

Real-world evidence

LUCA DE FIORE¹, ANTONIO ADDIS²

¹Associazione Alessandro Liberati network italiano Cochrane; ²Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio.

Pervenuto su invito il 13 novembre 2017.

Riassunto. Le evidenze derivate dal mondo reale, basate su database elettronici sanitari, registri di malattia o di prodotto e studi osservazionali, sono fra i temi più discussi nell'ambito dei congressi medici. Al fine di facilitare l'approvazione di nuove terapie e di nuovi dispositivi, le evidenze dal mondo reale si rivelano un utile strumento a supporto dei dati raccolti a scopo regolatorio, anche se i trial randomizzati controllati restano il *gold standard* della ricerca clinica per ridurre al minimo il rischio di bias e valutare l'efficacia di un determinato trattamento/intervento. Nell'ottica di ridurre la durata e i costi degli studi si potrebbe prevedere un approccio pragmatico mediante la conduzione di trial semi-randomizzati. Il problema risiede nella qualità dei dati piuttosto che nel contesto in cui sono raccolti.

Real-world evidence.

Summary. Real-world evidence is among the most frequently discussed issues at professional medical conferences and meetings. It refers to data and information derived from sources such as electronic health records, disease or product registries, and observational research. Looking for an accelerated approval of new pharmaceutical products and devices, real-world evidence is considered a useful tool to confirm data collected for regulatory purposes. Anyway, randomised controlled trials still remain the gold standard of clinical research, in order to minimize bias and to evaluate the effectiveness of a clinical intervention. A pragmatic approach and quasi-randomised trials to shorten length and costs of the studies can be considered. The problem lies with the quality of data rather than with the context in which evidence is gathered.

È uno degli argomenti del giorno, almeno a giudicare dalla frequenza con cui se ne discute nei congressi che in questi mesi affollano l'agenda dei professionisti sanitari: la real-world evidence (RWE).

Anche la letteratura internazionale ragiona su questa nuova "emergenza": «Ci si riferisce all'informazione sull'assistenza sanitaria che deriva da una molteplicità di fonti esterne ai tipici setting della ricerca clinica, comprese le cartelle cliniche elettroniche (EHR), le fatturazioni ospedaliere, i registri di prodotto e di malattia e i dati raccolti attraverso dispositivi personali o app che riguardano la salute»¹. Quindi, molteplicità di dati ma soprattutto di fonti: una straordinaria potenzialità ma anche un possibile tallone d'Achille, conoscendo la variabile qualità del dato e la difficoltà di rendere interoperabili i sistemi di rilevazione e monitoraggio delle informazioni.

Ma perché si ritiene che la RWE sia così importante? Sono ancora gli autori della rassegna pubblicata nel 2016 sul *NEJM* a dare una possibile risposta: «La RWE può orientare lo sviluppo delle terapie, la ricerca sugli esiti, l'assistenza ai malati, la ricerca sui sistemi sanitari, il miglioramento di qualità, la sorveglianza della sicurezza e gli studi sull'efficacia. La RWE può anche fornire informazioni su come fattori quali il setting clinico, il tipo di provider di cura o il sistema sanitario possono influenzare gli effetti delle terapie e gli outcome»¹.

Al congresso della Società italiana di farmacologia (Rimini, 25-28 ottobre 2017) un meeting congiunto di SIF e Associazione italiana di epidemiologia intitolato

From big data to smart data: aims, tools and knowledge in the real world evidence ha posto l'accento sulla qualità di dati e sulla loro capacità "intelligente" di rispondere nel modo migliore alle esigenze di ricercatori e, più in generale, dei sistemi sanitari.

«La RWE – ha spiegato Ursula Kirchmayer, del Dipartimento di epidemiologia del servizio sanitario della Regione Lazio – si basa su studi osservazionali che usano informazioni relative a pazienti trattati nella reale pratica clinica. In Italia, tali dati vengono raccolti principalmente attraverso i sistemi informativi sanitari correnti, che nascono a scopo amministrativo. Tutte le prestazioni sanitarie erogate a favore della popolazione assistita vengono registrate in formato elettronico e confluiscono nei *claims database* regionali, comprendendo ricoveri ospedalieri, emergenze sanitarie, assistenza specialistica ed erogazione di farmaci. I dati sono disponibili a livello individuale del paziente in formato reso anonimo e possono essere linkati tra di loro, offrendo quindi un quadro complessivo di tutte le prestazioni sanitarie erogate a ogni paziente nel tempo. Altra fonte di dati potenzialmente utile ai fini della RWE sono le cartelle cliniche informatizzate (EHRs), utilizzate allo scopo della gestione del paziente, che comprendono informazioni più dettagliate per quanto riguarda il quadro clinico del malato (per esempio, diagnosi, risultati di esami da laboratorio) e le terapie prescritte (per esempio, dosaggi di farmaci). In Italia non esiste un formato standard, ma ci sono molte diverse cartelle in uso, che non sono facilmente fruibili, sia per motivi che po-

tremmo definire “tecnici” (struttura del database, codifiche), sia per motivi di accesso (proprietà del dato, privacy). In un DM del 2016 il Ministero della salute ha preso atto della necessità di integrare i dati amministrativi con maggiori dettagli clinici (per esempio, la stadiazione dei tumori) allo scopo di rendere i *claims database* più informativi a scopi anche non amministrativi, come la RWE ».

Opportunità e cautele nel ricorso alla RWE sono state considerate anche da Rosa Gini, dell’Agenzia regionale Toscana. La farmacoepidemiologia lavora molto su progetti multi-database soffrendo però i limiti informatici dell’interoperabilità e quelli ancora più gravi dell’eterogeneità delle fonti. Anche l’integrazione a livello individuale può creare difficoltà ed è possibile solo in presenza di stringenti condizioni etiche e legali.

Di come valutare i dati di real life in rapporto al valore e al costo dei farmaci ha parlato Franco Perrone in una sessione del congresso nazionale di oncologia medica (AIOM), lo scorso 28 ottobre, sollecitando in apertura del proprio intervento una riflessione di tipo terminologico, utile a trovare un’intesa sul significato delle diverse espressioni oggi utilizzate per definire cose talvolta diverse. Oltre alle definizioni, però, è importante il contesto di riferimento: da una parte quello della ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, dall’altra la ricerca peri- e post-marketing. Nel primo caso, la RWE è vista come lo strumento capace di soddisfare la necessità o il desiderio di superare o contrapporsi alla metodologia della sperimentazione clinica che vede il riferimento nel randomised controlled trial (RCT). Nel secondo caso, si sostiene l’utilità della RWE per gestire i processi di rimborsabilità e di definizione del valore in un sistema tendente alla insostenibilità. I limiti dei trial sperimentali sono noti: dalla relativa rappresentatività delle popolazioni arruolate – e conseguente difficile trasferibilità – alla complessità di esecuzione e alla lunga durata, fino ai costi ormai difficilmente praticabili per una ricerca indipendente da finanziamenti industriali. A questi si aggiungono delle distorsioni spesso introdotte strumentalmente, come quelle legate al ricorso a esiti surrogate.

I correttivi per rendere gli RCT più praticabili e forse più utili per migliorare la qualità della cura sono noti. Per esempio, privilegiare i trial pragmatici, definire endpoint rilevanti e coerenti per le patologie studiate per riuscire a confrontare i risultati degli studi, accettare la possibilità di avviare sperimentazioni non randomizzate quando le premesse suggeriscono percorsi diversi. Davvero l’alternativa più affidabile è in un approccio osservazionale? Ricorrere ai big data è la tentazione di molti, anche se quasi mai a dati di grande volume, prodotti ad alta velocità e molto variabili corrisponde un paragonabile livello di qualità. «È un’opzione rischiosa – secondo Perrone – e l’uso di studi osservazionali e RWE per dimostrare l’efficacia di un nuovo trattamento andrebbe riservato a casi eccezionali di reale impraticabilità della metodologia tradizionale». C’è anche un problema di tempestività delle decisioni eventualmente dipendenti dall’analisi

della RWE, «perché è necessario molto tempo perché dati di efficacia nella real life siano disponibili». Piuttosto, la RWE più funzionale potrebbe essere quella monitorata con i registri, «utili a contenere la spesa in caso di fallimenti terapeutici, avendo un ruolo in accordi di *coverage with evidence development*».

La posizione di Perrone è vicina a quella degli autori di un commento appena uscito sul *JCO Precision oncology*: «La RWE non può certamente chiarire se un intervento è superiore al confronto, una domanda fondamentale nel momento in cui si deve decidere se approvare una nuova indicazione per una terapia. Pertanto, l’utilità della RWE potrebbe essere limitata quando è vitale il rigore dei trial clinici per evitare possibili danni o quando è necessaria una risposta definitiva»². Non è consigliabile l’adozione di percorsi di valutazione alternativi per rendere più rapida l’approvazione dei nuovi medicinali, che possono però rivelarsi utili per il monitoraggio della sicurezza di farmaci e device e per la verifica dell’efficacia di medicinali in popolazioni sotto-rappresentate nei trial approvativi.

Anche Giovanni Corrao al congresso della Società di farmacia clinica e territoriale (SIFACT) ha discusso l’uso della RWE per rendere più spedito il percorso di approvazione regolatoria dei nuovi medicinali: «Dobbiamo guardare con simpatia all’innovazione – ha ricordato Corrao –, ma i problemi di credibilità e di accessibilità dei dati sono ancora molti e sarà importante tenere presente che, tanto più ampi saranno i database interrogati, tanto più sarà necessario guardare alla rilevanza dei risultati più che alla mera significatività. La sua riflessione si è aperta con un invito a rileggere la *Perspective* di Sebastian Schneeweiss (Harvard medical school) uscita sul *NEJM* nel 2014³. Anche se fossero risolti i problemi metodologici che attualmente condizionano l’utilizzo dei dati che derivano dagli EHR, non riusciremmo a superare la scarsa attendibilità della ricerca osservazionale. Sono questioni solo apparentemente terminologiche e per sciogliere una matassa che rischia davvero di ingarbugliarsi bisognerebbe tornare a chiedersi il significato delle parole.

In effetti dovremmo chiederci se stiamo parlando di dati maggiormente “reali” rispetto a quelli che produciamo nei RCT. Il rischio potrebbe essere quello di rimandare alle fasi “post-marketing” i dubbi sull’efficacia comparativa rimasti inevasi prima dell’approvazione delle nuove terapie. Ancor peggio, potremmo aver l’illusione di rimediare con i molti dati raccolti nella pratica clinica alle mancanze informative dell’esperimento effettuato con standard di non inferiorità o di comparazione con il placebo. Insomma, i RWE portano alla ribalta ancora una volta la contrapposizione tra RCT e studi osservazionali senza però che i nuovi scenari offrano soluzioni concrete ai limiti ben conosciuti dei diversi approcci.

L’idea di essere ormai calati in un mondo ipercontrollato e che ogni dato possa essere catturato (*big data*) e interpretato da computer intelligenti (*machine learning*) sta creando una nuova narrativa dove le

evidenze non sono più necessariamente quelle derivanti dall'esperimento randomizzato e che basti una corretta osservazione di quanto succede nel mondo reale. Mettiamo che ciò fosse vero. Perché allora i tanti contenziosi sui dati che mostrano come, nella pratica clinica, coorti di pazienti trattati con farmaci simili (per esempio, originator verso biosimilari) hanno esiti sovrapponibili⁴? Siamo pronti a enfatizzare il ruolo dei real data solo quando il concetto è utile ad accelerare i processi registrativi?

Discutendo di RWE, la domanda potrebbe dunque essere ancora più a monte: di cosa parliamo quando parliamo di "prove"? Quale interesse ha il servizio sanitario a supportare la produzione di evidenze potenzialmente utili per adattare o modificare i comportamenti prescrittivi dei clinici o le strategie decisionali assunte nelle aziende sanitarie e ospedaliere? Il servizio sanitario nazionale e regionale conta ancora sui risultati di una rigorosa attività di ricerca

per informare le proprie decisioni o la posta in gioco è ormai talmente elevata da suggerire l'adattamento strumentale delle metodologie di studio per ottenere le "prove" che andiamo cercando?

Bibliografia

1. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence: what is it and what can it tell us. *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-7.
2. Gyawali B, Parsad S, Feinberg BA, Nabhan C. Real-world evidence and randomized studies in the precision oncology era: the right balance. *JCO Precision Oncology* 2017 Oct 30.
3. Schneeweiss S. Learning from big health care data. *N Engl J Med* 2014; 370: 2161-3.
4. Trotta F, Belleudi V, Fusco D, et al. Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open* 2017; 7: e011637.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Addis
Dipartimento di Epidemiologia
Servizio sanitario regionale del Lazio
Via Cristoforo Colombo 112b
00147 Roma
E-mail: a.addis@deplazio.it