

Il punto di equilibrio

Viene prima il farmaco o il percorso di cura?

Bisogni
dei pazienti

Intraprendere la strada dell'innovazione significa cercare nuove soluzioni terapeutiche

e allo stesso tempo innovare il percorso che valorizzi l'innovazione quale strumento

di cura, integrando la ricerca nella pratica clinica per rispondere ai bisogni dei pazienti.

Partiamo da quello che è l'obiettivo finale di un intervento sanitario: i benefici per il paziente.

I benefici dipendono sia dalla disponibilità di una terapia di provata efficacia e sicurezza sia dalla capacità del sistema di prendersi cura del paziente e impostare un percorso, più o meno lungo a seconda della difficoltà della diagnosi, della prognosi della malattia e dell'efficacia degli interventi terapeutici.

La strada maestra per migliorare la nostra capacità di produrre benefici per i pazienti è la sperimentazione clinica, nel cui contesto la ponderazione tra ricerca concentrata sul paziente e sul percorso di cura (il processo) e ricerca concentrata sui farmaci (il prodotto) rappresenta un punto critico sul quale riflettere. Al momento, e sempre di più negli ultimi anni, assistiamo a una riduzione della ricerca dedicata ai percorsi di cura (molto difficile e di prevalente interesse della sanità pubblica) e all'incremento (buona notizia!) della ricerca dedicata allo sviluppo di nuovi farmaci.

L'oncologia ha bisogno di nuovi farmaci

Senza alcun dubbio, in oncologia, i farmaci rappresentano elementi importanti del processo di cura in cui, a seconda del loro valore terapeutico, giocano un ruolo che può essere a volte cruciale. L'interesse a monte della sperimentazione a fini regolativi è valorizzare un processo di ricerca di laboratorio, volto a produrre una nuova molecola con un meccanismo d'azione innovativo che massimizzi l'efficacia terapeutica e minimizzi gli effetti collaterali. Per ottenere questo, è comprensibile che prevalgano strategie di disegno degli studi e interpretazione dei risultati focalizzati sul prodotto^{1,2}.

Alcune di queste strategie comportano delle debolezze strutturali delle evidenze che distorcono o rendono complessa la valutazione del valore dei nuovi prodotti. A titolo di esempio vanno citati i disegni di studio a braccio sin-



Francesco Perrone

Presidente
Associazione
italiana
oncologia medica

golo che non danno indicazioni comparative; oppure, negli studi comparativi, la inadeguatezza dei bracci di controllo, la mancanza di valutazioni sulle sequenze terapeutiche il cui effetto – potenzialmente riduttivo dell'efficacia dei singoli farmaci – viene eliminato grazie all'uso di endpoint surrogati strumentali (di discutibile valore clinico) che limitano la valutazione di efficacia al segmento terapeutico cui è interessato il promotore industriale ai fini della commercializzazione del farmaco.

Ma i nuovi farmaci sono solo un pezzo della cura

Proprio le debolezze intrinseche della ricerca promossa a fini regolativi rappresentano (o dovrebbero rappresentare) l'obiettivo primario della ricerca dedicata ai percorsi di cura. Ed è del tutto chiaro che questo tipo di ricerca dovrebbe rappresentare un interesse primario degli organismi che regolano la sanità, non ultimo per il fatto che si tratta di una ricerca in grado sia di ottimizzare l'efficacia dei trattamenti in termini di benefici per i pazienti, ma anche di tenere sotto controllo l'investimento economico che è richiesto al servizio sanitario per garantire le migliori cure. Una tipologia di ricerca, quindi, che i servizi sanitari dovrebbero essere in grado di sostenere in maniera indipendente dagli investimenti industriali.

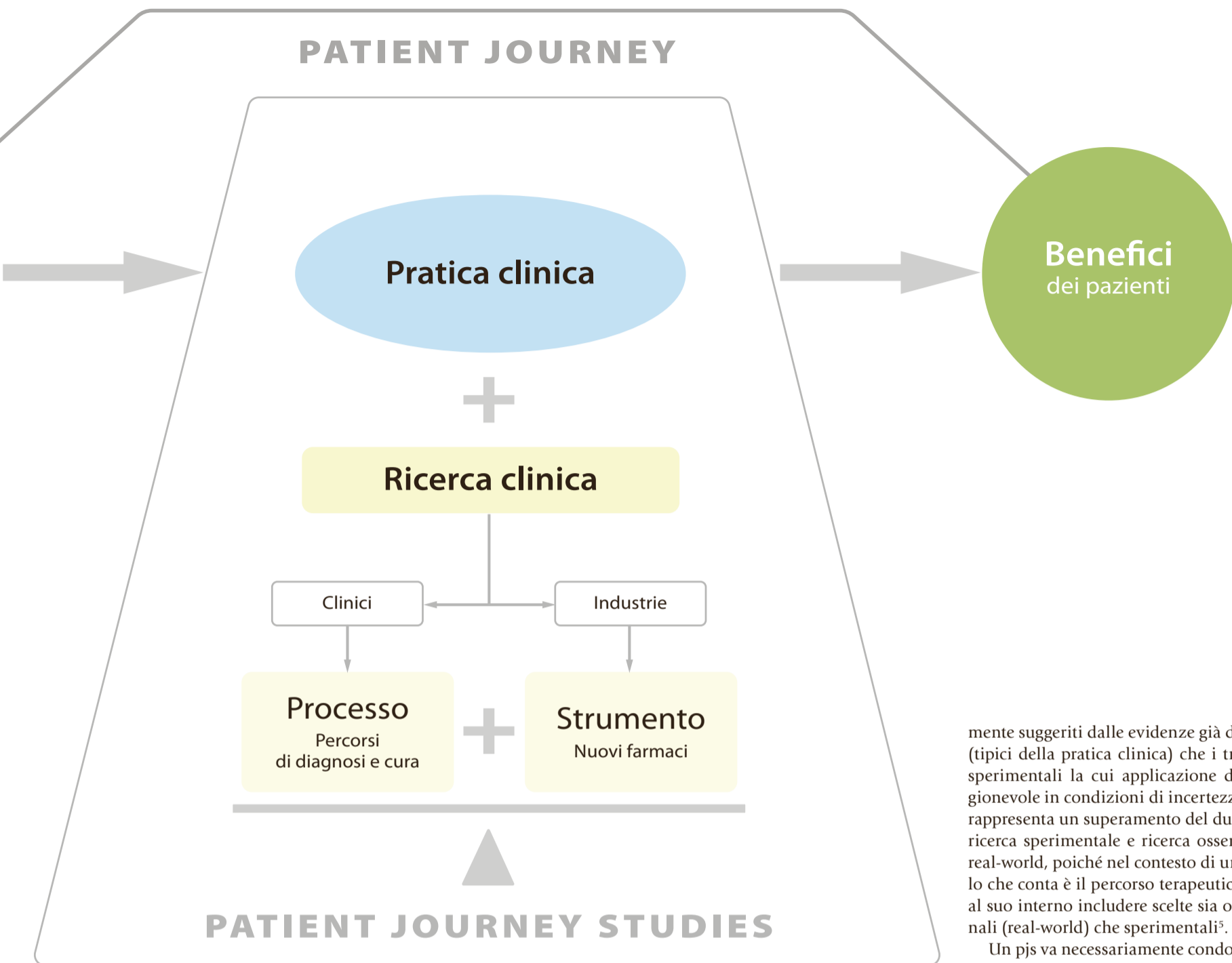
Per fare ricerca sui percorsi di cura e per farla bene servono infrastrutture che ad oggi dovrebbero primariamente essere basate su un uso massiccio delle potenzialità digitali.

Tuttavia, a causa di numerose ragioni, la ricerca indipendente è in un preoccupante calo, un po' ovunque e sicuramente (per quanto ci riguarda più da vicino) in Italia. In oncologia, dove fortunatamente assistiamo a una accelerazione di produzione di innovazione terapeutica da parte delle aziende del farmaco, i motivi per la diminuzione della ricerca indipendente sono

molteplici. Tra i più importanti, a mio modo di vedere, la carenza relativa di infrastrutture, personale e tempo, oltre alla mancanza di finanziamento pubblico. Per fare ricerca sui percorsi di cura e per farla bene servono infrastrutture che oggi dovrebbero primariamente essere basate su un uso massiccio delle potenzialità digitali, ma il nostro servizio sanitario è ancora lontano dal raggiungimento degli standard necessari. Servono, inoltre, figure professionali di supporto alla ricerca, quali i data manager e i clinical research coordinator, alle quali non siamo riusciti a riconoscere ruoli precisi nell'ambito delle professioni sanitarie; nonostante se ne parli da decenni e nonostante proprio le strutture pubbliche del servizio sanitario pubblico contribuiscano a farne crescere la professionalità e la competenza che il più delle volte viene poi spesa nell'ambito delle aziende private. E serve personale sanitario (medici e infermieri) che sia in grado e abbia tempo e voglia da dedicare alla ricerca indipendente, in competizione per certi versi con l'impegno già molto oneroso che deriva dal rendere possibile la ricerca promossa dall'industria. Servono, infine, finanziamenti che al contrario, purtroppo, latitano.

Se tutto funzionasse

Se la ricerca sui farmaci e quella sui percorsi di cura, entrambe utili e necessarie, fossero in equilibrio, il sistema della sperimentazione clinica sarebbe perfetto e pienamente valorizzato. Ma raggiungere l'equilibrio tra le due forme di ricerca sembra al momento un'utopia. Attualmente, il sistema italiano mostra un forte sbilanciamento: la ricerca indipendente (promossa dall'accademia e non dall'industria del farmaco) è in declino, con una prevalenza di studi finanziati dall'industria a fini regolativi e all'immissione in commercio, dal momento che un farmaco è allo stesso tempo uno strumento di salute e un bene di mercato che genera profitto³. Ne consegue che abbiamo più informazioni e dati sui farmaci come prodotti e meno sui percorsi di cura all'interno dei quali quei prodotti si vanno



mente suggeriti dalle evidenze già disponibili (tipici della pratica clinica) che i trattamenti sperimentali la cui applicazione diventa ragionevole in condizioni di incertezza. Questo rappresenta un superamento del dualismo tra ricerca sperimentale e ricerca osservazionale real-world, poiché nel contesto di un pjs quello che conta è il percorso terapeutico che può al suo interno includere scelte sia osservazionali (real-world) che sperimentali⁵.

Un pjs va necessariamente condotto in maniera prospettica e questo garantisce da una parte la qualità della componente osservazionale (libera dai bias degli studi retrospettivi)

a inserire. Questo rende di fatto difficile valutare l'impatto di ogni singola innovazione in termini di valore relativo e di modifica (si spera in meglio) del contesto di cura. Rende difficile, in altri termini, le valutazioni che rientrano nel cosiddetto health technology assessment (hta) che sono di primaria importanza per i servizi sanitari che devono in qualche misura garantire ai cittadini le migliori opzioni terapeutiche.

Il rischio è che – in mancanza di un giusto equilibrio tra ricerca sui farmaci e ricerca sui percorsi – si raggiunga un punto critico in cui un nuovo farmaco, anche se potenzialmente migliore o meno tossico delle terapie in uso, prima di essere accessibile per il paziente dovrà superare diversi ostacoli legati non solo alle sue qualità farmacologiche ma anche a valutazioni che attengono alla sostenibilità finanziaria e alla pressione rappresentata dalla costante necessità di contenimento della spesa pubblica del Servizio sanitario nazionale.

E allora, cosa fare?

Riflettere sul posizionamento della ricerca indipendente può aiutare a definire le strategie ottimali per la sua pianificazione e realizzazione. Una strada possibile sta nel concentrare la ricerca indipendente sui percorsi terapeutici integrando studi osservazionali prospettici e studi sperimentali nel contesto della pratica clinica⁴. In oncologia, nella mag-

gior parte dei tumori, il percorso terapeutico dei pazienti è costruito da successivi snodi decisionali; esistono snodi in cui le evidenze disponibili spingono fortemente il clinico e paziente verso scelte terapeutiche specifiche; ma esistono, altresì, snodi nei quali i vuoti di conoscenza, lasciati fino a quel punto irrisolti dalle sperimentazioni cliniche precedenti, producono una notevole incertezza terapeutica che giustifica il ricorso a studi di confronto tra le alternative esistenti o a studi su nuovi trattamenti sperimentali, rappresentati da nuovi farmaci o da usi innovativi di farmaci già esistenti. L'insieme e la sequenza degli snodi decisionali, risolvibili mediante una scelta o il ricorso a opzioni sperimentali, disegnano il percorso terapeutico dei pazienti (patient-journey). Se un sistema di ricerca di questo tipo è pianificato e formalizzato in un protocollo di studio siamo di fronte a un patient-journey study (pjs), vale a dire a un contesto di ricerca clinica centrato sui percorsi terapeutici invece che sui singoli farmaci e calato nel contesto della pratica clinica⁴.

Il patient-journey study in pratica

Alcune premesse concettuali si traducono in caratteristiche operative che un pjs dovrebbe avere.

Prima di tutto, il modello prevede di considerare "in studio" sia i trattamenti chiara-

Nulla esclude che vi possa essere un cointeresse e un supporto delle aziende farmaceutiche che nel patient-journey study potrebbero vedere un sistema di efficientamento e di incremento del valore della ricerca a fini regolatori.

e dall'altra una chiara stima della generalizzabilità delle risposte che verranno dalle parti sperimentali, essendo note le caratteristiche della popolazione di pazienti da cui sono tratti i soggetti che contribuiscono al quesito sperimentale.

Particolare attenzione va posta alla identificazione della incertezza (che spesso tende a nascondersi nelle pieghe della pratica clinica abitudinaria) prevedendo a monte, nel protocollo, quali sono le condizioni in cui una procedura di randomizzazione può essere la miglior soluzione (sia da un punto di vista etico che operativo) alla risoluzione dell'incertezza nel singolo caso; e ponendo le basi per fornire una risposta scientifica ad un quesito fino a quel punto non chiaramente risolto.

Il protocollo deve necessariamente avere carattere adattativo ed essere strutturato per aggiornarsi sulla base delle modifiche del contesto terapeutico (per esempio, l'arrivo nella pratica clinica di nuove opzioni terapeutiche) o della produzione di nuove evidenze esterne ma anche interne allo stesso pjs. Oltre che essere adattativo, il disegno di un pjs deve →