

come Popolazione

COME INDIVIDUARLA?

L'acronimo Pico, che guida la corretta formulazione del quesito da sottoporre al processo di valutazione, identifica come una delle prime azioni da compiere l'individuazione della popolazione target. Sembra un esercizio facile ma al contrario, come per gli altri tre elementi da considerare – intervento, comparatore e outcome –, richiede particolare attenzione e competenza.



Antonio Addis

Dipartimento di epidemiologia
Servizio sanitario regionale del Lazio,
Asl Roma 1



Valeria Belleudi

Uno dei pericoli principali a cui ogni valutatore viene esposto è quello di lasciarsi influenzare dalla disponibilità o meno dei dati. In questo modo, il quesito risulterebbe condizionato da ciò che si sa piuttosto che da quello che è effettivamente necessario sapere. Inoltre, la dimensione e le caratteristiche della popolazione su cui si intende applicare l'intervento medico potrebbero essere basate più sull'esperienza dell'esperto di riferimento che dalla reale popolazione che può trarre beneficio dalla cura. Si tratterebbe però in questo caso di utilizzare il livello più basso presente nella ben nota piramide delle evidenze.

Facciamo degli esempi concreti: immagina-

mo di avere una nuova terapia potenzialmente innovativa ma molto costosa e di dover definire la popolazione target. L'alto costo della stessa ci obbligherebbe a essere molto attenti nell'identificare chi e come potrà avere accesso alla nuova risorsa. Inoltre, la presenza di diversi elementi di incertezza riguardo l'efficacia e la sicurezza della stessa nella pratica clinica dovrebbe comportare un'ulteriore prudenza. Interrogare l'esperto del settore può comportare un bias di fondo legato al fatto che quest'ultimo potrebbe essere spinto dal comprensibile desiderio di accedere alle cure più innovative, e quindi avrà la tendenza a sovrastimare la popolazione target. Nonostante ciò, molti dei

→ per sua natura guardare a endpoint che stimino il valore dell'intero percorso terapeutico non delle singole linee di trattamento che lo compongono. Deve, quindi, prevedere endpoint centrati sul paziente, come la sopravvivenza o la qualità della vita, e poco centrati sulla attività dei singoli trattamenti (come la riduzione delle lesioni tumorali – risposta – o il tempo alla progressione).

Nulla esclude, ad ogni modo, che in un sistema di pjs si possano far convivere valutazioni di percorso con valutazioni limitate alle singole tappe sperimentali, laddove il percorso appunto le includa. In questo senso un pjs rappresenta un contesto nel quale anche studi con finalità registrative potrebbero essere calati, guadagnando in generalizzabilità dei risultati. Tale riflessione fa anche considerare che, mentre in prima istanza si presume che un pjs debba essere sostenuto da un finanziamento pubblico, nulla esclude che vi possa essere un cointeresse e un supporto delle aziende farmaceutiche che nel pjs potrebbero vedere un si-

stema di efficientamento e di incremento del valore della ricerca a fini regolatori; purché questo non condizioni l'indipendenza dei ricercatori impegnati nel progetto globale.

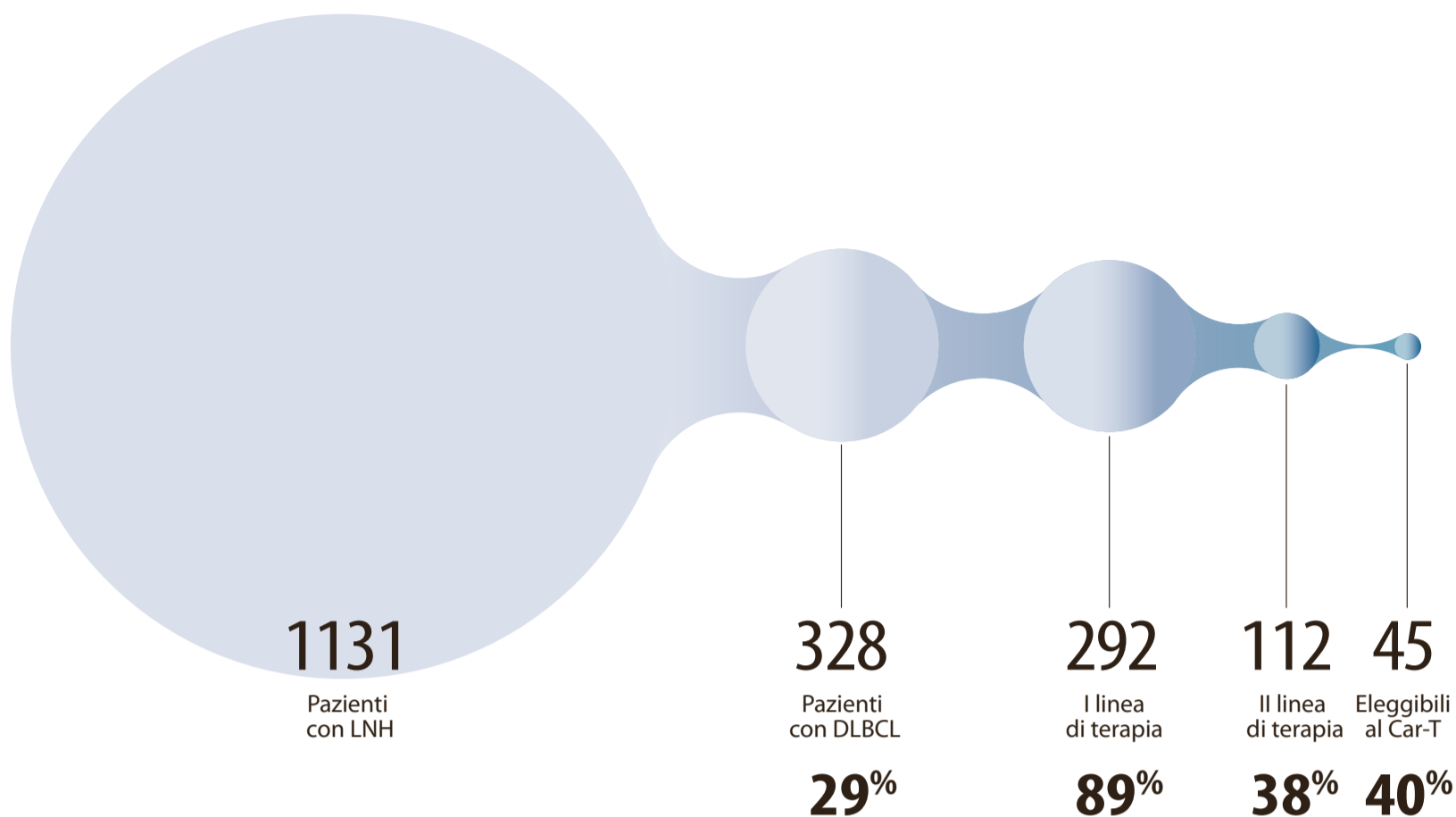
Per definizione un pjs punta a una partecipazione diffusa dei centri clinici, possibilmente con pochi o nulli criteri di inclusione e di esclusione allo scopo di includere la variabilità della pratica clinica, troppo spesso rimossa nella sperimentazione da criteri di selezione molto stringenti che rendono poi poco generalizzabili i risultati della sperimentazione stessa.

Infine, un pjs sarebbe molto più facile da realizzare in un contesto di pratica clinica digitalizzata dove i dati raccolti nelle cartelle cliniche possano essere facilmente condivisi con la piattaforma di gestione dello studio e dove il ricorso agli strumenti digitali anche propri del paziente potrebbe notevolmente facilitare la raccolta di dati diretti (i cosiddetti patient-reported outcome) che oltre ad aumentare la credibilità del dato riducono il carico di lavoro per i centri clinici.

Un aiuto alle attività regolatorie

Per un Paese come l'Italia, con un Servizio sanitario nazionale pubblico e una Agenzia che regola la rimborsabilità dei nuovi farmaci, avere in piedi un contesto di pjs per le maggiori patologie consentirebbe di applicare delle strategie di rimborsabilità condizionate alla produzione delle conoscenze, che spesso mancano a valle degli studi registrativi. Questo renderebbe anche possibile verificare nel corso del tempo le valutazioni hta inizialmente prodotte contestualmente alla registrazione dei farmaci, nell'ambito di quanto previsto dal Regolamento europeo di hta il 21 dicembre 2022. ▣

1. Del Paggio JC, et al. JAMA Oncol 2021; 7:728-34.
2. Rossi A, et al. Eur J Cancer 2023;189:112920.
3. Agenas. Rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia 2023. Pubblicato il 4 agosto 2023.
4. Leary A, et al. Lancet 2024;403:406-8.
5. Perrone F, et al. BMJ Open 2021;11:e052871.
6. Concato J, Corrigan-Curay J. N Engl J Med 2022;386:1680-2.



dossier registrativi che presentano terapie avanzate nella sezione metodologica che analizza il numero dei pazienti bersaglio indicano “panel di esperti” come fonte di dati.

Oggi abbiamo a disposizione banche dati sanitarie che ci permettono di avere contezza delle popolazioni in cura e di stimare, attraverso algoritmi basati su diagnosi, esenzioni, rimborsi e ricoveri, in modo più preciso e obiettivo chi, come e dove si trovano proprio quei pazienti a cui idealmente la nuova terapia è indirizzata. Si tratta di utilizzare metodiche di record linkage che mettano insieme diverse banche dati e possano tener conto dell'intero percorso di cura del paziente, incluse le percentuali di fallimento legate alla non efficacia delle prime e seconde linee di trattamento, nonché le caratteristiche della popolazione in termini di età, sesso, comorbilità e mortalità.

Il risultato finale consiste in una mappa che suddivide la popolazione in base alla prospettiva di cura offerta dalle nuove soluzioni terapeutiche. Questo processo può essere costantemente verificato e aggiornato nel tempo man mano che la nuova terapia diventa disponibile, consentendo la correzione e la validazione delle stime.

I dati ottenuti da questo processo permettono di effettuare una proiezione concreta dei pazienti che beneficeranno delle nuove terapie – e quindi di programmare e verificare nel tempo come il valore stimato corrisponda effettivamente al “peso” della popolazione target (pochi, tanti, quali?).

Un'applicazione pratica

Per raccontare in modo non solo teorico quanto detto sopra presentiamo brevemente quanto abbiamo fatto nel caso delle nuove terapie Car-T ancor prima che venissero messe a disposizione. Anche in questo caso l'alto costo, l'incertezza rispetto all'efficacia e sicurezza della nuova terapia e la necessità di programmare

attentamente dove e come rendere accessibile l'intervento imponevano una definizione precisa della popolazione target.

Il nostro studio¹ si è proposto di sviluppare una strategia, a partire dai dati estratti dai database amministrativi della Regione Lazio, in grado di identificare la popolazione target idonea per il trattamento con terapie Car-T, e che fosse al contempo riproducibile e capace di adattarsi anche alle possibili indicazioni future. In particolare, ci siamo concentrati sull'individuazione dei pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) che presentavano una malattia refrattaria o recidivante dopo 2 o più linee di terapia sistemica.

Abbiamo inizialmente identificato tutti i soggetti residenti nella Regione Lazio, con più di 20 anni e con una diagnosi incidente di linfoma non Hodgkin fra il 2010 e il 2015. Tra questi, utilizzando i dati di anatomia patologica, è stata selezionata la sottopopolazione con linfoma diffuso a grandi cellule B (29 per cento) ed è stata seguita per tre anni al fine di rintracciare tutte le ospedalizzazioni e i trattamenti chemioterapici avvenuti durante questo periodo.

In base alle informazioni estratte, è stato possibile tracciare, come primo step, gli individui che presentavano una prima linea di terapia (89 per cento). Successivamente, quelli che, al termine del primo ciclo, si sottoponevano a una nuova chemioterapia e/o a un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche e che quindi costituivano così la porzione di pazienti trattati in seconda linea (38 per cento). Infine, abbiamo considerato candidabili alla terapia Car-T tutti quei pazienti che conclusa la seconda linea di trattamento presentavano un ricovero per linfoma non Hodgkin o ricevevano ulteriori trattamenti chemioterapici (40 per cento). Le percentuali così ottenute sono state applicate alla stima di incidenza annuale regionale di linfoma diffuso a grandi cellule B (328 casi), ottenendo un numero stimato di potenziali pazienti eleggibili alla terapia Car-T pari a 45, con una variabilità tra i 40 e i 50 casi annui.

Car-T e la popolazione target.

Utilizzando le percentuali derivate dallo studio di coorte condotto nel Lazio su 1131 casi incidenti annuali di linfoma non Hodgkin (LNH), sono stati stimati 328 pazienti (29 per cento) adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. Tra questi, 292 pazienti si sottoponevano alla prima linea di terapia e 112 alla seconda linea. Dei pazienti trattati in seconda linea, 45 casi (40 per cento) presentavano una recidiva ed erano quindi trattabili con terapie Car-T. •

Questa prima fase dello studio ha dato una risposta alla domanda sulla dimensione attesa della popolazione target.

Nella seconda parte dello studio, abbiamo indagato le caratteristiche di questi pazienti analizzando la mortalità a tre anni, i tempi mediani tra le diverse linee di trattamento, l'ospedale di presa in carico e la storia clinica dei pazienti, mettendo in evidenza le differenze rispetto alla popolazione arruolata dagli studi clinici randomizzati che avevano portato all'approvazione della terapia.

Tale studio ha permesso di delineare alcuni aspetti peculiari del percorso clinico dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, fornendo elementi utili sia per la programmazione sanitaria sia per comprendere le potenziali criticità della terapia nella pratica clinica.

In conclusione si tratta di adottare una visione differente dei real world data, in cui lo studio dei dati sanitari possa offrire un'applicazione pratica per la programmazione e il governo concreto delle nuove terapie innovative. ▣

1. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F, et al. Real world data to identify target population for new Car-T therapies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:78-85.