



LA REAL WORLD EVIDENCE di Andrea Tomasini – Paziente Esperto EUPATI

Numerose le definizioni proposte in letteratura: in estrema sintesi, per **Real world evidence** s'intende l'utilizzo di dati di provenienza da fonti differenti dai *Randomised Controlled Trials*.

In una review ben fatta di qualche anno fa si faceva riferimento a dati derivanti da registri elettronici, database di malattia, *device* elettronici personali e applicazioni – dati raccolti da usare in maniera complementare insieme a quelli generati dai **RCT = Randomised Controlled Trials** per riuscire a generalizzare i risultati rispetto a popolazioni di pazienti più ampie nei concreti contesti d'uso del farmaco.

La *Real world evidence* serve a integrare “i ben noti limiti” delle sperimentazioni cliniche randomizzate che per ragioni di metodo si conducono in un contesto protetto e ben definito rispetto alla varietà delle condizioni in cui il farmaco - o comunque il dispositivo - si trova a dover essere utilizzato: es. popolazione con comorbidità, differente adesione incompleta o faticosa alla terapia, follow-up a più lungo termine, difficoltà di reclutamento di adeguata popolazione per lo studio clinico randomizzato perché si tratta di malattia rara, impatto della modalità di erogazione di cure (servizio sanitario nazionale, organizzazione).

È importante sottolineare che si tratta di “integrare” e non utilizzare concettualmente in contrasto la *Real world evidence* rispetto agli studi clinici controllati.

L’approccio “real world” mira a colmare il divario esistente tra le informazioni prodotte dalle varie e differenti attività di ricerca e quelle evidenze significative utili e nei processi decisionali, sia nel contesto più schiettamente clinico sia in quello di politica sanitaria, con riferimento diretto alla allocazione delle risorse.

La *Real World Evidence* costituisce la possibilità di utilizzare dati e informazioni derivati da altre fonti, quali cartelle cliniche elettroniche, registri di malattie o prodotti e studi osservazionali.

Volendo sintetizzare il vantaggio atteso dell’utilizzo di questi dati, si può immaginare di giungere ad approvazione “accelerata” di nuovi farmaci e/o dispositivi medici e anche al possibile monitoraggio in tempo reale della reale efficacia nella pratica clinica di questi interventi sanitari, riuscendo a colmare il divario di evidenze necessario ai fini di una migliore salute pubblica, magari anche correggendo in tempo reale eventuali problemi che dovessero emergere dall’uso su ampia popolazione di questi dispositivi.

Tre considerazioni fondamentali:

- Real world non può e non deve essere inteso come abdicare al metodo scientifico e alla qualità (correttezza e completezza) dei dati estratti dalle diverse fonti (cfr European Data Spaces e l’Agenzia Nazionale per la Sanità Digitale, presso l’Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS).
- L’ampiezza del concetto “real world” include i diversi stakeholder coinvolti nell’atto di cura – quindi anche i pazienti e le organizzazioni che si fanno carico della rappresentazione dei loro bisogni. In questo ambito i cosiddetti bisogni non soddisfatti percepiti dall’utilizzatore finale, la loro definizione a partire da contesti di pratica giocano un ruolo importante nel porre in agenda di ricerca questioni “reali”
- Il progressivo espandersi della questione salute e sostenibilità suggerisce ai diversi attori di prendere in considerazione la questione “*real world evidence*” per aderire al meglio alla dinamica della domanda e offerta di salute agevolando la diffusione dell’innovazione e quindi l’accesso alle cure. Non casualmente FDA –

food and drug administration ha emanato linee guida sulla *real world evidence* ed EMA ha uno specifico programma. Il recente intervento dell'agenzia regolatoria americana che richiede di aumentare il numero di partecipanti provenienti da popolazioni sottorappresentate nelle sperimentazioni cliniche apre una porta concettuale importante alle tematiche *real world* (forse anche sulla base dell'emergenza covid) - es. anziani, donne gravide, persone con disabilità – al fine di reclutare finalmente una popolazione di partecipanti agli studi che possa riflettere la popolazione che potrebbe avvantaggiarsi dai risultati di queste sperimentazioni.

Quali sono le fonti e gli studi da cui far derivare le RWE?

Nel corso degli ultimi anni la quantità di *real world data* è aumentata considerevolmente, grazie alle accresciute capacità di raccolta, stoccaggio, comunicazione scambio di dati – che sono più facilmente accessibili e capaci di delineare un panorama dettagliato dello stato di salute dei pazienti per lunghi periodi di follow-up.

Mi riferisco qui all'uso secondario di dati già raccolti per diverse finalità come, ad esempio, gli archivi sanitari elettronici dei medici di base e dei pediatri, le ospedalizzazioni, i registri terapeutici, le cartelle cliniche informatizzate, registri di patologia e anche, ovviamente i registri di sorveglianza post-marketing dei farmaci.

Il fatto che si tratti di dati in formato elettronico consente anche un'analisi mediante intelligenza artificiale, come ad esempio, machine learning che potrebbe generare algoritmi predittivi. L'ampio utilizzo di Internet, Social media, dispositivi indossabili, App per smartphone, servizi di e-health oltre a garantire una grande messe di dati rende davvero innumerevoli le possibilità/potenzialità del loro utilizzo.

Mentre è intuitivo l'utilizzo di *Real world data* in fase *post-marketing*, meno noto, forse è il fatto che questi dati possano svolgere un ruolo strategico anche nella fase di sviluppo *pre-marketing* del farmaco, in modo particolare nell'ambito farmaci orfani e nei processi di approvazione accelerata del farmaco che poggia su una produzione di evidenze non completa e che per la definizione del profilo rischio beneficio necessitano della produzione di evidenze basate dall'impiego del farmaco nel contesto del mondo reale. Questi dati, inoltre, consentono di approfondire meglio l'epidemiologia delle malattie, conoscere il fardello di malattia (*burden of disease*), come già detto per individuare i bisogni clinici insoddisfatti dalle terapie correnti e per conoscere l'impiego di questi farmaci in popolazioni speciali.

L'evidenza prodotta serve all'autorità regolatoria, perché fa chiarezza su efficacia e tollerabilità nel mondo reale; a chi sovrintende la rimborsabilità del dispositivo, dando una dimensione reale del costo; al medico, che così definisce e scambia meglio le conoscenze sul piano pratico; al paziente, che può conoscere qual è il miglior trattamento per lui.

Dati di *real world* possono esser estratti da studi osservazionali e studi di coorte. Un'importante metodologia di ricerca va sotto il nome di studio clinico pragmatico.

Mentre il RCT risponde a domande circa l'efficacia di un intervento in condizioni cliniche pre-specificate, lo studio di RWE si concentra sull'*effectiveness* – la valutazione di efficacia nelle reali condizioni di utilizzo.

Queste le principali differenze tra i disegni tra le due tipologie di studi:

RCT - Studi clinici randomizzati Evidence	RWE - Real World
Dimensioni della popolazione non amplissima ampia	popolazione decisamente
Campione selezionato	Campione non selezionato
Condizioni controllate	Comorbidità e polipatologie
Monitoraggio discontinua	Adesione potenzialmente
Siti di sperimentazione selezionati	Centri clinici che aderiscono

In sintesi:

I vantaggi degli studi di RWE – complementari ai RCT- sono la grande quantità di dati disponibili rapidamente per esser analizzati, e dotati per modalità di raccolta di numerose opportune e utili varietà di natura rappresentative della comunità di utilizzatori del dispositivo/farmaco.

Tutto ciò si traduce in vantaggio aggiuntivo purché si proteggano i dati dei pazienti, si raccolga accuratamente il dato e si mantenga rigore metodologico nella sua analisi.

Per approfondimenti ulteriori

Max Kozlov, FDA to require diversity plan for clinical trials, <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00469-4>

Liu, F., Demosthenes, P. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Med Res Methodol* 22, 287 (2022).

Matuleviciene V, Attvall S, Ekelund M, Clements M, Dahlqvist S, Fahlén M, et al. A retrospective study in 5,989 patients with type 1 diabetes in 10 outpatient diabetes clinics in Sweden of the frequency of measuring HbA1c in clinical practice. *J Diabetes Metab.* 2014;5:5.