



Convegno di Primavera  
dell'Associazione Italiana di Epidemiologia 2012  
**MISURARE LA SALUTE**  
28 - 29 maggio 2012

**Il monitoraggio e i registri che accompagnano un LEA**

# **Registri sui farmaci**

**Giuseppe Traversa**

# Gli argomenti

- L'esperienza dei registri sui farmaci in Italia
- La collocazione fra strumento di monitoraggio e studio osservazionale ad hoc
- La relazione fra finalità del registro e modello organizzativo
- Alcuni requisiti nell'attivazione di un nuovo registro
- Qualche riflessione conclusiva

# I registri post marketing sui farmaci in Italia



# AIFA

*Agenzia Italiana del Farmaco*

## Programmi generali:

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci antidiabetici
- Farmaci cardiovascolari
- Farmaci oftalmici
- Farmaci antireumatici
- Farmaci dermatologici
- Farmaci per malattie respiratorie **NEW**
- Farmaci per la cura dell'osteoporosi **NEW**
- Farmaci neurologici

## Farmaci sottoposti a monitoraggio

### Cruscotto Informativo Regionale Registri (CIRR)

Il "Cruscotto Informativo Regionale" consente ai singoli Assessorati Regionali la consultazione di vari report che possano evidenziare in modo sintetico ed efficace informazioni relative all'utilizzo dei farmaci di monitoraggio, sul territorio di pertinenza: indicatori di consumo, spesa, trattati, Risk Sharing. In dettaglio è consentito navigare i dati per asl e per centro ospedaliero.



# I tempi di approvazione dei farmaci: compromesso fra esigenze diverse

- L'intento delle proposte di riduzione dei tempi:
  - rendere disponibili più rapidamente farmaci efficaci a coloro che ne possono beneficiare
  - ridurre i costi degli studi registrativi
- Effetti negativi attesi dalla riduzione del numero dei pazienti e/o dalla durata dei follow up
  - sicurezza
  - efficacia
- Un caso limite: il 40% dei farmaci orfani è stato approvato dall'EMA “under exceptional circumstances”

# Gli obiettivi della sorveglianza post marketing

- Appropriatezza: il farmaco è prescritto nelle indicazioni autorizzate?
- Sicurezza solo la sorveglianza post-marketing è in grado di evidenziare reazioni avverse
  - rare; insorgono a distanza di tempo; pazienti non inclusi negli studi registrativi
- Efficacia
  - fattori prognostici (sovrapposibilità degli effetti fra pratica clinica e studi preregistrativi); confronti; nuove indicazioni

# Intanto, una definizione di registro

La definizione della Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

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

Fonte: Gliklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2010.

# Sistemi di monitoraggio, registri, studi osservazionali ad hoc

Uno spettro di strumenti

- Sistemi di monitoraggio: raccolta dell'evento di interesse; possibilità di record linkage fra archivi sanitari
- Registri: raccolta dati sull'evento e sugli esiti di interesse in modo esaustivo in una popolazione; spesso senza un quesito (primario) predefinito
- Studi osservazionali ad hoc: disegnati per rispondere a un quesito (primario) specifico

# Verificare l'appropriatezza d'uso

- La domanda: il farmaco viene utilizzato all'interno delle indicazioni con profilo B/R positivo?
  - preoccupazioni di sicurezza
  - accesso alla rimborsabilità
- Lo strumento: le informazioni da raccogliere possono essere semplici checklist (delle condizioni da rispettare per l'accesso al farmaco) e dati socio-demografici
  - semplicità e rapidità di compilazione



# Studiare la sicurezza

E' una sorveglianza intensiva o c'è un'ipotesi specifica?

- Se sorveglianza intensiva:
  - quale frequenza minima di eventi da stimare?
  
- Se ipotesi specifica:
  - esiste un gruppo di controllo e quale frequenza attesa di eventi?
  - quale minimo incremento del RR è di interesse?
  - quali confondenti?

# Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients

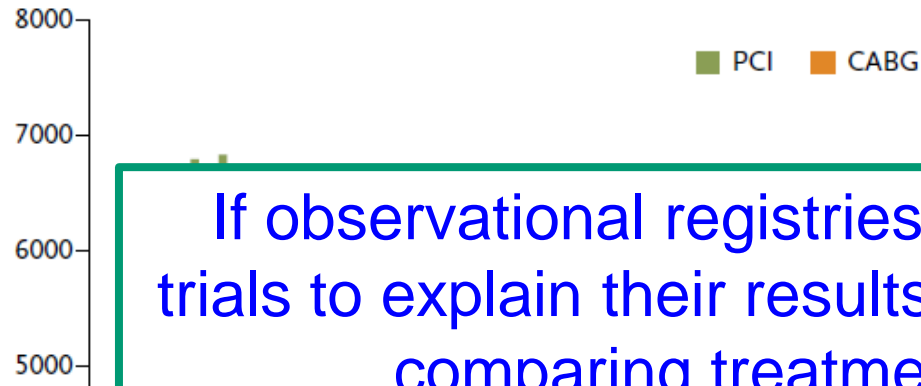
Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, Casula A, Capelli P, Raschetti R.  
Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients.  
Acta Neurol Scand 2005; 111: 199–201. © Blackwell Munksgaard 2005.

**N. Vanacore<sup>1</sup>, G. Suzzareddu<sup>2</sup>,  
M. Maggini<sup>1</sup>, A. Casula<sup>2</sup>,  
P. Capelli<sup>2</sup>, R. Raschetti<sup>1</sup>**

- **Sindrome di Pisa:** distonia del tronco, rarissima nella popolazione generale
- Fra i **7.395** pazienti inclusi nella sorveglianza effettuata in Italia sui pazienti con **demenza di Alzheimer in terapia con inibitori delle colinesterasi** sono stati messi in evidenza **3 eventi** della cosiddetta “**sindrome di Pisa**”

# Approfondire i dati di efficacia: persistenza tratt., risposta, effectiveness

- Casi nei quali uno studio osservazionale può essere considerato l'opzione unica/preferibile:
  - le malattie (ultra)rare
  - i device che si aggiornano rapidamente
  - persistenza in trattamento e problemi di trasferibilità (pazienti RCT vs pratica clinica);
  - ipotesi su fattori prognostici
- Per l'efficacia, di norma studi sperimentali (pragmatic trial)
- Attenzione: il controllo del confondimento (selezione e indicazione) è adeguato agli obiettivi?



## EDITORIALS



# Why We Still Need Randomized Trials to Compare Effectiveness

Laura Mauri, M.D.

## Impact of Body Mass Index and Obesity on Clinical Response to Systemic Treatment for Psoriasis

Evidence from the Psocare Project

**Table 2.** Distribution of patients according to BMI at entry and clinical response as judged by achieving PASI-75 (PASI-75+ vs. PASI-75-) at 8 and 16 weeks of follow-up

	8 weeks (n = 2,368)			16 weeks (n = 2,042)				
	PASI-75-	PASI-75+	OR	PASI-75-	PASI-75+	OR		
<i>BMI</i>								
<20	91 (58.3)	65 (41.7)	1.36 (0.94–1.96)	1.49 (1.02–2.18)	54 (41.0)	78 (59.0)	1.25 (0.84–1.84)	1.26 (0.84–1.96)
20–24	511 (64.5)	281 (35.5)	1	1	313 (46.3)	363 (53.7)	1	1
25–29	498 (65.1)	267 (34.9)	0.96 (0.78–1.19)	0.91 (0.72–1.15)	321 (48.7)	338 (51.3)	0.90 (0.72–1.12)	0.85 (0.66–1.08)
≥30	404 (70.9)	166 (29.1)	0.73 (0.58–0.93)	0.70 (0.52–0.95)	296 (57.6)	218 (42.4)	0.62 (0.49–0.79)	0.56 (0.41–0.76)
$\chi^2$ trend			10.48 p = 0.001	8.87 p = 0.003			18.7 p < 0.0001	14.8 p < 0.0002

---

# **Psocare: Italy Shows the Way in Postmarketing Studies**

Tamar Nijsten Marlies Wakkee

Department of Dermatology, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

# I registri: flessibilità (adattamento) del disegno

Come per qualunque studio

- Serve un protocollo prima dell'avvio
  - evitare un equivoco: un registro non è un scheda di rilevazione!
- Il disegno deve essere adattato agli obiettivi; ad es.,
  - la gestione dei possibili confondenti è registro (quesito)-specifico
  - durata: quanto tempo è necessario?
  - dimensioni: esaustività o centri selezionati (o una combinazione in relazione agli obiettivi)?

## CLINICAL TRIALS

Roberto Raschetti · Marina Maggini  
Giacoma Carla Sorrentino · Nello Martini  
Bruno Caffari · Nicola Vanacore

# A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease

Received: 24 February 2005 / Accepted: 14 April 2005 / Published online: 24 May 2005  
© Springer-Verlag 2005

**Abstract Objectives:** To characterise the population of Alzheimer's disease patients treated with acetylcholinesterase inhibitors, to analyse effectiveness and drug safety in the clinical practice, and to identify variables that may predict the response to therapy.

**Methods:** From September 2000 to December 2001, a total of 5,462 patients diagnosed with mild to moderate Alzheimer's disease were enrolled at the time of their first prescription of the study drugs and followed up for an average of 10.5 months. Responders were defined as patients with a mini-mental state examination (MMSE) score improvement of 2 or more points from baseline after 9 months of therapy.

without concomitant diseases and who had demonstrated a response at 3 months.

**Keywords** Acetylcholinesterase inhibitors · Donepezil · Rivastigmine · Galantamine · Post-marketing study · Alzheimer's disease

---

## Introduction

One proposed current standard of care for mild to moderate Alzheimer's disease includes treatment with



# I registri: essenziale la qualità

Come per qualunque studio

- La qualità deve essere un elemento caratterizzante
  - completezza della raccolta: ad es., soggetti persi al follow up, dati mancanti
  - presenza di informazioni sui potenziali confondenti

Attenzione alla trappola dell'esaustività senza una qualità adeguata

# I registri: aspetti organizzativi

- Qualificazione del Responsabile scientifico e del gruppo di coordinamento
- Importanza di uno Steering committee
  - garantire l'autonomia scientifica nella conduzione dello studio
  - garantire la trasparenza e i feed back nelle informazioni sullo stato di avanzamento
- Quale coinvolgimento per i rappresentanti dei pazienti?
- Quale partecipazione per i rappresentanti delle aziende?

# I registri: finanziamento

- Come per qualunque studio osservazionale serve un budget
  - attività di coordinamento
  - scheda web per la raccolta dati
  - monitor per la raccolta dati
  - attività di monitoraggio sulla qualità dei dati raccolti
  - ecc. ...
- A carico di chi l'onere: SSN/Agenzie regolatorie e/o aziende?

# Analisi dei dati, pubblicazione dei risultati e ricadute regolatorie

## Garantire l'indipendenza

- Libertà di analisi dei dati
- Stesura di un rapporto finale per lo Steering committee e per le autorità regolatorie
- Libertà nella pubblicazione dei risultati

## Ricadute regolatorie

- Valutazione implicazioni dei risultati in termini di:
  - rimborsabilità
  - indicazioni/controindicazioni ...

# Disponibilità dei dati per analisi successive

- Per i registri di appropriatezza/rimborsabilità (modalità di verifica all'accesso) deve essere possibile “scaricare” i dati per possibili record linkage con:
  - dati di ricovero: approfondimenti sicurezza ed efficacia
  - prescrizioni concomitanti: possibili interazioni
- In tutti i casi: coerenza con legge privacy

# Conclusione

- I registri sono importanti per gli studi post marketing
- Avere chiaro l'obiettivo perseguito dal registro: appropriatezza vs sicurezza vs efficacia
- Adattare il disegno agli obiettivi: concepire un registro con i requisiti di uno studio osservazionale
  - Protocollo prima dell'avvio: non basta una scheda
  - Chiarirsi sul valore dell'eshaustività
  - Decisiva la qualità della rilevazione
  - Importanza di libertà di analisi e pubblicazione
  - Disponibilità dei dati dei registri di appropriatezza

## Grazie per l'attenzione!