

Anna Marra,^{1*} Carlo Crespini,² Mauro Melis,³ Erica Bianchini,¹ Daniela Fedele²

¹Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara;

*Coordinatore area scientifico culturale SIFO Farmacovigilanza

²Azienda USL di Ferrara

³Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Emilia-Romagna

Tra Farmacovigilanza ed outcome: farmaci e registri

In occasione dell'ultimo Congresso Nazionale dell'AIOM, nell'ambito della sessione su "La gestione dei farmaci oncologici" è stato approfondito il tema della farmacovigilanza nei Registri AIFA, a cura dell'area scientifico-culturale della Farmacovigilanza - SIFO.

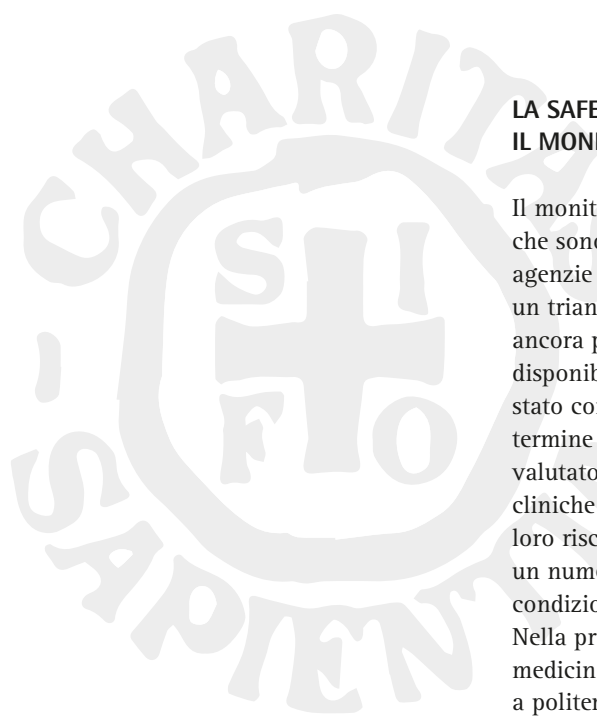
I nuovi farmaci oncologici hanno due caratteristiche principali per quanto riguarda gli aspetti legati alla sicurezza ed efficacia:

- hanno procedure registrative molto rapide, sia presso l'FDA sia presso l'EMA, e vengono commercializzati nei diversi Paesi con un profilo ancora non ben definito in termini di efficacia, sulla storia naturale della malattia, e di effetti collaterali;
- hanno una predittività della risposta clinica, in assenza di biomarcatori e di recettori specifici, scarsa e imprevedibile, per cui è necessario trattare molti pazienti per avere una risposta clinica in una percentuale limitata di casi; questo rende assai critico il rapporto costo-beneficio.

LO STRUMENTO DEI REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA

Per far fronte ad alcune di queste problematiche sono nati i Registri di Monitoraggio AIFA che, utilizzando lo strumento informatico, coniugano valutazioni di tipo clinico (prescrizione al paziente giusto, al dosaggio giusto, attraverso la via di somministrazione e la posologia giuste) ad aspetti relativi alla sostenibilità economica (miglior rapporto costo/efficacia del medicinale). Pertanto, nei Registri di Monitoraggio oltre al principale obiettivo di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, nel tempo si sono aggiunti obiettivi di tipo economico.

Con il tempo, i Registri di monitoraggio AIFA sono stati sempre più utilizzati per l'applicazione dei MEA (Management Entry Agreement), accordi sia di tipo finanziario (cost-sharing e capping) che basati sull'outcome (risk-sharing, payment by result e success fee). Alla valutazione di appropriatezza e finanziaria, si aggiungono inoltre valutazioni di sicurezza d'impiego. Dall'analisi dei Registri AIFA emerge che, suddividendo per area terapeutica i trattamenti attivati fino all'anno 2016, la maggioranza riguarda l'area oncologica (circa 180.000) e oftalmologica (circa 175.000); seguono poi quella ematologica ed epatologica HCV (circa 50.000) e altre aree terapeutiche (< 50.000)¹. Nelle suddette prime due aree si riscontra che in ambito oncologico sono presenti molti registri e pochi pazienti arruolati per Registro, nell'area oftalmologica sono inclusi molti pazienti e sono disponibili pochi Registri. Al 11 ottobre 2017, sono 84 i Registri attivi con indicazione oncologica e molti di tali medicinali sono sottoposti a monitoraggio addizionale.



LA SAFETY DEI MEDICINALI NEL POST-MARKETING: IL MONITORAGGIO ADDIZIONALE

Il monitoraggio addizionale è una procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie. Tali medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, e sono sottoposti ad un monitoraggio ancora più attento rispetto agli altri medicinali, questo perché le informazioni disponibili sul medicinale sono più scarse, ad esempio perché il medicinale è stato commercializzato solo di recente o perché i dati sul suo impiego nel lungo termine sono ancora limitati. EMA autorizza i medicinali solo dopo aver valutato i loro benefici e i rischi, sulla base dei risultati delle sperimentazioni cliniche e solo i medicinali i cui benefici hanno dimostrato di essere superiori ai loro rischi possono entrare in commercio. Inoltre, gli studi clinici coinvolgono un numero relativamente limitato di pazienti, accuratamente selezionati in condizioni controllate e per un periodo ristretto di tempo.

Nella pratica clinica, un gruppo più ampio e diversificato di pazienti utilizzerà il medicinale; i pazienti potranno presentare polipatologie e quindi essere sottoposti a politerapie. Alcuni effetti indesiderati meno comuni possono verificarsi solo dopo che il medicinale è stato utilizzato per un lungo periodo di tempo e da un gran numero di persone. È quindi fondamentale che la sicurezza di tutti i medicinali continui ad essere monitorata anche dopo la loro commercializzazione. Le informazioni relative alla sicurezza del medicinale vengono continuamente raccolte dopo l'immissione sul mercato per monitorare il suo uso e conoscere informazioni aggiuntive derivanti dalla Real Life Experience.

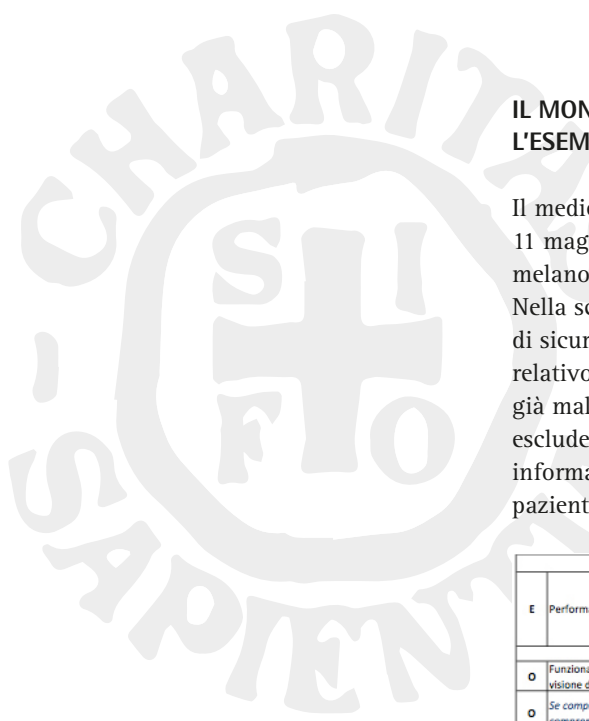
L'Autorità Regolatoria europea attraverso studi post-registrativi ed un attento monitoraggio di questi farmaci (Monitoraggio Addizionale) vuole assicurarsi che i benefici continuino a superare i rischi nella pratica clinica corrente. Questo aspetto risulta particolarmente importante per i medicinali, come quelli oncologici, immessi sul mercato con valutazione accelerata e autorizzazione in commercio condizionata come fast track, procedura che rende accessibili sul mercato medicinali destinati a pazienti che non hanno alternative terapeutiche. In tale contesto è particolarmente rilevante l'attento monitoraggio addizionale previsto da EMA.

IL RISK MANAGEMENT PLAN: L'ORIGINE DEL PROFILO BENEFICIO-RISCHIO

Gli aspetti di sicurezza che vengono valutati nei Registri AIFA, attraverso i quesiti posti al clinico, sono relativi ai rischi emersi e valutati durante la fase pre-registrativa del farmaco; tali informazioni sono riportate nel Risk Management Plan (RMP).

Il RMP del medicinale è il documento che contiene informazioni relative a:

- caratterizzazione del profilo di sicurezza del medicinale, con enfasi sui rischi importanti identificati, i rischi potenziali importanti e le informazioni mancanti;
- programmazione delle attività di farmacovigilanza per caratterizzare e quantificare i rischi clinicamente rilevanti ed identificare le nuove reazioni avverse (previste nel Pharmacovigilance Plan);
- pianificazione e implementazione delle misure di prevenzione del rischio, incluse le valutazioni di efficacia previste nel piano di minimizzazione del rischio.



**IL MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA NEI REGISTRI AIFA:
L'ESEMPIO DEL KEYTRUDA® (PEMBROLIZUMAB)**

Il medicinale Keytruda® (pembrolizumab), è sottoposto a Registro AIFA dal 11 maggio 2016² per la seguente indicazione: utilizzo per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti. Nella scheda di eleggibilità del paziente al trattamento sono monitorati aspetti di sicurezza di impiego del farmaco, ad esempio viene monitorato l'aspetto relativo all'assenza di malattie autoimmuni. Nel caso in cui il paziente presentasse già malattie autoimmuni durante la fase di eleggibilità, il medico dovrebbe escluderlo dalla possibilità di trattamento con pembrolizumab (Figura 1). Questa informazione è pertanto vincolante e comporta il blocco dell'eleggibilità del paziente per l'accesso al farmaco.

Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità			
E	Performance status secondo la scala ECOG	0	
		1	
		2	
		3	blocca
O	Funzionalità renale (si raccomanda di prendere visione dell'RCP) Se compromessa, indicare il grado di compromissione renale	Normale	
		Compromessa	
		Lieve (Clearance creatinina 60-89 ml/min)	
		Moderata (Clearance Creatinina 30-59 ml/min)	
O	Funzionalità epatica (si raccomanda di prendere visione dell'RCP) Se compromessa, indicare il grado di compromissione epatica	Normale	
		Compromessa	
		Lieve	Link a RCP
		Moderata	Link a RCP
E	Metastasi cerebrali attive	Si	blocca
		No	
		Si	blocca
		No	
E	Malattia autoimmune (ad esclusione di vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva e psoriasi che non richiede trattamento)	Si	blocca
		No	
E	Trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi -prednisone o equivalenti- ≤ 10mg/die)?	Si	blocca
		No	

Figura 1. Scheda Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità di Keytruda®

Questa scelta da parte di AIFA trova il suo razionale nel paragrafo delle Missing Information dell'RMP in cui viene riportato che il medicinale non è stato studiato in pazienti con malattie autoimmuni (Figura 2).

Missing information	
Missing information is information about the safety of this drug that is not available at this time.	
Risk	What is known
Safety in patients with moderate or severe liver problems	The removal of Keytruda from the body was not different in patients with mild liver problems in comparison to patients with normal liver function. Keytruda was not studied in patients with moderate to severe liver problems.
Safety in patients with severe kidney problems	Dose adjustment of Keytruda is not needed for patients with mild or moderate kidney problems. Keytruda was not studied in patients with severe kidney problems.
Safety in patients with an autoimmune disorder (a disorder in which a person's defence system attacks parts of his or her own body)	Keytruda was not studied in patients with active autoimmune disease. Therefore, there is no information available about the safe use of this medicine in patients with active autoimmune disease.

Figura 2. Missing information, Summary of the risk management plan (RMP) di Keytruda®

Questa informazione, inoltre, si trova anche nel paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego” dell'RCP in cui viene precisato che nei pazienti esclusi dallo studio vi sono quelli con diagnosi di malattia autoimmune sistemica attiva, per i quali di conseguenza non si hanno informazioni di sicurezza (Figura 3).

04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con le seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: metastasi al SNC attive, Performance Status ECOG ≥ 2 ; infezione da HIV, epatite B o epatite C; malattia autoimmune sistemica attiva; malattia interstiziale polmonare; precedente polmonite che richiede terapia corticosteroidica sistemica; anamnesi di severa ipersensibilità ad un altro anticorpo monoclonale; pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva e anamnesi di reazioni avverse immuno-correlate di grado severo causate dal trattamento con ipilimumab, definite come qualsiasi tossicità di Grado 4 o tossicità di Grado 3 che necessita di un trattamento con corticosteroidi (equivalente a > 10 mg/die di prednisone) per un periodo superiore alle 12 settimane. I pazienti con infezioni attive sono stati esclusi dagli studi clinici ed è stato richiesto che l'infezione fosse trattata prima della somministrazione di pembrolizumab. Pazienti con infezioni attive che insorgevano nel corso del trattamento con pembrolizumab sono stati trattati con un'adeguata terapia medica. I pazienti con anomalie al basale clinicamente significative a livello renale (creatinina $> 1,5$ x LSN) o epatico (bilirubina $> 1,5$ x LSN, ALT, AST $> 2,5$ x LSN in assenza di metastasi epatiche) sono stati esclusi dagli studi clinici, pertanto le informazioni nei pazienti con severa compromissione renale e da moderata a severa compromissione epatica sono limitate.

Figura 3. RCP paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego” di Keytruda®

L'attenzione al profilo di sicurezza è posta anche nella scheda di “Richiesta farmaco” della piattaforma web dei Registri.

Nella prima richiesta farmaco RF1 il medico prescrittore deve rispondere al quesito: “Il paziente è monitorato per reazioni avverse immunocorrelate secondo quanto previsto da RCP paragrafo 4.4?”; in caso di risposta negativa diviene impossibile proseguire nella prescrizione del farmaco.

In modo del tutto analogo, a partire dalla richiesta farmaco RF2, e in tutte le successive prescrizioni, il Registro riporta il seguente quesito: “È stata necessaria una sospensione temporanea del trattamento a causa di reazioni avverse?”. In questo caso però la risposta affermativa non impedisce la prosecuzione della prescrizione ma viene fornito il link per la scheda di segnalazione della reazione avversa al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza. Questo collegamento viene proposto anche nella scheda di “Fine Trattamento” qualora il trattamento fosse stato sospeso in seguito a tossicità inaccettabile o che abbia determinato il decesso del paziente. Il Registro, come precisato, pone la dovuta attenzione alla sicurezza di impiego dei farmaci in diverse sezioni e diventa anche strumento per la raccolta di informazioni di safety, supportando AIFA nel processo di continua valutazione del rapporto rischi/benefici.

IL FENOMENO DELL'UNDER-REPORTING PER ADR COMUNI

Il sistema RAM (Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza,⁵ a partire dal 2002; i dati sono organizzati per anno di inserimento e aggiornati con cadenza trimestrale.

Da un'analisi dei report del sistema RAM risulta che le sospette reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$) riportate nel RCP di pembrolizumab, come nausea, vomito, diarrea e astenia, in realtà risultano essere poco segnalate. Accade spesso infatti che eventi avversi di gravità da lieve a moderata, siano considerati eventi noti e di limitata importanza nella definizione del profilo di sicurezza complessivo di un farmaco e non siano oggetto di segnalazione.

LE SEGNALAZIONI TRA REGISTRO AIFA E RNF

Ad oggi non è possibile il trasferimento automatico della segnalazione dal Registro alla RNF e ciò è causa di un disallineamento tra i due sistemi per quel che riguarda le informazioni di sicurezza.

A tale proposito, con la collaborazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV – RER), sono stati analizzati i dati sulla sicurezza di alcuni farmaci oncologici sottoposti a Registro AIFA e le segnalazioni di ADR presenti in RNF dei medesimi farmaci nella Regione Emilia – Romagna (Tabella 1).

Tabella 1. Confronto dati Registri AIFA – RNF Regione Emilia – Romagna

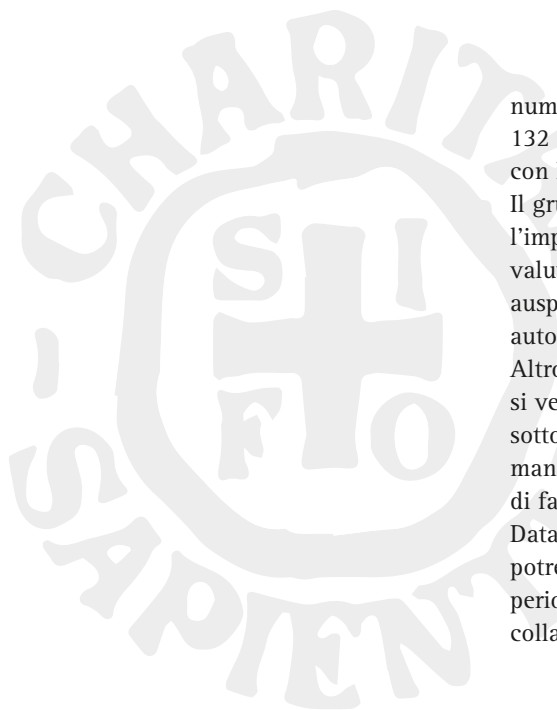
FARMACO	N° TRATTAMENTI AVVIATI RER	N° TRATTAMENTI CHIUSI RER	N° REAZIONI NOCIVE AL MEDICINALE Registro RER	ADR RER RNF	SEGNALAZIONI RER RNF	N° DECESSI Registro RER	N° DECESSI RER RNF	N° DECESSI CORRELATI AL FARMACO Registro RER	N° DECESSI PER TOSSICITÀ RNF
AVASTIN (tutte le indicazioni)	7217 (di cui 5089 per indicazione DMLE)	2174 (di cui 776 per indicazione DMLE)	41 (di cui 2 per indicazione DMLE)	170	126	35 (di cui 2 per indicazione DMLE)	3	1	0
CAPRELSA	12	3	1	12	7	0	0	0	0
CYRAMZA	116	44	1	8	5	7	1	0	0
GIOTRIF	113	42	0	28	19	6	0	0	0
INLYTA	106	65	1	10	4	4	0	0	0
KEYTRUDA	40	5	0	10	5	0	2	0	0
TAFINLAR	152	51	4	107	62	10	1	0	0
XALKORI	138	74	2	46	23	13	1	0	0
XTANDI	227	114	0	15	13	0	0	0	0
YERVOY	223	213	17	55	25	31	1	0	0
ZELBORAF	104	77	8	126	73	11	0	0	0

Si osserva un disallineamento dei dati di segnalazione tra i due database, ad esempio per il farmaco Keytruda® (Pembrolizumab) in RNF sono presenti 5 segnalazioni che complessivamente riportano 10 sospette ADR, mentre nel Registro AIFA non sono state riportate ADR. In RNF sono riportati due decessi seppur non causati da tossicità farmaco-correlata e verosimilmente dovuti a progressione di malattia, mentre nel Registro AIFA non è stato segnalato alcun decesso. Questa situazione determina una potenziale compromissione della valutazione del rapporto rischio/beneficio, che come è stato precisato è uno dei principali obiettivi dei Registri.

DISCUSSIONE E PROPOSTE

Il disallineamento dei dati di farmacovigilanza nei due database è un fattore determinante sia per le valutazioni del rapporto efficacia/sicurezza dei farmaci sottoposti a Registro AIFA, sia per le valutazioni del profilo rischio/beneficio da parte degli enti regolatori nazionali (AIFA) ed internazionali (EMA e WHO) che raccolgono le segnalazioni di ADR postmarketing nei database di segnalazione (rispettivamente RNF, EudraVigilance e Uppsala Monitoring Centre).

Ad analoghe considerazioni è giunto anche il gruppo di Nardone A. della Sezione di Farmacologia- Università degli Studi di Verona, che in un recente studio ha valutato la situazione dei registri regionali di monitoraggio “NAVIGATORE” (degli antivirali ad azione diretta per il trattamento dell’epatite C) e “biologici” (delle patologie reumatiche, gastroenterologiche e dermatologiche), ed in particolare la valutazione delle ADR inserite al loro interno e la loro connessione con la RNF.⁶ Gli autori hanno rilevato che nei registri regionali veneti era presente un maggior



numero di segnalazioni rispetto alla RNF (rispettivamente 137 e 14 ADR contro le 132 e 6 presenti in RNF), e pertanto hanno inserito nella RNF i report mancanti con l'obiettivo di migliorare l'analisi del profilo di rischio dei farmaci monitorati. Il gruppo di ricerca dell'Università degli Studi di Verona ha sottolineato l'importanza dei registri regionali come valido strumento per contribuire alla valutazione della sicurezza e del profilo rischio/beneficio dei farmaci sebbene sia auspicabile l'integrazione tramite uno strumento che consenta il trasferimento automatico di ADR nella RNF.

Altro aspetto di assoluto rilievo è il fenomeno della sotto segnalazione che si verifica spesso per ADR molto comuni o non gravi: oltre a portare ad una sottostima della frequenza delle ADR, questo tipo di eventi può determinare la mancanza di aderenza alla terapia e nei Registri ciò comporta il concreto rischio di falsare la valutazione del rapporto efficacia/sicurezza.

Data l'esigenza di poter disporre a vari livelli di dati di sicurezza uniformi, si potrebbero coinvolgere i Centri Regionali di Farmacovigilanza per valutare periodicamente il disallineamento dei dati tra le piattaforme avvalendosi della collaborazione Aziende Sanitarie e dei sanitari (medici e farmacisti).

BIBLIOGRAFIA

1. Murri G. Registri di Monitoraggio AIFA. Firenze 31 maggio 2017; http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/2017-03-31_Firenze_31-marzo-2017_Murri.pdf
2. Registro Monitoraggio AIFA di Keytruda®;
3. Risk Management Plan di Keytruda®;
4. Riassunto Caratteristiche di Keytruda®;
5. Sistema RAM. AIFA https://bi.aifa.gov.it/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsViewer_guest.jsp?reportName=FVG_Intro_report&reportPath=/Shared+Data/BI+FARMACOVIGILANZA/Public/Report/&appSwitcherDisabled=true accesso al 19 gennaio 2018.
6. Nardone A, Leone R, Arzenton E. Registri di monitoraggio regionali nella valutazione delle reazioni avverse da farmaco. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2017;9(4):37-44.