



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

REGISTRI DI MONITORAGGIO REGIONALI NELLA VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACO

Regional Monitoring Registries for evaluation of Adverse Drug Reactions

Alessandra Nardone, Roberto Leone, Elena Arzenton

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona, Verona

Keywords

Regional monitoring registries
Adverse Drug Reaction
AIFA registries
VigiSegn

Abstract

Background The Italian monitoring registries represent advanced tools to control the appropriateness of prescriptions and use, the safety profile, and the effectiveness of certain drugs. However, at regional level it is not possible to analyse these data even though they should be available to evaluate appropriateness and monitor expenditure. Thus, in this context, Veneto has activated its own registries: a monitoring registry of biological drugs and a database, called NAVIGATORE, for the new direct-acting antivirals (DAAs), for the treatment of hepatitis C.

Objective Evaluating the Adverse Drug Reactions (ADRs) found in registries, and recording them into the National Pharmacovigilance Network (NPN) it was possible to understand registries situation. Once identified the reports type, an analysis was carried out through VigiSegn with the purpose of integrating the missing ones as new information in the NPN.

Results This project enables to detect 14 ADRs in biological registry, and put 6 of them in the NPN; finding 137 reports in NAVIGATORE database, and record 132 of them in the NPN.

Conclusion Although in a different manner, both regional registries can be considered as a valid regulatory instrument that could contribute to assess safety and benefit/risk profile of drugs. From an evolutionary perspective, a considerable effort would be integrated regional registries with a section that allows that allows automatically transferring ADRs to the NPN, in order to preserve precious information.

Introduzione

Registri Italiani di monitoraggio

I registri di monitoraggio italiani sono stati introdotti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2005 per migliorare l'accesso alle terapie innovative, garantirne la sostenibilità e collezionare dati epidemiologici. I registri vengono utilizzati specialmente per monitorare la prescrizione dei cosiddetti farmaci innovativi, dove per "innovativo" si definisce qualsiasi nuova formulazione proposta.

L'*International Society of Drug Bulletins*, nutrendo un crescente interesse per l'argomento innovazione terapeutica, nel 2001 propose la seguente definizione: 'Una nuova sostanza o un nuovo uso di un farmaco esistente rappresenta un vero progresso solo quando i pazienti traggono un beneficio supplementare rispetto ai trattamenti precedenti. L'avanzamento terapeutico può essere fornito in tre modi: maggiore efficacia, minori effetti avversi o maggiore praticità per i pazienti' [1].

Corrispondenza: Alessandra Nardone. Email: nardonealessandra40@gmail.com

I registri rappresentano anche uno strumento avanzato per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva e l'uso, il profilo di sicurezza e l'efficacia effettiva del farmaco [2]. Permettono di utilizzare in maniera migliore il farmaco nella pratica clinica, di collezionare dati epidemiologici, di tracciare l'eleggibilità dei pazienti e di seguire l'andamento del trattamento [3, 4]. Un altro importante scopo dei registri è il controllo della spesa farmaceutica poiché il costo dei farmaci innovativi è molto alto ed ha un impatto rilevante sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Dal 2012 i registri sono disponibili via web per permettere una procedura di rimborso attivo chiamata *Managed Entry Agreements* (MEA) (Law n. 135/2012) [5].

Il MEA è basato su diversi modelli, che condizionano il rimborso:

- *Cost Sharing* (CS) - prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- *Risk Sharing* (RS) - lo sconto è applicato solo ai "non-responders";
- *Payment by Result* (PbR) - estende le modalità del RS, prevedendo un rimborso totale da parte dell'Azienda farmaceutica su tutti i "non responders" (100% su tutti i fallimenti terapeutici);
- *Success fee* (SF) - si basa sul concetto del PbR ma al contrario, in quanto prevede un rimborso totale da parte dell'Azienda Ospedaliera su tutti i "responder" (100% su tutti i successi terapeutici) all'Azienda farmaceutica [6].

I registri sono anche un importante strumento per collezionare nuove informazioni sul profilo di rischio dei farmaci durante la sorveglianza post-marketing, su una coorte di pazienti ampia ed eterogenea, molto utile per investigare l'appropriatezza, l'efficacia e la sicurezza, incluse le reazioni avverse da farmaci (ADR), dei farmaci monitorati [7]. La definizione più esaustiva di registro è probabilmente quella suggerita dall'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ): "Un registro pazienti è un sistema organizzato che usa i metodi degli studi osservazionali per collezionare dati omogenei (clinici e non) per valutare esiti specifici di una popolazione definita da una patologia particolare, da una condizione, o esposizione, e che serve a più scopi scientifici, clinici e politici" [8].

In Italia l'AIFA ha istituito per primo il registro sui farmaci oncologici, per poi espandere l'esperienza ad altre aree come la reumatologia, la dermatologia, i farmaci orfani, la cardiologia, l'oftalmologia ed altri [9].

Registri regionali di monitoraggio

Nel 2013 il sistema dei registri di monitoraggio dell'AIFA ha subito una fase di implementazione del Sistema informatico, con lo scopo di migliorare l'efficienza della raccolta dei dati. L'implementazione ha visto il coinvolgimento delle regioni. Tuttavia, sebbene le regioni siano state attivamente responsabili della scelta dei centri prescrittori, dell'attivazione dei registri e dell'autorizzazione degli utenti (clinici, medici e farmacisti), non possono accedere a tutte le informazioni dei registri, se non opportunamente anonimizzate.

Poiché solo AIFA ha l'accesso completo alle informazioni dei registri e le regioni sono stranamente escluse, non è possibile condurre operazioni di *record linkage* con altri tipi di database. Così, per ridurre la mancanza di dati, alcune regioni come il Veneto, hanno creato i propri registri di monitoraggio per alcuni farmaci in modo da ottenerne il profilo di rischio.

Se i registri regionali di monitoraggio potessero essere integrati con quelli AIFA, si potrebbero avere dei quadri individuali relativi ai pazienti molto completi. Ovviamente, migliorando la comunicazione tra le regioni ed AIFA si potrebbero mettere in atto procedure che permettano alle regioni di ottenere dei dati, secondo la legge sulla privacy [10].

La cosa migliore sarebbe poter creare un registro unico gestito da AIFA, che possa assicurare alle regioni la possibilità di estrapolare dati, migliorare la conoscenza relativa ai farmaci e dare feedback sia ad i clinici che ai prescrittori [11].

Lo scopo di questo studio è stata la valutazione della situazione dei registri regionali di monitoraggio, ed in particolare la valutazione delle ADR e la loro connessione con la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Materiali

Registri

I registri di monitoraggio AIFA sono uno strumento che include la possibilità di avere informazioni sull'indicazione d'uso, dose e durata di terapia, ragioni per la sospensione della terapia, ed altre informazioni clinicamente rilevanti che riguardano i pazienti. Solo alcuni medici autorizzati possono prescrivere i farmaci contenuti nei registri di monitoraggio, e possono prescriberli ai pazienti eleggibili secondo criteri stabiliti da AIFA. In aggiunta, i registri includono anche informazioni riguardanti l'insorgenza delle ADR. Queste informazioni non sono trasferite automaticamente all'RNF quindi i medici vengono incoraggiati a compilare il form ADR della RNF e mandarlo ai responsabili locali di farmacovigilanza [12]. Vista l'importanza delle informazioni ricavabili dai registri e la non accessibilità da parte delle regioni, il Veneto ha deciso di attivarne dei suoi per i farmaci biologici ed ha costituito un database per i nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'epatite C.

Registri biologici

La regione Veneto ha creato i registri biologici per monitorare l'epidemiologia e la farmacoterapia delle patologie reumatiche, dermatologiche e gastroenterologiche identificando degli specialisti di reparto autorizzati alla prescrizione dei suddetti farmaci (Decreto 641/2013 of 7 maggio 2013). Poiché questi farmaci sono contenuti anche nei registri AIFA per alcune indicazioni terapeutiche, i medici oltre a dover compilare il registro AIFA per prescrivere questi farmaci, devono anche aggiungere i dati anagrafici dei pazienti al registro regionale di monitoraggio dei farmaci biologici.

I farmaci biologici utilizzati per un'indicazione terapeutica non contenuta nei registri AIFA vengono invece prescritti attraverso la compilazione del registro regionale. Quindi, il registro regionale dei farmaci biologici contiene i dati anagrafici di tutti i pazienti trattati con questo tipo di farmaci, ma informazioni dettagliate solo per quei pazienti che usano i farmaci biologici per indicazioni diverse da quelle del registro AIFA.

Il registro permette di:

- Creare un database.
- Ottenere il piano terapeutico per i farmaci biologici.
- Monitorare l'andamento dei trattamenti attraverso il cambiamento dei parametri clinici.
- Registrare le ADR.
- Monitorare la spesa [13].

I registri biologici, di ogni area terapeutica, consistono in sezioni differenti:

- **Registrazione:** informazioni anagrafiche, patologia, reparto ed anno di insorgenza della malattia. Ogni paziente viene riconosciuto attraverso l'assegnazione di un codice univoco.
- **Prima valutazione:** esami di laboratorio, esami strumentali, risultati di esami clinici, eleggibilità del paziente, terapie precedenti e prescrizione di farmaci concomitanti.
- **Dispensazione:** nome della specialità, autorizzazione al commercio, dosaggio, data di dispensazione dalla farmacia.
- **Rivalutazione:** esami di laboratorio, esami strumentali, risultati di esami clinici, *switch* ad un altro farmaco biologico contenuto nel registro, nuova prescrizione e ragioni del cambiamento della terapia.
- **ADR:** ADR verificatesi durante il trattamento. Sono report costituiti ad hoc che includono informazioni sulla data di insorgenza, descrizione della reazione, gravità e relativi criteri, esito, esami di laboratorio, farmaco sospetto, dosaggio, numero di lotto, via di somministrazione, dechallenge e rechallenge, durata del trattamento, farmaci concomitanti, informazione del segnalatore.
- **Fine del trattamento:** data della sospensione o della fine del trattamento e relative cause.

NAVIGATORE

NAVIGATORE (**N**uovi **A**nti**V**irali per epatite **C** **G**estione **A**ttraverso un **R**egistro degli **E**siti) è il database creato per il monitoraggio dei DAA. Il Decreto n. 222 del 4 agosto 2015 [14] identifica i centri Hub e gli Spoke. I primi sono responsabili della prescrizione, distribuzione e monitoraggio dei trattamenti con i DAA, gli ultimi sono centri autorizza-

ti alla prescrizione dei trattamenti con Peg-interferone e ribavirina, ma sono obbligati ad interagire con gli Hub per riportare l'eleggibilità dei pazienti al trattamento con i DAA. Tutti i centri sono stati invitati a registrare nel database NAVIGATORE sia le caratteristiche, che l'eleggibilità dei pazienti secondo i criteri AIFA [15]. Data la recente immissione in commercio di questi farmaci, gli stessi sono monitorati attraverso i registri AIFA. Perciò i clinici devono compilare entrambe i registri sia per prescrivere i DAA che per seguire i pazienti in trattamento.

NAVIGATORE permette di:

- Supportare i clinici, identificati dal the Decreto regionale no. 224 del 30 dicembre 2014, alla prescrizione di questi nuovi farmaci.
- Facilitare e velocizzare la diffusione di informazioni legate all'utilizzo di questa nuova classe di farmaci.
- Fornire uno strumento ai clinici per evitare interazioni con terapie concomitanti.
- Dare indicazioni sul monitoraggio e la valutazione dei risultati legati agli schemi terapeutici applicati.
- Monitorare in tempo reale ed a vari livelli la quantità, la spesa ed i risultati dei trattamenti.

Costituire un database epidemiologico per i risultati a lungo termine in veneto [15]. Il database NAVIGATORE è diviso in diverse sezioni:

- Scheda: contiene i dati essenziali dei pazienti, per esempio iniziali, sesso, età, genotipo, reparto, tipologia di trattamento precedente, comorbidità, criteri di eleggibilità 1-6 AIFA [15], sospensione o inizio del trattamento.
- Stato: contiene il peso del paziente, virologia, fibrosi ed evidenze biochimiche, stadio della patologia epatica e trattamenti concomitanti.
- Trattamento: basato sui criteri di eleggibilità AIFA. Dipende dalla politica di prescrizione dello schema terapeutico secondo i criteri AIFA e AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato).
- Controllo dopo 4 settimane: cambiamenti del dosaggio e relative motivazioni, valutazioni strumentali (FibroScan) esami di laboratorio, conta dell'HCV RNA, obbligatorio per il proseguimento nella compilazione del registro. Rivalutazione del trattamento in base alla carica virale, ADR, dechallenge, modifica del protocollo o del dosaggio.
- Controllo a 8 e 12 settimane: vanno compilati gli stessi campi del paragrafo precedente.
- EOT (*End Of Therapy - check*): esami di laboratorio e strumentali (FibroScan), valutazione della tollerabilità del trattamento.
- 12 settimane dopo EOT: esami di laboratorio e strumentali dopo 12 settimane dopo la fine del trattamento, risultati e follow-up. Lo stesso viene applicato a 24 settimane dalla fine del trattamento, ed ogni anno per o successivi 5 anni dalla fine del trattamento.

Metodi

Poiché uno degli obiettivi dello studio era di valutare il potenziale dei registri come strumento di sicurezza, il numero totale di ADR all'interno dei registri regionali è stato comparato con i report della RNF relativi alla regione Veneto. I report dei registri veneti mancanti nella RNF sono stati inseriti in RNF per evitare lacune e migliorare l'analisi del profilo di rischio dei farmaci monitorati.

Registri biologici

Nell'analisi è stato preso in considerazione il periodo compreso tra il primo settembre 2014 ed il 30 settembre 2016. Dopo aver scaricato i dati del database dei registri dei farmaci biologici veneto, sono stati valutati tutti i record riguardanti l'area reumatologica, gastroenterologica e dermatologica e sono state considerate tutte le ADR presenti all'interno dei registri. L'analisi dei report in RNF, invece, è stata condotta attraverso l'applicazione data *warehousing* VigiSegn, che ha permesso di verificare se i report erano stati inseriti in rete dai clinici [16].

Dopo questa analisi i report sono stati classificati arbitrariamente in:

- Report provenienti dai centri autorizzati con **Double Entry** (RDE): report trovati sia in RNF che nel registro dei biologici.

- Report provenienti dai centri autorizzati con **Single Entry** (RSE): presenti solo in RNF, ma non riportati nell'apposita sezione dei ADR dei registri dei biologici.
- Report provenienti da altre figure sanitarie (OTHER), non facenti parte dei centri autorizzati: report trovati in RNF provenienti da medici di medicina generale o farmacisti (ospedalieri o territoriali)

Infine le ADR presenti solo nei registri regionali sono state riportate in RNF.

Grazie alla facilità di accesso ai registri ed alla possibilità di scaricare l'intero database, è stato possibile recuperare tutte le informazioni per completare il form ADR: informazioni dei pazienti, data di insorgenza, descrizione, gravità ed esito della reazione avversa, farmaco biologico sospetto, follow-up.

NAVIGATORE

Dal database NAVIGATORE è stato possibile analizzare solo un file, appositamente estrapolato, per il mese di luglio 2016. Il file mostrava: codice univoco paziente, età, sesso, centro prescrittore, trattamenti concomitanti, schema terapeutico e relativa durata, data di inizio terapia con i vari punti di controllo ogni 4 settimane, valutazione della tollerabilità alla fine del trattamento. Durante le visite di controllo dei pazienti, ogni 28 giorni, venivano registrati gli eventi avversi, insorti durante la terapia.

Attraverso VigiSegn sono state identificate le ADR nel registro, che erano già state riportate in RNF. Quindi, è stato deciso di inserire le mancanti in RNF.

Quello che si può dire sulla qualità dell'informazione è che erano sufficienti per riempire i campi obbligatori del modulo di segnalazione. Ma è stato deciso di adottare alcune regole per far fronte ad alcuni problemi. Ad esempio, è stato necessario chiedere il nome del ribavirina, quasi sempre presente tra i farmaci sospetti; la gravità dell'ADR, quando non espressamente indicata dai medici, è stata arbitrariamente attribuita sulla base dell'elenco IME (*Important Medical Event*). Infine, l'inizio dell'ADR è stato attribuito considerando la data di inizio terapia.

Risultati

I registri hanno rivelato una situazione importante dal punto di vista della farmacovigilanza.

Registri biologici

Nel periodo di studio sono state rilevate 14 ADR nei registri dei biologici.

- Dieci ADR su 4788 (pazienti) nell'area reumatologica; 5 già presenti in RNF e 5 (1 grave, 4 non gravi) aggiunte grazie a questo progetto.
- Nessuna ADR nell'area dermatologica, che include 939 pazienti.
- Quattro ADR su 1272 (pazienti) nell'area gastroenterologica. Una già presente in RNF, mentre 3 (tutte non gravi) inserite in rete grazie a questo progetto.

In RNF, grazie a VigiSegn, sono stati ritrovati 2514 report, di cui il 34,6% grave. Questi report erano relativi a ciascun farmaco presente nel registro regionale, per le tre aree terapeutiche nel periodo in esame. 150 report (16,7% grave), appartenevano alla regione veneto (**Tabella 1**).

Tabella 1 Numero di ADR in RNF tra settembre 2014 e settembre 2016.

FARMACI	REPORT ITALIANI		REPORT DEL VENETO	
	Numero di Report	Percentuale Report gravi	Numero di Report	Percentuale Report gravi
ABATACEPT	319	29,46	15	13,30
ADALIMUMAB	483	33,95	19	10,52
ANAKINRA	17	17,64	0	0
CERTOLIZUMAB PEGOL	75	40	6	50
ETANERCEPT	447	34,22	17	23,52
GOLIMUMAB	136	31,61	8	0
INFLIXIMAB	651	37,48	60	15
RITUXIMAB	75	41,33	9	11,11
TOCILIZUMAB	246	34,95	12	25
USTEKINUMAB	60	36,66	3	33,33
SECUKINUMAB	2	0	0	0
VEDOLIZUMAB	3	33,33	1	0
TOTAL	2514	34,64	150	16,66

Solo 5 (3%) delle 150 erano presenti anche nei registri regionali; noi le abbiamo classificate come “RDE”. I report classificati come “RSE” erano 100; mentre 45 sono stati classificati come “OTHER” (Tabella 2).

Tabella 2 Numero di REPORT in RNF divisi per farmaco, secondo la classificazione arbitraria, del Veneto.

FARMACI	RDE	RSE	OTHER
	Report provenienti dai centri autorizzati con Double Entry	Report provenienti dai centri autorizzati con Single Entry	Report provenienti da altre figure sanitarie
ABATACEPT	1	4	10
ADALIMUMAB	0	10	9
ANAKINRA	0	0	0
CERTOLIZUMAB PEGOL	0	2	4
ETANERCEPT	1	9	7
GOLIMUMAB	2	1	5
INFLIXIMAB	1	57	2
RITUXIMAB	0	4	5
TOCILIZUMAB	0	9	3
USTEKINUMAB	0	3	0
SECUKINUMAB	0	0	0
VEDOLIZUMAB	0	1	0
TOTAL	5	100	45

NAVIGATORE

Come il registro AIFA mostra, nel giugno 2016, il numero di pazienti trattati con i DAA era 50282 [16]. Circa 3000 di questi pazienti erano trattati in Veneto e registrati anche nel database NAVIGATORE. Dal database abbiamo analizzato solo un file relativo al mese di luglio 2016, in cui ci erano riportati 203 pazienti. Sono stati estratti 136 sospette ADR, e solo 9 erano già stati registrati in RNF. Le restanti 128 sono state inserite in RNF con questa analisi. Nel periodo compreso tra gennaio 2015 (inizio del database regionale) e giugno 2016 (ultimo mese precedente estrazione di file di dati analizzati) sono stati trovati 1688 report in RNF relativi a tutti i DAA, di cui 53 dal veneto.

Discussione

I registri di monitoraggio sono una caratteristica rilevante del sistema di controllo dei farmaci in Italia, introdotti dall’AIFA nel 2005 al fine di monitorare sia la prescrizione e l’uso di farmaci innovativi a livello nazionale, sia il controllo del bilancio farmaceutico [17]. Potrebbero avere un impatto importante nel monitorare la sicurezza dei farmaci e potenzialmente ridurre l’uso inappropriato. Poiché sovraccaricano la quantità di lavoro dei prescrittori autorizzati, sono spesso considerati come un ulteriore dovere burocratico, senza alcuna relazione con la pratica clinica o con i benefici per i pazienti. L’Italia è tra i pionieri nello sviluppo di regimi di accesso a medicinali innovativi e a livello europeo l’interesse per tali strumenti è in aumento [18]. Poiché le regioni non sono autorizzate ad accedere ai registri AIFA e ad elaborare i loro dati, purtroppo la trasparenza e la conoscenza globale sono carenti, per cui i registri regionali diventano essenziali per la raccolta di informazioni sulle spese e sull’utilizzo connesso a tali farmaci innovativi. Innanzitutto, questo studio è stato condotto per cercare di valutare la situazione dei registri regionali, e per la prima volta è stato possibile esplorare le ADR dei registri regionali. I dati analizzati da entrambi i registri fanno emergere l’annosa questione della sotto segnalazione. Tuttavia, ci sono giustificazioni valide. A causa del fatto che, per la maggior parte delle volte, sia il registro biologici che NAVIGATORE richiedono la registrazione dei dati dei pazienti doppio, i medici non sono invogliati a compilare un ulteriore modulo per le ADR.

Registri biologici

Proprio nel registro regionale biologici, l’elevato numero di rapporti “RSE” potrebbe implicare una mancanza di attenzione da parte dei medici per completare la sezione appropriata del modulo ADR, ma in realtà questo avviene perché i medici preferiscono compilare direttamente il modulo ADR di AIFA. Ciò accade perché nel registro regionale i pazienti vengono trattati con farmaci monitorati diversamente. Se il farmaco

non è incluso nel registro AIFA, i dati del paziente verranno registrati solo nel registro biologico regionale, mentre, se il farmaco è anche nel registro AIFA, per una specifica indicazione terapeutica, la procedura sarà diversa. Infatti, in questo caso i medici dovrebbero registrare la scheda anagrafica dei pazienti nel registro regionale, ma non possono procedere a completare ulteriori sezioni. In conclusione, questi pazienti saranno seguiti e monitorati attraverso il registro AIFA. Di conseguenza, i report "RSE" possono influenzare sia i pazienti presenti solo nel registro regionale che i pazienti seguiti dal registro AIFA. Di conseguenza, il numero di rapporti ADR nel registro biologico regionale mostra l'utilizzo ridotto di tale sistema come strumento di sicurezza. La maggior parte delle segnalazioni relative a farmaci biologici, incluse nel registro, AIFA o regionale, erano presenti in RNF e contribuiscono all'analisi dei segnali per quella classe di farmaci.

NAVIGATORE

Per quanto riguarda NAVIGATORE, che controlla tutti i nuovi DAA, va ricordato che questi farmaci sono inclusi anche nel registro AIFA. Pertanto, i medici sono obbligati a compilare il registro AIFA per prescrivere farmaci, ma devono anche completare NAVIGATORE, come da decreto regionale. Ciò implica una perdita di tempo significativa per i medici, che si aggiunge alla doppia compilazione del form ADR sia sul database che sulla RNF. In ogni caso, il database rappresenta uno strumento in cui sono mostrate le ADR, la maggior parte delle quali non sono registrate in RNF; quindi potrebbe essere considerata una valida fonte di informazioni sia per gli aspetti epidemiologici della sicurezza che per la valutazione delle ADR. Inoltre, NAVIGATORE offre la possibilità di avere maggiori informazioni rispetto al registro AIFA, in particolare considerando il follow-up dei pazienti ai vari controlli e alla fine della terapia. Tuttavia, per i medici che devono già compilare il registro AIFA, la compilazione accurata di NAVIGATORE diventa un lavoro oneroso, talvolta trascurato. Per questo motivo, è stata inviata alle varie unità operative una notifica regionale che ha invitato a compilare il più accuratamente possibile il database.

Prospettive future

In sintesi, i registri hanno dimostrato di essere uno strumento importante per migliorare l'uso corretto dei farmaci, con un impatto positivo sulla salute dei pazienti. I registri biologici regionali, e il database NAVIGATORE, condividono come obiettivi comuni: creare un database con un valore epidemiologico e rappresentare un sostegno essenziale alla programmazione regionale, in particolare in termini di spese sanitarie. Entrambi prevedono e consentono la raccolta di sospette ADR, garantendo la possibilità di utilizzarle come dispositivo di sicurezza. Comunque, questo non è strettamente applicabile a entrambi i sistemi di monitoraggio. Da un lato, il progetto NAVIGATORE rappresenta un buon sistema di raccolta per i report, in quanto per i DAA è molto più numeroso in questo database rispetto a quelli inclusi nell'RNF. NAVIGATORE può essere considerato un eccellente sistema per l'analisi delle ADR. D'altra parte, il registro biologico regionale è gestito in modo diverso in quanto controlla i farmaci che non sono inclusi nel registro AIFA e quei farmaci nel registro AIFA utilizzati per un'altra indicazione terapeutica. Di conseguenza, dal momento che il numero di ADR è inferiore nel registro regionale rispetto alla RNF, il registro biologico non presenta una grande utilità come dispositivo di sicurezza.

Da una prospettiva evolutiva, un notevole sforzo sarebbe integrare registri regionali con una sezione che consente di trasferire automaticamente le ADR direttamente alla RNF, al fine di preservare preziose informazioni e di razionalizzare una serie di procedure ripetitive.

In conclusione, fornirà maggiori informazioni sui farmaci, contribuirà a migliorare l'analisi dei segnali e ad effettuare una corretta valutazione del profilo rischio/beneficio.

Bibliografia

- [1] International Society of Drugs Bulletins. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines ISDB Meeting. Paris: 2001. Disponibile su <http://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/ISDBTherapAdvanceEN.pdf>. Ultimo accesso il 01-02-2017.
- [2] AIFA Disponibile su <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>. Ultimo accesso il 01-02-2017.

-
- [3] Siviero PD. Managed-entry agreements as a way of enabling patient access to innovation. *Ejop*. 2012; 6(3–4):30–31.
- [4] Traversa G, Saggiocca L, Magrini N, et al. A perspective for the role of drug registries in the post-marketing surveillance. *Recenti Prog Med*. 2013; 104: 280-287.
- [5] Klomp M, Frønsdal KB, Facey K. HTA i policy forum. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care*. 2011; 27(1): 77-83.
- [6] Garrison LP, Towse A, Briggs A, et al. Performance-based risk-sharing arrangements - Good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Health*. 2013; 16: 703-719.
- [7] Traversa G, Saggiocca L, Magrini N, Venegoni M. A perspective for the role of drug registries in the post-marketing surveillance. *Recenti Prog Med*. 2013; 104(6): 280-7.
- [8] Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Settembre 2010.
- [9] Montilla S, Xoxi E, Russo P, et al. Monitoring registries at Italian medicines agency: fostering access, guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015; 31(4): 210-213.
- [10] Traversa G. Auspicando un'intesa AIFA-Regioni per i dati dei registri AIFA. *R&P* 2015; 31: 162-163.
- [11] Pharmastar- Il giornale on-line sui farmaci Disponibile su <http://www.pharmastar.it/index.html?pgnav=12&id=3521>. Ultimo accesso il 01-02-2017.
- [12] Magro L, Arzenton E, Moretti U, Sottosanti L, Potenza S, Leone R. Italian monitoring registries: a tool for a safer use of innovative drugs? Data from the national pharmacovigilance system. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(sup2):69-75.
- [13] Regione del Veneto- Registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio regionale Disponibile su http://registriveneto.cineca.org/registri_monitoraggio.htm. Ultimo accesso il 01-02-2017.
- [14] Veneto Decree n. 222 del 4 agosto 2015 – Linee di utilizzo regionali per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'Epatite C cronica. [Cited 2017 Feb 01] Disponibile su http://www.ulss16.padova.it/all/Linee_indirizzo_HCV.pdf. Ultimo accesso il 01-02-2017.
- [15] AIFA Disponibile su <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-epatite-c>. Ultimo accesso il 01-02-2017.
- [16] PROGETTO "NAVIGATORE" Disponibile su <http://quovadis-ass.it/page10/>
- [17] VigiSegn, Analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza Available from <https://vigisegn.vigifarmaco.it/pentaho/Home>. Ultimo accesso il 01-02-2017.
- [18] Palozzo AC. New drugs-how much are they worth? The Italian registries: a model to evaluate appropriateness and effectiveness. *Eur J Hosp Pharm*. 2012; 19:398–403.