

# Real World Data e Real World Evidence, la sfida multidisciplinare della dimostrazione del Valore

Anna Ponzianelli, *Institutional Affairs Head Novartis Farma Spa, membro Consiglio Direttivo SIHTA, VicePresidente SIARV*

Nicolò Bendinelli, *Institutional Affairs Specialist Novartis Farma Spa, Socio SIHTA, Socio SIARV*

L'evoluzione dell'assistenza farmaceutica e, più in generale, dei servizi sanitari, è sempre più sottesa dall'esigenza di offrire soluzioni di cura eque e sostenibili, fruibili e puntuali. La riduzione delle barriere di accesso, organizzative, geografiche e culturali, insite nella natura dei servizi assistenziali ed è, senza dubbio, priorità condivisa di tutti gli stakeholder coinvolti nelle decisioni riguardanti rimborsabilità e prezzo dei farmaci. In un momento storico in cui la società, ha potuto apprezzare la portata e gli impatti delle attività *di patient access* sulla salute e sulla ripresa sociale, riteniamo importante trattare l'argomento dei Real World Data e della Real World Evidence quali 'toolbox' essenziali per misurare il valore dei farmaci conciliandone il potenziale con la realtà organizzativa dei servizi in cui vengono o verranno introdotte. A tale proposito, l'urgenza di identificare soluzioni farmacologiche e organizzative necessarie per fronteggiare la pandemica da Covid-19, ha dato una forte spinta verso l'integrazione delle evidenze derivanti dagli studi clinici randomizzati con dati di farmaco-utilizzazione, di efficienza erogativa e sicurezza nella popolazione generale.

Le definizioni di Real World Data sono molteplici e non sempre consistenti; possono essere classificati come tali i dati derivanti da trial clinici pragmatici, aventi come obiettivo quello di mimare le condizioni di vita reale dei pazienti considerando esiti di interesse tecnico ma anche organizza-

tivo; dati derivanti da studi osservazionali e dati estratti da flussi e banche. Inoltre, è importante segnalare il ruolo dei Registri di monitoraggio AIFA e dei Registri di patologia dell'Istituto Superiore di Sanità. Già prima del 2020, l'esigenza di prevedere e misurare il valore delle soluzioni terapeutiche nel reale contesto di cura risultava come uno dei temi più ampiamente dibattuti nel panorama di accesso Italiano e Internazionale. L'analisi dei dati raccolti in Real World può essere utile anche per scopi economico-organizzativi, si pensi al monitoraggio del consumo delle risorse; a scopo esplorativo e per le attività di pianificazione in ottica Value Based, dove la necessità di mettere a rapporto costi ed esiti dei trattamenti e dei percorsi terapeutici può trovare risposta in questo tipo di studi. A livello tecnico, se da un lato le Agenzie Regolatorie faticano ad individuare il corretto place in therapy di farmaci approvati con indicazioni molto ampie a livello Europeo, dall'altro, tale incertezza può essere gestita proprio attraverso studi che rispondano a quesiti specifici in maniera rigorosa. L'identificazione di sottopopolazioni più propense a beneficiare di un certo trattamento permette di costruire strategie di accesso legate dalla raccolta di dati al di fuori del contesto limitativo degli studi clinici.

Oltre all'impatto positivo e trainante dei Registri AIFA sulla possibilità di raggiungere accordi di condivisione del rischio di fallimento, l'utilizzo delle evidenze in essi contenute po-

trà guidare un processo di efficientamento dell’assistenza che non si basa su investimenti aggiuntivi ma sul disinvestimento ‘HTA driven’, sull’identificazione ed il superamento di modelli organizzativi più adatti alle esigenze di cura e alle caratteristiche dei nuovi farmaci. Anche in questo caso, riconosciamo il valore dei dati di Real World al fine di ridurre i bias ricorrenti del setting sperimentale. Quanto espresso, si pone a supporto anche di farmaci approvati sulla base di evidenze raccolte da studi con follow-up brevi, che non catturano la storia naturale della malattia e di farmaci che insistono su patologie aventi una storia ad evoluzione lenta, i cui progressi non sono captabili nel periodo di sperimentazione. L’aumentato interesse della comunità scientifica, regolatoria e delle industrie farmaceutiche sull’utilizzo dei dati di real world nel *decision making* è stata altresì spinta da numerose ‘tecnologie abilitanti’ quali: strumenti informatici per l’analisi avanzata di grandi banche dati e dispositivi per il monitoraggio in real time, oltre che in real life, di informazioni relative allo stato di salute degli assistiti.

A livello Europeo, sotto l’egida dell’Agenzia Europea dei Medicinali EMA, e del Network delle organizzazioni coinvolte nei processi di HTA, si assiste all’avvio di una serie di progettualità volte a ridurre la duplicazione, l’eterogeneità e la frammentazione delle raccomandazioni e delle analisi di Real World. L’insieme di queste iniziative trainanti apre la strada ad un periodo in cui il valore di un farmaco, potrà essere dedotto e/o supportato da evidenze qualitativamente significative, raccolte da uno o più paesi al di fuori dei trial randomizzati secondo criteri condivisi [1]. Come evidenziato da una analisi pubblicata sul Journal of Comparative Effectiveness Research, le raccomandazioni delle Agenzie Regolatorie Europee e delle principali società scientifiche

internazionali relative all’utilizzo di RWE nei processi decisionali, risultano fortemente frammentate e manchevoli di una linea di indirizzo condivisa su aspetti tecnici importanti quali: disegno degli studi, fonte dati, metodi analitici, trasparenza e riproducibilità. Un esempio in tal senso riguarda le raccomandazioni relative all’utilizzo dei cosiddetti ECAs, External Control Arms, nei processi autorizzativi di specialità medicinali che, per ragioni di fattibilità e numerosità campionaria, non vengono studiati con lo strumento degli RCTs. Complessivamente, sia EMA che FDA hanno sostenuto l’utilizzo di questo tipo di bracci di controllo e, in alcune occasioni, utilizzano tale forma di evidenze a supporto delle autorizzazioni all’immissione in commercio [2].

Si riportano inoltre alcuni esempi in cui la RWE, nelle sue numerose varianti metodologiche, è stata utilizzata per supportare le decisioni regolatorie di autorizzazione Europea:

- ricorso ad analisi retrospettive degli studi registrativi a braccio singolo, in risposta all’esigenza di confermare i risultati;
- follow-up a lungo termine garantito attraverso studi non interventistici ‘Post Authorization Safety Studies’ PASS;
- utilizzo di dati aggregati provenienti da registri di patologia per simularne l’evoluzione nei pazienti non trattati nel caso di sperimentazioni che non prevedono braccio di controllo.

Tuttavia, la mancanza di criteri minimi e oggettivi che misurino i possibili bias e fattori confondenti insiti in queste tipologie di studi restano aspetti che scaldano la discussione tecnico-scientifica e compromettono la celerità delle valutazioni. Lo stesso livello di incertezza, derivante dalla

1. DARWIN	Deliver a sustainable platform to access and analyse healthcare data from across the EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network: DARWIN EU)
2. Data Quality	Establish an EU framework for data quality and representativeness
3. Discoverability	Enable data discoverability
4. Skills	Develop EU Network skills in Big Data
5. Process and transparency	Strengthen EU Network processes for Big Data submissions
6. Analytics capability	Build EU Network capability to analyse Big Data (technology / analytics)
7. Expert advice	Modernise the delivery of expert advice
8. Ethics and security	Ensure data are managed and analysed within a secure and ethical governance framework
9. International	Engage with international initiatives on Big Data
10. Stakeholder forum	Establish an EU Big Data ‘stakeholder implementation forum’

pubblicazione di numerose raccomandazioni discordanti, esiste nella scelta del protocollo più appropriato per la conduzione degli studi osservazionali, nelle valutazioni relative alla rappresentatività dei campioni di studio e alla qualità complessiva dei lavori. Dal punto di vista metodologico sarà quindi fondamentale raggiungere un buon livello di consenso fra tutti gli stakeholder coinvolti nello sviluppo, nella valutazione e valorizzazione delle evidenze ottenute attraverso gli strumenti della RWE.

A scopo esemplificativo si riportano le 10 priorità individuate dalla Big Data Task Force di EMA congiuntamente agli EU Heads of Medicines Agency HMA [3]:

L'identificazione e prioritizzazione congiunta a livello Europeo dei gap metodologici, evita il rischio che questi si traducano in un aumento della complessità e della durata dei processi di istruttoria/appraisal dei singoli Stati Membri favorendo inoltre il dialogo di tutti gli stakeholder interessati. Un esempio recente di come le principali agenzie di HTA stanno investendo tempo e competenze nel processo di integrazione delle evidenze di Real World nei processi decisionali viene ad esserci fornito ancora una volta dal NICE. A tale proposito, l'istituto britannico ha infatti annunciato l'avvio di una collaborazione con il network Europeo dei centri di Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza (ENCePP) per il consolidamento della posizione di leadership nello sviluppo di raccomandazioni informate anche sulla base delle migliori evidenze di Real World [4].

Rientrando nei confini della comunità Europea, con riferimento al documento di indirizzo 'EMA Regulatory Science to 2025' si apprende che l'agenzia ha in programma lo svolgimento di progetti pilota incentrati sull'utilizzo di analisi su banche dati (inclusi flussi sanitari elettronici) a supporto delle decisioni del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC, e del Committee for Medicinal Products for Human CHMP. In aggiunta a questo, rientra fra gli obiettivi comunitari la creazione di 'registri pan europei' e piattaforme che garantiscano standard qualitativi elevati nella gestione dei big data a supporto delle decisioni. In un'era di transizione già avviata verso un modello di assistenza basata sul valore, dove la centralità del paziente e la generazione in tempo reale di dati hanno un ruolo chiave, l'implementazione di soluzioni digitali innovative avrà il doppio vantaggio di migliorare la presa in carico dei pazienti favorendo contestualmente la raccolta di evidenze in Real Life utili per meglio definire il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci [5].

A livello Italiano, a distanza di oltre 30 anni dal primo esempio di RWE vincolante la prescrivibilità di una nota classe di farmaci, la stessa Linea Guida per la compilazione del Dos-

sier a Supporto delle domande di Rimborsabilità e Prezzo, pubblicata da AIFA il 30 dicembre 2020, prevede l'utilizzo di dati Real World per la 'descrizione dei pazienti a cui il Prodotto è destinato e previsione del loro numero'. Il perimetro identificato dalla Linea Guida risulta essere ampio a sufficienza per predisporre e favorire la velocizzazione delle fasi di istruttoria e interlocuzione su aspetti tecnico-scientifici. Le fonti accettate ai sensi del D.M. 2 agosto 2019 contemplano dati derivanti da flussi sanitari correnti e/o ad hoc, dati raccolti da enti pubblici accreditati e da Società scientifiche (ISS, Ministeri, AIFA, Aziende sanitarie, etc.).

Nonostante gli enormi sforzi e le progettualità già avviate, il quadro normativo e l'infrastruttura informatica Italiana si rivelano tuttavia inadeguati rispetto all'enorme mole di dati che, nei prossimi anni, inonderanno i database senza possibilità di analisi e rielaborazione. L'accumulo di fonti di dati sempre più complessi e contestualmente, sempre più diffuse, quali ad esempio la raccolta diretta di dati dai pazienti tramite dispositivi elettronici e strumenti di social networking rappresenta parimenti una sfida e una opportunità per l'evoluzione dell'assistenza farmaceutica.

## Bibliografia

1. Meng. Li *et al.* Front Med (Lausanne). 2021; 8: 669509. Integrating 'Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model'
2. Ashelyt Jaksa *et al.* Journal of Comparative Effectiveness Research. 2021 'Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance'
3. HMA-EMA Big Data Task Force: Recommendations and workplan. Link accessed at 11 october 2021 <http://www.encepp.eu/publications/documents/13.NikolaiBrun-HMA-EMABigDataTaskForc-Recommendationsandworkplan.pdf>
4. ENCePP European Network of Centres for Methodological Standards in Pharmacoepidemiology website. Accessed at 11 october 2021
5. 'EMA Regulatory Science to 2025' Strategic Reflection published on EMA website. Accessed at 11 october 2021
6. Decreto Ministeriale 2 Agosto 2019 pubblicato in GU N. 185 del 24 luglio 2020 'Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale'

Title picture: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5262>