



Piano di allineamento delle segnalazioni di reazioni avverse da nexavar fra il registro di monitoraggio intensivo oncologico e la rete nazionale di farmacovigilanza

Marco Carvutto, Stefano Bonato

Bayer HealthCare - Milano

PAROLE CHIAVE

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)
Registro oncologico dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (RFM)
Sorafenib

Abstract

Objective The aim of the present study was to focus on safety data misalignment between Italian Oncology Drug Monitoring Register (Registro Oncologico dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio) and National Pharmacovigilance Network (Rete Nazionale di Farmacovigilanza - RNF). Furthermore, another objective of present work was to analyze the various corrective plans carried out by Italian Health Authority (AIFA) to solve that problem.

Methods The following company tools have been taken into account: Bayer Pharmacovigilance Databases and Data Tracking and Italian Oncology Drug Monitoring Register and National Pharmacovigilance Network Database, both available on-line as specific national Health Authority websites.

Results Six hundred eighty-five (685) cases from Italian Oncology Drug Monitoring Register were processed by local (Italian) Pharmacovigilance Unit from February to October 2012 to update AIFA Italian Pharmacovigilance Network.

Conclusion The work we carried out was needed to avoid an important data safety loss, considered essential to assess risk-benefit of sorafenib and to improve national pharmacovigilance data reporting systems.

Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

I registri di monitoraggio intensivo (**RFM**) rappresentano un valido strumento di raccolta d'informazioni relative a particolari tipi di trattamenti farmacologici. Tali strumenti, istituiti con il decreto del 21 novembre 2003, costituiscono una condizione di "sorveglianza speciale" a cui vengono sottoposti alcune categorie di medicinali (**Tabella 1**) fra cui:

- i farmaci di nuova immissione in commercio,
- i farmaci per cui è stata approvata una modifica delle condizioni di impiego,
- i vaccini,
- i farmaci oncologici.

I registri di monitoraggio rappresentano una risorsa condivisa tra i diversi medici specialisti, i farmacisti, le aziende farmaceutiche e l'autorità regolatoria con l'obiettivo primario di garantire l'appropriatezza prescrittiva, ossia l'adeguatezza delle misure messe in pratica per trattare una patologia considerando tutti gli aspetti che riguar-

Tabella 1 Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo.

Farmaci antineoplastici		
AFINITOR (everolimus)	MOZOBIL (plerixafor)	HERCEPTIN (trastuzumab)
JEVTANA (cabazitaxel)	TYVERB (lapatinib)	SUTENT (sunitinib)
TASIGNA (nilotinib)	ARZERRA (ofatumumab)	VOTRIENT (pazopamid)
ALIMTA (pemetrexed)	NEXAVAR (sorafenib)	IRESSA (gefitinib)
MABTHERA (rituximab)	VECTIBIX (panitumumab)	SPRYCEL (dasatinib)
ATRIANCE (nelarabin)	ERBITUX (cetuximab)	YONDELIS (trabectedin)
MEPACT (mifamurtide)	REVLIMID (lenalidomide)	JAVLOR (vinflunine)
TORISEL (temsirolimus)	VELCADE (bortezomib)	TARCEVA (erlotinib)
AVASTIN (bevacizumab)	HALAVEN (eribulin)	ZEVALIN (ibrutinomab)
VIDAZA (azacitidine)	REMOVAB (catumaxomab)	THALIDOMIDE CELGENE (talidomide)
Farmaci orfani		
Farmaci per psoriasi		
Farmaci antidiabetici e cardiovascolari		
Farmaci oftalmici		
Farmaci antireumatici		
Farmaci dermatologici		
Farmaci per malattie respiratorie		
Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi		
Farmaci neurologici		

dano sicuramente la salute del cittadino ma anche un corretto impiego delle risorse finanziarie messe in campo.

La tutela della congruità fra la prescrizione e la reale necessità terapeutica consente dunque, da una lato, il monitoraggio informatizzato in tempo reale del consumo dei nuovi farmaci sull'intero territorio nazionale e, dall'altro, un'analisi approfondita sull'intero iter del processo di approvvigionamento, di dispensazione e di rimborso del farmaco stesso:

- **Dispensazione:** ogni richiesta del clinico che va a buon fine è notificata tramite un messaggio di posta elettronica alla farmacia ospedaliera che la utilizza come guida al recupero della prescrizione; in alternativa si può identificare la prescrizione con una "navigazione guidata" nell'applicativo. Alla fornitura del farmaco al paziente, il farmacista completa i dati di dispensazione indicando la specialità, la data e l'effettiva quantità erogata.
- **Rivalutazione dei trattamenti:** ad intervalli stabiliti per ciascuna specialità medicinale, al clinico è richiesta una rivalutazione più completa e critica dello stato di salute del paziente, prima di consentire il completamento della prescrizione.
- **Chiusura del trattamento:** al termine delle terapie previste, il clinico deve indicare l'eventuale motivazione dell'interruzione del trattamento e, ove presente un esito (ad esempio nei casi di progressione di malattia o di decesso), il tipo di valutazione clinico-strumentale eseguita.
- **Attivazione dei meccanismi di rimborso:** per alcuni farmaci sottoposti al registro, AIFA ha stipulato con l'industria farmaceutica degli accordi di condivisione del rischio in caso di fallimento di un trattamento:
 - **payment by results:** rimborso totale per i pazienti *non responders* al trattamento sulla base delle schede di valutazione dello stato di progressione della malattia stessa;
 - **cost sharing:** rimborso parziale dei primi cicli di terapia per i pazienti risultati eleggibili;
 - **risk sharing:** rimborso parziale di alcuni cicli di terapia per i pazienti *non responders* alla prima rivalutazione.

Il monitoraggio in modo continuo e informatizzato dei farmaci innovativi immessi in commercio permette anche di valutare correttamente il profilo di sicurezza della sostanza medicinale in esame superando quelli che sono i limiti della sperimentazione pre-registrativa, quali il numero limitato dei pazienti in studio, la loro modalità di reclutamento o il periodo limitato di trattamento.

Infatti, le aziende farmaceutiche che ottengono una registrazione accelerata di un nuovo farmaco hanno la necessità di confermare i risultati ottenuti durante la fase pre-registrativa monitorando strettamente, sia a medio che a lungo termine, tutti quegli

aspetti che potrebbero non essere stati sufficientemente evidenziati durante gli studi registrativi.

Nell'ambito delle funzioni di controllo dei costi terapeutici e dell'appropriatezza prescrittiva, i registri di monitoraggio mettono a disposizione dei medici prescrittori un modulo per la compilazione delle sospette reazioni avverse consentendo dunque un'attenta valutazione, mediante sorveglianza continua, anche del profilo di sicurezza di un farmaco.

Questa fondamentale funzione di Farmacovigilanza si realizza attraverso un processo di comunicazione continua fra:

Medico → Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza → Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) → AIFA → Agenzia Europea dei Medicinali ed Organizzazione Mondiale della Sanità → Industria Farmaceutica.

Meccanismo di funzionamento dei registri di monitoraggio

Il meccanismo di funzionamento del Registro consiste in un sistema, totalmente *web-based*, che consente al medico oncologo ospedaliero di formulare una richiesta elettronica per una precisa dose di medicinale, per un paziente la cui diagnosi corrisponde ai parametri dell'indicazione terapeutica del farmaco, come risulta dai termini dell'AIC. Tale richiesta elettronica, valevole per una singola somministrazione, viene inviata in modo automatico al farmacista ospedaliero, il quale procederà a "chiudere" la scheda permettendo la dispensazione formale, e pratica, del farmaco richiesto. Ad ogni richiesta di ulteriore dispensazione il sistema propone la compilazione di alcuni moduli relativi alla tossicità dei farmaci nei cicli precedenti, eventuali reazioni allergiche, oppure informazioni supplementari pertinenti al farmaco selezionato.

Oltre a questo tipo di attività il sistema - così come concepito in origine - permetteva di raccogliere le varie *Adverse Drug Reactions* (ADR) insorte durante i trattamenti con i farmaci iscritti nel Registro di monitoraggio mediante la compilazione di un modulo da parte del medico segnalatore che veniva inviato via fax al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza il quale provvedeva ad inserire queste informazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in modo che fossero disponibili a tutte le parti abilitate alla consultazione della stessa (aziende farmaceutiche ed autorità sanitarie regionali e centrali comprese) (**Figura 1**).

La problematica: il disallineamento fra le informazioni contenute nei registri di monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Da una serie di indagini svolte dagli uffici AIFA competenti, anche attraverso le ispezioni e le attività promosse da Farindustria, è risultato che una parte delle segnalazioni di ADR inserite tramite registro (in particolare per quelli oncologico e neurologico) non è confluita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, non completando, così, l'iter procedurale previsto dalla norme vigenti.

Figura 1
Principali vie di comunicazione fra i Registri di monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

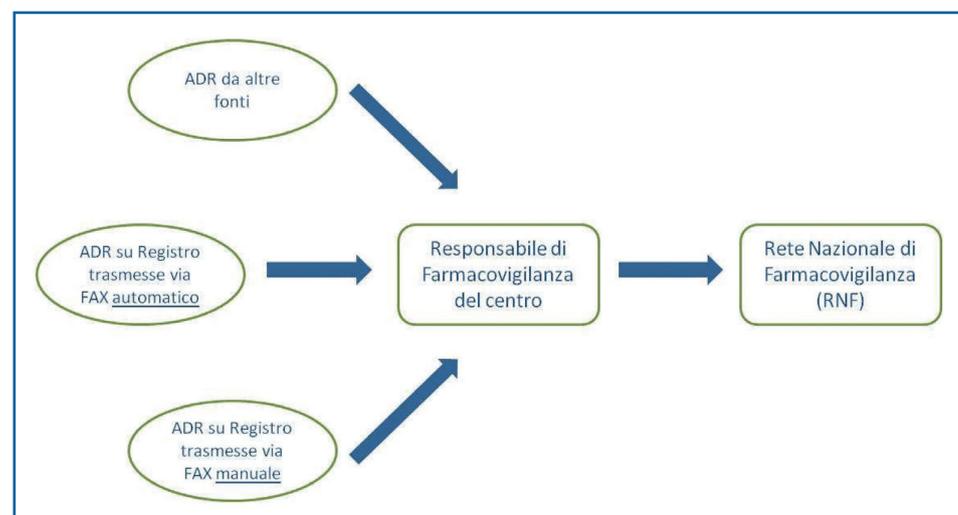
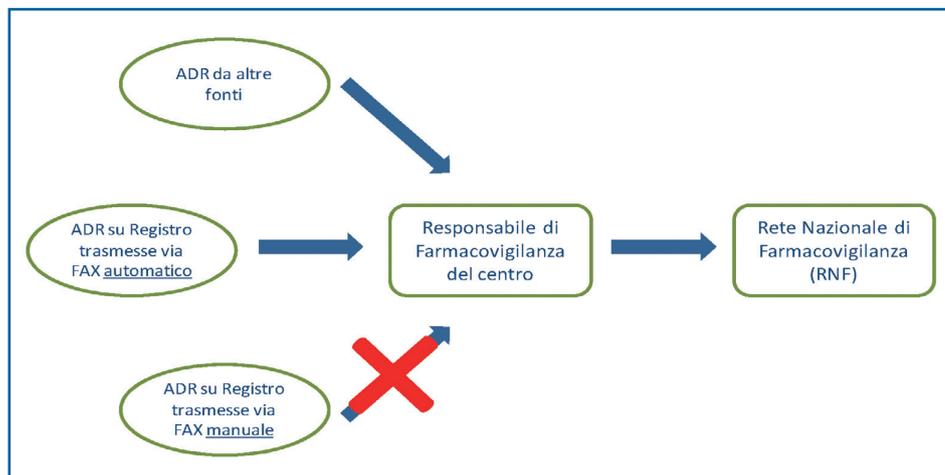


Figura 2
Punto di interruzione
nel flusso informativo
fra il medico segnalatore
e il responsabile di
Farmacovigilanza del centro di
appartenenza.



La comunicazione fra il medico segnalatore e il suo Responsabile di farmacovigilanza territorialmente competente, così come era stata concepita in origine, in molti casi è venuta meno per una serie di ragioni, soprattutto di natura informatica, che hanno determinato l'interruzione di comunicazione, appunto, fra i Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con conseguente disallineamento informativo fra i due *network*. In particolare, l'invio delle ADR da parte del medico segnalatore non veniva effettuato probabilmente supponendo sufficiente di per sé la segnalazione sul registro stesso, nonostante fosse chiaramente indicato di procedere alla stampa del modulo *on-line* ed all'invio via fax o per consegna manuale al responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza (**Figura 2**).

La soluzione

Il ripristino della comunicazione fra i medici segnalatori e i relativi Responsabili di Farmacovigilanza attraverso i registri di monitoraggio intensivo e il riallineamento delle informazioni fra i due *network* è stato permesso grazie al ripristino del sistema di comunicazione fra le parti coinvolte, attraverso il coinvolgimento diretto delle aziende farmaceutiche interessate che si è concretizzato nel recuperare tutte le segnalazioni che non erano confluite correttamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Prima che l'AIFA intervenisse con una presa di posizione scritta informando tutte le parti coinvolte di questa importante anomalia, Farmindustria consigliava ai suoi associati, già nel febbraio 2012, il controllo di possibili disallineamenti attraverso la consultazione dei propri *database* e sistemi di tracciatura elettronica. Nel caso fossero state riscontrate delle incongruenze, queste sarebbero state immediatamente segnalate via fax al responsabile di Farmacovigilanza competente, che avrebbe provveduto all'inserimento delle informazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

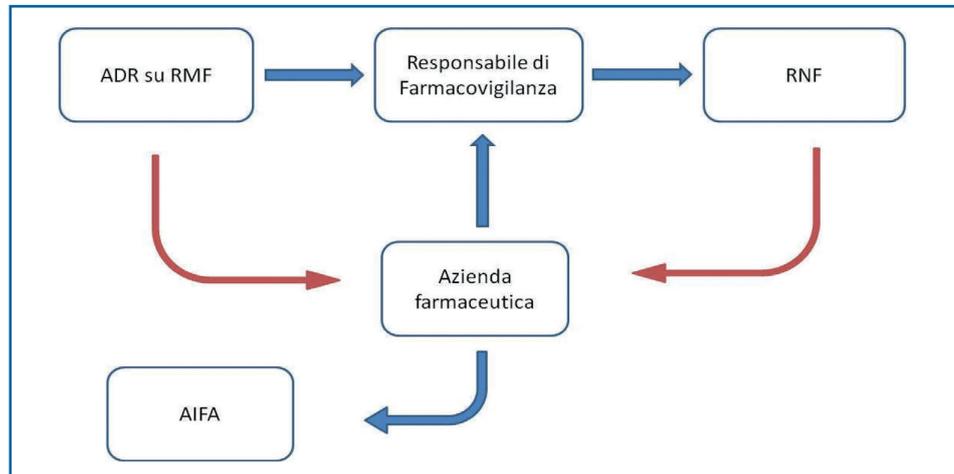
Nel luglio 2012 AIFA ha comunicato a tutte le aziende farmaceutiche titolari dell'immissione in commercio di medicinali sottoposti a monitoraggio un piano di allineamento basato su il potenziamento dell'intero sistema di segnalazione che andava, tra l'altro, a ripristinare la comunicazione verso la RNF per le nuove segnalazioni di ADR. Tutte le aziende coinvolte dovevano notificare ad AIFA entro e non oltre il 31 agosto 2012 la tempistica prevista per la risoluzione del disallineamento.

Piano d'azione promosso da AIFA

Il piano d'azione pianificato e promosso da AIFA (**Figura 3**) prevedeva una serie di azioni che oltre al potenziamento informatico consistevano in particolari attività di controllo da parte del medico segnalatore, del responsabile di Farmacovigilanza territoriale (ASL, AO ed IRCCS) e delle aziende farmaceutiche:

- 1) Automatizzazione dell'invio delle segnalazioni di ADR da Registro Oncologico al Responsabile di FV della struttura di appartenenza:
 - meccanismo d'invio migliorato: ADR in formato PDF, rese visibili in un'area ad

Figura 3
Parti coinvolte nel piano
d'azione di riallineamento
AIFA.



accesso profilato nei Registri al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura territoriale d'appartenenza;

- in base a un accordo tra gli Uffici competenti di AIFA, validazione della firma automatica del medico segnalatore in quanto già registrato come utente professionale prescrittore.
- 2) Attuazione di meccanismi di verifica del grado di allineamento tra le banche dati con il coinvolgimento delle aziende farmaceutiche interessate.

Ruolo del medico segnalatore

- Al medico segnalatore non viene più richiesto di stampare e inviare via fax il modulo dell'ADR al Responsabile di Farmacovigilanza territorialmente competente (Registro Oncologico e Neurologico);
- l'invio è automatico, in formato PDF;
- alcuni campi del modulo di segnalazione sono stati resi obbligatori o automatizzati per facilitare la compilazione e l'analisi dei dati: durata d'uso e dosaggio, pre-compilazione dei dati del Centro e dell'ASL di riferimento del centro segnalatore.

Ruolo del responsabile di FV della struttura di appartenenza

- Il Responsabile FV territorialmente competente per quel determinato segnalatore riceve una e-mail di notifica di compilazione di un modulo di ADR inserito nei Registri, accede ai Registri stessi con una propria utenza profilata, visualizza la scheda ADR e, successivamente, la inserisce manualmente nella RNF;
- riceve, inoltre, da parte dell'Azienda farmaceutica interessata dalla singola segnalazione, una notifica di presa visione della stessa ai fini di un riscontro del corretto espletamento dell'iter;
- in caso di non ricezione dell'ADR via e-mail, su segnalazione dell'azienda farmaceutica procede alla ricerca della segnalazione coinvolgendo, se necessario, il medico segnalatore.

Ruolo dell'azienda farmaceutica

- Il Responsabile di Farmacovigilanza dell'Azienda farmaceutica interessata, all'interno di una sezione apposita con accesso profilato al Registro:
- verifica che le segnalazioni siano state inserite in RNF (come pure nel *database* aziendale secondo le procedure interne);
 - controlla se la singola scheda ADR risulti inserita nella RNF e ne trascrive il codice progressivo rilasciato dalla RNF nella corrispondente segnalazione sul Registro;
 - invia una notifica di presa visione della singola ADR al Responsabile di Farmacovigilanza del segnalatore;
 - riceve, analogamente, una notifica di presa visione delle singole ADR, per la tracciatura aziendale;

- analizza tutte le segnalazioni inviate prima della data del primo luglio 2012, collocate in una zona separata della reportistica predefinita dei Registri;
- procede alla verifica della presenza nella RNF delle segnalazioni da Registro, comunicando ad AIFA la tempistica prevista per la risoluzione dell'eventuale disallineamento residuo.

Funzionalità del sistema

- La sezione ADR nella reportistica dei Registri prevede la differenziazione per gravità, anno di riferimento ed intervallo di tempo discrezionale (il report è aggiornato al giorno precedente);
- tutte le modifiche di status delle ADR, le notifiche, l'inserimento del codice della RNF (se risultato associabile da parte dell'azienda farmaceutica) sono disponibili in tempo reale;
- le eventuali informazioni di tossicità inserite nel Registro oncologico in data antecedente al 21 marzo 2008 non sono interessate dal piano d'azione e non devono essere comunicate.

L'esperienza Bayer

Bayer HealthCare è titolare dell'autorizzazione in commercio di sorafenib (Nexavar®), farmaco iscritto nel Registro di Monitoraggio Oncologico dal 9 luglio 2006 per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) e dal 17 giugno 2008 per il trattamento dei pazienti con epatocarcinoma (HCC).

Dopo comunicazione di Farindustria nel gennaio 2012, il Servizio di Farmacovigilanza ha provveduto ad effettuare le operazioni di riallineamento dei dati accedendo, attraverso il portale AIFA, al Registro di monitoraggio intensivo oncologico e controllando se le segnalazioni raccolte fossero già state inserite nella RNF e comunicando via fax la loro eventuale assenza ai diversi responsabili di farmacovigilanza pubblici territorialmente competenti.

L'Azienda si è prefissa di concludere, mediante comunicazione scritta ad AIFA, le operazioni di allineamento entro la fine di dicembre 2012.

Metodi

Per l'analisi di questo studio sono stati presi in esame i seguenti database:

- **ARGUS Safety Database:** il sistema di raccolta dati aziendale di Farmacovigilanza;
- **Annual Tracking Database:** un semplice foglio di lavoro (in formato Excel) per la tracciatura rapida nel quale vengono registrate tutte le segnalazioni scaricate dalla RNF suddivise per anno solare;

Figura 4
Numero di casi processati per mese.

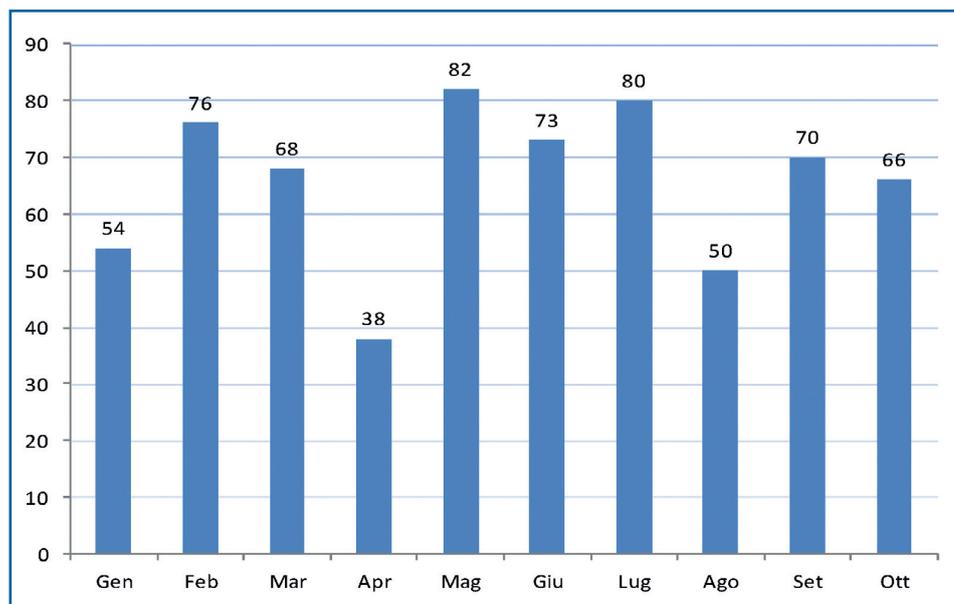


Tabella 2 Principali ADR serie e non-serie raccolte durante l'analisi.

ADR In accordo con MedDRA 15.1 System Organ Class	N.	Non Serie	Serie					TOT
			Ricovero	Clinicamente significativo	Pericolo di vita	Inabilità	Letale	
Disturbi gastrointestinali	154	148	3			3		6
Disturbi del sistema nervoso	82	79	1			2		3
Disturbi dell'apparato muscolo- scheletrico e del tessuto connettivo	76	73	1			2		3
Disturbi cutanei	49	47		1		1		2
Disturbi vascolari	39	37	2					2
Disturbi metabolici ed alimentari	17	17						

- **Registro Oncologico di Monitoraggio Intensivo** (portale AIFA).

L'analisi ha previsto un controllo accurato, mirato ad individuare tutte le segnalazioni che non erano pervenute dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Una volta individuati tutti i casi presenti nel Registro di Monitoraggio Oncologico ma che non erano stati inseriti nella RNF, si è provveduto a chiederne per iscritto l'inserimento ai diversi responsabili aziendali pubblici (A.S.L., A.O., I.R.C.C.S.).

Risultati

Dall'analisi effettuata è emerso che 657 casi di sorafenib provenienti dal Registro Oncologico di Monitoraggio Intensivo non erano stati inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (**Figura 4**).

L'attività di verifica, di comunicazione e del pieno e completo allineamento è durata dall'inizio di febbraio alla fine di ottobre del 2012, con un anticipo di circa due mesi rispetto al previsto. Per portare a termine tutte le attività di riallineamento tre diversi collaboratori si sono dedicati al progetto con un impiego di risorse stimato pari all'1,8% FTE (*Full Time Equivalent*) cioè a dire quasi due persone a tempo pieno (8 ore al giorno per 5 giorni alla settimana).

Durante le attività di riallineamento sono state processate complessivamente 934 segnalazioni di NEXAVAR di cui:

- 657 casi provenienti dal Registro di Monitoraggio che non erano stati inseriti in Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- il 39,5 % era costituito da casi seri (**Tabella 2**);
- il 70,4 % delle segnalazioni di sorafenib sono state ricevute mediante il Registro di Monitoraggio;
- 1,8 FTE (*Full Time Equivalent*) sono stati impiegati per questa attività in un periodo di circa dieci mesi.

Bibliografia

- Editoriale Bif XIII N. 2 2006.
- Sito AIFA.
- DECRETO 21 novembre 2003 (GU 01/12/2003) e successive modifiche.