

Chiarire il ruolo della *Real World Evidence*

Quando ci s'imbatta in nomi nuovi, vale la pena di chiedersi se si tratta solo di un aggiornamento lessicale o se ci riferisce anche a qualcosa di diverso. Prendiamo, ad esempio, il tema della valutazione dei farmaci dopo la loro immissione in commercio e della cosiddetta *real world evidence* (RWE). Finora questa attività è stata connotata prevalentemente come sorveglianza post-marketing o post-autorizzativa. Più nello specifico, quando l'enfasi va alle segnalazioni spontanee, prevale il riferimento alla farmacovigilanza; se ci si concentra sugli studi osservazionali il riferimento va alla farmacoepidemiologia; e se poi al centro dell'attenzione c'è la descrizione dell'uso dei farmaci si parla di farmacoutilizzazione.

L'idea di fondo alla base della complessiva attività post-autorizzativa è che le informazioni sul profilo beneficio-rischio dei farmaci continuano ad accumularsi durante tutta la vita di un farmaco, e quindi anche quando il farmaco è utilizzato nella pratica corrente, nel *real world*. Inevitabilmente, bisogna integrare le informazioni pre- e post-autorizzative, sperimentazioni cliniche e studi osservazionali, studi epidemiologici "formali" e segnalazioni spontanee.

Fin qui, nulla di nuovo. Conosciamo bene, in quanto ampiamente descritti, i limiti degli RCT preregistrativi. Tali studi, essendo condotti su popolazioni di pazienti "relativamente" selezionate, di dimensioni "relativamente" ridotte e per periodi "relativamente" brevi, rendono difficile evidenziare eventuali differenze di efficacia in sottogruppi particolari di popolazione, eventi avversi più rari o che emergano a distanza di tempo. L'attenzione deve andare alla qualificazione del termine "relativamente". Al momento dell'immissione in commercio occorre, infatti, raggiungere un equilibrio fra due esigenze parzialmente contrapposte: quella di rendere rapidamente disponibili farmaci potenzialmente efficaci e

quella di evitare di mettere sul mercato farmaci che, a una valutazione più accurata, dimostrino di produrre più danni che benefici.

È quindi indispensabile che si utilizzino dati della pratica corrente, del *real world*, per continuare a studiare il profilo beneficio-rischio dei farmaci e per comprenderne il valore relativo, in confronto cioè con le alternative terapeutiche disponibili. Ne deriva che bisogna utilizzare al meglio i dati raccolti nel Servizio Sanitario Nazionale per dare risposte potenzialmente rilevanti per la salute dei pazienti e che va considerato non etico impedirne l'accesso.

In questo panorama, perché può diventare problematico il riferimento a *real world data* e RWE negli studi sui farmaci? Secondo la definizione proposta dalla International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), queste espressioni si riferiscono a "... *data used for decision-making that are not collected in conventional RCTs*"¹. Sempre secondo l'ISPOR, il ruolo degli RCT si riduce a una capacità di dimostrare l'efficacia in condizioni ideali (*efficacy*), in quanto studi condotti in condizioni controllate e su popolazioni di pazienti selezionate. Se a questo primo limite si somma il fatto che gli RCT sono particolarmente costosi, si motiva la necessità di ricorrere ad altre fonti di dati e disegni di studio osservazionale, nel *real world*, per valutare l'efficacia nelle normali condizioni di uso (*effectiveness*).

La definizione ISPOR non aiuta molto, se non altro perché non chiarisce cosa caratterizza un RCT "convenzionale" e come distinguerlo dagli altri RCT. Inoltre, si può arrivare a forzare a tal punto i limiti degli studi preregistrativi da fare apparire come preferibile, o inevitabile, il loro almeno parziale superamento attraverso il ricorso alla RWE. Si colloca in questa prospettiva la proposta dell'*adaptive licensing* (o *adaptive pathways*), e cioè di un sistema registrativo dei farmaci nel quale si sposta una parte importante delle prove attualmente richieste per l'autorizzazione, in un secondo tempo, quando il farmaco è già in commercio².

Il fatto è che tutte le volte che si accelera l'immissione in commercio i pazienti corrono

RICERCA IN PRATICA Chiarire il ruolo della Real World Evidence

più rischi. Il che può essere accettabile nel caso di farmaci efficaci nel trattamento di condizioni oggi prive di una terapia adeguata. Non è invece ragionevole quando si dispone di trattamenti consolidati.

A ben vedere, poi, alcune critiche rivolte agli RCT (pre-registrativi, ma non solo) riguardano limiti interamente evitabili. Si pensi all'utilizzo di comparatori inadeguati (fra cui un eccessivo ruolo del placebo e ricorso frequente alla non inferiorità), con il risultato di non sapere quale farmaco preferire nella pratica clinica. Oppure, all'utilizzo di esiti surrogate, con il risultato di non sapere se questi si traducano in esiti clinicamente rilevanti.

Questi limiti dipendono dalle aziende che studiano i farmaci e dagli standard adottati dalle agenzie regolatorie. Bisogna evitare di utilizzare impropriamente la cosiddetta RWE, evocando la possibilità di dare risposte per le quali non è attrezzata. I due limiti appena descritti si possono affrontare attraverso RCT ben disegnati. Se questi RCT sono condotti prima dell'immissione in commercio, saremo più sicuri degli effetti dei farmaci nei pazienti trattati. Se gli RCT sono condotti dopo l'immissione in commercio, semplicemente si rimanda il momento in cui si conosceranno i risultati. Se poi si sostituiscono gli RCT con studi osservazionali anche per ottenere evidenze di efficacia, si produrranno, in media, evidenze di

qualità inferiore e quindi meno solide per guidare la pratica clinica.

L'utilizzo dei dati raccolti nella pratica clinica è un'opportunità per acquisire nuove informazioni sui farmaci, ad esempio per migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza e per acquisire informazioni aggiuntive sui sottogruppi di popolazione poco studiati nelle sperimentazioni cliniche. Non deve invece diventare un'alternativa a un processo di registrazione rigoroso, poiché non ci sarebbe alcun vantaggio né per i pazienti né per i servizi sanitari.

Giuseppe Traversa

Centro nazionale di epidemiologia
Istituto Superiore di Sanità
giuseppe.traversa@iss.it

BIBLIOGRAFIA

1. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health* 2007; 10: 326-35.
2. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234-46.

Le opinioni espresse dall'autore sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza.