

**Metodologie
degli studi Real-Life
dalla caverna alla realtà**

**Pianificazione
di uno studio
real-Life**

Gian Paolo Fadini

Univ. di Padova



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conflitti di interesse

Gian Paolo Fadini dichiara di aver ricevuto, negli ultimi 2 anni, finanziamenti, supporto o lecture fees da:

- Abbott
- AstraZeneca
- Boehringer
- Eli Lilly
- Genzyme
- MSD
- NovoNordisk
- Sanofi



"Try this—I just bought a hundred shares."

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

is this real life



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Elementi chiave

is this real life

- Disegno sperimentale
- Fonte dei dati
- Tipologia dei dati
- Qualità dei dati
- Modalità di raccolta dati
- Aspetti etici e normativi
- Generalizzabilità
- Statistical analysis plan
- Proprietà dei dati

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



SID



DARWIN-T2D



Dapagliflozin Real World evidence in Type 2 Diabetes

Clinical characteristics of type 2 diabetic patients at the time they start Dapagliflozin in the real world.

A retrospective multicenter descriptive study

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Disegno sperimentale



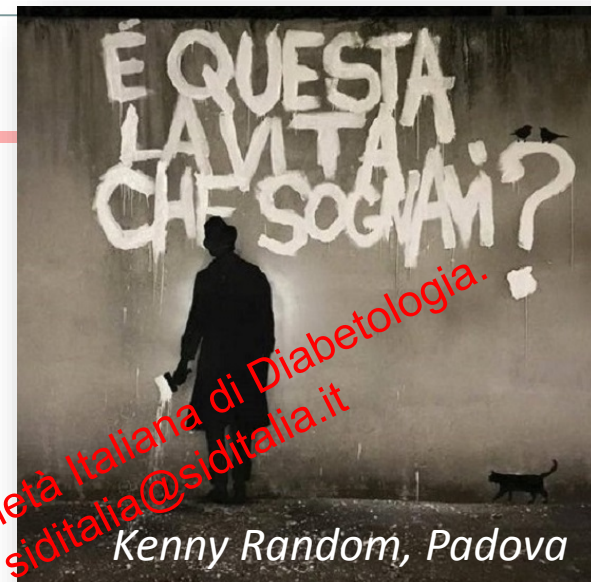
Osservazionale

- Retrospektivo
- Prospettico

- Controllato
- Non controllato

Interventistico

- Pragmatico
- Controllato
- Non controllato



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Studi osservazionali



Retrospettivi Si svolgono *interamente* nel passato
Richiedono relativamente poche risorse
Si possono condurre con dati anonimizzati
Non richiedono rapporto diretto con il paziente
Raccolta del consenso informato non obbligatoria

Prospettici Si svolgono nel futuro
Richiedono più risorse
È previsto rapporto diretto con il paziente
Raccolta del consenso informato obbligatoria

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Studi retrospettivi

«*Studies using routinely accumulated clinical data*»



Es. Cartelle cliniche

- Dati antropometrici,
- Esami bioumorali
- Complicanze
- Terapie
-

Es. Flussi amministrativi

- Prestazioni
- Farmaceutica
- Esenzioni
- Ricoveri
- Decessi
-



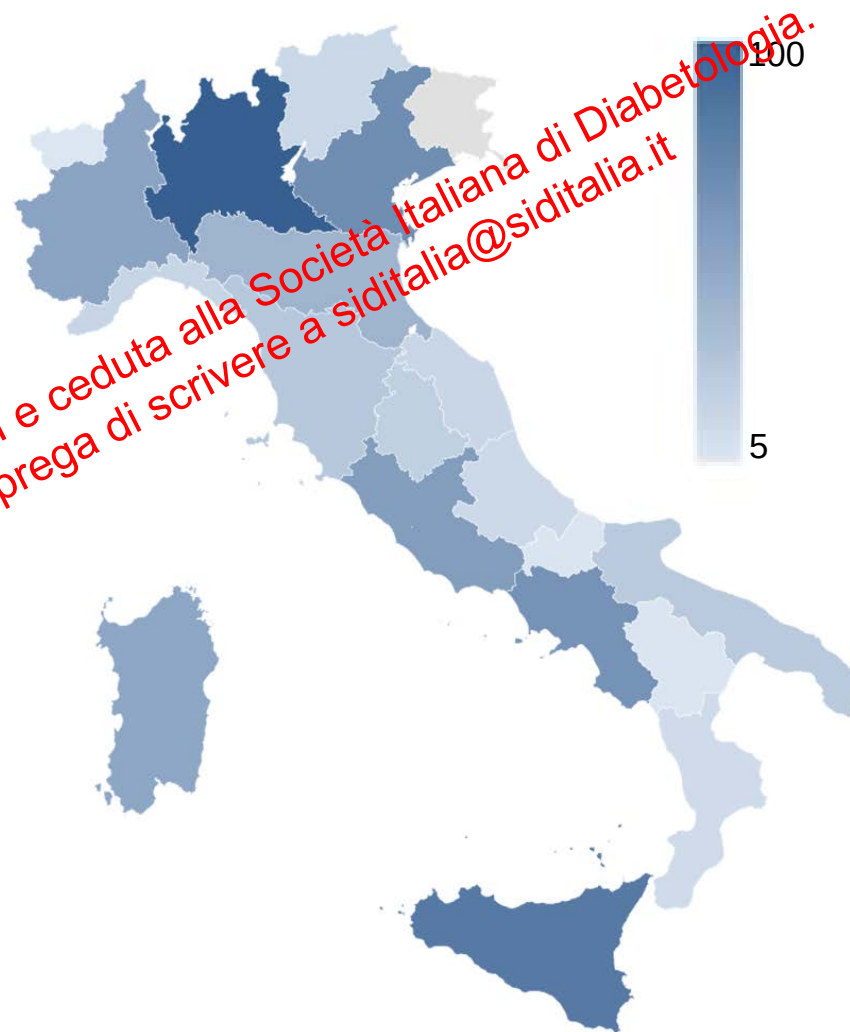
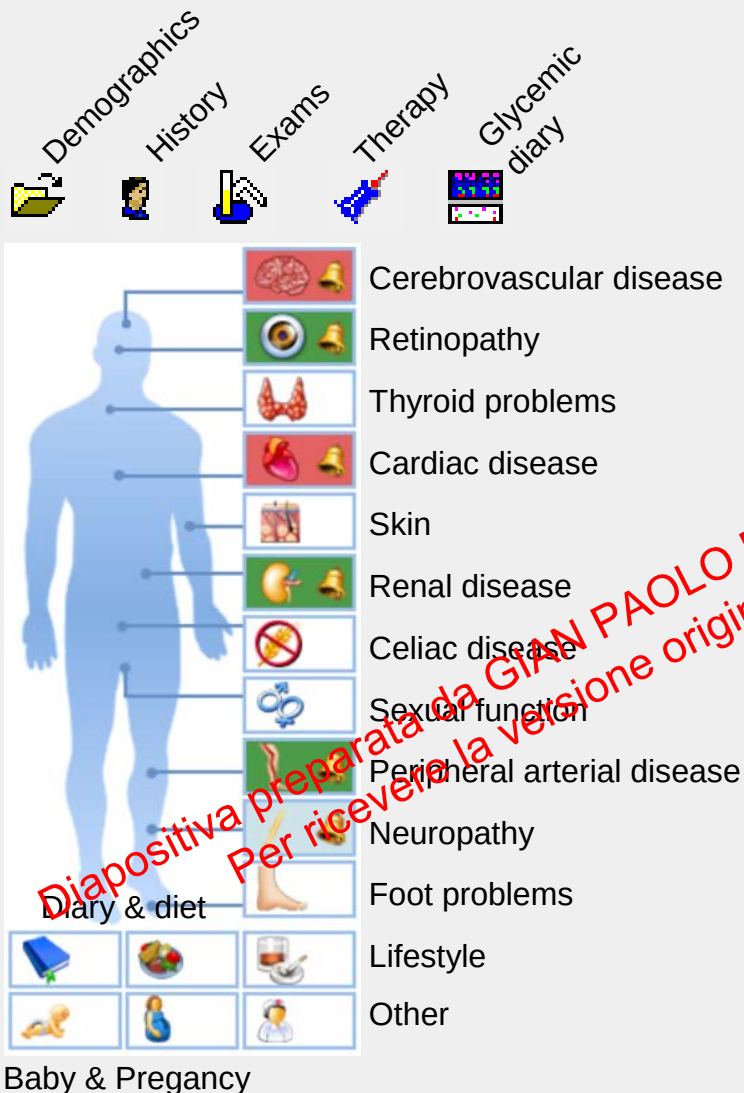
Es. Cartelle cliniche

- Eventi avversi
- Ipossiemie
- Compliance
- Soddisfazione
-



Deposito preparato da GIAN PAOLO FADINI e ceduto alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

MyStar Connect



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Studi retrospettivi

Lo studio si svolge interamente nel passato



**Evitare aspetti tipici dei
“seeding trials”**

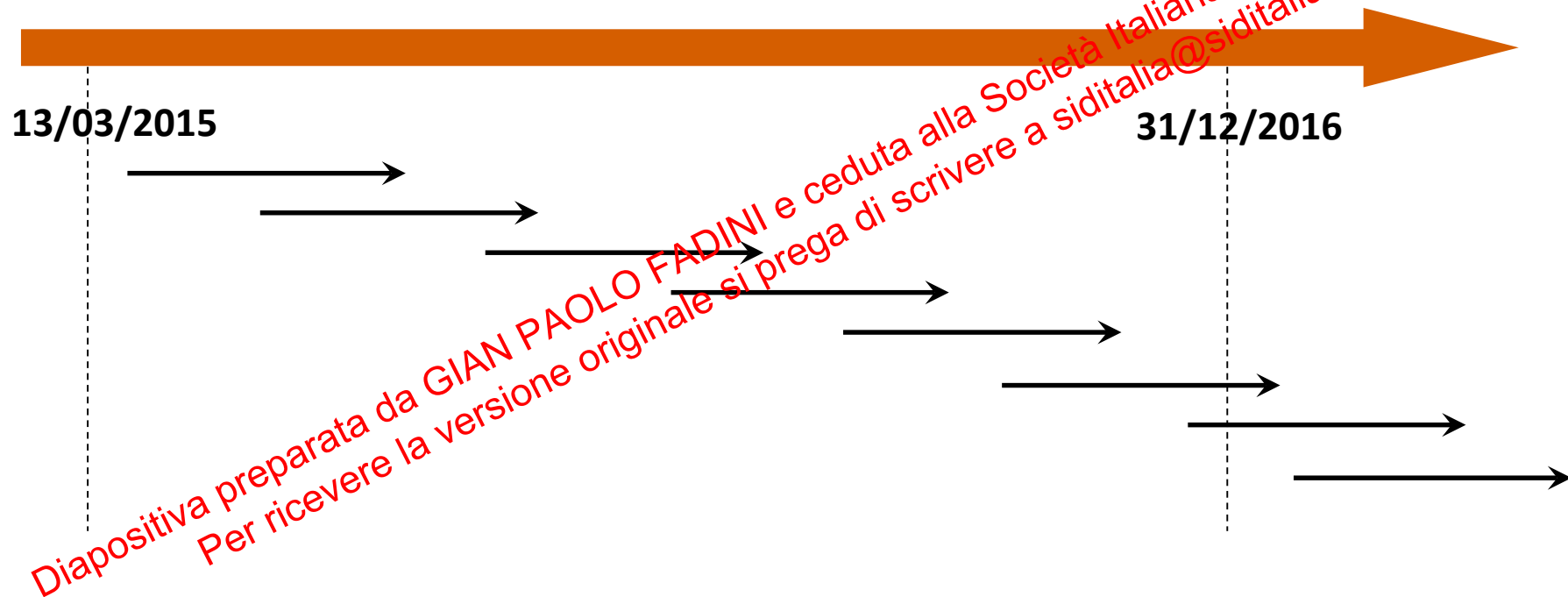
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

**Marketing
authorization approval
(IT)**

**End of retrospective
data collection**

13/03/2015

31/12/2016



Average follow-up = 6 months (range 3-12 months)

Studi retrospettivi

Fonte dei dati



Dati clinici



Dati amministrativi



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Fonte dei dati

Dati clinici

Parametri antropometrici
Esami bioumorali
Terapie
Comorbidità
Complicanze

... ..



Dati amministrativi

Prescrizioni
Ricoveri (SDO)
Farmaceutica
Decessi e cause
Costi

... ..

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

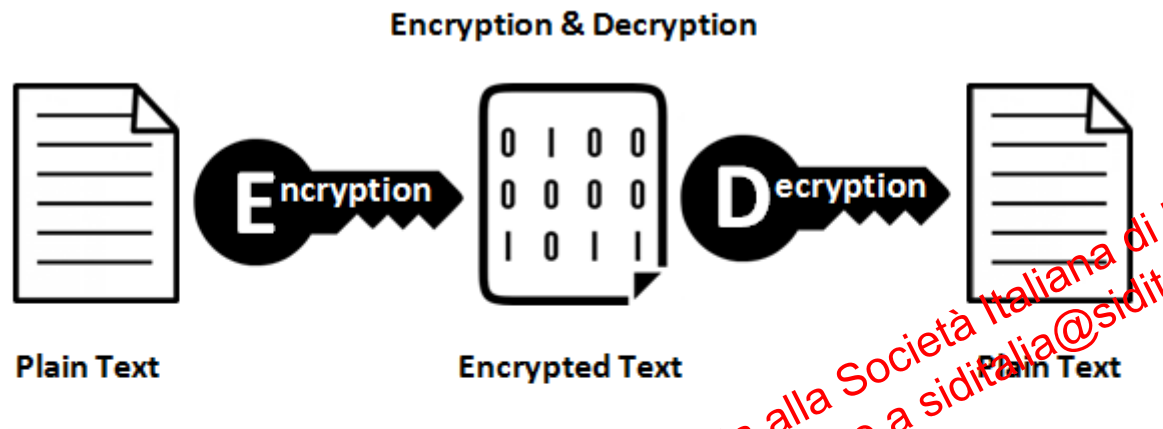
Tipologia dei dati

Dati amministrativi Un database elettronico
Più database elettronici

Dati clinici Un database elettronico
Più database elettronici
Dati elettronici e cartacei
Dati cartacei

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FRADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Link di database elettronici



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Codice fiscale → funzione di hashing → **CF hashed**

FDNGPL79B13L483V → Adler32 → **23bf0413**

Qualità dei dati



Quali sono i determinanti della qualità dei dati?

- Finalità della raccolta dati
 - Clinica
 - Ricerca
- Modalità della raccolta dati
 - Cartacea
 - Elettronica
 - Input diretto
 - Inserimento manuale
- Modalità di estrazione dati
 - Inserimento manuale
 - Estrazione automatica

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Qualità dei dati

Tipi di errore

- Errore strumentale
- Errore di misurazione (es. PAS 140 invece di 138 mmHg)
- Errore di reportistica (dato / unità di misura)
- Errore di codifica (es. campo errato)
- Mancata uniformità (es. unità di misura, campi...)
- Errore di estrazione (es. se manuale)
- Errore di identificazione (es. database linking)
- Errore di analisi (es. trasformazione unità di misura)
-



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Aspetti etici e normativi

Studi retrospettivi

- Dati anonimi (non sono identificati alla fonte)
- Dati anonimizzati (non è possibile risalire all'identità del soggetto)

Non pongono particolari problemi etici

Non richiedono consenso informato



GARANTE
PER LA PROTEZIONE
DEI DATI PERSONALI

[doc. web n. 5805552]

Autorizzazione n. 9/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 15 dicembre 2016

(Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 303 del 29 dicembre 2016)

Registro dei provvedimenti
n. 531 del 15 dicembre 2016

2. La presente autorizzazione non riguarda gli scopi della ricerca che possono essere realizzati, nel caso concreto, mediante:

- il trattamento di dati anonimi;

Determina AIFA 20 Marzo 2008

Linee Guida per la Classificazione e la Conduzione di Studi Osservazionali sui Farmaci

Tabella 1: Tipologia di studi osservazionali

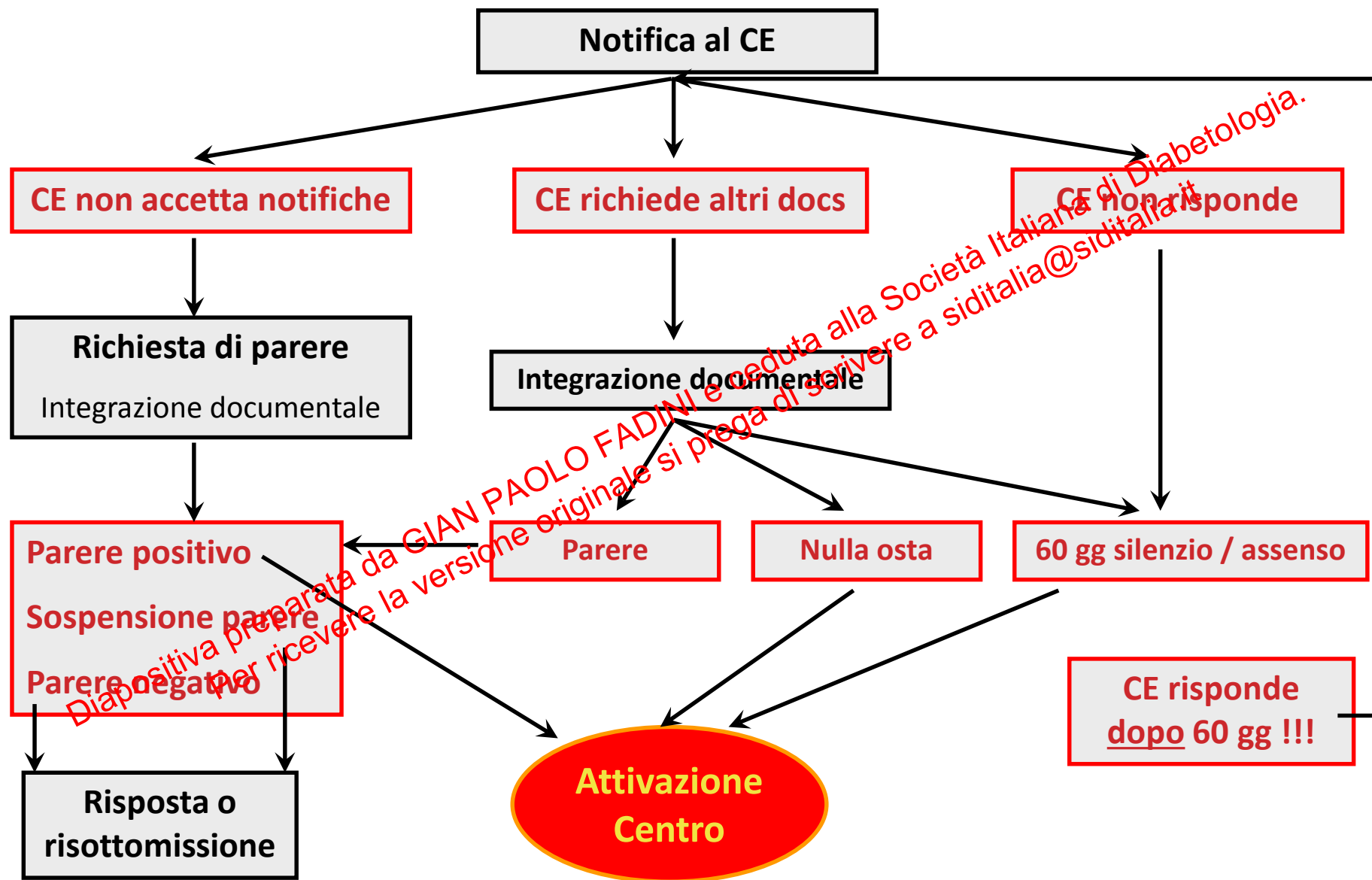
1) studi di coorte prospettici
2) altri studi osservazionali
a) studi di coorte retrospettivi
b) studi caso-controllo
c) studi solo su casi ("case cross-over" e "case series")
d) studi trasversali
e) studi di appropriatezza

In ciascuno degli studi indicati possono essere anche presenti obiettivi di valutazione economica dell'uso dei farmaci (farmacoeconomia).

Per quanto concerne le altre tipologie di studi osservazionali sarà sufficiente, da parte del proponente, la notifica ai Comitati etici dei centri partecipanti in seguito lo studio potrà iniziare dopo 30 giorni dalla data di notifica utilizzando la procedura del silenzio/assenso.

Resta inteso che tutti i Comitati etici hanno comunque facoltà di valutare tutti gli aspetti degli studi (anche solo notificati) in accordo alle proprie procedure interne segnalando, ove rilevato, incongruità rispetto a quanto dichiarato dal promotore dello studio.

DARWIN-T2D: Comitati Etici



Aspetti etici e normativi

Studi prospettici

- Sono veramente “*routinely accumulated clinical data*”?
- Modificazione della pratica clinica?
- Obbligatorio consenso informato
- Rapporto costo / beneficio



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il diabete tipo 2 in Italia

- Circa 50% seguito ai CAD
- Circa 50% mai ai CAD

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Geographic distribution of participating diabetes outpatient specialist Centers



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

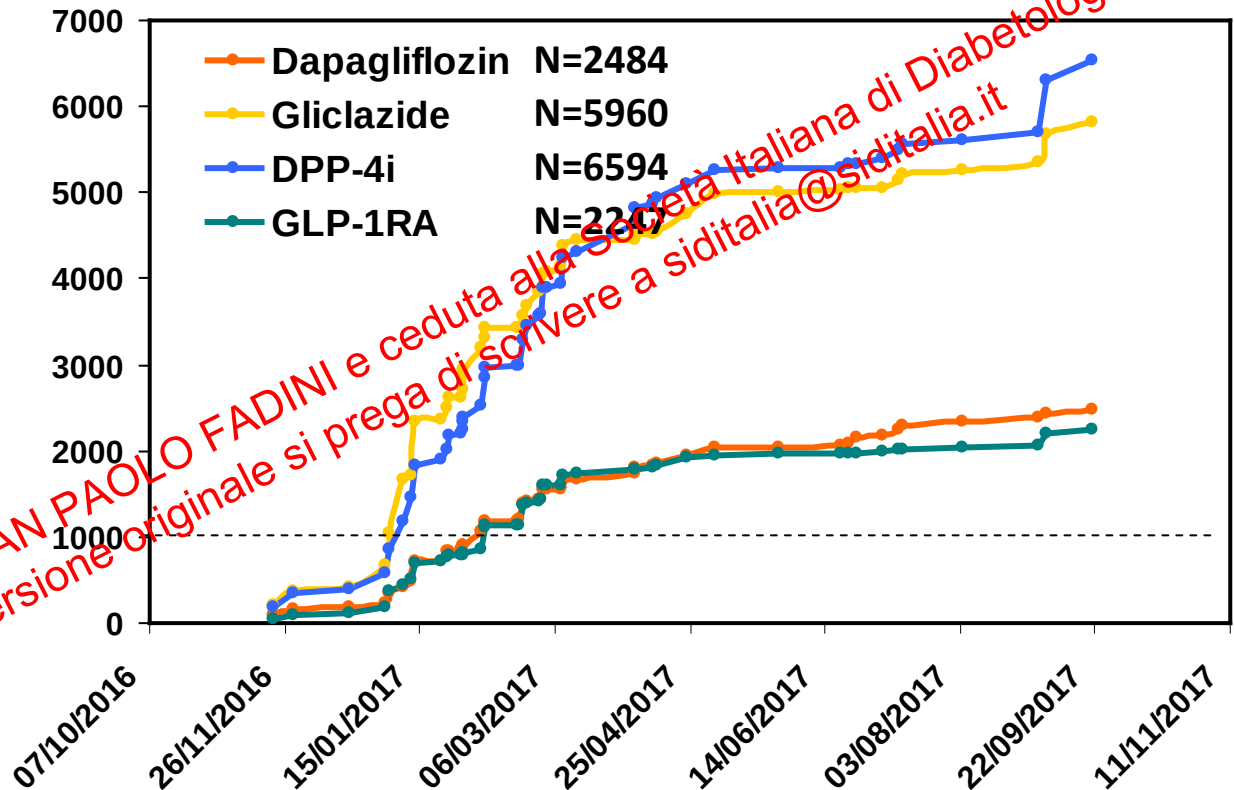
DARWIN-T2D Recruitment

Recruitment facts

46 Centers

17.285 patients

281k total patients



Statistical analysis plan



1) Deve essere prespecificato
(evitare «fishing expeditions»)

2) Sufficiente elasticità
(la ricerca real-life è «hypothesis generating»)

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DARWIN-T2D: Study objectives

Primary objective

To describe the baseline clinical characteristics of type 2 diabetic patients who start Dapagliflozin in the real world

Secondary objectives

To describe the heterogeneity, regional variations, and temporal trends of the baseline clinical characteristics

Exploratory objectives

To describe the changes in glycemic and non-glycemic efficacy parameters at the first available follow-up visit, at least 3 months after starting dapagliflozin.

To preliminarily compare the baseline characteristics and the changes in glycemic and non-glycemic efficacy parameters between patients who start Dapagliflozin, a DPP-4 inhibitor, a long acting GLP-1RA, or gliclazide

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Statistical analysis plan

- Disegno, setting
- Finestra temporale
- Obiettivi prespecificati
- Criteri inclusione / esclusione
- Gestione dati mancanti
- Biases (incluso channelling bias)
- Analisi ad interim
- Sottanalisi ed analisi di sensibilità
- Variazioni del protocollo

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

STROBE Statement: linee guida per descrivere gli studi osservazionali.

Traduzione italiana

Erik von Elm^{1*}, Douglas G. Altman², Matthias Egger^{1,3}, Stuart J. Pocock⁴, Peter C. Gøtzsche⁵, Jan P. Vandenbroucke⁶ a nome dell'Iniziativa STROBE

¹ Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland,

² Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom,

³ Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, United Kingdom,

⁴ London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, United Kingdom,

⁵ Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark

⁶ Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Hospital, Leiden, The Netherlands

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DARWIN-T2D

Baseline clinical characteristics

Variable	Dapa	DPP-4i	Gliclazide	GLP-1RA
Number	2484	6594	5960	2247
Age, y	60.4 ± 9.4	67.0 ± 9.5	67.0 ± 9.5	61.9 ± 9.6
Male, %	58.3	58.4	58.7	55.2
Duration, y	12.3 ± 8.0	11.4 ± 7.8	11.6 ± 7.7	10.8 ± 7.6
BMI, kg/m ²	32.9 ± 5.9	29.3 ± 5.1	29.9 ± 5.5	34.9 ± 6.0
HbA1c, %	8.7 ± 1.5	7.8 ± 1.0	8.2 ± 1.4	7.9 ± 1.0
SBP, mm Hg	140.1 ± 19.3	137.5 ± 18.2	139.3 ± 19.6	140.0 ± 18.7

DARWIN-T2D

All previous therapy

Variable	Dapa	DPP-4i	Gliclazide	GLP-1RA
Insulin	61.8%	27.8%	27.4%	48.7%
Metformin	95.0%	90.3%	91.1%	91.7%
Sulphonylurea	51.4%	53.4%	54.3%	54.5%
DPP-4i	34.3%	-	37.1%	45.9%
GLP-1RA	22.6%	4.1%	9.5%	-
Pioglitazone	17.5%	10.8%	13.2%	20.0%
Acarbose	7.3%	4.8%	5.1%	7.9%

DARWIN-T2D

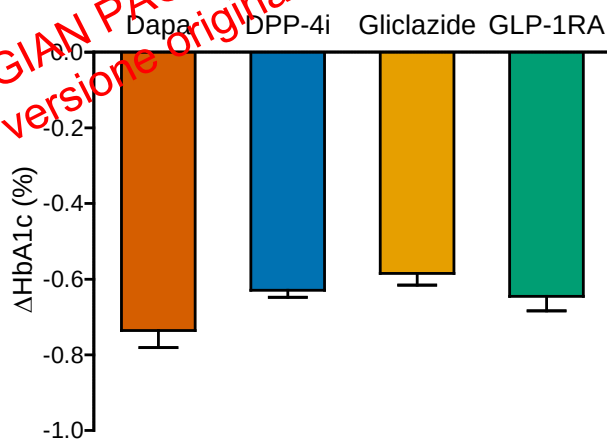
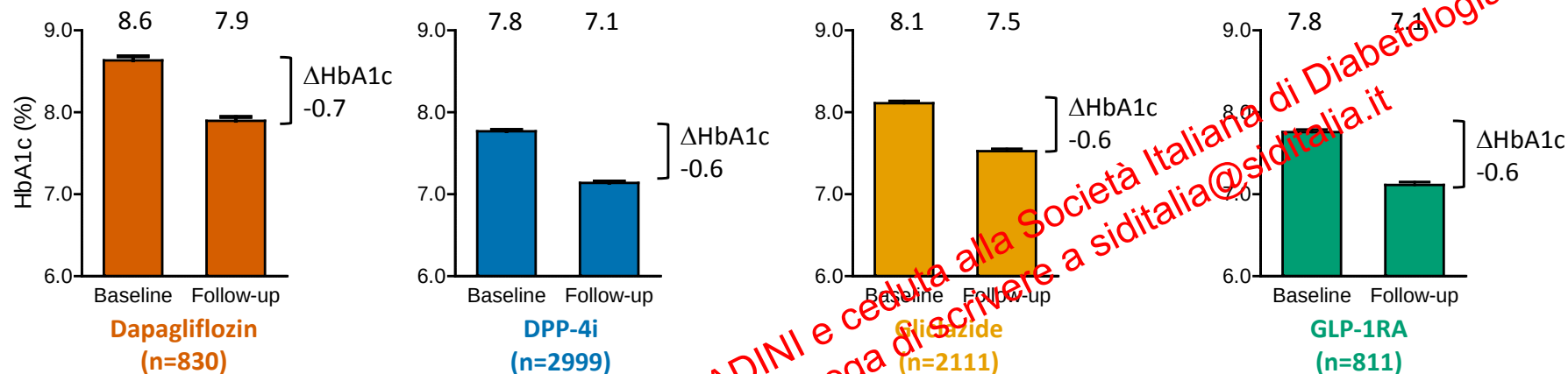
Complications

Variable	Dapa	DPP-4i	Gliclazide	GLP-1RA
Micro	31.4%	26.4%	28.0%	29.5%
Macro	29.8%	34.0%	35.2%	27.1%

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a giditalia@siditalia.it

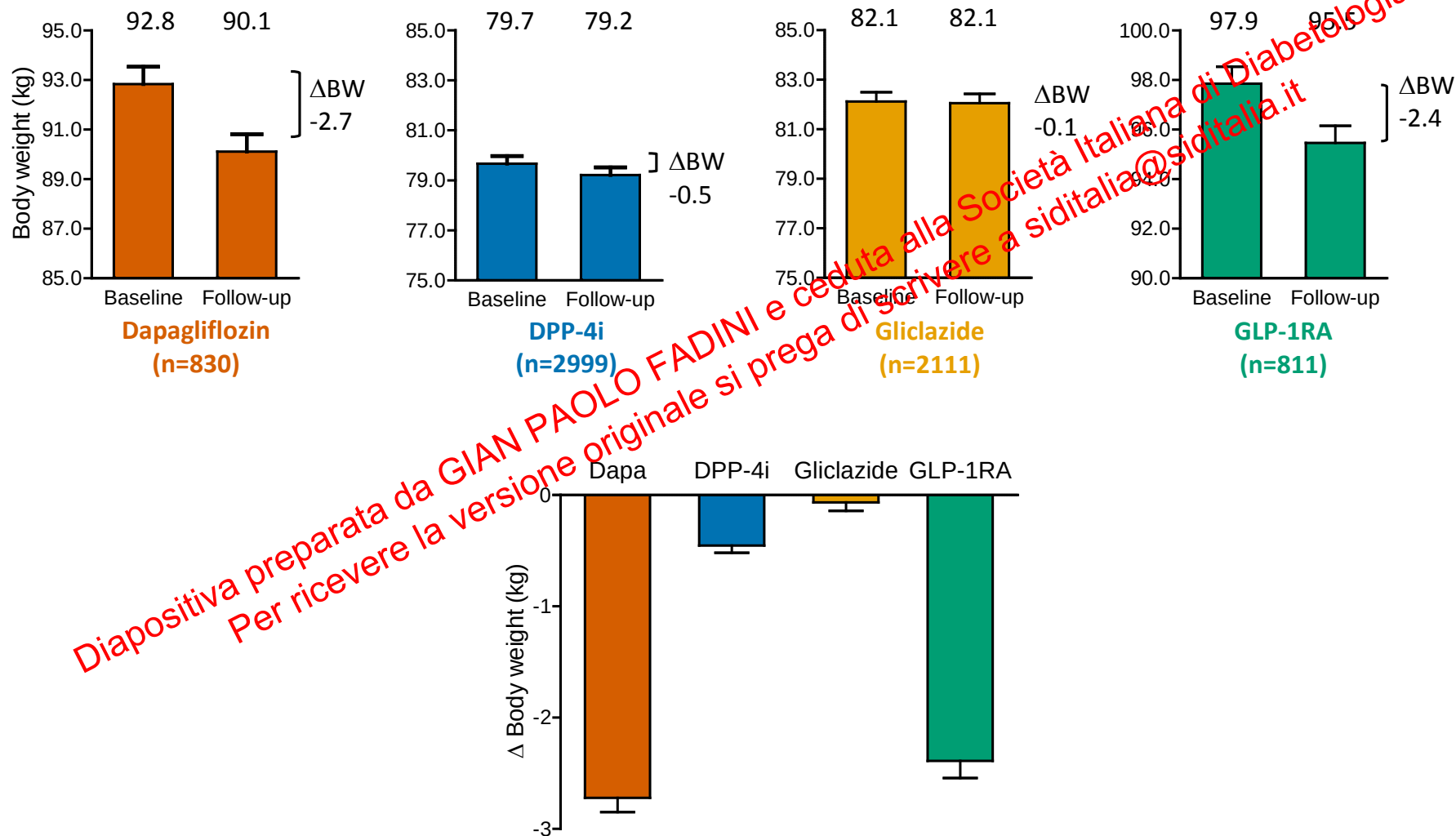
DARWIN-T2D

Effectiveness data: HbA1c



DARWIN-T2D

Effectiveness data: Body weight



After Propensity-Score Matching ...

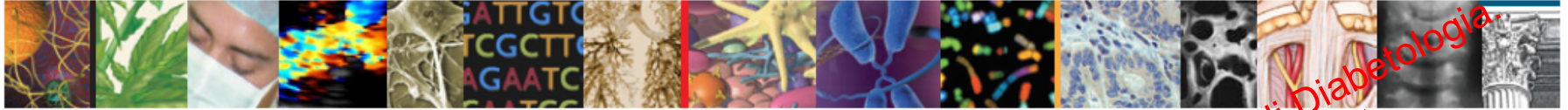
We're sorry —
we are unable to find the
right type of people for you

This does not reflect on you personally or your chances of
finding a happy relationship. Thank you for trying eHarmony;
we wish you the best in finding a great relationship.

Logout

Diapositiva preparata da GIANNI PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Proprietà dei dati



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

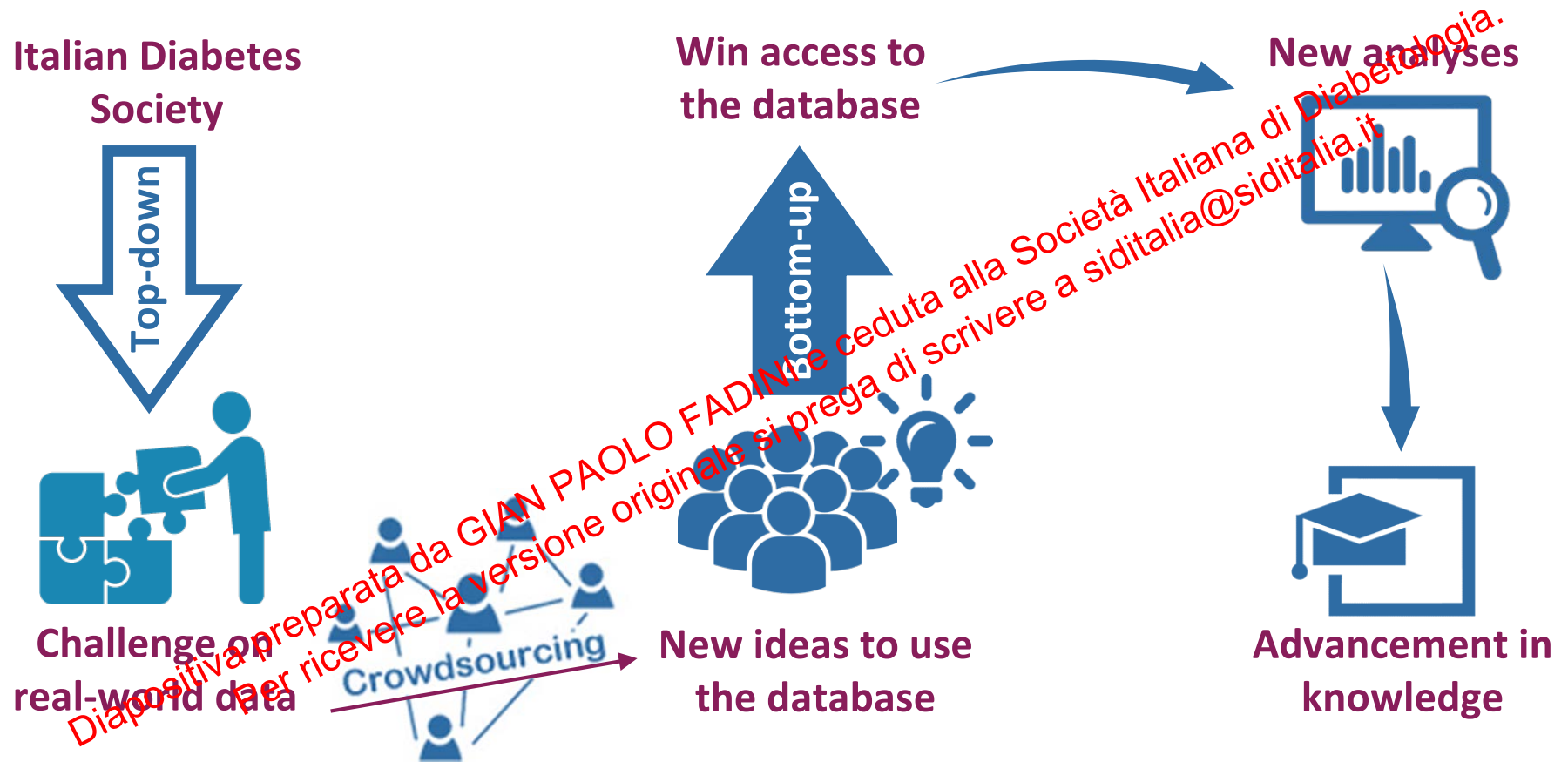
Perspective

Whose Data Are They Anyway? Can a Patient Perspective Advance the Data-Sharing Debate?

Charlotte J. Hargraves, M.D., Ph.D.

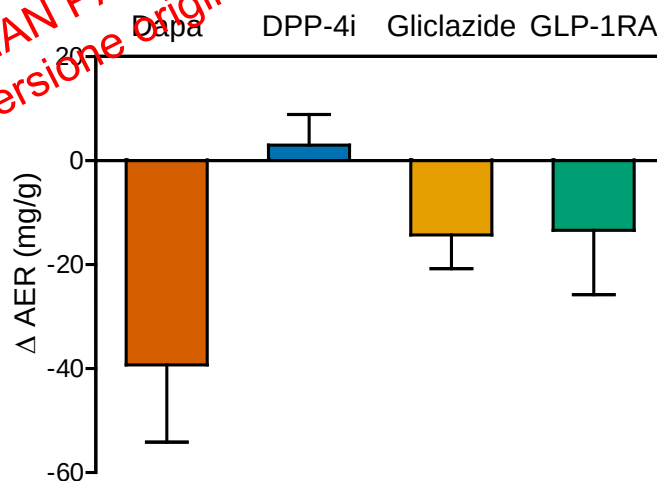
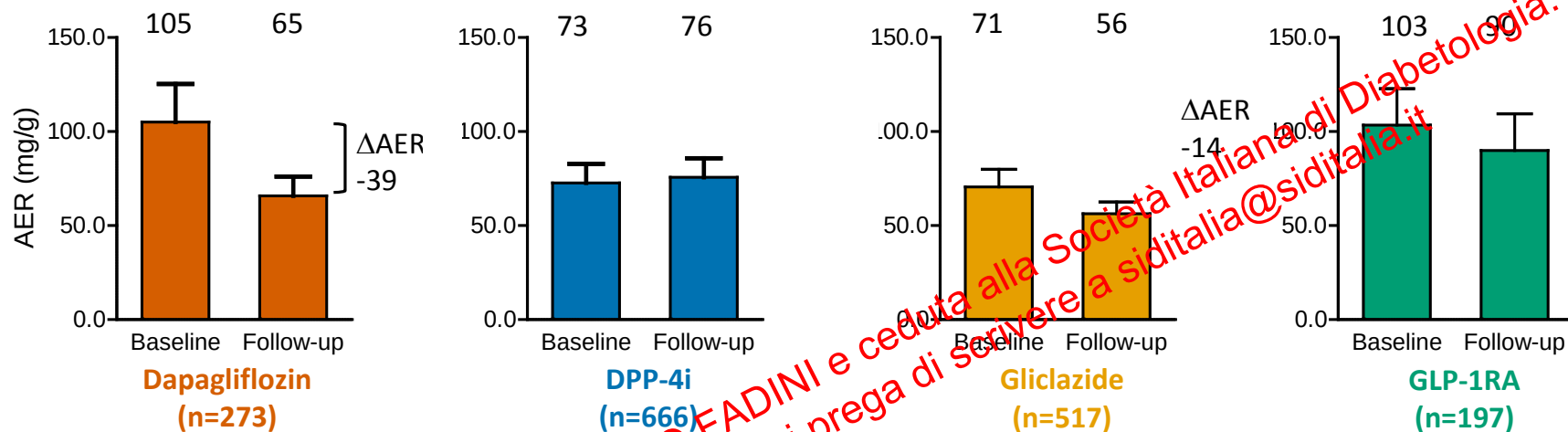
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Crowdsourcing initiative



DARWIN-T2D

Albumin excretion rate (AER)



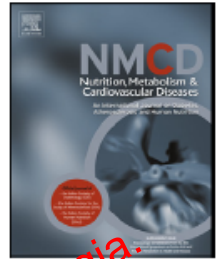


ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



Rationale and design of the DARWIN-T2D (Dapagliflozin Real World evidence in Type 2 Diabetes)

A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity

G.P. Fadini^{a,*}, G. Zatti^a, A. Consoli^b, E. Bonora^c, G. Sesti^d, A. Avogaro^a for the DARWIN-T2D Network¹

^a Department of Medicine, University of Padova, 35128 Padova, Italy

^b Department of Medicine and Aging Science, "G. D'Annunzio" University of Chieti, 66100 Chieti, Italy

^c Department of Medicine, University of Verona, 37134 Verona, Italy

^d Department of Medical and Surgical Sciences, "Magna Graecia" University of Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italy

Received 8 June 2017; received in revised form 26 July 2017; accepted 1 August 2017

Handling Editor: A. Giaccari

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Composition of the DARWIN-T2D database

Abruzzo: Agostino Consoli and Gloria Formoso (Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento - Università Degli studi G. D'Annunzio di Chieti-Pescara); Daniela Antenucci (Ospedale Floraspe Renzetti di Lanciano - Azienda Sanitaria Locale 2 Lanciano Vasto Chieti). Calabria: Giovanni Grossi (Ospedale San Francesco di Paola – Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza); Achiropita Pucci (Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza); Giorgio Sesti and Francesco Andreozzi (Azienda Ospedaliera Universitaria di Catanzaro); Linda Indrieri (Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza). Campania: Giuseppe Capobianco (Azienda Sanitaria Locale Napoli 2 Nord); Adriano Gatti (Ospedale S.Gennaro dei Poveri - Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Centro). Emilia Romagna: Riccardo Bonadonna, Ivana Zavanoni and Alessandra Dei Cas (Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma); Friuli Venezia Giulia: Giuseppe Felace (Ospedale di Spilimbergo - Azienda per l'Assistenza Sanitaria n.5 Friuli Occidentale); Patrizia Li Volsi (Ospedale di Pordenone - Azienda per l'Assistenza Sanitaria n.5 Friuli Occidentale). Lazio: Raffaella Buzzetti and Gaetano Leto (Ospedale S. Maria Goretti - Azienda Sanitaria Locale di Latina); Federica D'Angelo (Ospedale Sandro Pertini - Azienda Sanitaria Locale Roma 2); Susanna Morano (Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Roma); Andrea Giaccari and Gianpio Sorice (Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli). Lombardia: Emanuela Orsi (Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano); Antonio Carlo Bossi (Ospedale di Treviglio - Azienda Socio Sanitaria Territoriale Bergamo Ovest); Fabrizio Querci (Ospedale Pesenti Fenaroli - Azienda Socio Sanitaria Territoriale Bergamo Est); Edoardo Duratorre and Chiara Malagola (Azienda Socio Sanitaria Territoriale Sette Laghi – Presidio di Varese); Ivano Franzetti (Azienda Socio Sanitaria Territoriale Sette Laghi – Presidio di Gallarate); Paola Silvia Morpurgo (Azienda Socio Sanitaria Territoriale Fatebenefratelli Sacco); Marche: Massimo Boemi (Presidio



Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it