

Come cambia la sorveglianza post-marketing

Grandi quantità di dati sanitari offrono nuove opportunità ma richiedono anche nuovi sforzi

Nell'ultimo decennio il termine "big data" è stato applicato in differenti settori e con diversi significati. In generale, il concetto di big data può essere spiegato attraverso il paradigma delle 4 V (*volume, velocity, variety, veracity*), vale a dire, enormi quantità di dati, rapidamente accessibili, estremamente eterogenei, e che richiedono approcci analitici innovativi, quali algoritmi di machine learning, per fornire risultati utili e accurati ai decision maker negli ambiti in cui si applica¹. Di recente, il tema dei big data è diventato un argomento molto attenzionato anche in ambito sanitario, dove esiste una enorme e crescente quantità di informazioni in formato elettronico disponibili sotto forma di cartelle cliniche informatizzate, archivi di medicina generale, flussi amministrativi, registri di patologia e di monitoraggio dei farmaci, ecc. (vedi figura). Laddove tali dati fossero opportunamente elaborati e resi interoperabili tra le diverse figure coinvolte nella generazione degli stessi rappresenterebbero una grande opportunità per trasformare in evidenze scientifiche vaste moli di informazioni routinariamente raccolte nella pratica clinica per fini non scientifici^{2,3}.

A partire dagli anni Novanta, in un numero sempre più grande di paesi, soprattutto in Europa, Usa e Asia, è cresciuto l'impiego di banche dati sanitarie per la valutazione post-marketing di pattern prescrittivo, sicurezza ed effectiveness (*comparative effectiveness research*) dei farmaci utilizzati nella reale pratica clinica^{4,6}. Anche l'Italia è ricca di dati sanitari in formato elettronico: ogni azienda sanitaria locale e Regione produce flussi amministrativi a fini di rimborsabilità delle prestazioni sanitarie erogate; a ciò vanno aggiunti gli archivi elettronici di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, frequentemente organizzati in reti di ricerca, i registri di patologia e quelli di monitoraggio dei farmaci di nuova commercializzazione richiesti dall'Agenzia italiana del farmaco, sebbene sottoutilizzati dal punto di vista scientifico. Il record linkage di differenti banche dati sanitarie, nel rispetto delle normative della privacy che prevedono procedure di anonimizzazione dei dati dei pazienti, rendono possibile integrare notevoli quantità di dati.

Numerose iniziative sono state recentemente concluse o sono tuttora in corso in diverse parti del mondo in cui sono stati creati multi-database network che danno accesso a fonti dati di dimensioni mai prima raggiunte per la sorveglianza postmarketing dei farmaci. In particolare, vi sono due esperienze internazionali che meritano un approfondimento: il sistema statunitense di sorveglianza postmarketing Sentinel⁷ e il progetto europeo Eu-Adr⁸.

Generato nel 2008 su mandato della Food and drug administration per il monitoraggio prospettico della sicurezza dei farmaci in commercio, il sistema di sorveglianza Sentinel si basa sull'impiego di record elettronici di circa 100 milioni di cittadini statunitensi.



Gianluca Trifiro, Valentina Ientile

Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali - Università di Messina

I dati, in forma anonima, derivano da differenti banche dati di assicurazioni sanitarie che sono state convertite localmente a un formato dati standardizzato e condiviso (*common data model*) così da permettere di lanciare un unico script generato centralmente per la loro analisi senza alcun trasferimento di dati sensibili.

Il progetto Eu-Adr, per l'individuazione di reazioni avverse da farmaci, è stato finan-

nimizzato, per ulteriori elaborazioni a livello centrale. L'armonizzazione dell'estrazione iniziale dei dati è stata particolarmente complessa in quanto le banche dati differivano tra loro per sistema di codifica di patologia e farmaci, sistema sanitario sottostante, tipologia di dati raccolti e linguaggio utilizzato⁹.

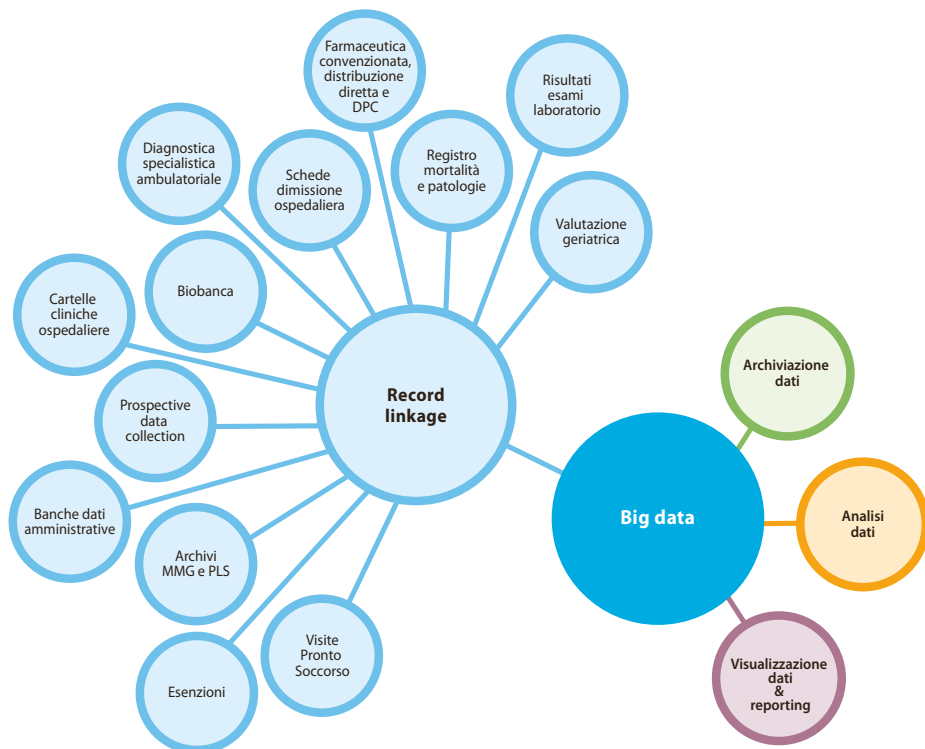
Tali iniziative hanno dimostrato che se tali multi-database network fossero stati disponibili in passato avrebbero potuto contribuire

“ I big data trasformeranno la medicina. Affinché possano essere utili bisogna analizzarli e interpretarli correttamente. ”

— Ziad Obermeyer, Ezekiel J. Emanuel

ziato dalla Commissione europea nel 2008 con l'obiettivo di identificare precocemente e supportare dal punto di visto biologico possibili segnali di farmacovigilanza tramite data mining applicato a un network di otto banche dati amministrative e di medicina generale da quattro paesi europei - Danimarca, Italia, Olanda e Regno Unito - con una popolazione di riferimento complessiva di quasi 30 milioni di persone, e altre banche dati biomediche. I dati delle singole banche dati venivano prima elaborati localmente tramite un software chiamato Jerboa e poi condivisi, in un formato omogeneo, aggregato e ano-

ad accelerare il processo di valutazione di segnali d'allarme di farmacovigilanza, favorendo una più rapida sospensione dal mercato di farmaci dimostratisi pericolosi come nel caso Vioxx. Altra importante evidenza generata da tali progetti è che il sistema tradizionale di farmacovigilanza basato su segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaco non potrà mai essere sostituito per l'identificazione di segnali di sicurezza, bensì soltanto supportato da tali network, soprattutto relativamente a eventi avversi multifattoriali che non sono comunemente segnalati (ad esempio, infarto del miocardio). a p.22 →



Interrogare i flussi amministrativi

A supporto delle procedure per la rimborsabilità dei nuovi farmaci



Nello Martini
Drugs & Health srl

I big data rappresentano un tema di grande interesse e al centro dell'attenzione scientifica, regolatoria e industriale, ma presentano numerose problematiche relative al loro significato, alle metodologie di analisi e di elaborazione dei dati e – soprattutto – rispetto al loro ruolo, con riferimento alla tutela della privacy, all'eventuale supporto alla *digital epidemiology*, alla appropriatezza prescrittiva, alle sperimentazioni cliniche, alla farmacovigilanza, alle decisioni regolatorie e alla verifica degli outcome nella pratica clinica reale. Questi temi sono ampiamente presenti e discussi in questo numero di *Forward*. Da parte mia, vorrei esaminare il possibile ruolo e l'eventuale utilità dei big data a supporto delle procedure di rimborsabilità dei nuovi farmaci.

In Italia abbiamo differenti esempi di progetti basati sull'utilizzo dei big data in ambito farmaceutico e assistenziale che si contraddistinguono tra di loro nella struttura dei data base, negli ambiti di applicazione, negli indicatori assunti e nelle finalità stesse. Infatti, come si evidenzia nella tabella 1, nessuno di essi è mutualmente inclusivo o mutualmente esclusivo di tutti gli indicatori e di tutte le attività. Questi progetti risultano complementari e integrativi per il governo delle performance, della appropriatezza, della aderenza al trattamento, delle popolazioni target, dell'impatto di nuovi farmaci, delle reti cliniche integrate nel riassetto delle cure primarie e dei costi assistenziali (*burden of disease*) delle patologie.

Un grande osservatorio per le procedure del regolatorio

Il BigData Ar-Co nasce dall'integrazione dell'Osservatorio Arno con Core (Collaborative outcome research), partner di Cinca – Centro di calcolo del consorzio interuniversitario. La struttura di BigData Ar-Co è costituita dai dati di circa 20,5 milioni di assistiti, pari

a oltre il 34% dell'intera popolazione italiana, dati che vengono resi in formato anonimo sulla base di specifiche convenzioni con le Regioni e con le Asl che ne rimangono titolari secondo la normativa della privacy. La dimensione di BigData Ar-Co fa riferimento a oltre 150 milioni di prescrizioni farmaceutiche per anno e a tutte le schede di dimissione ospedaliera e prestazioni specialistiche, derivate dai flussi amministrativi degli assistiti a livello regionale e di 53 Asl, dalle quali si raccolgono informazioni dei singoli pazienti relativi alla farmaceutica e ai ricoveri ospedalieri.

Per cogliere l'utilità e i limiti di tale osservatorio, a supporto delle procedure di rimborsabilità di nuovi farmaci – e quindi a supporto delle attività della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborsi dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) – è necessario cogliere alcuni elementi essenziali, attuali e anche futuri delle procedure di autorizzazione e di rimborsabilità. L'elemento chiave del nuovo modello adottato dalle aziende farmaceutiche per il market access dei nuovi farmaci (biotecnologici e prodotti a basso peso molecolare – *small molecule*) è basato nella stragrande maggioranza dei casi nel trattamento di sottopopolazioni (*small population*) per le quali viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio (procedura centralizzata Ema – Agenzia europea dei medicinali) e la rimborsabilità (procedura Aifa di prezzo e rimborso).

L'estensione del mercato (fatturato delle aziende e spesa a carico del sistema sanitario nazionale) avviene attraverso la procedura di estensione delle indicazioni (a sostanziale varianza di prezzo) per cui si arriva al trattamento di popolazioni molto ampie (*adaptive pathway*). L'esempio più tipico è dato in oncologia, dalle sottopopolazioni a bersaglio molecolare (*target therapy*) con differenti biomarker e, più recentemente, dai trattamenti

immunologici per pazienti con patologia tumorale ed espressione della mutazione pd-1 e pdl-1. Ma non mancano gli esempi anche in altre malattie, come l'asma e i nuovi trattamenti con i farmaci biologici anticorpi monoclonali (mAb) nelle sottopopolazioni con asma grave, refrattaria ed eosinofila, i nuovi trattamenti biotecnologici per la sclerosi multipla primariamente progressiva o l'impiego degli inibitori del pcsk9 nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che non rispondono alla terapia con statine.

In tale contesto uno degli elementi più critici ai fini della rimborsabilità per l'Aifa è stabilire – in maniera affidabile e nel mondo reale – la prevalenza delle sottopopolazioni target che solitamente viene desunta da studi puramente teorici di epidemiologia inferenziale. Ma senza una metodologia affidabile di calcolo, la definizione del prezzo e della rimborsabilità rimane priva del suo denominatore essenziale.

Definizione della popolazione target

Per verificare l'utilità dei big data nel definire l'epidemiologia delle sottopopolazioni target, viene portato come esempio uno studio di prevalenza dei pazienti candidabili al trattamento con la nuova molecola pcsk9 che è stato condotto a partire dai flussi amministrativi di BigData Ar-Co.

I pazienti candidabili al trattamento con pcsk9 sulla base di quattro criteri di estrazione sono:

- pazienti con evento cardiovascolare nell'anno precedente sulla base delle schede di dimissione ospedaliera (ricovero per infarto, ictus, sindrome coronarica acuta, trombosi venosa profonda),
- pazienti con evento pregresso cardiovascolare e in trattamento con statine nell'anno successivo (solo il 63,3% dei pazienti risulta in trattamento con statine),

da p. 21 →

Altri network internazionali sono stati creati negli ultimi anni per favorire studi post-marketing su farmaci e vaccini tra cui Aritmo, Safeguards, Advance, Sos, Protect ed EURO-mediCat in Europa, Cnodes in Canada, Aspen in Asia e Australia, a dimostrazione di quanto frequente sia la tendenza a livello globale a creare infrastrutture di big data per il monitoraggio post-marketing dei farmaci¹⁰.

Un ultimo cenno va fatto sull'impiego dei social media come possibile fonte dati per farmaco- e vaccino-vigilanza¹¹. Sulla base di numerosi studi pubblicati negli ultimi anni, analizzare enormi quantità di dati sia di carattere generale sia di ambito sanitario estrapolabili dai social media sembra essere un approccio promettente per la valutazione post-marketing di farmacovigilanza, sebbene accessibilità e accuratezza di tali dati richiedano ulteriori verifiche.

In generale, la disponibilità di enormi quantità di dati sanitari da fonti differenti rappresenta un'importante opportunità nel campo della farmacovigilanza, ma bisogna valutare rigorosamente la qualità dei dati da analizzare, così come i limiti inerenti agli studi

osservazionali, indipendentemente da quantità e qualità dei dati.

Per concludere, citando un editoriale recente del *New England Journal Medicine* a firma di Ezekiel J. Emanuel e Ziad Obermeyer:

"I big data trasformeranno la medicina. I dati in quanto tali però sono inutili. Affinché possano essere utili, bisogna analizzarli e interpretarli correttamente e devono portare a delle azioni"¹². F

1. Martin-Sanchez F, Verspoor K. Big data in medicine is driving big changes. *Yearb Med Inform* 2014;9:14-20.
2. Ross MK, Wei W, Ohno-Machado L. "Big data" and the Electronic Health Record. *Yearb Med Inform* 2014;9:97-104.
3. Index for Excerpts from the American Recovery and Reinvestment Act of 2009. *Health Information Technology (HITECH) Act 2009*, pp. 112-64.
4. Hripcsak G, Albers DJ. Next-generation phenotyping of electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20:117-21.
5. Waghlikar KB, Sundararajan V, Deshpande AW. Modeling paradigms for medical diagnostic decision support: a survey and future directions. *J Med Syst* 2012;36:3029-49.
6. Sullivan P, Goldmann D. The promise of comparative effectiveness research. *Jama* 2011;305:400-1.
7. Platt R, Wilson M, Chan KA, et al. The new Sentinel network: improving the evidence of medical-product safety. *N Engl J Med* 2009; 361:645-7.
8. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1-11.
9. Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al.; EU-ADR consortium. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20:184-92.
10. Trifirò G, Coloma PM, Rijnbeek PR, et al. Combining multiple healthcare databases for postmarketing drug and vaccine safety surveillance: why and how? *J Intern Med* 2014;275:551-61.
11. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform* 2015;54:202-12.
12. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future – Big data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216-9.