



Metodologie degli studi Real-Life dalla caverna alla realtà

Gli studi Real-life: definizione e caratteristiche

Maria Masulli

Università di Napoli Federico II

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

Disclosures

La dr.ssa MARIA MASULLI dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Sigma Tau, Sanofi Aventis

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

Quesiti

Cosa è la RWE?

A cosa ci serve
abbiamo gli RCTs?

Ma davvero ci
servono gli RCTs?



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

RCT, randomized controlled trial; RWE, real world evidence

Limiti degli RCTs

- Molto costosi (tempo e denaro)



Sono difficili da effettuare

Vengono effettuati quasi esclusivamente da aziende private

Rari sono gli RCTs nati da ricerca indipendente

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

Limiti degli RCTs

- Molto costosi (tempo e denaro)
- Condotti su popolazioni di soggetti selezionati, in settings protetti

Elevata validità interna ma bassa validità esterna

- Dubbia generalizzabilità dei risultati a popolazioni con caratteristiche lievemente diverse (pazienti in condizioni cliniche più gravi o meno gravi, fasce protette)
- Pochi dati su interazioni con malattie e terapie concomitanti
- Pochi dati sulla reale compliance alle terapie
- Condotti in centri ultraspecializzati

Limiti degli RCTs

- Molto costosi (tempo e denaro)
- Condotti su popolazioni di soggetti selezionati, in settings protetti
- Dimensioni **relativamente** ridotte

Difficile evidenziare differenze di efficacia nei sottogruppi



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

Limiti degli RCTs

- Molto costosi (tempo e denaro)
- Condotti su popolazioni di soggetti selezionati, in settings protetti
- Dimensioni **relativamente** ridotte
- Durate del follow-up **relativamente** brevi



**Difficile far emergere effetti avversi rari o che emergono a distanza di tempo
(ad es. neoplasie)**

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

Limiti degli RCTs

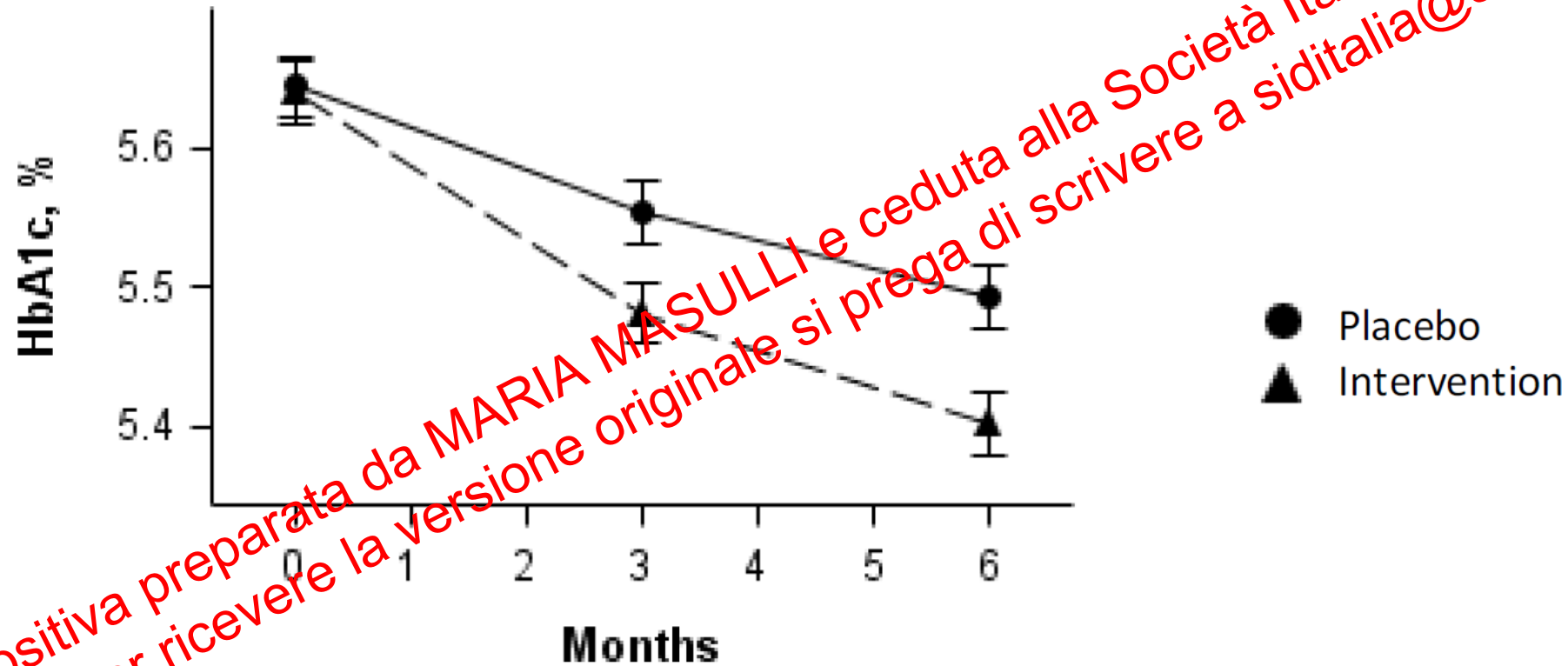
- Molto costosi (tempo e denaro)
- Condotti su popolazioni di soggetti selezionati, in settings protetti
- Dimensioni **relativamente** ridotte
- Durate del follow-up **relativamente** brevi
- Effetto trial



Per la sola partecipazione ad uno studio, un soggetto ricevere benefici, indipendentemente dal braccio di trattamento assegnato, incluso il placebo: visite frequenti, monitoraggio compliance, maggiore attenzione all'educazione sullo stile di vita)

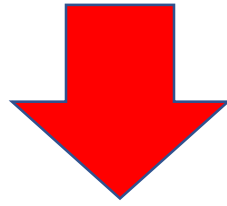
Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Limiti degli RCTs: effetto trial



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

Dopo la fase registrativa, è indispensabile continuare a studiare il profilo rischio-beneficio dei farmaci



Si utilizzano pertanto sorveglianze post-marketing attraverso la pratica corrente (real world)

- Segnalazioni spontanee → farmacovigilanza
- Studi osservazionali → farmacoepidemiologia
- Descrizione dell'uso dei farmaci → farmacoutilizzazione

Definizioni base



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



Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices

Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on August 31, 2017.

The draft of this document was issued on July 27, 2016

For questions about this document regarding CDRH-regulated devices, contact the Office of Surveillance and Biometrics (OSB) at 301-796-5997 or CDRHClinicalEvidence@fda.hhs.gov. For questions about this document regarding CBER-regulated devices, contact the Office of Communication, Outreach, and Development (OCOD) at 1-800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration



Center for Devices and Radiological Health

Center for Biologics Evaluation and Research



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Original Report

Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making

Marc L. Berger, MD^{1,*}, Harold Sox, MD², Richard J. Witte, PhD³, Diana L. Brixner, PhD⁴, Hans-Georg Eichler, MD⁵, Wilco Gortsch, PhD⁶, David Mulligan, PhD⁷, Amr Makady, MSc⁸, Sebastian Schneeweiss, MD, ScD⁹, Rosanna Tomicone, MSc, PhD⁹, Shirley V. Wang, PhD, ScM⁹, John Watkins, MPH, PhD¹⁰, C. Daniel Mullin, PhD¹¹

¹New York City, NY, USA; ²Patient-Centered Outcomes Research Institute, Washington, DC, USA; ³International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Laurenceville, NJ, USA; ⁴University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ⁵European Medicines Agency, London, UK; ⁶Erasmus University and University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁷Columbia University, New York City, NY, USA; ⁸Angell and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁹Bocconi University, Milan, Italy; ¹⁰Premier, Blue Cross, Mountlake Terrace, WA, USA; ¹¹University of Maryland, Baltimore, MD, USA

ABSTRACT

Background: Real-world evidence (RWE) includes data from retrospective or prospective observational studies and observational registries and provides insights beyond those addressed by randomized controlled trials. RWE studies aim to improve health care decision making. **Methods:** The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) and the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) created a task force to make recommendations regarding good procedural practices that would enhance decision makers' confidence in evidence derived from RWD studies. Peer review by ISPOR/ISPE members and task force participants provided a consensus-building iterative process for the topics and framing of recommendations. **Results:** The ISPOR/ISPE Task Force recommendations cover seven topics such as study registration, replicability, and stakeholder

involvement in RWE studies. These recommendations, in concert with earlier recommendations about study methodology, provide a trustworthy foundation for the expanded use of RWE in health care decision making. **Conclusion:** The focus of these recommendations is good procedural practices for studies that test a specific hypothesis in a specific population. We recognize that some of the recommendations in this report may not be widely adopted without appropriate incentives from decision makers, journal editors, and other key stakeholders. **Keywords:** comparative effectiveness, decision making, guidelines, pharmacoepidemiology, real-world data, treatment effectiveness.

© 2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Introduction

Real-world evidence (RWE) is obtained from analyzing real-world data (RWD). The RWD is defined here briefly as data obtained outside the context of randomized controlled trials (RCTs) generated during routine clinical practice [1,2]. This includes data from retrospective or prospective observational studies and observational registries; some consider data from single arm clinical trials as RWD. As stated in a 2007 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) task force report, "Evidence is generated according to a research plan

and interpreted accordingly, whereas data is but one component of the research plan. Evidence is shaped, while data simply are raw materials and alone are non-informative." RWE can inform the application of evidence from RCTs to health care decision making and provide insights beyond those addressed by RCTs. RWD studies assess both the care and health outcomes of patients in routine clinical practice and produce RWE. In contrast to RCTs, patients and their clinicians choose treatments on the basis of the patient's clinical characteristics and preferences. However, since the factors that influence treatment choice in clinical practice may also influence clinical outcomes, RWD

Marc L. Berger is a self-employed part-time consultant.

This article is a joint publication by Pharmacoepidemiology and Drug Safety and Value in Health.

* Address correspondence to: Marc L. Berger, New York, NY, USA.

E-mail: mlberger301@gmail.com.

1098-3015/\$36.00 – see front matter © 2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.3019>

Definizioni base



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

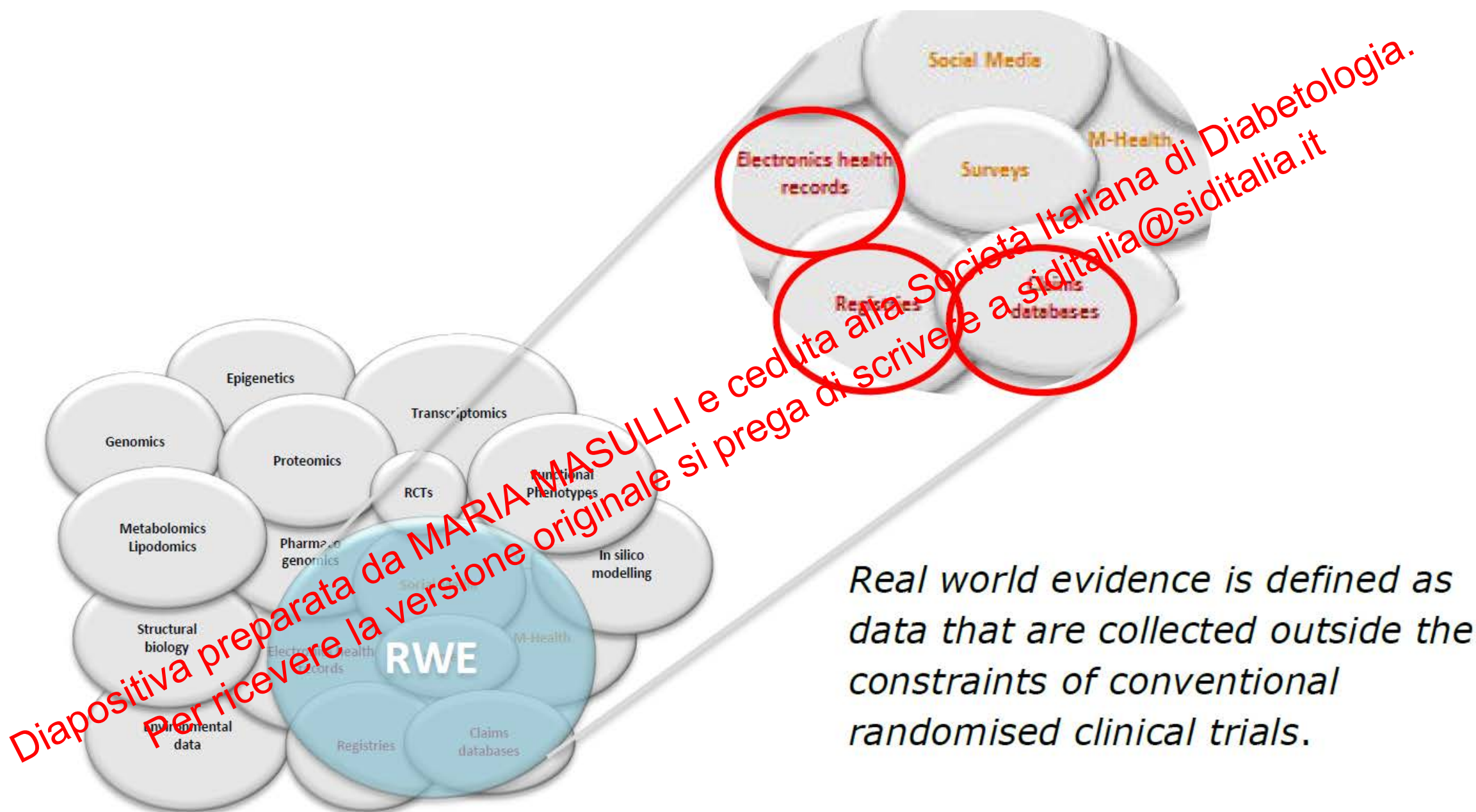


*ISPOR-ISPE Special Task force on RWE in Health Care Decision Making
Value in Health 2017*

*Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices
Food and Drug Administration
Document Issued on August 31, 2017*

Definizioni base

- **Big Data:** termine generico che descrive larghi data-sets derivanti da qualunque fonte
- **Real World Data (RWD):** data-sets riferiti allo stato di salute «...*that are collected outside of conventional RCTs*»
- **Real World Evidence (RWE):** evidenza che si ottiene analizzando i RWD. L'evidence deriva da un accurato piano di ricerca e di analisi, predefinito e successivamente interpretato. Rappresenta pertanto il giudizio finale, la conclusione, di un organizzato piano di ricerca, condotto su dati Real World



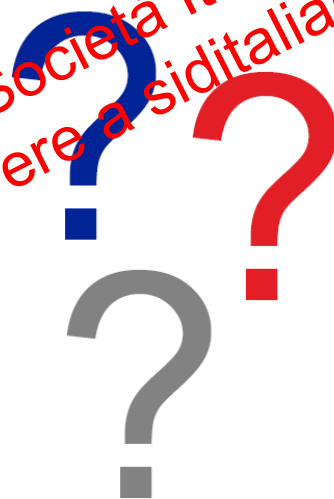
Real world evidence is defined as data that are collected outside the constraints of conventional randomised clinical trials.

Quesito

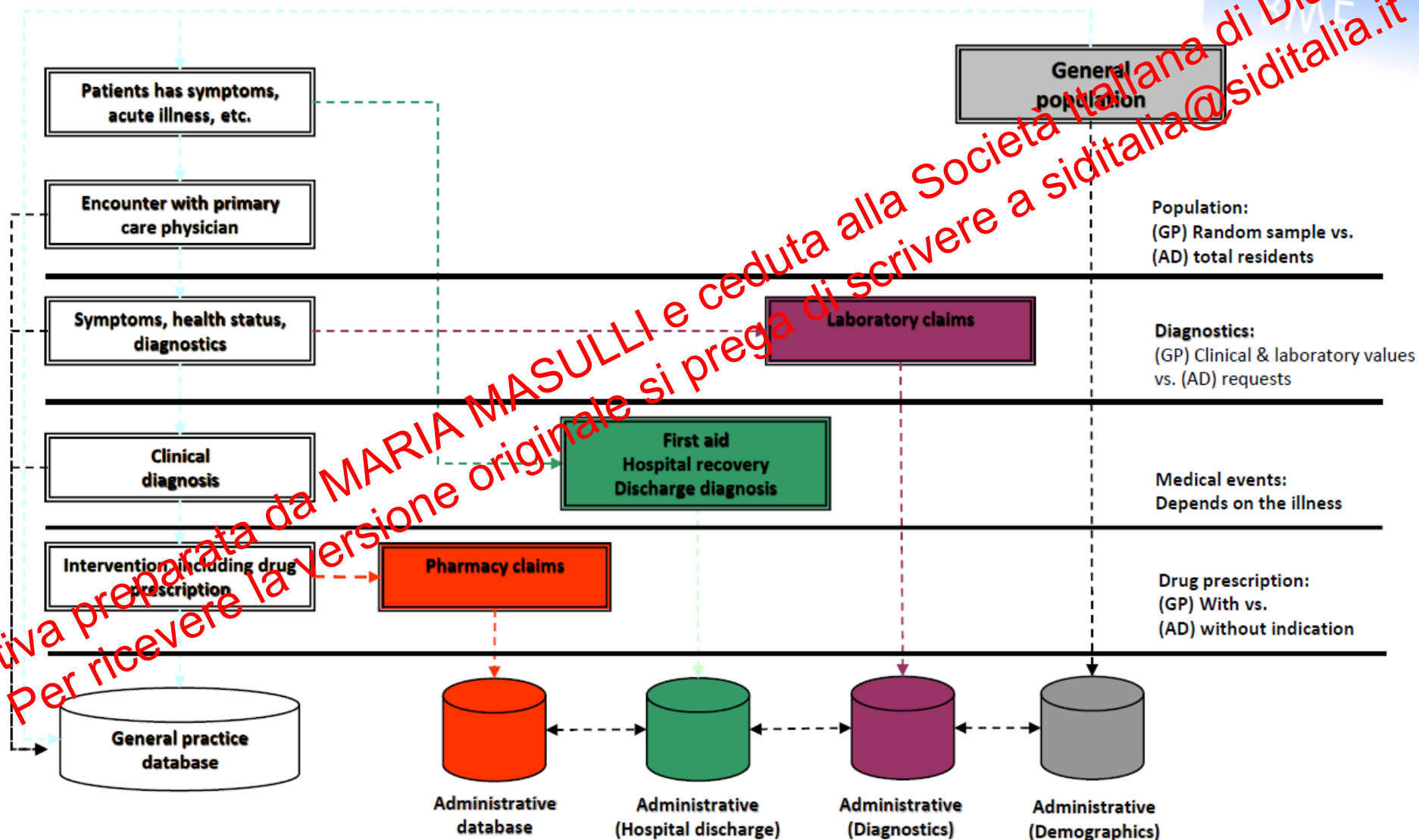


Da dove viene fuori la RWE?

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



Il percorso di cura e la registrazione di informazioni cliniche



Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

RWD: le fonti

- Cartelle cliniche elettroniche
- Registri di patologia
- Registri di monitoraggio dei farmaci
- Database amministrativi
- Database di vendita
- Registri assicurativi
- Dati derivati da app o devices di salute

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



RWD: le fonti – le cartelle cliniche elettroniche



Sviluppate per facilitare la pratica clinica, raccolgono molte informazioni (anagrafiche, sociodemografiche, anamnestiche, farmacologiche, di patologia)



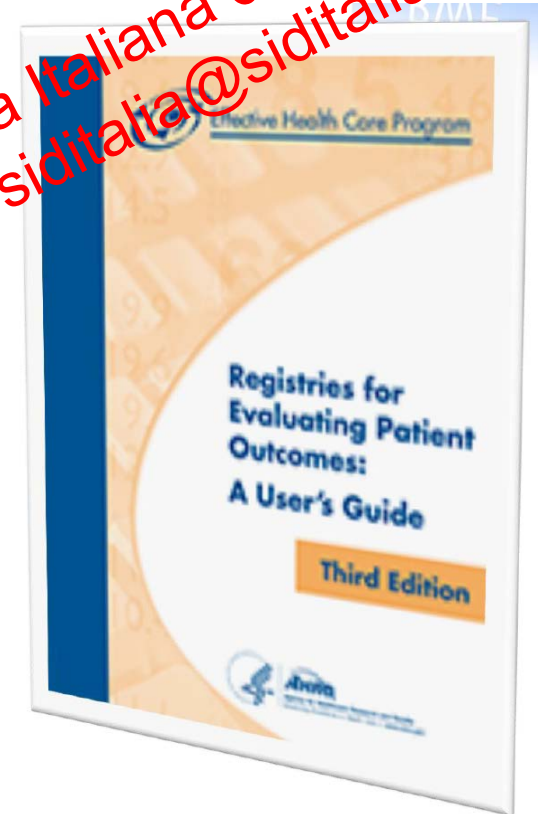
Diapositiva preparata da MARIA MASULLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

RWD: le fonti – I registri

Un registro è un sistema di raccolta di dati uniformi al fine di valutare specifici esiti di una popolazione. Sono osservazionali e spesso prospettici

Possono essere:

- di malattia
- di trattamento
- di politica sanitaria



*The ISPOR Real World Data Task force Report
Value in Health 2007*

RWD: le fonti – I registri



Un registro può rappresentare un potente strumento per:

- Osservare il **decorso di una malattia**
- Comprendere le **modificazioni cliniche durante un trattamento**
- Esaminare i fattori che influiscono sulla **prognosi e sulla qualità della vita**
- Descrivere il pattern di trattamento analizzandone **l'appropriatezza**

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

RWD: le fonti – I database amministrativi

- Nascono con finalità economiche (misurare il consumo di risorse sanitarie)
- Prodotte generalmente da ASL e Aziende Ospedaliere
- Contengono informazioni su dati clinici, diagnosi e procedure
- Contengono sicuramente un codice unico identificativo (codice fiscale) che permette il linkage con altri flussi sanitari (SDO, farmaceutica, specialistica ambulatoriale)

Alcuni Database amministrativi di qualità



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

Le fonti del RWD: quali criticità?

È importante conoscere la qualità della fonte dei dati per decidere se uno specifico data-set può essere usato per rispondere ad un determinato quesito scientifico e di ricerca



Con quale finalità è stato costruito il database?
Come entrano i pazienti nel database?
Perché i pazienti lasciano il database?
Cosa viene registrato/non registrato?

Quesiti

A chi serve la RWE?

A quali quesiti scientifici può rispondere?

Con quali strumenti?



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

Quesiti

A chi serve la RWE?

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



Chi sono i destinatari dell'evidence

Does this treatment work? How safe is it?

How much does this treatment cost? Is it worth it?

How are other healthcare professionals using this treatment? What results are they seeing?

Is this the best treatment for me?



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

Quesiti

A chi serve la RWE?

A quali quesiti scientifici può rispondere?

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



I RWE contribuiscono a fornire evidenza su:

- **Analisi descrittive:**

- Studio della epidemiologia di una malattia (storia naturale e stato di salute della popolazione)
- Impatto socio economico di malattie
- Pattern dei trattamenti (reale utilizzo dei farmaci nella popolazione)

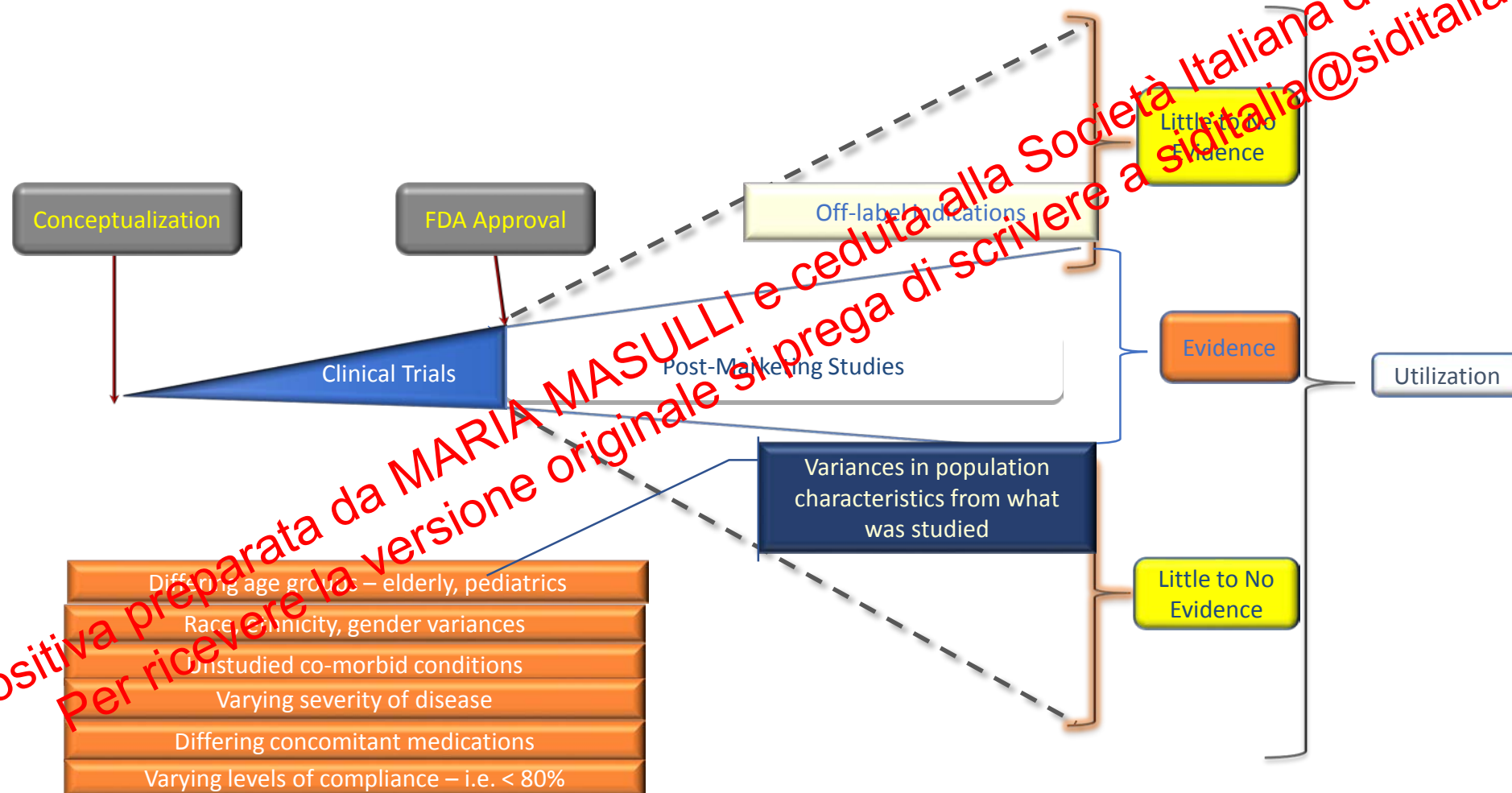
- **Clinical effectiveness** di prodotti sanitari (farmaci, interventi sanitari)

- Misurare/monitorare la **safety**
- Misurare la **quality of care**
- Valutazione di medicine innovative



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

Key Contributors to Evidence Gaps



Quesiti

A chi serve la RWE?

A quali quesiti scientifici può rispondere?

Con quali strumenti?



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

What is the disease epidemiology and unmet medical need?

What is the patient pathway from diagnosis to treatment?

What are the characteristics of the patient population?

How feasible is the clinical protocol?

What is the safety and effectiveness in the real world?

How is the product used in the real world?

Preclinical
phase

Phase 1

Phase 2

Phase 3
and launch

Phase 4 and commercialization

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

Efficacy vs effectiveness

Gli RCTs sono studi di **efficacy** (valutazione della efficacia di un intervento in condizioni pre-specificate)

Gli studi di RWE sono studi di **effectiveness** (valutazione della efficacia nelle normali condizioni di uso)

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

Efficacy vs effectiveness



Su pista/stroada perfettamente asfaltata
Guidata da piloti professionisti

....

Porsche 718 Cayman

718 Cayman	
	ManualePDK
Prezzo	da EUR 55.237,00 IVA inclusa
Potenza (kW)	220 kW (300 CV) a 6.500 giri/min
Accelerazione 0-100 km/h	5,1 s
Velocità massima	275 km/h
Ciclo combinato l/100 km	7,4
Emissioni di CO2 a g/km	168
Altezza	1.295 mm
Larghezza	1.801 mm
Lunghezza	4.379 mm
Passo	2.475 mm



Efficacy vs effectiveness



Studio di efficacia e effectiveness

Porsche 718 Cayman



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

Efficacy vs effectiveness

RCT → efficacy

- Numero definito di pazienti
- Campione selezionato
- Condizioni controllate
- Monitoraggio intensivo
- Condotta in centri specializzati

RWE → effectiveness

- Numero elevato di pazienti
- Campione non selezionato
- Soggetti con polipatologie
- Compliance non sempre adeguata
- Aperto a tutte le istituzioni

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

I vantaggi della RWE

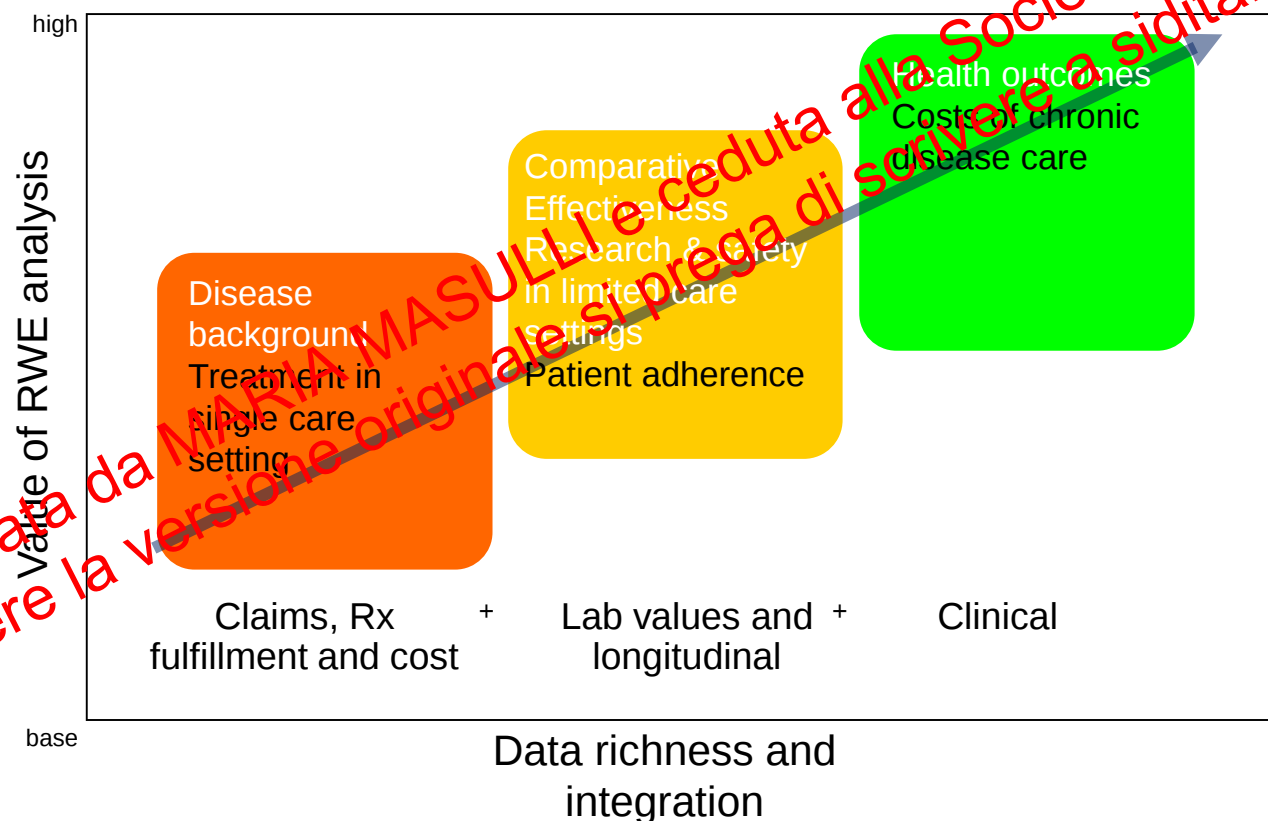
Le 3 V

- Volume: enorme quantità di dati (Big Data)
- Velocità: rapidamente disponibili per la analisi
- Varietà: variabili di diversa natura

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

The value of RWE data to customers

Strong correlation between data integration and RWE value



I vantaggi della RWE

Le 3 V

- Volume: enorme quantità di dati (Big Data)
- Velocità: rapidamente disponibili per la analisi
- Varietà: variabili di diversa natura

Le challenges della RWE

- Protezione della privacy del paziente
- Assicurare un'elevata data quality
- Mantenere un adeguato rigore metodologico

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

Le criticità della RWE

- Bassa validità interna
 - Selection bias
 - Raccolta inaccurata dei dati
 - Elevati data missing
 - Poco chiara la modalità di condizione
 - Impossibilità a correggere per tutti i confounders
 - Possibile assenza di un comparatore
- Assenza/carenza di variabili cliniche
 - Diagnosi certificata solo dai ricoveri/esenzioni/farmaci
 - Nessuna informazione sulla ragione del non utilizzo delle dosi raccomandate

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

I vantaggi e le sfide della RWE

Le 3 V

Volume

Velocità

Varietà



Le 4 V

Volume

Velocità

Varietà

Valore

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

Conclusioni (1)

Gli studi di RWE possono essere considerati **COMPLEMENTARI** e non sostitutivi, degli RCTs

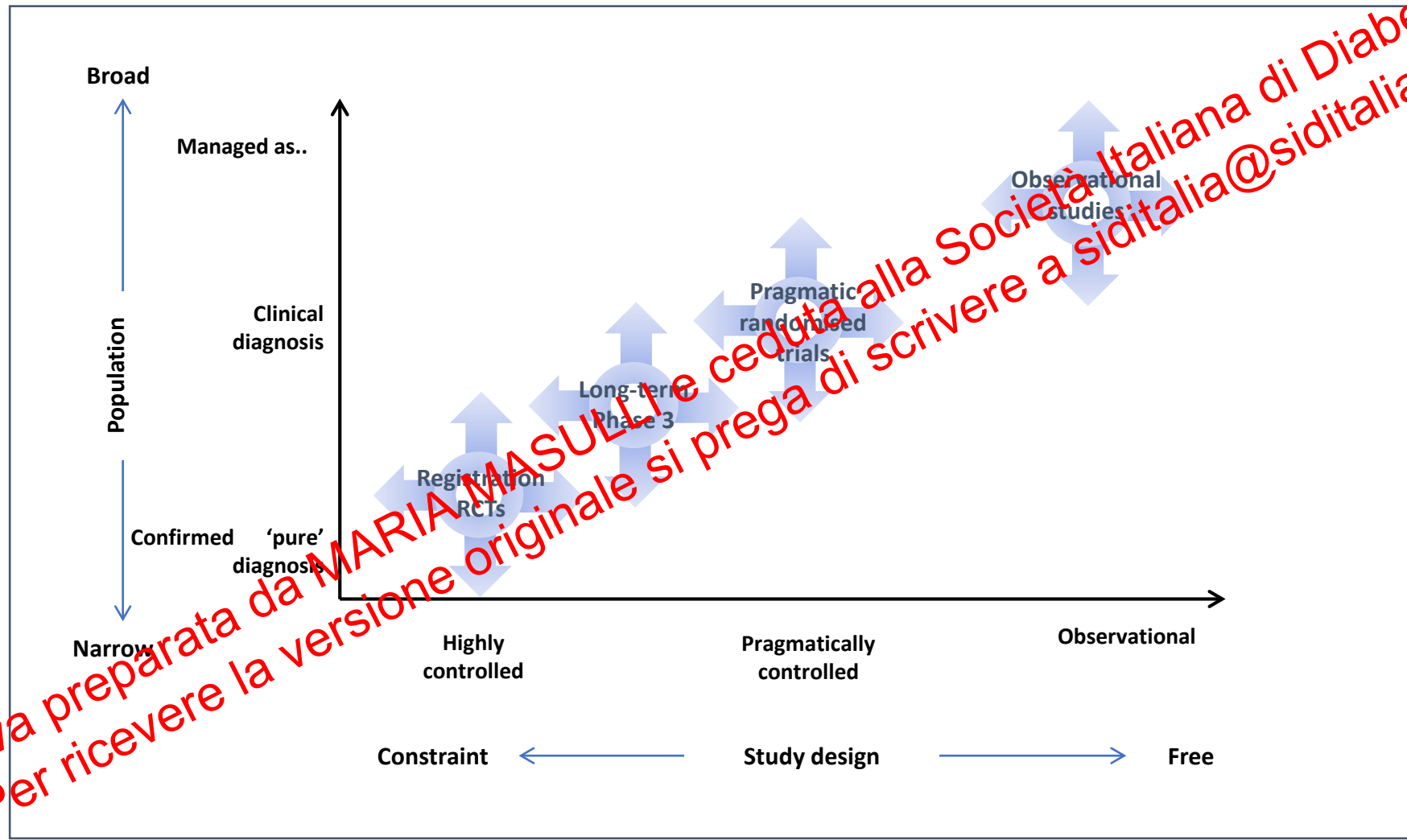
I dati della RWE permettono di colmare importanti lacune nel panorama scientifico

Perché i risultati siano affidabili, la RWE deve essere condotta con rigore scientifico, accurato controllo della qualità dei dati

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



Real world data: moving beyond clinical trials



Conclusioni (2)

La disponibilità sempre maggiore di grandi database di dati clinici ed amministrativi rappresenta una grande opportunità.

Tuttavia, le informazioni derivanti dalla ricerca Real World vanno accuratamente interpretate, contestualizzandole con la ricerca sperimentale e verificandone la metodologia.

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

Grazie per l'attenzione

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