

Innovazione? Piacere di conoscerla

Qual è il valore di una novità che andrebbe misurato per considerarne il margine di innovazione

Per un miglioramento continuo della qualità, l'assistenza e l'organizzazione sanitaria hanno bisogno di novità: talvolta, però, il nuovo non coincide col progresso. Servono operatori sanitari preparati, capaci di valutare pregi e difetti, opportunità e rischi di quanto viene proposto al servizio sanitario. Soprattutto se dalle sperimentazioni controllate randomizzate utili alla valutazione preliminare si passasse a una verifica basata sui dati "del mondo reale": quello dove rischiano di più i cittadini e il personale sanitario.

Alla fine, la questione nevralgica è sempre la riduzione dell'incertezza. Tutti d'accordo – infatti – sull'importanza dell'innovazione per la crescita e per migliorare la produttività del sistema sanitario, con l'obiettivo che tutto si possa tradurre in maggiore benessere. Tutti d'accordo – o quasi – sul non legare l'innovazione solo alle attività di ricerca e sviluppo portate avanti dall'industria: la determinazione di reti collaborative e il corretto flusso di dati e informazioni contano forse ancora di più della singola attività di eccellenza nella ricerca. Tutti d'accordo – ancora – sulla multidimensionalità dell'innovazione: non solo di prodotto, in altri termini, ma anche di organizzazione. Tutti d'accordo – infine – sull'importanza che a un sistema capace di sviluppare l'innovazione corrispondano ambienti in grado di accoglierla, valorizzarla e implementarla nella maniera più efficiente possibile.

Alla fine, dunque, il punto centrale è nel governo dell'incertezza, nella capacità di definire indicatori plausibili e soprattutto misurabili che mettano nelle condizioni di prevedere se una scelta a favore di una determinata "innovazione" possa essere vincente e non, piuttosto, un costoso salto nel buio. Qui è il punto ed è una questione complessa

perché sempre più spesso la novità si presta a un giudizio prevalentemente qualitativo e non quantitativo. Qualche esempio? La caffettiera coi baffi ha rivoluzionato il risveglio di milioni di italiani e nel suo divertente libro 'Massimiano Bucchi ne elogia la praticità, la porosità del materiale del fornello che enfatizza aroma e sapori, la solida leggerezza che ne garantisce la portabilità. Saltando di palo in frasca, Bucchi racconta anche storie di calcio: del contropiede all'italiana, prima di Nereo Rocco e poi dell'Italia di Enzo Bearzot, capace di umiliare Argentina, Brasile e Germania ai mondiali del 1982. E dell'Olanda del calcio totale: un esempio di atletica, tattica e strategia.

Eppure, i volumi di vendita di capsule di caffè crescono in Italia del 20% l'anno: sono 10 miliardi quelle vendute ogni anno nel mondo. Poco importa, evidentemente, se generano 120 mila tonnellate di rifiuti che non si sa dove e come smaltire: hanno un successo sempre maggiore nonostante il prezzo del caffè nelle confezioni tradizionali di circa 8 euro al chilo contro i 47 euro del tipo promosso da George Clooney. Eppure – e torniamo al calcio – con tutto l'amore per l'Italia di Cabrini e Rossi il gioco in contropiede sembrava non piacesse a nessuno e l'Olanda di Johan Cruyff non riuscì mai nell'impresa di vincere il mondiale: in quel caso, l'innovazione non valeva abbastanza. O forse era altrove, magari proprio nei baffoni di Paul Breitner, il terzino sinistro maista della Germania occidentale degli anni Settanta, autore del goal su rigore con cui la sua squadra sconfisse in finale la rivale con la maglia arancione.

Qual è dunque il valore di una novità che andrebbe misurato per considerarne il mar-

gine di innovazione? Possono esserci diversi modi per determinarlo ma una premessa è sicuramente indispensabile: servono dati robusti, coerenti e di cui ci si possa fidare.

Attività regolatoria tra passato e futuro

L'innovazione è essenziale per il miglioramento dell'assistenza sanitaria e dell'organizzazione dei servizi per ottimizzare la loro fruibilità. Sulle modalità per valutarla e implementarla in questo ambito, il confronto è aperto e si è fatto più intenso dopo l'annuncio dell'imminente cambio al vertice dell'agenzia regolatoria degli Stati Uniti. Sul *New England Journal of Medicine* del 29 marzo 2017, Daniel Carpenter si mostra fortemente preoccupato dell'eventualità che a un sistema di valutazione basato sui dati derivanti da sperimentazioni controllate randomizzate si possa passare a un diverso assetto in cui la verifica reale di efficacia e sicurezza dei nuovi prodotti sia demandata al setting della pratica clinica ordinaria: i "buoni" prodotti avrebbero infine la meglio sui "meno buoni" e l'errore di valutazione eventualmente commesso dando via libera a un medicinale poco sicuro sarebbe prontamente corretto dalla "saggezza della folla"². Un'ipotesi intrigante, un punto di vista "libertario" – nota Carpenter – e certamente distante da quello della componente liberal della politica statunitense, preoccupata sia della sicurezza e dei costi dei nuovi farmaci sia dell'approvazione di nuovi prodotti solo sulla base del conseguimento in tempi brevi di esiti surrogati che raramente sono confermati da più robusti endpoint primari³. L'avversione al possibile nuovo corso della Food and drug administration (Fda) da parte del ricercatore del Radcliffe institute for



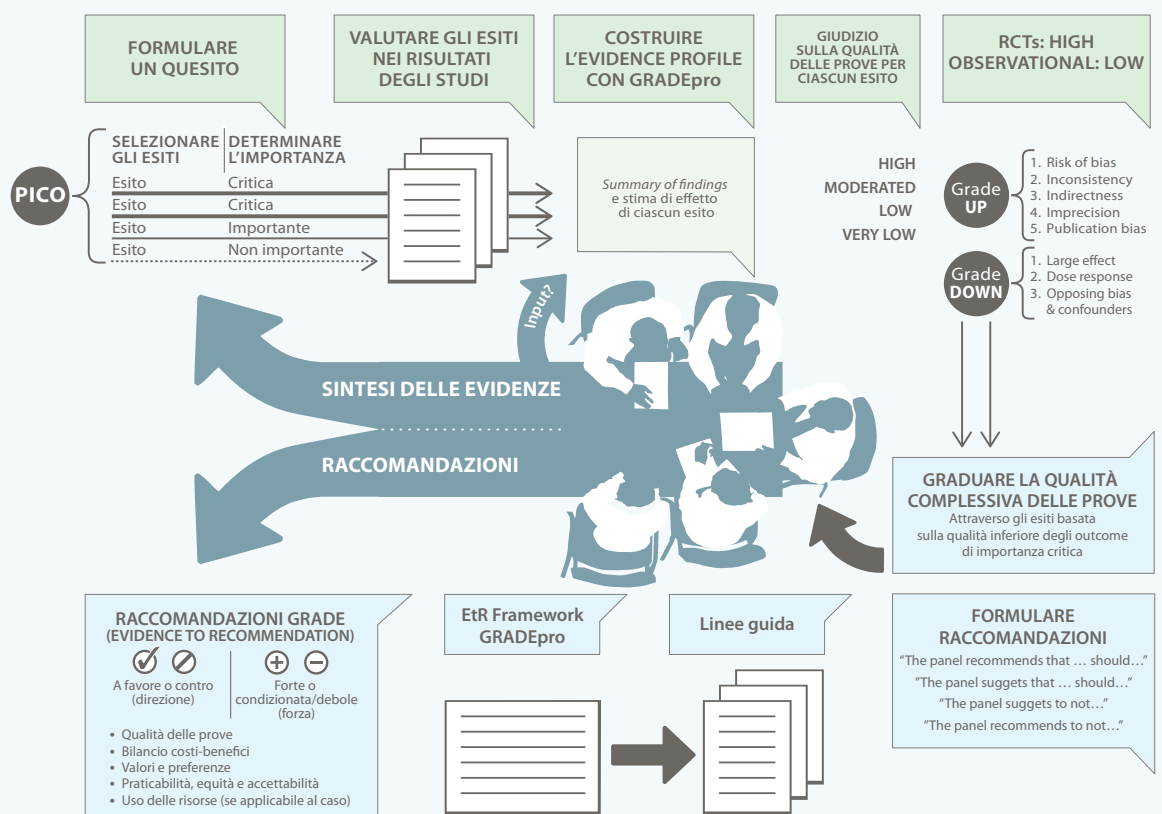
Laura Amato

Dipartimento di epidemiologia, Servizio sanitario regionale del Lazio



Luca De Fiore

Associazione Alessandro Liberati – Network italiano Cochrane



advanced study della Harvard university non chiude, però, a una riconsiderazione delle procedure regolatorie finalizzate alla valutazione delle novità prodotte dalla ricerca farmacologica. Scrive infatti: "To be sure, there is room for regulatory change, including possible systems of conditional approval, in which new drugs are authorized for use in smaller markets while remaining in clinical trials, giving sponsors a revenue flow and generating externally valid evidence to complement internally valid trials. The Fda has considered alternative trial designs, including possibilities for incorporating 'real-world evidence' – meaning not what deregulatory libertarians want it to mean (testimonial evidence or uncontrolled-use studies), but rather randomized, controlled trials implemented within an administrative health system. The agency has demonstrated far more flexibility than libertarian critics have grasped".

Negli stessi giorni in cui il *Nejm* ha pubblicato il commento di Carpenter, lo stesso settimanale della Massachusetts medical society ha proposto un'altra *Perspective* sullo stesso tema: ne sono autori Amitabh Chandra della Harvard Kennedy school di Cambridge e Rachel E. Sachs della Washington school of law. "The central challenge for the agency – scrivono – is to decide what evidence should be required before a drug can be deemed safe and effective. Stated more bluntly, the agency faces a speed-versus-safety trade-off: the faster it approves drugs, the more likely it is that an unsafe, ineffective drug will be approved. The more cautiously the Fda approves drugs, the more likely it is that an effective drug will be denied approval, and a delayed approval results in less benefit offered to current patients."⁴ Un difficile equilibrio tra freno e pedale, come si suol dire.

Se prevalessimo l'orientamento paventato dagli autori dei commenti usciti sul *Nejm*, ci troveremmo di fronte al caso esemplare di una novità non innovativa, dal momento che l'attività della Fda tornerebbe ai tempi precedenti il 1962, quando l'agenzia scelse la strada del

maggior rigore per scongiurare nuove tragedie dovute all'insicurezza di alcuni farmaci. Ma la congiuntura in cui ci troviamo suggerisce di porsi comunque alcune riflessioni. Piuttosto, una vera innovazione sarebbe nell'adozione di uno strumento come il Grade (Grading of recommendations, assessment, development and evaluations) per valutare in modo sistematico le evidenze che derivano dalla ricerca clinica. Sviluppato dal Grade working group, è uno strumento ormai adottato da molte istituzioni e da realtà come *Clinical evidence*, il progetto educativo del *Bmj* che guida i clinici a prendere decisioni informate al letto del paziente. I criteri principali che orientano l'approccio Grade considerano quattro punti: le debolezze metodologiche interne ai diversi studi presi in esame; la coerenza dei risultati delle diverse ricerche; la generalizzabilità dei risultati stessi al paziente individuale; l'efficacia reale dimostrata dalle strategie cliniche valutate. Uno studio da poco pubblicato ha fatto il punto sulla frequenza con cui, in una realtà avanzata come quella statunitense, in sede di *coverage decision* si ricorra a strumenti specifici per una valutazione sistematica delle prove⁵: i risultati sono incoraggianti e la scelta di avvalersi di Grade per validare linee guida e valutare i risultati della ricerca potrebbe essere opportuna anche nel nostro paese.

Qualche riflessione conclusiva

I *real world data* non sono una novità. La raccolta di informazioni nelle fasi successive alla commercializzazione di farmaci e dispositivi è un'attività preziosa quasi universalmente condotta e il nostro paese ha una tradizione importante nell'ambito della farmacoepidemiologia, vuoi per lo svolgimento di studi osservazionali, vuoi per la costruzione e il mantenimento di registri utili a monitorare l'efficacia e il profilo di rischio di medicinali e device. Nuova è invece la proposta di preferire i *real world data* agli strumenti classici dell'epidemiologia clinica, rinunciando a cercare un più saggio equilibrio tra le due opzioni⁶. Piuttosto, sarebbe opportuno

utilizzare i *real world data* raccolti da studi rigorosi di post marketing, lavorando perché le indicazioni tratte dalla ricerca si traducano in un cambiamento delle abitudini prescrittive dei clinici⁷.

Una questione importante che meriterebbe attenzione è quella dell'accessibilità ai dati. Troppe volte la disponibilità di metodi e risultati della ricerca sui medicinali è condizionata. In primo luogo, dal cosiddetto *publication bias* nelle sue diverse (e sempre più numerose, purtroppo) declinazioni, dall'accantonamento degli studi con risultati negativi alla pubblicazione parziale dettata da obiettivi di marketing. Poi, da ritardi e impedimenti nell'accesso agli studi approvati depositati presso le agenzie regolatorie. Il Data summit organizzato a inizio di aprile 2017 dal *Nejm* è stato un'importante occasione di dibattito⁸, ma molti partecipanti hanno sottolineato la tendenza da parte di molti ricercatori a riferirsi ai "miei dati", dimenticando – ha commentato qualcuno – che i reali proprietari dei risultati della ricerca sono i pazienti che hanno accettato di essere arruolati nello studio. Una proposta concreta è giunta di recente da tre ricercatori di Boston che propongono di istituire la qualifica di *data author* per gli studiosi che abbiano raccolto (ed eventualmente anche originariamente pubblicato) dati successivamente riutilizzati per una nuova analisi da parte di altri gruppi: il riconoscimento accademico per il lavoro svolto potrebbe costituire un incentivo a favorire la condivisione⁹.

Ritardare la fase di reale valutazione a un momento successivo all'introduzione di medicinali e dispositivi nella pratica medica e chirurgica si tradurrebbe in un aumento rilevante delle responsabilità del personale sanitario. Non solo: le competenze di valutazione critica degli operatori dovrebbero essere perfezionate e costantemente aggiornate e gli oneri ricadrebbero sulle istituzioni pubbliche. Le iniziative organiche finalizzate all'uso critico della letteratura scientifica e, più in generale, dei risultati della ricerca a p.24 →

L'innovazione vista col filtro del Grade

Le procedure di approvazione ritardano l'ingresso nel mercato dell'innovazione e disincentivano gli investimenti

Il tema dello sviluppo delle linee guida e della loro qualità metodologica è all'ordine del giorno alla luce del recente decreto sulla responsabilità professionale. Negli anni il Grade (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) è diventato lo strumento di riferimento per la valutazione dell'affidabilità delle prove scientifiche e per la formulazione di raccomandazioni cliniche basate sulle evidenze: ad oggi più di 100 organizzazioni in 19 paesi in tutto il mondo supportano o utilizzano questo metodo. L'aspetto più peculiare del sistema Grade è l'integrazione della valutazione della qualità metodologica delle prove disponibili con altri aspetti quali: fattibilità e trasferibilità dell'intervento proposto; benefici e rischi attesi e la loro rilevanza; implicazioni organizzative, economiche, sociali e finanziarie rispetto al contesto.

Il recente riconoscimento del Dipartimento di epidemiologia – Asl Rm1 della Regione Lazio come **primo centro Grade in Italia** rap-

presenta un'opportunità per sviluppare collaborazioni a livello regionale, nazionale e internazionale per la produzione di linee guida e valutazione dell'innovazione.

Recentemente, nell'ambito del progetto europeo Decide (Developing and evaluating communication strategies to support infor-

med decisions and practice based on evidence), il Grade working gruppo ha sviluppato il framework "Evidence to Decision" quale strumento di supporto nel processo dalle evidenze alle decisioni in sanità che possono riguardare anche l'innovazione. Ne parliamo con **Andy Oxman**.



Andy Oxman

Norwegian knowledge centre for the health services, centro collaborativo Decide project, Oslo, Norvegia

Quali sono gli obiettivi principali del framework del progetto "Evidence to Decisions"?

Ad oggi, il framework di "Evidence to Decisions" sono stati sviluppati per orientare raccomandazioni cliniche, decisioni riguardanti il coverage degli interventi sanitari, decisioni o raccomandazioni di sanità pubblica o inerti i sistemi sanitari oppure decisioni relative a esami diagnostici

Qual è la sua opinione riguardo la possibilità di utilizzare lo strumento Grade per definire l'innovazione?

Penso sia possibile adattare un framework di "Evidence to Decisions" per le scelte sull'opportunità di fornire sostegno alla ricerca e sviluppo dell'industria farmaceutica.

I criteri di trasparenza del Grade sono compatibili con la riservatezza spesso richiesta dalle negoziazioni tra i governi e le aziende?

Ovviamente, uno degli obiettivi del framework di "Evidence to Decisions" – la trasparenza – potrebbe non essere soddisfatto se il framework fosse mantenuto riservato. Ma sarebbe possibile sviluppare un processo che mantenga la massima trasparenza possibile: per esempio, tenere solo alcune informazioni confidenziali nei casi in cui ci fosse un motivo valido per farlo, rendendo il resto immediatamente pubblico, per poi mettere interamente disponibili i framework dopo un determinato periodo di tempo o dopo che il farmaco sia stato approvato o siano stati esauriti alcuni passaggi dell'iter approvativo. ■

L'innovazione nella gestione dei dati: la sfida dei registri tumori

Abbandonare le procedure non più sostenibili, investendo nello sviluppo di reti informatiche e sfruttando la tecnologia disponibile

In un momento storico in cui si parla di big data, di monitoraggio in tempo reale degli eventi sanitari (dai fenomeni di popolazione fino allo stato di salute del singolo paziente), l'attuale organizzazione dei registri tumori, basata su una grande mole di raccolta manuale di dati sui singoli casi, sembra oggi non più sostenibile. Un requisito imprescindibile dei dati sanitari per il monitoraggio dello stato di salute della popolazione è rappresentato infatti dal loro aggiornamento; e disporre di dati di elevata qualità e specializzazione, in assenza di una ragionevole tempestività, non è sufficiente a giustificare l'impiego delle risorse che attualmente un registro tumori richiede.

Lo strumento dei registri

I registri tumori sono strumenti di sanità pubblica complessi e onerosi, che permettono di disporre di informazioni di elevato valore clinico ed epidemiologico a livello individuale e di popolazione. La necessità di rendere più tempestivi i dati dei registri tumori è un tema che investe oggi tutti i paesi occidentali; negli Stati Uniti, i Centers for disease control and prevention (Cdc) riconoscono le importanti possibilità di espansione nell'utilizzo dei dati dei registri e la loro crescente funzione di supporto all'attività dei clinici. Un registro tumori ha infatti la capacità di collegare tra loro tutte le informazioni relative a un singolo paziente con diagnosi di tumore e di fornire quindi al clinico un report completo sul paziente, che può essere di grande aiuto nel suo trattamento. Questa funzione è particolarmente importante oggi che un malato oncologico può seguire percorsi di diagnosi e cura anche molto diversi e che passano attraverso più professionisti e più strutture.

In Italia i registri tumori coprono circa il 60% della popolazione residente con un numero elevato di registri di piccole dimensioni,



Patrizia Schifano

Dipartimento di epidemiologia Servizio sanitario regionale del Lazio, Registro tumori della Regione Lazio

che spesso comprendono l'area di una provincia, e che lavorano, tranne pochi casi, in modo prevalentemente manuale. È possibile aumentare la copertura sul territorio nazionale modificando le modalità di rilevazione, limitando la necessità di personale dedicato e sfruttando le innovazioni tecnologiche già disponibili? Flussi informativi sanitari informatizzati, capacità di immagazzinare grandi quantità di dati, possibilità di ricostruire i percorsi clinici del singolo paziente linkando tra loro informazioni provenienti da fonti informative diverse, sistemi web che permettono di creare uno scambio diretto di dati tra strutture diverse: l'utilizzo di tutti questi strumenti potrebbe rivoluzionare le prospettive dei registri tumori permettendo di realizzare sistemi di raccolta, implementazione e diffusione dei dati molto più efficienti, diminuendo i tempi di produzione del dato senza ridurne la qualità e permettendo ai registri di non restringere i propri obiettivi al monitoraggio dell'incidenza e alla valutazione dei fattori di rischio, ma allargarli alla valutazione della qualità dell'assistenza erogata, alla sua accessibilità, alla valutazione economica dei percorsi di cura. Uno strumento quindi a disposizione anche dell'oncologia clinica per valutare i percorsi terapeutici e per mettere a punto piani di cura sempre più accurati ed efficaci.

Questa sfida è già stata raccolta da diverse regioni italiane – Veneto, Lombardia, Umbria e Lazio – che stanno cercando di rivoluzionare il sistema di registrazione dei nuovi casi di tumore, aumentando il più possibile il livello di automazione, con l'ambizione di non perdere in ricchezza di informazio-

ni e qualità ma di migliorare nettamente la velocità di produzione dei dati. In Umbria è stato progettato un sistema informatico che fa questo sfruttando al meglio le tecnologie informatiche esistenti e utilizzando anche software *open source*; inoltre quando possibile (ad esempio, nel caso della tiroide e dei melanomi per i quali esistono progetti specifici in quella regione), i clinici decidono insieme agli epidemiologi quali variabili raccogliere per la registrazione della patologia. Un ulteriore avanzamento di questa architettura consiste nel rendere possibile ai patologi di inserire direttamente le informazioni relative a un nuovo paziente oncologico in formato elettronico in un sito interattivo, facendo sì che le informazioni vengano lette automaticamente dal sistema del registro tumori, che segnala la presenza di un nuovo caso e attiva le procedure necessarie per seguirlo. Questo libererebbe molto tempo degli operatori dei registri che potrebbe essere spostato sull'analisi dei dati.

I registri del Veneto, di Varese e di Milano lavorano da tempo producendo delle liste di casi incidenti attraverso procedure di record linkage dei principali sistemi informativi sanitari regionali; questa è anche la modalità operativa scelta dal Dipartimento di epidemiologia della Regione Lazio che dal 2015 coordina il registro tumori del Lazio (legge regionale n. 7, 2015). I sistemi informativi a oggi comunemente utilizzati sono il sistema informativo ospedaliero, il sistema informativo della mortalità, l'anagrafe sanitaria, i referti delle anatomie patologiche e recentemente, anche se meno frequentemente, il sistema informativo della farmaceutica. Questi registri devono però ancora affrontare una grande mole di lavoro manuale necessaria per verificare l'accuratezza dei casi identificati attraverso la procedura automatica e per completare le informazioni necessarie a caratterizzare il

“Attualmente in Italia sono attivi 47 registri di popolazione e 7 specializzati di popolazione che seguono complessivamente circa 36 milioni di italiani residenti.”

da p.23 →

clinica sono ancora troppo poche. Il livello centrale sembra ormai aver delegato questo compito alle regioni senza però adeguatamente sostenere l'impegno di chi ha costruito spazi di confronto e approfondimento utili alla consultazione di riviste e banche dati: il Sistema bibliotecario biomedico lombardo, la Biblioteca medica virtuale (Alto-Adige), la Biblioteca virtuale per la salute (Piemonte), la Biblioteca Alessandro Liberati curata dal Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio sono esperienze ancora isolate che dovrebbero ricevere più sostegno e attenzione.

L'allenamento alla *critical appraisal* e la familiarità con i risultati della ricerca clinica sono una componente fondamentale della educazione continua del personale sanitario, essenziale per la valutazione delle novità diagnostico-terapeutiche. Sembrano però distribuite sul territorio a macchia di leopardo

e, anche a voler prescindere dalla direzione che prenderanno i percorsi regolatori, c'è da augurarsi un'attenzione diversa da parte del servizio sanitario: per evitare di correre il rischio che tra le diverse regioni si manifestino iniquità anche nella formazione e nell'aggiornamento. ▣

1. Bucchi M. Per un pugno di idee. Milano: Rizzoli, 2016.
2. Carpenter D, Scott Gottlieb and the credibility of US therapeutics. *New Engl J Med* 2017; 29 marzo.
3. Addis A. Chi difenderà la Fda da Trump? *Ricerca & Pratica* 2017;33:73.
4. Chandra A, Sachs ER. An Fda commissioner for the 21st century. *N Engl J Med* 2017; 29 marzo.
5. Dahm P, Oxman AD, Djulbegovic B, et al. Applying Grade to coverage decisions: results of a stakeholder survey and workshop. *J Clin Epidemiol* 2017; 1 aprile.
6. Najafzadeh M, Schneeweiss S. From trial to target populations – calibrating real-world data. *New Engl J Med* 2017;376:1203-5.
7. Gyawali B. Biosimilars in oncology: everybody agrees but nobody uses? *Recent Prog Med* 2017;108:172-4.
8. È possibile ricostruire parte della discussione su Twitter seguendo l'hashtag #NEJMdatasummit
9. Bierer BE, Crosas M, Pierce HH. Data authorship as an incentive to data sharing. *New Engl J Med* 2017; 29 marzo.