



Metodologie degli studi Real-Life dalla caverna alla realtà

Individuare le criticità dei dati

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

.... ricapitolando brevemente

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

RWE

- Evidence coming from **Real World Data** (RWD)

RWD

- **Data** used for decision making that are **not collected in conventional randomised controlled trials (RCTs)**

Data
Sources

- EHR (Electronic Health Records)
- Administrative databases
- Registries
- Insurance databases
- Patients and physician surveys
-

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 evidence compliments data from randomised controlled trials

	Randomised controlled trials (RCTs)	Real world evidence (RWE)
Objective	Can it work?	Does it work?
Purpose	Gain regulatory approval	Impact real clinical practice
Setting / design	"Ideal" conditions	"Real world" conditions
Intervention	Fixed regimen	Flexible regimen
Compliance	High	Low to high
External validity	Low to medium: homogenous populations	High: heterogenous populations (including "severe" cases)
Internal validity	High: the intervention is the main difference between groups	Low: the intervention may not be the most important difference between groups

RWE studies have a number of important strengths and weaknesses

Strengths	Weakness
▪ Can be performed relatively quickly and at modest cost ▪ Can involve large numbers of patients in routine care settings ▪ Can focus on specific vulnerable populations ▪ Can identify rare adverse events ▪ Can follow patients over many years ▪ Can compare outcomes with several treatment alternatives	▪ Not all relevant information may be captured ▪ Possible bias (confounding, selection or information bias) ▪ Potentially small numbers ▪ Possible absence of good comparator

Results from RWE studies may not necessarily relate to the effect of the intervention / treatment alone. Results should be interpreted in the context of RCT findings

- Sono state create specifiche raccomandazioni che definiscono le buone pratiche procedurali relative agli studi RWD circa la programmazione, esecuzione, e divulgazione con lo scopo di
 - Assicurare l'integrità del processo di ricerca
 - Favorire la confidenza con 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

Quality Standards for Real-World Research

Focus on Observational Database Studies of Comparative Effectiveness

Nicolas Roche¹, Helen Reddel², Richard Martin³, Guy Brusselle⁴, Alberto Papi⁵, Mike Thomas⁶, Dirjke Postma⁷, Vicky Thomas⁸, Cynthia Rand⁹, Alison Chisholm⁸, and David Price¹⁰; for the Respiratory Effectiveness Group

¹Cochin Hospital Group, APHP and University Paris Descartes, Paris, France; ²Woolcock Institute of Medical Research, University of Sydney, Glebe, Australia; ³National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado; ⁴Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital and Ghent University, Ghent, Belgium; ⁵Research Center on Asthma and COPD, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ⁶Academic Primary Care, University of Aberdeen, Foresterhill Health Centre, Aberdeen, United Kingdom; ⁷Department of Pulmonology, Center Groningen and University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁸Research in Real Life, Cambridge, United Kingdom; ⁹Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland; and ¹⁰Centre of Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom

AnnalsATS Volume 11 Supplement 2 | February 2014

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

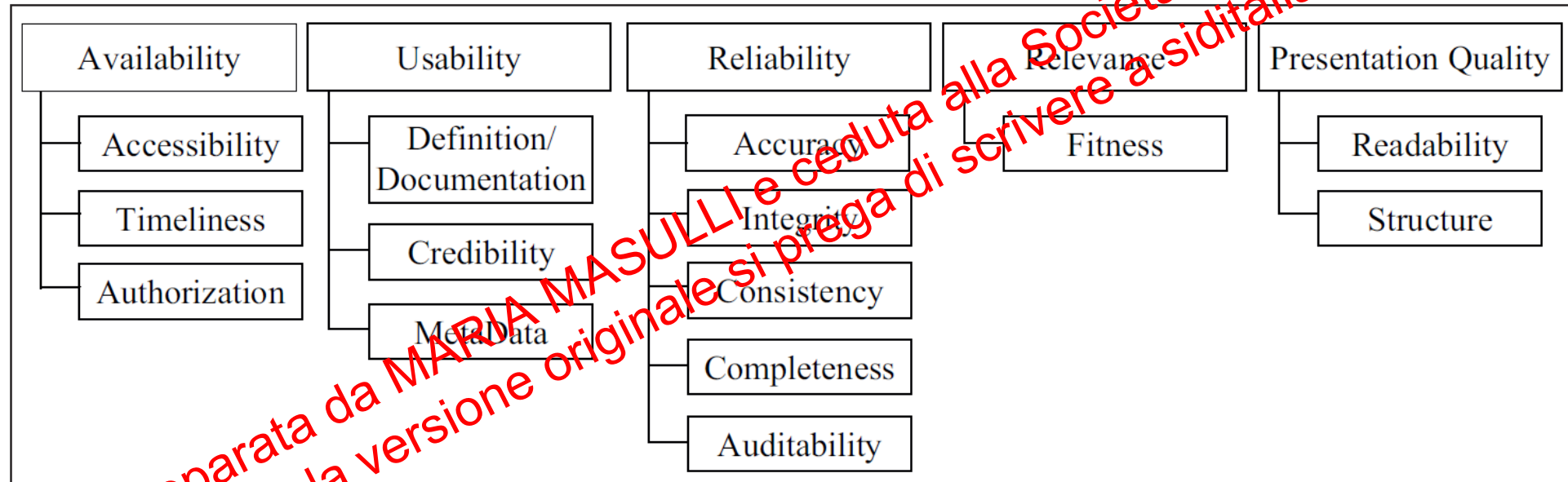
Caratteristiche di uno studio osservazionale di alta qualità

L'intero protocollo di studio deve essere definito *a priori*:

- Ipotesi
- Definizione della popolazione di studio
- Definizione degli endpoints (principali e secondari)
- Piano di analisi statistica, con individuazione dei confounders
- Organigramma dello studio (steering committee, validation committees)
- Registrazione dello studio

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

Data quality standard is composed of five dimensions



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

Comprehensive quality assessments tools

- RCTs CONSORT
- Observational studies STROBE
- Pharmacovigilance EMA-ENCePP
- Metaanalyses QUOROM
- Reviews PRISMA

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

STROBE Statement: linee guida per descrivere gli studi osservazionali.

Traduzione italiana

Erik von Elm¹, 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

ABSTRACT

Much of biomedical research is observational. The reporting of such research is often inadequate, which hampers the assessment of its strengths and weaknesses and of a study's generalizability. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Initiative developed recommendations on what should be included in an accurate and complete report of an observational study. We defined the scope of the recommendations to cover three main study designs: cohort, case-control, and cross-sectional studies. We convened a 2-day workshop in September 2004, with methodologists, researchers, and journal editors to draft a checklist of items. This list was subsequently revised during several meetings of the coordinating group and in e-mail discussions with the larger group of STROBE contributors, taking into account empirical evidence and methodological considerations. The workshop and the subsequent iterative process of consultation and revision resulted in a checklist of 22 items (the STROBE Statement) that relate to the title, abstract, introduction, methods, results, and discussion sections of articles. Eighteen items are common to all three study designs and four are specific for cohort, case-control, or cross-sectional studies. A detailed "Explanation and Elaboration" document is published separately and is freely available on the web sites of PLoS Medicine, Annals of Internal Medicine, and Epidemiology. We hope that the STROBE Statement will contribute to improving the quality of reporting of observational studies.

RIASSUNTO

Molta della ricerca in campo biomedico è di natura osservazionale. La descrizione di queste ricerche è spesso inadeguata, il che rende difficile la valutazione dei punti di forza e di debolezza di uno studio e la generalizzazione dei suoi risultati. L'iniziativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), Migliorare la descrizione degli studi di clinici osservazionali in epidemiologia) è nata con lo scopo di sviluppare raccomandazioni su ciò che dovrebbe essere incluso in una descrizione accurata e completa di uno studio osservazionale. Abbiamo definito il campo di applicazione di queste raccomandazioni in modo da coprire i tre principali disegni di studio, e cioè quelli di coorte, caso-controllo e trasversali. Nel settembre 2004 si è tenuto un workshop, nel quale è stata elaborata, da parte di metodologi, direttori di riviste medico-scientifiche, ricercatori, una lista dei punti chiave da considerare. Questa lista è stata successivamente rivista nel corso di numerosi incontri del gruppo di coordinamento e mediante discussioni telematiche con un ampio gruppo dei membri di STROBE, tenendo conto dei risultati empirici e delle considerazioni metodologiche. L'incontro di questo gruppo di lavoro e il successivo processo di consultazioni e revisioni hanno avuto come risultato una checklist composta da 22 elementi (il documento STROBE) riguardanti il titolo, il sommario, l'introduzione, le sezioni dei metodi, i risultati e la discussione degli articoli. Diciotto elementi si applicano a tutti e tre i disegni di studio considerati e quattro sono specifici per gli studi di coorte, caso-controllo o trasversali. Separatamente è stato pubblicato un articolo dettagliato, intitolato *Explanation and Elaboration*, consultabile liberamente sui siti internet di *PLoS Medicine*, *Annals of Internal Medicine* ed *Epidemiology*. La nostra speranza è che il documento STROBE contribuisca a migliorare la qualità della descrizione degli studi osservazionali.

* Indirizzo per la corrispondenza: E-mail: strobe@ispm.unibe.ch

Terapia Evidence Based 2008; Vol. 1, Issue 1; ISSN 2035-3162. Consultabile al sito: <http://www.wkhealth.it/teb>

Tabella 1. Il documento STROBE - Elenco delle voci che dovrebbero essere considerate nella pubblicazione di studi osservazionali

	Numero della voce	Raccomandazione
TITOLO e ABSTRACT	1	(a) Indicare il disegno dello studio nel titolo o nell'abstract con un termine usato frequentemente (b) Fornire nell'abstract un riassunto informativo ed equilibrato di ciò che è stato fatto e di ciò che è stato osservato
INTRODUZIONE		
Premesse / Razionale	2	Spiegare le premesse scientifiche e il razionale della ricerca proposta per la pubblicazione
Obiettivi	3	Indicare gli obiettivi specifici, comprese tutte le ipotesi prespecificate
METODI		
Disegno di studio	4	Presentare gli elementi fondamentali del disegno dello studio nella parte iniziale del lavoro
Contesto	5	Descrivere il contesto (setting), le sedi e le date rilevanti, compresi l'approccio al reclutamento, d'esposizione, di follow-up e raccolta dei dati
Partecipanti	6	a) <i>Studio di coorte</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. Descrivere i metodi di follow-up <i>Studio caso-controllo</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei casi e i metodi di accertamento dei casi e di selezione dei controlli. Indicare il razionale per la scelta dei casi e dei controlli <i>Studio trasversale</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. b) <i>Studio di coorte</i> - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei partecipanti esposti e non esposti <i>Studio caso-controllo</i> - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei controlli per caso
Variabili	7	Definire in modo chiaro tutti gli esiti, le esposizioni, i fattori predittivi, i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l'effetto. Indicare i criteri diagnostici, se applicabile
Fonti dei dati / rilevazione	8*	Per ciascuna variabile di interesse, indicare le fonti dei dati ed esporre dettagliatamente i metodi di valutazione (rilevazione). Illustrare la comparabilità dei metodi di valutazione se vi è più di un gruppo
Errori sistematici (bias)	9	Descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici (bias)
Dimensioni dello studio	10	Spiegare come si è raggiunta la dimensione dello studio
Variabili quantitative	11	Spiegare come sono state gestite le variabili quantitative nelle analisi. Se applicabile, descrivere quali raggruppamenti sono stati scelti e perché
Metodi statistici	12	(a) Descrivere tutti i metodi statistici, compresi quelli usati per controllare per i fattori di confondimento (b) Descrivere i metodi usati per esaminare i sottogruppi e le interazioni (c) Spiegare come sono stati trattati i dati mancanti (d) <i>Studio di coorte</i> - Se applicabile, spiegare come è stata trattata la perdita nel corso del follow-up <i>Studio caso-controllo</i> - Se applicabile, spiegare come è stato trattato l'appaiamento dei casi con i controlli <i>Studio trasversale</i> - Se applicabile, descrivere i metodi analitici tenendo conto della strategia di campionamento (e) descrivere le eventuali analisi di sensibilità

Domanda e Risposta **Flash**

Tempo 10"

Uno studio si propone di valutare l'aderenza alla terapia con gliclazide vs acarbosio tra i pazienti con DM2.

Quale database potrebbe essere utilizzato??

- A. Registro dei microinfusori
- B. Database delle prescrizioni farmaceutiche
- C. Registro di monitoraggio AIFA
- D. Database amministrativo delle ASL delle province

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

Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs

The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

BACKGROUND: Reduction in cardiovascular death and hospitalization for heart failure (HHF) was recently reported with the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2i) empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who have atherosclerotic cardiovascular disease. We compared HHF and death in patients newly initiated on any SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs in 6 countries to determine if these benefits are seen in real-world practice and across SGLT-2i class.

METHODS: Data were collected via medical claims, primary care, hospital records, and national registries from the United States, Norway, Denmark, Sweden, Germany, and the United Kingdom. Propensity score for SGLT-2i initiation was used to match treatment groups. Hazard ratios for HHF, death, and their combination were estimated by country and pooled to determine weighted effect size. Death data were not available for Germany.

RESULTS: After propensity matching, there were 309 056 patients newly initiated on either SGLT-2i or other glucose-lowering drugs (154 528 patients in each treatment group). Canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin accounted for 53%, 42%, and 5% of the total exposure time in the SGLT-2i class, respectively. Baseline characteristics were balanced between the 2 groups. There were 961 HHF cases during 190 164 person-years follow-up (incidence rate, 0.51/100 person-years). Of 215 622 patients in the United States, Norway, Denmark, Sweden, and the United Kingdom, death occurred in 1334 (incidence rate, 0.87/100 person-years), and HHF or death in 1983 (incidence rate, 1.38/100 person-years). Use of SGLT-2i, versus other glucose-lowering drugs, was associated with lower rates of HHF (hazard ratio, 0.61; 95% confidence interval, 0.51–0.73; $P<0.001$); death (hazard ratio, 0.49; 95% confidence interval, 0.41–0.57; $P<0.001$); and HHF or death (hazard ratio, 0.54; 95% confidence interval, 0.48–0.60; $P<0.001$) with no significant heterogeneity by country.

CONCLUSIONS: In this large multinational study, treatment with SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs was associated with a lower risk of HHF and death, suggesting that the benefits seen with empagliflozin in a randomized trial may be a class effect applicable to a broad population of patients with type 2 diabetes mellitus in real-world practice.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02993614.

Identificare i punti di forza ed i punti di debolezza del CVD Real

Tempo 5 min



Punti di forza

Punti di debolezza



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

Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs

The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

BACKGROUND: Reduction in cardiovascular death and hospitalization for heart failure (HHF) was recently reported with the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2i) empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who have atherosclerotic cardiovascular disease. We compared HHF and death in patients newly initiated on any SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs in 6 countries to determine if these benefits are seen in real-world practice and across SGLT-2i class.

METHODS: Data were collected via medical claims, primary care, hospital records, and national registries from the United States, Norway, Denmark, Sweden, Germany, and the United Kingdom. Propensity score for SGLT-2i initiation was used to match treatment groups. Hazard ratios for HHF, death, and their combination were estimated by country and pooled to determine weighted effect size. Death data were not available for Germany.

RESULTS: After propensity matching, there were 309 056 patients newly initiated on either SGLT-2i or other glucose-lowering drugs (154 528 patients in each treatment group). Canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin accounted for 53%, 42%, and 5% of the total exposure time in the SGLT-2i class, respectively. Baseline characteristics were balanced between the 2 groups. There were 961 HHF cases during 190 164 person-years follow-up (incidence rate, 0.51/100 person-years). Of 215 622 patients in the United States, Norway, Denmark, Sweden, and the United Kingdom, death occurred in 1334 (incidence rate, 0.87/100 person-years), and HHF or death in 1983 (incidence rate, 1.38/100 person-years). Use of SGLT-2i, versus other glucose-lowering drugs, was associated with lower rates of HHF (hazard ratio, 0.61; 95% confidence interval, 0.51–0.73; $P<0.001$); death (hazard ratio, 0.49; 95% confidence interval, 0.41–0.57; $P<0.001$); and HHF or death (hazard ratio, 0.54; 95% confidence interval, 0.48–0.60; $P<0.001$) with no significant heterogeneity by country.

CONCLUSIONS: In this large multinational study, treatment with SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs was associated with a lower risk of HHF and death, suggesting that the benefits seen with empagliflozin in a randomized trial may be a class effect applicable to a broad population of patients with type 2 diabetes mellitus in real-world practice.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02993614.

Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs

The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

BACKGROUND: Reduction in cardiovascular death and hospitalization for heart failure (HHF) was recently reported with the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2i) empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who have atherosclerotic cardiovascular disease. We compared HHF and death in patients newly initiated on any SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs in 6 countries to determine if these benefits are seen in real-world practice and across SGLT-2i class.

METHODS: Data were collected via medical claims, primary care, hospital records, and national registries from the United States, Norway, Denmark, Sweden, Germany, and the United Kingdom. Propensity score for SGLT-2i initiation was used to match treatment groups. Hazard ratios for HHF, death, and their combination were estimated by country and pooled to determine weighted effect size. Death data were not available for Germany.

RESULTS: After propensity matching, there were 309 056 patients newly initiated on either SGLT-2i or other glucose-lowering drugs (154 528 patients in each treatment group). Canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin accounted for 53%, 42%, and 5% of the total exposure time in the SGLT-2i class, respectively. Baseline characteristics were balanced between the 2 groups. There were 961 HHF cases during 190 164 person-years follow-up (incidence rate, 0.51/100 person-years). Of 215 622 patients in the United States, Norway, Denmark, Sweden, and the United Kingdom, death occurred in 1334 (incidence rate, 0.87/100 person-years), and HHF or death in 1983 (incidence rate, 1.38/100 person-years). Use of SGLT-2i, versus other glucose-lowering drugs, was associated with lower rates of HHF (hazard ratio, 0.61; 95% confidence interval, 0.51–0.73; $P<0.001$); death (hazard ratio, 0.49; 95% confidence interval, 0.41–0.57; $P<0.001$); and HHF or death (hazard ratio, 0.54; 95% confidence interval, 0.48–0.60; $P<0.001$) with no significant heterogeneity by country.

CONCLUSIONS: In this large multinational study, treatment with SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs was associated with a lower risk of HHF and death, suggesting that the benefits seen with empagliflozin in a randomized trial may be a class effect applicable to a broad population of patients with type 2 diabetes mellitus in real-world practice.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02993614.

Identificare i punti di forza ed i punti di debolezza del CVD Real



Punti di forza

- Largo database
- Adeguato dataset
- Presenza di un comparator attivo
- Hard endpoints
- Registrazione pubblica
- Utilizzo del propensity score matching

Punti di debolezza

- Propensity score non supera totalmente il limite della mancata randomizzazione
- Diverse definizioni di HHF
- Valuta morte totale ma non le cause
- Non prende in considerazione IMA e stroke
- Mancata aggiudicazione degli eventi
- Mancano info su EMPA
- No info su altri tipi di safety



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