



SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

Quaderni

della SIF

Anno V n. 1 - Febbraio 2022

NUMERO SPECIALE

*Il valore
della partnership
tra industria
farmaceutica
e Società Italiana
di Farmacologia
per l'innovazione
e la sostenibilità*

Opinion Paper a cura di
SIF (Società Italiana di Farmacologia)
& Farindustria



**Società Italiana di Farmacologia**

Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467
pag. 722 vol. 2°

SEDE LEGALE E OPERATIVA

Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

sif.informazione@segr.it

www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE

Giorgio Racagni

PRESIDENTE ELETTO

Giuseppe Cirino

PAST PRESIDENT

Alessandro Mugelli

SEGRETARIO

Carla Ghelardini

CONSIGLIERI

Giambattista Bonanno, Nicoletta Brunello,

Romano Danesi, Annamaria De Luca,

Patrizia Hrelia, Marco Pistis

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE

Francesco Scaglione

COMITATO DI REDAZIONE

Andrea Ballerini

Milo Gatti

Davide Grisafi

Pietro Nunnari

Arianna Pani

Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE

EDRA S.p.a.

CHIEF OPERATIONS OFFICER

Ludovico Baldessin

PROJECT DIRECTOR

Susanna Garofalo



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA

Jona s.r.l.

DESIGN

pupilla grafik

SOMMARIO

Prefazione	1
Introduzione	2
<i>G. Racagni, N. Martini, M. Zibellini</i>	
1 Nuove modalità di ricerca clinica per garantire il rapido accesso alle terapie da parte dei pazienti	4
<i>L. Bergamini, M. Scatigna, D. Valle, R. Danesi</i>	
2 Qualità dei dati scientifici negli studi clinici pre- e post autorizzativi sui farmaci	13
<i>A.M. Porrini, G. Trifirò, M. Mangrella, D. Valle, L. Berrino, M. Simonato</i>	
3 Il paziente e i suoi bisogni terapeutici	23
<i>M. Mangrella, A. De Luca, A. Capuano, N. Martini, C. Piccinni</i>	
4 Innovazione <i>Breakthrough</i>, percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali e impatto sulla cronicità	34
<i>G. Panina, A. Capuano, C. Piccinni, M. Mangrella, C. Chiamulera, A. De Luca, G.D. Norata, N. Martini</i>	
5 Innovazione digitale in Medicina: dalla <i>Digital Health</i> alle <i>Digital Therapeutics</i>	42
<i>D. Valle, G. Minotti, G.D. Norata, A.M. Porrini</i>	
6 La comunicazione scientifica dinamica a supporto delle scelte del paziente e della innovazione in medicina	50
<i>L. Franzini, G. Sava, M. Mangrella, G. Cirino</i>	
Executive summary	56

Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.

Il presente numero speciale di Quaderni della SIF può essere diffuso solo nella sua interezza.

PREFAZIONE

Il presente documento, strutturato nei contributi di diversi gruppi di lavoro, nasce dalle riflessioni emerse durante i periodici incontri del tavolo SIF (Società Italiana di Farmacologia) e Farindustria, avvenuti nel corso del 2020-2021, e dal 40° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, tenutosi il 9-13 marzo 2021.

La redazione del presente documento è stata curata dal Comitato di redazione costituito da:

- *Carlo Piccinni* (coordinatore) - Fondazione Ricerca e Salute (ReS),
Roma
- *Giuseppe Danilo Norata* - Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
- *Cristiano Chiamulera* - Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona
- *Laura Franzini* - Direzione Medica Chiesi, Parma

INTRODUZIONE

Giorgio Racagni¹, Nello Martini², Marco Zibellini³

¹ Società Italiana di Farmacologia (SIF), Università degli Studi di Milano

² Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Roma

³ Direzione Tecnico Scientifica presso Farminindustria, Roma

Nello sviluppo dei farmaci innovativi, delle nuove tecnologie e dei percorsi assistenziali della medicina moderna è unanimemente riconosciuta la necessità e l'importanza di integrare la ricerca farmacologica (SIF, Società Italiana di Farmacologia) con i processi di ricerca e sviluppo (R&D, *Research and Development*) dell'industria farmaceutica, attraverso procedure di partnership, il cui valore strategico è stato chiaramente confermato anche durante il periodo pandemico. L'efficiente collaborazione tra Enti di ricerca pubblici e privati, *start-up*, parchi scientifici, enti non profit, imprese è in grado di diffondere nuove conoscenze, competenze e buone pratiche, alimentando una cultura condivisa sulle nuove frontiere della scienza e della tecnologia. Partnership senza la quale non sarebbe possibile eccellere in tutte le fasi del processo di ricerca, dagli studi clinici fino all'accesso alla cura per i pazienti e che rende l'industria farmaceutica uno degli esempi più avanzati di *open innovation*. La crisi sanitaria ha reso evidente la necessità di rafforzare ancora di più la collaborazione pubblico-privato per accelerare i processi di innovazione già in corso e migliorare la salute e l'aspettativa di vita dei cittadini, e per attrarre nuove risorse e talenti per lo sviluppo economico e sociale del Paese. Ecco perché servono strumenti e regole certe per incentivare la ricerca di base, gli studi preclinici e clinici, la registrazione e la protezione dei brevetti, il trasferimento tecnologico

e digitale delle informazioni. Solo così si potrà rendere più forte l'ecosistema italiano dell'innovazione a beneficio dei pazienti di oggi e di domani. Tuttavia, la partnership fra strutture pubbliche e private rischia spesso di diventare una evocazione retorica o rimanere legata ad una concezione istituzionale sui conflitti d'interesse e sui conflitti tra scienza e mercato. Questa pubblicazione della SIF, superando ogni pregiudizio, affronta i punti chiave e le tematiche più sfidanti dello sviluppo di nuovi farmaci e di nuove strategie assistenziali, riportando i risultati e i contributi concreti di una partnership attiva tra la cultura farmacologica (SIF) e i processi di R&D dell'industria farmaceutica (Farminindustria). Il presente numero è strutturato nelle seguenti 6 sezioni:

1. Le nuove modalità della ricerca
2. La qualità dei dati
3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici
4. L'innovazione *breakthrough* e i PDTA
5. L'innovazione digitale in medicina
6. Il ruolo della comunicazione scientifica

La raccolta delinea un percorso in grado di toccare i temi più rilevanti e pregnanti per i cambiamenti che la ricerca farmacologica e l'industria farmaceutica stanno affrontando, con particolare attenzione al loro carattere di innovatività e di sostenibilità per il sistema salute nel suo complesso. Ogni contributo è strutturato in modo da delineare il contesto attuale da

cui partire per avanzare proposte e ambiti di sviluppi futuri, che costituiscono il *core* di ogni singolo intervento e forniscono spunti di discussione e riflessione di estrema importanza per tutti gli attori coinvolti a diverso titolo nel mondo della ricerca sui farmaci e sui nuovi percorsi assistenziali.

Si parte dalle nuove modalità di ricerca clinica, che stanno alla base dell'incremento delle *pipeline* di ricerca, non solo dal punto di vista numerico, ma soprattutto dal punto di vista qualitativo. Infatti, esse sono maggiormente indirizzate alla identificazione di terapie "*first in class*", prodotti biotecnologici, terapie avanzate e digitali. Per raggiungere tali obiettivi risulta indispensabile da un lato sviluppare nuovi disegni di studio e definire percorsi in grado di accelerare l'accesso ai farmaci riducendo contestualmente i costi di sviluppo, dall'altro dotarsi di un impianto normativo in grado di regolamentare e rendere efficienti le nuove modalità di ricerca e di accesso ai farmaci.

Viene poi affrontato il tema del ruolo e della qualità dei dati scientifici per la conduzione delle ricerche in tutte le fasi della vita di un farmaco: da quella preclinica, fino allo studio del suo impiego nella pratica clinica corrente. I dati, infatti, rappresentano il vero carburante della ricerca e, dunque, risulta di estrema importanza dotarsi di fonti affidabili, infrastrutture adeguate, nonché di competenze in grado di gestirli e analizzarli.

Questo passaggio sta diventando sempre più imminente anche considerando la sfida posta dai *big-data* che quotidianamente generiamo sul nostro stato di salute e che rappresentano il campo di azione di una ricerca *real-world* di ampio spettro.

Una parte centrale della raccolta è dedicata al tema della “innovazione”, affrontata da diverse angolazioni: come innovazione incrementale centrata sul paziente, innovazione radicale (*breakthrough*) e, infine, come innovazione connessa alla medicina digitale.

L'innovazione incrementale, ossia quella utile a sviluppare una versione ottimizzata di un prodotto già presente sul mercato, considerati i cambiamenti sociali che stiamo attraversando, dovrebbe essere sempre più centrata sul paziente. In questo contesto, la ricerca dovrebbe essere tesa all'individuazione di nuove strategie in grado di promuovere l'appropriatezza, favorire l'aderenza, semplificare la cura, cercando di ridurre le barriere all'accesso alle terapie da parte dei pazienti. Questa tipologia di innovazione, tuttavia, necessita di un maggiore riconoscimento all'interno del sistema salute; di conseguenza diventa fondamentale ideare strategie in grado di quantificarla e definirla in maniera adeguata, secondo precisi algoritmi. Quando, invece, l'innovazione consente di curare una patologia mai curata prima o ne modifica profondamente la storia clinica, è possibile definirla radicale (*breakthrough*); si pensi per esempio alle CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cell therapies*) o alle terapie agnostiche alla base della oncologia mutazionale. Grazie alla velocità e alla qualità dei processi di ricerca e sviluppo raggiunti negli ultimi anni, questa tipologia di innovazione sta diventando sempre più presente e pertanto, risulta strategico studiare le sue implicazioni organizzative,

i requisiti tecnici, regolatori ed economici. Infatti, solo affiancando a questa innovazione modelli organizzativi nuovi, sarà possibile consentire l'accesso rapido ed equo ai trattamenti più innovativi nell'ambito dei costi assistenziali (PDTA, Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali). Questi nuovi modelli potranno trarre beneficio da forme di partenariato pubblico-privato, dalla capacità di valutare l'intero percorso e non la singola variabile, nonché dagli strumenti messi a disposizione dalla medicina digitale e dalla intelligenza artificiale applicata alla salute. Alla medicina digitale e alla rivoluzione da essa indotta nell'ambito sanitario è dedicato un apposito contributo della raccolta. Difatti, le terapie digitali, la cui efficacia dovrà essere basata sulle evidenze al pari delle altre terapie, potranno essere usate indipendentemente o in combinazione a farmaci, al fine di ottimizzare la cura del paziente e consentire il raggiungimento degli esiti di salute sperati. Tuttavia, considerando il cambio di paradigma connesso a queste nuove terapie, risulta fondamentale delineare un percorso regolatorio adeguato e incentrato sulla loro efficacia, sulla integrità e qualità dei dati raccolti, nonché sul loro impatto sul modello organizzativo. Solo in questo modo sarà possibile valorizzare adeguatamente queste terapie, tenendo conto dei benefici complessivi apportati sull'intero percorso, così come sulle ricadute individuali, sanitarie, sociali e professionali. La raccolta si chiude con un contributo sull'importante aspetto della comunicazione scientifica che, come ha insegnato la pandemia, rappresenta un punto cruciale per consolidare la fiducia dei cittadini nel settore farmaceutico, nonché per rinnovare l'alleanza tra gli *stakeholder* della salute a vantaggio dei pazienti. Se da un lato è importante assicurare una pubblicazione trasparente e completa

dei dati, siano essi positivi o negativi, dall'altro è fondamentale fare in modo che la comunicazione scientifica sia adeguata all'interlocutore a cui ci si rivolge, in termini di contenuto e linguaggio. Questo è particolarmente vero quando ci si rivolge al pubblico ed ai pazienti, che necessitano di una comunicazione il più possibile chiara e comprensibile.

Seguendo il filo conduttore che lega i diversi contributi della raccolta è possibile comprendere la direzione verso cui indirizzare la ricerca sui farmaci e per la quale le imprese del farmaco hanno dimostrato, e dimostrano ogni giorno di più, di saper fare innovazione e network unendo scienza e tecnologia, competenze umane e intelligenza artificiale, eccellenze pubbliche e private.

Per interpretare i processi complessi, multidisciplinari e globali delle Scienze della Vita serve un confronto strutturale tra gli attori del sistema, pubblici e privati, per mettere in rete tutte le competenze. La parola *partnership* non è uno slogan, è un fattore competitivo strategico, indispensabile per trovare soluzioni innovative e condivise alle esigenze reali del Paese.

Per il settore farmaceutico, una crescente sinergia tra pubblico e privato significa far aumentare la ricerca, creare valore all'insegna della sostenibilità economica, sociale e ambientale, migliorare l'accesso alle cure per i pazienti, aumentare l'occupazione e le competenze, investire ancora di più per la transizione ecologica.

Pertanto, è possibile considerare questa raccolta come una possibile mappa per il futuro (non tanto lontano, considerando la velocità con cui attualmente viaggiano i processi di innovazione) che può tornare utile al mondo della ricerca farmaceutica e al mondo degli investimenti in R&D delle aziende farmaceutiche. ■

1

NUOVE MODALITÀ DI RICERCA CLINICA PER GARANTIRE IL RAPIDO ACCESSO ALLE TERAPIE DA PARTE DEI PAZIENTI

Loredana Bergamini*¹, Marco Scatigna*², Domenico Valle³, Romano Danesi⁴

¹ Direzione Medica Janssen-Cilag SpA, Cologno Monzese, Milano

² Direzione Scientifica IRCCS Cardiologico Monzino, Milano

³ Dipartimento Affari Regolatori & Prezzo Rimborso e Accesso Eli Lilly Italia, Roma

⁴ Dipartimento di Farmacologia Università di Pisa

* lead authors

Highlights

- La ricerca clinica ha intrapreso un percorso di profonda trasformazione, sia per facilitare uno sviluppo più efficiente e rapido di *New Therapeutic Entities*, sia per consentire un più rapido trasferimento dell'innovazione scientifica alla pratica clinica. Sempre più diffuso è il ricorso a disegni complessi di tipo adattivo, all'impiego di *end point* surrogati e alla effettuazione di studi di fase I/II con intento registrativo (invece degli studi di fase III randomizzati e controllati), soprattutto nel caso di malattie rare o quando è a disposizione un target molecolare (farmaci agnostici e medicina di precisione).
- L'impiego di nuove e complesse metodologie nei programmi di ricerca clinica, i tempi di sviluppo abbreviati nel caso di patologie rapidamente mortali e senza uno standard di cura adeguato, rendono più difficile la valutazione e l'accettazione delle evidenze così generate. Fondamentale è una strettissima e precoce collaborazione con gli enti regolatori per verificare la validità ed accettabilità dei risultati così ottenuti, nonché la loro riproducibilità nella pratica clinica. Sempre più rilevante è l'utilizzo dei *Real World Data* per guidare o integrare la ricerca registrativa in particolare nel caso di un percorso autorizzativo accelerato.
- L'innovazione della ricerca non è solo metodologica, ma anche di natura organizzativa. L'impiego della tecnologia digitale e il ricorso a modelli di studio decentralizzato, ad esempio, facilitano la realizzazione degli studi, offrono l'opportunità di arricchire il patrimonio di dati che possono essere raccolti, facilitano l'accesso dei pazienti ai programmi di studio. Per questo l'informatizzazione dei centri di ricerca, e più in generale dei luoghi di cura, diventa irrinunciabile così come lo sviluppo di nuove competenze nelle figure professionali dedicate alla ricerca stessa.
- La prima opportunità di accesso all'innovazione terapeutica per i pazienti è data dagli studi clinici. È pertanto fondamentale che in Italia si crei un contesto normativo e infrastrutturale di eccellenza, con centri sperimentali qualificati e personale dedicato, procedure rapide e semplificate per rendere il nostro Paese più attrattivo per gli investimenti in ricerca.

Summary

La radicale evoluzione del modello di Ricerca e Sviluppo (R&S) delle aziende farmaceutiche, alimentato dai significativi avanzamenti delle conoscenze scientifiche e dall'adozione di nuovi modelli di Open Innovation, ha determinato una forte crescita

delle pipeline di ricerca dopo anni di progressivo impoverimento.

Tale crescita non è solo numerica – attualmente si contano 17.737 New Therapeutic Entities (NTE) – ma soprattutto qualitativa con una forte presenza di terapie potenzialmente “first in class”, un incremento di prodotti biotecnologici, in particolare

di terapie avanzate e digitali. La necessità, oltre quella di selezionare le NTE più promettenti, è quella di ridurre i costi di sviluppo e accelerare l'accesso dei pazienti alle terapie soprattutto dinanzi a bisogni terapeutici importanti senza adeguati standard di cura. Ciò ha portato a nuovi e complessi disegni di studio che

spesso non rispondono ai gold standard tradizionali con processi di sviluppo e di registrazione accelerati. Questi percorsi richiedono la generazione di evidenze integrative per definire efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci e rendono più complessa la valorizzazione della loro innovatività per il “sistema salute”.

L'innovazione nella ricerca clinica non è solo legata alla struttura, ma anche all'esecuzione dei protocolli, progressivamente influenzata dall'avvento del digitale e dall'esigenza di rendere la ricerca più aderente ai bisogni del paziente.

Date la rilevanza e l'opportunità che la ricerca offre è fondamentale garantire a livello nazionale un contesto normativo strutturale favorente ed è quindi urgente il recepimento della nuova Direttiva Europea attraverso l'erogazione di decreti attuativi rapidi che consentano al nostro Paese di essere competitivo nel panorama internazionale.

Premessa e obiettivi

Uno dei fondamentali valori della ricerca clinica è quello di portare ai pazienti una prima opportunità di accesso all'innovazione terapeutica tanto più rilevante quanto più è insoddisfatto il bisogno di cura. Mai come durante la drammatica esperienza della pandemia da SARS CoV2 abbiamo potuto apprezzare il ruolo cruciale della ricerca nel diventare l'unica opportunità di trattamento in assenza di standard di cura adeguati.

Garantire l'eccellenza nella ricerca clinica è determinante sia per permettere una partecipazione precoce ed estesa ai piani di sviluppo di una nuova terapia, sia per assicurare l'introduzione nella pratica clinica di un trattamento sicuro ed efficace per tutti coloro che ne attendono i benefici, in grado di portare un valore non solo al singolo ma all'intero sistema salute.

Ricerca e accesso al trattamento sperimentale prima e al farmaco registrato poi, sono un binomio imprescindibile per assicurare il trasferimento dell'innovazione scientifica alla persona in attesa di terapia.

Non c'è ricerca di valore che possa essere considerata tale senza farsi strumento di cura e diventare fruibile ai pazienti. Il ricorso sempre più esteso a disegni di ricerca complessi e accelerati per sviluppare NTE innovative in maniera più efficiente, porta alla necessità di un progressivo adeguamento nelle modalità di valutazione dei piani di sviluppo di un nuovo farmaco, della loro esecuzione nei centri di ricerca, della rapida trasferibilità del trattamento innovativo ai luoghi di cura, di approfondimento del suo profilo rischio-beneficio nella vita reale e, in ultima analisi, ad una maggiore appropriatezza prescrittiva. Obiettivo del documento è stimolare il dialogo aperto ed articolato tra i vari portatori d'interesse ed individuare azioni concrete che possano favorire una ricerca innovativa e il rapido accesso alle terapie.

Il contesto attuale

Viviamo un'epoca di grande, incredibile progresso scientifico. La crescente comprensione dei meccanismi biologici alla base dell'insorgenza delle malattie e della loro evoluzione, lo sviluppo delle scienze omiche, la coniugazione di scienza e tecnologia - con gli incredibili progressi fatti dalla bioinformatica e dalla bioingegneria - lo sviluppo della “medicina digitale” - hanno contribuito a portare una fortissima innovazione nella ricerca di nuove terapie.

Il rapido avanzamento delle conoscenze ha indubbiamente stimolato un radicale cambiamento

nel modello tradizionale di R&S all'interno delle aziende farmaceutiche, diventato progressivamente inefficiente e incapace di rispondere all'emergenza di nuovi bisogni di salute, alle aspettative dei pazienti, alla transizione verso una medicina di precisione in cui i trattamenti sono personalizzati sulla base delle caratteristiche cliniche e biologiche individuali, nonché all'affermarsi del concetto di “Value Based Healthcare”, dove efficacia e sicurezza di un farmaco devono necessariamente coniugarsi ad un nuovo concetto di efficienza nel migliorare il percorso di cura. Abbiamo così assistito alla progressiva adozione di nuovi modelli organizzativi all'interno delle aziende con l'apertura all'innovazione esterna, alla sostituzione dei modelli di “closed innovation” con quelli di “open innovation” con crescenti opportunità di collaborazione e partenariato tra le aziende e centri di eccellenza esterni. Questa trasformazione ha portato ad una forte ripresa della produttività dell'industria biofarmaceutica, con diversi segnali di maggiore produttività ed efficienza, con una R&S più innovativa in termini di meccanismi d'azione ed indicazioni in sviluppo [1].

Se guardiamo alla fotografia delle NTE in sviluppo prima dell'avvento dirompente del COVID-19, la dimensione complessiva della *pipeline* è pari a 17.737 NTE, con un tasso di crescita nel report 2020 pari al 9,62% [2] (**Figura 1**).

Si tratta di una crescita quasi a due cifre, molto superiore a quella del 5,99% riportata nel report 2019 e del 2,66% nel report del 2018.

La fotografia aggiornata al 2021 vede le NTE salite a 18.582 con 798 nuovi farmaci, inclusi vaccini, specifici per COVID [2]. È importante osservare come questa crescita non sia solo di tipo quantitativo, ma anche e soprattutto di natura qualitativa.

Figura 1. Incremento 2001 - 2020 del numero di pipeline [2].

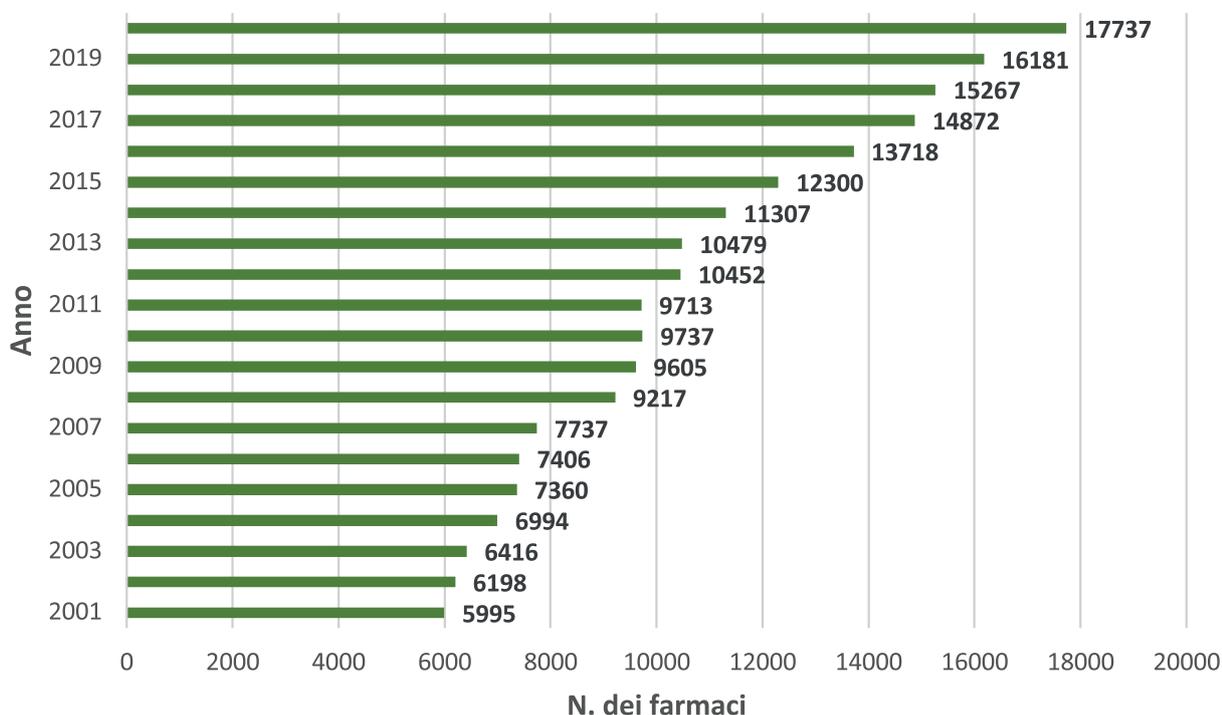
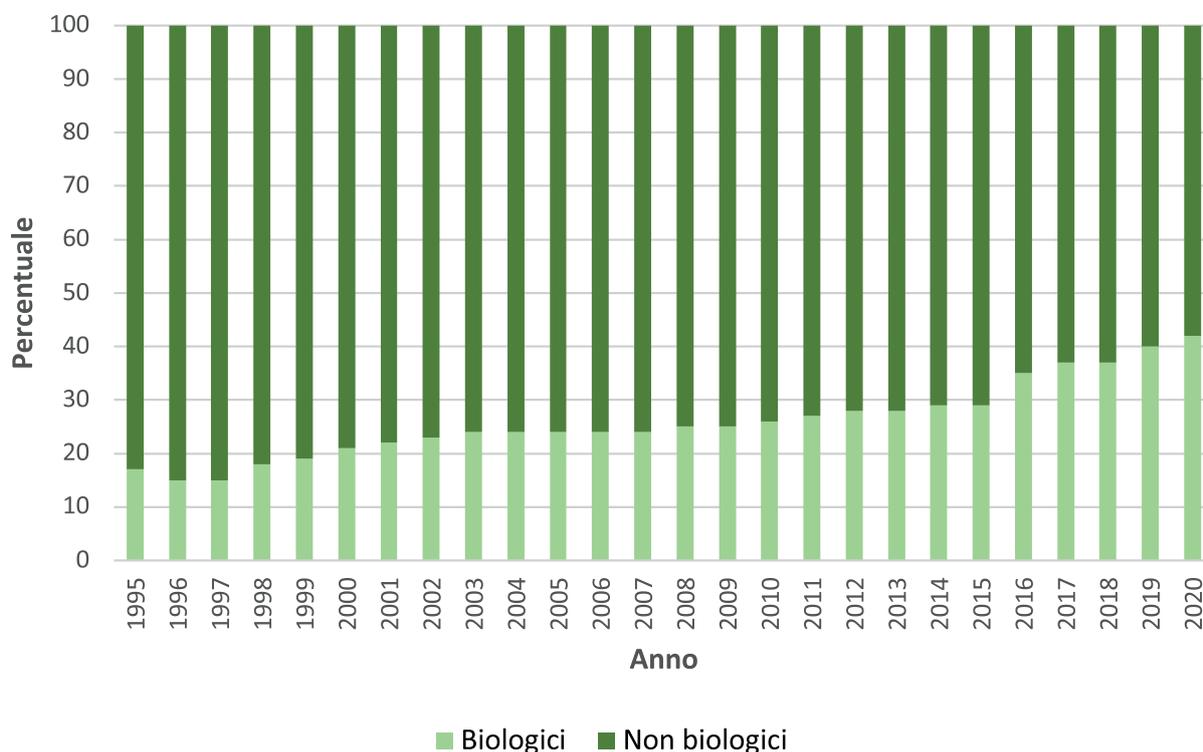


Figura 2. Quota di farmaci biologici vs farmaci non biologici dal 1995 al 2020 [2].



Le opportunità per una medicina trasformativa stanno crescendo con i farmaci biotecnologici, in aumento del 13,2%, con l'incremento più alto mai registrato dalle terapie geniche e cellulari (**Figura 2**).

Una conferma di queste opportunità di cura innovative viene dalla fotografia di quanto approvato dagli enti regolatori. Nel Report 2020 della *Food And Drug Administration* (FDA) [3] il 40% dei farmaci autorizzati era "first in class". La rilevanza dell'innovazione per rispondere a bisogni di cura insoddisfatti è anche confermata dalla diffusa adozione di percorsi di approvazione agevolati: 23% *accelerated approval*, 32% *fast track*, 57% *priority review*, 42% *breakthrough designation*. Anche il programma *Priority Medicine* (PRIME) di EMA (*European Medicine Agency*), ovvero il piano definito all'interno dei modelli regolatori europei già esistenti, nato per accelerare l'accesso ai farmaci per i pazienti con un bisogno medico non soddisfatto, nel 2020 è stato applicato a 20 NTE, il numero più alto sin da quando il programma PRIME venne lanciato nel 2016 [4].

Gli studi clinici controllati randomizzati (RCT, *Randomized Controlled Trial*) e il completamento in sequenza delle tre fasi di sviluppo clinico sono stati tradizionalmente considerati per decenni un paradigma indiscusso per la ricerca pre-registrativa.

Sebbene storicamente i RCT abbiano svolto e stiano ancora giocando un ruolo decisivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di una NTE prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il significativo progresso nella conoscenza della biologia della malattia e nella farmacologia clinica, l'esigenza di migliorare la velocità e l'efficienza di sviluppo di una NTE e, in ultima analisi, la necessità di portare più velocemente un nuovo trattamento ai pazienti, hanno portato allo sviluppo di nuove modalità di disegno e gestione dei *clinical trial*.

In particolare, si è progressivamente esteso ed articolato il concetto di studio e programma di ricerca adattativo.

Gli studi adattativi rendono le sperimentazioni cliniche più flessibili utilizzando i dati generati nell'ambito dello studio stesso durante la sua conduzione per decidere come modificarne alcuni aspetti senza minarne la validità e l'integrità. Perché questo obiettivo sia preservato è necessario che le modifiche siano sempre predefinite all'interno del piano di ricerca. Gli studi adattativi non sono una soluzione per una pianificazione inadeguata, ma hanno lo scopo di migliorare l'efficienza del *trial*.

Questi nuovi disegni permettono un uso migliore di risorse quali tempo e denaro e, inoltre, consentono di limitare l'esposizione dei pazienti a terapie o schemi posologici precocemente identificati come non efficaci o non sicuri. Già la FDA, nel documento guida dedicato agli studi adattativi, ne aveva indicato vantaggi e criticità, riconoscendone appieno il valore (FDA 2010 studi adattativi) [5]. Le modifiche pre-pianificate che un disegno adattativo può consentire sono molteplici. Possono riguardare la dimensione del campione da arruolare, il rapporto di assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento, l'aggiunta o eliminazione di trattamenti o dosi, la variazione delle ipotesi statistiche (per es., non inferiorità o superiorità), l'interruzione dell'intera sperimentazione in una fase iniziale per il successo o la mancanza di efficacia del trattamento testato. I "seamless study design" sono esempi di studi adattativi dove vengono combinate all'interno di un unico protocollo fasi successive di sviluppo. Questo consente un notevole risparmio di tempo, soprattutto per la contrazione di quello legato all'approvazione del protocollo e attivazione dei centri, nonché una più rapida traslazione delle scoperte

scientifiche in medicina innovativa. Un esempio è lo sviluppo degli inibitori del *checkpoint* immunitario (ad esempio pembrolizumab) e gli agenti che mirano ad alterazioni molecolari rare e specifiche (es. crizotinib). Entrambi questi agenti hanno impiegato solo 3-4 anni dal primo studio nell'uomo all'approvazione regolatoria, una tempistica senza precedenti per i tumori solidi [6].

Un forte impulso all'evoluzione di questi nuovi disegni di studio è stato dato dallo sviluppo di terapie con un definito bersaglio biomolecolare, disegnate e sviluppate per una medicina sempre più di precisione. Valutare terapie mirate in popolazioni target identificate in base a presunti biomarcatori predittivi crea sfide nel reclutare pazienti la cui eleggibilità allo studio, infatti, è valutata con criteri diversi da quelli che definiscono tradizionalmente lo stato di malattia. Questo aspetto, unitamente alla necessità di rispondere a più domande in modo più efficiente e in minor tempo possibile, ha portato alla creazione di protocolli Master strutturati per valutare, in parallelo, l'attività di terapie diverse in una determinata malattia (*umbrella study*) o un'unica terapia mirata in malattie multiple o sottotipi di malattia (*Basket Study*) [7].

Questa innovazione metodologica, ormai consolidata e diffusa, è un esempio significativo di come il disegno di studio possa portare a stravolgere il modo tradizionale di pensare alla cura di pazienti, all'accesso alla cura, non più decisa sulla base della sede anatomica della patologia, bensì sulla caratterizzazione genetica della stessa. Sono nate così le prime terapie agnostiche in oncologia, una bella sfida per la valutazione regolatoria prima e l'impiego nella pratica clinica poi. Non pochi gli elementi critici, tuttavia. Prima di tutto negli studi *basket* in genere manca un gruppo di controllo.

Non sarebbe infatti etico averne uno perché i pazienti coinvolti sono spesso quelli senza altre opzioni di trattamento e destinati a morire rapidamente senza un intervento. Questi studi, inoltre, si concentrano su come il tumore risponde a un farmaco, piuttosto che sulla sopravvivenza. Per esempio, larotrectinib è stato approvato sulla base di 3 studi che hanno arruolato complessivamente 54 adulti e hanno riscontrato un tasso di risposta complessivo del 57%. Ma la frequenza e l'entità della risposta non necessariamente si correlano con la sopravvivenza [8].

Criticità analoghe si osservano anche nello sviluppo di farmaci per le malattie rare per le quali la scarsità dei soggetti affetti dalla malattia e la necessità dei pazienti di accedere rapidamente a una cura portano a disegnare studi senza braccio di confronto e che utilizzano *endpoint* surrogati o non validati.

Da ultimo è da considerare la sfida che proviene dallo sviluppo delle terapie digitali in cui il principio attivo tradizionale è associato ad un software o ad una applicazione/*medical device* o, addirittura, in qualche caso è una soluzione terapeutica senza principio attivo farmacologico (es. ReSET approvato da FDA nel 2017 per il trattamento dei Disordini da Abuso di Sostanze) [9].

La traslazione delle innovazioni metodologiche applicate ai piani di ricerca in interventi terapeutici approvati ed accessibili ai pazienti, richiede una strettissima e precoce collaborazione con gli enti regolatori per verificare l'applicabilità e accettabilità dei risultati così ottenuti. Nel 2020 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha finalizzato una linea guida sull'uso di disegni innovativi complessi (*Complex Innovative Trial Design*) per la sperimentazione [10] utili per far avanzare e modernizzare lo sviluppo di farmaci. La linea guida sottolinea che non esiste una definizione fissa

di ciò che costituisce un disegno di studio innovativo complesso, ciò che è considerato innovativo o nuovo oggi potrebbe cambiare nel tempo e i disegni di studio possono variare in base all'area terapeutica.

Nel percorso che guida il costante dialogo tra agenzie regolatorie, diverse sono le aree tematiche affrontate: l'EMA affronta il tema dell'innovazione negli studi clinici all'interno del proprio documento "*EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection*" [11].

L'innovazione va sostenuta promuovendo e facilitando la conduzione di sperimentazioni cliniche complesse e altri progetti innovativi di ricerca, adottando nuovi percorsi che agevolino l'autorizzazione di uno studio e fornendo agli enti regolari e alle agenzie HTA (*Health Technology Assessment*) le informazioni necessarie affinché i pazienti possano ottenere un accesso più tempestivo ai trattamenti.

Il documento focalizza poi l'attenzione sui bisogni ancora insoddisfatti delle popolazioni pediatriche e delle malattie rare, stimola la crescente integrazione di nuovi strumenti digitali nello sviluppo di farmaci, sottolinea la necessità di integrare le informazioni cliniche raccolte negli studi registrativi con quelle legate all'assistenza sanitaria nella vita reale, valuta criticamente il valore clinico di *endpoint* nuovi ed emergenti e il loro ruolo nell'agevolare l'accesso dei pazienti ai nuovi medicinali; promuove l'inclusione di popolazioni trascurate come le donne in gravidanza, gli anziani e quelli di diversa etnia negli studi clinici.

Lo studio clinico, impostato in maniera tradizionale o con nuovi disegni meno convenzionali, rappresenta spesso la prima forma di accesso all'innovazione farmacologica. La ricerca clinica attua processi insostituibili per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche e per il miglioramento della pratica clinica stessa, trovando una legittimazione

anche nei valori medesimi della Costituzione italiana, quali la promozione della ricerca scientifica e la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività: "La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica [art. 9]... tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività" [art. 32]".

La ricerca clinica, oltre ad essere un'importante occasione di crescita culturale, rappresenta un volano per lo sviluppo e la crescita economica di un Paese [12]. L'incremento delle sperimentazioni è direttamente collegato alla maggiore disponibilità di alternative terapeutiche, all'accesso ai farmaci innovativi e ad una maggiore appropriatezza prescrittiva. Anche i programmi di "accesso anticipato alle cure" (*Early Access Programs*) svolgono un ruolo positivo sia in termini di opzioni terapeutiche offerte ai pazienti che per il valore economico a vantaggio del SSN [13].

Per questi motivi è importante che la ricerca clinica sia adeguatamente percepita nel suo valore dalle istituzioni, dalla cittadinanza e che venga sostenuta attraverso un Impianto normativo aggiornato, processi autorizzativi veloci, disponibilità di personale dedicato e formato, infrastrutture adeguate. Il 30 dicembre 2020 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il 19° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia, con i dati relativi al 2019 [14]. Da questo rapporto si vede come il numero degli studi clinici si sia mantenuto su livelli adeguati, recuperati già a partire dal 2018 come numero totale, pur in un contesto di contrazione costante e generale delle sperimentazioni condotte in Europa. Ciò ha portato ad un ulteriore incremento della percentuale di sperimentazioni autorizzate in Italia rispetto al resto d'Europa (pari al 22%) (**Tabella 1**).

Anno	SC in UE*	SC presentate in Italia**	% Italia/UE	SC autorizzate in Italia***	% Italia/UE
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0
2018	3.256	716	22,0	666	20,5
2019	3.048	722	23,7	672	22,0

*Numero di studi caricati nel sistema europeo.

**Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2019 è tratto nel 2019 nella Tabella 5, mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questi Rapporto Nazionale.

***Il numero di sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia è tratto dalla Tabella 2.

Tabella 1.

Sperimentazione per anno: confronto Unione Europea vs Italia (quinquennio 2015-2019).

La distribuzione delle sperimentazioni per area terapeutica conferma il dato degli anni precedenti, con circa la metà in ambito oncologico ed emato-oncologico.

Continua in maniera significativa il trend in rialzo dei *trial* nelle malattie rare che rappresentano il 32,1% del totale.

Nel 38,1% delle sperimentazioni viene studiato un principio attivo di natura biologica/biotecnologica e nel 3,6% un ATMP.

In Italia le sperimentazioni multicentriche e multinazionali risultano essere prevalenti su quelle nazionali. Questo dato, come riportato nello stesso rapporto, rende sempre più urgente l'allineamento del sistema Italia ai requisiti del Regolamento 536/2014, con gli indispensabili adeguamenti di natura organizzativa più significativi proprio per le sperimentazioni valutate in maniera coordinata con gli altri Stati Membri. La pandemia da SARS-CoV2 non solo ha fatto prepotentemente riemergere l'importanza della ricerca clinica come strumento di cura, conoscenza e crescita, ma ha dimostrato come sia necessaria una buona organizzazione che permetta l'avvio rapido degli studi clinici e la loro conduzione ottimale. Le Linee Guida pubblicate da AIFA per la Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19

(nella versione 1 del 12 marzo 2020 e nella successiva versione 2 del 7 aprile 2020) hanno dimostrato che tutto ciò è fattibile.

In condizioni di emergenza, sono state applicate delle modalità semplificate e velocizzate per approvare, avviare e condurre le ricerche cliniche mantenendo comunque elevati livelli di qualità. Queste modalità, con meno burocrazia e più digitalizzazione, potrebbero facilitare la conduzione degli studi anche in condizioni di normalità come auspicato nel documento programmatico steso da importanti società scientifiche [15]. A questo fine si ritiene utile che vengano rapidamente implementate:

- L'approvazione di AIFA e il parere Unico di un solo Comitato Etico per ciascun protocollo;
- L'inoltro delle domande di autorizzazione esclusivamente per via elettronica, tramite l'Osservatorio (OsSC);
- L'adozione di misure atte ad agevolare l'inserimento in organico di figure professionali quali *Study Coordinator/Data Manager* in numero sufficiente e con adeguata preparazione, anche prevedendo la possibilità di includere una quota per il finanziamento economico delle figure di supporto alla ricerca nei contratti tra Sponsor e Amministrazione Ospedaliera;

- Il ricorso a misure e tecnologie per rendere meno gravosa la partecipazione dei pazienti agli studi;
- La definizione di linee guida per agevolare il monitoraggio dello studio da parte del monitor da remoto; indispensabile favorire l'adozione e l'implementazione di cartelle cliniche elettroniche validate consultabili anche da remoto da personale autorizzato.

Il recepimento di queste indicazioni è fondamentale per assicurare l'attrattività dell'Italia per gli investimenti in ricerca clinica in ambito internazionale e, in ultima analisi, permettere un più rapido trasferimento dell'innovazione scientifica ai pazienti perché è consolidato che dove si fa ricerca si offre una migliore opportunità di cura.

Le prospettive future

L'innovazione nella ricerca rappresenta un'importante opportunità per tutta la filiera del sistema salute e, in ultima analisi, per l'utente finale di questa innovazione ovvero il paziente. L'eccellenza scientifica dei nostri ricercatori, ampiamente riconosciuta ed indiscussa, è un elemento fondamentale ma di per sé non sufficiente per garantire il trasferimento delle conoscenze ai momenti di cura, sperimentale prima e di pratica clinica basata sull'appropriatezza prescrittiva, poi. Nei centri di ricerca è fondamentale avere la disponibilità di personale adeguatamente formato, in grado di accogliere l'innovazione metodologica ed assicurare l'eccellenza di processo che la moderna ricerca clinica richiede. Il tema della formazione di personale dedicato alla ricerca è un tema che spesso viene demandato all'iniziativa dei singoli, all'intuizione di alcuni atenei o associazioni scientifiche, alla collaborazione tra istituzioni e mondo

imprenditoriale senza che sia mai stato affrontato in maniera strutturata e programmata. La preparazione del personale dedicato alla ricerca dovrebbe essere inserita nel percorso di formazione curricolare di queste figure. In particolare, sarebbe utile che nel piano di studi del corso di laurea in medicina fosse previsto uno specifico corso di preparazione alla ricerca, capace di farne comprendere non solo il valore ma anche la rilevanza del possesso degli strumenti necessari per diventare non solo dei validi clinici, ma anche dei bravi ricercatori. Il confine tra ricerca e pratica clinica dovrebbe essere percepito sempre più come un confine di natura regolatoria e normativa ma non caratterizzato da diversi livelli di attenzione alla qualità e al rigore richiesto per la produzione dei dati e la generazione di evidenze nei due ambiti.

Il tema della formazione è un tema che andrebbe applicato a tutte le figure professionali che collaborano con il clinico, in veste di ricercatore, alla gestione del paziente in un protocollo di studio. Figure come quelle dei *data manager* e degli infermieri di ricerca, oltre ad essere ufficialmente riconosciute e legittimate all'interno di un quadro normativo e di albi professionali, dovrebbero poter contare su corsi di formazione e di aggiornamento continuo a loro dedicati. A queste figure potrebbero essere affiancati, per tutto quanto attiene allo sviluppo delle terapie digitali, l'ingegnere clinico e l'esperto di Intelligenza Artificiale.

La formazione sulla ricerca clinica, infine, andrebbe portata anche al di fuori del centro di ricerca. Dovrebbe poter raggiungere i pazienti, i cittadini, sempre più protagonisti di uno studio clinico ed in grado di esprimersi sull'adeguatezza ai loro bisogni dell'intero percorso di sviluppo di una NME/NTE. Non solo è importante favorire la crescita di pazienti esperti come nel progetto EUPATI (*European Patients' Academy on Therapeutic*

Innovation) [16], ma anche aiutare tutti i pazienti e i *caregivers* a sviluppare conoscenze di base che permettano loro di fare scelte consapevoli, di garantire una partecipazione responsabile ad uno studio ed evitare l'utilizzo di fonti d'informazione false o fuorvianti.

La ricerca clinica dovrebbe essere inoltre accessibile a tutti i pazienti. La creazione o comunque il rafforzamento di centri di eccellenza per la ricerca non è sufficiente per consentire una sua distribuzione capillare nel nostro Paese. È importante stimolare e favorire la creazione di reti territoriali, dei veri e propri network che consentano il *referral* di pazienti a centri specializzati così da permettere l'accesso ai *trials* clinici ad una popolazione più ampia. Questo approccio è indispensabile per assicurare l'accesso a trattamenti sperimentali soprattutto dei pazienti affetti da malattie rare che altrimenti correrebbero il rischio di non venire indirizzati nelle sedi dove è attivo uno studio a loro dedicato. Rende inoltre più veloce ed efficiente il completamento di uno studio clinico, di un programma di sviluppo che può più rapidamente completarsi a beneficio di tutti i pazienti in attesa di una nuova terapia.

La creazione di reti è sempre più una scelta strategica non solo per malattie rare o patologie che richiedono uno studio attraverso apparecchiature particolarmente sofisticate, ma diventa importante anche per facilitare la continuità di partecipazione ad uno studio in patologie croniche, in protocolli che necessitano un lungo *follow-up*, dove è più alto il rischio che i pazienti interrompano la propria partecipazione ponendo potenzialmente a rischio la validità dello studio stesso.

La componente strategica di questo indirizzo trova un suo fondamento, in prospettiva, anche nell'attuazione di una ricerca sempre più collaborativa, come previsto dal nuovo Regolamento

Europeo 536 del 2014, che offrirà anche l'opportunità di rafforzare un'importante e precoce sinergia con l'industria farmaceutica facilitando la creazione di percorsi di sviluppo condivisi.

L'innovazione nella ricerca clinica si esprime anche attraverso nuove modalità di gestione degli studi. L'avvento della tecnologia digitale, l'attenzione sempre maggiore ai pazienti, la necessità di rendere più efficiente la gestione di uno studio e avere velocemente a disposizione i risultati, favoriscono lo sviluppo di modelli sempre più decentralizzati di ricerca clinica.

Gli studi clinici decentralizzati a distanza (RDCT) [17] sono un modo per rendere gli studi più accessibili. L'utilizzo della tecnologia può consentire alle persone di prendere parte a studi clinici a casa propria senza la necessità di viaggiare per partecipare a visite e doversi allontanare dal lavoro o dalla famiglia. Gli RDCT hanno la possibilità di rendere la partecipazione a una sperimentazione clinica semplice e conveniente.

Questo approccio, inoltre, riduce i tassi di abbandono, aumenta l'efficacia degli studi e consente di immettere più rapidamente sul mercato farmaci innovativi, con un notevole risparmio sui costi di sviluppo.

Realizzare degli RDCT non significa condurre sperimentazioni in assenza di operatori sanitari. Né significa, nella maggior parte dei casi, eliminare completamente la necessità di qualsiasi contatto fisico con il paziente. Si tratta invece di esaminare le aree in cui la tecnologia e altre soluzioni innovative possono consentire di adottare un approccio ibrido alla progettazione di studi clinici, ad esempio con operatori sanitari che effettuino visite domiciliari oppure App che facilitino la raccolta dei dati senza che i pazienti debbano viaggiare, fornendo così un'alternativa a un sistema

inflexibile, ancorato al singolo centro, che può facilitare un alto tasso di abbandono da parte dei pazienti. Per facilitare l'adozione di RDCT è molto importante che gli enti regolatori siano disponibili a validare queste nuove modalità di gestione di uno studio clinico.

È inoltre fondamentale trovare nuovi fornitori di tecnologia, un sistema di corrieri in grado di consegnare farmaci e altre forniture e attrezzature mediche in modo sicuro e legalmente accettabile, essere pronti a gestire un volume maggiore di dati dei pazienti ricevuti tramite App e dispositivi indossabili; poter contare su personale adeguatamente preparato e limitare il più possibile il rischio di fallimento tecnologico con conseguente perdita di dati del paziente

Al di là delle sfide, sono molte le opportunità offerte dagli RDCT ed è prevedibile una loro adozione sempre più capillare.

I RDCT rappresentano un'ulteriore frontiera dell'evoluzione digitale che può facilitare la raccolta e l'analisi di dati di *real life*. Si inseriscono nel contesto di un ecosistema digitale che deve necessariamente evolvere e che diventa ancora più importante quando l'innovazione arriva al paziente rapidamente, con processi di approvazione accelerati e necessità di conferme del proprio profilo rischio beneficio.

I *Real World Data*, importanti già nella fase di sviluppo di un farmaco, si fanno sempre più rilevanti se utilizzati per generare *Real World Evidence* per garantire in futuro:

- un accesso veloce e sostenibile da parte dei pazienti all'innovazione;
- un'assistenza sanitaria di alta qualità;
- una verifica del rapporto rischio/beneficio di un farmaco ed il suo effettivo valore in un contesto di *real life*;
- una precisa definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici più efficienti e costo-efficaci.

Conclusioni

Il ritmo dell'innovazione scientifica è sempre più accelerato, i farmaci in sviluppo diventano sempre più complessi e potenzialmente in grado di portare un'innovazione importante per bisogni di cura insoddisfatti. Questa innovazione si sta verificando durante l'intero ciclo di vita di una terapia, dallo screening e caratterizzazione dei candidati, alla farmacovigilanza e al riutilizzo con nuove indicazioni.

Il primo accesso dei pazienti a nuove opportunità di cura avviene attraverso la ricerca clinica. La ricerca clinica è uno strumento fondamentale per garantire un processo assistenziale di qualità ai pazienti e per portare effettiva innovazione non tralasciando anche le enormi potenzialità che essa comporta sia dal punto di vista occupazionale, sia economico per il nostro Paese.

Per questo motivo è estremamente importante creare un ambiente favorevole a livello nazionale per il suo sviluppo favorendo un network volto a facilitare la conduzione degli studi clinici ed un approccio regolatorio e di accesso favorevole al recepimento dell'innovazione metodologica e dei nuovi disegni sperimentali.

La rapida emanazione dei decreti attuativi necessari al recepimento della nuova Direttiva Europea è un elemento prioritario e indispensabile perché il nostro Paese continui a far parte delle Nazioni leader del settore e soprattutto permetta ai nostri pazienti un accesso fondamentale a terapie innovative e spesso indispensabili per la loro cura e guarigione.

Rendere più rapidi ed efficienti i processi di autorizzazione degli studi e di attivazione dei centri è possibile anche nel nostro Paese, le modalità utilizzate in emergenza durante la pandemia ne sono una chiara dimostrazione, dovrebbero rappresentare un importante insegnamento al quale attingere nel rivedere l'impianto normativo ed

organizzativo necessario per sostenere la ricerca clinica nel nostro Paese.

Fondamentale è anche il riconoscimento della profonda trasformazione che lo sviluppo clinico di nuove terapie ha subito negli ultimi decenni a partire dal coinvolgimento sistematico del paziente che, sempre più protagonista della ricerca, non solo si limita a partecipare ad uno studio ma contribuisce anche a definirne le modalità di realizzazione e gli obiettivi.

L'avvento della tecnologia digitale ha facilitato una raccolta sempre più ampia e sistematica di dati clinici del paziente. Questa tecnologia ha anche permesso la realizzazione di modalità di ricerca clinica decentralizzata, con potenziamento dell'utilizzo di strumenti di telemedicina e assistenza domiciliare, che diventeranno progressivamente un nuovo standard di conduzione degli studi.

Una ricerca efficace non può prescindere dall'esistenza di un ecosistema digitale che preveda l'informatizzazione delle cartelle cliniche con l'adozione di standard nazionali e l'adozione sempre più capillare della necessaria strumentazione informatica con personale adeguatamente formato. La progressiva digitalizzazione dei dati clinici è un aspetto di grande importanza anche per assicurare la disponibilità di *Real World Data*, indispensabili nella fase di sviluppo di un farmaco per avere informazioni sull'epidemiologia e la naturale evoluzione di una patologia, nonché per ottenere *Real World Evidence* indispensabili per valutare l'efficienza di un nuovo trattamento nella pratica clinica.

Quest'ultimo punto diventa particolarmente rilevante anche alla luce di un processo di sviluppo dei nuovi farmaci che adotta sempre più disegni innovativi, adattativi, nuovi *endpoints* e che, quando riguarda terapie che possono stravolgere la prognosi di patologie rapidamente

mortali e senza uno standard di cura, può portare a registrazioni accelerate sulla base di dati non rispondenti allo standard di qualità tradizionalmente richiesto.

È importante adottare approcci collaborativi per evolvere la generazione di prove e lo sviluppo di farmaci. Nel contesto europeo, questo approccio collaborativo può essere abbinato a una maggiore integrazione con i decisori a valle, come gli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA, *Health Technology Assessment*) e i pagatori, per accelerare l'accesso centrato sul paziente alla cura innovativa.

Un precoce dialogo tra istituzioni e portatori di innovazione farmaceutica diventa indispensabile per assicurare un tempestivo trasferimento delle scoperte scientifiche ai pazienti, nel rispetto dei loro bisogni ma anche della sostenibilità del sistema, con un orientamento sempre più importante e concreto ad una *Value Based Healthcare* senza la quale non ci può essere salute e crescita economica. ■

Bibliografia

1. Pammolli F, Righetto L, Abrignani S, *et al.* The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *J Transl Med* 2020 Apr 9;18(1):162.
2. Lloyd I. Pharma R&D Annual Review 2020. JN3292 R&D Review 2020 Whitepaper Update: Pharma Intelligence Informa; 2020.
3. US FDA (Food and Drug Administration). Advancing Health Through Innovation: New drugs therapy approval 2020; 2020.
4. Pink sheet Informa Pharma Intelligence. New Therapeutic Targets & A Rich Year For Approvals: EMA's PRIME In 2020; 2021.
5. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, *et al.* Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC medicine* 2018 Feb 28;16(1):29.
6. Cescon D, Siu LL. Cancer Clinical Trials: The Rear-View Mirror and the Crystal Ball. *Cell* 2017 Feb 9;168(4):575-578.
7. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017 Jul 6;377(1):62-70.
8. Photopoulos J. The future of tissue-agnostic drugs *Nature Outlook: Precision Oncology* 2020;585:2.
9. US FDA (Food and Drug Administration). FDA News Release. FDA permits marketing of mobile medical application for substance use disorder; 2017.
10. US FDA (Food and Drug Administration). Interacting with the FDA on Complex, Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry; 2020.
11. EMA (European Medicines Agency). EMA Regulatory Science to 2025, Strategic reflection. EMA/110706/2020; 2020.
12. Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche - Università Cattolica del Sacro Cuore ALTEMS (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari). Il valore delle Sperimentazioni Cliniche in Italia. Report 2020. 2021.
13. SDA Bocconi School of Management. From 12 Expanded-Access Drug Programs 50 Million in Savings for the Italian National Health Service; 2021.
14. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). 19° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2020; 2020.
15. AFI, FADOI, GIDM, *et al.* Meno burocrazia e più digitalizzazione", dall'esperienza COVID la ricetta per far ripartire le sperimentazioni in Italia". Comunicato Stampa congiunto. 2020, 22 Jun; 2020.
16. EUPATI. European Patients' Academy on Therapeutic Innovation Available from: www.accademiadeipazienti.org
17. IMI (Innovative Medicine Initiative). Trials@Home. Center of excellence – remote decentralised clinical trials. Ongoing (2019-2024).

2

QUALITÀ DEI DATI SCIENTIFICI NEGLI STUDI CLINICI PRE- E POST AUTORIZZATIVI SUI FARMACI

Anna Maria Porrini*¹, Gianluca Trifirò*², Mario Mangrella³, Domenico Valle⁴, Liberato Berrino⁵, Michele Simonato⁶

¹ Medical Department, Roche SpA, Monza

² Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

³ Direzione Medico-Scientifica e Affari Regolatori, Italfarmaco S.p.A., Milano

⁴ Direzione Affari Regolatori, Eli Lilly Italia, Roma

⁵ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

⁶ Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università di Ferrara, e Divisione di Neuroscienze, Ospedale San Raffaele, Milano

* lead authors

Highlights

- La qualità dei dati è un aspetto sempre più rilevante nella generazione di evidenze sia sperimentali che osservazionali ed è un requisito essenziale per l'affidabilità dei risultati sulla base dei quali prendere decisioni regolatorie e cliniche.
- Fonti dati affidabili, infrastrutture adeguate, expertise del personale, strumenti e procedure di gestione rappresentano elementi fondamentali per l'implementazione di studi di qualità e per tale motivo dovrebbero essere descritti in modo dettagliato e chiaro nelle pubblicazioni *peer-reviewed*.
- Negli anni è cresciuta significativamente l'attenzione all'utilizzo di dati "real world" per integrare le evidenze sperimentali su farmaci e vaccini nei percorsi autorizzativi, sia nel setting pre- che post-marketing. Tuttavia, non è ancora stato definito un set di indicatori di qualità dei dati riconosciuto diffusamente dalla comunità scientifica e dalle agenzie regolatorie.
- Una sfida per il futuro sarà la gestione dei dati dei pazienti derivati da dispositivi medici indossabili e della loro possibilità di valorizzazione scientifica. I *Real World Data* generati da tali dispositivi, opportunamente elaborati tramite tecniche analitiche di intelligenza artificiale, potranno rappresentare un'utile integrazione ai risultati degli studi sperimentali e, pertanto, anche in questo contesto gli aspetti di qualità dei dati saranno rilevanti.

Summary

Nell'ultima decade è stato riconosciuto che un tema cruciale negli studi clinici, siano essi sperimentali od osservazionali e quindi basati su analisi di Real-World Data (RWD), è la qualità dei dati. Una scarsa qualità dei dati può portare a conclusioni e raccomandazioni errate sia in termini di decisioni cliniche che regolatorie. La qualità dei dati è essenziale per l'affidabilità dei risultati generati sia

negli studi clinici sperimentali che in quelli osservazionali. Per garantire che i dati siano gestiti in modo efficace, è necessario disporre di fonti affidabili, infrastrutture adeguate, competenze del personale, supporto alla gestione e risorse. L'uso di indicatori di qualità dei dati, riconosciuto e formalmente validato dalla comunità scientifica, potrebbe essere di supporto per lo sviluppo e il rinforzo di una cultura della qualità del dato sia negli studi sperimentali che in quelli basati su RWD.

Alcune società scientifiche hanno sviluppato linee guida per la valutazione dell'adeguatezza dei dati e soprattutto della fitness for purpose. In ottica futura, è anche necessario che la comunità scientifica affronti consapevolmente il tema della qualità dei dati, anche in relazione alla sfida dei big data raccolti attraverso App e dispositivi indossabili, che occuperanno in maniera crescente un ruolo predominante quale fonte dati di real world nell'era della digital health.

Premessa e obiettivi

Le sperimentazioni cliniche sono un metodo di ricerca importante per migliorare le conoscenze mediche e l'assistenza ai pazienti. Secondo l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice* (ICH-GCP), gli studi clinici devono proteggere i diritti e la sicurezza di tutti i pazienti e garantire che i risultati siano leggibili e validi. Per garantire che i dati siano gestiti in modo efficace è necessario disporre di infrastrutture adeguate, personale competente, supporto alla gestione e adeguate risorse finanziarie. In generale, sono due le principali tipologie di studi clinici volti a valutare l'efficacia (*effectiveness*) e la sicurezza dei farmaci: gli studi sperimentali (o interventistici) e gli studi osservazionali. Negli studi sperimentali, i soggetti sono assegnati ad uno dei gruppi sperimentali attraverso la randomizzazione. La tipologia di studio sperimentale più comune è il *trial* clinico controllato e randomizzato (*randomized clinical trial*, RCT), che viene condotto su pazienti arruolati in base a criteri di eleggibilità predefiniti, al fine di valutare l'efficacia e/o la sicurezza di specifici trattamenti farmacologici in una determinata popolazione. Gli studi sperimentali sono fondamentali per la produzione della documentazione richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci o per l'estensione delle indicazioni d'uso di farmaci già in commercio. Un tema cruciale nella conduzione degli studi clinici è la qualità dei dati. Una scarsa qualità dei dati può portare a conclusioni e raccomandazioni errate e, quindi, è essenziale perseguire la massima qualità dei dati per garantire l'affidabilità dei risultati. Poiché la scarsa qualità dei dati può derivare da errori nella loro gestione nell'ambito dello studio, prevenire questi errori è

importante tanto quanto lo sviluppo, la progettazione e la raccolta dei dati stessi [1]. L'integrità dei dati è definita come la misura in cui tutti i dati (elettronici o cartacei) sono completi, coerenti, accurati, affidabili per tutto il loro ciclo di vita, dalla creazione allo stato di archiviazione e alla loro eventuale distruzione. Le agenzie regolatorie, così come l'industria biofarmaceutica, fanno affidamento sui dati per garantire tanto i diritti e la sicurezza dei pazienti quanto il valore scientifico degli studi clinici [2]. L'*Addendum* del ICH E6 (R2) rafforza i principi di integrità dei dati e il ruolo che il monitoraggio può e deve svolgere nella verifica dell'integrità dei dati durante uno studio (E6 (R2) GCP: *Integrated Addendum to ICH E6 (R1) Guidance for industry* 2018) [3] ICH *Harmonized Guideline. Integrated Addendum to ICH E6(R1)*. Diversamente dagli studi clinici sperimentali, negli studi osservazionali viene studiato il decorso naturale della pratica clinica. Le variazioni o le differenze in una o più variabili (es. rischio di sviluppare un determinato *outcome*) vengono studiate in relazione a variazioni o differenze in altre variabili (es. esposizione a farmaci) senza l'intervento del ricercatore, che si limita esclusivamente ad osservare l'andamento dei fenomeni. Questi studi possono essere disegnati con l'obiettivo di mimare una sperimentazione in tutti quei casi in cui una motivazione di natura etica o pratica rendano difficile la conduzione di uno studio clinico randomizzato (es. inclusione di pazienti generalmente non arruolati nei *trial* clinici quali donne in gravidanza, bambini e grandi anziani; lungo *follow-up*). L'obiettivo principale di questi studi è quello di generare evidenze relative alla sicurezza e all'uso dei farmaci nella reale pratica clinica (*real world setting*). Gli studi osservazionali possono essere classificati in trasversali (o

studi di prevalenza) e longitudinali (studi di coorte, studi caso-controllo e caso-controllo *nested*), in base al tipo di misurazione degli *outcome* e dell'esposizione. Gli studi trasversali prevedono l'osservazione in un preciso periodo di tempo, quelli longitudinali nel corso del tempo. Scopo di questo documento è esaminare lo stato dell'arte sulla valutazione della qualità dei dati degli studi sperimentali ed osservazionali in ambito regolatorio ed in generale nella comunità scientifica.

Il contesto attuale

Molteplici linee guida internazionali e nazionali stabiliscono gli standard di qualità e accuratezza necessari per i dati clinici anche se queste linee guida sono relativamente aspecifiche sul piano metodologico [1]. Questo argomento sta assumendo particolare rilevanza negli ultimi anni tanto che pochi mesi prima del rilascio della versione aggiornata delle ICH GCP E6 (R2), sono state pubblicate tre bozze di documenti guida sull'argomento "Integrità dei dati" e un documento di domande/risposte esplicativo, rispettivamente dalla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti [4], dall'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari nel Regno Unito (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) [5], dalla Convenzione sull'Ispezione Farmaceutica-Schema di Cooperazione per l'Ispezione Farmaceutica (PIC/S) [6] e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) [7]. Tutte sottolineano che una sperimentazione clinica debba avere un disegno scientifico valido, una raccolta dati accurata e tempestiva, un report completo e accurato dei risultati, e che i risultati debbano essere riproducibili. In effetti, dati accurati, completi e affidabili proteggono e rispettano i diritti, la sicurezza e il benessere

dei soggetti e il mantenimento dell'integrità dei dati durante l'intero processo di sviluppo clinico è sia un requisito normativo (legale) che un obbligo etico verso tutti i soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica.

Questi documenti di orientamento rappresentano il “pensiero” delle agenzie regolatorie su argomenti critici di conformità con applicabilità generale e possono fornire indicazioni e/o consigli pratici sulle sfide in senso GxP (*Generic Good Practice*), che possono essere utili anche per gli studi clinici. Il primo dei documenti di orientamento ad essere finalizzato e il primo con ambito GxP è stato quello del MHRA pubblicato nel marzo 2018 (*Data Integrity Guidance and Definitions - Revision 1.6*) [8]. “Questo manuale mira a promuovere un approccio alla gestione dei dati basato sul rischio”. Un elemento importante sottolineato nella guida, che dovrebbe sempre essere il *driver* per i ricercatori, è che “l'organizzazione deve assumersi la responsabilità dei sistemi utilizzati e dei dati generati. La cultura organizzativa dovrebbe garantire che i dati siano completi, coerenti e accurati

in tutte le loro forme, sia cartacee che elettroniche.” Inoltre, “non deve essere sottovalutato l'impatto sull'efficacia delle misure di *governance* dei dati della cultura organizzativa, del comportamento guidato da indicatori di *performance*, degli obiettivi e del comportamento dell'alta dirigenza.” Tutto ciò a sottolineare quanto sia importante la cultura dell'organizzazione dello sponsor della sperimentazione clinica e dei responsabili della sperimentazione stessa da un punto di vista legale. L'importanza attribuita dallo sperimentatore principale alla qualità dei dati e dei sistemi di monitoraggio della stessa è fondamentale per la corretta gestione dei dati e per la conduzione dello studio da parte di tutto lo staff coinvolto nella sperimentazione.

Secondo le linee guida ed il documento di domande/risposte sopra citati, i principi dell'integrità dei dati possono essere sintetizzati in quattro pilastri principali [2]:

ALCOA +

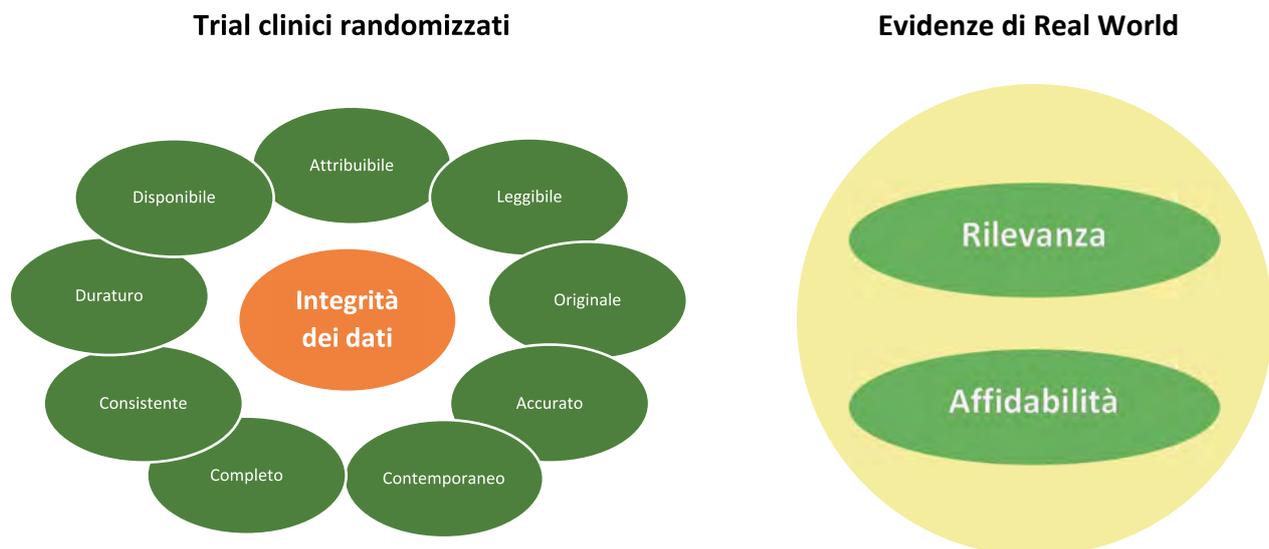
I dati devono essere attribuibili, leggibili, contemporanei, originali e

accurati (ALCOA) (**Figura 1**). Questi sono gli attributi fondamentali della qualità dei dati e delle buone pratiche di documentazione (GDocP). Recentemente sono stati aggiunti altri quattro attributi: completi, coerenti, duraturi e disponibili (ALCOA +), per sottolineare che i dati dovrebbero anche essere completi (cioè includere anche i relativi metadati), coerenti (ad es. la data e l'ora delle attività dovrebbero essere nella giusta sequenza), durare per tutto il ciclo di vita ed essere prontamente disponibili per la revisione o l'ispezione. Questi attributi si applicano sia ai dati cartacei che elettronici e rappresentano il fondamento dell'integrità dei dati.

Convalida del sistema informatico

È fondamentale che vengano destinate adeguate risorse alla convalida dei sistemi informatici utilizzati prima di iniziare una sperimentazione clinica. L'ICH E6 (R2) nella sezione 5.5.3 sottolinea come i sistemi informatici dovrebbero essere convalidati sulla base di una valutazione del rischio. La convalida dovrebbe prendere in considerazione “l'uso previsto del

Figura 1. I principi dell'integrità dei dati.



sistema e il potenziale del sistema di influenzare la protezione del soggetto e l'affidabilità dei risultati della sperimentazione”.

Il manuale MHRA sottolinea che “il rischio per i dati può essere aumentato da processi complessi e incoerenti, con risultati aperti e soggettivi rispetto a compiti semplici che vengono svolti in modo coerente, sono ben definiti e hanno un obiettivo chiaro”. Altri fattori che dovrebbero essere considerati includono il grado di automazione rispetto all'intervento umano e la capacità di alterare o eliminare i dati.

Controllo di accesso

Limitare la capacità di registrare, modificare ed eliminare i dati è un requisito fondamentale per garantire l'integrità dei dati. I ruoli e le tipologie di accesso ai dati devono essere definiti e assegnati, indicando chiaramente chi può fare cosa all'interno del sistema e del processo. È inoltre necessario considerare potenziali conflitti di interesse per garantire che le persone non possano eseguire passaggi che influiscano sull'integrità dei dati. I ruoli devono essere definiti e assegnati con attenzione, al fine di limitare l'accesso solo a coloro che ne hanno necessità per eseguire le attività di cui sono responsabili. Allo stesso modo, l'accesso di un utente dovrebbe essere rimosso in modo tempestivo una volta che non sia più necessario. La revisione di routine dell'accesso degli utenti dovrebbe avvenire anche per garantire che i ruoli siano assegnati correttamente, che non esistano conflitti di interesse e che l'accesso sia limitato solo alle persone strettamente necessarie.

Metadati e audit trail

I metadati sono le informazioni di cui bisogna dotare un documento informatico per poterlo correttamente formare, gestire e conservare nel tempo. Il documento informatico è

infatti privo della componente materiale costituita dalla carta ed è memorizzato in sistemi che contengono moltissimi oggetti digitali; per poter essere conservato, reso accessibile nel tempo, e per poter essere correttamente inserito nel suo contesto, deve essere posto in relazione ad un insieme di informazioni che lo descrivano a vari livelli. I metadati più basilari sono il formato e il nome del *file*; le specifiche tecniche sulla versione del *software* e sull'*hardware*; le date di creazione, di accesso e di ultima modifica; l'autore. I dati più complessi sono la descrizione, l'oggetto, i termini di rilascio, accesso e uso, ecc.

I metadati costituiscono parte integrante dei dati registrati originali e, senza metadati, i dati non hanno alcun significato. Di conseguenza, i metadati dovrebbero essere mantenuti e controllati allo stesso modo dei dati originali a cui appartengono. Le revisioni della tracciatura delle verifiche (*audit trail*) dovrebbero essere eseguite dagli utenti del sistema informatico come parte del normale processo di gestione e dovrebbero essere basate su una adeguata comprensione del processo supportato dal sistema informatico, dei requisiti GCP applicabili, del rischio per la protezione dei soggetti partecipanti alla sperimentazione e per l'affidabilità dei risultati della sperimentazione. *L'audit trail* può aiutare ad identificare dati mancanti, dati incoerenti, dati anomali, mancanza imprevista di variabilità e deviazioni dal protocollo, errori sistematici o significativi nella raccolta dei dati e nel reporting in un sito o tra i siti e altri problemi di integrità dei dati stessi.

Le bozze dei documenti guida sull'integrità dei dati, il documento Q&A di EMA e il documento finale della *guidance* MHRA offrono informazioni molto utili riguardo alle aspettative delle autorità regolatorie sull'integrità dei dati. Queste aspettative devono essere soddisfatte

sia da sponsor commerciali che da centri di ricerca indipendenti durante l'implementazione e la conduzione di una sperimentazione clinica.

In sintesi, tutti i centri di sperimentazione dovrebbero esaminare i propri processi per assicurarsi che soddisfino le aspettative di integrità dei dati documentate in ICH E6 (R2).

La mancanza o carenza di controlli di qualità dei dati può avere effetti molto rilevanti, fino al ritiro delle pubblicazioni riportanti l'analisi dei dati dello studio clinico. Evidenze di questo fenomeno sono riportate nel blog online *Retraction Watch*, specializzato nelle ritrattazioni di pubblicazioni. Questo sito Web ha elencato, solo nel 2017, 562 pubblicazioni che hanno dovuto essere ritirate a causa di dati/analisi errate. Alla base di questi ritiri sembrerebbe esserci una mancanza di conoscenza dei metodi e delle procedure sistematiche per la valutazione della qualità dei dati negli studi clinici [1]. È intuibile l'effetto che queste ritrattazioni hanno sulla reputazione dei centri di ricerca e in generale della scienza tutta.

Per garantire l'integrità dei dati nella ricerca clinica, è imperativo introdurre una “metodologia riconosciuta” atta a far sì che i manoscritti pubblicati facciano esplicito riferimento ai metodi impiegati per garantire la validità dei dati. È forse giunto il momento che gli strumenti e le procedure di garanzia e di controllo della qualità implementati negli studi clinici siano citati in tutte le pubblicazioni in una sezione dedicata [1].

È evidente come sia necessario sviluppare una serie di indicatori comuni relativi alla qualità dei dati per far fronte alle sfide future nella gestione degli stessi. L'uso di indicatori o misure di prestazione è una metodologia consolidata per valutare la qualità dell'assistenza sanitaria e sono stati scritti molti articoli che affrontano concettualmente questo

argomento. Sulla base di una revisione della letteratura sono stati individuati 34 indicatori utili a valorizzare la qualità dei dati in 31 pubblicazioni. È ormai chiaro che un'organizzazione sistematica degli indicatori potrebbe favorire una loro selezione in base a casi d'uso specifici, consentendo un'armonizzazione dell'approccio alla qualità dei dati [9]. È più che mai necessario che venga definito, riconosciuto e formalmente validato dalla comunità scientifica un set di indicatori la cui applicazione diventi automatica e riconosciuta, un evidente supporto per i ricercatori al fine di garantire l'applicazione di principi di integrità dei dati nella sperimentazione clinica.

Oltre all'importanza degli indicatori di qualità, non vanno sottostimate altre misure che possono essere prese per ridurre al minimo i problemi di qualità/integrità o rilevarli quando si verificano nel corso di RCT, come: comprendere i sistemi e i processi per la raccolta, la registrazione, la revisione, la creazione di rapporti e l'archiviazione dei dati; valutare i rischi; applicare controlli appropriati, comprese azioni "in tempo reale" e revisioni indipendenti; revisione/monitoraggio/audit dal punto di vista dell'integrità dei dati; convalidare tutti i sistemi informatici/software che acquisiscono, registrano, archiviano e/o segnalano dati; sapere cosa c'è negli *audit trail* prima che si verifichi un problema; controllare l'accesso a sistemi, dati e registrazioni.

Anche l'approccio "comportamentale" nelle organizzazioni che fanno attività di ricerca può essere importante, ad esempio: stabilire politiche chiare sull'importanza dell'integrità dei dati; stabilire gravi conseguenze per comportamenti illeciti deliberati; fornire mezzi "sicuri" ai dipendenti per segnalare problemi di integrità dei dati senza timore di ritorsioni; fornire istruzione e formazione in buone pratiche di documentazione; addestrare i

responsabili delle operazioni, il personale di *quality assurance* (QA), i formatori e gli auditor interni per verificare efficacemente l'integrità dei dati e includerla nella pianificazione dell'audit di routine.

In poche parole, tutti coloro che sono coinvolti negli studi clinici devono sempre agire in modo da proteggere e rispettare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti nello studio e garantire l'integrità dei dati. Questa ultima affermazione non è applicabile solo al contesto degli studi clinici randomizzati ma anche di quelli osservazionali. La digitalizzazione dei dati sanitari generati e raccolti quotidianamente (*Real World Data*, RWD) è aumentata in modo considerevole nell'ultimo decennio. Attualmente viene raccolto un numero notevole di dati sanitari in formato elettronico da diverse fonti (ad esempio banche dati amministrative, *electronic medical records* e registri) che forniscono importanti informazioni cliniche su centinaia di milioni di pazienti. Oggi, la possibilità di accedere ed integrare questi dati permette di generare evidenze significative in modo tempestivo. Questi RWD vengono utilizzati da molti anni, oltre che per ragioni amministrative o di gestione della routine clinica, per condurre studi osservazionali nella fase *post-marketing*. Oggi il loro utilizzo viene proposto sempre più spesso per generare evidenze complementari a supporto del processo decisionale durante il ciclo di vita del farmaco [10]. Le agenzie regolatorie mostrano crescente attenzione all'utilizzo dei RWD a supporto dei processi autorizzativi, soprattutto in specifiche popolazioni target. Nello specifico, l'EMA e l'FDA hanno accettato l'utilizzo di RWD a supporto dell'approvazione dei farmaci, principalmente in ambito oncologico e nelle malattie rare, aree in cui la conduzione di RCT presenta diverse criticità [10,11].

Tuttavia, diversi aspetti devono essere accuratamente presi in considerazione al fine di favorire l'utilizzo dei RWD in ambito regolatorio. Le principali perplessità riguardano la loro validità interna, la carenza di standardizzazione, la spesso limitata accuratezza e robustezza dei dati, la mancanza di alcuni valori e la variabilità dei contenuti e della qualità dei dataset [12]. Diversi studi hanno dimostrato che la scelta delle fonti di dati e del disegno di studio possono avere un impatto notevole sulle evidenze che vengono ricavate nel *setting* di *real world* [13,14]. Al fine di poter utilizzare fonti di RWD per la generazione di evidenze a supporto del processo decisionale normativo è quindi fondamentale capire quanto le agenzie regolatorie possono fare affidamento su questi dati. La capacità di caratterizzare la qualità dei RWD è quindi un obiettivo strategico per le agenzie regolatorie. Sebbene la definizione *a priori* della qualità dei RWD sia impegnativa poiché la necessità di utilizzare determinate fonti di dati dipende spesso dal quesito di ricerca, è possibile definire alcuni principi generali. Uno dei possibili approcci a questo problema è stabilire delle linee guida per la valutazione dell'adeguatezza dei dati, noto anche come *fitness for purpose*, ovvero il grado in cui la fonte di dati scelta si allinea con la capacità di affrontare in modo accurato e affidabile il quesito di ricerca. *L'International Society of Pharmacoepidemiology* (ISPE) ha sviluppato delle linee guida per supportare la selezione e l'utilizzo di fonti di dati per la ricerca osservazionale, evidenziando i potenziali limiti delle banche dati sanitarie correntemente utilizzate in farmacoepidemiologia e raccomandando la conduzione di controlli di qualità [15]. Queste linee guida forniscono anche una *checklist* relativa a sei aree:

1. Selezione del database: popolazione di riferimento, disponibilità delle variabili necessarie per rispondere

- al quesito clinico, aggiornamento periodico del database, specificità del *dataset*;
2. Utilizzo di più fonti di dati: possibilità di unire più *dataset* (*linkage*), comparabilità delle fonti di dati in termini di sistemi di codifica, terminologia e *policy* di accesso ai dati;
 3. Estrazione ed analisi di dati relativi alla popolazione in studio: specificare come viene selezionata la popolazione in studio e quali siano le variabili di interesse;
 4. Privacy e sicurezza: rispetto delle politiche di privacy e sicurezza, uso limitato di informazioni sensibili, archiviazione e trasferimento sicuri dei dati;
 5. Procedure di qualità e validazione: controllo di qualità dei dati contenuti nel *dataset*, analisi specifiche sui processi di estrazione, combinazione dei dati, variabili in studio, ecc.;
 6. Documentazione: documentare le specifiche di estrazione, l'*output*, i test di qualità, la combinazione di più fonti dati, la responsabilità per la privacy ed il codice di programmazione utilizzato per l'estrazione dei dati e per l'analisi finale.

Nel 2017, l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e l'ISPE hanno creato una *task force* per formulare delle raccomandazioni sulle buone pratiche procedurali (*good procedural practices*) che potrebbero migliorare l'affidabilità delle evidenze tratte da studi condotti su RWD per le agenzie regolatorie [16]. Tali raccomandazioni includono:

- la definizione *a priori* dell'ipotesi oggetto dello studio nel rationale del protocollo;
- la registrazione del protocollo di studio e del piano analitico in un sito pubblico (es. *EU Post-Authorisation Study Register* o *clinicaltrials.gov*);
- la pubblicazione degli studi con dichiarazione di conformità e/o

- modifiche del piano analitico originale;
- la possibilità di replicare lo studio;
- la conduzione dello studio utilizzando differenti fonti di dati e differenti popolazioni per confermare le evidenze significative che emergono dalle analisi esplorative;
- l'impegno degli autori ad affrontare pubblicamente le criticità metodologiche del loro studio, una volta pubblicato;
- l'inclusione dei principali *stakeholders* (es. pazienti, medici ed altri operatori sanitari, e regolatori) nella progettazione, conduzione e disseminazione dello studio.

Nell'ambito della *Sentinel Initiative*, finanziata dall'FDA per la costruzione di un network di banche dati sanitarie distribuite per generare rapidamente evidenze derivate dalle analisi di RWD a supporto delle decisioni regolatorie sul farmaco, a settembre 2020 è stato pubblicato il report finale sul *Data Quality Metrics System*. Tale progetto è volto a fornire un approccio armonizzato per la caratterizzazione dei dati provenienti da più fonti, per permettere ai ricercatori di comprendere meglio le varie sorgenti di dati e di determinarne l'idoneità a rispondere ad uno specifico quesito clinico prima di utilizzarle per scopi di ricerca [17]. Questo sistema contiene una serie di standard di metadati e metriche che descrivono la qualità e le caratteristiche delle fonti di dati e la loro idoneità per l'utilizzo. Questi standard sono stati utilizzati per la creazione di un insieme di strumenti *web-based* che consentono di esplorare, descrivere e visualizzare la qualità, la completezza e l'affidabilità delle fonti di dati.

Gli studi di validazione volti a valutare l'accuratezza degli algoritmi sviluppati per identificare *outcome*, esposizione e covariate di interesse costituiscono un elemento essenziale per dimostrare la validità e l'applicabilità dell'utilizzo

dei RWD per fini di ricerca. Con il termine algoritmo identificativo si intende la combinazione di variabili che permettono l'identificazione di casi di una determinata malattia o di una specifica categoria di pazienti nelle diverse banche dati sanitarie. Questi possono diventare obsoleti a causa di possibili variazioni, nel corso del tempo, dei sistemi di codifica all'interno dei database sanitari ed amministrativi o variazioni nelle modalità di erogazione dei servizi sanitari. Per garantire la validità dello studio, gli algoritmi dovrebbero essere validati con uno standard di riferimento (*gold standard*). Gli studi di validazione permettono agli epidemiologi di valutare l'entità di potenziali misclassificazioni (es. classificare erroneamente un paziente come (non)esposto ad un determinato farmaco in studio o (non)affetto da un determinato *outcome* in studio) e stimarne l'impatto sui risultati dello studio [18-20].

La disponibilità di standard di qualità che garantiscano l'affidabilità delle evidenze generate dagli studi di *real world* è quanto mai necessaria in situazioni di emergenza sanitaria quale la pandemia da COVID-19 [21]. Ad oggi, circa 40 studi su SARS-CoV-2/COVID-19 sono stati ritirati e 18 di questi erano studi osservazionali [22]. Alcuni di questi studi sono stati inizialmente pubblicati su riviste prestigiose quali *The Lancet* e *New England Journal of Medicine* e successivamente ritirati a causa di criticità correlate all'accesso ai dati [23,24].

Le prospettive future

Le maggiori conoscenze scientifiche e, di conseguenza, i benefici maggiori per la scienza medica e per i pazienti si ottengono quando i soggetti vengono arruolati in studi clinici randomizzati opportunamente predisposti. Questi studi non solo assicurano che

ogni paziente sia adeguatamente protetto dagli effetti collaterali e da altri potenziali pericoli associati al farmaco, ma rappresentano il *gold standard* universale per produrre dati di efficacia in base ai quali prendere decisioni mediche e regolatorie. Grande importanza negli ultimi anni stanno avendo i programmi di accesso allargato e di uso compassionevole quali modalità per favorire il trattamento anticipato di pazienti senza alternative terapeutiche. In un recente documento, Rozenberg e Greenbaum hanno riferito che un programma di accesso/uso compassionevole pragmatico potrebbe avere una maggiore utilità per la società, se fosse progettato per produrre dati eventualmente utilizzabili per l'inclusione nei percorsi autorizzativi. Ciò tuttavia richiede sia cambiamenti pratici nel modo in cui i dati sono raccolti, sia progressi normativi per consentire a questa nuova raccolta di dati di essere inclusa al meglio nei percorsi regolatori [25]. L'uso di RWD all'interno degli studi, sebbene ancora limitato, si sta espandendo in molte giurisdizioni ed è stato persino incorporato in alcune delle richieste di *New Drug Application* (NDA) negli Stati Uniti. Il Regno Unito, nell'ambito dell'*Early Access to Medicines Scheme*, è stato il primo a considerare ufficialmente i RWD di un programma di accesso anticipato come parte dei dati da usare nel dossier regolatorio di presentazione della molecola [26].

In un recente lavoro, Polak *et al.* [27] hanno riportato che per 39 approvazioni effettuate da FDA e EMA, sono stati utilizzati i dati dei programmi di *expanded access* (EA, inclusi usi compassionevoli) per fornire informazioni sull'efficacia clinica. In 13 casi, questi programmi hanno rappresentato le evidenze principali per l'approvazione. Quasi tutte (12/13) le approvazioni sono state concesse con designazione "orfana". In 8/13, ci sono

state differenze nello stato di approvazione e valutazione delle evidenze tra le autorità regolatorie. Sorprendentemente, 4 trattamenti sono stati concessi in base all'approvazione esclusivamente basata sull'efficacia in EA. Secondo il *Twenty-First Century Cures Act* del 2016, la FDA cercherà alternative al paradigma degli RCT come unica sorgente di evidenza sul profilo beneficio-rischio dei farmaci nel *setting premarketing*. I RCT sono ritenuti costosi, limitati e rigidi e, tra i vari sforzi suggeriti, c'è quello di definire un *framework* regolatorio in cui inserire la *Real World Evidence* (RWE) per il processo di approvazione dei farmaci [28]. Tuttavia, la RWE, intesa come evidenza generata da analisi accurata di RWD, ancora manca di un sistema unificato di valutazione e di confronto della qualità, e gli studi che si concentrano sulla produzione di RWE sono quindi lontani dal sostituire lo studio clinico randomizzato. Sebbene gli studi sperimentali rimangano il *gold standard* per la valutazione dei farmaci nel *setting premarketing*, gli studi su RWD potranno, in maniera sempre più efficace, essere di complemento a quelli sperimentali, soprattutto in quelle categorie di pazienti (es. pazienti con malattie rare) nei quali è difficile condurre *trial* clinici. I programmi di EA/uso compassionevole che raccolgono RWD presentano diverse criticità metodologiche per quanto riguarda la raccolta di dati utilizzabili per l'approvazione di un farmaco, inclusa la mancanza di standardizzazione del *reporting*, e i bias nei vari aspetti del reclutamento dei pazienti e della successiva analisi dei dati. Tuttavia, alcune di queste preoccupazioni potranno essere mitigate attraverso il raggruppamento dei pazienti in coorti, l'istituzione di registri di pazienti e una maggiore collaborazione con l'autorità regolatoria nella realizzazione dei programmi. È nostro

auspicio che tutte le parti interessate lavorino insieme per consentire la standardizzazione della raccolta dei dati, per far sì che la RWE diventi più affidabile e utilizzabile, e per incorporare le tecnologie innovative nella raccolta dei dati, al fine di garantire un accesso anticipato per i pazienti che hanno necessità e non hanno alternative terapeutiche. Un altro aspetto da considerare nell'immediato futuro, per quanto concerne le sfide e le opportunità relative alla RWE, riguarda la possibilità di utilizzo di strumenti digitali quali le *App* ed i dispositivi indossabili (*wearable devices*) come sorgenti di RWD. La rivoluzione digitale in corso sta determinando trasformazioni radicali in tutti i settori della società e ultimamente anche in ambito sanitario. Due fattori fondamentali sono responsabili di questa vera e propria rivoluzione:

1. la quantità di dati di salute generati da ogni singolo paziente;
2. la capacità computazionale, sia in termini di archiviazione che di analisi.

Le *App* o *Web App* supportano gli utenti nel modificare i propri stili di vita e perseguire obiettivi di benessere, generando dati sanitari che possono contribuire alle attività di ricerca e alla pratica clinica. Si tratta principalmente di *App* personalizzate, volte a promuovere l'aderenza alle terapie farmacologiche, favorire le comunicazioni tra paziente e medico, offrire strumenti per il monitoraggio della malattia e, più in generale, promuovere il coinvolgimento del paziente nella cura quotidiana della propria salute. L'utilizzo di questi dispositivi potrà sempre più in futuro generare evidenze da integrare con i risultati degli RCT, soprattutto nel campo delle malattie croniche [29]. Tuttavia, una delle principali criticità associate all'utilizzo di queste tecnologie, e specificamente dei *wearable devices*, è rappresentata dalla

gestione e condivisione dei dati dei pazienti. Sebbene la digitalizzazione dell'assistenza sanitaria stia procedendo lentamente, la quantità di dati relativi ai singoli pazienti è aumentata esponenzialmente nell'ultimo decennio e risulta quindi necessario garantire la *privacy* dei pazienti [30]. Nell'Unione Europea, le nuove disposizioni del Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) non fanno distinzioni tra i vari dispositivi digitali, ma riguardano tutti i dati generati dai dispositivi indossabili o *App* di salute e benessere. Inoltre, l'Unione Europea richiede finalità chiaramente definite per l'utilizzo dei dati, il consenso del paziente per il riutilizzo e la condivisione dei dati e consente ai pazienti di revocare il proprio consenso in qualsiasi momento. Quanto precedentemente riportato in tema di qualità e integrità dei dati in corso di RCT e di studi basati su RWE potrà essere di supporto all'implementazione di una legge sulla *governance* dei dati nell'UE. Il 25 novembre 2020, la Commissione Europea ha pubblicato una bozza di legge che definisce misure politiche

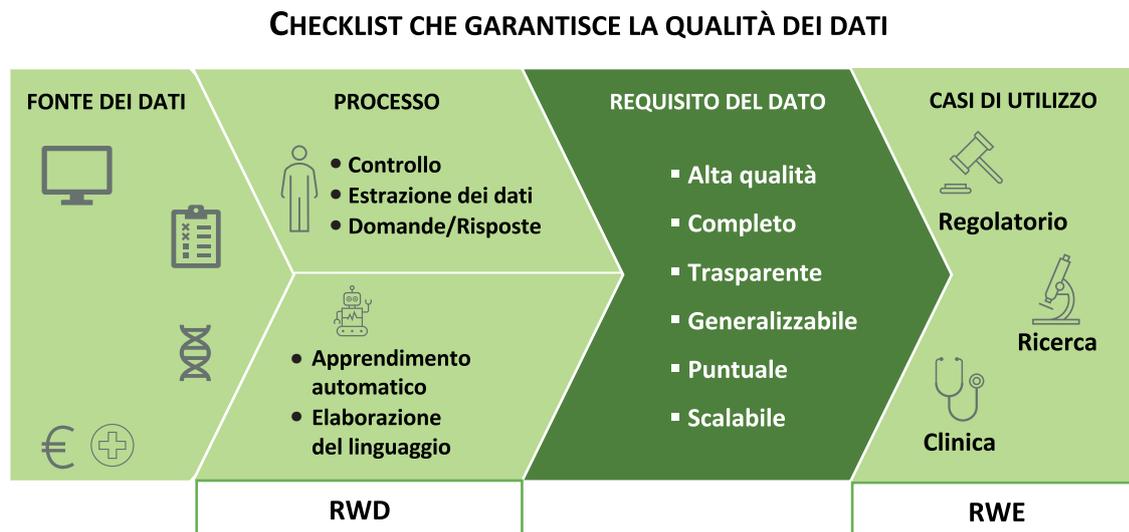
e investimenti atti a dare all'UE un vantaggio competitivo e a consentirle di capitalizzare la sua vasta quantità di dati [31]. L'atto mira a creare un quadro che incoraggi un maggiore riutilizzo dei dati, aumentando la fiducia negli intermediari dei dati e rafforzando i meccanismi di condivisione in tutta l'UE. L'atto svolgerà un ruolo centrale nel guidare la creazione di spazi dati comuni e interoperabili a livello dell'UE in settori strategici, come la salute, anche con lo scopo di portare benefici ai cittadini attraverso una migliore medicina personalizzata.

Conclusioni

La qualità dei dati sta assumendo un ruolo sempre più importante nella gestione degli studi clinici, siano essi sperimentali od osservazionali e quindi basati su analisi di RWE. Una scarsa qualità dei dati può portare a conclusioni e raccomandazioni errate sia in termini di decisioni cliniche che regolatorie. Pertanto, come riportato da documenti pubblicati dalle agenzie regolatorie di riferimento

come EMA, FDA e MHRA, la qualità dei dati è un requisito essenziale per l'affidabilità dei risultati generati sia negli studi clinici sperimentali che in quelli osservazionali. Fonti affidabili, infrastrutture adeguate, competenze del personale, supporto alla gestione e risorse rappresentano gli elementi fondamentali per l'implementazione di studi di qualità. Gli strumenti e le procedure di garanzia e di controllo della qualità implementati nella gestione degli studi clinici dovrebbero essere riportati nelle pubblicazioni *peer-reviewed* in sezioni dedicate, come è uso ad esempio per i materiali e metodi. Sarebbe, anche, opportuna la definizione di un set di indicatori di qualità dei dati, riconosciuto e formalmente validato dalla comunità scientifica, e questi indicatori andrebbero applicati automaticamente in tutti gli studi, sperimentali o basati su RWD (Figura 2). Negli ultimi anni le agenzie regolatorie hanno mostrato una crescente attenzione all'utilizzo dei RWD a supporto dei processi autorizzativi, soprattutto in specifiche popolazioni target. La scelta delle fonti di dati e del disegno di studio può avere un

Figura 2. Il percorso che porta dai dati alle evidenze [32].



impatto notevole sulle evidenze che vengono ricavate nel *setting* di *real world*. ISPOR e ISPE hanno sviluppato linee guida per la valutazione dell'adeguatezza dei dati e soprattutto della *fitness for purpose*, ovvero del grado in cui la fonte di dati scelta si allinea con la capacità di affrontare in modo accurato e affidabile il quesito di ricerca.

Una sfida per il futuro in ambito regolatorio sarà la gestione dei dati derivati da dispositivi medici indossabili. La capacità di questi dispositivi di generare RWD, combinata con metodologie analitiche di *machine learning*, potrà offrire utili approfondimenti in merito al profilo beneficio-rischio dei farmaci. L'utilizzo di questi dispositivi potrà integrare i risultati degli RCT con un approccio a lungo termine, soprattutto nel campo delle malattie croniche. ■

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dott. Salvatore Crisafulli dell'Università di Verona per il supporto nella ricerca aggiornata della letteratura scientifica su qualità dei dati degli studi clinici e nell'editing del testo del capitolo.

Bibliografia

- Houston L, Probst Y, Yu P, *et al.* Exploring Data Quality Management within Clinical Trials. *Appl Clin Inform* 2018 Jan;9(1):72-81.
- Rutherford M. ICH E6(R2) and Data Integrity: Four Key Principles - ACRP 2018; 2018. Available from: <https://acrpnet.org/2018/04/17/ich-e6r2-data-integrity-four-key-principles/>
- ICH-GCP. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Guideline. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Current Step 4 version dated November 9, 2016.; 2016.
- US FDA (Food and Drug Administration). Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry (Draft Guidance); 2016. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495891.pdf>
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (draft version for consultation); 2016. Available from: gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/538871/MHRA_GxP_data_integrity_consultation.pdf
- Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S Guidance: PI 041-1 (Draft 2) Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments; 2016. Available from: <https://www.picscheme.org/en/publications>.
- EMA (European Medicines Agency). Data Integrity Q&A; 2016. Available from: ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp&mid=WCob01ac05800296ca#section16
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. GxP Data Integrity Guidance and Definitions (revision 1); 2018. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf
- Stausberg J, Bauer U, Nasseh D. Indicators of data quality: review and requirements from the perspective of networked medical research. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2019;15(1 Doc05).
- EMA (European Medicines Agency). Observational data (Real World Data): Subgroup report; 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/observational-data-real-world-data-subgroup-report_en.pdf
- US FDA (Food and Drug Administration). Framework for FDA's Real-World Evidence Program; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>
- Heads of Medicines Agencies, European Medicines Agency (EMA). HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: 'Evolving Data-Driven Regulation'; 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hma-ema-joint-big-data-taskforce-phase-ii-report-evolving-data-driven-regulation_en.pdf
- Madigan D, Ryan PB, Schuemie M. Does design matter? Systematic evaluation of the impact of analytical choices on effect estimates in observational studies. *Ther Adv Drug Saf* 2013 Apr;4(2):53-62.
- Madigan D, Ryan PB, Schuemie M, *et al.* Evaluating the impact of database heterogeneity on observational study results. *Am J Epidemiol* 2013 Aug 15;178(4):645-51.
- Hall GC, Sauer B, Bourke A, *et al.* Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Jan;21(1):1-10.
- Berger ML, Sox H, Willke RJ, *et al.* Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26(9):1033-1039.
- US FDA (Food and Drug Administration), Sentinel Operations Center. Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data: Data Quality Metrics System Final Report. ; Available from: https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/Methods/Standardization_and_Querying_of_Data_Quality_Metrics.pdf
- Chun DS, Lund JL, Stürmer T. Pharmacoepidemiology and Drug Safety's special issue on validation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019 Feb;28(2):123-125.
- Ehrenstein V, Petersen I, Smeeth L, *et al.* Helping everyone do better: a call for validation studies of routinely recorded health data. *Clin epidemiol* 2016;8:49-51.
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 8). EMA/95098/2010. ; 2010. Available from: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/GuideMethodRev8.pdf
- Pottegård A, Kurz X, Moore N, *et al.* Considerations for pharmacoepidemiological analyses in the SARS-CoV-2 pandemic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020 Aug;29(8):825-831.
- Cortegiani A, Catalisano G, Ippolito M, *et al.* Retracted papers on SARS-CoV-2 and COVID-19. *Br J Anaesth* 2021 Apr;126(4):e155-e156.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, *et al.* Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. *N Engl J Med* 2020 Jun 25;382(26):2582.
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet (London, England)*. 2020 Jun 13;395(10240):1820.
- Rozenberg O, Greenbaum D. Making It Count: Extracting Real World Data from Compassionate Use and Expanded Access Programs. *Am J Bioeth* 2020 Jul;20(7):89-92.
- PWC. The Early Access to Medicines Scheme (EAMS): An independent review; 2016. Available from: <https://assets.publishing>

service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/509612/eams-review.pdf

27. Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded Access as a source of real-world data: An overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Sep;86(g):1819-1826.

28. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, *et al.* Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory

approval process. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Oct;29(10):1201-1212.

29. Recchia G, Maria Capuano D, Mistri N, *et al.* Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Sci Med Sci* 2020.

30. Gopal G, Suter-Crazzolaro C, Toldo L, *et al.* Digital transformation in healthcare - architectures of present and future information technologies. *Clin Chem Lab Med* 2019 Feb 25;57(3):328-335.

31. European Data Governance Act. Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla governance europea dei dati (Atto sulla governance dei dati) Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=>

32. Miksad RA, Abernethy AP. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. *Clin Pharmacol Ther* 2018.

3

IL PAZIENTE E I SUOI BISOGNI TERAPEUTICI

Mario Mangrella*¹, Annamaria De Luca*², Annalisa Capuano³, Nello Martini⁴, Carlo Piccinni⁴

¹ Direzione Medico-Scientifica e Affari Regolatori, Italfarmaco S.p.A., Milano

² Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia e Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

³ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

⁴ Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Roma

* lead authors

Highlights

- La *patient-centricity* è l'insieme delle strategie e degli strumenti in grado di rispondere ai bisogni di salute del paziente disegnandosi sulle caratteristiche del paziente stesso e sulla fase della patologia, riducendo le barriere che ostacolano l'accesso del paziente a cure più appropriate.
- Dal punto di vista farmacologico/farmaceutico, la centralità del paziente si realizza con percorsi di innovazione radicale o incrementale che identificano il farmaco che può essere assunto dal paziente in modo più efficiente, sicuro e completo.
- L'Innovazione Incrementale centrata sul paziente ottimizza i trattamenti, promuove l'appropriatezza, favorisce l'aderenza, semplifica le cure, contempla le differenze inter- e intra-paziente, rende le terapie più efficienti e sicure. La riduzione dell'impatto e della complessità dei trattamenti favorisce una maggiore aderenza con conseguente migliore efficacia, e promuove il senso di benessere, fiducia e soddisfazione individuale.
- Purtroppo i sistemi sanitari, le autorità regolatorie e i *payer* spesso escludono dalla loro valutazione i vantaggi *patient-centered* non "costificabili" con le attuali metodologie di economia sanitaria.
- È importante aprire una discussione approfondita tra i diversi *stakeholders* al fine di individuare la migliore *road-map* per coniugare l'importanza della centralità del paziente ed il valore delle strategie farmacologiche e sanitarie che risolvono le complessità individuali e sociali delle patologie con le attuali difficoltà regolatorie e sanitarie. Strategie operative a partire dal territorio e fino alle analisi di *real world* devono essere implementate per la quantificazione del beneficio e della sostenibilità dell'innovazione incrementale *patient-centered* sulla base delle migliori evidenze farmacologiche.

“Nothing exists until
or unless it is observed”

William Burroughs

Summary

La patient-centricity è l'insieme delle strategie e degli strumenti in grado di rispondere ai bisogni di salute del paziente disegnandosi sulle caratteristiche del paziente stesso e sulla fase della patologia e rovesciando le barriere che ostacolano l'assunzione da parte del paziente delle cure più appropriate. Dal punto di vista farmacologico/farmaceutico,

la centralità del paziente si realizza dotando il farmaco di proprietà grazie alle quali il farmaco viene assunto dal paziente in modo più efficiente, sicuro e completo.

Ogni azione volta a potenziare la Patient-centricity ha carattere di innovazione clinica e sanitaria. L'innovazione è radicale (breakthrough) quando cura patologie mai curate prima o migliora profondamente la storia clinica di una patologia. Nel

contesto farmaceutico, l'innovazione è radicale quando una sostanza attiva completamente nuova è tipicamente il primo rappresentante di una nuova classe di farmaci. L'innovazione è incrementale quando porta allo sviluppo di una versione ottimizzata/migliore di un prodotto già commercializzato. Le innovazioni incrementali nel campo farmaceutico sono tipicamente basate su analoghi o varianti farmacologiche o su nuove formulazioni farmaceutiche che, ad es., mostrano proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche migliorate, consentono una più efficiente erogazione e assunzione dei trattamenti, ottimizzano o semplificano le cure, ecc. L'innovazione Incrementale centrata sul paziente ottimizza i trattamenti, promuove l'appropriatezza, favorisce l'aderenza, semplifica le cure, contempla le differenze inter- e intra-paziente, rende le terapie più efficienti e sicure. La riduzione dell'impatto e della complessità dei trattamenti favorisce una maggiore aderenza con conseguente migliore efficacia, e promuove il senso di benessere, fiducia e soddisfazione individuale. Ma purtroppo i sistemi sanitari, le autorità regolatorie e i payer escludono dalla loro valutazione i vantaggi patient-centered non "costificabili" con le attuali metodologie di economia sanitaria. È importante aprire una discussione approfondita tra i diversi stakeholders sull'importanza della centralità del paziente nella sua unicità umana, clinica e sociale, sul suo diritto a una cura efficace e sicura, e sul valore delle strategie farmacologiche e sanitarie che risolvono le complessità individuali, umane e sociali delle patologie. È necessario identificare strategie operative e nuovi modelli che tengano conto delle migliori evidenze farmacologiche, in termini di ricerca traslazionale, studi clinici, regolatori e di post-marketing, per disegnare la migliore road-map verso la valorizzazione dell'innovazione incrementale patient-centered.

Premessa e obiettivi

Negli ultimi anni, i progressi diagnostici e gli avanzamenti nelle metodologie "omiche" hanno rafforzato l'importanza del paziente, nella sua unicità di individuo, come soggetto centrale del percorso terapeutico, rendendo possibile la medicina personalizzata, con una razionalizzazione dell'accesso sostenibile ed un obiettivo miglioramento del rapporto efficacia/sicurezza. I progressi raggiunti in alcuni ambiti, quali quelli oncologici, nel poter sotto-classificare i pazienti in relazione a specifici biomarcatori diagnostici e terapeutici correlati alla presenza di mutazioni e polimorfismi sono un chiaro esempio di come sia oggi concretamente possibile passare da un concetto di terapia universale (*one-fits-all*) a una realtà di medicina personalizzata che permette di ottimizzare il rapporto efficacia/sicurezza dei farmaci sia in fase di sviluppo sia soprattutto nella pratica clinica [1-6].

Queste evidenze offrono l'opportunità di riportare il focus su aspetti che, al di là di considerazioni olistiche o piuttosto strettamente legate a Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA), sottolineano la necessità di una costante attenzione alla centralità del paziente da parte dei sistemi sanitari. Ogni paziente ha il diritto di essere considerato prima di tutto "persona", con la sua biologia e con la sua malattia, secondo criteri che tengano in adeguata considerazione anche aspetti umani, sociali, familiari ed etici. Il professionista della salute che prende in carico la persona-paziente deve incessantemente sentire di fronte a sé una persona che è anche un paziente, cioè un essere umano in cui quelle due nature coesistono e convivono con la speranza di tornare a essere solamente "persona", cioè a guarire dalla malattia [2,7-10]. Nella gestione delle cure, nella loro erogazione, ma anche, ab initio, nel loro concepimento, la nostra

attenzione deve quindi spostarsi dalla figura di "paziente passivo" a quella di persona attiva, in virtù della sua unicità e delle sue capacità di interagire nei percorsi decisionali. La centralità della persona-paziente deve essere oggetto di un processo continuo, progressivo, dinamico in cui tutte le strutture e le azioni ruotino attorno alla persona e alle sue decisioni, ai suoi bisogni e alle sue priorità [1,3,8,11,12].

Gli esperti di politiche sanitarie lamentano spesso che i pazienti non sono sufficientemente coinvolti nella concezione e nella programmazione dei piani sanitari. Sebbene siano ancora poco presenti nella Letteratura scientifica indicazioni che forniscano percorsi significativi in grado di consentire alla persona-paziente di assumere consapevolmente il proprio ruolo nel processo decisionale, è importante sottolineare l'aumento progressivo negli ultimi anni, frutto della crescente consapevolezza e dello sforzo di partnership con *stakeholder* pubblici e privati mirate ad implementare strategie rivolte alla centralità del paziente. In tale contesto, EUPATI è un modello strategico e applicativo nei diversi ambiti di "*patient engagement*" nel processo di Ricerca e Sviluppo (R&S) e non solo [3,8,11,13-15].

I pazienti sono sempre più importanti nel definire e modificare gli standard di cura. I portavoce dei pazienti si esprimono sempre più spesso attraverso i nuovi media (blog, gruppi di *advocacy*, *social media*). Conoscere questi strumenti contribuisce a comprendere sempre meglio i bisogni dei pazienti e a instaurare con loro un dialogo moderno ma scientificamente solido, con l'obiettivo di aumentare le loro conoscenze e massimizzare il profilo beneficio/rischio dei trattamenti [8,16-18].

I benefici centrati sulla persona-paziente si manifestano non solo in relazione all'individuo, ma anche nella prospettiva del sistema sanitario.

Le soluzioni che pongono la persona-paziente al centro del processo di cura e della scelta/*ranking* delle soluzioni terapeutiche consentono di conseguire un risparmio economico grazie ai vantaggi per la salute individuale, a una maggiore concorrenza sui prezzi, a una migliore comprensione dei diversi componenti delle classi farmacologiche da parte degli operatori sanitari e a un monitoraggio semplificato da parte del medico, ad es. per prodotti con maggiore indice terapeutico [1,9,14,15,17,19,20].

Il contesto attuale

Possiamo definire la “*patient-centricity*” come l’insieme delle strategie e degli strumenti in grado di rispondere ai bisogni di salute del paziente:

- disegnandosi sulle caratteristiche del paziente stesso e sulla fase della patologia e
- riducendo le barriere all’accesso del paziente alle cure più appropriate.

Dal punto di vista farmacologico/farmacologico, la centralità del paziente, che parte primariamente dal bisogno clinico specifico nella sua complessità, si realizza dotando il farmaco di proprietà grazie alle quali viene migliorata l’efficacia, la sicurezza e l’aderenza.

Importante è il concetto di “assunzione” del farmaco da parte del paziente, poiché la *patient-centricity*, non si limita a far arrivare il farmaco in prossimità del paziente (es. in farmacia o a casa), ma ha come obiettivo quello di fare in modo che il farmaco sia efficacemente e appropriatamente assunto dal paziente o ad egli somministrato dal *caregiver*, nei casi in cui ciò occorre.

La “*patient-centricity*” implica la possibilità di trasformare profondamente il percorso decisionale per rispondere al bisogno di salute e di assistenza sanitaria, e dovrebbe

quindi influenzare le scelte sanitarie delle autorità competenti.

Ogni azione volta a potenziare la *patient-centricity* ha carattere di innovazione clinica e sanitaria. L’innovazione farmaceutica rappresenta il momento di sintesi fondamentale tra il progresso tecnico-scientifico e la possibilità di rispondere a bisogni clinici non soddisfatti. Le aziende farmaceutiche sono costantemente alla ricerca di farmaci nuovi e/o migliorati, poiché le innovazioni farmaceutiche sono tese a rispondere a un bisogno di salute e, nello stesso tempo, garantiscono un ritorno di investimenti.

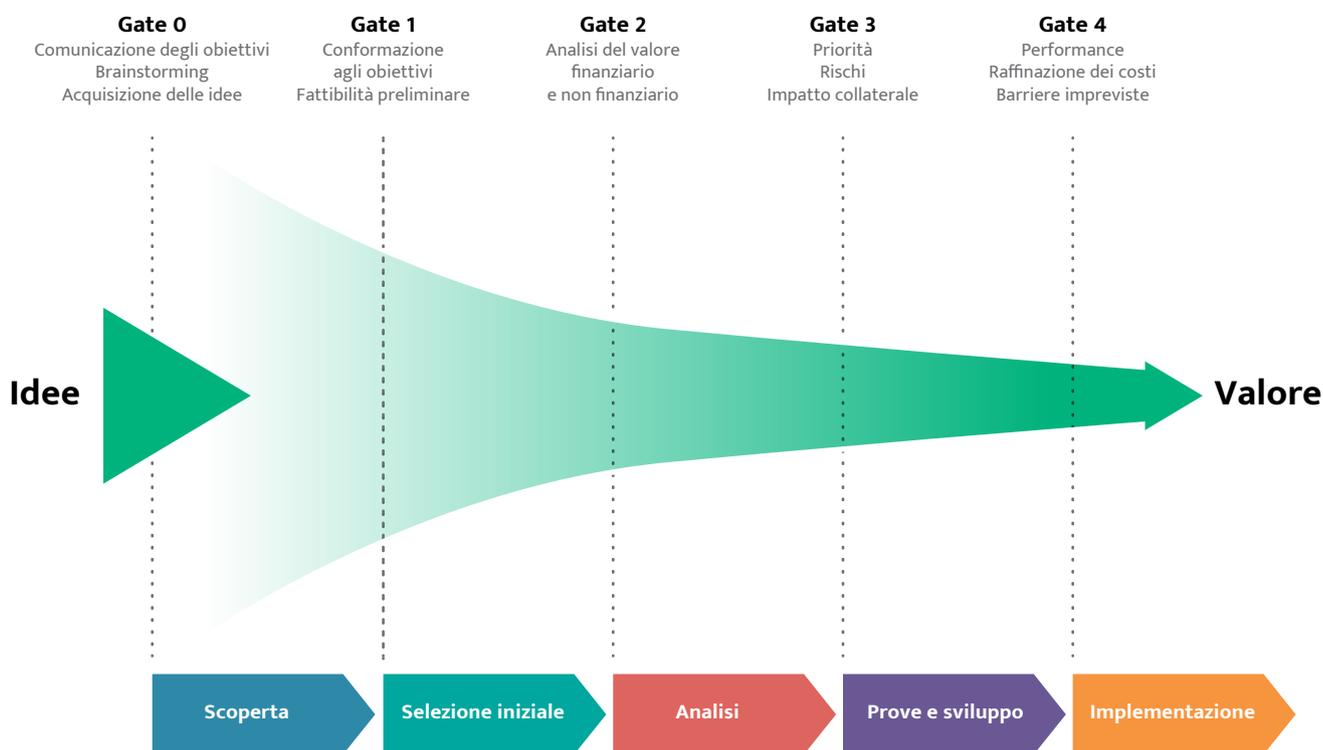
L’innovazione è radicale (*breakthrough*) quando cura patologie mai curate prima o migliora profondamente la storia clinica di una patologia. Nel contesto farmaceutico, l’innovazione è radicale quando una sostanza attiva completamente nuova è tipicamente il primo rappresentante di una nuova classe di farmaci.

L’innovazione incrementale, invece, porta allo sviluppo di una versione ottimizzata/migliore di un prodotto già commercializzato. Durante la fase di sviluppo vengono spesso utilizzati e ridefiniti farmaci già esistenti. Gli analoghi derivano da variazioni chimiche del farmaco originale e possono avere proprietà farmacologiche differenti rispetto al composto originale (**Figure 1, 2**). Le innovazioni incrementali nel campo farmaceutico sono tipicamente basate su analoghi o varianti farmacologiche o farmaceutiche di un farmaco o di una strategia terapeutica già nota. Esse mostrano proprietà migliorate, ad esempio, nel loro profilo farmacocinetico o farmacodinamico, consentendo una più efficiente erogazione e assunzione dei trattamenti, ottimizzando o semplificando le cure, ecc. e si differenziano dagli analoghi che non mostrano miglioramenti rispetto ai farmaci già esistenti, noti anche come prodotti “me-too” [9,21-23].

Farmaci “*follow-on*”, associazioni precostituite di più farmaci, riformulazioni di farmaci, riposizionamento in altri usi/indicazioni, farmaci associati ad applicazioni digitali o a dispositivi medici: queste forme rappresentano una percentuale significativa delle innovazioni mediche incrementali e sono da tempo riconosciute come parte integrante del percorso dell’innovazione. Esse forniscono vantaggi alle parti interessate in tutto il sistema sanitario: pazienti, *caregiver*, medici e pagatori. Possono anche avvantaggiare il sistema sanitario attraverso una maggiore concorrenza sui prezzi con conseguente risparmio sui costi. Queste innovazioni sono tutte caratterizzate dall’essere “innovazioni terapeutiche centrate sulla persona”, in quanto sono il frutto degli sforzi volti a migliorare l’uso del farmaco e integrano le proprietà del farmaco con strategie che ne ottimizzano, ne espandono o ne rafforzano il valore in relazione allo specifico paziente [9,11,21,23-26]. Quali sono i principali benefici “centrati sulla persona-paziente”? Il processo di *patient-centered care* dipende strettamente dal modello di sistema sanitario, dal grado di accesso alle cure primarie che esso riserva e dall’avanzamento dell’assistenza sulla base di risultati e scelte politiche. L’approccio si allarga anche in relazione all’innovazione incrementale, che può quindi tener conto di numerosi aspetti. Una lista non esaustiva include:

- raffinamento dei PDTA, includendo le variabili farmacocinetiche e farmacodinamiche;
- efficacia più elevata (un nuovo farmaco della classe può mostrare una maggiore efficacia rispetto al prodotto *first-in-class*);
- nuove modalità d’uso, nuove formulazioni, nuove posologie;
- trattamenti più adatti a pazienti specifici;

Figura 1. Fasi innovative [23].



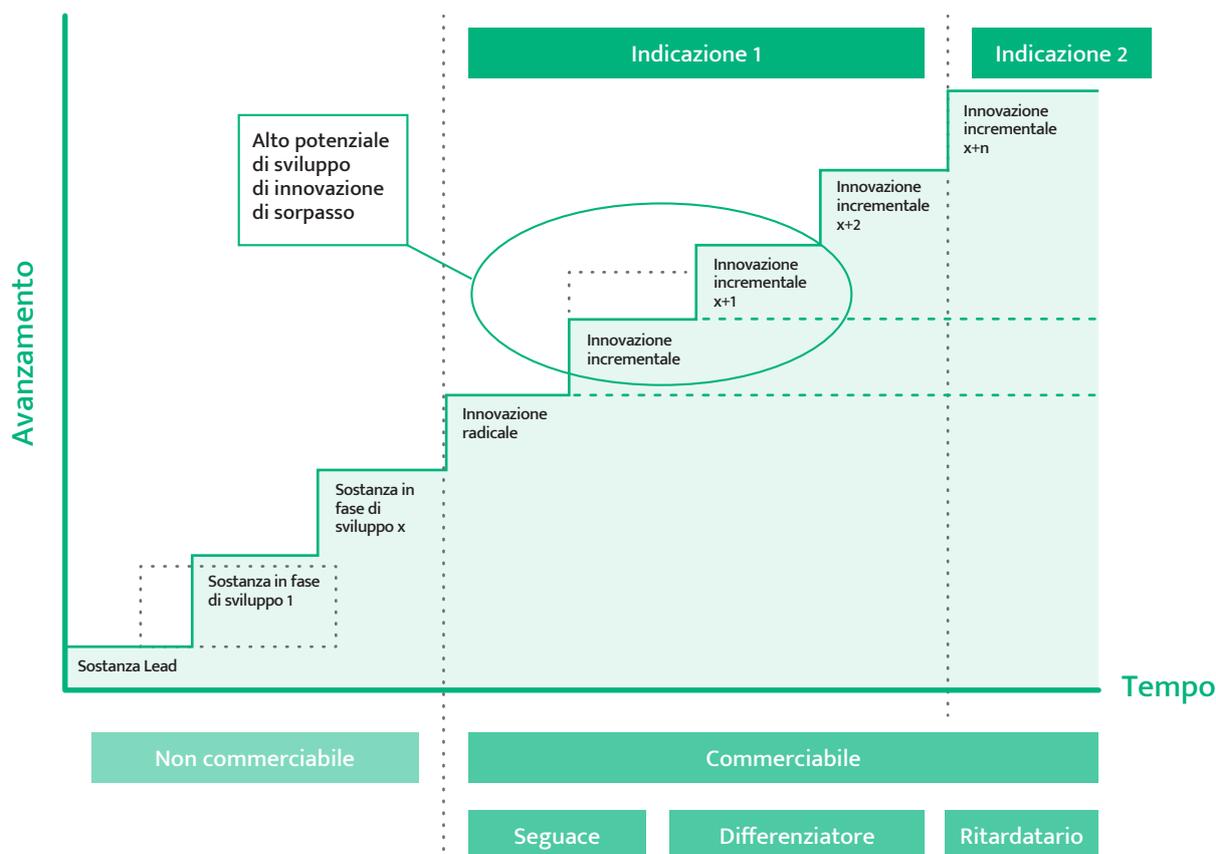
- ottimizzazione dei dosaggi;
- sicurezza/tollerabilità migliorata (meno eventi avversi);
- aderenza migliorata;
- maggiore praticità/semplificata d'uso;
- minore complessità (es., passando dalla somministrazione in ospedale a quella domiciliare oppure grazie a farmaci che richiedono meno test di efficacia o tollerabilità);
- benefici psicologici e di *Quality of Life* (QoL);
- maggior fiducia nel trattamento e nel sistema sanitario;
- migliore interazione con il medico;
- minore carico per il *caregiver*.

Ciascuno di questi benefici soddisfa specifici bisogni della persona-paziente. Purtroppo, la maggior parte di questi benefici non viene documentata né valorizzata dalle metodologie che i sistemi sanitari e le autorità

regolatorie applicano per misurare il valore dei farmaci. Bisogni/benefici quali la riduzione del numero delle dosi, l'assunzione di una forma farmaceutica più pratica o con una posologia più semplice, la migliore interazione con il medico, l'opportunità di ricevere il trattamento a casa invece che in ospedale, la possibilità di ottimizzare le misurazioni laboratoristiche di efficacia o tollerabilità, la maggiore fiducia nell'efficacia e nella sicurezza dei trattamenti (soddisfazione del paziente e del *caregiver*), sono di cruciale importanza per la persona-paziente e si riflettono in un miglior esito delle cure per l'individuo e in un conseguente risparmio per la società. Tuttavia, nessuno di questi aspetti è di fatto tenuto in considerazione nella valutazione dell'innovazione di un farmaco, né è considerato un fattore

chiave importante nelle politiche sanitarie [4,15,18,25,26]. Questa discrasia è tanto più significativa se si pensa che quelle variabili, ritenute importanti dalla persona-paziente e che intercettano i suoi bisogni di cura, sono altrettanto determinanti anche nella prospettiva del terapeuta. Esiste un disallineamento fra la percezione del valore della cura da parte degli "utenti", siano essi i pazienti che le ricevono, i *caregiver* che le erogano o i medici che le prescrivono, e da parte dei sistemi sanitari e dei *payer*, che condividono la prospettiva di "popolazione" adottata dalle autorità regolatorie e tendono a escludere dal perimetro valutativo le variabili non "costificabili", almeno sulla base delle attuali metodologie di economia sanitaria. Affrontare questi problemi e la relativa sfida di valutarne l'impatto di

Figura 2. Panoramica e relazioni delle diverse terminologie di “innovazione”. I componenti di maggior successo di una classe di farmaci derivano solitamente dalle prime innovazioni incrementali. I prodotti successivi al “*first-in-class*” possono essere utilizzati anche per indicazioni cliniche completamente diverse [21].



innovatività nonché la sostenibilità richiede collaborazione, condivisione e comunicazione a livello nazionale e locale, e una chiara comprensione delle problematiche e delle esigenze specifiche dell'individuo e della comunità.

Nella prospettiva del farmacologo, l'innovazione farmacologica/farmaceutica coincide con l'innovazione terapeutica, sia essa radicale o incrementale. Nelle sue varie declinazioni, e in base a quanto prima esposto, l'innovazione parte dal bisogno clinico non soddisfatto e si basa sulla medicina di precisione, sulla personalizzazione delle terapie anche in virtù di un affinamento dei PDTA, sulla farmacogenetica e farmacogenomica, nonché su nuovi

paradigmi di ricerca traslazionale e di strategie di indagine e analisi di dati *real world*.

Risultano strategici in tale contesto anche gli avanzamenti nell'indagine metodologica (quali gli approcci “omici”), che permettono, oltre al riconoscimento delle cause molecolari di malattia, anche l'identificazione di nuovi biomarcatori (diagnostici e terapeutici) e di modificatori delle malattie, fondamentali per la comprensione del fenotipo e, per le patologie croniche, del decorso della patologia.

Capire le esigenze della persona-paziente e rispondere ai suoi bisogni costituisce anche una questione di credibilità del sistema-salute: un sistema sanitario che non sappia

fornire risposte personalizzate, oltre a perdere l'occasione di massimizzare il beneficio dei trattamenti e quindi la loro efficienza in termini di economia sanitaria, perderà il contatto con gli individui che costituiscono la “popolazione dei malati” e lascerà spazio a comunicatori che, al di fuori della “medicina basata sulle evidenze”, sapranno meglio intercettare i bisogni del singolo “parlando” con ciascun individuo il suo linguaggio, il linguaggio della sua sofferenza e della sua speranza di guarire.

Le malattie rare rappresentano un ambito importante di innovazione. Parliamo di malattie a bassa incidenza sulla popolazione totale (5 casi su 10.000 persone nella classificazione di EU), per la maggior parte di origine

genetica e che riguardano in più del 50% dei casi la popolazione pediatrica. Nella loro complessità, le malattie rare sono croniche, disabilitanti e ad alto rischio di mortalità. Nonostante la bassa incidenza, le malattie rare sono migliaia. Molte di esse non vengono diagnosticate e colpiscono nel complesso centinaia di milioni di pazienti nel mondo. Solo il 5% di esse ha una terapia. In questo ambito, la centralità del paziente è quindi fondamentale sia per l'elevato bisogno clinico, sia per la necessità, da parte dei *caregiver*, di gestire pazienti complessi, con i conseguenti risvolti clinici, umani, etici, socio-sanitari e socio-economici. L'innovazione terapeutica nelle malattie rare, con l'identificazione di farmaci orfani e fino alle terapie

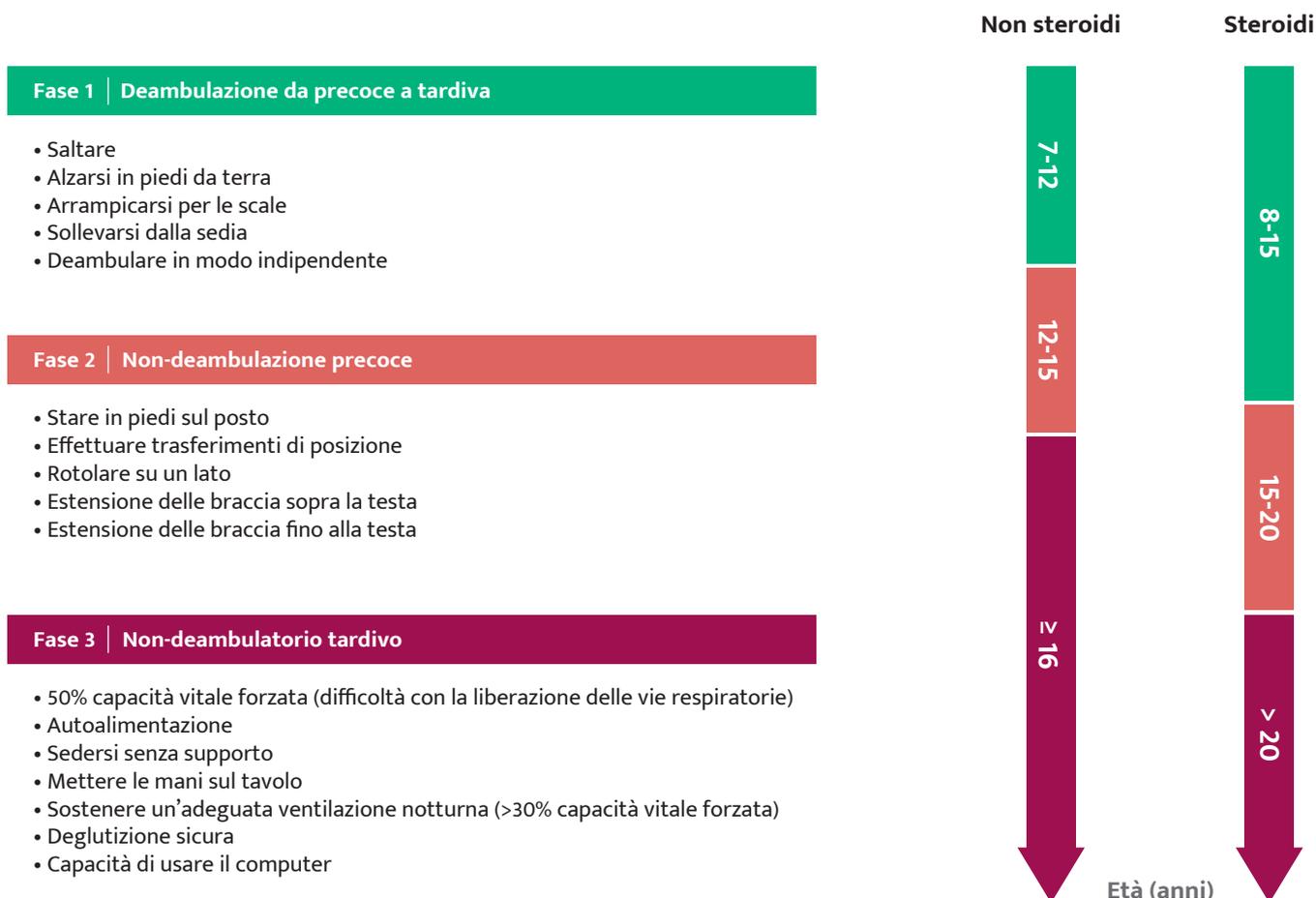
avanzate (ATMP), deve fare i conti con l'incertezza legata alle diverse fasi di R&S e con il rischio di mancato ritorno di investimento, entrambi legati alla natura stessa della malattia rara. Tuttavia, gli incentivi messi in atto da FDA ed EMA e, a seguire, da altre agenzie regolatorie a favore delle aziende che sviluppano farmaci orfani, rappresentano un'importante spinta verso la ricerca da parte di *biotech* e *big pharma* in questo settore e rafforzano il trasferimento tecnologico dell'innovazione dai laboratori accademici verso le aziende e viceversa, in virtuose collaborazioni tra pubblico e privato. Il coinvolgimento dei vari *stakeholders* (pazienti, aziende, ricercatori, decisori) nell'intero processo è vitale; consorzi e network

internazionali quali l'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC), rappresentano un percorso condiviso di sforzi e un dialogo aperto sulla centralità del paziente e i suoi bisogni [6,13,27,28].

Gli approcci perseguiti per lo sviluppo di farmaci orfani sono ampi e si basano su diversi livelli di potenziale beneficio e quindi della relativa innovazione.

Negli ultimi anni abbiamo assistito a importanti progressi nelle terapie mirate a bypassare il difetto genetico (es. *enzyme-replacement therapies*) o a correggerlo tramite terapia genica (ad es. oligonucleotidi antisenso o modulatori di *splicing* e di *editing* genico). I traguardi raggiunti nell'atrofia muscolare spinale sono

Figura 3. Esempio di beneficio da steroidi in DMD: dall'uso *off-label* al riposizionamento [18].



entusiasmanti esempi della possibilità di ottenere approcci innovativi in grado di modificare efficacemente il decorso della patologia.

Analogamente, importanti traguardi possono essere perseguiti con molecole, sia di sintesi chimica che biotecnologica, in grado di alleviare i sintomi o di modulare vie di segnale direttamente alterate dal difetto genetico. In quest'ultimo caso, anche il riposizionamento di farmaci può rappresentare un'importante strategia di innovazione incrementale, in quanto migliora la qualità di vita dei pazienti e apre ad altre innovazioni di tipo farmacocinetico e farmacodinamico. Inoltre, il riposizionamento dei farmaci, grazie alle conoscenze già acquisite sul profilo farmacodinamico e tossicologico, offre l'opportunità di un rapido trasferimento "*bench-to-bedside*" e di un tempestivo allargamento delle strategie di trattamento per pazienti altrimenti incurabili.

Un esempio tra tanti è quello dei glucocorticoidi usati da anni *off-label* nella distrofia muscolare di Duchenne (DMD) sulla base di benefici su specifici *outcome* clinici e del miglioramento del decorso della malattia (**Figura 3**). In questo ambito, diversi sforzi sono stati fatti nell'innovazione incrementale, per esempio nella scelta dello steroide da utilizzare, dei dosaggi e degli schemi di trattamento, nell'identificazione di biomarcatori di sensibilità farmacologica e del meccanismo d'azione, ecc., al fine di ottimizzare i vantaggi terapeutici e ridurre i pesanti effetti collaterali tipici della terapia steroidea a lungo termine nei bambini con DMD. Ciò ha portato alla registrazione del deflazacort per la specifica indicazione (non senza polemica per gli elevatissimi costi a cui il farmaco è stato introdotto in USA) e ha aperto la strada all'identificazione di nuovi farmaci con azioni dissociate, quali

il vamorolone, oggi in fase di studi registrativi nella DMD [6,18,29,30]. L'aspetto fondamentale portato alla luce dal caso deflazacort è come definire il valore economico dell'innovazione incrementale nel caso di una malattia rara e di quanto sia etico stabilire un prezzo esorbitante a fronte di un beneficio importante ma non curativo, peraltro ottenibile con lo stesso farmaco o altri analoghi, "poco costosi" se usati *off-label*. Quindi, nell'ambito delle malattie rare l'innovazione incrementale, sia con farmaci che seguono il "first-in-class", ma soprattutto con farmaci riposizionati, apre a molte domande. Per esempio, è opportuno chiedersi come considerare l'investimento reale dell'azienda per la valutazione del rapporto rischio/beneficio nella popolazione in oggetto attraverso studi clinici registrativi o per l'ottimizzazione della formulazione farmaceutica (es., in pazienti pediatriche rare con problemi di deglutizione), in relazione al beneficio clinico del paziente rispetto a un uso *off-label* e quindi non autorizzato [6]. D'altra parte gli sforzi delle aziende farmaceutiche di adattare le formulazioni di farmaci noti alle necessità specifiche del paziente raro (es., difficoltà di assunzione o somministrazione; erogazione del farmaco a domicilio invece che in ospedale) meritano di essere attentamente valutati e apprezzati proprio nell'ottica dello *sforzo patient-centered*, anche alla luce degli studi di bioequivalenza e/o degli investimenti per l'identificazione e la messa a punto di nuovi materiali e nuove tecnologie. Le malattie non trasmissibili (NCD) rappresentano una delle maggiori sfide per la salute globale. I dati di morbilità e di mortalità, nonché i costi e i danni alla qualità della vita e alla produttività, mostrano che condizioni quali le malattie cardiovascolari, il diabete, l'obesità, il cancro, le malattie polmonari, la depressione, insieme a fattori di rischio quali il fumo,

la dieta e la mancanza di attività fisica, dovrebbero essere al centro dell'interesse per ogni sistema sanitario. Le NCD rappresentano più della metà di tutte le malattie. Tra esse, le malattie cardiovascolari sono responsabili di circa la metà dei decessi. Per molto tempo, le NCD sono state liquidate come "problemi dei paesi ricchi" e non degne di attenzione globale, ma oggi sappiamo che esse rappresentano un problema globale. Sono il prezzo che paghiamo per lo sviluppo economico, la prosperità e i principali risultati nel settore sanitario, che ci portano a vite più lunghe, meno ardue, ma forse più stressanti. La coesistenza di più condizioni patologiche nello stesso individuo ne complica esponenzialmente il quadro clinico e ne compromette irrimediabilmente l'autonomia. Un adulto su tre ha due o più NCD. Questa trasformazione del quadro clinico della popolazione ha profonde implicazioni per i sistemi sanitari e per la sostenibilità delle cure. Trattare un paziente con quattro NCD è 16 volte più costoso che trattare un paziente con una sola NCD. Durante l'invecchiamento si accumulano numerosi deficit biologici che alterano l'equilibrio omeostatico dell'organismo. Il termine "fragilità" identifica la predisposizione delle persone biologicamente anziane a sviluppare condizioni patologiche e a sperimentare rapidi cambiamenti nello stato di salute. L'aumento e l'invecchiamento della popolazione anziana saranno accompagnati da una maggiore prevalenza delle malattie croniche e delle condizioni mediche predittori di assistenza sanitaria (**Figura 4**). In assenza di cambiamenti nei modelli di cura, la domanda di assistenza ambulatoriale e specialistica aumenterà allo stesso ritmo della popolazione portatrice delle condizioni croniche trattate da ciascuna specialità. Lo stesso accadrà per gli accessi al Pronto Soccorso e per le

Figura 4. Crescita prevista della popolazione con condizioni croniche, 2013-25 [31].

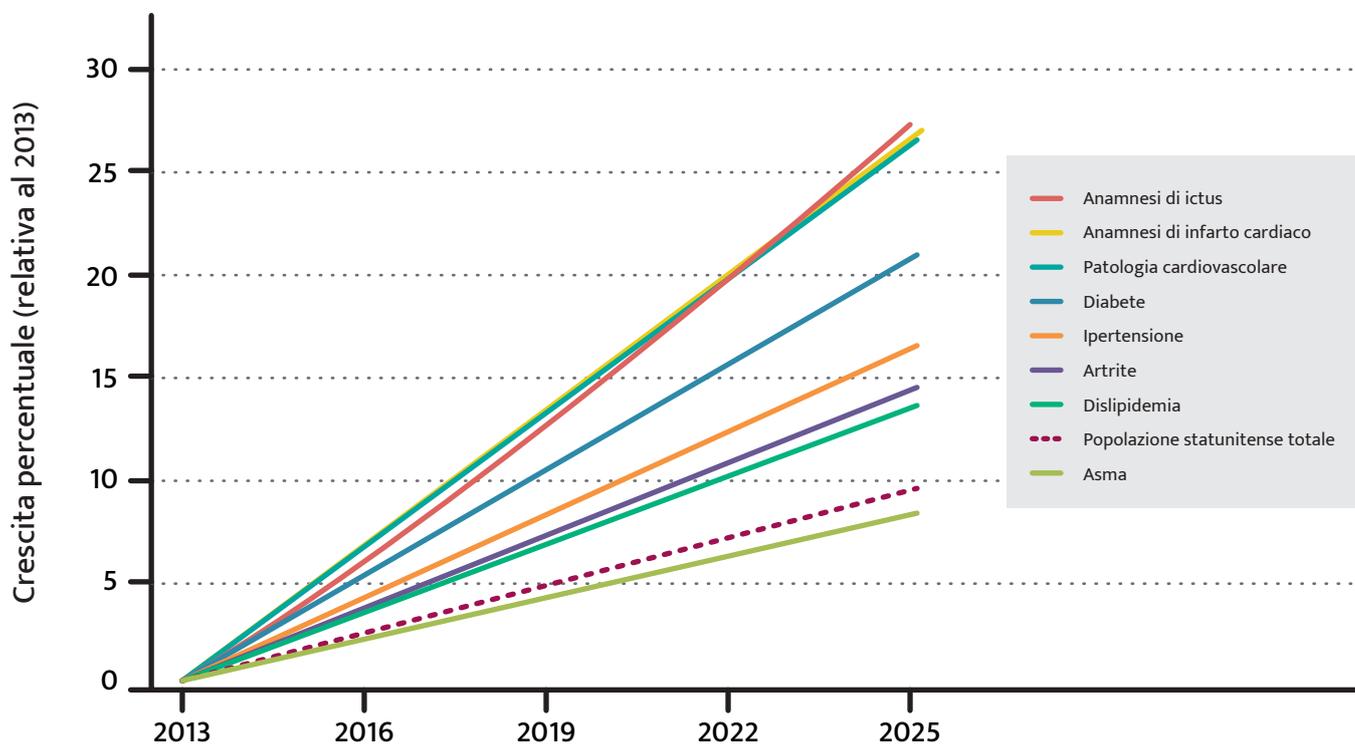
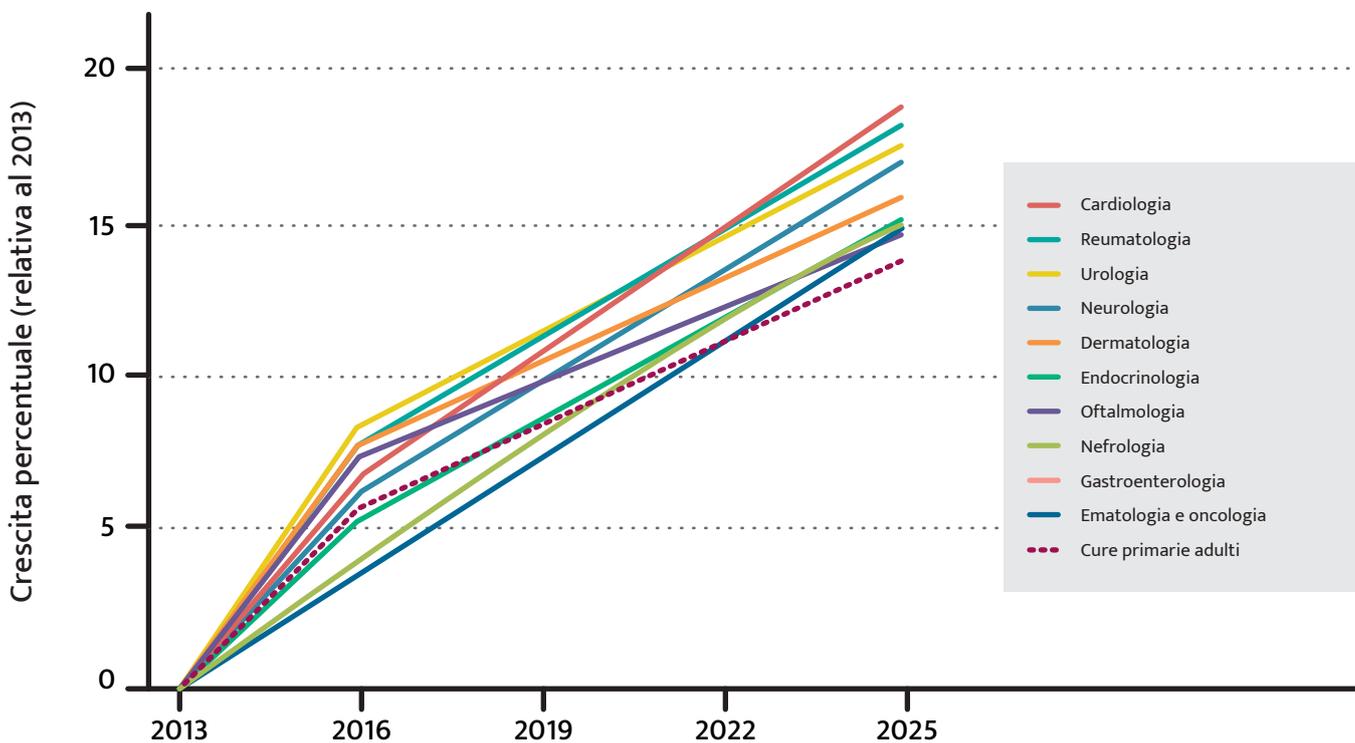


Figura 5. Crescita prevista delle visite specialistiche, 2013-25 [31].



degenze, in termini di numero e durata (Figura 5) [14,18,31,32].

Le NCD e la fragilità richiedono l'uso di molti farmaci nello stesso soggetto, con implicazioni complesse quali le interazioni farmacologiche, l'impatto di condizioni cliniche di rischio (età, ridotte funzioni emuntoriali, ecc.), il peso degli eventi avversi, ecc. L'aderenza ai trattamenti diminuisce progressivamente con l'aumentare dei farmaci da assumere giornalmente. Il "therapeutic need" di questi pazienti è, quindi, particolarmente complesso, perché le loro cure devono essere per definizione personalizzate, disegnate sulle caratteristiche individuali e situazionali del singolo paziente, le cui condizioni cliniche non sono costanti, ma variano e possono complicarsi, anche repentinamente. L'innovazione incrementale consente di migliorare, semplificare e favorire la gestione delle loro cure, consentendo trattamenti più pratici, sicuri e personalizzabili. Esempi classici in tal senso sono le associazioni precostituite o le formulazioni *once-daily*, ma altrettanto importanti sono le innovazioni farmaceutiche che consentono, es. di somministrare più facilmente un farmaco in forma liquida a pazienti con disfagia o bisognosi di alimentazione enterale. La personalizzazione delle cure si può realizzare anche grazie a formulazioni che consentano dosaggi adattabili nel tempo alle esigenze dei singoli pazienti. Esempi di questo tipo sono le formulazioni liquide di psicofarmaci che consentono l'adattamento progressivo del dosaggio e della posologia, con risultati terapeutici migliori conseguiti in minor tempo e con minori effetti indesiderati, soprattutto all'inizio del trattamento. Straordinariamente innovativa, pur se incrementale, è qualunque innovazione che riesca a portare a domicilio del paziente fragile o con comorbilità un trattamento altrimenti somministrabile solo in ambiente ospedaliero.

Ogni soluzione che semplifica il trattamento, la sua preparazione o erogazione, mantenendone costante il profilo beneficio/rischio, rappresenta un importante contributo alla gestione clinica centrata sulle esigenze e le caratteristiche di questi pazienti, oltre a offrire vantaggi economici per i sistemi sanitari.

La telemedicina e gli sviluppi della *digital health* offrono ulteriori soluzioni che intrecciano le esigenze del singolo con le tecnologie più avanzate. Queste tecnologie consentono anche di innovare il modo in cui monitoriamo l'aderenza alle terapie nonché la progressione e il controllo della malattia, ad es. mediante sistemi con cui i pazienti possano tenere traccia del loro stato di salute in modo semplice e interconnesso.

Le prospettive future

Uno sguardo più da vicino ai dati riguardanti le proprietà farmaceutiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche, suggerisce che le innovazioni incrementali di maggior successo offrono importanti vantaggi da diversi punti di vista. L'innovazione farmacologica/farmaceutica incrementale centrata sul paziente ottimizza i trattamenti, promuove l'appropriatezza, favorisce l'aderenza, semplifica le cure, contempla le differenze inter- e intra-paziente, rende le terapie più efficienti e sicure. La riduzione dell'impatto e della complessità dei trattamenti favorisce una maggiore aderenza con conseguente migliore efficacia, e promuove il senso di benessere, fiducia e soddisfazione individuale. Ma purtroppo i sistemi sanitari, le autorità regolatorie e i *payer* spesso escludono dalla loro valutazione i vantaggi *patient-centered* perché difficilmente "quantificabili economicamente" con le attuali metodologie di economia sanitaria [1,3,8,10,15,16,19,23].

Come misurare il valore aggiunto di queste innovazioni? Questo valore aggiunto è attualmente intercettato dalle stime economiche che determinano il valore di un farmaco e la sua sostenibilità? Di seguito si riportano alcuni possibili ambiti di implementazione.

Siamo abituati a utilizzare misure cliniche dei risultati convertite in costi risparmiati e conseguente efficienza economica per i sistemi sanitari. Molte di queste misure si basano su metodologie riconosciute, ben documentate e affermate.

Rispetto a queste misure tradizionali di *outcome*, quelle centrate sulla persona-paziente includono il percorso e il processo che porta un individuo, con le sue caratteristiche, le sue preferenze e le sue aspettative, a conseguire i benefici del farmaco. I benefici "*patient-centered*" hanno valore in sé e per sé e non sempre o non unicamente possono tradursi (direttamente o indirettamente) in benefici di *outcome*. Per esempio, la riduzione dell'impatto o della complessità dei trattamenti sull'individuo può portare non solo ad una migliore aderenza, con conseguente migliore efficacia e di *outcome*, ma anche a una migliore qualità di vita per la gratificazione del paziente esposto ad una terapia che meglio si adatta alle sue necessità, e a una semplificazione e ottimizzazione delle attività del *caregiver*.

Mentre i benefici di *outcome* tradizionali sono facilmente identificabili e misurabili, la valutazione dell'esperienza d'uso e quella delle variabili individuali richiedono una comprensione più profonda di come i pazienti e i *caregiver* sperimentano la loro condizione e il loro rapporto con il trattamento. Ciò necessita di approcci analitici integrati, anche con valutazioni ad hoc di *real world data*, programmi di monitoraggio attivo o mediante strumenti di *digital health*. Questi possono infatti incrociare

i dati di *outcome* con le variabili paziente-dipendenti (genomica, interazioni, stili di vita, aspettative, assistenza, ecc.) e supportare con dati oggettivi i reali ambiti di innovazione incrementale, al di là di eccessive semplificazioni o, dall'altro lato, di pure speculazioni olistiche. In tale contesto dovrebbero anche essere attentamente riconsiderati ed implementati strumenti di analisi che hanno limitata correlazione con gli *outcome* clinici oggettivi, quali la *Quality of Life Scale* (QoLS) usata per patologie croniche e per molte malattie rare ad elevato grado di invalidità. Questi strumenti, se opportunamente integrati, possono offrire un ruolo attivo a pazienti e *caregiver* nel percorso di valutazione terapeutica con la possibilità di misurare in maniera trasversale l'esperienza d'uso e la qualità di vita tra gruppi di pazienti anche molto diversi per fenotipo clinico, sociale e culturale, misurando anche il gradimento e la riduzione dello stress, correlato alla malattia e alle cure, per il paziente e il *caregiver*, parametro molto utile nella prospettiva dello spostamento dell'assistenza sanitaria verso il territorio.

Altre proposte includono quelle inerenti alle nuove sfide generate dalle cosiddette "nuove cronicità", che riguardano la gestione complessa dei pazienti che ricevono trattamenti innovativi *breakthrough*, grazie ai quali non guariscono, ma evolvono verso un quadro di cronicizzazione della malattia, che possono prevedere processi di innovazione incrementale per terapie adiuvanti e di sostegno. I registri e la *real world analysis* possono esseri utili per documentare il valore dell'innovazione incrementale, sebbene si debbano considerare i limiti degli strumenti di ricerca "osservazionali", che non sono sempre in grado di catturare in modo differenziale ed oggettiva gli effetti favorevoli conseguiti dai trattamenti nei singoli individui.

La pandemia ha messo in evidenza l'importanza delle cure territoriali, la cui ottimizzazione è anche fra gli obiettivi del PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza). L'innovazione incrementale che consente, favorisce o semplifica la territorializzazione di una cura, altrimenti possibile, ad es., solo in ambito ospedaliero, è di per sé degna di una valorizzazione che non dovrebbe richiedere una determinazione specifica: anche a parità di efficacia e sicurezza, una cura territorializzabile andrebbe premiata dai sistemi sanitari. In queste valutazioni scientifiche e di buon senso il punto di vista del farmacologo dovrebbe essere centrale.

Un ruolo importante va anche riconosciuto alla formazione: educare i medici a tutti i livelli, i farmacisti, i decisori e gli stessi pazienti e i *caregiver* a comprendere i benefici e le opportunità dell'innovazione incrementale *patient-centered* rappresenta un altro obiettivo importante per l'evoluzione del nostro sistema sanitario, in cui la Farmacologia (intesa come società scientifica SIF e come farmacologi accademici coinvolti nei percorsi di formazione pre- e post-laurea) dovrebbe avere un ruolo cruciale.

Conclusioni

Gestita e valorizzata in modo efficace, l'innovazione farmaceutica/*patient-centered* significa meno esami e meno visite mediche, meno ricoveri e degenze più brevi. Il paziente complesso e fragile si dovrà interfacciare con un minor numero di operatori sanitari, pur avendo un professionista designato a prendersi cura del suo benessere complessivo. Ciò aiuterà milioni di pazienti a ritrovare un senso di controllo e una migliore qualità della vita per sé e per i *caregiver*.

È quindi importante aprire una discussione approfondita tra i diversi

stakeholders sull'importanza della centralità del paziente, nella sua unicità umana, clinica e sociale, sul suo diritto a una cura efficace e sicura, e su quali siano le strategie di analisi da implementare per garantire corretti processi di avanzamento delle conoscenze scientifiche e di innovazione farmaceutica, sia essa radicale o incrementale, considerando la complessità delle patologie e la difficoltà nel disegno di studi clinici in specifiche popolazioni.

La collaborazione virtuosa tra le aziende farmaceutiche interessate a perseguire l'innovazione come motore di salute, economia e sostenibilità, e i farmacologi accademici, grazie alle competenze a tutto tondo di questi ultimi nella ricerca traslazionale, negli studi clinici, regolatori e di post-marketing, nonché nella formazione, può rappresentare una strategia di ampio respiro per disegnare la migliore *road-map* verso l'introduzione e la giusta valorizzazione dell'innovazione incrementale *patient-centered*. ■

Bibliografia

1. Geissler J, Ryll B, di Priolo SL, *et al*. Improving Patient Involvement in Medicines Research and Development: A Practical Roadmap. *Ther Innov Regul Sci* 2017 Sep;51(5):612-619.
2. Albanese I, Partner H, Rish JM. Achieving Results-Oriented Goals Through Patient Partnership. *J Gen Intern Med* 2019 Jul;34(7):1072-1073.
3. Hoos A, Anderson J, Boutin M, *et al*. Partnering With Patients in the Development and Lifecycle of Medicines: A Call for Action. *Ther Innov Regul Sci* 2015 Nov;49(6):929-939.
4. Robbins DA, Curro FA, Fox CH. Defining Patient-Centricity: Opportunities, Challenges, and Implications for Clinical Care and Research. *Ther Innov Regul Sci* 2013 May;47(3):349-355.
5. Robbins DA, Mattison JE, Dorrance KU. Person-Centricity: Promoting Self-Determination and Responsibility in Health and Health Care. *Military Medicine* 2018 Nov 1;183(suppl_3):198-203.
6. Straub V, Balabanov P, Bushby K, *et al*. Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neuro* 2016 Jul;15(8):882-890.

7. Alt S, Helmstädter A. Market entry, power, pharmacokinetics: what makes a successful drug innovation? *Drug Discov today* 2018 Feb;23(2):208-212.
8. Barnett SJ, Katz A. Patients as partners in innovation. *Semin Pediatr Surg* 2015 Jun;24(3):141-4.
9. Booth B, Zimmel R. Quest for the best. *Nat Rev Drug Discov* 2003 Oct;2(10):838-41.
10. Davis K, Schoenbaum SC, Audet AM. A 2020 vision of patient-centered primary care. *J Gen Intern Med* 2005 Oct;20(10):953-7.
11. van Overbeeke E, Vanbinst I, Jimenez-Moreno AC, *et al.* Patient Centricity in Patient Preference Studies: The Patient Perspective. *Front Med* 2020;7:93.
12. Haesebaert J, Samson I, Lee-Gosselin H, *et al.* "They heard our voice!" patient engagement councils in community-based primary care practices: a participatory action research pilot study. *Res Involv Engagem* 2020 Sep 21;6:54.
13. EUPATI. Patient Engagemente Roadmap in R&D; Available from: <https://eupati.eu/patient-engagement-roadmap/?lang=it>
14. World Economic Forum. Future of Health and Healthcare. This is the biggest challenge to our health; 2017. Available from: <https://www.weforum.org/agenda/2017/12/healthcare-future-multiple-chronic-disease-ncd/>
15. Goto D, Shih YT, Lecomte P, *et al.* Regression-Based Approaches to Patient-Centered Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics* 2017 Jul;35(7):685-695.
16. Dukhanin V, Feeser S, Berkowitz SA, *et al.* Who represents me? A patient-derived model of patient engagement via patient and family advisory councils (PFACs). *Health Expect* 2020 Feb;23(1):148-158.
17. Yeoman G, Furlong P, Seres M, *et al.* Defining patient centricity with patients for patients and caregivers: a collaborative endeavour. *BMJ Innov* 2017 Apr;3(2):76-83.
18. Sharma AE, Knox M, Mleczo VL, *et al.* The impact of patient advisors on healthcare outcomes: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2017 Oct 23;17(1):693.
19. Cushner T, DeGarmo A, Grossman C. Patient-centric initiatives. Focusing for impact. Milken Institute; 2019.
20. Audet AM, Davis K, Schoenbaum SC. Adoption of patient-centered care practices by physicians: results from a national survey. *Arch Int Med* 2006 Apr 10;166(7):754-9.
21. Ponzianelli A, Ruggieri V, Pulimeno S, *et al.* Incremental Innovation and its Value in Health Care System. *Acta Scientific Pharmacology* 2021;2(4):8.
22. International Policy Network. Pharmaco-evolution: the advantages of incremental innovation; 2005.
23. Rubin GD, Abramson RG. Creating Value through Incremental Innovation: Managing Culture, Structure, and Process. *Radiology* 2018 Aug;288(2):330-340.
24. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001 Aug;23(8):1296-310.
25. Nijhuis T, Guan Q, Tewary V. Assessing person-centered therapeutic innovations 2019. Available from: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/assessing-personcentered-therapeutic-innovations.pdf?_=1621603500084
26. Norris DC. One-size-fits-all dosing in oncology wastes money, innovation and lives. *Drug Discov Today* 2018 Jan;23(1):4-6.
27. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 2003 Oct 23;1:60.
28. Hechtelton Jonker A, Hivert V, Gabaldo M, *et al.* Boosting delivery of rare disease therapies: the IRDiRC Orphan Drug Development Guidebook. *Nat Rev Drug Discov* 2020 Aug;19(8):495-496.
29. Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, *et al.* Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Medicine* 2020 Sep;17(9):e1003222.
30. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, *et al.* Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 2020 Dec;16(12):706-715.
31. Dall TM, Gallo PD, Chakrabarti R, *et al.* An aging population and growing disease burden will require a large and specialized health care workforce by 2025. *Health Aff (Millwood)* 2013 Nov;32(11):2013-20.
32. Marengoni A, Angleman S, Melis R, *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011 Sep;10(4):430-9.

4

INNOVAZIONE *BREAKTHROUGH*, PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI E ASSISTENZIALI E IMPATTO SULLA CRONICITÀ

Gaia Panina*¹, Annalisa Capuano*², Carlo Piccinni*³, Mario Mangrella⁴, Cristiano Chiamulera⁵, Annamaria De Luca⁶, Giuseppe Danilo Norata⁷, Nello Martini³

¹ Direzione Medica di Novartis Farma Italia, Milano

² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

³ Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Roma

⁴ Direzione Medico-Scientifica e Affari Regolatori, Italfarmaco S.p.A., Milano

⁵ Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

⁶ Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia e Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

⁷ Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

* lead authors

Highlights

- Sarà sempre più importante impostare i processi di ricerca e sviluppo considerando le implicazioni organizzative, i requisiti tecnici, regolatori ed economici che i trattamenti più innovativi dovranno assicurare contestualmente, a garanzia di una adozione rapida ed equa all'interno dei contesti assistenziali nazionali e locali.
- Considerati i ruoli e le sensibilità contrapposte degli *stakeholder* coinvolti nel processo di innovazione, lo scambio di conoscenze e la partnership in tutte le fasi del processo è quindi centrale.
- Contestualmente alla necessità di garantire un accesso equo all'innovazione, grande importanza sarà altresì rivestita dalla possibilità di definire forme di partenariato pubblico-privato che massimizzino l'applicazione di tali tecnologie per rafforzare i sistemi sanitari.
- La complessa gestione dell'innovazione richiede l'identificazione di una metodologia oggettiva e condivisa che permetta di valutare l'intero percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente, anche mediante dati *real-world*.
- Per favorire la *breakthrough innovation* è necessario definire nuovi modelli organizzativi in grado di consentire la gestione dell'intero processo e non la sola *governance* del farmaco.
- L'avvento della *digital medicine* e l'utilizzo degli approcci di intelligenza artificiale applicati alla salute potrebbero rappresentare alcuni tra gli strumenti per migliorare il monitoraggio e l'assistenza del paziente lungo il percorso di terapia o cura.

Summary

Il potenziale ed il valore dell'innovazione farmacologica, per essere considerati tali, necessitano di nuovi modelli organizzativi, in grado di renderla fruibile. Considerata l'attuale accelerazione che sta vivendo la ricerca farmaceutica, tale necessità diventa sempre più rilevante, soprattutto in presenza di innovazioni breakthrough,

che richiedono una radicale modifica delle dinamiche di gestione del paziente lungo l'intero percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA). Per meglio delineare questo passaggio, sono stati riportati gli esempi di breakthrough innovation connessi alle terapie cellulari CAR-T, all'oncologia mutazionale e alle Digital Therapeutics. In tutti questi esempi risulta chiaro come la valutazione dell'innovazione

debba tenere in considerazione, non solo gli outcomes clinici, ma anche quelli sociali, economici, politici ed ambientali. Per favorire l'ingresso dell'innovatività occorre, quindi, valutare il suo impatto in modo orizzontale, superando la visione a compartimenti. A tale scopo risulta strategico l'impiego dei dati real-world che non devono essere usati solo per analisi a posteriori, ma fin dalle prime fasi dello sviluppo clinico,

in modo da stimare il reale impatto dell'innovatività sull'intero percorso e programmare strumenti in grado di governarla senza esserne travolti. Al fine di valutare in anticipo l'impatto complessivo della innovazione risulta inoltre indispensabile un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di tutti gli stakeholder, incluso il paziente. Un approccio di questo tipo necessita di nuove figure professionali e di formazione adeguata, nonché di una ricerca implementativa che accompagni la *breakthrough innovation*, in modo da identificare i modelli più adatti per il suo ingresso nel sistema attuale governando l'intero processo assistenziale e non solo la variabile farmaco.

Premessa e obiettivi

L'innovazione è da sempre un requisito fondamentale in ambito sanitario e assistenziale. Lo sviluppo di terapie innovative, insieme all'evoluzione dei paradigmi di trattamento, genera un continuo miglioramento degli esiti di salute o di offrire risposta a bisogni medici non soddisfatti. Tuttavia, il potenziale ed il valore dell'innovazione farmacologica, per essere considerati tali, hanno necessità di una revisione ed una evoluzione dei modelli organizzativi, necessari per garantirne la fruibilità. L'esempio più evidente è rappresentato dalle nuove frontiere dell'innovazione e dal caso esemplare delle CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cell therapies*), ovvero "Terapie a base di cellule T esprimanti un Recettore Chimerico per antigene", costituite da procedure complesse in cui la nuova tipologia di "farmaco" rappresenta una delle variabili dell'intero processo che coinvolge l'industria farmaceutica, le strutture sanitarie, i professionisti, gli impianti di produzione e le agenzie regolatorie. In tale ottica l'innovazione deve essere valutata, declinata ed inserita nel relativo contesto assistenziale che necessita di tempo per adattarsi a

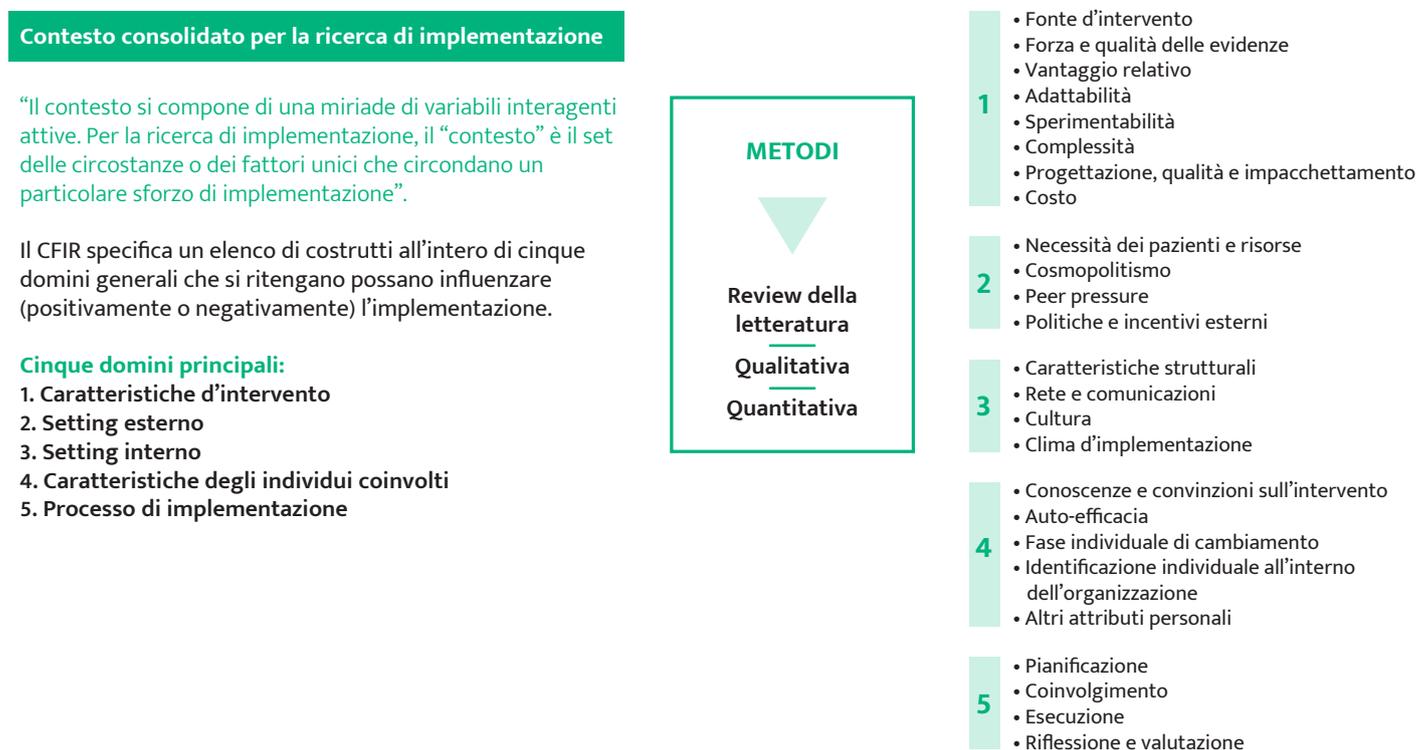
cambiamenti organizzativi, operativi e culturali. Alcune riflessioni in merito ai modelli di trattamento valgono peraltro anche laddove l'innovazione non è rivoluzionaria (*breakthrough*) ma incrementale come più spesso si verifica nell'ambito di terapie per il trattamento delle patologie croniche. In questo capitolo dell'*Opinion Paper*, siamo partiti dagli enormi passi avanti compiuti dalla ricerca (sia sperimentale che clinica) per rendere disponibili approcci terapeutici in grado di interferire con la progressione delle patologie e contemporaneamente migliorare la qualità di vita del paziente. Abbiamo riflettuto su come avviene, allo stato attuale, l'interazione e lo scambio di conoscenze tra i diversi *stakeholders* coinvolti nel processo dell'innovazione, facendo riferimento a modelli di eccellenza per terapie già sul mercato. Abbiamo riscontrato problematiche relative ad una sottostima del valore dell'innovazione e ad un equo accesso all'innovazione che ci hanno condotto a formulare alcune proposte per superare le barriere esistenti per implementare l'innovazione e migliorare la gestione delle patologie croniche.

Il contesto attuale

Nell'industria farmaceutica si è aperta una fase entusiasmante di innovazione farmacologica con una accelerazione esponenziale. I fattori che hanno innescato tale accelerazione sono da un lato una più approfondita conoscenza della biologia molecolare e dei biomarcatori, dall'altra l'*open innovation*, ovvero l'apertura della ricerca industriale alla collaborazione con ricercatori universitari e il mondo delle *biotech*. Attraverso l'incontro, la valorizzazione e la messa a sistema delle rispettive conoscenze e specializzazioni è stato possibile sviluppare nuove piattaforme tecnologiche che stanno cambiando il volto della ricerca *early stage*.

Inoltre, la sinergia con le imprese ICT (*Information & Communication Technology*) e l'avanzamento dei sistemi di intelligenza artificiale, ovvero di sistemi cognitivi che sfruttano una enorme potenza di calcolo, stanno consentendo l'analisi di database sterminati e in continuo aggiornamento che risentono dell'integrazione dei diversi aspetti dell'approccio su larga scala (omica) per acquisire più informazioni possibili dagli esperimenti (Genomica, Trascrittomica, Proteomica, Lipidomica, Metabolomica). La fase di *drug discovery* è sempre più efficiente così come è più facile circoscrivere i candidati per il *full development*. La promessa dei nuovi modelli di *network innovation* in ricerca e sviluppo è di formulare cure sempre più efficaci e sicure in tempi più rapidi. L'introduzione nella pratica clinica delle terapie avanzate è stata una vera rivoluzione (*breakthrough innovation* o *disruptive innovation*) e ha necessitato l'accelerazione di una revisione completa delle dinamiche di gestione del paziente lungo l'intero percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA). I grandi cambiamenti della medicina implicano una modifica del concetto stesso di innovatività e di valore: infatti, l'innovatività e il valore non sono legate solo o esclusivamente al farmaco, ma all'intero processo assistenziale di cui il farmaco rappresenta solo una parte. La vera innovatività è quindi rappresentata dall'implementazione del modello organizzativo basato sul PDTA [1,2] (Figura 1). Nel caso della terapia cellulare CAR-T, per esempio, l'innovazione del trattamento non dipende dalla singola variabile, bensì dall'intero processo che comprende il ricovero del paziente in ospedale e il condizionamento delle cellule, a cui segue il trasferimento della sacca cellulare ai centri per la ingegnerizzazione, la reinfusione della sacca con le cellule ingegnerizzate, il *follow-up* del paziente in terapia

Figura 1. La necessità di condividere obiettivi e metodologia per giungere alla valutazione del PDTA [24].



intensiva per controllare la tempesta citochinica e il monitoraggio clinico del paziente nel decorso del trattamento. Nello specifico, per la terapia cellulare CAR-T, i centri ad alta specializzazione, autorizzati all’utilizzo, devono garantire una catena complessa di presa in carico del paziente ed elevati standard qualitativi, in accordo ai requisiti definiti dalle autorità regolatorie. I requisiti standard sono comprensivi di infrastrutture adeguate e personale medico specializzato per la gestione di tutte le fasi del *patient journey*, dalla presa in carico del paziente al suo *follow up*. È necessaria la presenza al centro di personale sanitario che abbia una formazione adeguata a rispondere in modo competente alle domande dei pazienti eleggibili alla terapia, così da accompagnarli nella illustrazione del Consenso Informato. Parallelamente il personale medico deve avere una adeguata preparazione nella raccolta

del materiale biologico (linfociti), da trasferire successivamente al centro di produzione delle cellule ingegnerizzate. Una volta pronte le cellule dovranno essere trasferite al letto del paziente ed infuse in una CAR-T *Unit*. Solo in presenza di flussi di lavoro ben definiti e di coordinamento dei diversi attori che operano lungo il percorso (a partire dallo stesso paziente informato del processo) è garantita la “catena di identità” del materiale biologico. Anche il ruolo del farmacista ospedaliero cambia secondo questo modello, rimanendo per legge l’autorità competente per la ricezione e contabilizzazione del materiale biologico, ma il cui lavoro è in sinergia con le altre strutture all’interno del centro per lo stoccaggio (unità di criopreservazione) e la distribuzione del prodotto. Nei centri ad alta specializzazione sono venute progressivamente a crearsi nuove professionalità che necessitano di

intensi percorsi formativi (anche all’estero) ed il miglioramento delle competenze di diverse figure, compreso il personale infermieristico, in modo da adattarsi alla complessità dei processi e dei quadri clinici. Questo modello non si applica solo in ambito di centri specializzati in CAR-T *cells*, ma diventerà sempre più importante nel campo della terapia genica in cui rivestono particolare importanza le capacità tecniche e gli standard qualitativi dell’operatore oltre alle caratteristiche dell’approccio utilizzato. Un ulteriore esempio di cambiamento epocale è rappresentato dall’avvento della medicina di precisione e della Oncologia Mutazionale, che si basa sulle mutazioni genomiche che possono essere oggetto di trattamenti specifici (*druggable*) e sull’impiego di nuovi oncologici attivi sulle mutazioni e/o sul carico mutazionale (*tumor molecular burden*) identificate mediante test di profilazione genomica. Proprio

allo scopo di governare questa grande innovazione è opportuno attuare una modifica organizzativa importante, dotandosi di appositi gruppi inter e multidisciplinari definiti *Molecular Tumor Board* (MTB) [3] e inserendo i testi di profilazione genomica all'interno dei singoli PDTA, come auspicato da diverse Società Scientifiche e da Fondazioni di studio e ricerca [4-6].

Solo attuando queste modifiche sostanziali della *governance*, che coinvolge diversi livelli istituzionali (es. Ministero della Salute, AIFA, Agenas, Regioni), e progettando al contempo sistemi in grado di raccogliere tutte le informazioni generate (in una Piattaforma Genomica Nazionale) sarà infatti possibile implementare e controllare lo sviluppo della Medicina Personalizzata e della Oncologia Mutazionale in Italia.

La medicina sta profondamente cambiando anche sotto la spinta dell'innovazione tecnologica. Accanto ad una moltitudine di applicazioni già disponibili sul mercato per il monitoraggio degli stili di vita (attività fisica, alimentazione, sonno, ecc.), le *digital therapeutics* si stanno affermando come terapie a tutto tondo, e costituiscono una innovazione radicale (per maggiori dettagli si veda il capitolo 5 dell'*Opinion paper* "Nuove tecnologie e terapie digitali al servizio dei pazienti"). L'aspetto regolatorio, è sicuramente un fattore limitante nei confronti della diffusione di questi approcci. La gestione di aspetti relativi alla *privacy* e alla *data security* e le possibili modalità di prescrizione e rimborsabilità, ne costituiscono i punti principali. Anche l'evoluzione del contesto socio culturale, oltre a quello della normativa, può avere un forte impatto sull'utilizzo di questo particolare tipo di innovazione terapeutica. Anche in questo ambito non si potrà prescindere da collaborazione e partnership con il settore ICT. Infatti,

lo sviluppo di tecnologie e di reti ad accesso facilitato e *user-friendly* può rimuovere le barriere di "*digital divide*" dovute a limitata disponibilità di strumentazione e di competenze all'uso nelle fasce disagiate e deboli come l'anziano [7].

Accanto agli esempi di innovazione *breakthrough* sopra riportati, dobbiamo ricordare che il miglioramento degli esiti di salute in molte aree terapeutiche, in primis quelle legate alla cronicità, è in larga misura determinato dalla cosiddetta innovazione incrementale, che nasce da una migliore comprensione dei bisogni terapeutici (*unmet needs*) e dei meccanismi fisiopatologici di malattia per implementare l'esito di cura (*outcomes*).

È significativo il caso della sclerosi multipla. Fino ai primi anni '90, la terapia si basava sull'utilizzo di farmaci sintomatici. La conoscenza progressiva della complessità del sistema immunitario nonché lo sviluppo delle tecniche diagnostiche in generale e di *imaging* in particolare, hanno rappresentato la base per lo sviluppo di terapie sempre più efficaci, ben tollerate e sicure, che hanno dimostrato di rallentare la progressione del deficit motorio e cognitivo e per tale ragione inquadrare nella categoria *disease modifiers* [8,9]. Oggi per il trattamento della sclerosi multipla sono disponibili diverse opzioni terapeutiche, con diverse forme farmaceutiche, vie di somministrazione, dosaggi, indicazioni. Il medico può quindi scegliere la terapia che più si adatta alle caratteristiche cliniche del paziente, ma anche delle sue preferenze. L'innovazione incrementale offerta dalle diverse opzioni terapeutiche ha consentito una significativa riduzione del *burden of disease*, ovvero dell'impatto sociale e di conseguenza dell'impatto economico sul sistema della patologia [10]. Per i suddetti motivi, l'individuazione del valore terapeutico di un prodotto

farmaceutico deve tener conto del beneficio per il paziente ed anche per la società. Questo suggerisce una più ampia valutazione dell'innovazione nel settore farmaceutico che tenga in considerazione, non solo *outcomes* clinici, ma anche *outcomes* economici legati al miglioramento del sistema, e il ruolo del paziente informato (e dei suoi familiari) in parallelo con la sua gestione da parte del medico [11]. Un passaggio siffatto rappresenta il punto di partenza per attuare l'abbattimento della programmazione della spesa sanitaria per silos budget, spesso teorizzato ma scarsamente realizzato [12]. Difatti si è concordi sul fatto che questo modo di concepire la spesa sanitaria non sia più in grado di rispondere alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e alla domanda di salute dei pazienti. Per favorire l'ingresso della innovatività occorre quindi valutare il suo impatto in modo orizzontale, lungo tutto il percorso di cura del paziente e tenendo in considerazione tutte le voci di costo per il SSN e in questo passaggio risultano strategici i dati *Real World* [13]. L'Italia è il Paese al mondo con il maggior numero di anziani. Secondo l'ISTAT, nel 2023 il 27,6% della popolazione italiana sarà rappresentata da soggetti di età superiore ai 65 anni. Il 30,8% della fascia 65-69 anni presenta almeno una patologia cronica grave, quota che raddoppia tra gli ultraottantenni (59,0%). Il 37,6% delle persone di 65-69 anni riporta almeno tre patologie croniche (detta comorbilità o multicronicità), a fronte del 64,0% degli ultraottantenni. Sebbene i pazienti con comorbilità rappresentino solo una quota minoritaria dell'intera popolazione, essi assorbono oltre il 75% dei costi complessivi pagati dal SSN. In questo scenario, è necessario implementare la capacità del sistema salute nella gestione della cronicità. Il SSN in Italia continua ad essere riconosciuto come uno dei sistemi più efficienti a garanzia della salute come diritto fondamentale di ogni cittadino. Tuttavia, la pandemia

da SARS-CoV2 ha messo in evidenza i limiti di un sistema ospedale-centrico e di piani regionali che rendono non omogenea l'offerta di salute per i cittadini. Considerazioni demografiche ed epidemiologiche spingono a suggerire nuovi modelli di prevenzione ed assistenza territoriale che assicurino continuità con l'assistenza ospedaliera e la possibilità che i pazienti vengano seguiti al proprio domicilio attraverso lo sviluppo e l'implementazione di servizi di telemedicina e telemonitoraggio. Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR, *Mission 6 - Healthcare*) va appunto in questa direzione.

Attualmente, in Italia, sono in corso o in fase di reclutamento oltre 3000 studi clinici randomizzati (RCT); un trend in forte crescita nell'ultimo decennio, non solo in Italia, ma anche nel resto del mondo [14]. Nonostante sia evidente come la metodologia utilizzata negli studi clinici controllati permetta di ottenere stime affidabili relativamente ai livelli di efficacia e sicurezza, fattore che insieme ad un corretto processo di randomizzazione consente di minimizzare il rischio di incorrere in errori sistematici, si riscontra spesso uno "gap" tra i livelli di efficacia osservati in *trials* clinici controllati rispetto a quelli che si evidenziano nella pratica clinica. Questo aspetto deve essere valutato con attenzione quando un'innovazione va incontro al processo di *scale-up*, dato che queste differenze potrebbero essere legate ad una serie di variabili più attinenti al processo d'implementazione dell'innovazione stessa piuttosto che ad una reale differenza di efficacia [15].

Le prospettive future

Affinché l'innovazione farmacologica possa esprimere la sua reale potenzialità, da tempo si stanno valutando nuove strategie che facilitino la traslazione dei risultati dei *trial* clinici nella pratica clinica (*Real*

World Evidence) e quindi su tutta la popolazione, al fine di massimizzarne il valore nella vita reale di un paziente e della comunità. L'obiettivo è quello di non prevedere solo l'analisi a posteriori delle problematiche, ma studiare, fin dalle prime fasi dello sviluppo clinico, un approccio d'azione che valuti il sistema salute in cui verrà inserita l'innovazione terapeutica. Per esempio, si possono già prevedere ed analizzare quei fattori che potrebbero ostacolare o facilitare l'accesso dei pazienti alla terapia, testare soluzioni che riducano le barriere alla traslazione nella pratica clinica, comprendere ed analizzare il contesto per individuare strategie ed interventi atti a permettere la diffusione e la sostenibilità dell'innovazione su larga scala. Inoltre, mediante i *Real World Data* è possibile individuare le popolazioni target di una nuova terapia in modo da studiarne la reale numerosità (prevalenza - incidenza), caratteristiche demografiche e cliniche (es. comorbidità, presenza di farmaci concomitanti, ecc.), nonché valutarne i costi assistenziali integrati per il SSN [16]. Grazie all'ampia disponibilità di dati sanitari presenti in Italia, sono diverse le iniziative già realizzate in questo contesto, ad esempio per le CAR-T [17], per i farmaci della Sclerosi Multipla [18] o per terapie oncologiche [19]. Solo mediante analisi di questo tipo è possibile stimare il reale impatto della innovatività sull'intero percorso e programmare strumenti in grado di governarla senza esserne travolti. Comprendere le dinamiche che legano l'efficacia di un intervento, di un programma o di un servizio, con l'organizzazione di riferimento, è fondamentale per affrontare le sfide di implementazione nell'assistenza sanitaria. Tenere conto dell'influenza del contesto è necessario per superare il "gap" tra evidenza e pratica clinica; occorre descrivere il contesto, identificare le principali cause che ostacolano la piena espressione dell'innovazione e ottenere evidenze sufficienti per elaborare strategie ed

interventi mirati al superamento di tali ostacoli e barriere.

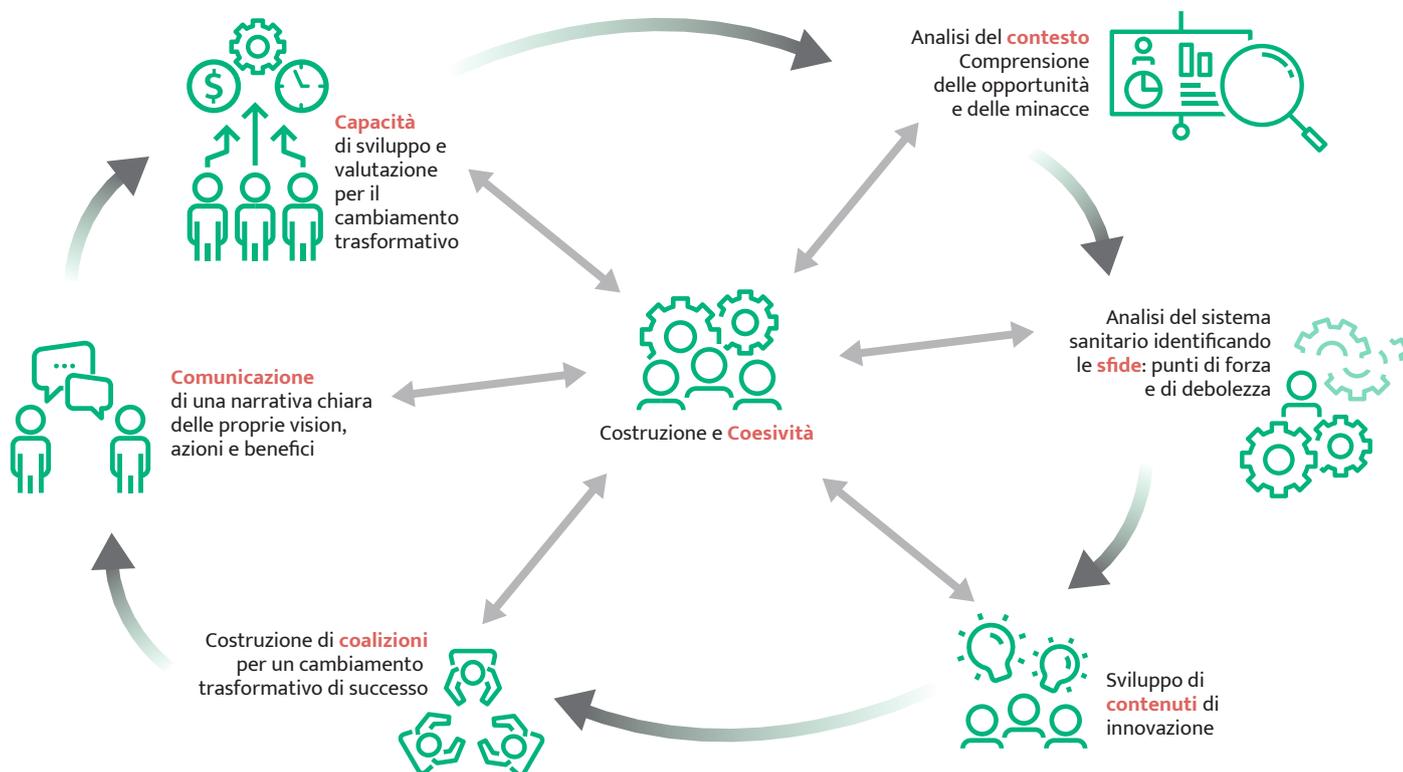
Si tratta di pensare in modo multidisciplinare e con metodo, prevedendo una partecipazione attiva di tutte le organizzazioni coinvolte nel processo stesso. In quest'ottica l'analisi del contesto può essere considerata come uno strumento per arrivare ad una soluzione efficace e sostenibile. Questo approccio potrebbe rappresentare l'evoluzione naturale della ricerca clinica, dal momento che l'azienda farmaceutica è sempre più coinvolta nella collaborazione con gli altri *stakeholders* di cui si compone il sistema salute, tra cui le organizzazioni governative e non, i fornitori privati, i *caregiver* ed i pazienti stessi fin dalle prime fasi di sviluppo di una terapia. Ciascuno con obiettivi individuali, ma che condividono la necessità di mettere l'individuo ed il Paese nella migliore condizione di salute. Grazie a questa cooperazione si ha l'opportunità di valutare in anticipo l'impatto sociale, culturale, economico, politico ed ambientale di un intervento più strutturato con alla base un'innovazione terapeutica. Un esempio che concretizza quanto appena scritto, si ha nel recente studio non ancora concluso nel Regno Unito su un'innovativa terapia ipolipemizzante. L'ipercolesterolemia è di sicuro uno dei fattori di rischio con maggior peso nelle malattie cardiovascolari e l'incidenza delle morti correlate si prevede in ascesa almeno fino al 2030 [20,21]. Nonostante l'entità del problema, la diffusione delle terapie più efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo è ostacolata nella pratica clinica da importanti barriere [22]. Lo studio "ibrido" in corso in UK, in aggiunta alla valutazione della sua efficacia, include negli obiettivi l'analisi del sistema salute in cui si andrà ad inserire il farmaco, puntando su un approccio sostenuto da una strategia d'azione che considera un approccio sull'intera popolazione.

Un disegno di questo tipo, definito nel settore come *Hybrid effectiveness-implementation study*, genera la possibilità di valutare simultaneamente *outcome* clinici e non. L'obiettivo di ottenere evidenze sul livello di efficacia in *real-world* (*effectiveness*) viene accoppiato ad un'analisi multidisciplinare volta ad inquadrare le caratteristiche del contesto nella quale l'innovazione viene distribuita, identificarne punti di forza ed ostacoli o barriere, selezionare strategie ed interventi da applicare nel contesto di riferimento ed infine testarne il successo [23]. Parallelamente, per garantire una concreta opportunità alla salute digitale, andranno presi in considerazione modelli organizzativi innovativi, per portare i sistemi sanitari ad aprirsi a nuove modalità di fornitura dei servizi. Il documento di

Aspen "Terapie innovative e welfare: un nuovo paradigma" redatto nel 2019 suggerisce la creazione di *hub* pubblico-privati per la sperimentazione di tecnologie digitali in specifici ambiti e specifiche realtà territoriali, realizzati anche sulla base delle caratteristiche e le problematiche di un dato territorio, come mossa vincente per avviare l'evoluzione del sistema minimizzando il rischio di resistenze. Il *lockdown* legato alla pandemia COVID-19 ha indubbiamente portato ad aumentare gli interventi di telemedicina per seguire l'evoluzione delle patologie croniche e aderenza alle terapie. Rimane da capire se i soggetti più anziani, che necessitano di un monitoraggio più frequente, hanno la possibilità e le conoscenze adeguate per interagire attraverso la telemedicina con il medico curante e/o lo specialista.

Non certo da ultimo va ricordato il ruolo dei pazienti nell'utilizzo delle terapie innovative. I pazienti devono essere coinvolti e non "trattati" o "arruolati". Infatti, quando ci si riferisce al ruolo del cittadino e del malato nel SSN, spesso se ne parla in maniera retorica, affermando che bisogna porre il paziente al centro del processo, ma in realtà poi esistono pochissimi esempi concreti. Sarebbe invece auspicabile determinare le modalità con cui il malato può contribuire al monitoraggio e alla verifica della qualità, dell'efficacia della sicurezza e dell'appropriatezza dei processi assistenziali. Per quanto concerne le terapie attese da anni, queste possono essere una risposta ai bisogni dei pazienti, ma i pazienti devono imparare a conoscerle e devono poter fare una scelta informata e condivisa al fine di non precludersi

Figura 2. Lo scambio di conoscenza e la partnership tra gli *stakeholders* del sistema sanitario come aspetti cruciali dell'implementazione della innovazione.



Fonte: Atun and Moore, 2020

altre possibilità. Nel caso specifico delle terapie avanzate, il paziente, attraverso la firma del Consenso Informato, è responsabilizzato rispetto alla procedura che verrà messa in atto (procedura chirurgica per la somministrazione di una terapia genica, o il processo di gestione del proprio campione biologico dal prelievo alla re-infusione nel caso della terapia cellulare).

Il paziente può ricevere in alcuni casi documentazione specifica afferente al *Risk Management Plan* così da essere istruito nella identificazione dei rischi connessi alla terapia. Le Associazioni Pazienti hanno una grande responsabilità nel sostenere e giustificare il ruolo dei pazienti stessi nei processi decisionali. Determinante è il ruolo svolto nella formulazione del Consenso Informato delle terapie avanzate. Alcune associazioni hanno inoltre già messo in campo un'adeguata formazione per le proprie comunità di pazienti, per comprendere al meglio le

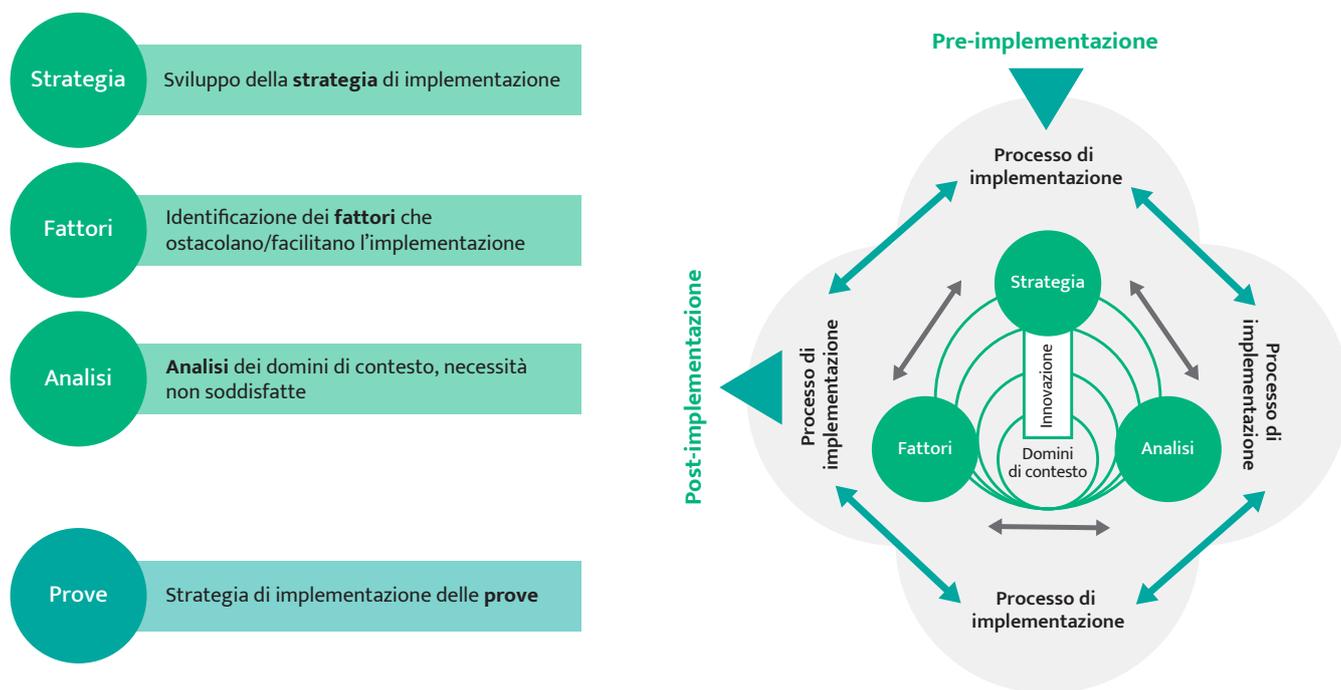
opportunità offerte dall'innovazione. Il ruolo delle Associazioni Pazienti può essere determinante per compensare una comunicazione della stampa spesso volta a posizionare le terapie innovative, soprattutto quelle avanzate, come terapie "per tutti", senza tenere conto della necessità che le stesse siano riservate inizialmente a soggetti selezionati sulla base di patologie con specifiche criticità che necessitano inizialmente di una gestione con elevati standard qualitativi.

Conclusioni

Guardando al futuro possiamo auspicare di poter contribuire alla realizzazione di un sistema sanitario dinamico, in cui ricerca e pratica clinica si influenzino reciprocamente al fine di promuovere un miglioramento continuo. Un ciclo virtuoso che coinvolge tutti gli *stakeholders* (Figura 2) inizia dall'identificazione

dei problemi, continua con il disegno di soluzioni innovative basate sulle evidenze raccolte, la verifica della loro applicabilità su progetti pilota ed infine l'integrazione nel sistema salute di un modello ottimizzato, modello che potrà essere studiato e nuovamente migliorato - in continua implementazione ed evoluzione - per portare continui e concreti benefici a livello di una popolazione informata e consapevole. In tale scenario appare evidente come la *breakthrough innovation* deve essere sempre accompagnata da una ricerca organizzativa volta a identificare i modelli più adatti per il suo ingresso nel sistema attuale governando l'intero processo assistenziale e non solo la variabile farmaco (Figura 3). Tutto questo necessiterà anche della creazione di nuove figure professionali in grado di comprendere ed integrare le diverse esigenze per agevolare il processo di penetrazione delle terapie innovative nel sistema salute. ■

Figura 3. Le modalità di inserimento delle soluzioni innovative nel Sistema Sanitario promuovendo il loro impiego e la loro sostenibilità [25].



Bibliografia

1. MaCroScopio (Osservatorio sulla Cronicità). Costruisci PDTA: Pensiero Scientifico Editore; 2020. Available from: https://issuu.com/pensiero/docs/costruisci_pdt.
2. MaCroScopio (Osservatorio sulla Cronicità). Organizza PDTA: Pensiero Scientifico Editore; 2021. Available from: https://issuu.com/pensiero/docs/organizza_pdt.
3. Danesi R, Fogli S, Indraccolo S, *et al*. Druggable targets meet oncogenic drivers: opportunities and limitations of target-based classification of tumors and the role of Molecular Tumor Boards. *ESMO open* 2021 Apr;6(2):100040.
4. Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Alleanza Contro il Cancro (ACC), Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM), *et al*. Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia. *Supplementi di Politiche Sanitarie*. 2020 [cited. https://issuu.com/pensiero/docs/supp_ps_1-2020_web]
5. Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM). *Raccomandazioni 2020 – Tumor Board Molecolare* 2020 [cited. <https://www.aiom.it/raccomandazioni-2020-tumor-board-molecolare/>]
6. Istituto Superiore di Sanità (ISS), Federazione dei Gruppi Oncologici Cooperativi Italiani (FICOG). *Test molecolari e terapia target in oncologia*. Workshop 4 e 17 Novembre 2020 [cited. [https://www.ficog.org/C_Common/Download.asp?file=/Site\\$/files/doc/In_Primo_piano/ISS_FICOG_Documento_Workshop_Test_molecolari_2020.pdf](https://www.ficog.org/C_Common/Download.asp?file=/Site$/files/doc/In_Primo_piano/ISS_FICOG_Documento_Workshop_Test_molecolari_2020.pdf)]
7. *Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia: Tendenze Nuove*; 2021. Available from: <http://www.passonieditore.it/doi/tendenze/2021/numerospeciale/TerapieDigitaliTendenzeNuove.pdf>.
8. De Angelis F, John NA, Brownlee WJ. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ* 2018 Nov 27;363:k4674.
9. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40.
10. Ponzianelli A, Ruggieri V, Pulimeno S, *et al*. Incremental Innovation and its Value in Health Care System. *Acta Scient Pharmacol* 2021;2(4):8.
11. Nijhuis T, Guan Q, Tewary V. Assessing person-centered therapeutic innovations 2019. Available from: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/assessing-personcentered-therapeutic-innovations.pdf?_=1621603500084
12. Martini N, Piccinni C. New drugs and PDTA. Financing methodology for care pathways and overcoming of silos. *Recenti Prog Med* 2021 Feb;112(2):129-133.
13. Addis A. From drug evaluation to that of a path: the challenges for regulatory authorities. *Recenti Prog Med* 2021 Feb;112(2):146-149.
14. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*; Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
15. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, *et al*. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. *Adm Policy Ment Health* 2011 Mar;38(2):65-76.
16. Pedrini A, Piccinni C, Maggioni AP, *et al*. New drugs for chronic diseases. Identification of target populations with real world data. *Recenti Prog Med* 2020 Oct;111(10):571-576.
17. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F, *et al*. Real world data to identify target population for new CAR-T therapies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021 Jan;30(1):78-85.
18. Piccinni C, Ronconi G, Calabria S, *et al*. Healthcare resources utilisation in primary progressive multiple sclerosis. *Neurol Scvi* 2018 Jul;39(7):1169-1174.
19. Piccinni C, Dondi L, Ronconi G, *et al*. HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Epidemiology, Prescription Patterns, Healthcare Resource Utilisation and Costs from a Large Italian Real-World Database. *Clin Drug Investig* 2019 Oct;39(10):945-951.
20. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, *et al*. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* 2021 Oct;18(10):689-700.
21. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Worldwide Changes in Total Cholesterol and Non-HDL-Cholesterol Trends Indicate Where the Challenges Are for the Coming Years. *Clin Chem* 2021 Jan 8;67(1):30-32.
22. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, *et al*. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur Heart J* 2021 28(119): 1279-1289.
23. Curran GM, Bauer M, Mittman B, *et al*. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Med Care* 2012 Mar;50(3):217-26.
24. Peters DH, Adam T, Alonge O, *et al*. Republished research: Implementation research: what it is and how to do it: implementation research is a growing but not well understood field of health research that can contribute to more effective public health and clinical policies and programmes. This article provides a broad definition of implementation research and outlines key principles for how to do it. *Br J Sports Med* 2014 Apr;48(8):731-6.
25. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, *et al*. A systematic review of implementation frameworks of innovations in healthcare and resulting generic implementation framework. *Health Res Policy Syst* 2015 Mar 14;13:16.

5

INNOVAZIONE DIGITALE IN MEDICINA: DALLA *DIGITAL HEALTH* ALLE *DIGITAL THERAPEUTICS*

Domenico Valle*¹, Giorgio Minotti*², Giuseppe Danilo Norata*³, Anna Maria Porrini⁴

¹ Direzione Affari Regolatori, Eli Lilly Italia, Roma

² Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico, Roma

³ Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

⁴ Medical Department, Roche SpA, Monza

*lead authors

Highlights

- La rivoluzione digitale sta interessando ampiamente tutto l'ambito sanitario: dall'organizzazione dei servizi alla gestione dell'ambulatorio (televisite e teleconsulti), alle cure (terapie digitali).
- Le TERAPIE DIGITALI (la prima, *ReSET*, è stata autorizzata dalla FDA nel 2017) forniscono soluzioni terapeutiche *evidence-based* con l'ausilio di software di alta qualità per prevenire, gestire o trattare un disturbo o una malattia. Sono utilizzate indipendentemente o in combinazione a farmaci, dispositivi o altre terapie per ottimizzare la cura del paziente e gli esiti di salute.
- Il percorso regolatorio per le TERAPIE DIGITALI dovrebbe focalizzarsi sulla valutazione di tre aspetti principali: 1) l'efficacia incrementale sull'*endpoint* clinico; 2) l'integrità/qualità dei dati raccolti; 3) l'impatto organizzativo.
- È necessario orientare il percorso valutativo delle TERAPIE DIGITALI verso la valorizzazione dei benefici complessivi da esse apportati sull'intero percorso diagnostico-terapeutico del paziente e sulle ricadute individuali, sanitarie e sociali.
- L'adozione delle TERAPIE DIGITALI apre vari fronti di riflessione: dalla necessità formativa di medici, infermieri e pazienti fino alla necessità di incardinare nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nuove figure professionali quali i "*data manager*", l'ingegnere clinico, nonché l'esperto di intelligenza artificiale applicata alla programmazione sanitaria.

Summary

L'emergenza sanitaria ha spinto i vari soggetti del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ad implementare soluzioni per contenere il contagio, proteggere i fragili, preservare le categorie sanitarie, e gestire i pazienti sul territorio. La rivoluzione digitale in atto da più di un decennio nelle nostre civiltà, e che sta ampiamente interessando anche l'ambito sanitario, ha contribuito in questa fase all'organizzazione dei servizi da erogare e alla gestione dell'ambulatorio (televisite e teleconsulti). Di fatto, l'emergenza sanitaria ha creato i presupposti per una

trasformazione definitiva della Sanità Italiana in una Sanità DIGITALE. A livello europeo, il mondo del "Digital Health" rappresenta un'area in forte espansione e rappresenta la terza più grande nel settore salute dopo la farmaceutica e i medical device. Le TERAPIE DIGITALI (la prima, *ReSET*, è stata autorizzata dalla FDA nel 2017) forniscono soluzioni terapeutiche *evidence-based* con l'ausilio di software di alta qualità per prevenire, gestire o trattare un disturbo o una malattia. Possono essere utilizzate da sole o in combinazione con farmaci, dispositivi o altre terapie per ottimizzare la cura

del paziente e gli esiti di salute. Le potenzialità offerte dalle Terapie Digitali devono necessariamente essere ben regolamentate sia nel percorso valutativo e di accesso che nella valorizzazione dei benefici complessivi da esse apportati all'intero percorso diagnostico-terapeutico del paziente e alla programmazione socio-sanitaria. D'altra parte, le TERAPIE DIGITALI aprono vari fronti di riflessione: dalla necessità formativa di medici, infermieri e pazienti fino alla necessità di incardinare nell'SSN nuove figure professionali quali i "*data manager*", l'ingegnere clinico, e l'esperto di intelligenza artificiale.

Premessa e obiettivi

La rivoluzione digitale, quella che Eric Topol definisce la “*distruzione creativa della medicina*” [1], sta interessando ampiamente tutto l’ambito sanitario: dall’organizzazione dei servizi (es. la creazione della prenotazione dei servizi sanitari) alla gestione dell’ambulatorio (televisite e teleconsulti), alle cure (terapie digitali). I fattori fondamentali responsabili di tale rivoluzione sono:

- la possibilità dei sistemi digitali di generare dati (dai programmi gestionali ai “device” indossabili individuali);
- la capacità crescente dei sistemi digitali di raccogliere, integrare ed analizzare i dati;
- la possibilità dei sistemi digitali di “apprendere” durante il loro uso, adattando le opzioni di scelta successivamente proposte ai decisori.

Sono sempre più in aumento le richieste a livello di Sistema sanitario per un cambiamento nell’organizzazione e gestione dei servizi per la salute legati a:

- Digitalizzazione e aumento delle tecnologie mediche.
- Cambiamento del paradigma da sistema salute incentrato sul medico a sistema salute incentrato sul paziente.
- Distribuzione sbilanciata dei professionisti della salute sul territorio e problemi di accesso alle cure.
- Aumento della prevalenza delle malattie croniche legato ad una popolazione mediamente più anziana.
- Richiesta di un maggior coinvolgimento dei pazienti.
- Pressione economica sul Sistema Salute.
- L’utilizzo di applicazioni digitali nella vita di tutti i giorni.

Su queste premesse, i professionisti della salute, i pazienti, il legislatore e

l’opinione pubblica si aspettano che la *Digital Health* contribuisca a:

- migliorare l’approccio e la qualità dei servizi di *healthcare*;
- facilitare l’implementazione di un processo di medicina personalizzata;
- supportare la sostenibilità ed efficienza del sistema sanitario.

Nel 2018 in Italia la spesa digitale in campo sanitario si è attestata a 1.39 miliardi di euro [2].

La Pandemia da SARS-CoV2 ha costituito, sin dal suo inizio, l’acceleratore di un fenomeno che si presentava già in crescita nel corso dell’ultimo decennio.

La ricerca 2020 dell’Osservatorio Sanità [6] ha dimostrato come tra i medici sia cresciuto l’interesse per le piattaforme come Skype e Zoom, con il 38% degli MMG (+34%) e il 47% dei Medici Specialisti (+33%) pronti ad usarli.

Definizioni

- **SALUTE DIGITALE** La salute digitale riguarda l’uso corretto della tecnologia per migliorare la salute e il benessere delle persone a livello individuale e di popolazione, nonché il miglioramento della cura dei pazienti attraverso l’elaborazione intelligente dei dati clinici e genetici [3].
- **MEDICINA DIGITALE** La medicina digitale è una disciplina che intende l’uso delle tecnologie come strumenti di misurazione e intervento al servizio della salute umana. I prodotti di medicina digitale sono guidati da hardware e software di alta qualità che supportano la pratica della medicina in generale, inclusi il trattamento, il recupero, la prevenzione delle malattie e la promozione della salute per gli individui e tra le popolazioni. A differenza dei prodotti di “salute digitale” o “benessere digitale”, i prodotti di medicina digitale sono caratterizzati da un insieme di prove a supporto della loro qualità ed efficacia (Figura 1).
- **TERAPIE DIGITALI** forniscono soluzioni terapeutiche *Evidence-Based* con l’ausilio di software di alta qualità per prevenire, gestire o trattare un disturbo o una malattia. Sono utilizzate indipendentemente o in combinazione a farmaci, dispositivi o altre terapie per ottimizzare la cura del paziente e gli esiti di salute [4,5].

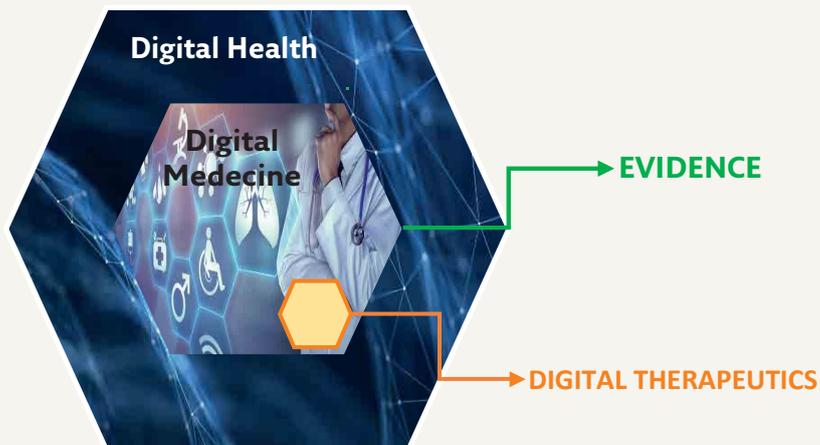


Figura 1. La grande famiglia della Salute Digitale include quella della Medicina Digitale e delle Terapie Digitali [18].

Lo strumento digitale come Skype, capace di collegare il paziente con il suo medico, si colloca all'interno delle soluzioni di Telemedicina (parte della Medicina Digitale). Il "Manuale delle Televisite" lanciato nel marzo del 2020 è un esempio di come strutturare il percorso della Televisita partendo dalla schematizzazione del percorso "tradizionale" e sostituendo la presenza del paziente in ambulatorio con un'interazione "virtuale" in

accordo con le norme sulla Protezione dei Dati Personali (Figura 2) [7]. La ricerca 2020 dell'Osservatorio Sanità [6] ha anche dimostrato come l'emergenza sanitaria sia stata l'occasione per implementare soluzioni orientate contemporaneamente a contenere il contagio, a proteggere i fragili e a preservare le categorie sanitarie, nonché gestire i pazienti nei loro territori. Di fatto, l'emergenza che stiamo vivendo dagli inizi del 2020,

ha creato i presupposti per una Sanità "Connected". A livello europeo, la Digital Health rappresenta un'area in forte espansione e rappresenta la terza più grande nel settore salute dopo la farmaceutica e i medical device (Figura 3). In linea con questa evoluzione troviamo, all'interno delle Terapie Digitali, la famiglia delle "Connected Therapies". Queste sono soluzioni che integrano devices,

Figura 2. Il flusso delle Televisite come illustrato nel manuale "Telemedicina Subito!" [7].

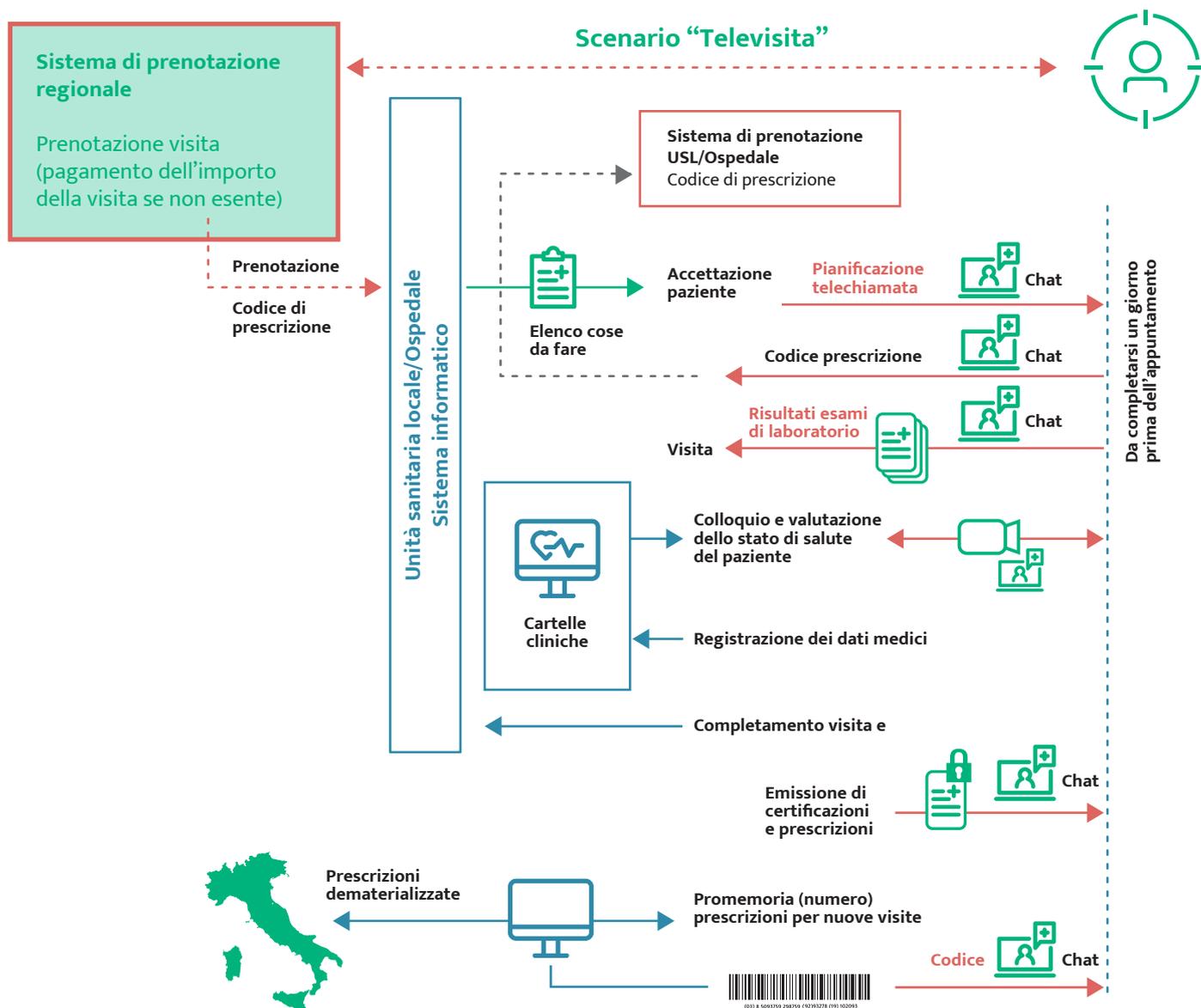
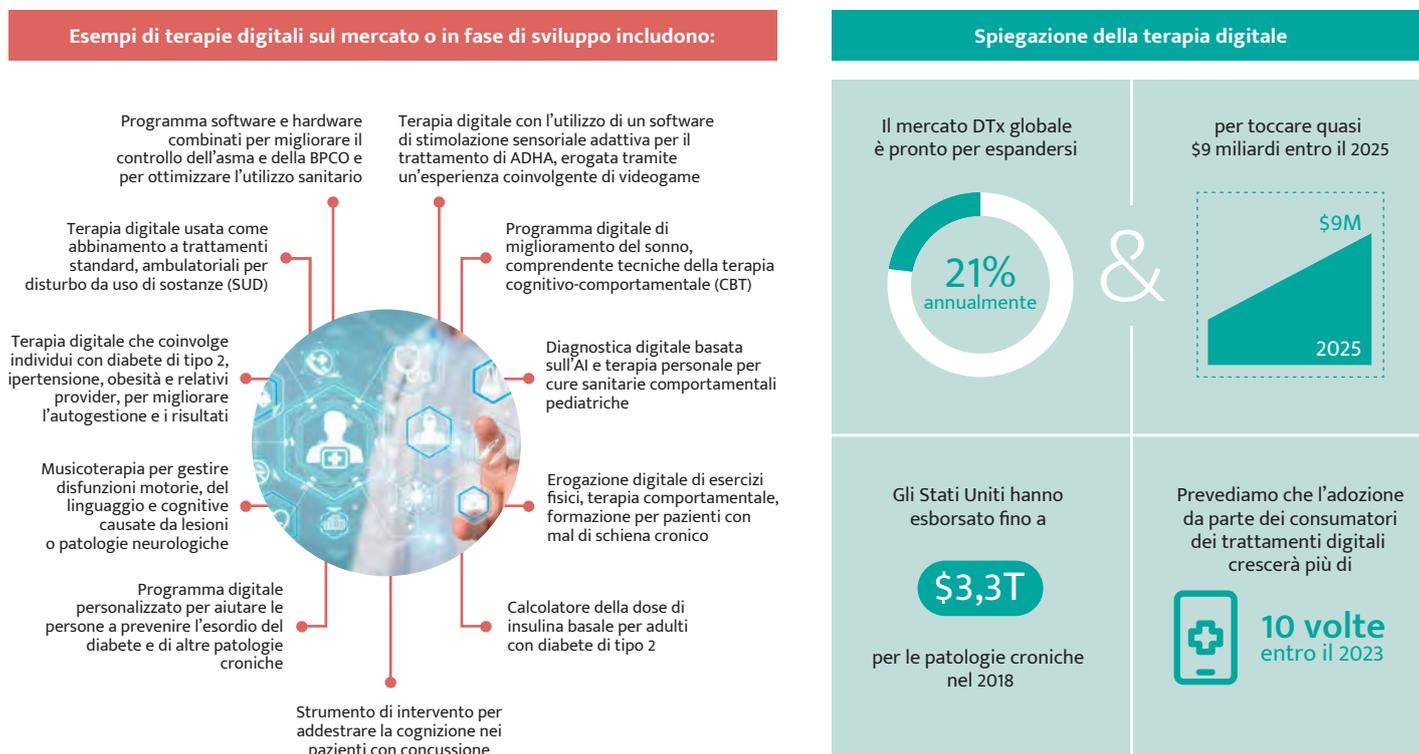


Figura 3. Tassi annuali di crescita delle Terapie Digitali *DTA_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf* (dtxalliance.org).


App e farmaci, e sono disegnate per offrire miglioramenti della aderenza alla terapia, personalizzazione della posologia e telemonitoraggio costante da parte del medico sia degli indicatori di efficacia (es. livelli di glicemia post-prandiale nel paziente diabetico), che di sicurezza (es. controllo glicemico continuo per la prevenzione degli episodi ipoglicemici) (**Figura 4**). Il concetto di "Terapia Digitale" si estende quindi dal vero e proprio principio attivo digitale fino alla associazione di un principio attivo "tradizionale" con uno, o più "device" digitali, capaci di raccogliere e trasmettere dati, oltreché in grado di fornire elementi a supporto delle decisioni del paziente (es. personalizzazione delle dosi). Le "terapie digitali" sono in forte crescita ed il *trend* sembra consolidato soprattutto in alcune aree terapeutiche quali quelle del Sistema Nervoso, delle Patologie Cardiovascolari e del

Metabolismo. Si prevede che possano crescere con un fattore "10" entro il 2023 (**Figura 3**). Per esempio, la Società Europea di Cardiologia (ESC) mette a disposizione una serie di App ed altri strumenti per il cardiologo attraverso un portale dedicato, volto a migliorare l'integrazione dei dati dei pazienti e suggerire le opzioni di trattamento in accordo con le linee guida [8].

L'attuale percorso regolatorio a supporto della innovazione

Lo sviluppo delle terapie innovative ha, nel corso degli anni, innescato un'evoluzione dei percorsi valutativi da parte delle Agenzie Regolatorie nel mondo. Dall'ultimo *Annual Report* dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) si evince che nel 2019 [9] EMA ha ricevuto:

- 549 richieste di consulenza scientifica (*scientific advice*) che

rappresentano un aumento del 18% rispetto a quelle del 2018;

- 60 richieste PRIME (*priority medicines*) di cui ne sono state accettate il 28% (nel 2018 ne erano state accettate il 26%);
- 70 richieste per ATMP (terapie avanzate), che sono il 27% in più rispetto al 2018 e di cui ne sono state adottate 67 (56% in più del 2018);
- 117 richieste di valutazioni (39% in più rispetto al 2018);
- 24 richieste per la valutazione accelerata di cui ne sono state accettate 13 (11 nel 2018).

Inoltre, nel 2019, otto farmaci hanno ricevuto l'approvazione condizionata (un farmaco nel 2018).

Negli Stati Uniti la FDA ha autorizzato nel 2017 la prima terapia digitale. Si tratta di ReSET, un'App indicata per il trattamento dei pazienti con disordine da abuso di sostanze (SUD, *Substance Use Disorder*) [10], mentre l'EMA non ha

Figura 4. Esempio di possibili “terapie connesse” per la cura del diabete. CGM= continuous glucose monitoring; BGM= blood glucose monitoring; FGM= fasting glucose monitoring; HCP= Healthcare provider



ancora raccomandato l'autorizzazione di alcuna terapia digitale né come “principio attivo digitale”, né in combinazione con un farmaco. Detto ciò, EMA ha recentemente messo a punto, dopo consultazione pubblica, il documento “Regulatory science strategy to 2025”, che include proprio il digitale fra le aree d'interesse su cui intende investire maggiormente, affinché ci sia un'adeguata risposta regolatoria alle terapie digitali [11]. Dal punto di vista regolatorio, attualmente, le terapie digitali sono inquadrare come dispositivi medici secondo le direttive n. 93/42/EEC, 98/79/EC e 90/385/EEC. Come noto, il Regolamento n. 745/2017, la cui piena applicazione è avvenuta il 26 maggio 2021, sostituisce tali direttive, pertanto le terapie digitali – nella loro componente *medical device* – dovranno, da tale data, essere conformi a nuovi requisiti regolatori, più stringenti di quelli attuali.

In accordo a questi principi, i dispositivi medici dotati di software attivi dovranno avere assicurato un sistema di gestione della qualità, una sintesi relativa alla sicurezza e all'impatto clinico, e dovranno altresì essere accompagnati da un piano di analisi post-marketing. Sarebbe utile pensare ad una vera e propria “digital surveillance”, resa possibile dalla stessa natura dei dispositivi impiegati, e dalla loro capacità di connessione continua con server e databases. Al momento sono state redatte linee guida preliminari in relazione al citato Regolamento o ai prodotti ad esso associati, tra cui le terapie digitali [12].

Le prospettive future

Assunto che le terapie digitali sono tali in quanto assicurano il raggiungimento di un obiettivo clinico attraverso l'impiego di tecnologia basata sul “digitale”, il possibile

sviluppo del percorso regolatorio cui queste terapie si troverebbero dinanzi andrebbe a valutare due aspetti principali: l'efficacia sull'*endpoint* clinico e l'integrità/qualità del dato raccolto. Nondimeno, rispetto allo sviluppo e alla valutazione regolatoria “tradizionale” rimane da vedere come possa essere misurata e valutata la “safety” di una “terapia digitale”. Evidentemente, l'attenzione su questi aspetti estende la riflessione al disegno degli studi *pivotal*, alle modalità di “televerifica” della qualità del dato clinico registrato e agli standard procedurali per assicurarne l'integrità. L'European Medicine Agency (EMA) potrebbe estendere la valutazione del dossier a questi aspetti, oltreché agli standard produttivi dei *device* relativi alla registrazione del dato e alla sua trasmissione e/o archiviazione. Un altro elemento innovativo attiene al fatto che le “terapie digitali” offrono già in sé la soluzione tecnologica per la conduzione di studi di *Real World Evidence* per la misura dell'*effectiveness* nella fase post-registrativa. La possibilità di raccolta di dati nel *Real World* consente infine di generare evidenze che forniscono al clinico tutte le informazioni in tempo reale per “adattare” la decisione alla condizione dinamica del paziente. In un lavoro pubblicato su JAMA nel 2019 [13], un approccio di monitoraggio clinico *web-based* è stato confrontato con quello tradizionale in pazienti affetti da tumore polmonare. La curva di Kaplan Mayer, in figura 5, dimostra un significativo incremento della sopravvivenza complessiva (*Overall Survival, OS*) nel gruppo sottoposto a monitoraggio *web-based*, suggerendo come per questa via, pur non riferita in sé ad una terapia digitale, tutti gli elementi sospetti di una progressione oppure segnali di “safety” siano stati registrati e processati prima di quanto possa assicurare il controllo “tradizionale” basato sulle visite periodiche in ambulatori dedicati.

Pertanto, le “terapie digitali”, pur nella novità apportata, mantengono invariati i cardini relazionali della medicina che legano in rapporto dinamico il paziente con il medico, mantenendo sempre **il paziente al centro** dell’osservazione e della decisione clinica.

Le “terapie digitali” modificano due modalità che animano tale relazione:

1. la somministrazione del farmaco, che da “principio attivo farmacologico” può diventare un “principio digitale” o associare un “principio attivo tradizionale” con un *digital device*;
2. la raccolta del dato che permette la verifica dell’efficacia e della sicurezza del trattamento.

Da quanto detto sembra che l’attività valutativa dell’EMA, nel suo necessario rinnovarsi per focalizzarsi non più solo su un principio attivo, ma anche su processi e tecnologie integrate in

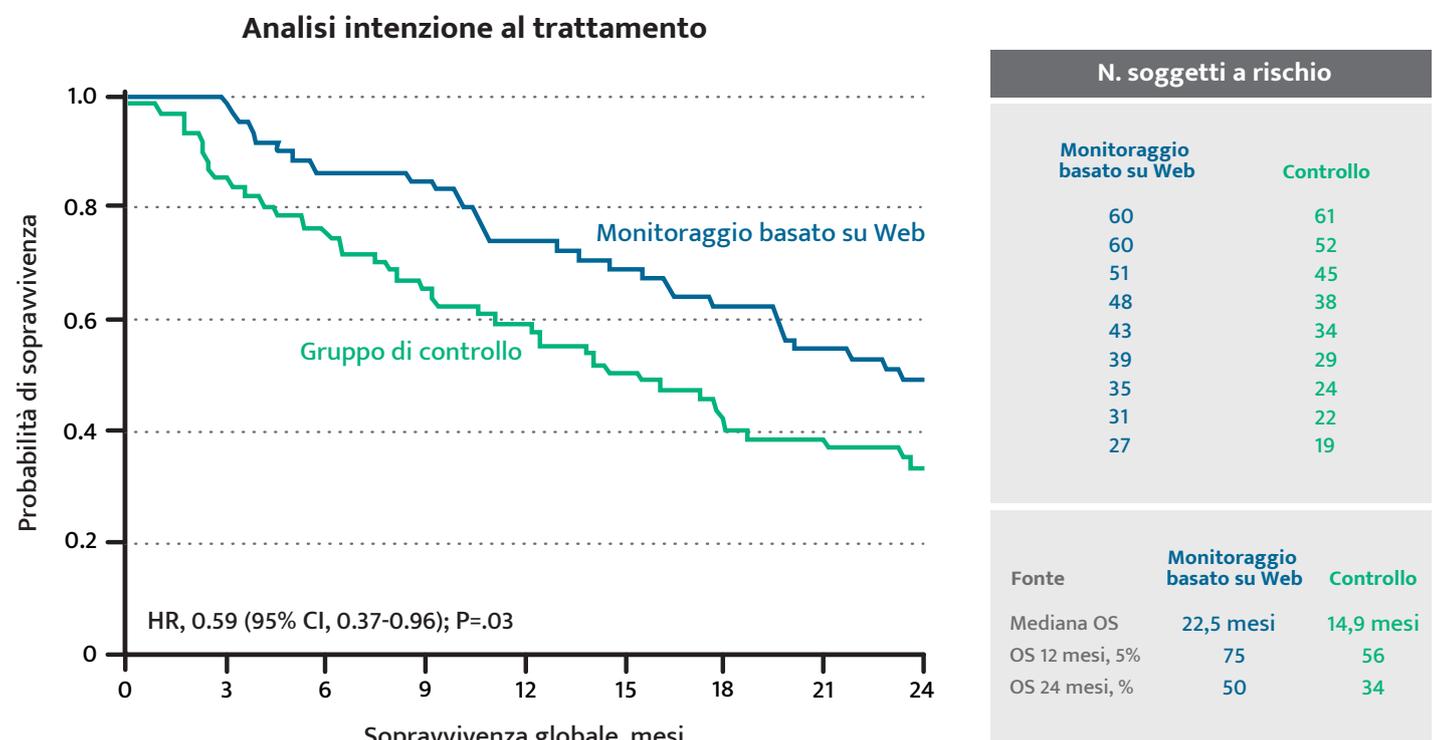
modo inscindibile con il farmaco, possa anche configurare in futuro una sua denominazione in *European Therapeutics Agency*.

Le “terapie digitali” potrebbero essere valutate dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in applicazione delle attuali normative? [14]. Riteniamo che, fino a quando le norme considereranno il “farmaco” – o quanto ad esso assimilato come un farmaco ed il suo *device non connesso* – in base all’autorizzazione all’immissione in commercio rilasciata dalla Commissione Europea, le “terapie digitali” avranno difficoltà ad entrare nell’intero mercato italiano secondo il dettato costituzionale e, quindi, come soluzioni cui tutti i cittadini possono avere accesso secondo un percorso definito e trasparente. Nel caso delle “terapie digitali connesse” infatti ci sarà sempre il dualismo tra la componente “farmacologica” ed il “device” con i

relativi processi autorizzativi che sono tra loro, ad oggi, separati e che spesso, soprattutto nei processi di acquisto, vedono divergere le decisioni sul farmaco normate dall’AIFA e quelle sui *device* acquistati a livello regionale/ locale/ospedaliero. La valutazione delle “terapie digitali” richiederebbe invece un approccio integrato sia al principio attivo (farmacologico o digitale che sia), che alla tecnologia che lo veicola ed ai benefici offerti: dall’efficacia all’aderenza, passando per l’impatto organizzativo correlato alla possibilità del telemonitoraggio, alla revisione e semplificazione dei percorsi terapeutici e delle cure ambulatoriali, fino alla possibilità di integrare nell’unico fascicolo sanitario elettronico i dati del paziente raccolti attraverso la tecnologia associata alla “terapia digitale”.

Questo scenario necessiterebbe della revisione delle attuali procedure valutative, allargando ulteriormente

Figura 5. Curva di Kaplan Mayer dell’analisi di sopravvivenza complessiva (Overall survival): Confronto tra *web monitoring* e controllo ambulatoriale tradizionale [13].



la valorizzazione della soluzione terapeutica - oggi essenzialmente basata sulla comparazione dell'efficacia allo standard di cura - verso la valorizzazione della totalità dei processi interessati dall'adozione della "terapia digitale", secondo l'ottica dell'*Health Technology Assessment*, attualmente solo in parte applicata ai dispositivi medici [15]. Si tratta quindi di integrare tutto ciò che va dall'organizzazione sanitaria alla sua programmazione (dal micro al macro), al paziente, alla società.

Le questioni aperte dalle "terapie digitali"

Abbiamo brevemente affrontato le principali sfide che le "terapie digitali" pongono al mondo regolatorio, dallo sviluppo clinico alla registrazione, dalle approvazioni nazionali all'accesso dei pazienti alle cure. Ci sono, tuttavia, ulteriori ambiti che devono essere considerati per permettere alle terapie digitali di esprimere tutto il loro potenziale. Ne abbiamo identificati quattro:

1. Possibilità di trovare una sintesi relativamente all'accesso e alla remunerazione integrata delle cure, considerando l'attuale diversa valutazione delle componenti principio attivo e tecnologia. Sarebbe auspicabile la creazione a livello nazionale di un quadro di regolamenti e norme che possano applicarsi sistematicamente alle "terapie digitali", prevedendo il loro inserimento in specifici LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) in ciascuna area terapeutica, a partire da quelle dove il bisogno è più elevato, come già menzionato in precedenza (cronicità, malattie metaboliche, sistema nervoso ecc.). Di questo c'è una consapevolezza sempre crescente, accelerata sicuramente dall'esperienza della pandemia in corso, e già i decisori Europei si stanno interrogando su questo tema ("*Un'Europa pronta per l'era digitale è una delle priorità*

politiche della Commissione 2019-2024. La sanità è uno dei settori inclusi nel programma, visti i benefici che i servizi digitali potrebbero offrire ai cittadini e alle imprese in quest'ambito") [16].

2. Valorizzazione dei benefici complessivi apportati dalle terapie digitali in termini di impatto sull'intero percorso diagnostico-terapeutico del paziente e sulle ricadute individuali, sanitarie e sociali dei benefici derivanti dalla sua adozione nella pratica clinica.
3. Necessità di formare medici, infermieri e pazienti all'uso delle terapie digitali. Se per le prime due categorie l'obiettivo di una formazione consolidata può essere più facilmente perseguibile all'interno della struttura organizzativa e manageriale dell'SSN, per quanto riguarda i pazienti questo è sicuramente più sfidante. Il loro ruolo, infatti, cambia fortemente con l'avvento delle "terapie digitali": essi non "subiscono" più in modo passivo il trattamento ma diventano capaci di poterlo controllare, con un'aumentata responsabilità sugli *outcome clinici* ed un maggiore coinvolgimento nella discussione della terapia col proprio medico (*patient empowerment*). Per queste ragioni è più forte la necessità di una "educazione" all'utilizzo di queste nuove terapie.
4. Nuove figure professionali coinvolte non tanto nella "somministrazione" ed uso della tecnologia, quanto piuttosto sul lato della gestione dell'immensa mole di dati costantemente generati. Si tratta quindi di valorizzare la figura del "data manager" per i Centri che adottano le terapie digitali per i loro pazienti o dell'*ingegnere Clinico* a supporto dei processi decisionali del medico, nonché dell'*esperto di programmazione sanitaria* che utilizza algoritmi specifici con il supporto della intelligenza

artificiale per una sempre più precisa attività di pianificazione delle risorse da allocare per i bisogni sanitari.

Conclusioni

I dati raccolti attraverso l'uso delle "terapie digitali" aumentano il livello di comprensione del valore reale della terapia, aiutando le istituzioni, i politici e le autorità regolatorie a prendere decisioni migliori in materia di assistenza sanitaria. Il dato generato e raccolto da queste terapie può diventare la base di una vera rivoluzione della sanità che accelera le decisioni, fornisce informazioni utili alla programmazione sanitaria, aiuta i regolatori nella definizione di percorsi valutativi per la valorizzazione dei vantaggi complessivi offerti all'SSN, mette il paziente al centro dell'intero percorso organizzativo e decisionale. Un segnale molto positivo in questa direzione proviene dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) [17] che attribuisce **4,05 miliardi all'ammodernamento del parco tecnologico e digitale ospedaliero** e, soprattutto, **1,67 miliardi** di euro destinati al potenziamento dell'infrastruttura tecnologica e applicativa del Ministero della Salute, per la raccolta e produzione di dati e per lo sviluppo di strumenti di analisi avanzata, incluso il Fascicolo Sanitario Elettronico. ■

Bibliografia

1. Topol E. The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care. Basic Books; 2013.
2. Impresa Sanità. Innovazione digitale in Sanità: Risultati 2019; 2019. Available from: https://www.impresasanita.it/it/articles/20190531/innovazione_digitale_in_sanita_i_risultati_2019
3. Fatehi F, Samadbeik M, Kazemi A. What is Digital Health? Review of Definitions. Stud Health Technol Inform 2020 Nov 23;275:67-71.

4. Digital Therapeutics Alliance. Digital Therapeutics Definition and Core Principles; 2019. Available from: https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf
5. Cambosu D. Digital Therapeutics, definition, applications, examples, startups; 2019. Available from: <https://www.startupbusiness.it/digital-therapeutics-definition-applications-examples-startups/99899/>
6. Politini S. Osservatorio Sanità 2020: dalla telemedicina all'AI, l'effetto sprint del Covid; 2020. Available from: <https://www.digital4.biz/executive/digital-transformation/osservatorio-sanita-2020-telemedicina-ai-effetto-sprint-del-covid/>
7. Community per il governo dei dati sanitari. Il Manuale delle Televisite - La Telemedicina Subito! ; Available from: <https://www.dati-sanita.it/wp/>
8. European Society of Cardiology (ESC). Guidelines and Scientific Documents; Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines>
9. European medicines Agency (EMA). Annual Report 2019. The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2019; 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
10. US FDA (Food and Drug Administration). FDA permits marketing of mobile medical application for substance use disorder; 2017. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-mobile-medical-application-substance-use-disorder>
11. European Medicines Agency (EMA). Regulatory science strategy; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy>
12. Certifico Srl. Linee guida Regolamento Medical Devices (UE) 2017/745 2019. Available from: <https://www.certifico.com/marcatura-ce/documenti-marcatura-ce/77-documenti-enti/9372-linee-guida-regolamento-medical-devices-ue-2017-745>
13. Denis F, Basch E, Septans AL, *et al.* Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *Jama* 2019 Jan 22;321(3):306-307.
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019; 2020. Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf
15. Ministero della Salute, Gruppo di lavoro Gdl2 - Metodi/Formazione/ Comunicazione - Sottogruppo Sg4. Individuazione delle tecnologie da sottoporre ad assessment ed integrazione dei risultati di HTA nelle fasi di procurement e nei PDTA; Available from: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2855_ulterioriallegati_ulterioreallegato_3_alleg.pdf
16. Commissione Europea. Assistenza sanitaria online; Available from: https://ec.europa.eu/health/ehealth/home_it
17. Governo Italiano - Presidenza del Consiglio dei Ministri. Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR); 2021. Available from: https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR_3.pdf
18. Digital Medicine Society (DiMe). Defining Digital Medicine; Available from: <https://www.dimesociety.org/about-us/defining-digital-medicine/>

6

LA COMUNICAZIONE SCIENTIFICA DINAMICA A SUPPORTO DELLE SCELTE DEL PAZIENTE E DELLA INNOVAZIONE IN MEDICINA

Laura Franzini*¹, Gianni Sava*², Mario Mangrella⁴, Giuseppe Cirino*^{3,4}

¹ Direzione Medica Chiesi, Parma

² Coordinatore SIF Magazine, Società Italiana di Farmacologia (SIF), Milano

³ Direzione Medica Italfarmaco, Milano

⁴ Presidente Eletto Società Italiana di Farmacologia (SIF), Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

* lead authors

Highlights

- Per assicurare che i dati che vengono presentati vengano considerati veritieri, la comunicazione scientifica deve essere trasparente e completa. Un elemento fondamentale in tale direzione è assicurare la pubblicazione dei risultati, siano essi positivi o negativi.
- Per assicurare una comunicazione scientifica realmente efficace questa deve essere adeguata all'interlocutore a cui ci si rivolge in termini di contenuto e di linguaggio.
- Sia la comunità scientifica che il mondo farmaceutico devono porsi in ascolto dei loro interlocutori, per intercettare i reali bisogni in termini di dati da generare nonché le modalità e i contenuti della comunicazione.
- La chiarezza e la correttezza delle informazioni che vengono date deve essere congrua con le normative vigenti in materia e con il codice deontologico a cui tutte le aziende farmaceutiche si rifanno.
- Una particolare attenzione va posta alla comunicazione al pubblico ed ai pazienti. Questa deve essere chiara e comprensibile, di tipo non strettamente scientifico, ma dovrebbe anche essere espressione di un'unica voce che esprima evidenze e non opinioni, faccia chiarezza e non generi dubbi.

Summary

Le conseguenze di una cattiva comunicazione, inadeguata rispetto all'interlocutore, possono essere devastanti, in particolare per l'impatto socio-sanitario che ne consegue. La pandemia ha fatto emergere in maniera chiara questa realtà e ora più che mai diventa fondamentale assicurare la bontà e veridicità dei dati, garantendo una comunicazione scientifica trasparente e completa. Le difficoltà incontrate per contrastare il CoViD-19 nelle sue forme sintomatiche, in particolare quelle gravi,

dimostrano quanto sia importante e necessario assicurare la pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni, indipendentemente dal successo ottenuto. La pubblicazione, sostenuta dal metodo e dalle prove scientifiche, che dimostra l'insuccesso ha permesso di affinare le terapie e la scelta accurata dei farmaci. Ricercatori e aziende farmaceutiche sono tenuti a rispettare gli obblighi di pubblicazione già stabiliti e definiti. Per assicurare una comunicazione scientifica realmente efficace questa deve essere adeguata all'interlocutore a cui è rivolta, in termini di contenuto e di linguaggio.

Sia la comunità scientifica che il mondo farmaceutico devono porsi in ascolto dei loro interlocutori, sia per assicurare di intercettare i reali bisogni di informazione sia per identificare le modalità ed i contenuti della comunicazione. Una particolare attenzione va posta alla comunicazione al cittadino ed ai pazienti. Una comunicazione chiara e comprensibile, con linguaggio appropriato e non strettamente scientifico, che rappresenta l'espressione di un'unica voce e che riporta evidenze e non opinioni, facendo chiarezza sulle problematiche senza generare dubbi.

Premessa e obiettivi

La ricerca scientifica ha come fine ultimo quello di migliorare la vita delle persone. Per assicurare il raggiungimento di tale obiettivo, è importante che la ricerca, sia essa quella sponsorizzata dalle aziende farmaceutiche sia essa quella cosiddetta “indipendente”, oltre a garantire la qualità e le caratteristiche descritte finora, sia anche “comunicata” correttamente.

La comunicazione gioca un ruolo importante ed è strumentale per fornire corrette informazioni al cittadino sulle evoluzioni dei farmaci, sulle loro caratteristiche, sull'utilità che rivestono nelle diverse patologie per cui sono stati oggetto di sviluppo e su quali basi sono stati riposizionati in terapia in funzione dell'uso nel mondo reale.

Per garantire una comunicazione scientifica corretta è importante che essa sia trasparente, bilanciata, adeguata al target a cui si rivolge. Di fatto, esistono due categorie a cui la comunicazione è rivolta:

1. professionisti della salute, che includono tutti coloro che a vario titolo si interessano del farmaco dalla ricerca alla clinica;
2. i cittadini che vogliono utilizzare i prodotti della ricerca scientifica in modo appropriato e soprattutto consapevole.

Scopo di questa disamina è quindi quello di evidenziare come la comunicazione possa essere resa congrua con le caratteristiche sopra citate e quali sono alcuni esempi su cui ci si deve focalizzare per andare in tale direzione.

Il contesto attuale

Gli elementi primari della comunicazione scientifica sono la chiarezza e la trasparenza. La frequenza della generazione di nuovi

dati/evidenze ha una frequenza molto più alta del passato e quindi per assicurare la reale trasparenza e chiarezza non si può prescindere dalla pubblicazione di tutti i dati e tutti i risultati ottenuti disponibili. È requisito sia del *Clinical Trial Register* sia di *Clinicaltrials.gov* che entro un anno dalla conclusione di uno studio clinico i risultati devono essere presenti sui rispettivi database. La realtà è che, da una parte, questo obbligo non è sempre rispettato [1] e, accanto a questo, sappiamo che esiste un vero e proprio “publication bias” [2,3] per cui la maggior parte delle pubblicazioni scientifiche riportano risultati positivi, mentre gli studi che esitano in risultati negativi non sono pubblicati in nessuna forma. Alla base di questa discrasia ci sono molteplici motivazioni tra cui la non naturale predisposizione dei ricercatori a scrivere un ottimo lavoro con risultanze negative rispetto agli obiettivi dello studio oltre al fattore psicologico, tutt'altro che irrilevante, di dimostrare il fallimento della propria ipotesi. Inoltre, le riviste non hanno come priorità editoriale la pubblicazione di dati negativi che rappresentano una percentuale veramente limitata rispetto al numero di lavori scientifici pubblicati. Nella ricerca clinica questo fenomeno oltre a confliggere con gli obblighi etici crea bias non scevro da conseguenze importanti. È intuitivo che l'assenza in letteratura di dati clinici negativi disponibili ma non divulgati rappresenta un bias svantaggioso in quanto una determinata ricerca/studio potrebbe essere ripetuto, con conseguente inutile dispendio di risorse e potenziali inutili rischi per i pazienti arruolati. Inoltre, se trattasi di studio clinico, la presenza in letteratura di solo una parte dei risultati, per lo più quelli positivi, influenza significativamente la rilevanza scientifica delle metanalisi [3]. Secondo elemento essenziale di una comunicazione scientifica efficace è che sia adeguata all'interlocutore

a cui è rivolta. Esiste un crescente bisogno da parte dei diversi *stakeholder* (cittadini e pazienti ma anche farmacisti, medici e pagatori) di informazioni adeguate e nello stesso tempo dettagliate. È evidente che la comunità scientifica dovrebbe essere il principale interlocutore che si rivolge a questi *stakeholder*, affiancata dalle aziende farmaceutiche quando si tratta di ricerca sponsorizzata. È altrettanto evidente che il tipo di informazione deve essere alla portata dello specifico target. In altre parole, mentre i concetti ed i contenuti devono essere gli stessi, la metodologia della comunicazione, intesa come linguaggio e livello di approfondimento, deve essere modulata a seconda se questa è diretta al cittadino/paziente, ai professionisti della salute o ai “pagatori” che rappresentano una terza categoria con esigenze specifiche.

A tal proposito, mentre la comunicazione rivolta ai medici è gestibile con un dibattito aperto, nel momento in cui ci si rivolge alla popolazione in generale ed ai pazienti sarebbe auspicabile avere una voce univoca in modo da garantire una migliore chiarezza nei messaggi. Per fare un esempio, forse banale ma utile a comprendere la differenza, possiamo dire che, se a livello semantico, la frase “il farmaco X è frequente che causi un effetto avverso” sia identica alla frase “il farmaco X non è infrequente che causi un effetto avverso”, dal punto di vista psicologico le due frasi vengono lette con una distinzione precisa: la prima frase è percepita, da chi legge, senza alcun dubbio, come “evento negativo certo”, la seconda, per quanto contenga lo stesso concetto, lo esprime con “il beneficio del dubbio”. È inoltre fondamentale che ci sia uniformità nella comunicazione stessa e che la presentazione dei dati sperimentali sia basata su evidenze e non su opinioni/interpretazioni personali. Con questi accorgimenti, la comunicazione potrà essere qualitativamente elevata e conforme al target, raggiungendo sia

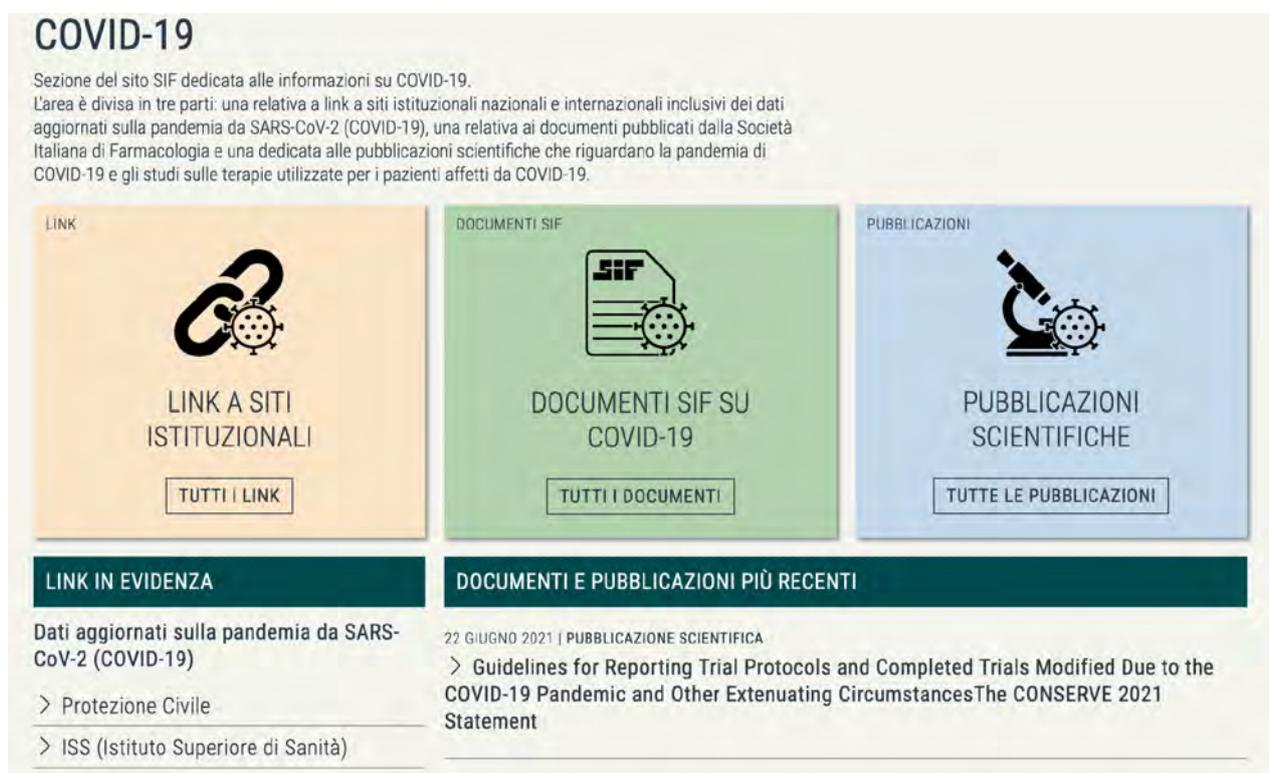
L'obiettivo della formazione che quello della informazione.

Per la Società Italiana di Farmacologia (SIF), la pandemia in corso ha esercitato una notevole pressione sulla necessità di fare formazione e informazione. Attività distinte per i professionisti del farmaco e per il cittadino, entrambi desiderosi di avere in mano dati e conoscenze adeguate a fronteggiare l'emergenza. La pandemia ha così spinto la SIF a istituire una Unità di Crisi con lo scopo di rilasciare documenti e informazioni ai professionisti del farmaco (sia dei laboratori e centri di ricerca, sia degli ospedali e dei centri deputati all'assistenza dei malati), ma anche a predisporre le stesse informazioni in maniera idonea per una adeguata comprensione da parte del cittadino/paziente (**Figura 1**). Sono state così attivate opportune sezioni nella *home page* del sito web della SIF dove

era tracciato quanto avveniva, dal punto di vista farmacologico, nella terapia di CoViD-19 (<https://sifweb.herokuapp.com/covid-19>). Questo è stato realizzato attraverso una cartella dedicata a documenti sui vari farmaci utilizzati per contrastare l'evoluzione dell'infezione virale, incluso il controllo delle manifestazioni patologiche, predisposti da esperti della SIF con lo scopo di fornire, ai clinici coinvolti nella terapia, le basi razionali delle caratteristiche farmacologiche e terapeutiche note di ciascun principio attivo utilizzato. Il tutto con aggiornamenti puntuali anche sulle risultanze del loro possibile utilizzo nei pazienti colpiti dalla CoViD-19. Il lavoro di informazione, ma anche di formazione, è stato particolarmente utile considerando che l'emergenza della pandemia ha trovato l'armamentario farmaceutico sguarnito e ha richiesto l'utilizzo di

farmaci spesso "distratti" dalle loro indicazioni principali. Il riscontro positivo di questa attività ha confermato il bisogno di formazione e informazione che c'è anche tra i professionisti sul tema dell'uso dei farmaci in particolari situazioni patologiche e ha evidenziato il ruolo che le società scientifiche possono giocare nelle attività di diffusione delle informazioni. Un lavoro altrettanto importante è stato quello di reperire il materiale bibliografico sulle terapie che venivano applicate per contrastare la CoViD-19, inclusi i vaccini, che era pubblicato sulle riviste scientifiche internazionali rendendolo disponibile sul sito, ordinato per data, con accesso libero ai professionisti della salute. L'analisi degli accessi ha evidenziato numerosissimi accessi, confermando che esiste la necessità di avere a disposizione fonti informative da parte dei professionisti.

Figura 1. Schermata della pagina web, all'interno del sito SIF, dedicata ai professionisti (<https://sifweb.herokuapp.com/covid-19>) con informazioni farmacologiche nella terapia della CoViD-19. Il sito propone anche la versione in inglese.



A titolo di esempio riportiamo il contenuto di una e-mail a riguardo (**Figura 2**).

Il passo successivo, per una ancora maggiore capacità di informazione e formazione, sarà quello di condividere i messaggi tra le Società scientifiche direttamente interessate a seconda della classe farmacologica e del tipo di patologia su cui i farmaci impattano, un processo che potrà migliorare il flusso informativo e l'efficacia dello stesso.

La SIF ha voluto dedicare una particolare attenzione alla comunicazione al cittadino, una forma di comunicazione che deve *curvare* la terminologia scientifica all'uditorio di non esperti, mantenendo inalterato l'impatto scientifico e la qualità del dato. La Società ha avuto il tangibile riscontro sulle attività di informazione messe a sistema, dalla nascita di una iniziativa condivisa con i farmacisti

che ha portato alla creazione di un calendario *farmacologico* che dedica ogni mese ai farmaci di riferimento per una specifica patologia. Questo è stato decisamente importante, ed ha evidenziato ulteriormente come l'informazione sul farmaco sia un tema caldo e molto sentito non solo dai cittadini comuni e pazienti, ma anche da una categoria di professionisti della salute. L'aspetto della qualità e modalità della comunicazione è stato strumentale ai fini del raggiungimento di questi risultati. Infatti, la SIF, prima di lanciare il giornale online *SIF Magazine* [4], ha creato una redazione di soci esperti che, prima di iniziare i lavori, ha seguito un corso per esperti della comunicazione. Questo per sottolineare, ancora una volta, quanto siano importanti le corrette metodologie di comunicazione. Alla luce di quanto finora discusso si intuisce qual è il motivo per cui

il sito della SIF che, prima della pandemia, aveva qualche migliaio di visite all'anno è arrivato a totalizzare oltre 1 milione e 400mila visite nell'ultimo anno e mezzo, quasi esclusivamente relative agli articoli postati su *SIF Magazine*, il giornale dedicato alle informazioni sui farmaci per il cittadino. Ovviamente, la comunicazione di *SIF Magazine* non si limita ai farmaci e vaccini per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2, ma abbraccia tutte le tematiche relative ai farmaci, come si può vedere dalla **figura 3**.

Un aspetto importante nella comunicazione al cittadino/paziente è quello della continuità delle pubblicazioni che contengono le informazioni. Da un lato si può ritenere che la continuità di uscita di informazioni, preferibilmente a cadenza fissa, sia banalmente una pratica di fidelizzazione del lettore,

Figura 2. Testo di una email di un utente del sito web.

Hello there,

I've been reading about and researching the top Covid 19 Vaccines and I came across your website. I found your article here: <https://sifweb.herokuapp.com/en/covid-19/scientific-publications> very helpful and would like to thank you for it.

Like many people out there, I am extremely worried about the negative publicity most vaccines have received.

I'd like to share with you this unique guide I came across, that provides unbiased information on the top 5 vaccines and a bit more.

It really put me at ease and I now have a better understanding of what is available out there.

You can find the guide here: <https://www.dnaweekly.com/blog/covid-19-vaccine-ultimate-guide/>

I am sure it will help your readers in the same way it helped me.

I suggest you add it to the page I mentioned above.

Best,
Brianna"

Figura 3. Sezione del sito web SIF delle categorie farmacologiche, con un esempio degli ultimi 4 articoli pubblicati, che raccolgono i contributi, le interviste e i video dedicati alla informazione per il cittadino/paziente (<https://sifweb.herokuapp.com/covid-19>).

CATEGORIE

Tutti gli articoli	Dipendenze patologiche	Farmacologia oncologica	Farmacognosia, Fitoterapia e Nutraceutica	Infiammazione e Dolore	Interazioni farmacologiche
Malattie a base immunitaria	Malattie cardiocircolatorie e metaboliche	Malattie del sistema nervoso	Malattie infettive e vaccini	Malattie rare e farmaci orfani	Obesità, Sindrome metabolica e Disturbi alimentari
Patologie gastrointestinali	Pediatria e invecchiamento	CoViD-19 e vaccini	Farmaci e gravidanza	Video	

ULTIMI ARTICOLI

 <p>21 giugno 2021 Intervista di Gianni Sava al prof. Gianluca Trifirò su Vaccine Covid Monitor Gianni Sava In questi giorni il Prof. Gianluca Trifirò,</p>	 <p>17 giugno 2021 Vaccini per le donne in età fertile e in gravidanza. Cosa dice la scienza? Chiara Platania Stai programmando una gravidanza o</p>	 <p>10 giugno 2021 Prevenire e trattare la malaria: farmaci tradizionali e nuovi ma anche vaccini Arianna Pani</p>	 <p>3 giugno 2021 Il glioblastoma multiforme, una sfida aperta alla ricerca di terapie efficaci Agnese Graziosi Il glioblastoma multiforme è un tumore</p>
--	---	---	---

ma la continuità indica l'attenzione della società scientifica nei confronti del lettore a cui fornisce con continuità argomenti su cui estrarre le conoscenze per le sue attenzioni. Da parte delle aziende farmaceutiche un contributo concreto alla comunicazione adeguata rivolta alla popolazione generale e ai pazienti è la prassi di pubblicare in linguaggio semplice, non scientifico, nel cosiddetto *lay language*, i risultati degli studi attraverso pubblicazioni dedicate ai partecipanti agli studi stessi. Questo approccio è ad oggi in linea con il principio di EFPIA-PhRMA [5] e diventerà obbligatorio quando entrerà in vigore il regolamento europeo (EU) 536/2014 sui "Clinical Trial On Medicinal Products For Human Use" [6]. Queste pubblicazioni permettono la presentazione in linguaggio

comprensibile a pazienti e *caregiver* dei risultati degli studi e rafforza la partnership tra la ricerca scientifica ed i pazienti stessi. La comunicazione a medici e pagatori avviene attraverso la diffusione dei risultati di studi clinici che vanno dai *trial* randomizzati controllati pre-registrativi a studi osservazionali o comunque di *real world*. Questi studi possono fornire risultati differenti, avendo obiettivi diversi, ma tutti contribuiscono a fornire sempre maggiori evidenze che rispondano in maniera adeguata ai diversi bisogni dei vari interlocutori. A tale scopo è necessario produrre dati sull'efficacia ed efficienza nonché su maneggevolezza e tollerabilità nei *trial* clinici randomizzati o negli studi post-autorizzazione all'immissione in commercio. È inoltre auspicabile

raccogliere dati di farmacoeconomia, per verificare il rapporto costo-efficacia, nei diversi setting terapeutici. Da ultimo ma non per ultimo è importante avere interlocutori adeguati, in grado di parlare il giusto linguaggio ed utilizzare i risultati in maniera conforme alla controparte. Indubbiamente i "pagatori" sono interessati a dati su efficienza, maneggevolezza, tollerabilità e rapporto costo/efficacia, questi ultimi preferibilmente presentati da esperti di farmacoeconomia. Terzo elemento fondamentale per una comunicazione efficace è che nella costruzione degli studi, così come nella definizione dei contenuti della comunicazione, si passi attraverso un confronto continuo con gli interlocutori stessi, e cioè i "pagatori", pazienti e medici, per raccogliere spunti, commenti e valutazioni.

Infine, per assicurare di avere la fiducia degli interlocutori, responsabilità imprescindibile delle aziende farmaceutiche è assicurare una comunicazione scientifica corretta e bilanciata. In questo le aziende sono guidate dal codice deontologico di Farmindustria e dal D.L. 219 dove si esprimono i principi fondamentali per cui:

- i contenuti dell'informazione devono essere sempre documentati o documentabili. Non sono ammesse le affermazioni esagerate, le asserzioni universali e iperboliche, ed i confronti non dimostrabili e privi di una evidente base oggettiva;
- i testi, le tabelle e le altre illustrazioni tratte da riviste mediche o da opere scientifiche devono essere riprodotti integralmente e fedelmente, con l'indicazione esatta della fonte. Non sono consentite citazioni che, avulse dal contesto da cui sono tratte, possono risultare parziali e/o contraddittorie rispetto agli intendimenti dell'autore;
- a prescindere dall'autorizzazione ministeriale non sono comunque ammesse affermazioni onnicomprensive quali "farmaco di elezione", "assolutamente innocuo" o "perfettamente tollerato" e simili e non si deve asserire categoricamente che un prodotto è privo di effetti collaterali o rischi di tossicità;
- tutte le informazioni devono essere esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di essere adeguatamente informato sull'effetto terapeutico e sulle caratteristiche del medicinale;
- le informazioni stesse devono essere conformi alla documentazione presentata ai fini del rilascio dell'AIC del medicinale o ai suoi aggiornamenti.

Questi aspetti, scontati per le aziende farmaceutiche, sono una garanzia della qualità dell'informazione scientifica.

Le prospettive future

Nella prospettiva della comunicazione rivolta alla popolazione le aziende farmaceutiche e la comunità scientifica devono:

- produrre documenti contenenti dati scientifici scritti in linguaggio comprensibile e semplice;
- devono rappresentare una voce chiara ed al di sopra delle parti che porti un messaggio chiaro, univoco, non guidato dalle opinioni personali ma dai dati.

In merito a questo ultimo aspetto la comunità scientifica ha il dovere di identificare le persone e le modalità comunicative conformi al target, evitando di creare un senso di sfiducia nei confronti della scienza dovuto a una comunicazione non efficace ponendo quindi a rischio la salute pubblica. Quanto affermato in nessun modo vuole impattare sulla libertà di pensiero degli scienziati che va assolutamente garantita, ma che va mantenuta a livello di dibattito scientifico tra addetti ai lavori che hanno gli strumenti adatti per giudicare come nel caso delle frasi: "*il farmaco X è frequente che causi un effetto avverso*" e "*il farmaco X non è infrequente che causi un effetto avverso*". Nel momento in cui si agisce rivolgendosi alla popolazione è importante garantire un messaggio chiaro, allineato con l'*Evidence Based Medicine* ed il più possibile scevro da opinioni personali.

Conclusioni

Le aziende farmaceutiche e la comunità scientifica sono i principali *stakeholder* che entrano in gioco nell'assicurare sia che la ricerca scientifica sia di qualità, sia che i risultati della stessa siano comunicati correttamente. È necessario che la comunità scientifica e le aziende farmaceutiche

si alleino nell'assicurare la trasparenza nella pubblicazione di tutti i dati scientifici e nel fornire una comunicazione chiara, basata esclusivamente su evidenze e non opinioni personali, con un linguaggio adatto all'interlocutore a cui ci si rivolge.

Aziende farmaceutiche e comunità scientifica hanno una responsabilità importante ed è importante che rappresentino la voce principale, quella realmente ascoltata, quando si parla di risultati della ricerca scientifica, non solo alla comunità scientifica stessa quale interlocutore diretto e preferenziale, ma anche alle istituzioni ed alla popolazione generale. Solo questo potrà veramente assicurare la giusta fiducia nei loro confronti e metterà da parte la disinformazione e la comunicazione non di qualità, portata avanti da funzioni che non dovrebbero essere addette a questo. ■

Bibliografia

1. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, *et al.* Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ (Clinical research ed)* 2018 Sep 12;362:k3218.
2. DeVito NJ, Goldacre B. Catalogue of bias: publication bias. *BMJ evidence-based medicine* 2019 Apr;24(2):53-54.
3. Mlinarić A, Horvat M, Šupak Smolčić V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem Med* 2017 Oct 15;27(3):030201.
4. Società Italiana di Farmacologia (SIF). SIF Magazine; Available from: <https://www.sifweb.org/sif-magazine>
5. EFPIA, PhRMA. Principles for responsible clinical trial data sharing; 2016. Available from: <https://www.efpia.eu/media/288603/efpia-pharma-report-on-the-2016-member-company-survey-on-the-joint-principles-for-responsible-clinical-trial-data-sharing.pdf>
6. European Data Governance Act. Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla governance europea dei dati (Atto sulla governance dei dati) Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=>

EXECUTIVE SUMMARY

Il presente documento non è da intendersi esclusivamente come una mera dissertazione di alto profilo sui temi dell'Innovazione e della Sostenibilità derivanti dalla partnership tra industria farmaceutica e Società Italiana di Farmacologia (SIF), bensì come una agenda di lavoro e una mappa per il futuro.

Si tratta infatti di un documento dinamico che vuole indicare la direzione da intraprendere in tutti gli ambiti affrontati nei diversi capitoli e portare alla nascita di veri e propri progetti volti a concretizzare il raggiungimento degli obiettivi enunciati nei diversi contributi. Tali progetti che, per ovvi motivi, sono trasversali ai diversi ambiti trattati nel documento, si fondano su una serie di parole e concetti chiave, ampiamente affrontati all'interno dei diversi contributi nelle sezioni denominate "prospettive future".

Di seguito vengono richiamati i principali concetti chiave, riportando i punti di osservazione affrontati nel documento, allo scopo di individuare i possibili sviluppi del documento e rimarcare ulteriormente il valore della partnership tra azienda farmaceutica e SIF.

Formazione

Il tema della formazione risulta di fondamentale importanza sia per rendere effettive le nuove modalità della ricerca clinica (**1. Le nuove modalità della ricerca**), sia per tenere conto di tutti i bisogni del

paziente (**3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici**). Inoltre, avere professionisti adeguatamente formati risulta essenziale per favorire l'ingresso nel sistema salute della *breakthrough innovation*, in quanto questa deve essere adeguatamente accompagnata da una ricerca organizzativa e dall'implementazione di nuovi modelli organizzativi per poterla vedere applicata realmente (**4. L'innovazione breakthrough e i PDTA**).

A tale scopo occorre progettare percorsi formativi su metodologie oggettive e condivise atti a valutare l'intero PDTA del paziente in considerazione dell'arrivo della *breakthrough innovation*. Tali percorsi potranno essere implementati sia nell'ambito di corsi universitari, quali Master o Corsi di alta formazione (anche organizzati e patrocinati da SIF e da Farindustria), sia come momenti di formazione per il personale sanitario (es. corsi di formazione nelle ASL o in altre Istituzioni sanitarie) e potranno avvalersi di tutte le esperienze maturate in questo ambito. Il tema della formazione è dirimente anche per quel che concerne l'impiego dei dati sanitari e la valutazione della loro qualità, in quanto solo in presenza di *expertise* adeguatamente formate è possibile realizzare studi di qualità basati sui dati (**2. La qualità dei dati**). Pertanto, risulta strategico prevedere specifici corsi di preparazione alla ricerca, declinata in tutti i suoi ambiti, rivolti a tutte le figure professionali coinvolte nel processo di ideazione e sviluppo delle nuove terapie.

La necessità di innovare i processi di formazione è strettamente connessa al crescente interesse per le terapie digitali, che vede attivamente coinvolti da un lato il personale sanitario, e dall'altro i pazienti, il cui ruolo tramuta da passivo a controllo e gestione di queste nuove terapie (**5. L'innovazione digitale in medicina**).

Infine, la formazione e l'informazione rappresentano obiettivi cardine nei processi di comunicazione che dovrebbero essere sempre qualitativamente elevate e conformi al target a cui sono dirette (**6. Il ruolo della comunicazione scientifica**).

Accessibilità

L'accessibilità, intesa come accessibilità alla ricerca clinica (**1. Le nuove modalità della ricerca**), ma anche come possibilità di ottimizzare la medicina di prossimità e le cure territoriali (**3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici**) è uno dei pilastri portanti che consente ai pazienti di ottenere le migliori cure e, contestualmente, alla società di trarne beneficio.

Il problema dell'accesso è cruciale anche per consentire alle terapie digitali di diventare parte integrante delle terapie di una condizione clinica. In tale ambito, per assicurare una accessibilità alle cure, è fondamentale superare il dualismo tra la componente farmacologica e la terapia digitale eventualmente connessa, prevedendo le dovute modifiche dei sistemi e degli apparati autorizzativi (**5. L'innovazione digitale in medicina**).

Reti collaborative e multidisciplinarietà

Stimolare e favorire la creazione di reti di ricerca **(1. Le nuove modalità della ricerca)** in grado di coinvolgere anche i pazienti, nonché i decisori, costituisce una scelta strategica importante sia per rendere la ricerca rapida e accessibile, sia per aumentarne il valore. Pensare e operare in modo multidisciplinare, coinvolgendo tutti gli *stakeholder* di cui si compone il sistema salute, permetterebbe di comprendere in anticipo l'impatto sociale, culturale, economico, politico e ambientale derivante dall'innovazione sia incrementale **(3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici)**, sia *breakthrough* **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

Qualità dei dati

La qualità dei dati, siano essi derivati dalle sperimentazioni cliniche o dalla pratica clinica (*Real World Data*), è un prerequisito fondamentale per poter generare evidenze **(2. La qualità dei dati)**. In questo contesto appare urgente la necessità di dotarsi di un quadro normativo, capace di regolamentare la generazione e l'impiego di dati, in tutte le fasi di studio dei farmaci e anche per tutte le modalità di accesso agli stessi (compreso i programmi di *expanded access*).

La qualità del dato raccolto rappresenta il punto nevralgico anche per poter sviluppare le terapie digitali, in modo da poterne valutare sicurezza ed efficacia e rispondere agli standard procedurali richiesti **(5. L'innovazione digitale in medicina)**. I dati, inoltre, dovrebbero rappresentare la base sulla quale impostare i processi di comunicazione degli avanzamenti scientifici, siano essi rivolti a ricercatori, personale sanitario e, soprattutto, a cittadini

(6. Il ruolo della comunicazione scientifica).

Real World Data

Mentre è ormai assodato che i dati prodotti nel corso dei *Randomised Clinical Trial* (RCT) rappresentano il *gold standard* per generare evidenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci, occorre definire meglio il ruolo dei *Real World Data* (RWD) a supporto dei processi autorizzativi degli stessi **(2. La qualità dei dati)**. Questi dati, se impiegati mediante approcci analitici integrati, possono consentire di misurare adeguatamente anche quei benefici centrati sul paziente, difficilmente quantificabili con i sistemi di analisi tradizionali **(3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici)**. I RWD, pertanto, non dovrebbero essere considerati solo il prodotto delle ultime fasi di sviluppo dei farmaci, bensì rappresentano un valore fin dalle prime fasi di sviluppo, in quanto possono essere impiegati per studiare le possibili popolazioni target di una nuova terapia, definendone numerosità, caratteristiche e costi per il Sistema Sanitario Nazionale **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

I RWD potranno certamente beneficiare dalle terapie digitali, che sono in grado di generare informazioni fino ad ora solo appannaggio di progetti specifici. Tali informazioni, oltre ad essere impiegate per il processo valutativo delle stesse terapie digitali, potranno colmare i gap informativi degli studi di *Real World Evidence*, aumentando il valore di questa branca della ricerca **(5. L'innovazione digitale in medicina)**.

Digital Health

Le terapie digitali, pur mantenendo come cardine della cura il rapporto

medico-paziente, modificano fortemente il concetto di somministrazione del farmaco, che da "principio attivo farmacologico" può diventare un "principio digitale"; inoltre esse riconoscono nella "raccolta del dato" un elemento centrale per la valutazione e valorizzazione. Questo cambiamento, tuttavia, richiede uno specifico impianto regolatorio e valutativo che necessita di essere costruito al più presto, anche considerando la velocità con cui queste terapie stanno arrivando **(5. L'innovazione digitale in medicina)**. Al fine di garantire una concreta opportunità alla salute digitale, è fondamentale dotarsi di modelli organizzativi innovativi in grado di portare i sistemi sanitari ad aprirsi alle nuove modalità di fornitura dei servizi **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

Il potenziale della *Digital Health* passa anche per la generazione di specifici dati per il tramite di App e dispositivi indossabili che, se opportunamente impiegati, possono certamente arricchire il patrimonio informativo sui farmaci e sulla sanità in generale **(2. La qualità dei dati)**. Inoltre, l'avvento della tecnologia digitale ha facilitato una raccolta sempre più ampia e sistematica di dati clinici del paziente e ha permesso la realizzazione di modalità di ricerca clinica decentralizzata, con potenziamento dell'utilizzo di strumenti di telemedicina e assistenza domiciliare, che diventeranno progressivamente un nuovo standard di conduzione degli studi **(1. Le nuove modalità della ricerca)**.

Centralità del paziente

È ormai assodato che il paziente, nei processi di sviluppo e accesso ai farmaci, non dovrebbe essere semplicemente "arruolato" o "trattato", bensì dovrebbe essere "coinvolto".

Il coinvolgimento del paziente risulta strategico fin dalle prime fasi di sviluppo e ricerca, infatti questo è sempre più protagonista e non si limita a partecipare ad uno studio, ma contribuisce anche a definirne le modalità di realizzazione e gli obiettivi **(1. Le nuove modalità della ricerca)**.

Da qui la necessità di parlare di centralità del paziente. Tale concetto, spesso abusato o usato in maniera retorica, se coniugato con il tema della innovazione, può essere declinato in diversi modi: dalla valutazione della innovazione incrementale volta a semplificare la cura (es. favorendo l'aderenza), **(3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici)**, alla definizione della innovazione *breakthrough* che tiene conto delle nuove possibilità di cura, fino ad arrivare a una vera e propria innovazione organizzativa **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

La centralità del paziente richiede lo sviluppo di sistemi di misurazione innovativi che consentano di tenere in considerazione i benefici per il paziente stesso, anche in termini di miglioramento della qualità della vita, al fine di potere correttamente quantificare la innovazione incrementale **(3. Il paziente e i suoi bisogni terapeutici)**. Tale concetto risulta dirimente anche quando si intende analizzare il percorso di cura **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

Il "paziente al centro" dovrebbe rappresentare il punto fermo dell'innovazione connessa alle terapie digitali che, sebbene basate su un nuovo modo di approcciare la cura, non dovranno modificare la relazione medico-paziente **(5. L'innovazione digitale in medicina)**.

Anche i processi di comunicazione devono tenere conto delle centralità del paziente, cercando di fornire informazioni chiare e comprensibili, di tipo non strettamente scientifico, in modo da favorire la chiarezza e non generare dubbi **(6. Il ruolo della comunicazione scientifica)**.

Percorso di cura

Per comprendere realmente l'impatto dell'innovazione, è essenziale ragionare in termini di percorso di cura (PDTA), sia nella analisi e valutazione dell'innovazione stessa, sia nell'immaginare nuove soluzioni organizzative per renderla applicabile e sostenibile **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

La valutazione del percorso potrà certamente beneficiare dell'analisi dei *Real-World Data*, compresi quelli derivanti dai dispositivi medici indossabili che rappresentano una sfida per il futuro **(2. La qualità dei dati)**. La concezione dell'intero percorso, e non della singola variabile, consentirà anche di valorizzare correttamente l'ingresso delle terapie digitali che, dal canto loro, saranno strategiche per semplificare il percorso stesso del paziente, favorendo nuove modalità di fornitura e gestione della cura, come per esempio le cure domiciliari **(5. L'innovazione digitale in medicina)**.

Comunicazione dinamica

La comunicazione della innovazione dovrebbe essere compito principale

della comunità scientifica. Essa dovrebbe essere trasparente, bilanciata, adeguata al target a cui si rivolge, sia professionisti della salute che cittadini. In un contesto dove la comunicazione è sempre più dinamica e cruciale, aziende farmaceutiche e comunità scientifica, pertanto, sono chiamate a collaborare per produrre documenti dall'elevato contenuto scientifico e che presentino un linguaggio comprensibile e semplice. Questi documenti dovrebbero veicolare un messaggio il più possibile chiaro, guidato dai dati, allineato con l'*Evidence Based Medicine* (EBM) e, pur garantendo la libertà di pensiero degli scienziati, non dovrebbero generare sfiducia nella scienza **(6. Il ruolo della comunicazione scientifica)**. Per raggiungere una comunicazione che tenga conto, da un lato, delle opportunità legate alle terapie innovative per determinati paziente e, dall'altro, sottolinei l'importanza della sostenibilità del sistema salute, risulta strategico coinvolgere nei processi di comunicazione anche le Associazioni di pazienti **(4. L'innovazione breakthrough e i PDTA)**.

In conclusione, **la collaborazione virtuosa tra le aziende farmaceutiche e la Società Italiana di Farmacologia (SIF)**, garantita dalle competenze di entrambi gli attori nei diversi ambiti affrontati, seguendo la mappa delineata in questo documento, **potrà far sì che l'innovazione sia un motore di una salute sostenibile**.

41

CONGRESSO
NAZIONALE
della SOCIETÀ
ITALIANA di
FARMACOLOGIA

**IL VALORE SCIENTIFICO
e L'USO APPROPRIATO
del FARMACO**

**Roma, Ergife Palace Hotel
16-19 novembre 2022**



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA





15th World Congress on Inflammation

New Frontiers in Inflammation:
from Translational Research to Clinic

June 5th-8th
2022 Rome
Ergife Hotel Palace

 wci2022.org





**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**