

Sanità24

02 Mar 2020

Innovatività, proposta per valutare situazioni che caratterizzano l'attuale e futura ricerca farmacologica

di Giovanni Pappagallo *, Carmine Pinto **, Michela Cinquini ***, Ivan Moschetti ***, Giovanni Ravasio ****

Il nuovo modello di valutazione multidimensionale proposto da Aifa per la classificazione dei farmaci innovativi e dei medicinali oncologici innovativi è oramai al terzo anno di applicazione. A mano a mano che aumentava il livello di confidenza degli operatori coinvolti nelle procedure, sempre più si è andata a precisare la definizione delle tre dimensioni valutate:

- ◆ il bisogno terapeutico come sintesi delle debolezze di efficacia e di tollerabilità delle proposte terapeutiche disponibili per un determinato scenario clinico: "qualche cosa che manca e di cui si avverte il bisogno";
- ◆ il valore terapeutico aggiunto come sintesi degli effetti desiderati e indesiderati di interesse specifico in relazione al bisogno terapeutico: "la presenza di un guadagno netto e incontrovertibile rispetto all'esistente";
- ◆ la qualità delle prove come sintesi del grado di confidenza degli effetti desiderati e indesiderati di interesse specifico: "un risultato netto affidabile, credibile e trasferibile alla popolazione oggetto del quesito" (quesito in forma di P.I.C.O. - Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

Nello spirito di verifica e possibili aggiustamenti del modello di valutazione multidimensionale, come previsto dai documenti Aifa istitutivi della procedura di valutazione, un gruppo di lavoro multidisciplinare (al quale hanno partecipato interlocutori pubblici e privati del nostro sistema sanitario) – dopo aver proposto lo "Schema per la preparazione del dossier per la richiesta di innovatività", avente lo scopo di rendere più rapidi e riproducibili i processi di valutazione di questi farmaci ex-ante alla loro introduzione nel Ssn – presenta il documento "Valutazione multidimensionale dell'innovatività: peculiarità interpretative", individuando nel sistema Grade lo strumento di riferimento per l'intero processo di preparazione della richiesta di accesso al Fondo per l'innovazione.

Il sistema Grade consente di superare alcuni schematismi caratteristici dei processi registrativi dei farmaci (es. la rigida distinzione tra le diverse fasi della sperimentazione clinica e tra endpoint primario ed endpoint secondari; il disegno dello studio come indicatore principe di qualità), avvicinando il processo di valutazione del farmaco al ragionamento clinico che sottende alla formulazione della proposta terapeutica.

Il riferimento per la determinazione del valore terapeutico aggiunto sarà quindi rappresentato da quel trattamento attualmente considerato opzione terapeutica standard per la situazione specifica, indipendentemente dal fatto che esso sia stato o meno il braccio di controllo dello studio in esame.

I parametri di valutazione da considerare primariamente sono quelli ritenuti dal consesso

medico come essenziali alla proposta terapeutica; devono quindi essere i migliori indicatori dei benefici attesi in relazione al setting di patologia considerato e degli eventuali danni ascrivibili al trattamento (reazioni avverse).

L'applicazione sistematica di questo approccio alla redazione delle richieste di accesso al Fondo per l'Innovazione ha inoltre consentito di individuare situazioni specifiche – che caratterizzano l'attuale, e sempre più la futura ricerca farmacologica (di seguito una panoramica, rinviando al documento allegato la trattazione completa) – talvolta di problematica interpretazione da parte dei soggetti a diverso titolo coinvolti nei processi di sottomissione e valutazione delle richieste.

Determinazione del valore degli endpoint intermedi. In mancanza di regole definite utili al riconoscimento del valore clinico intrinseco di uno specifico endpoint intermedio (Disease-Free Survival, Progression-Free Survival, Metastasis-Free Survival, ecc.) per una specifica situazione clinica, l'uso di un tale parametro come endpoint essenziale dovrebbe essere adeguatamente documentato (da Agenzie Regolatorie, da linee guida riconosciute, da consenso formale da parte di Società Scientifiche).

Nel caso l'endpoint intermedio venga invece proposto come surrogato di un endpoint di valenza clinica riconosciuta (es. Overall Survival) dovrebbe essere disponibile un'adeguata dimostrazione di surrogacy.

Patient Reported Outcomes (PROs) come endpoint essenziali. Il contributo dei PROs alla definizione del valore terapeutico aggiunto è fuori discussione. L'affidabilità di tali misure è tuttavia intrinsecamente legata a condizioni quali la corretta validazione (comprensiva della trasferibilità linguistica) e l'oggettiva rilevanza dell'effetto osservato. Da non trascurare il fatto che la qualità dell'evidenza osservata per tali parametri risulta spesso bassa.

Analisi ad interim. Con tale approccio si prende in considerazione l'interruzione anticipata della sperimentazione clinica, che può avvenire: (i) per la comparsa di effetti collaterali che vadano ad alterare sostanzialmente il rapporto tra benefici e danni attesi per la terapia; (ii) perché i dati fino a quel momento osservati sembrano concludere per una impossibilità di raggiungere l'obiettivo predefinito; (iii) perché l'efficacia del farmaco sembra emergere inequivocabilmente con i dati raccolti per l'analisi ad interim.

Sulla base di quanto presente in letteratura, si suggerisce di accettare come soglia minima di affidabilità il raggiungimento di almeno il 50% degli eventi predeterminati.

Analisi per sottogruppi. Non infrequentemente la popolazione obiettivo del quesito ("P." di P.I.C.O.) corrisponde a una sottopopolazione delle evidenze di riferimento, la quale può essere stata o meno oggetto di stratificazione e per la quale sono state previste o meno misure di tipo statistico. Vengono così a definirsi tre evenienze contraddistinte da diverso grado di affidabilità crescente: (i) sottogruppo determinato a posteriori; (ii) sottogruppo prespecificato e oggetto di stratificazione; (iii) sottogruppo prepianificato (solo per questa situazione una conclusione clinica può essere considerata come dimostrativa).

Studi orientati dal bersaglio molecolare/medicina di precisione. Punti cruciali per la valutazione delle prove in questo campo sono la correttezza del processo di validazione del biomarcatore e la disponibilità del test specifico anche in sede periferica.

Per le particolari tipologie di studio (basket e ombrello trials) e i disegni sperimentali (adaptive design) specificamente orientati a un aumento dell'efficienza della sperimentazione, bisogna evidenziare che: (i) non è prevista la randomizzazione; (ii) sono previsti molti confronti multipli talvolta senza adeguata pianificazione statistica; (iii) le sottopopolazioni individuate dal biomarcatore sono spesso di piccole dimensioni campionarie, con conseguente rischio di risultati falsamente negativi; (iv) sono previste interruzioni precoci (programmate), con rischio di sopravvalutazione degli effetti.

Di particolare interesse è invece la possibilità di considerare le sottopopolazioni molecolari alla stregua di "malattie rare".

** Epidemiologo clinico, Gruppo metodologico Linee guida Aiom e Airo*

*** Head Medical Oncology - Clinical Cancer Centre, Irccs-Ausl di Reggio Emilia*

**** Unità Revisioni sistematiche e Produzione Linee Guida, Istituto Mario Negri, Milano*

***** Direttore Economia Sanitaria*

P.I. 00777910159 - Copyright Il Sole 24 Ore - All rights reserved