

Patient-journey study

Il **patient-journey study** è uno studio che ha come oggetto non un singolo quesito clinico, come classicamente accade nelle sperimentazioni cliniche a fini registrativi, ma l'intero percorso terapeutico di una popolazione di pazienti. Tecnicamente, è uno studio prospettico di coorte (dove la coorte è una popolazione rappresentativa di un setting di patologia per cui siano disponibili diverse opzioni terapeutiche) all'interno del quale sono inseriti uno o più studi randomizzati disponibili per ogni snodo decisionale in cui vi sia incertezza sulla migliore opportunità terapeutica da proporre al paziente. La proposta di questa nuova tipologia di studio deriva dall'esigenza di superare alcuni limiti della ricerca clinica finalizzata alla registrazione di nuovi farmaci, tipicamente focalizzata su efficacia e sicurezza di un farmaco in uno specifico punto del percorso terapeutico di una patologia, ma che generalmente non fornisce dati sufficienti per definire il reale valore, né il migliore posizionamento del farmaco, nel contesto generale delle opportunità terapeutiche disponibili¹⁻³.

SVILUPPO DEI FARMACI ONCOLOGICI: GLI SCENARI ATTUALI

Attualmente lo sviluppo dei farmaci in oncologia comprende due scenari paralleli: il primo riguarda i farmaci target-based, sviluppati grazie alle crescenti conoscenze sulle alterazioni molecolari implicate nei meccanismi di crescita tumorale (oncologia di precisione); il secondo riguarda i farmaci inibitori dei checkpoint immunitari (immunoterapia).

Per alcune patologie, come il carcinoma polmonare, entrambi questi due scenari si stanno evolvendo rapidamente. Si tratta certamente di una condizione auspicabile poiché aumenta la disponibilità di opzioni terapeutiche per i pazienti. Per esempio, quindici anni fa per i pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule avevamo a disposizione solo la chemioterapia, il trattamento era pressoché lo stesso per tutti, i pazienti con malattia avanzata avevano una sopravvivenza mediana di pochi mesi, e peraltro spesso ci interrogavamo se valesse la pena trattarli. Oggi la totalità dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule ha a disposizione un'opportunità terapeutica; siamo passati infatti a complessi algoritmi terapeutici, stratificati sulla base di specifiche alterazioni molecolari del tumore o dei livelli di espressione di PD-L1, biomarcatore predittivo della risposta all'immunoterapia.

STRATEGIA TERAPEUTICA: COME GOVERNARE L'INCERTEZZA

Tale pluralità di scelta genera tuttavia anche alcuni problemi rappresentati dalla sostenibilità economica di queste terapie, dal momento che quasi sempre i nuovi farmaci hanno prezzi alti, e dall'incertezza, poiché quasi sempre le sperimentazioni cliniche che portano all'approvazione di nuovi farmaci sono insufficienti a chiarire in maniera definitiva il loro ruolo nel panorama terapeutico complessivo. Per esempio, le caratteristiche dei pazienti

idonei a ricevere i nuovi farmaci, definite dai criteri di inclusione degli studi registrativi, potrebbero non essere coerenti con le caratteristiche dei pazienti nella pratica clinica (per età, comorbidità, terapie concomitanti, precedenti neoplasie, precedenti trattamenti, presenza di metastasi cerebrali, ecc.), pertanto i risultati ottenuti negli studi potrebbero non essere generalizzabili alla popolazione che sarà trattata nella pratica clinica; oppure, il trattamento utilizzato come comparatore negli studi clinici potrebbe non rappresentare più uno standard terapeutico nel momento in cui il nuovo farmaco arriva sul mercato perché, per esempio, un altro nuovo farmaco, più efficace di quello usato come comparatore, è stato nel frattempo introdotto nella pratica; o ancora, come spesso accade, più farmaci potrebbero essere sviluppati più o meno contemporaneamente per la stessa indicazione terapeutica, e confrontati, ciascuno nell'ambito del proprio studio registrativo, con lo stesso farmaco considerato standard per quell'indicazione, arrivando tutti all'approvazione senza mai confrontarsi tra loro. A causa della mancanza di studi di confronto testa a testa, o di confronto tra sequenze, può accadere che la collocazione negli algoritmi terapeutici di alcuni nuovi farmaci non sia chiara quando essi arrivano sul mercato e questo può trasformare l'innovazione in un problema per il Servizio Sanitario Nazionale e per il singolo medico che deve decidere per la terapia dei suoi pazienti.

Soprattutto per i pazienti affetti da una malattia avanzata, la strategia terapeutica è fatta di sequenze di opzioni e esistono degli snodi decisionali (quali l'inizio del primo trattamento e le successive modifiche della strategia terapeutica nel momento in cui si verifica una progressione di malattia) nei quali il medico e il paziente devono insieme scegliere tra le alternative terapeutiche disponibili^{4,5}. Ma, come spiegato, esistono casi in cui le conoscenze disponibili sono carenti e permane un elevato tasso di incertezza.

In questo scenario di pluralità e incertezza, la ricerca accademica, che ha come fine ultimo il miglioramento della pratica clinica, anche attraverso l'ottimizzazione d'uso delle opzioni terapeutiche che si rendono nel tempo disponibili, potrebbe offrire una soluzione con i patient-journey study.

CARATTERISTICHE DEI PATIENT-JOURNEY STUDY

Nell'ambito del patient-journey study, ad ogni punto del percorso terapeutico che preveda uno snodo decisionale, a partire dall'inizio del percorso di cura, il medico e il paziente possono scegliere tra le diverse opportunità terapeutiche approvate, e in tal caso il paziente rientra in una delle coorti prospettiche dello studio, oppure, allorquando vi sia incertezza sulla scelta, il medico può proporre al paziente lo studio randomizzato⁶⁻⁸. La raccolta dei dati lungo tutto il percorso di ciascun paziente, sia nei segmenti in cui il trattamento sia stato scelto secondo linee guida sia in quelli in cui il trattamento sia stato assegnato da una procedura di randomizzazione, consente di analizzare allo stesso tempo i risultati dei singoli confronti e quelli relativi all'intero percorso attraverso il confronto tra le diverse sequenze terapeutiche.

Il patient-journey study prevede alla sua base un master protocol adattativo, che si aggiorna mediante emendamenti allorché si modifichi lo scenario degli snodi decisionali: per esempio, eventuali nuovi farmaci che vengano approvati per la pratica clinica dovranno essere inseriti nel protocollo, introducendo quindi i nuovi snodi decisionali e i possibili percorsi che si creano con l'arrivo della nuova opzione terapeutica. L'analisi principale riguarda la descrizione dei diversi percorsi terapeutici e dei loro outcome clinici (sopravvivenza globale, qualità della vita, tossicità), ma i percorsi potranno essere anche valutati rispetto al loro impatto economico sul paziente (tossicità finanziaria) e sul Servizio Sanitario Nazionale (impiego di risorse e analisi di farmacoeconomia)⁹. Ogni studio randomizzato ha invece il proprio obiettivo, la propria pianificazione e analisi statistica, oltre a contribuire allo studio di coorte dei percorsi. Il patient-journey study può inoltre prevedere valutazioni relative a fattori prognostici (raccolti al basale o dinamicamente lungo il percorso) sia clinici sia molecolari. Il patient-journey study consente dunque di integrare le caratteristiche degli studi osservazionali di real world con quelle degli studi di efficacia randomizzati, superando i limiti di qualità dei dati dei primi e di mancanza di generalizzabilità dei secondi^{1-2,10}.

Dal punto di vista gestionale, il patient-journey study prevede un'unica piattaforma informatica di studio per gli aspetti di autorizzazione dei centri, consenso informato, registrazione pazienti, randomizzazione, raccolta dati, raccolta patient-reported outcome (possibilmente mediante app scaricabili su dispositivi mobili), data-management, monitoraggio centralizzato e da remoto, e analisi dei dati.

Un impianto di studio simile richiede certamente un iniziale ingente investimento di risorse, tuttavia potendo adattarsi nel tem-

po mediante emendamenti alle nuove evidenze scientifiche, può restare attuale, tempestivo e operativo per un tempo indefinito. Pertanto il patient-journey study consente alla ricerca accademica di massimizzare il risultato scientifico, ottimizzando al contempo l'impiego delle risorse disponibili.

Maria Carmela Piccirillo

Unità Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G Pascale, Napoli

BIBLIOGRAFIA

- Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V. Limitations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the US food and drug administration. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1108-15.
- Naci H, Davis C, Savović J et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ* 2019; 366: l5221.
- Marandino L, La Salvia A, Sonetto C et al. Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published between 2012 and 2016. *Ann Oncol* 2018; 29 (12): 2288-95.
- Antonanzas F, Juárez-Castelló C, Lorente R et al. The use of risk-sharing contracts in healthcare: theoretical and empirical assessments. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 1469-83.
- Josfeld L, Keinki C, Pammer C et al. Cancer patients' perspective on shared decision-making and decision AIDS in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 1725-32.
- Perrone F. From snapshots to a movie. Challenging the patterns of academic research. *Recenti Prog Med* 2021; 112: 97-9.
- Di Liello R, Piccirillo MC, Arenare L et al. Master protocols for precision medicine in oncology: overcoming methodology of randomized clinical trials. *Life (Basel)* 2021; 11 (11): 1253.
- Perrone F, Di Liello R, Gargiulo P et al. The opportunity of patient-journey studies for academic clinical research in oncology. *BMJ Open* 2021; 11 (9): e052871.
- Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007; 10 (5): 326-35.
- Di Maio M, Perrone F, Conte P. Real-world evidence in oncology: opportunities and limitations. *Oncologist* 2020; 25: e746-52.

POSSIBILE SCHEMA DI DISEGNO DI UN PATIENT-JOURNEY STUDY

