione richiesti).

In definitiva, pur senza operare distinzioni forzose, mentre un registro può condividere obiettivi e metodi di uno studio osservazionale, di solito non vale il contrario: non tutti gli studi osservazionali presentano le caratteristiche di exhaustività di un registro.

## Registri e altri strumenti utili alla sorveglianza post-marketing dei farmaci

Nei due paragrafi precedenti sono state sintetizzate le aree di sovrapposizione del disegno di un registro dei farmaci con il monitoraggio delle prescrizioni da un lato e con l'avvio di studi osservazionali dall'altro. È utile tuttavia fare riferimento anche agli altri strumenti che, con gradi diversi di utilità e difficoltà organizzativa, possono essere adottati per promuovere l'uso appropriato e per acquisire informazioni aggiuntive sul profilo beneficio-rischio dei farmaci.

Ad esempio, per quanto riguarda l'uso appropriato, va intanto ricordato che i farmaci sono prescrivibili a carico dell'SSN solo se utilizzati nelle indicazioni approvate (tranne in casi previsti da una normativa specifica). Si pensi al fatto che solo alcuni antidepressivi presentano un'indicazione approvata per l'uso negli adolescenti, mentre per la maggior parte dei farmaci della categoria l'indicazione non è stata concessa o è addirittura presente una controindicazione.

Una restrizione ulteriore è rappresentata dalle cosiddette "Note" limitative della prescrizione, introdotte fin dalla fine del 1993, al momento della revisione del prontuario farmaceutico da parte della Commissione Unica del Farmaco (CUF), con lo scopo, "per alcuni medicinali, di limitare la rimborsabilità solo ad alcune delle indicazioni terapeutiche registrate sulla base di quelle che la stessa commissione riteneva essere le indicazioni più robuste e sostanziate da prove di efficacia-sicurezza" (4). In alcuni casi, la scelta adottata con le Note è stata quella di garantire tutti i farmaci per problemi clinici rilevanti e lasciare al cittadino la copertura di condizioni considerate minori, con un impatto quindi sull'accessibilità piuttosto che sull'appropriatezza d'uso. Ad esempio, per i farmaci antiinfiammatori non steroidei (Fans), la

copertura da parte dell'SSN non comprende l'uso antipiretico, che pure rappresenta un'indicazione approvata per la gran parte di questi farmaci.

Con lo scopo di favorire un impiego appropriato dei farmaci considerati a rischio di uso allargato, o che richiedono una particolare competenza specialistica per essere utilizzati, si può prevedere che la prescrizione sia limitata a uno specialista, o che sia uno specialista ad essere incaricato di stabilire il "piano terapeutico" che deve essere seguito dal soggetto, anche se le prescrizioni successive sono effettuate dal medico di medicina generale. Ad esempio, tenuto conto dell'aumentato rischio di eventi cerebrovascolari, la prescrizione di antipsicotici in soggetti con demenza di Alzheimer può avvenire, a carico dell'SSN, solo sulla base di un piano terapeutico stabilito da centri specialistici individuati a livello regionale (di norma, Unità di Valutazione Alzheimer, UVA).

Per quanto riguarda l'approfondimento sulle conoscenze relative al profilo beneficio-rischio, i principali strumenti sono rappresentati dall'avvio di studi *ad hoc*. Ad esempio, in Italia è stato avviato a partire dal 2005 un programma di sostegno alla ricerca indipendente sui farmaci, con lo scopo di produrre nuove conoscenze in aree di rilievo per la salute dei cittadini e per le quali mancava un sufficiente interesse commerciale (5). Si pensi agli studi comparativi fra farmaci, fra farmaci e terapie non farmacologiche, e agli studi con follow-up particolarmente prolungati.

In definitiva quindi, tenuto conto dell'insieme di strumenti disponibili, si tratta di motivare adeguatamente, caso per caso, le ragioni che portano all'attivazione di un nuovo registro.

## **Quando attivare un registro a fini di appropriatezza e verifica dell'accessibilità**

Un registro di appropriatezza si applica in primo luogo ai farmaci ad alto costo nel caso in cui l'uso al di fuori delle indicazioni approvate comporti rischi per i pazienti o determini un possibile spreco di risorse. La raccolta dati diventa una condizione per l'accessibilità: è generalmente esaustiva e deve quindi mantenersi estremamente semplificata.

Nonostante uno dei risultati attesi sia quello di contenere la spesa, sarebbe inesatto qualificare questi registri come strumenti con prevalente finalità amministrativa. Infatti, la verifica delle condizioni del paziente che consentono la prescrizione iniziale equivale a definire le condizioni per le quali il profilo beneficio-rischio è positivo (e quindi garantire un uso appropriato). Le verifiche effettuate nel corso delle visite di follow-up, indispensabili per la prosecuzione della terapia, consentono di stabilire se il trattamento è efficace come atteso (o quanto meno la non progressione della malattia) e di chiarire meglio il profilo di sicurezza (attraverso la rilevazione di eventuali *Adverse Drug Reaction*, ADR, insorte dopo l'ultima prescrizione).

Un esempio di registro finalizzato a promuovere l'uso appropriato è stato quello relativo ai farmaci per il trattamento dell'ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) (6). In questo caso, al momento della commercializzazione dei due farmaci indicati nel trattamento di questa condizione, vi era un preoccupazione circa un possibile allargamento dell'uso e una medicalizzazione della popolazione pediatrica. Ad esempio, negli Usa era particolarmente elevata la proporzione di bambini e adolescenti di età compresa fra 4 e 17 anni per i quali i genitori dichiaravano di avere ricevuto una diagnosi di ADHD. Fra il 2003 e il 2007 la prevalenza era ancora cresciuta, passando dal 7,8% al 9,5% (7). Al contrario, in Italia, nel periodo compreso fra settembre 2007 e ottobre 2011 solo 2049 bambini e adolescenti risultano avere ricevuto prescrizioni di atomoxetina o metilfenidato (6).

La ragione di questa rilevante differenza, e in particolare del fatto che in Italia non si sia realizzata una temuta “esplosione” dell’uso in concomitanza con la rimborsabilità SSN, va ricercata nelle modalità utilizzate per promuovere un uso appropriato di questi farmaci: legare la prescrizione a una presa in carico di centri specialistici. Secondo quanto previsto dal registro ADHD la prescrizione dei farmaci poteva avvenire solo da parte di centri di riferimento e rappresentava il possibile esito dell’interazione fra pediatri di libera scelta, neuropsichiatri dell’infanzia e dell’adolescenza, insegnanti e, naturalmente, la famiglia.

Un utilizzo via via più frequente dei registri sui farmaci è quello dei farmaci ad alto costo, per evitare che l’uso anche al di fuori delle indicazioni approvate faccia correre un inutile rischio ai pazienti e comporti uno spreco di risorse. In diversi casi, e sempre più frequentemente per i farmaci oncologici, 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 result” (8). Questi strumenti prevedono che il rimborso pieno da parte dell’SSN venga garantito solo nel caso in cui i pazienti abbiano mostrato di rispondere alla terapia. In concomitanza con una delle visite di follow-up (spesso dopo 3-4 mesi di terapia) si verifica se il paziente in trattamento con farmaci antitumorali non sia già andato incontro a una progressione di malattia, nel qual caso l’azienda farmaceutica è tenuta al rimborso completo o parziale della spesa del farmaco.

Naturalmente, è necessario che la cadenza prevista per le rivalutazioni sia coerente con l’evoluzione della storia naturale della malattia. Se il momento di valutazione della risposta è troppo anticipato, la gran parte dei pazienti potrebbe erroneamente apparire come “responder”. In altri casi, semplicemente, nei primi mesi di terapia non ci aspetta alcuna progressione. Ad esempio, nei pazienti con tumore della prostata in stadio avanzato in terapia con abiraterone, meno del 10% va incontro a una progressione di malattia nei primi mesi di trattamento (9). In casi come questi, porre intorno al terzo mese la necessità di effettuare una TAC per disporre di una rivalutazione obiettiva, comporta di eseguire esami sostanzialmente inutili sia a definire la storia clinica del paziente, che per rendere operative modalità di rimborso (10).

L’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) è stata forse la prima agenzia a livello internazionale ad adottare modalità di rimborso dei farmaci ad alto costo in relazione ai risultati conseguiti (11). Sfortunatamente, a distanza di diversi anni dall’avvio dell’esperienza non sono disponibili dati pubblicati che consentano di conoscere in quale proporzione di pazienti sono scattati i meccanismi di rimborso e quali siano gli effetti di risparmio stimati per l’SSN. Allo stesso modo, non sono disponibili informazioni che consentano di chiarire i casi in cui la mancanza di un rimborso non è avvenuta a causa della incompleta compilazione delle schede previste dal registro.

## **Quando attivare un registro finalizzato a migliorare le informazioni sul profilo beneficio-rischio**

I registri mirati ad acquisire nuove informazioni sul profilo di rischio rappresentano un esempio di farmacovigilanza attiva. Lo scopo è quello di stimare l’incidenza di eventi avversi fra gli utilizzatori e, quando possibile, confrontare i livelli di rischio di diversi farmaci utilizzati nelle medesime indicazioni. Gli obiettivi di sicurezza di un registro non dovrebbero essere generici, ma sufficientemente dettagliati da modificare le conoscenze disponibili e poter avere ricadute nella pratica medica. Ad 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, e così via. Non dovrebbero essere considerate adeguate formulazioni vaghe del tipo “migliorare le conoscenze del profilo beneficio-rischio”.

Per tenere conto delle ricadute organizzative è necessario prefigurare la dimensione e la durata della rilevazione, le quali sono funzione dell'entità dell'incidenza degli eventi che si intende studiare. Per la stima di incidenza di una ADR molto rara ma grave può anche essere ipotizzata una sorveglianza temporanea sull'intera popolazione utilizzatrice. 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 sovrapponibile, non è affatto necessaria una rilevazione esaustiva. Non si tratta solo di una questione pur rilevante di utilizzo razionale delle risorse. Se l'obiettivo è di produrre risultati validi, la raccolta dei dati estesa all'intera popolazione è non solo inutile, ma può favorire la generazione di risultati distorti se non si riesce a garantire una qualità minima.

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. Un esempio degli effetti della qualità della rilevazione sui risultati è fornito dal registro attivato all'inizio degli anni '90 del secolo scorso sui pazienti con Demenza di Alzheimer (DA) in terapia con farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi. L'attività di sorveglianza era stata distinta in due parti. Per tutti i pazienti era prevista la compilazione di una scheda in concomitanza con ogni prescrizione di farmaci da parte dei centri specialistici di valutazione della DA (UVA). Su un campione di centri, poi, è stato effettuato un approfondimento per individuare i fattori prognostici e di risposta alla terapia farmacologica (12).

Nel corso della sorveglianza, che ha coinvolto 118 centri e 7.395 pazienti, sono stati osservati tre casi di sindrome di Pisa, una rara distonia del tronco, che in precedenza non era stata segnalata in associazione alla terapia dei pazienti con DA (13). Tenuto conto dell'incidenza stimata in questo campione di pazienti (4 per 10.000), ci si sarebbero attese alcune decine di segnalazioni di eventi nei soggetti che fino a quel momento avevano ricevuto in Italia i farmaci antidemenza. Il fatto che nessun caso fosse invece stato segnalato testimonia come al di fuori di modelli di studio specificamente mirati a garantire la completezza, diventa molto probabile sottostimare gli eventi avversi e fornire un'informazione falsamente rassicurante della sicurezza.

In generale, una grande attenzione deve essere posta nell'evitare i pazienti persi al follow-up, in quanto fra le ragioni più frequenti di interruzione dei trattamenti vi sono proprio gli esiti indesiderati, quali l'insorgenza di reazioni avverse. Vi è un'ampia letteratura che mette in evidenza come i pazienti che sono persi al follow-up presentano, rispetto a coloro che continuano a essere seguiti nello studio, fattori prognostici ed esiti sfavorevoli.

In uno studio su 2.268 pazienti che avevano effettuato un intervento di sostituzione della testa del femore, sono stati analizzati i fattori prognostici dei soggetti persi al follow-up (14). 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, una opinione soggettiva più negativa sul risultato dell'intervento e un quadro radiologico peggiore.

Nel promuovere un registro mirato ad acquisire nuove informazioni sull'efficacia, l'intento principale è quello di indagare i fattori prognostici che possono spiegare possibili differenze fra i risultati osservati nelle sperimentazioni precedenti la registrazione e la pratica clinica. In considerazione della maggiore frequenza degli esiti, non vi sono ragioni, tranne nel caso di malattie ultra rare, per effettuare rilevazioni esaustive sul territorio nazionale. L'attenzione va concentrata sulla qualità della rilevazione e sulla capacità del registro di tenere conto, in concreto, dei possibili confondenti.

La discussione su quale disegno di studio – sperimentale o osservazionale – sia più adatto per rispondere a un quesito di efficacia è molto viva nella letteratura inerente ai metodi di ricerca clinica. È noto che gli studi osservazionali sono più adatti ad approfondire le conoscenze sul profilo di sicurezza. Viceversa, è preferibile ricorrere a studi sperimentali se l'intento è di acquisire nuove conoscenze di efficacia, sia in assoluto che relativamente alle alternative disponibili. Le stesse considerazioni si applicano anche ai registri dei farmaci.

Nella consapevolezza dei limiti, va comunque tenuto presente che quando le informazioni disponibili al momento dell'immissione in commercio dei nuovi farmaci sono molto limitate, può comunque essere utile esplorare anche conoscenze aggiuntive sull'efficacia. Ad esempio, nel registro Cronos citato in precedenza, si è messo in evidenza che la probabilità di osservare una risposta a 9 mesi dall'inizio del trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi era in buona misura determinata dalla risposta osservata dopo 3 mesi (15). In sostanza, per pazienti senza una risposta positiva dopo il terzo mese non valeva la pena di proseguire il trattamento. Ancora, nel registro Psocare, attivato dopo l'immissione in commercio dei farmaci biologici per il trattamento della psoriasi, si è osservato che i soggetti con più elevato IMC (Indice di Massa Corporea) avevano un minore probabilità di risposta positiva, intesa come riduzione della gravità e della dimensione delle aree coinvolte dalla malattia (16). Infine, nel registro del farmaco Xigris® (indicato nel trattamento della sepsi severa) si è osservato che non solo la frequenza di emorragie gravi era maggiore di quella rilevata negli studi preregistrativi, ma anche che non si mostrava alcuna efficacia (17). Questi dati hanno contribuito a documentare che il profilo beneficio-rischio del farmaco non era positivo e, insieme ai risultati di altri studi che sono stati condotti a livello internazionale, a convincere l'azienda produttrice al ritiro del farmaco dal mercato.

## Registri di farmaco e di patologia

Si è detto all'inizio che i registri sono nella maggior parte dei casi definiti in base a una esposizione o a una patologia o condizione clinica. Talvolta, nel caso dei farmaci, vengono presentati in contrapposizione registri di farmaco e registri di patologia. Questa contrapposizione è almeno in parte nominalistica. È evidente che un registro di farmaco che include tutti i farmaci che presentano la stessa indicazione è equivalente a un registro di patologia (trattata) rivolto ai pazienti che ricevono un trattamento farmacologico.

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). 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 sostanze. Situazioni simili hanno riguardato gran parte dei registri attivati in Italia, inerenti ai farmaci per l'Alzheimer, la psoriasi, il diabete, o vaccini come quelli anti-HPV (18).

Ciò che conta è di favorire i confronti interni ed evitare registri multipli che non consentono comparazioni di esito fra 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 farmaceutica, 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, al momento della commercializzazione sono ancora parziali le informazioni relative al profilo beneficio-rischio. In un'analisi condotta sui diversi registri di farmaci approvati nel trattamento 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 si è chiarita l'efficacia o la sicurezza relativa, nel complesso dei pazienti e in sottogruppi particolari (19). La ragione va ricercata nelle differenze presenti nella definizione dei pazienti eleggibili al trattamento (per gravità e durata della condizione clinica, tipo di patologie concomitanti ecc.), nelle modalità di follow-up e di valutazione degli esiti (dal tipo e periodicità di accertamenti strumentali all'utilizzo di scale cliniche differenti, dall'accuratezza alla riproducibilità delle valutazioni effettuate).

Un registro che include i diversi farmaci che presentano una stessa indicazione non corrisponde ancora a un registro di patologia. Perché questo avvenga bisognerebbe avere a disposizione anche le informazioni sui pazienti che non ricevono il trattamento farmacologico o che ricevono altri trattamenti. Questa caratteristica riguardava ad esempio il registro Psocare (16), inizialmente motivato dalla necessità di acquisire informazioni aggiuntive sul profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici anti-TNF. Nel registro sono stati inclusi tutti i nuovi pazienti con psoriasi, indipendentemente dalla prescrizione dei farmaci biologici (e i pazienti potevano anche ricevere trattamenti non farmacologici).

In linea di massima, tuttavia, la decisione di includere nei confronti anche i trattamenti non farmacologici va valutato in quanto potrebbe non condurre a risultati validi. In modo pragmatico, si deve verificare se lo stesso obiettivo non possa essere perseguito con maggiore probabilità di successo attraverso uno studio ad hoc, di tipo sperimentale o osservazionale. La decisione deve essere guidata in primo luogo dalla capacità di controllare il confondimento inevitabilmente associato alle diverse forme di trattamento.

## **Attivazione di un registro dei farmaci: elementi essenziali da considerare prima dell'avvio**

Come per qualunque studio epidemiologico, prima di attivare un nuovo registro è necessario disporre di un protocollo. Fra i vari aspetti, sono da considerare in particolare: le motivazioni per le quali è considerato necessario avviare un nuovo registro; 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 della struttura organizzativa, 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. Ancora, nella pianificazione di un nuovo registro si deve prevedere che i dati raccolti siano integrabili con quelli contenuti in altri database sanitari, con lo scopo di condurre studi di esito.

Di seguito, verranno discussi tre aspetti:

- le motivazioni alla base del registro e le decisioni su durata ed esaustività della rilevazione;
- gli strumenti organizzativi adottati a sostegno della qualità della rilevazione;
- gli strumenti per promuovere l'indipendenza scientifica, la disponibilità dei dati e la pubblicazione dei risultati.

## Motivazioni alla base dei registri e decisioni sull'estensione della rilevazione

Come si è detto in precedenza, il costo elevato dei nuovi farmaci, insieme ai rischi di uso inappropriato, e alla potenzialità di attivare meccanismi di rimborso legati alla verifica della risposta del paziente (*risk sharing* e *payment by result*), sono le principali motivazioni nell'attivazione di un registro di appropriatezza. La presenza anche solo di una delle suddette motivazioni può essere considerata sufficiente per l'attivazione. Nel "normale" monitoraggio delle prescrizioni, infatti, non è possibile verificare con lo stesso grado di attenzione il rispetto delle indicazioni per le quali il farmaco è garantito a carico dell'SSN. Non è neppure previsto che vi sia una valutazione clinica della risposta del paziente alla terapia, con la conseguente decisione di sospensione del trattamento e, quando previsto, avvio delle procedure di rimborso condizionato.

Nell'avvio di un nuovo registro, si deve anche decidere se limitarsi a un registro di appropriatezza, piuttosto che farne uno di sicurezza o di efficacia. Il punto di discriminazione è che il primo deve essere esaustivo, e riguardare tutti i pazienti trattati, mentre gli altri due di norma riguardano la minima popolazione necessaria per rispondere ai quesiti del registro e alla necessità di garantire la qualità dei dati.

L'entità e la complessità della rilevazione sono funzione degli obiettivi del registro. 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.

Un elemento di discussione riguarda l'opportunità utilizzare un registro finalizzato all'appropriatezza anche per rilevare informazioni sulle 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 rientrano 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*. Ad esempio, un'esperienza realizzata nella regione Abruzzo ha mostrato che l'attivazione di un registro sugli usi *off-label* dei farmaci oncologici (in aggiunta al registro AIFA previsto per gli stessi farmaci), accompagnato dall'investimento su un farmacista-monitor incaricato di far funzionare i registri, ha consentito di ottenere due risultati di rilievo. Sono aumentate le schede regolarmente compilate all'interno dei registri AIFA, con conseguente aumento dei rimborsi dovuti dalle aziende farmaceutiche nei casi di fallimento terapeutico precoce. Inoltre, in 4 anni, si è ridotto l'uso *off-label* (indicazioni non rimborsate dall'SSN e non presenti nella scheda tecnica del farmaco) dal 23,6% al 4,5%, con un conseguente risparmio per l'SSN (20). In definitiva, cioè, se la registrazione di tutte le prescrizioni è unita a interventi di promozione dell'uso appropriato, si potrebbe ottenere una riduzione dell'uso *off-label*, e della spesa, che sia maggiore rispetto a una registrazione limitata alle indicazioni rimborsate dall'SSN.

Utilizzare la rete dei centri che partecipano a un registro di appropriatezza per avviare anche un registro (o studio osservazionale) mirato all'approfondimento del profilo beneficio-rischio, presenta alcuni vantaggi rispetto all'ipotesi di uno studio osservazionale del tutto indipendente. Innanzitutto, sono già individuati sia i centri che i pazienti. Sono inoltre raccolti alcuni dati di base, relativi al paziente, alla patologia e al trattamento effettuato.

Certo, bisogna tenere conto che per un registro di questo tipo, come peraltro per uno studio osservazionale prospettico, è necessario ottenere il parere del comitato etico e il consenso informato dei pazienti partecipanti. Questo aspetto è stato finora sottovalutato. Tutte le volte che

L'intento della rilevazione non si limita alla verifica delle condizioni che garantiscono l'accesso al farmaco, è evidente che un registro inteso come sistema di monitoraggio si trasforma in vero e proprio studio osservazionale.

Va poi tenuto presente che se l'obiettivo è di approfondire sicurezza ed efficacia di un farmaco, non è detto che sia sempre necessario avviare uno studio osservazionale ex novo con una raccolta dati aggiuntiva rispetto a quanto presente in un registro di appropriatezza. Piuttosto, va sempre considerata anche la possibilità di condurre uno studio basato su *record-linkage* fra registro di appropriatezza e altri archivi sanitari, fra i quali in particolare quello delle dimissioni ospedaliere.

## **Strumenti organizzativi per garantire la qualità di un registro dei farmaci**

Il disegno di un registro è inevitabilmente legato agli obiettivi che si intendono perseguire. L'attenzione alla qualità dovrebbe essere, invece, un elemento comune a tutti i registri. Ciò significa, ad esempio, indicare in dettaglio le informazioni da raccogliere, fornire le definizioni operative e gli strumenti di raccolta. Attualmente, anche per la riduzione dei costi di sviluppo e di gestione, quasi tutti i registri prevedono una raccolta dati via web. In questi casi è indispensabile che i sistemi di raccolta tengano traccia di tutti gli eventuali interventi di correzione adottati dopo il salvataggio. Dando cioè per scontato la presenza di errori o incompletezze nella rilevazione, devono essere individuati meccanismi continui di verifica della qualità dei dati raccolti e di richieste correzione ai centri partecipanti. Già nella fase di stesura del protocollo è necessario prevedere, per quanto possibile, le distorsioni che possono insorgere durante la raccolta e indicare quali accorgimenti si prevede di adottare per limitarne gli effetti.

Anche se un registro viene progettato e condotto all'interno dell'SSN, è indispensabile che vengano previste risorse *ad hoc*. L'esempio del farmacista-monitor citato in precedenza a proposito del registro Pro-MoFIA (20) è illuminante di come l'investimento sulla qualità dell'attività svolta possa contribuire a ottenere risparmi per l'SSN. 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, accessibilità ai dati, feedback e pubblicazione dei risultati**

Tenuto conto delle potenziali ricadute per le decisioni regolatorie e la pratica clinica, è utile prevedere, fin dalla fase di disegno di un registro, l'adozione di strumenti che possono promuovere l'indipendenza nella conduzione e nell'analisi dei risultati. Naturalmente, non devono essere considerati accettabili accordi, fra il promotore del registro e coloro che hanno la responsabilità di realizzarlo, che limitino l'accesso ai dati o che condizionino le analisi e la possibilità di pubblicare i risultati (incluso l'obbligo di acquisire un'autorizzazione preventiva per la pubblicazione). Sovente si ritiene che i rischi di indipendenza riguardino esclusivamente i casi nei quali il promotore del registro è rappresentato da un'azienda farmaceutica. Tuttavia, va ricordato che gli stessi requisiti devono valere per tutti i registri (o gli studi) con un finanziamento pubblico, ad esempio, da un'Agenzia regolatoria, da un Ministero, o da una Regione.

Almeno per tutti i registri che abbiano la finalità di chiarire il profilo beneficio-rischio, e che quindi si configurano come veri e propri studi osservazionali, dovrebbe essere considerato indispensabile prevedere la costituzione di uno *Steering committee* che operi a sostegno del responsabile scientifico. Così come avviene negli studi clinici di un certo rilievo, lo *Steering committee* può svolgere diverse funzioni, fra le quali:

- verifica della coerenza fra gli obiettivi del registro e le modalità di attuazione; sostegno scientifico nelle decisioni di rilievo nella conduzione del registro;
- coinvolgimento della comunità dei clinici che dovranno utilizzare il registro per la prescrizione di un farmaco; discussione nell'interpretazione dei risultati;
- garanzia nei confronti dei lettori delle pubblicazioni circa l'affidabilità delle analisi e dei risultati.

Per quanto riguarda l'accessibilità ai dati raccolti all'interno dei registri, le difficoltà riscontrate finora in Italia non hanno riguardato i registri disegnati fin dall'inizio come studi osservazionali. Da registri quali Cronos, Psocare, Xigris, sono infatti derivate numerose pubblicazioni su riviste scientifiche. Viceversa, come già richiamato in precedenza, per tutti i registri finalizzati alla verifica dell'appropriatezza o accessibilità, al momento non è disponibile un accesso ai dati che consenta di ricostruire, ad esempio a livello regionale, la storia prescrittiva dei soggetti ed effettuare, previo opportuno trattamento di anonimizzazione, operazioni di *record-linkage* con altri archivi sanitari. Questa situazione non può essere considerata accettabile. A condizione che siano rispettate le norme sulla privacy, i dati devono essere disponibili almeno a livello regionale in un formato che sia almeno equivalente a quello ottenibile dalle ricette dell'SSN.

Il tema della registrazione delle ricette di medicinali erogati a carico dell'SSN è trattato specificamente nell'articolo 87 del "Codice in materia di protezione dei dati personali". Il comma 1 prevede che:

“Le ricette relative a prescrizioni di medicinali a carico, anche parziale, del Servizio sanitario nazionale sono redatte in modo da permettere di risalire all'identità dell'interessato solo in caso di necessità connesse al controllo della correttezza della prescrizione, ovvero a fini di verifiche amministrative o per scopi epidemiologici e di ricerca”.

Oltre che per dirette finalità di salute pubblica, i dati raccolti nei registri dei farmaci sono necessari a livello regionale per svolgere le attività previste dal comma 1 dell'art. 85 del Codice, e in particolare: a) attività amministrative correlate a quelle di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei soggetti assistiti dall'SSN; b) programmazione, gestione, controllo e valutazione dell'assistenza sanitaria. Entrambi i riferimenti riguardano la prescrizione di farmaci a carico dell'SSN, indipendentemente dal medico o struttura che effettua la prescrizione.

Un tema sul quale sarebbe opportuno definire rapidamente linee guida di orientamento, riguarda la possibilità di accedere ai dati dei registri SSN di appropriatezza-accessibilità da parte delle aziende farmaceutiche (21). Con tutte le necessarie cautele, va comunque affermato il principio che sarebbe irragionevole, oltre che eticamente inaccettabile, dover avviare nuovi studi, e nuove raccolte dati, per rispondere a quesiti risolvibili tramite i dati già raccolti nei registri.

Per tutti i registri deve essere prevista un'attività di feedback nei confronti dei centri partecipanti mirata a favorire la partecipazione dei professionisti e a migliorare la qualità della rilevazione. In tutti i casi, poi, i risultati dei registri devono essere presentati in una o più pubblicazioni. Nel caso di un registro di appropriatezza, la pubblicazione dei risultati può anche consistere in confronti fra regioni e centri partecipanti sui livelli d'uso (es. per dosi consumate, spesa e prevalenza di trattamento; nel complesso dei pazienti e per gruppi di età e sesso; per

condizioni cliniche all'avvio e nel corso del trattamento; per entità di persi al follow-up e per frequenza di reazioni avverse). Ancora, nel caso in cui siano previste forme di *payment by result*, devono essere indicati in quanti casi si realizza il pagamento, nel complesso e per regione.

## Conclusioni

Quando un farmaco viene approvato per l'immissione in commercio, le informazioni disponibili sul profilo beneficio-rischio sono inevitabilmente limitate. Questo vale in particolare per gli eventi che hanno una scarsa probabilità di essere già messi in evidenza dalle sperimentazioni precedenti la registrazione, come nel caso delle reazioni avverse che hanno una bassa incidenza o che si verificano a distanza di tempo dall'inizio della terapia.

Diversi strumenti possono contribuire, dopo l'approvazione di un farmaco, a colmare questo *gap* di conoscenza. Questi vanno dalle segnalazioni spontanee a nuovi *trial* clinici, da studi osservazionali ad hoc a studi basati sul *record-linkage* fra dati di prescrizione e dati di esito come quelli desumibili dall'archivio delle dimissioni ospedaliere.

I registri dei farmaci sono uno di questi strumenti e il loro uso sta diventando via via più diffuso. Oltre che per acquisire nuove informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci, un registro può contribuire a promuovere l'uso appropriato e a definire le condizioni di accesso alle terapie, in particolare per i farmaci ad alto costo. Quando gli obiettivi riguardano l'efficacia e la sicurezza, il ruolo che può essere svolto da un registro finisce per sovrapporsi con quello degli studi osservazionali. Quando invece un registro è mirato prevalentemente all'appropriatezza, le caratteristiche tendono a sovrapporsi a quelle dei sistemi di monitoraggio.

In relazione agli obiettivi prevalenti è indispensabile considerare che alcuni elementi sono essenziali nella pianificazione, o nella valutazione, di un registro. Il primo è rappresentato dal protocollo, nel quale devono essere riepilogate le ragioni alla base della decisione di avviare un registro, inclusi i motivi che lo fanno ritenere preferibile rispetto a modalità di indagine alternative. Il secondo è relativo agli aspetti organizzativi – dalle risorse alle attività di supervisione – presenti per garantire la qualità della raccolta dei dati. Perdere informazioni in un registro di appropriatezza ha implicazioni soprattutto in termini di sprechi potenziali, mentre se questo avviene in un registro mirato al profilo beneficio-rischio il risultato è quello di fornire informazioni falsamente rassicuranti. Il terzo elemento è rappresentato dalle azioni messe in atto per garantire indipendenza di conduzione, accesso ai dati e pubblicazione dei risultati. Non dovrebbe più essere avviato nell'SSN alcun registro di appropriatezza-accessibilità, con raccolta dei dati su tutta la popolazione che riceve i farmaci, che non preveda fin dall'inizio le modalità per rendere disponibili i dati a livello regionale. Non dovrebbe essere avviato alcun registro nel quale il promotore possa influenzare indebitamente la raccolta, l'analisi dei dati e la pubblicazione dei risultati.

## Ringraziamenti

Diverse parti del testo rappresentano un rielaborazione di due articoli (22) che hanno accompagnato la pubblicazione di un volume di *Recenti progressi in medicina* (23) dedicato ai registri dei farmaci. Nel volume sono raccolti gli interventi presentati nel corso di un convegno organizzato su questo tema all'Istituto Superiore di Sanità nel novembre 2011.

## Bibliografia

1. Gliklich RE, Dreyer NA (Ed.). *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide*. 2<sup>nd</sup> ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. (AHRQ Publication No.10-EHC049). Disponibile all'indirizzo: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>; ultima consultazione 17/12/14.
2. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
3. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874-8.
4. Addis A, Martini N. Dalle Note limitative ai registri AIFA. *Recenti Prog Med* 2013;104:229-35.
5. Italian Medicines Agency (AIFA) Research & Development Working Group. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency experience. *Eur J Clin Invest* 2010;40:69-86.
6. 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.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Increasing prevalence of parent-reported Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among children. United States, 2003 and 2007. *MMWR* 2010;59:1439-43.
8. De Ambrosio P. Risk sharing e rimborso in base al risultato. *Dialogo sui farmaci* 2008;5:235-7.
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
10. Martelli L, Venegoni M. I registri: valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci e nella promozione dell'appropriatezza. Il punto di vista regionale. *Recenti Prog Med* 2013;104:272-4.
11. Addis A, Deambrosio P, Martini N. The Italian criteria for the reimbursement of innovative advanced therapies. In: Nisticò G, Papaluca-Amati M, Born G (Ed.). *Challenges in new advanced therapies*. Roma: Exorma edizioni; 2008. p. 105-14.
12. 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.
13. Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, Casula A, Capelli P, Raschetti R. Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2005;111:199-201.
14. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJK. Loss to follow-up matters. *J Bone Joint Surg* 1997;79-B:254-7.
15. Vanacore N. I registri dei farmaci neurologici. *Recenti Prog Med* 2013;104:267-72.
16. Naldi L, Cazzaniga S. Dermatologia: l'esperienza con il registro dei farmaci per il trattamento della psoriasi. *Recenti Prog Med* 2013;104:236-40.
17. Rossi C, Giardino M, Crespi D, Anghileri A, Poole D, e 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.
18. 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.

19. 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 Journal of Rare Diseases* 2011;6:16.
20. Belfiglio M, Sichetti D, Romero M, Orsini A, Melena S, per il gruppo di lavoro ProMoFIA-Oncologici. Pro-MoFIA-Oncologici: progetto di monitoraggio dei farmaci oncologici innovativi in Abruzzo. *Recenti Prog Med* 2013;104:241-245.
21. Patarnello F, Recchia G. Ricerca post-autorizzativa, registri e sviluppo del farmaco. *Recenti Prog Med* 2013;104:275-9.
22. Traversa G, Sagliocca L, Magrini N, Venegoni M. I registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci. Un'introduzione. *Recenti Prog Med* 2013;104:225-8.
23. 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.