



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

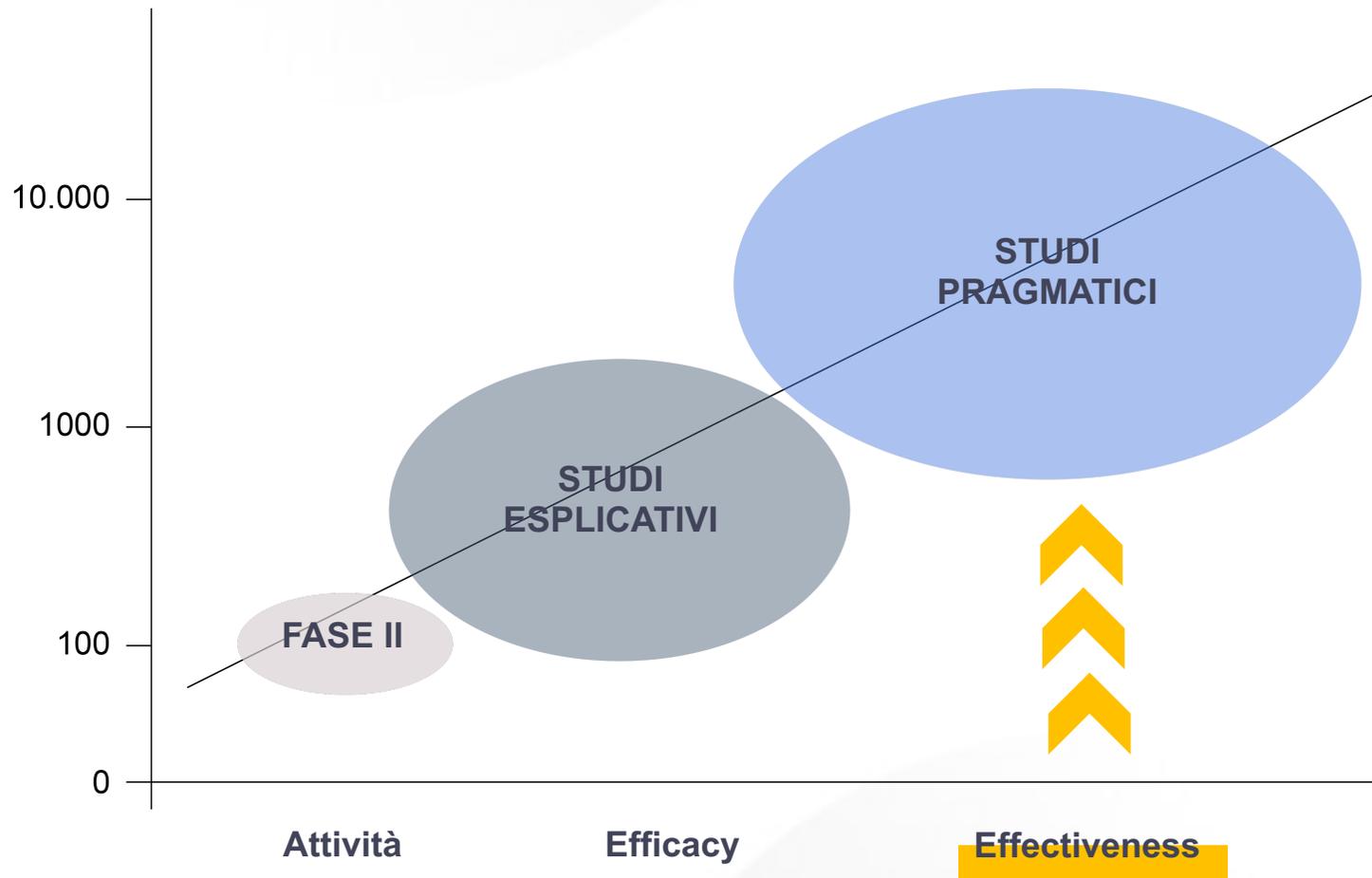
STUDI PRAGMATICI
«LARGE AND SIMPLE
CLINICAL TRIALS»



Efficacy vs effectiveness

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

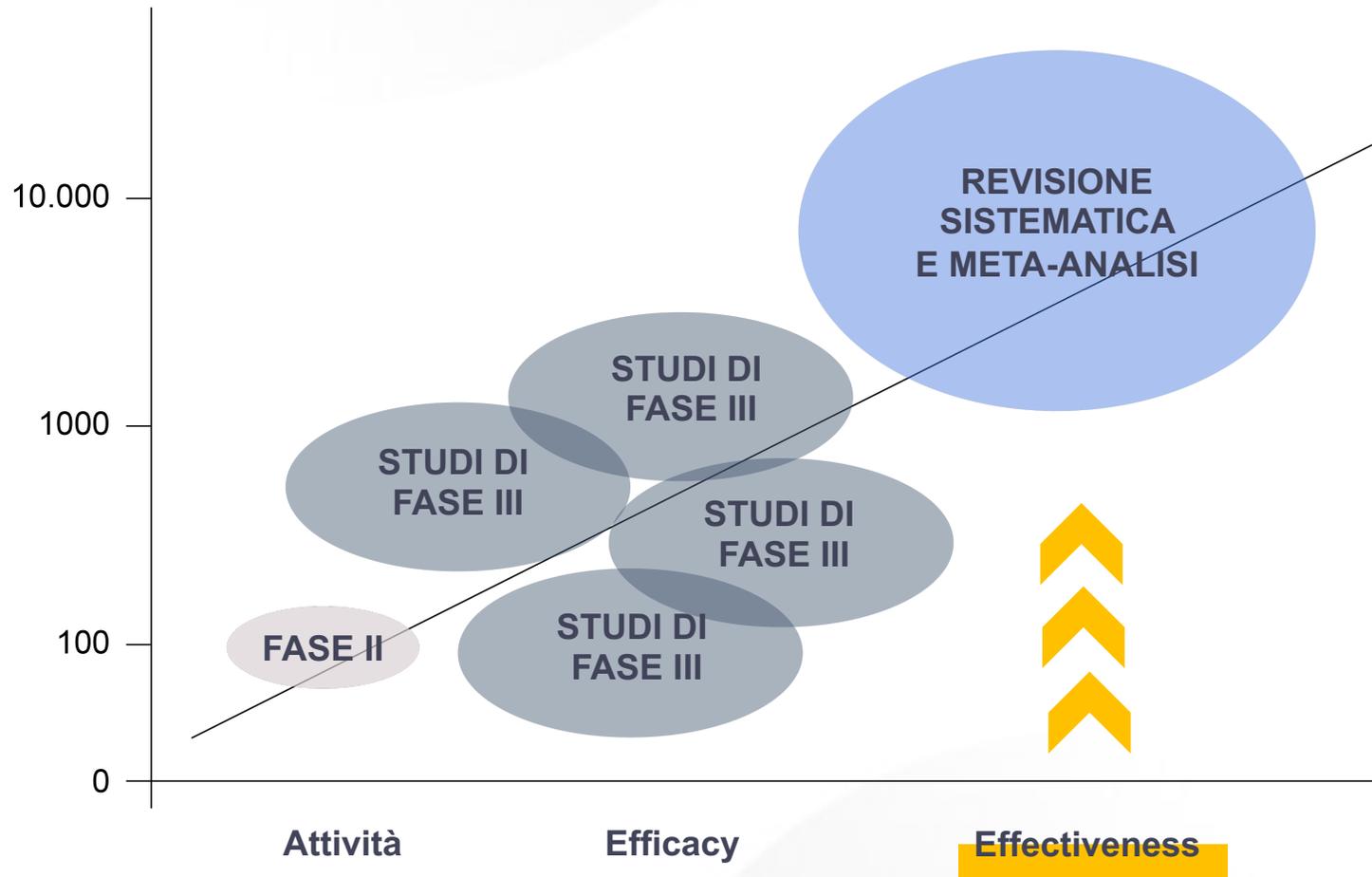
È etico condurre uno studio pragmatico **randomizzato** quando l'efficacia del trattamento è stata dimostrata in uno studio clinico randomizzato **esplicativo**?

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

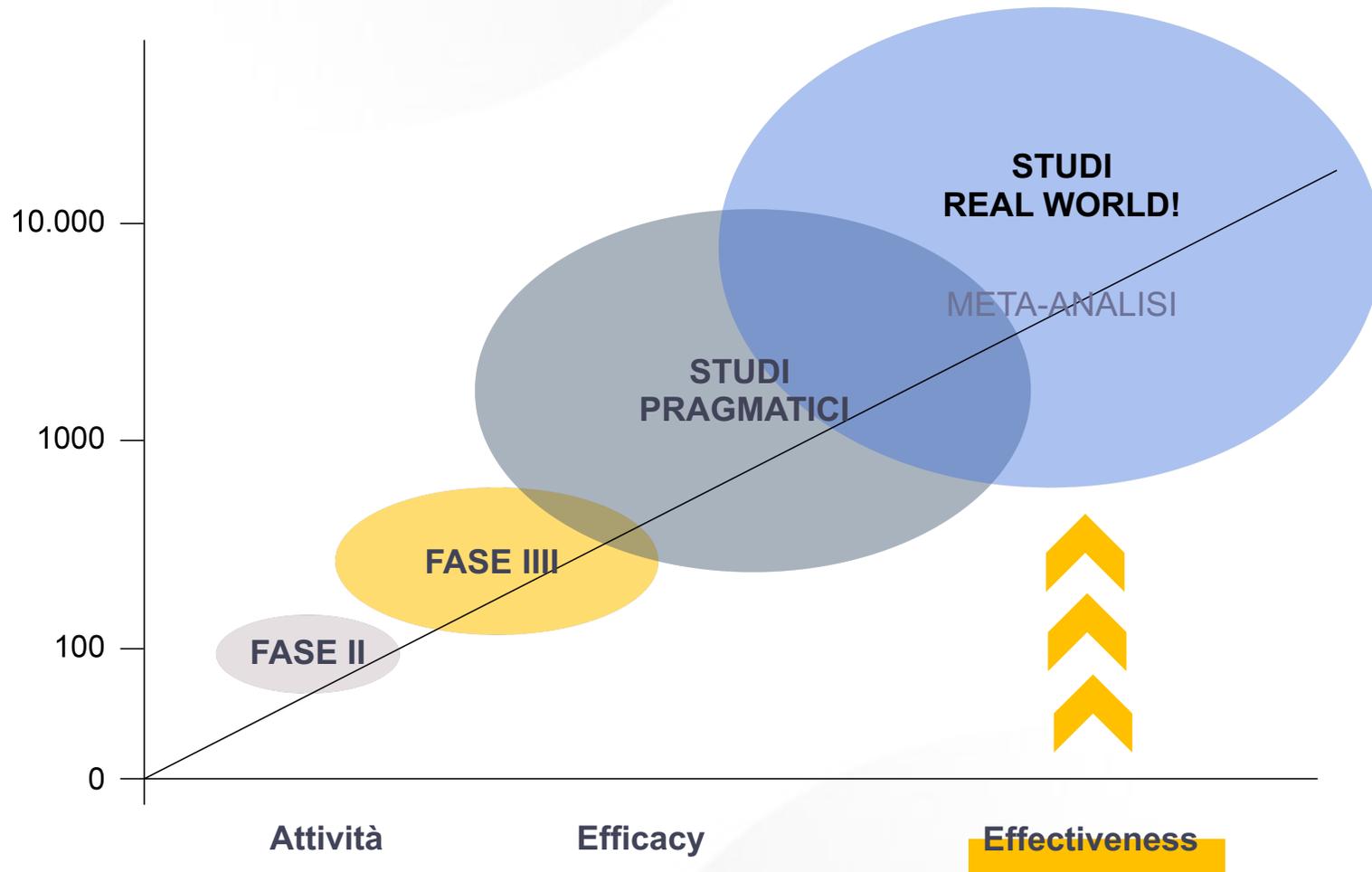
Nell'oncologia/ematologia moderna:

- 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?





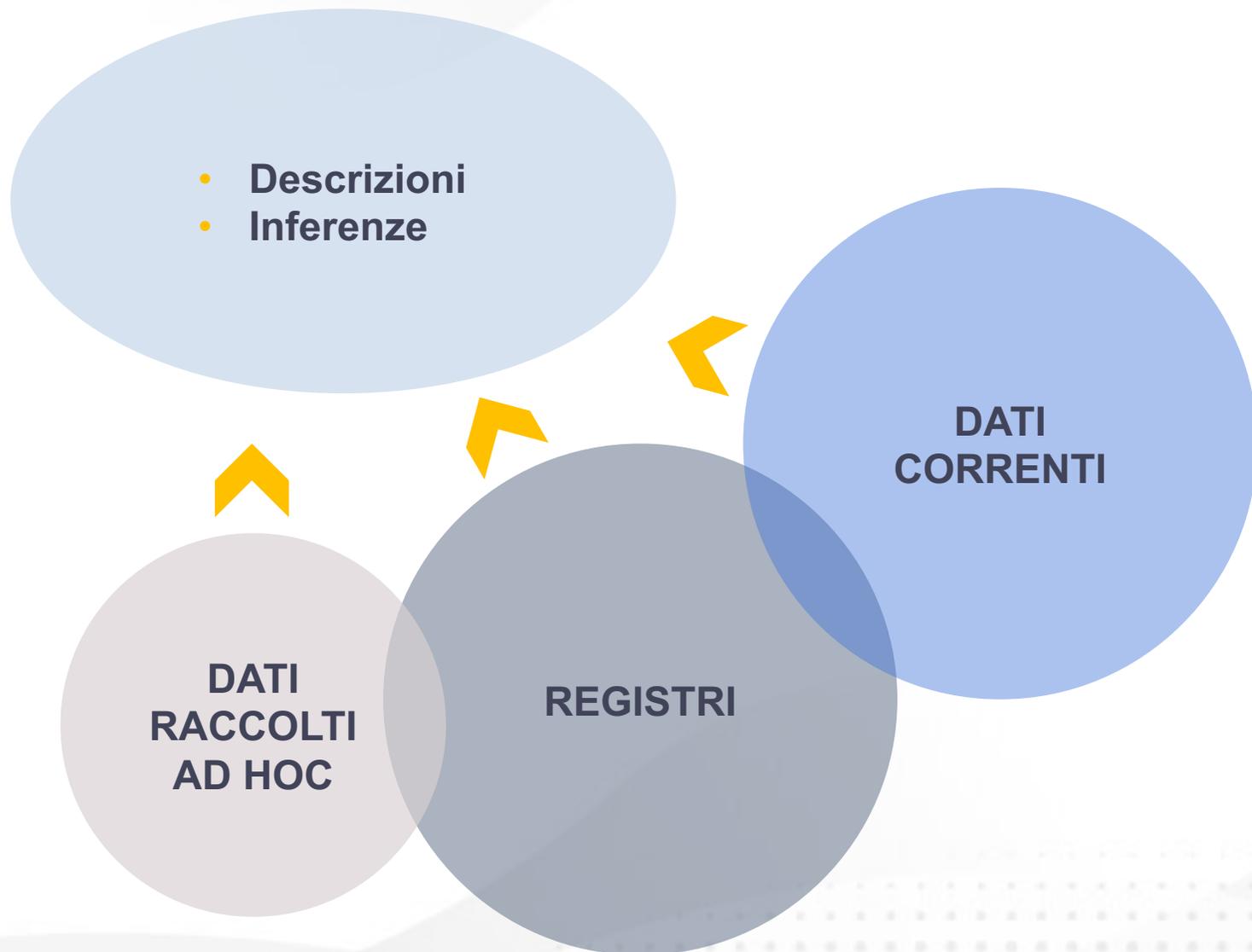
Cosa sono i dati Real World?

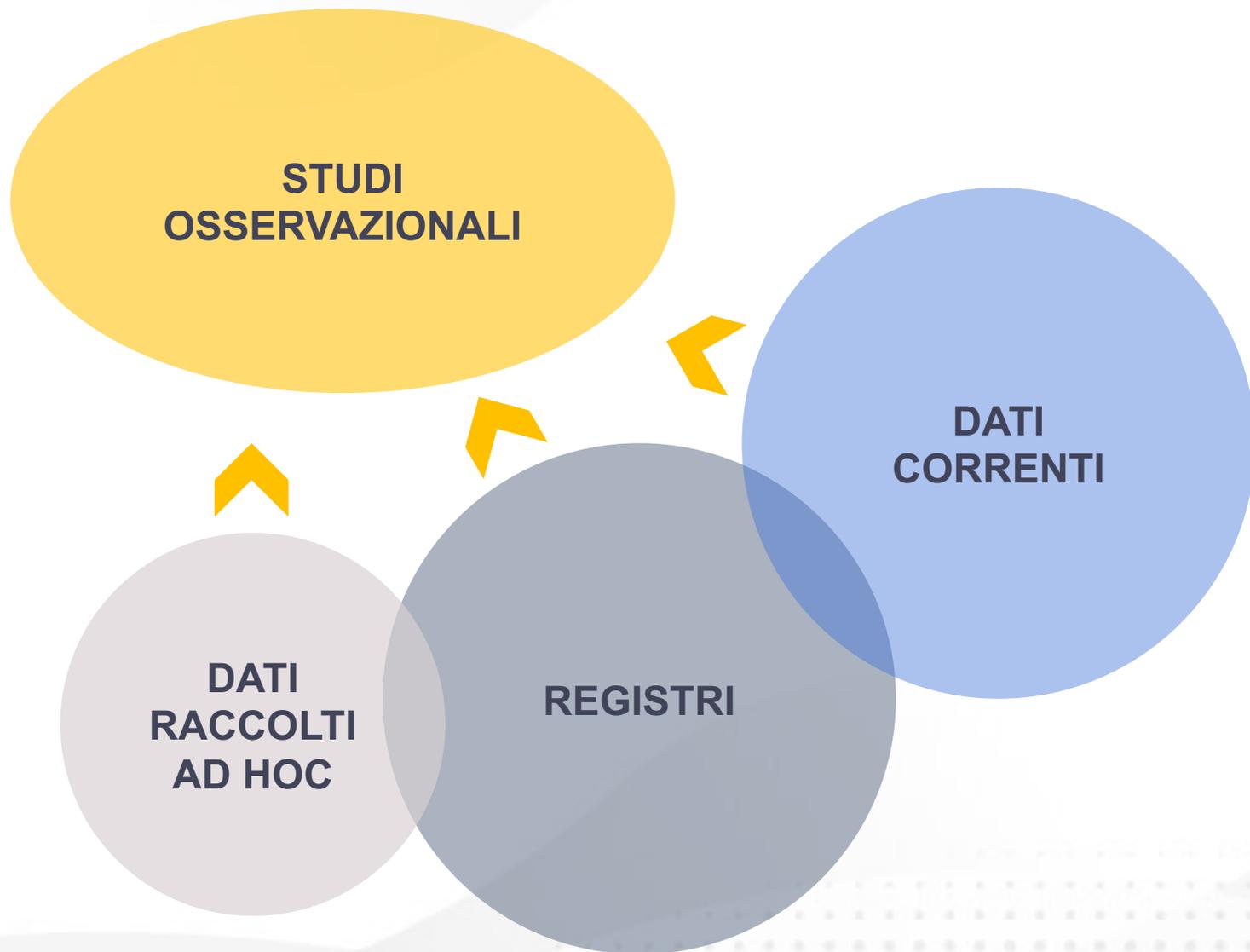
Dati derivati dalla **pratica clinica ordinaria** che non soffrono dei bias di:

- 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**)

