



**GRASP**

APPROFONDIMENTO

---

## **Efficacy vs effectiveness e studi real world**

---

Paolo Bruzzi, Genova

# Efficacy vs effectiveness

- ▶ **Efficacy** is the extent to which an intervention does more good than harm  
**UNDER IDEAL CIRCUMSTANCES**
- ▶ Effectiveness assesses whether an intervention does more good than harm when provided **UNDER USUAL CIRCUMSTANCES OF HEALTHCARE PRACTICE**

Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; **1972**



# Efficacy vs effectiveness

- ▶ **Efficacy** is the extent to which an intervention does more good than harm **UNDER IDEAL CIRCUMSTANCES**
- ▶ Effectiveness assesses whether an intervention does more good than harm when provided **UNDER USUAL CIRCUMSTANCES OF HEALTHCARE PRACTICE**

Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; **1972**



# Efficacy vs effectiveness

- ▶ **Efficacy** is the extent to which an intervention does more good than harm **UNDER IDEAL CIRCUMSTANCES**
- ▶ Effectiveness assesses whether an intervention does more good than harm when provided **UNDER USUAL CIRCUMSTANCES OF HEALTHCARE PRACTICE**

Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; **1972**



# Concetto fondante

## I TRIAL

- Reclutano pazienti selezionati (età, performance status, comorbidità)
- Si svolgono in centri selezionati (qualità, performance)
- Adottano procedure “speciali”



# Concetto fondante

## I TRIAL

- Reclutano pazienti selezionati (età, performance status, comorbidità)
- Si svolgono in centri selezionati (qualità, performance)
- Adottano procedure “speciali”



**I loro risultati non possono essere estrapolati alla pratica clinica generale**



# Studi esplicativi e studi pragmatici

**EFFICACY**

**STUDI ESPLICATIVI**

**EFFECTIVENESS**

**STUDI PRAGMATICI**  
«LARGE AND SIMPLE  
CLINICAL TRIALS»

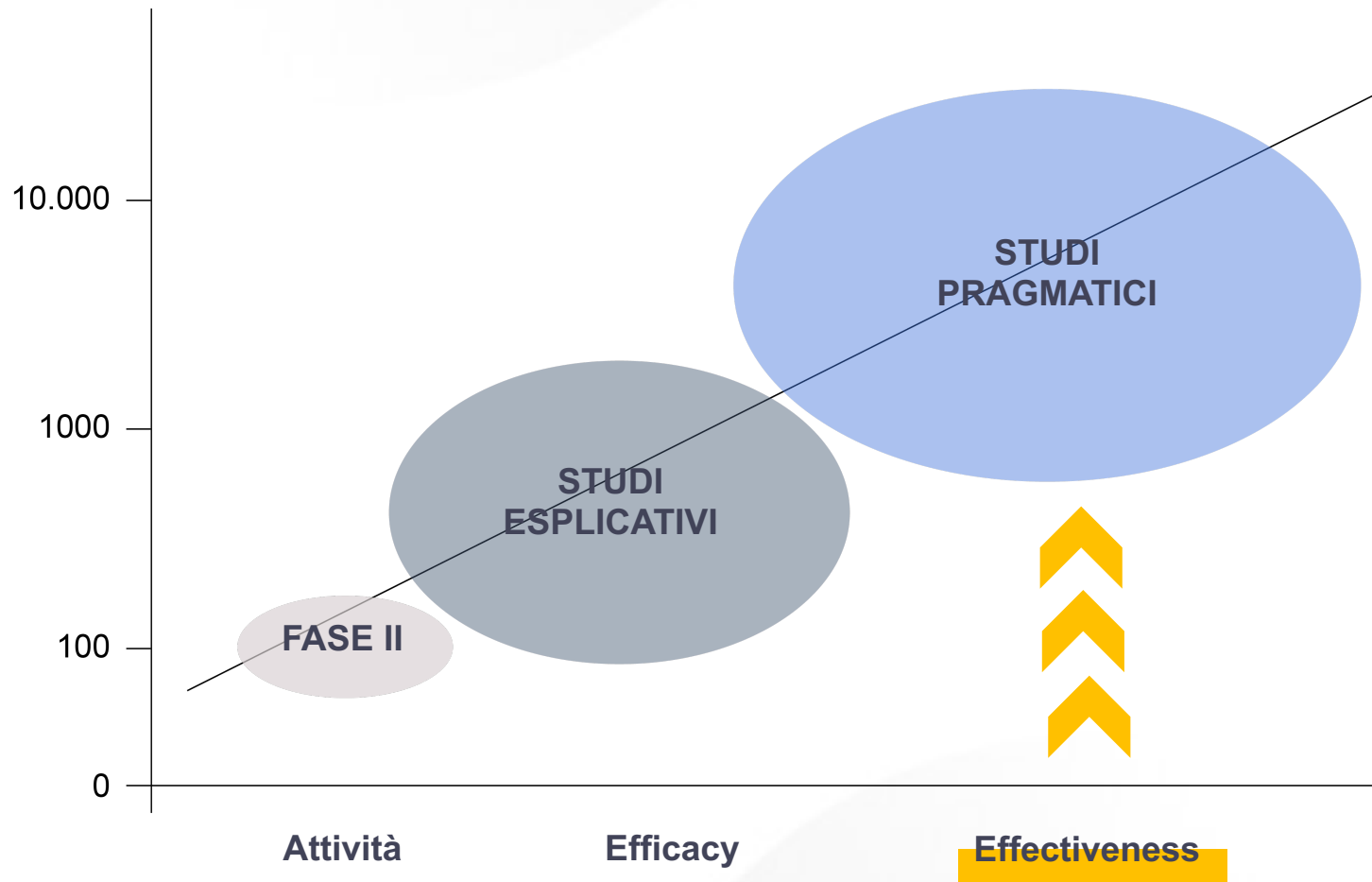


# Efficacy vs effectiveness

	Studio esplicativo	Studio pragmatico
<b>Scopo</b>	Efficacy	Effectiveness
<b>Pazienti</b>	Selezionati	Pratica clinica
<b>Protocolli</b>	Approfonditi	Generici
<b>Follow-up</b>	Ad hoc	Pratica clinica
<b>Endpoint</b>	Strumentale/clinico	Clinico
<b>Centri</b>	Specializzati	Generici
<b>Dimensione</b>	Media	Grande







# Problema

È etico condurre uno studio pragmatico **randomizzato** quando l'efficacia del trattamento è stata dimostrata in uno studio clinico randomizzato **esplicativo**?



# Problema

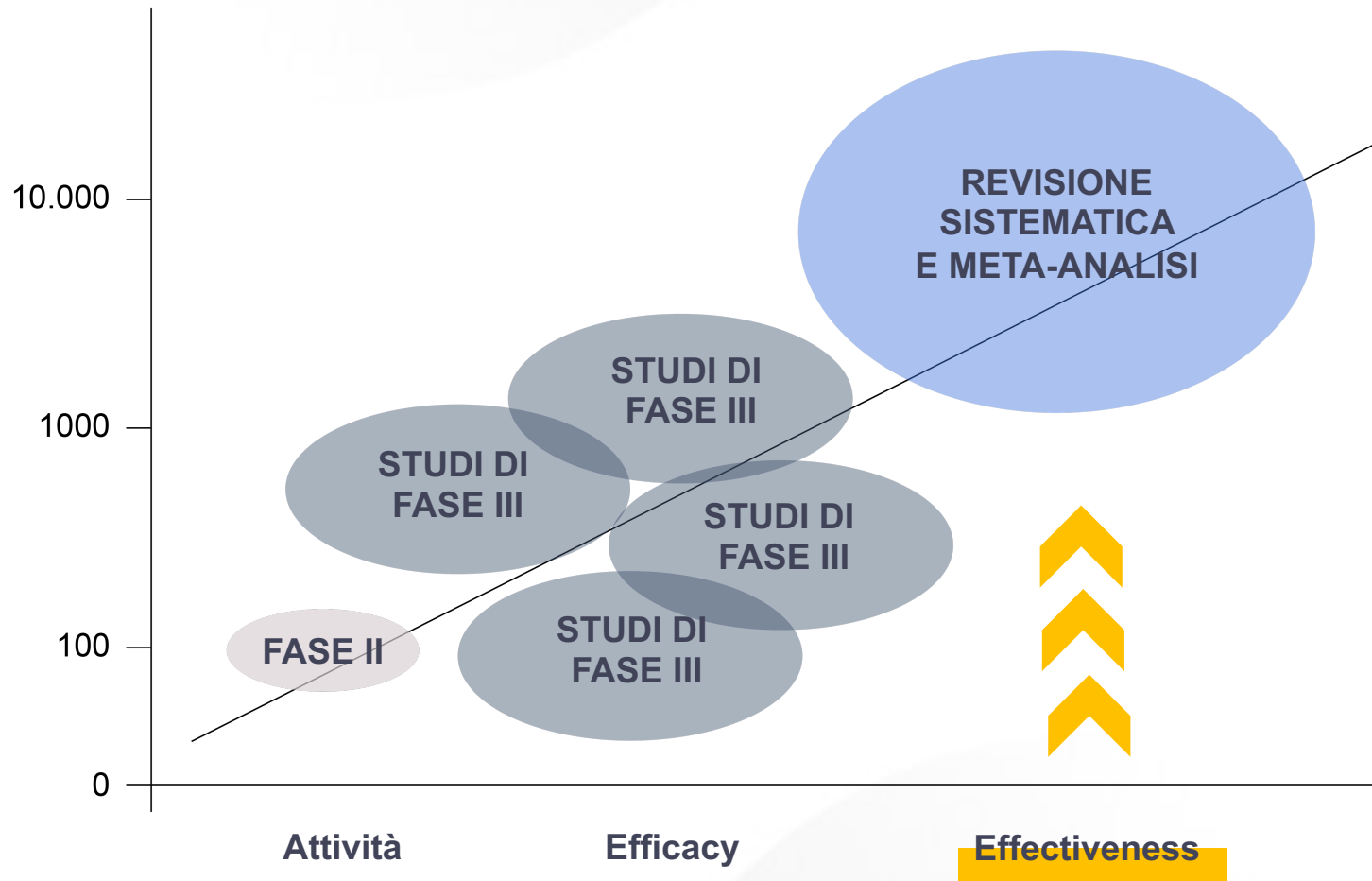
È etico condurre uno studio pragmatico **randomizzato** quando l'efficacia del trattamento è stata dimostrata in uno studio clinico randomizzato **esplicativo**?

**SOLUZIONE: META-ANALISI!**

«Fornisce una stima dell'effetto medio del trattamento nel paziente tipico»

*(R. Peto)*





# Problema

## Nell'oncologia/ematologia moderna:

- un farmaco → una condizione → un trial → registrazione
- trial accademici sotto finanziati
- diffusione dell'informazione (rifiuto random)
- **registrazione di un'indicazione dopo studio di fase II**



# Problema

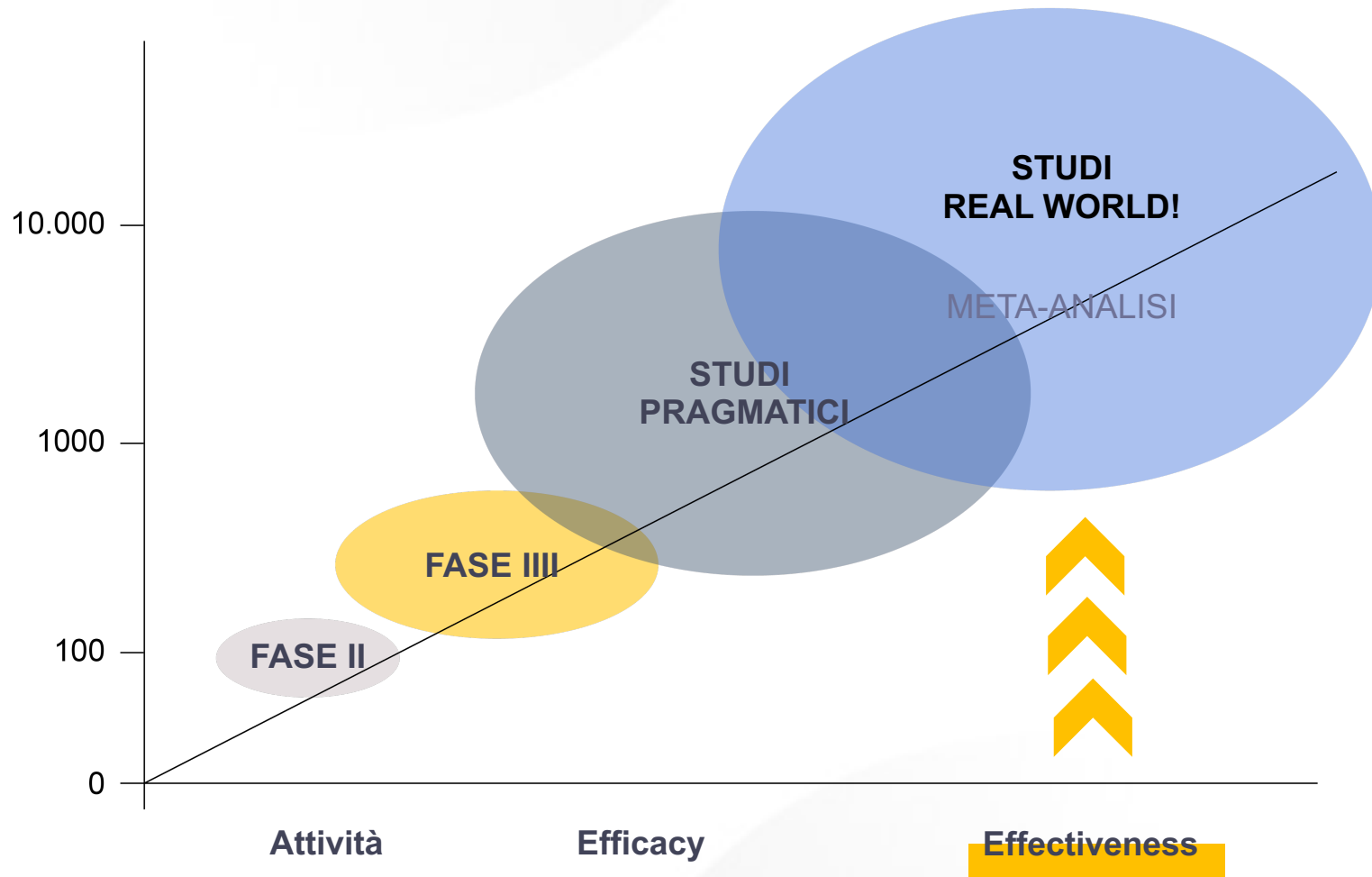
## Nell'oncologia/ematologia moderna:

- un farmaco → una condizione → un trial → registrazione
- trial accademici sotto finanziati
- diffusione dell'informazione (rifiuto random)
- **registrazione di un'indicazione dopo studio di fase II**

**COSA META-ANALIZZO?**

**COME TRATTO I PAZIENTI ESCLUSI DAI TRIAL?**





# Cosa sono i dati Real World?

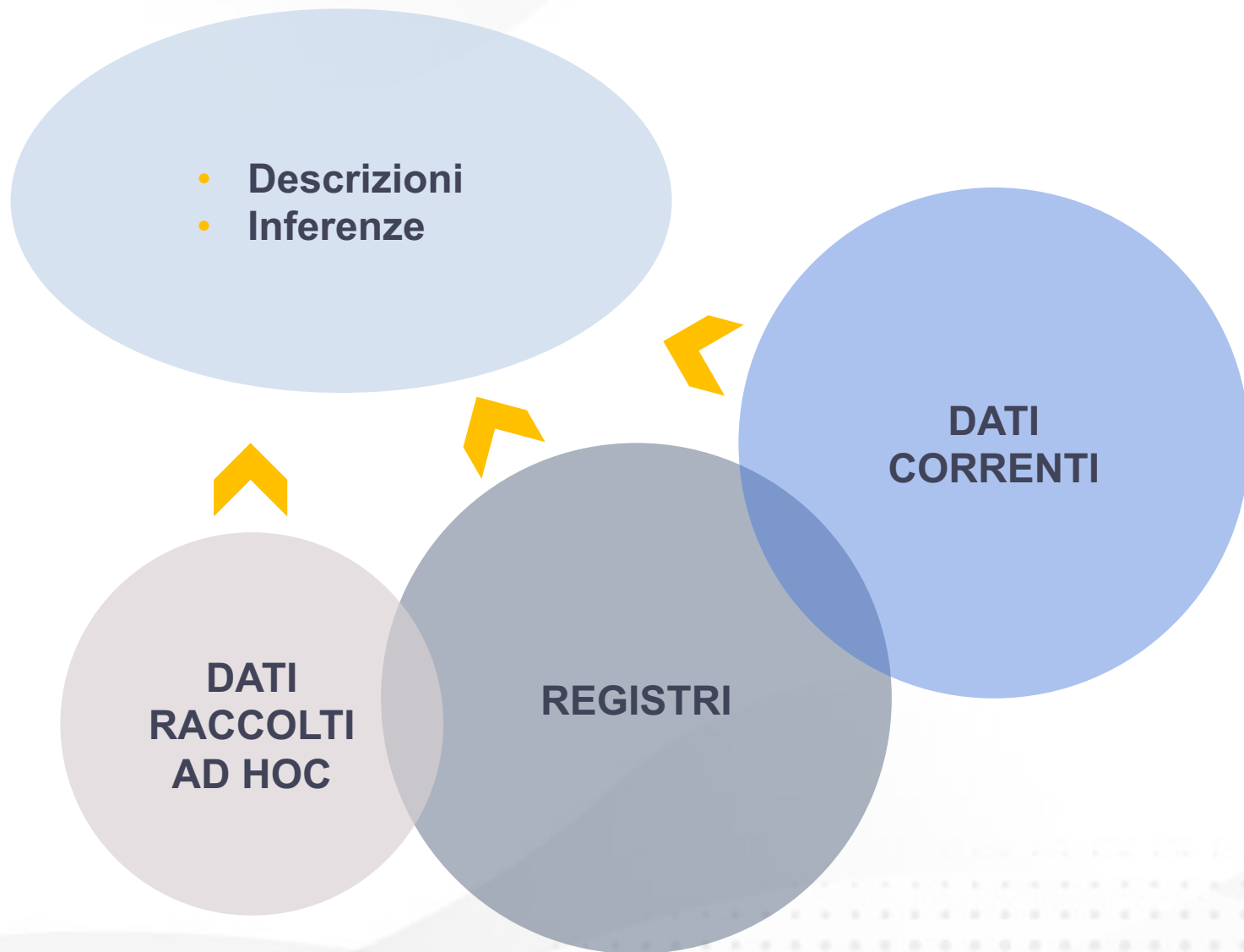
Dati derivati dalla **pratica clinica ordinaria** che non soffrono dei bias di:

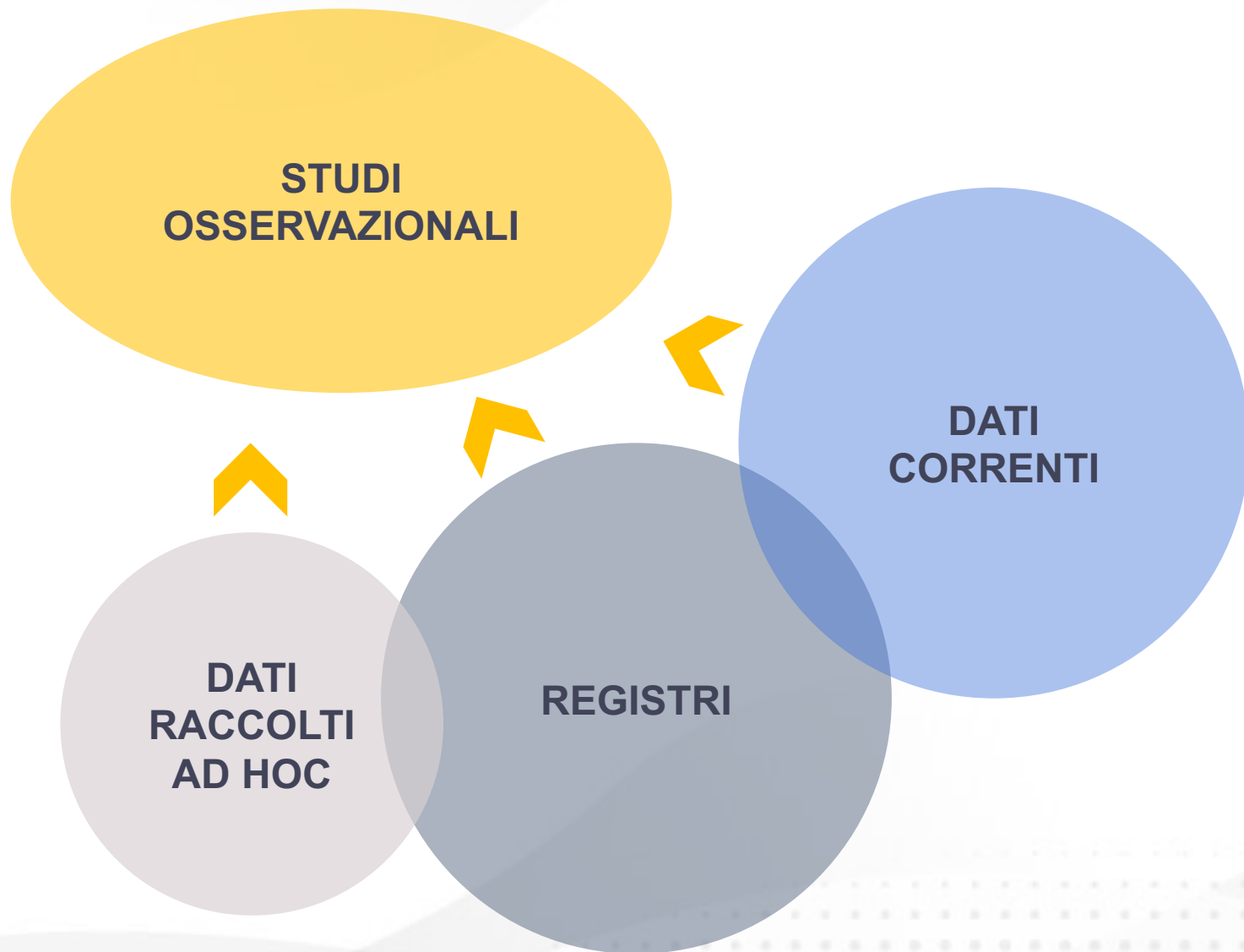
- selezione dei pazienti
- selezione di ospedali/operatori
- attenzione → appropriatezza dei comportamenti
- valutazione degli esiti

**che rendono i risultati dei trial clinici non trasferibili alla pratica clinica**









- Dati raccolti ad hoc
- Registri
- Estrazione dati già raccolti
- Dati amministrativi

STUDI OSSERVAZIONALI

**STESSI PROBLEMI METODOLOGICI!**



- Dati raccolti ad hoc
- Registri
- Estrazione dati già raccolti
- Dati amministrativi
- **Big data**

STUDI OSSERVAZIONALI

**STESSI PROBLEMI METODOLOGICI!**



# Studi osservazionali

## TUTTI GLI STUDI CLINICI NEI QUALI:

- non si modifica alcun aspetto della pratica clinica corrente
- con l'eccezione di test, esami, ecc., finalizzati all'acquisizione di informazioni necessarie per lo studio, **che non vengono utilizzate per modificare la gestione del paziente**



# Tipi di studi clinici

## DISEGNO

## CAMPIONAMENTO

- **Di coorte**
- **Case series**
- **Caso-controllo**
- **Ecologico**



# Tipi di studi clinici

## DISEGNO

- Di coorte
- Case series
- Caso-controllo
- Ecologico

## CAMPIONAMENTO

Prospettico (inclusi i trial clinici)  
Retrospettivo



# Tipi di studi clinici

## DISEGNO

- Di coorte
- Case series
- Caso-controllo
- Ecologico

## CAMPIONAMENTO

Prospettico (inclusi i trial clinici)

Retrospettivo

Retrospettivo





# Studi osservazionali

## **PROBLEMI METODOLOGICI**

Dipendono interamente dallo scopo dello studio!



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

Acquisire (ulteriori) informazioni su:

**EFFICACIA**

**BISOGNI (PROGNOSI)**

**TOSSICITÀ/EVENTI AVVERSI**

**MODALITÀ DI UTILIZZO/COMPORAMENTI**



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## ▶ MODALITÀ DI UTILIZZO E COMPORTAMENTI

- Appropriately prescriptive (uso off-label, tipologia pazienti)
- Tipo prescrizioni (dosi, tempi, durata, associazioni)
- Compliance (in specifiche condizioni di utilizzo, gruppi particolari di pazienti, a lungo termine)
- Altro (costi, ecc.)



**Appropriatezza**



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## MODALITÀ DI UTILIZZO E COMPORTAMENTI



**Informazioni su popolazione non selezionata  
(nessun gruppo di controllo)**



# Studi osservazionali di appropriatezza

## ▶ PROBLEMI METODOLOGICI

- Selection bias
- Assessment
- Confounding



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## MODALITÀ DI UTILIZZO E COMPORTAMENTI

**Appropriatezza**



**Pochi studi di qualità accettabile**

# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## ▶ TOSSICITÀ/EVENTI AVVERSI

- In specifiche condizioni di utilizzo (esempio: non specialisti)
- In (sotto)gruppi particolari di pazienti (esempio: anziani)
- A lungo termine
- Eventi avversi rari, tossicità non valutate (esempio: effetti cognitivi, endocrinologici, ecc.)

**AREA DI PRIMARIA IMPORTANZA (FARMACOEPIDEMIOLOGIA)**



# Studi osservazionali sulla tossicità nella pratica clinica

## Real World

- ▶ Problematiche metodologiche simili ma non identiche a quelle degli studi di appropriatezza





# Studi osservazionali sulla tossicità nella pratica clinica

## Real Word

- ▶ Problematiche metodologiche simili ma non identiche a quelle degli studi di appropriatezza
- ▶ Rappresentatività in certi casi meno critica (case report)



# Studi osservazionali sulla tossicità nella pratica clinica

## Real World

- ▶ Problematiche metodologiche simili ma non identiche a quelle degli studi di appropriatezza
- ▶ Rappresentatività in certi casi meno critica (case report)
- ▶ Necessaria raccolta attiva dei dati (dati amministrativi insufficienti)



# Studi osservazionali sulla tossicità nella pratica clinica

## Real World

- ▶ Problematiche metodologiche simili ma non identiche a quelle degli studi di appropriatezza
- ▶ Rappresentatività in certi casi meno critica (case report)
- ▶ Necessaria raccolta attiva dei dati (dati amministrativi insufficienti)
- ▶ Problemi interpretativi (schemi a più farmaci)



# Studi osservazionali sulla tossicità nella pratica clinica

## Real World

- ▶ Problematiche metodologiche simili ma non identiche a quelle degli studi di appropriatezza
- ▶ Rappresentatività in certi casi meno critica (case report)
- ▶ Necessaria raccolta attiva dei dati (dati amministrativi insufficienti)
- ▶ Problemi interpretativi (schemi a più farmaci)
- ▶ Sistemi di monitoraggio permanente



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

▶ **BISOGNI SANITARI = OUTCOME**



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## ▶ **BISOGNI SANITARI = OUTCOME**

- In specifiche condizioni di utilizzo (esempio: non specialisti)
- In (sotto)gruppi particolari di pazienti (esempio: anziani);
- A lungo termine
- Su endpoint particolari (qualità di vita, "tossicità finanziaria, ecc.)
- **Area di primaria importanza**



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## ▶ BISOGNI SANITARI = OUTCOME

### NOTA BENE

L'utilità dei Registri Tumori in questo ambito è stata finora "modesta"

- Casistiche molto datate
- Casi poco caratterizzati (stadio?)
- Outcome generici (**3-5 yrs OS dalla diagnosi**)



# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## ▶ EFFICACIA

- In popolazioni non selezionate
- In specifiche condizioni di utilizzo (esempio: non specialisti)
- In (sotto)gruppi particolari di pazienti (esempio: anziani)
- A lungo termine
- Altri endpoint (esempio: qualità di vita)





# Studi osservazionali: scopi (possibili)

## ▶ EFFICACIA

**PER MODIFICARE LE STIME DI EFFICACY DERIVATE  
DAI TRIAL E STIMARE L'EFFECTIVENESS**



# Convinzione diffusa (ma sbagliata)

**TRIAL RANDOMIZZATI**

**EFFICACY**

**STUDI OSSERVAZIONALI**

**EFFECTIVENESS**



# Coordinate per valutare/interpretare i risultati di uno studio

## VALIDITÀ INTERNA

- Validità statistica, assenza di bias/errore sistematico
- Risultati = verità +/- caso

## VALIDITÀ ESTERNA

- **Possibilità di estrapolare/generalizzare i risultati**
- **Applicabilità**



# Convinzione: validità



# Convinzione: validità



# Validità esterna: determinanti

- **VALIDITÀ INTERNA!**
- Disegno di studio (contrasto)
- Criteri di selezione/caratteristiche dei pazienti
- Tipologia dei centri partecipanti
- Protocollo terapeutico-follow-up
- Endpoint
- Compliance-contaminazione
- Precisione delle stime
- Analisi intention-to-treat



# Validità esterna: determinanti

- **VALIDITÀ INTERNA!**

Senza la possibilità di un confronto **STATISTICAMENTE VALIDO** tra i risultati ottenuti nei pazienti trattati con il trattamento in studio e quelli osservati **in un gruppo di controllo adeguato**, non sono possibili valutazioni di efficacia...

... a meno di effetti drammatici....

... che si sarebbero già osservati nei trial.



# Sperimentazione clinica controllata

- ▶ Identificazione dello/gli scopo/i dello studio
- ▶ Criteri di selezione **espliciti**
- ▶ Assegnazione **CASUALE E IMPREVEDIBILE** dei trattamenti
- ▶ Rilevazione **coerente/unbiased** dell'endpoint
- ▶ **Piano statistico** appropriato





# Sperimentazione clinica senza gruppo di controllo randomizzato

- ▶ Identificazione dello/gli scopo/i dello studio
- ▶ Criteri di selezione espliciti
- ▶ Impiego **PROGRAMMATO** del trattamento in tutti i pazienti.  
**Controllo dei bias di selezione?**
- ▶ Rilevazione **coerente/unbiased** dell'endpoint
- ▶ **Piano statistico** appropriato



# Studio osservazionale

- ▶ Identificazione dello/gli scopo/i dello studio
- ▶ Criteri di selezione espliciti
- ▶ Impiego **ARBITRARIO** del trattamento **in alcuni pazienti**.  
**Controllo dei bias di selezione?**
- ▶ Rilevazione **coerente/unbiased** dell'endpoint
- ▶ **Piano statistico** appropriato



## NOTA BENE

Per stimare l'efficacia di un farmaco **richiediamo uno studio prospettico randomizzato (in doppio cieco)** in cui:

- i pazienti lo ricevono o non lo ricevono, **a caso**
- possibilmente pazienti/medici ignorano il trattamento ricevuto e l'esito viene valutato **in cieco** o su un endpoint molto solido (OS, strument)
- l'analisi è pianificata e include tutti i pazienti randomizzati (**intention to treat**)



## NOTA BENE

Per stimare l'efficacia di un farmaco **richiediamo uno studio prospettico randomizzato (in doppio cieco)** in cui:

- i pazienti lo ricevono o non lo ricevono, **a caso**
- possibilmente pazienti/medici ignorano il trattamento ricevuto e l'esito viene valutato **in cieco** o su un endpoint molto solido (OS, strument)
- l'analisi è pianificata e include tutti i pazienti randomizzati (**intention to treat**)

E poi pretendiamo di modificare queste stime (efficacia nella routine clinica, o in pazienti/condizioni particolari)... **utilizzando dati da studi retrospettivi in cui il farmaco viene usato/non usato arbitrariamente, o a casaccio**



# Problemi studi osservazionali (utilizzati per valutazioni di efficacia)

- ▶ **Selezione dei trattati (selection bias)**



# Problemi studi osservazionali (utilizzati per valutazioni di efficacia)

- ▶ **Selezione dei trattati** (selection bias)
- ▶ **Selezione dei compliers** (immortal time bias, healthy patient bias)



# Problemi studi osservazionali (utilizzati per valutazioni di efficacia)

- ▶ **Selezione dei trattati** (selection bias)
- ▶ **Selezione dei compliers** (immortal time bias, healthy patient bias)
- ▶ **Selezione del gruppo di controllo**



# Problemi studi osservazionali (utilizzati per valutazioni di efficacia)

- ▶ **Selezione dei trattati** (selection bias)
- ▶ **Selezione dei compliers** (immortal time bias, healthy patient bias)
- ▶ **Selezione del gruppo di controllo**
- ▶ **Persi al follow-up** (attrition bias)





# Problemi studi osservazionali (utilizzati per valutazioni di efficacia)

- ▶ **Selezione dei trattati** (selection bias)
- ▶ **Selezione dei compliers** (immortal time bias, healthy patient bias)
- ▶ **Selezione del gruppo di controllo**
- ▶ **Persi al follow-up** (attrition bias)
- ▶ **Rilevazione dell'outcome**



## NOTA BENE

Con tecniche statistiche (stratificazione/aggiustamento, propensity score, instrumental variable) è possibile rimuovere l'effetto di differenze:

- in variabili all'inizio del trattamento (baseline)
- misurate accuratamente e in modo simile

Non si può rimuovere la selezione introdotta da:

- fattori confondenti ignoti o non misurati
- fattori successivi (compliance, loss-to-follow-up)



# Dati correnti/registri/studi osservazionali

- ▶ Per valutare:
- **efficacia e/o costo-efficacia di interventi**
  - **comparative effectiveness**
  - **qualità dell'assistenza → efficacia**



# Dati correnti/registri/studi osservazionali

- ▶ Per valutare:
- **efficacia e/o costo-efficacia di interventi**
  - **comparative effectiveness**
  - **qualità dell'assistenza → efficacia**



Non è (quasi mai) possibile valutare **l'EFFICACIA** al di fuori di un trial!

# Validità degli studi per valutazioni di efficacia

## SPERIMENTAZIONE CLINICA

- Randomizzata
- Non randomizzata

## STUDIO OSSERVAZIONALE

- Di coorte prospettico
- Di coorte retrospettivo
- Ecologico
- Caso-controllo



# Obiettivi di studi osservazionali

## VALUTARE:

- epidemiologia descrittiva
- determinanti epidemiologici
- esiti della malattia
  
- efficienza/costi dei processi
- appropriatezza degli interventi
- esiti degli interventi?
  
- ~~effectiveness~~

**BISOGNI**

**QUALITY OF CARE**



---

**...E ALLORA COME È POSSIBILE  
VALUTARE L'EFFECTIVENESS?**

---



# Efficacia

*Definizione (Dizionario Sabatini Colletti)*

Capacità di **produrre l'effetto voluto**



Precisazioni necessarie in Medicina:

**A.** ...di produrre **statisticamente** l'effetto...

**B.** ...l'effetto voluto **da chi?**





# Da chi? = Stakeholders

## ► Prospettiva

- Scienziato
- Pharma
- Medico
- Ospedale
- Paziente
- Amministratore Sanitario



# Da chi? = Stakeholders

## ► Prospettiva

- Scienziato
- Pharma
- Medico
- Ospedale
- Paziente
- Amministratore Sanitario

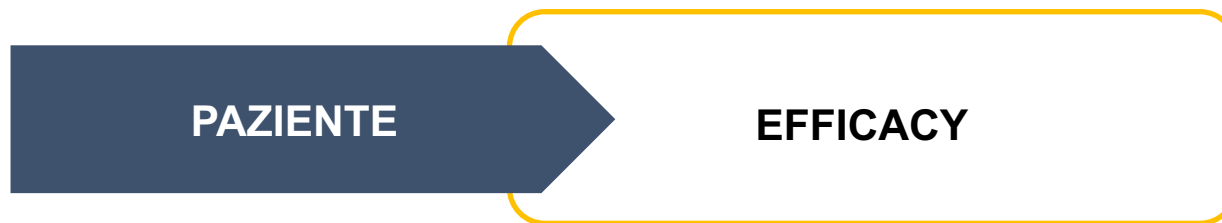
## ► Beneficio ricercato

- Attività (effetto biologico)
- Fatturato
- Risposta clinica
- Costi/efficienza
- ?
- ?



# Efficacia

## ► Prospettive



# Definizioni standard

- ▶ **Effectiveness** assesses whether an intervention does more good than harm when provided under usual circumstances of healthcare practice
- ▶ **Amministratore sanitario:** nella situazione che governo (strutture/competenze, popolazione, geografia, ecc.) qual è la scelta che produce i maggiori benefici complessivi?



# Definizioni standard

- ▶ **Efficacy** is the extent to which an intervention does more good than harm under ideal circumstances
- ▶ **Paziente:**
  - Qual è la migliore cura per il mio caso (in base alle mie caratteristiche, preferenze)?
  - Dove/come la posso ottenere?



## Trial: due tipi di effetti

- ▶ **Policy outcome:** conseguenze dell'introduzione del nuovo trattamento nel protocollo terapeutico adottato in un certo contesto (SSN, SSR, Ospedale, ecc.)
- ▶ **Treatment effect:** risultato atteso nel paziente che si sottopone al trattamento



# Policy outcome

## Conseguenze dell'introduzione del nuovo trattamento

### Efficacy media

- + Errori diagnostici/staging
- + Errori terapeutici
- + Problemi organizzativi
- + Non-compliance
- + Drop out per tossicità, ecc.

=

RCT, studi  
osservazionali



# Policy outcome

▶ Per stimare le conseguenze dell'introduzione di una nuova tecnologia in una realtà assistenziale (= **effectiveness**) è necessario integrare informazioni di fonti molto diverse:

- Efficacy (trial)
- Demografia - Epidemiologia
- Appropriatelyzza (o risorse disponibili)
- Compliance
- Esiti





# Treatment effect

- ▶ Il paziente vuole sapere cosa gli può succedere se segue un certo trattamento. **Non una media** degli effetti in pazienti che:
  - sono più/meno idonei
  - seguono/non seguono il trattamento
  - rispondono/non rispondono
  - cambiano/non cambiano terapia per tossicità'



# Treatment effect

- ▶ Il paziente vuole sapere cosa gli può succedere se segue un certo trattamento
  - nel centro più qualificato per somministrarlo
  - se si rivela idoneo a riceverlo
  - **se segue il protocollo terapeutico fino in fondo**
  - **se risponde alla terapia**
  - se...
  - se...



# Effetti attesi sul paziente

- ▶ Analisi di database derivati da **trial** e studi osservazionali
  - Analisi per protocol
  - Analisi per sottogruppi
  - Effetto nei compliers
  - Studio degli endpoint surrogati
  - Effetto condizionato all'ottenimento di un risultato intermedio (es. OS nei rispondenti)
  - Analisi per ospedale (chirurgo, radioterapista, ecc.)



# Conclusioni

- ▶ Esiste una dialettica ineludibile all'interno dell'assistenza sanitaria, tra:
  - **le esigenze del sistema**, a risorse limitate, che deve massimizzarne l'utilità
  - **le esigenze del singolo paziente**, che è interessato a massimizzare la sua utilità personale (piccola probabilità di grossi benefici?)



# Conclusioni

- ▶ Esiste una dialettica ineludibile all'interno dell'assistenza sanitaria, tra:
  - **le esigenze del sistema**, a risorse limitate, che deve massimizzarne l'utilità
  - **le esigenze del singolo paziente**, che è interessato a massimizzare la sua utilità personale (piccola probabilità di grossi benefici?)
- ▶ Il medico spesso si trova "servo di due padroni" perché deve mediare tra gli interessi del paziente (**efficacy**) e le indicazioni dell'amministratore/ospedale/regione/AIFA, ecc. (cost/**effectiveness**)

