Relazione finale di attività relativa al Progetto dal titolo "*Real World Evidence quale strumento per la Governance dell'innovazione in ambito oncologico ed oncoematologico: potenzialità ed impatto di un laboratorio sperimentale di farmaco utilizzazione istituito presso la S.C. Farmacia Ospedaliera dell' A.O. Ordine Mauriziano di Torino*"

RAZIONALE SCIENTIFICO

Premesso che negli ultimi anni, grazie anche agli sforzi della comunità scientifica, si assiste ad un miglioramento dell'aderenza dei prescrittori alle Linee Guida, la complessità dei regimi terapeutici, l'eterogeneità demografica e clinica dei pazienti in trattamento, il protrarsi nel tempo di molte terapie e in qualche caso la incompleta aderenza da parte dei pazienti alle raccomandazioni dei medici, possono generare uno *scostamento tra le evidenze generate nell'ambiente controllato, tipico degli RCT (efficacy), e il loro effettivo impatto nel cosiddetto mondo reale (effectiveness).*

In questo contesto, i Real World Data (RWD) e le evidenze che possono scaturire da una loro analisi sistematica, la Real World Evidence (RWE), rappresentano efficaci strumenti a supporto delle politiche decisionali finalizzate alla verifica dell'impatto delle nuove tecnologie in real life e ad una lettura integrata del percorso del paziente.

La RWE deve essere considerata come un'opportunità per acquisire nuove informazioni sui farmaci, ad esempio per migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza ed efficacia e per acquisire informazioni aggiuntive sui sottogruppi di popolazione poco studiati nelle sperimentazioni cliniche.

Nell'era dei Big Data e della salute digitale, una delle sfide più ambiziose è gestire al meglio l'enorme mole di informazioni disponibili: valutarle, selezionarle, integrarle e condividere i risultati con tutti gli attori coinvolti.

La valutazione dei Real World Data non è certamente alternativa, bensì complementare alla valutazione degli interventi medici mediante RCT; è centrata sul cittadino (patient-centered) e riconosce come implicito riferimento la sostenibilità economica del sistema.

Pertanto, le evidenze generate dalla valutazione dei Real World Data si configurano come solidi strumenti da accostare a quelle derivanti dagli RCT e verosimilmente nei prossimi anni acquisteranno un'importanza crescente nella valutazione post-registrativa dei nuovi trattamenti.

Per tale motivo, è d'obbligo adoperarsi per minimizzare l'influenza di eventuali bias che potrebbero inficiarne la qualità.

Tra questi, la *scarsa aderenza alle terapie* da parte dei pazienti rappresenta una barriera per il raggiungimento del risultato clinico desiderato, con ripercussioni negative sull'effectiveness del farmaco e un inaccettabile dispendio di risorse.

Se nell'ambito delle terapie parenterali il problema della compliance è ovviamente di più semplice gestione, per quanto riguarda i trattamenti antitumorali somministrati per via orale i rischi correlati ad una possibile scarsa aderenza terapeutica sono certamente maggiori e richiedono, anche in virtù della crescente disponibilità di farmaci antineoplastici orali, di una riorganizzazione del setting assistenziale.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il Progetto si propone di attivare un Laboratorio sperimentale di farmacoutilizzazione in ambito oncologico ed oncoematologico.

Il suddetto Laboratorio, da considerarsi quale parte integrante dell'Area di Farmacia Clinica afferente alla S.C Farmacia Ospedaliera, si pone le seguenti finalità:

1. implementare l'**attività di counseling** all'atto della dispensazione di tutte le chemioterapie orali, che verrebbero centralizzate all'interno del Laboratorio stesso, al fine di evitare che gli eventuali fallimenti terapeutici derivino da una scarsa compliance, piuttosto che da una reale inefficacia del farmaco. L'attività di counseling, volta a favorire l'empowerment del paziente e la sua compliance ai programmi terapeutici, rappresenta altresì uno strumento per un monitoraggio puntuale delle unità posologiche realmente assunte dal paziente, del suo grado di consapevolezza, nonché strumento per l'individuazione di eventuali fattori che possano compromettere l'efficacia del farmaco, come ad esempio le interazioni con altri farmaci, fitoterapici, cibo e/o integratori.

   In accordo con le logiche lean dei processi sanitari, la centralizzazione della dispensazione di tutte le terapie antitumorali orali all'interno del Laboratorio potrà consentire la definizione di nuovi modelli organizzativi in grado di:

   - ridurre i ritardi e i tempi di attesa;

   - migliorare le condizioni di lavoro del personale sanitario;

   - aumentare la soddisfazione dei pazienti.

   Inoltre, attraverso il monitoraggio puntuale di tutte le terapie antitumorali orali sarà possibile minimizzare l'impiego improprio delle risorse disponibili.

2. definire, in un contesto multidisciplinare, una metodologia che consenta l'**analisi strutturata dei Real World Data locali** e implementare la stessa nell'ambito dell'attività di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, al fine di integrare i dati di efficacy (EBM-supported) con quelli di effectiveness (RWD-supported). L'elaborazione dei dati, che potrà avvalersi dello sviluppo di un Data-Base locale, non avrà finalità di ricerca clinica, ma sarà volta al miglioramento della gestione delle terapie oncologiche ed oncoematologiche all'interno dell'Azienda.

RISULTATI RAGGIUNTI

Gli obiettivi ad oggi raggiunti sono riportati nella Tabella riepilogativa sottostante.

Obiettivo	**Stato avanzamento lavori**
Implementazione l'**attività di counseling** all'atto della dispensazione di tutte le chemioterapie orali **(Ob. 1)**	1. Centralizzazione di tutte le chemioterapie orali, all'interno del Day Hospital oncologico, in un ambiente dedicato, l'"*Ambulatorio di dispensazione e counseling delle terapie farmacologiche orali*"; 2. Avvio dell'attività di counseling, volta a favorire l'empowerment del paziente e la sua compliance ai programmi terapeutici; 3. Monitoraggio sulle unità posologiche realmente assunte dai pazienti; 4. Individuazione di eventuali fattori che possano compromettere l'efficacia del farmaco, come ad esempio le interazioni con altri medicinali, attivi, fitoterapici, alimenti e/o integratori alimentari; 5. Attivazione della piattaforma informatizzata Navfarma® a supporto della Ricognizione e

	Riconciliazione terapeutica. 6. Attivazione dell'Ambulatorio multidisciplinare e interprofessionale delle terapie antitumorali orali nell'ambito delle patologie oncologiche riguardanti l'apparato gastroenterologico (Ambulatorio GELATO). 7. Stesura della procedura operativa aziendale per la definizione delle attività e relative responsabilità professionali legate all'Ambulatorio GELATO (di cui al punto 6). 8. Realizzazione di materiale educazionale personalizzato (MEP) per l'impiego di farmaci come strumento per migliorare l'empowerment del paziente oncologico ed oncoematologico.
Definizione, in un contesto multidisciplinare, di una metodologia che consenta l'**analisi strutturata dei Real World Data locali** e implementazione della stessa nell'ambito dell'attività di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, al fine di integrare i dati di efficacy (EBM-supported) con quelli di effectiveness (RWD-supported). **(Ob.2)**	1. Scelta delle molecole su cui "sperimentare" una metodologia di raccolta/analisi dati; 2. Elaborazione, per ciascuna molecola scelta, di un data-base per la raccolta dei dati, attraverso l'individuazione degli indicatori da misurare. *Le due fasi sono state tutte realizzate all'interno di gruppi multidisciplinari, con la collaborazione di oncologi, ematologi, ginecologi e di un esperto di statistica medica.* *3.* Analisi dei Real World Data (RWD) locali, relativi all'impiego degli Immunocheckpoint inhibitors (ICIs) nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

ESPORTABILITA' E RIPRODUCIBILITA' DEL PROGETTO: L'ESPERIENZA IN CARDIOLOGIA

Sia per quanto riguarda l'obiettivo 1 che l'obiettivo 2, al fine di esportare e riprodurre le metodologie applicate al contesto oncologico ed oncoematologico, il Progetto è stato implementato in ambito cardiologico.

In questo contesto, il Progetto si è svolto presso l'Ambulatorio multidisciplinare **AMACA** (modello **A**ssistenziale per la presa in carico dei pazienti con **MA**lattia **C**ardiovascolare), istituito come modello organizzativo innovativo per la governance del medicinale inclisiran (Determina AIFA n. 667/2022 nella GU n. 231 del 3/10/2022) e nel quale collaborano medico, farmacista ed infermiere.

I pazienti afferenti all'ambulatorio hanno malattia cardiovascolare ad altissimo rischio e colesterolo LDL > 70 mg/dl già in terapia con statine e/o altre terapie ipolipemizzanti, o in monoterapia. In particolare, sono trattati pazienti con sindrome coronarica cronica.

Nell'ambito del suddetto ambulatorio, al fine di perseguire l'**Obiettivo 1 del Progetto**, vengono effettuate le seguenti attività:

1. Arruolamento del paziente da parte del cardiologo sulla base dei criteri di eleggibilità al trattamento con il medicinale inclisiran;
2. Contatto del paziente, mediato dal farmacista clinico per la ricognizione e la riconciliazione (RRT) della terapia domiciliare e specialistica;
3. Telemonitoraggio mediato dal farmacista. In caso di rilevazione di effetti indesiderati e/o subaderenza del paziente a farmaci della terapia domiciliare, segnalazione al cardiologo mediante apposito referto;
4. Monitoraggio/Telemonitoraggio dell'aderenza terapeutica, da parte del farmacista prima di ogni somministrazione di inclisiran (somministrazione questionario di Morinsky).
5. Prima visita e visite successive (a tre e poi ogni sei mesi), da parte del cardiologo, dell'infermiere (presente nel caso sia necessaria la somministrazione) e del farmacista.

Visite straordinarie (per l'eventuale valutazione/gestione di eventi avversi e/o subaderenze), da parte del cardiologo e del farmacista.

Al fine di perseguire l'**Obiettivo 2 del Progetto**, è stato appositamente progettato un database allo scopo di raccogliere tutti i dati inerenti ai pazienti presi in carico presso l'Ambulatorio AMACA.
Una prima parte del database è utile per tenere memoria di tutti i pazienti, delle somministrazioni effettuate e degli appuntamenti per le somministrazioni future.
Un secondo database è stato creato per raccogliere sia le terapie ipolipemizzanti assunte al momento della somministrazione di inclisiran che quelle somministrate nel passato o eventuali intolleranze; in particolare:

- somministrazione in precedenza di anticorpi monoclonali (evolocumab o arilocumab);
- assunzione di statine;
- assuzione di ezetimibe;
- assunzione di acido bempedoico.

Inoltre, per ogni somministrazione vengono registrati i valori di: colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, creatinina, emoglobina, enzimi epatici. Tali valori vengono comunicati dal paziente al farmacista, quest'ultimo li condivide e discute con il cardiologo e li registra nel database al fine di tenere memoria di eventuali variazioni.
In ultimo, fondamentale è stata l'informatizzazione e la digitalizzazione di tutto il progetto dalla supply chain del farmaco, passando per la gestione dei pazienti (database precedentemente descritto) e la prescrizione nella Scheda Unica di Terapia al fine di efficientare il percorso e la sicurezza dei pazienti presi in carico. La scheda di prescrizione eseguita sul Day Service consente di scaricare contestualmente il medicinale somministrato in File F tipologia 10 per la rendicontazione e il rimborso regionale del costo del farmaco.
I pazienti presi in carico presso l'Ambulatorio multidisciplinare AMACA sono attualmente 60, di cui 52 in trattamento e 8 con trattamento sospeso per fallimento terapeutico o drop out o morte per cause non cardiovascolari. Il 69% sono uomini e il 32% sono donne. Media di età 66 anni, con il 27% di età inferiore o uguale a 60 anni e il 75% con età maggiore a 60 anni. Il 69% assume come terapia ipolipemizzante statina ed ezetimibe, il 14% solo ezetimibe, il 20% acido bempepedoico associato o in monoterapia e il 18% non assume terapia ipolipemizzante di associazione.

Titolare del Progetto di ricerca
Dr.ssa Tiziana Comandone

Responsabile Scientifico
Dr.ssa Annalisa Gasco