

La ricerca clinica nelle malattie rare: implicazioni metodologiche e ruolo della farmacovigilanza

M. Morina¹, J. Angelini¹, A. Chiarenz,² A. Coscarella,² M. Scatigna,²

*Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Milano, Italia¹
Divisione Farmacovigilanza, Sanofi Italia, Milano, Italia²*

In condizioni ottimali l'approvazione di nuovi farmaci avviene a seguito di grandi trial che consentono di ottenere dati di qualità ed una adeguata potenza statistica attraverso caratteristiche quali la randomizzazione, il disegno prospettico, la presenza di endpoint validati e rilevanti ed il controllo in doppio cieco. Nello studio di farmaci orfani spesso non è possibile realizzare studi di questo tipo a causa di numerose difficoltà^{1,2}. La popolazione risulta spesso fenotipicamente eterogenea, di ridotta numerosità a causa della bassa prevalenza della patologia e dispersa geograficamente. Anche da un punto di vista metodologico si rilevano difficoltà nella stima dell'effect-size atteso, nella carenza di endpoint validati e nel decorso variabile o poco noto della patologia. Il contesto in cui si realizzano gli studi è caratterizzato da pochi centri specializzati e da una carenza di precedenti studi sulla patologia con implicazioni metodologiche ed etiche. A proposito di quest'ultimo aspetto è necessario sottolineare che nell'ambito delle patologie rare appare spesso improponibile la randomizzazione e che la popolazione è spesso pediatrica. Questo scenario comporta necessariamente accorgimenti di tipo metodologico ed organizzativo. Da un punto di vista metodologico è necessario ottimizzare l'efficienza statistica riducendo il campione e massimizzando il numero di pazienti in trattamento attivo³. Questo può essere ottenuto selezionando una popolazione a rischio elevato, scegliendo opportuni endpoint ed utilizzando disegni di studio innovativi. Da un punto di vista organizzativo risultano fondamentali la creazione di reti a livello mondiale per l'integrazione dei dati raccolti, i metodi per agevolare la partecipazione del paziente alle visite e l'implementazione di strumenti digitali. Dopo l'autorizzazione, assume particolare importanza la fase post-marketing⁴. I dati raccolti dalla Farmacovigilanza durante gli studi clinici infatti sono spesso inadeguati per la rilevazione di reazioni avverse rare o molto rare a causa della scarsa dimensione del database e per la presenza di un "rumore di fondo" che può derivare, ad esempio, dalla sopravvivenza del paziente in una fase della patologia mai osservata prima^{5,6}. In questo contesto, anche un singolo case report ben documentato acquista particolare rilevanza e necessita di una adeguata indagine per valutare il nesso di causalità, la relazione temporale, l'eventuale risposta alla sospensione/riesposizione e gli elementi patologici sottostanti. Una raccolta nel tempo di singoli case report potrà essere studiata attraverso metodi Bayesiani. La creazione di reti internazionali che condividano, in forma anonima ma standardizzata, dati provenienti da diversi registri di patologia o di prodotto, quando possibile, costituisce una importante fonte di dati verificati. Un'ulteriore fonte di dati verificati da un operatore sanitario è costituita dai report sulle reazioni avverse derivanti dai programmi di supporto al paziente. Anche il digitale potrebbe portare ad un miglioramento nella rilevazione di segnali di farmacovigilanza attraverso applicazioni specificamente studiate rivolte al paziente o mediante la rilevazione di parametri a distanza tramite strumenti indossabili o impiantabili. Alcuni autori⁵ si spingono ad ipotizzare un ruolo del digitale attraverso l'analisi dei big data derivanti dall'analisi dei commenti dei pazienti su siti specializzati sulla patologia o sui social network anche se questo approccio presenta problemi di mancanza di specificità, difficoltà di verifica e possibili duplicazioni dei dati raccolti attraverso i canali della farmacovigilanza. Certamente al momento appaiono sempre più importanti un approccio integrato che coinvolga i pazienti, lo Sponsor, l'Accademia ed il Regolatorio, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, l'integrazione dei registri internazionali, la creazione di clinical trial network ed un nuovo approccio digitale.