

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 prelevasse 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 inerenti 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. ■