

La Real World Evidence in Italia: un futuro possibile per la governance sanitaria?

Negli ultimi 70 anni di storia la sperimentazione clinica è stata segnata da significativi avvenimenti che hanno del tutto rivoluzionato il modo di fare ricerca. Passando dalla formulazione nel 1947 del Codice di Norimberga, integrato nella dichiarazione di Helsinki del 1964, fino all'approvazione delle *Good Clinical Practice*, recepite in Italia con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997, si è giunti alla conduzione di una ricerca clinica sempre più rigorosa, sistematica e di elevato carattere etico/scientifico. Oggi inizia una nuova era della ricerca clinica, fondata sull'utilizzo dei *real world data* (RWD), ovvero dati di efficacia e sicurezza di trattamenti farmacologici così come di un qualsiasi altro intervento sanitario in un contesto di *real life*.

Sebbene il trial clinico randomizzato (RCT) rappresenti il gold standard per stabilire l'efficacia di un trattamento, collocandosi all'apice della piramide gerarchica della *evidence based medicine*^{1,2}, è tuttavia ben noto come lo stesso si caratterizzi per una serie di importanti limiti. Per i rigorosi criteri metodologici, etici e scientifici che li caratterizzano, gli RCT sperimentano solitamente una singola terapia farmacologica in un gruppo altamente selezionato di pazienti, spesso affetti dalla sola patologia per la quale il farmaco sperimentale è somministrato, con lo scopo di valutare gli effetti su un *outcome* ben preciso. Per tali ragioni, è alquanto raro che nel corso degli RCT possano essere identificati effetti benefici su *outcome* non previsti dal protocollo di studio, fenomeni di interazioni farmacologiche così come eventi avversi rari o che compaiono in seguito a terapie a lungo termine. Per tali caratteristiche, gli RCT mancano della cosiddetta validità esterna, ovvero i risultati degli stessi non possono sempre essere traslati alla popolazione generale³. In aggiunta ai limiti intrinseci della sperimentazione clinica pre-marketing, sempre più spesso nuovi farmaci, sulla base di un *unmet medical need*, vengono immessi in commercio con procedure di autorizzazione accelerate, tanto dalla Food and Drug Administration, promotrice del *fast track*, che dall'Agencia Europea dei Medicinali, fautrice dell'*adaptive licensing* e del progetto PRIME (PRiority MEDicines)⁴. Tali procedure autorizzative, che talora si rendono necessarie per farmaci che rispondono ad una esigenza medica insoddisfatta (come nel caso di un farmaco indicato per una patologia rara, letale o invalidante), comportano la possibilità per l'azienda produttrice del farmaco di sottomettere all'autorità regolatoria competente un dossier registrativo non completo, a patto che la stessa, dopo l'approvazione, presenti i dati clinici mancanti entro un termine prestabilito.

Su tali presupposti si fonda il bisogno dei RWD, come strumento

per implementare le conoscenze sulle prestazioni sanitarie, per generare nuove evidenze, rispondere a quesiti clinici irrisolti nonché per favorire lo sviluppo della medicina personalizzata⁵. L'organizzazione, l'analisi e l'interpretazione dei RWD, ovvero di quei dati raccolti in assenza di un quesito predeterminato (database amministrativi, registri nazionali ed internazionali, inclusi i dati relativi alla farmacovigilanza e quelli estrapolati dai *Period Safety Update Reports*, *Electronic Health Record* e *Electronic Medical Record*, *Clinical reported outcome* e *Patient Reported Outcome*, statistiche nazionali e biobanche), produrranno una evidenza scientifica reale, meglio definita come *real world evidence* (RWE).

Il documento

In questo complesso scenario e considerata l'importanza del tema, su iniziativa della Società Italiana di Farmacologia (SIF), della Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC) e di ISPOR Italy Rome Chapter e con il supporto di oltre 18 Società Scientifiche nazionali, è stato redatto il documento *Real World Data e Real World Evidence: considerazioni e proposte da un network di società scientifiche*, al fine di sensibilizzare l'intera comunità scientifica circa l'importanza dei RWD e con l'auspicio di costruire un network fruibile di RWD nel contesto italiano. Il documento descrive le principali fonti dati dal mondo reale, delineando le possibilità di interconnessione tra le stesse ed affronta, in relazione all'utilizzo di tali fonti, le più importanti criticità, quali il trattamento dei dati personali, l'accessibilità e l'adeguatezza degli stessi. In ultimo, considerata la presenza di fonti dati gestite dal Servizio Sanitario Nazionale e da altre istituzioni pubbliche nonché di fonti elettroniche non istituzionali, le Società promotrici del suddetto documento propongono l'istituzione di una piattaforma condivisa utilizzabile dagli interlocutori istituzionali (Ministero, Regioni e Province autonome, Agenzia Italiana del Farmaco, Università, Enti pubblici di ricerca), al fine di generare evidenze dalla reale pratica clinica e, in tal modo, garantire il continuo miglioramento della qualità delle prestazioni, delle cure e degli interventi sanitari. Al fine di perseguire tali obiettivi, le Società scientifiche firmatarie del documento propongono, altresì, l'istituzione di Comitati autonomi di valutazione regionale e nazionale, che garantiscano l'interconnessione del sistema di flussi correnti con altre fonti, assicurando l'accessibilità alle stesse e la fruibilità dei dati, il tutto in stretta collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

La proposta è stata presentata nel corso del convegno SIF *La Real World Evidence in Italia: stato dell'arte e prospettive – seconda edizione*, tenutosi a Roma presso la Biblioteca del Senato della Repubblica lo scorso 27 aprile, al quale hanno preso parte sia esponenti della comunità scientifica che del governo.

Il tema della RWE, contestualizzato nella governance sanitaria

DOCUMENTO RWE - SOCIETÀ SCIENTIFICHE CHE HANNO DATO IL SOSTEGNO	
SIF	Società Italiana di Farmacologia
SISMEC	Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
ISPOR Italy Rome Chapter	ISPOR Italy Rome Chapter
FADOI	Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti
CSCV	Consulta delle Società Scientifiche per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare
SIR	Società Italiana di Reumatologia
SIIA	Società Italiana per l'Ipertensione Arteriosa – Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa
SIHTA	Società Italiana di Health Technology Assessment
SID	Società Italiana di Diabetologia
SISA	Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi
SIMI	Società Italiana di Medicina Interna
SIFO	Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie
SICOA	Società Italiana di Cardiologia e Ospedalità Accreditata
SITOX	Società Italiana di Tossicologia
SSFA	Società di Scienze Farmacologiche Applicate
SIP	Società Italiana di Pediatria
SIPREC	Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare
Digital SIT	Società Italiana per la salute digitale e la Telemedicina
SIN	Società Italiana di Neurologia
SIP/IRS	Società Italiana di Pneumologia / Italian Respiratory Society
SIC	Società Italiana di Cardiologia

italiana, viene affrontato con un simposio dedicato anche nel corso del 38° Congresso Nazionale della SIF Farmaci, Salute e Qualità della Vita, che si tiene a Rimini dal 25 al 28 ottobre 2017, con interventi di esponenti di AIFA, ISS, Cittadinanza Attiva e Agenas.

In conclusione, i vantaggi offerti dalla raccolta di dati nella pratica clinica sono indiscutibili; le opportunità che derivano dall'acquisizione di nuove informazioni sugli interventi sanitari in generale, e più nello specifico sui farmaci, consentiranno di colmare un gap che è insito nella sperimentazione clinica pre-marketing. L'elaborazione dei RWD in RWE consentirà di acquisire informazioni aggiuntive sugli interventi sanitari, soprattutto per quei sottogruppi di pazienti esclusi dalle sperimentazioni cliniche, la cosiddetta *frail population* (anziani, bambini, donne in stato di gravidanza), e potrebbe confermare il profilo benefico/rischio di farmaci autorizzati tramite procedure accelerate, per i quali permangono interrogativi circa la loro reale efficacia e sicurezza clinica.

In definitiva, la RWE, basandosi sugli esiti osservati nel mondo reale, è in grado di produrre evidenze 'credibili' sulla migliore strategia per trattare i pazienti; peraltro, unitamente alla conduzione di una rigorosa ricerca clinica pre-marketing, la RWE in futuro potrebbe rappresentare uno dei pilastri fondamentali per una corretta governance sanitaria in Italia.

Niccolò Lombardi¹ e Cristina Scavone²

¹Unità di Ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Neurofarba, Università degli Studi di Firenze;

²Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

BIBLIOGRAFIA

1. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 305-310.
2. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation* 2007; 115: 1164-9.
3. Mahajan R. Real world data: additional source for making clinical decisions. *Int J App Basic Med Res* 2015; 5: 82.
4. Leyens L, Brand A. Early patient access to medicines: health technology assessment bodies need to catch up with new marketing authorization methods. *Public Health Genomics* 2016; 19: 187-91.
5. Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Services Research* 2016; 16: 299.