

ESITI CLINICI: UN IMPEGNO ED UNA RESPONSABILITÀ CONDIVISI



10° CONGRESSO NAZIONALE SIFaCT

24-26 novembre 2022
Centro Congressi Fontana di Trevi
Roma

LA FARMACOEPIDEMIOLOGIA COME SERVIZIO

DANIELE MENGATO

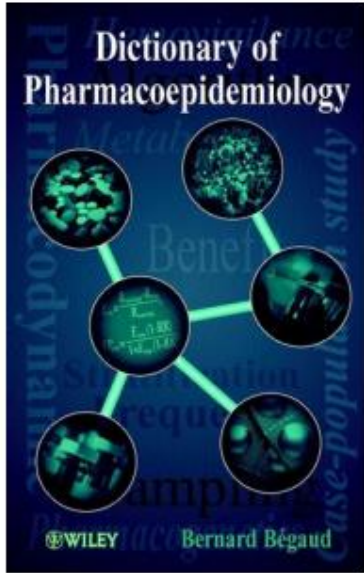
Azienda Ospedale-Università Padova

- Farmacoepidemiologia: cos'è?
- RCTs vs RWE
- L'importanza del dato
- Dal dato all'evidenza: esempi pratici

Il termine “**Farmacoepidemiologia**” indica quel settore dell’epidemiologia che si occupa della **valutazione dell’efficacia e della sicurezza dell’uso dei farmaci nella pratica clinica**, cioè **successivamente all’immissione in commercio**.

Pratica Clinica





Pharmacoepidemiology sums up two different areas:

pharmacology*

(the study of interactions between drugs and living organisms)

and

epidemiology*

[the study of the relationships between diseases and biological phenomenon and other factors (e.g. lifestyle, environment, social setting and individual traits) that can influence the frequency distribution and evolution of these diseases].

Thus, pharmacoepidemiology* can be defined as the study of interactions between drugs and populations.

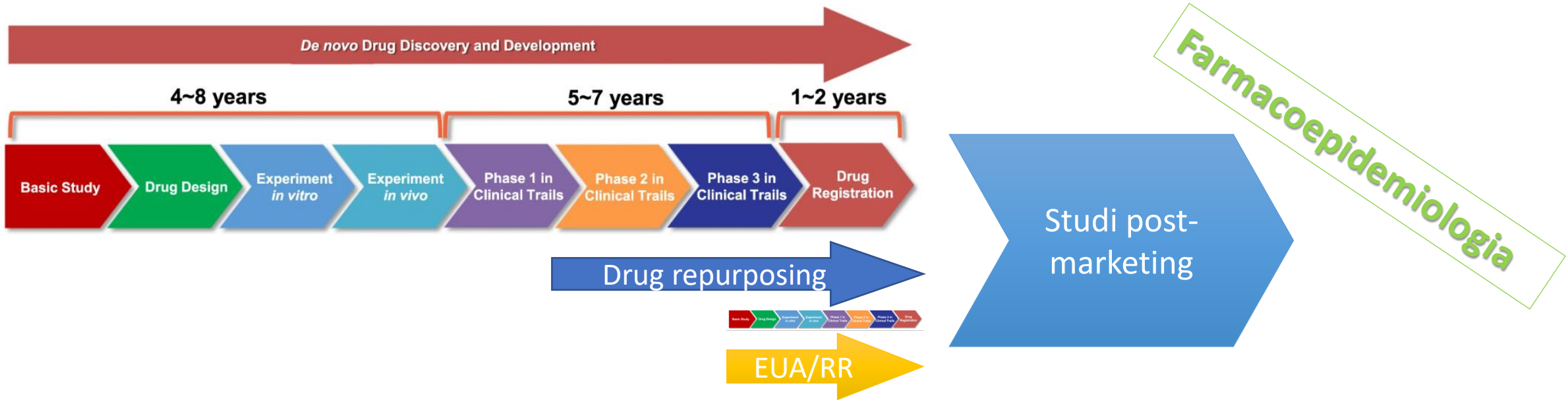
Contesto generale

Pratica Clinica



Definizioni

*Il termine “Farmacoepidemiologia” indica quel settore dell’epidemiologia che si occupa della valutazione dell’efficacia e della sicurezza dell’uso dei farmaci nella pratica clinica, cioè **successivamente all’immissione in commercio.***



La crescita della Real-World Evidence

Il termine “Farmacoepidemiologia” indica quel settore dell’epidemiologia che si occupa della valutazione dell’efficacia e della sicurezza dell’uso dei farmaci nella pratica clinica, cioè **successivamente all’immissione in commercio**.

Perché serve una valutazione successiva all’immissione in commercio?
«The five too» of clinical trials

Metodologicamente inevitabili per garantire riproducibilità e per ridurre al minimo i fattori confondenti

È indispensabile condurre studi post marketing per misurare l’impatto sulla popolazione reale

Numerosità negli RCTs limitata – *too few patients*

Non vengono considerate le polipatologie – *too simple*

Sottostima di pazienti anziani o giovani – *too concerned with median ages*

Criteri d’inclusione ed esclusione troppo stringenti – *too narrow*

Troppo brevi (per determinate patologie) – *too brief*

Nuova definizione di efficacia

Can it work?	Efficacy
Does it work in reality?	Effectiveness
Is it worth doing compared to other things we could do with the same money?	Cost-effectiveness = Efficiency

INNOVATION

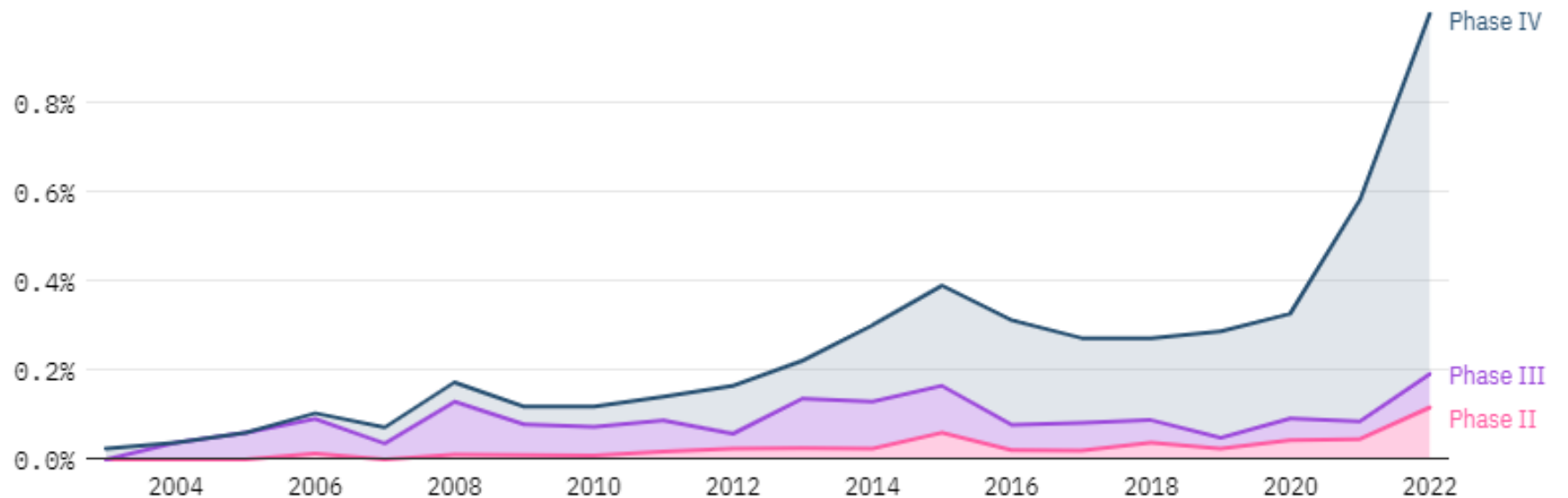
Will Real-World Evidence Replace Clinical Trials?



Morris Panner Forbes Councils Member
Forbes Technology Council
COUNCIL POST | Membership (Fee-Based)

Phase IV trials driving growth in RWE studies

Drug trials incorporating RWD as a percentage of all trials initiated that year, sorted by Phase II, Phase III, and Phase IV



No!
...o almeno
non ancora

Source: GlobalData

CLINICAL TRIALS ARENA

La crescita della Real-World Evidence

INNOVATION

Will Real-World Evidence Replace Clinical Trials?



Morris Panter Forbes Councils Member
Forbes Technology Council
COUNCIL POST | Membership (Fee-Based)

JAMA Network | **Open**

Original Investigation | Statistics and Research Methods

Feasibility of Using Real-World Data to Replicate Clinical Trial Evidence

Victoria L. Bartlett, BA; Sanket S. Dhruva, MD, MHS; Nilay D. Shah, PhD; Patrick Ryan, PhD; Joseph S. Ross, MD, MHS

No!
...o almeno
non ancora

Abstract

IMPORTANCE Although randomized clinical trials are considered to be the criterion standard for generating clinical evidence, the use of real-world evidence to evaluate the efficacy and safety of medical interventions is gaining interest. Whether observational data can be used to address the same clinical questions being answered by traditional clinical trials is still unclear.

OBJECTIVE To identify the number of clinical trials published in high-impact journals in 2017 that could be feasibly replicated using observational data from insurance claims and/or electronic health records (EHRs).

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS In this cross-sectional analysis, PubMed was searched to identify all US-based clinical trials, regardless of randomization, published between January 1, 2017, and December 31, 2017, in the top 7 highest-impact general medical journals of 2017. Trials were excluded if they did not involve human participants, did not use end points that represented clinical outcomes among patients, were not characterized as clinical trials, and had no recruitment sites in the United States.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcomes were the number and percentage of trials for which the intervention, indication, trial inclusion and exclusion criteria, and primary end points could be ascertained from insurance claims and/or EHR data.

RESULTS Of the 220 US-based trials analyzed, 33 (15.0%) could be replicated using observational data because their intervention, indication, inclusion and exclusion criteria, and primary end points could be routinely ascertained from insurance claims and/or EHR data. Of the 220 trials, 86 (39.1%) had an intervention that could be ascertained from insurance claims and/or EHR data. Among the 86 trials, 62 (72.1%) had an indication that could be ascertained. Forty-five (72.6%) of 62 trials had at least 80% of inclusion and exclusion criteria data that could be ascertained. Of these 45 studies, 33 (73.3%) had at least 1 primary end point that could be ascertained.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This study found that only 15% of the US-based clinical trials published in high-impact journals in 2017 could be feasibly replicated through analysis of administrative claims or EHR data. This finding suggests the potential for real-world evidence to complement clinical trials, both by examining the concordance between randomized experiments and observational studies and by comparing the generalizability of the trial population with the real-world population of interest.

JAMA Network Open. 2019;2(10):e1912869. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869

- Due fonti informative (EHR e assicurazioni)
- 15% (33/220) degli studi completamente ripetibili
- 39% (86/220) presentava un trattamento d'intervento ricavabile dalla pratica clinica
- 20% (45/220) presentava una riproducibilità dell'80% (almeno)

Ma è ciò che vogliamo?

La crescita della Real-World Evidence

INNOVATION

Will Real-World Evidence Replace Clinical Trials?



Morris Panner Forbes Councils Member
Forbes Technology Council
COUNCIL POST | Membership (Fee-Based)

Ma è ciò che vogliamo?

Review > Clin Pharmacol Ther. 2022 Jan;111(1):90-97. doi: 10.1002/cpt.2461. Epub 2021 Nov 13.

Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence?

Robert Flynn ^{1 2}, Kelly Plueschke ¹, Chantal Quinten ¹, Valerie Strassmann ³,
Ruben G Duijnhoven ^{1 4}, Maria Gordillo-Marañon ^{1 5}, Marcia Rueckbeil ^{1 6}, Catherine Cohet ¹,
Xavier Kurz ¹



Affiliations + expand

PMID: 34689339 PMCID: PMC9299056 DOI: 10.1002/cpt.2461

[Free PMC article](#)

**RWE e RCTs
devono
sapersi
completare**

- 2018-2019, 63/158 (39.9%) **MAAs** (Marketing Authorization Applications) valutati da EMA possedevano nel dossier dati derivati da studi di RWE (117 studi complessivi)
- Per il 31.7% dei prodotti, i dati sono precedenti all'iter di application
- Study design più usato: studi osservazionali (88.9%)
- Importante coniugare RWE e RCT soprattutto in caso di malattie rare, farmaci orfani (numerosità basse)

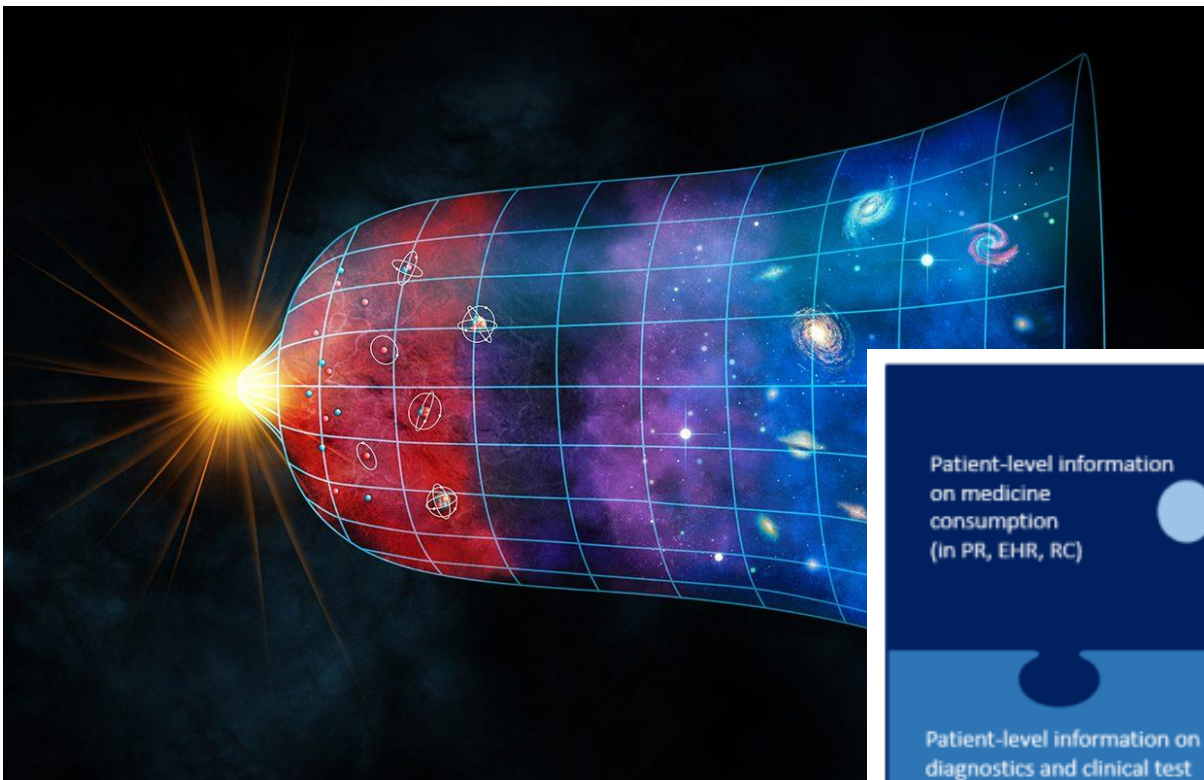
87.3%
su
safety

49.1%
su
efficacy

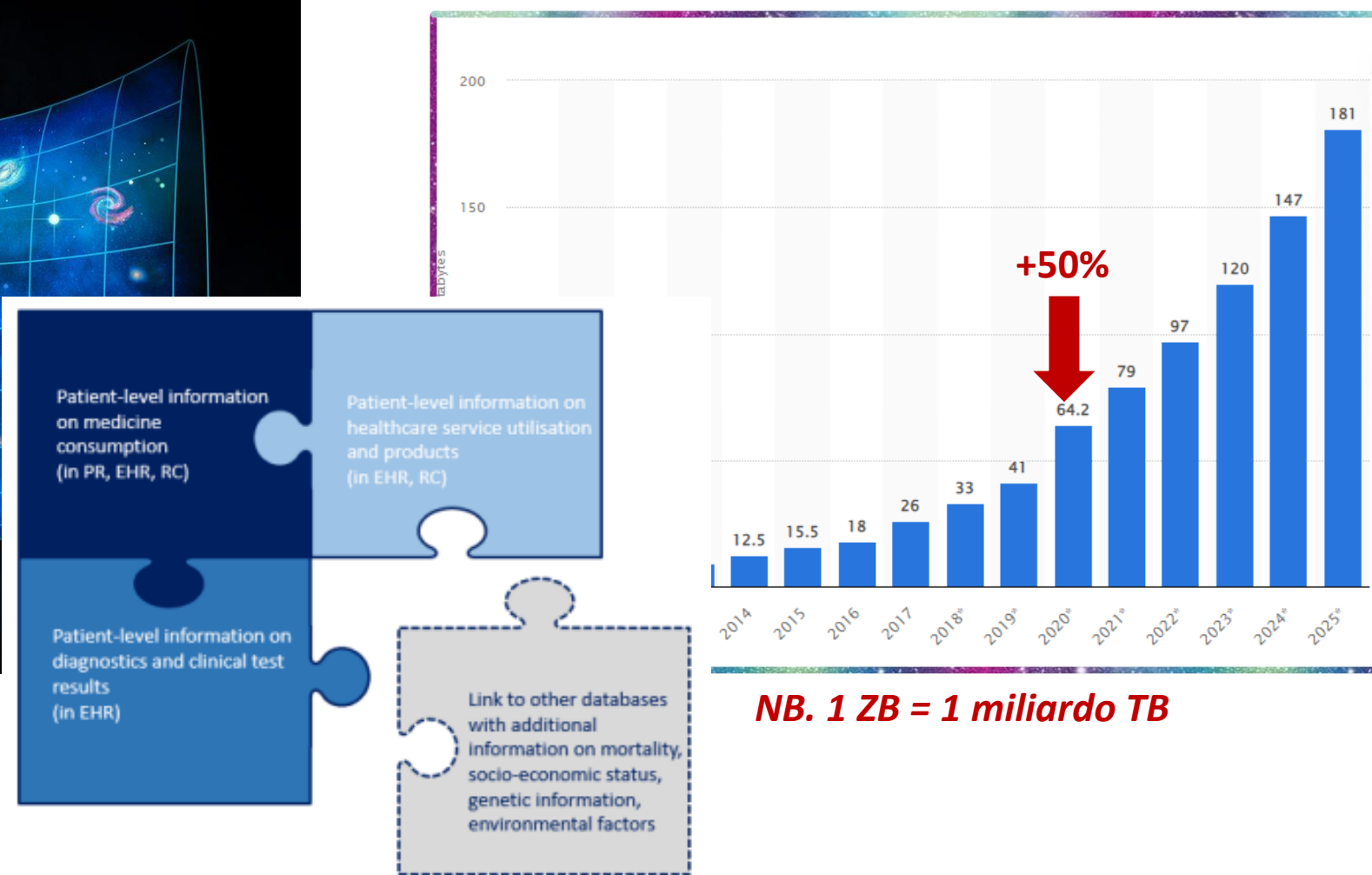
- Obiettivo:** misurare l'efficacia (in termini di *effectiveness*) di un trattamento, ovvero verificare quanto un farmaco «funziona» nella pratica
- **Analisi di farmacoutilizzazione:** valutazione di place-in-therapy, trend prescrittivi, appropriatezza terapeutica, aderenza, altri endpoints patient-related (es. PROs)
 - **Analisi di *effectiveness*:** garantiscono osservazioni più lunghe degli RCTs, tengono conto di una popolazione non (troppo) selezionata
 - **Analisi di sicurezza:** farmacovigilanza e sorveglianza post-marketing

Conditio sine qua non: accesso al dato

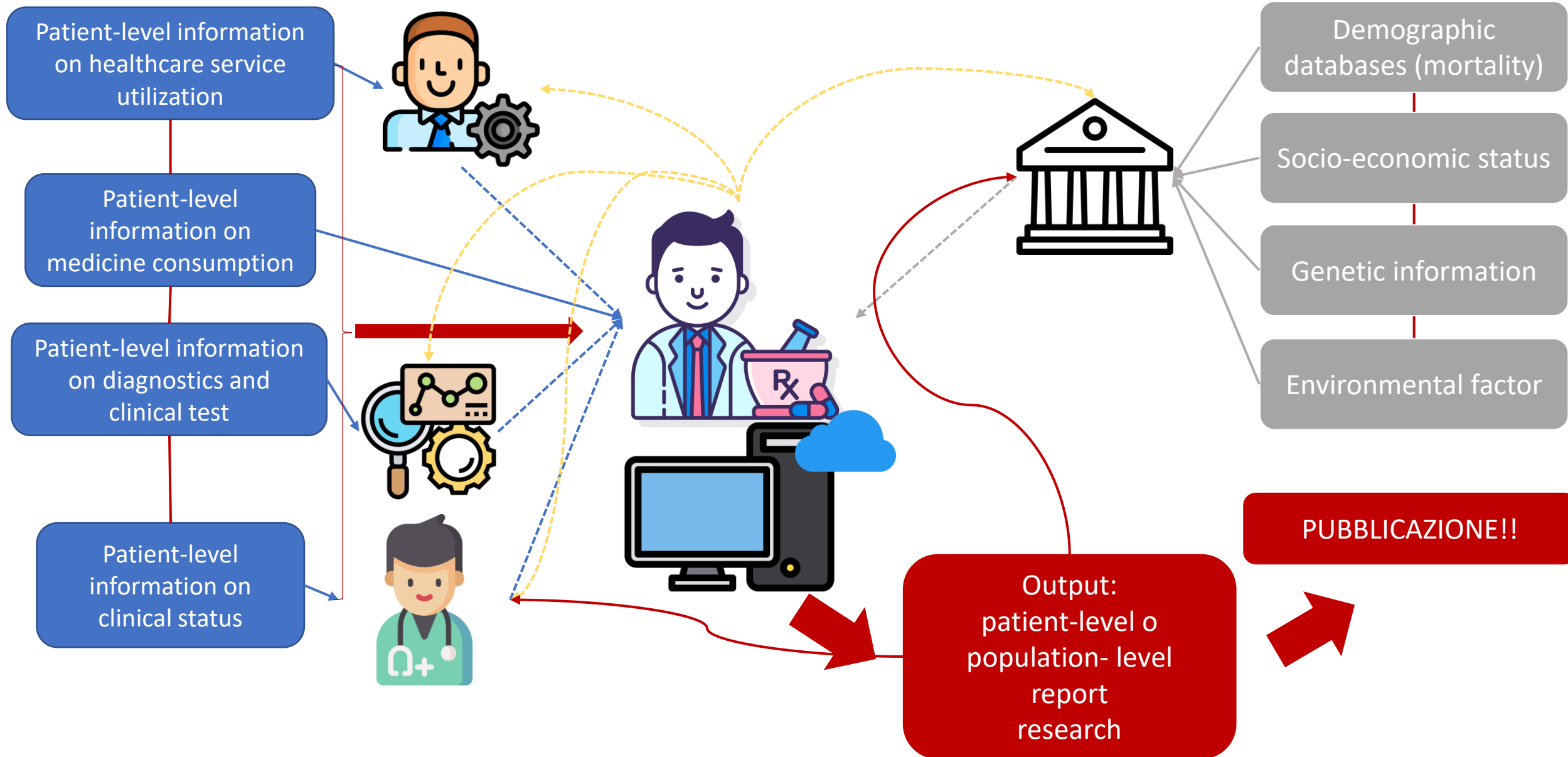
Universo in espansione



Volume di dati creati/copiati/catturati nel mondo (in zettabytes)



La farmacoepidemiologia come servizio



Obiettivo: misurare l'efficacia (in termini di *effectiveness*) di un trattamento, ovvero verificare quanto un farmaco «funziona» nella pratica

Criterio comune:

Analisi effettuate a partire da dati già a disposizione (no raccolte dati ad hoc)

Obiettivo: misurare l'efficacia (in termini di *effectiveness*) di un trattamento, ovvero verificare quanto un farmaco «funziona» nella pratica

- **Analisi di farmacoutilizzazione:** valutazione di place-in-therapy, trend prescrittivi, appropriatezza terapeutica, aderenza, altri endpoints patient-related (es. PROs)
- **Analisi di *effectiveness*:** garantiscono osservazioni più lunghe degli RCTs, tengono conto di una popolazione non (troppo) selezionata
- **Analisi di sicurezza:** farmacovigilanza e sorveglianza post-marketing

Analisi di farmacoutilizzazione: verifica appropriatezza

Topic: Appropriatezza terapeutica nella neutropenia febbrile in oncoematologia pediatrica

Obiettivo: Verificare il tasso di aderenza al protocollo aziendale di gestione della neutropenia febbrile

Disegno: analisi retrospettiva (p.o. 1 anno)

Fonte(i) informativa(e): sistema di Business Intelligence Aziendale (incrocio dati ricovero, prescrizione, somministrazione, diagnostica)

Criterio d'inclusione: somministrazione concomitante di una triplice terapia (piperacillina/tazobactam + amikacina + teicoplanina)

Outcome: % ricoveri con triplice terapia sospesa dopo 72/96 ore

Aspettative

Terapia sospesa entro 72/96 in assenza di emocolture positive

100% dei ricoveri

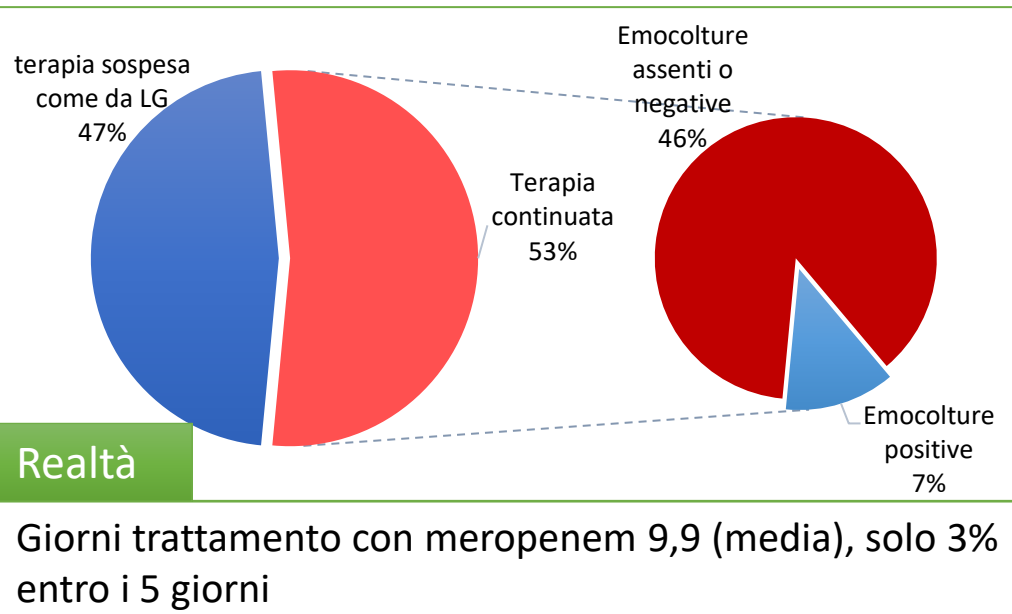
In caso di emocolture positive

Possibile prosecuzione di terapia antibiotica

Passaggio a meropenem

In caso di passaggio a meropenem

Massimo 5 giorni di terapia



Implicazioni

- Revisioni dei protocolli di gestione terapia antibiotica
- Aumento sorveglianza
- Impostazione sistema di condivisione terapie (clinico, consulente, farmacista)

Obiettivo: misurare l'efficacia (in termini di *effectiveness*) di un trattamento, ovvero verificare quanto un farmaco «funziona» nella pratica

- **Analisi di farmacoutilizzazione:** valutazione di place-in-therapy, trend prescrittivi, appropriatezza terapeutica, aderenza, altri endpoints patient-related (es. PROs)
- **Analisi di *effectiveness*:** garantiscono osservazioni più lunghe degli RCTs, tengono conto di una popolazione non (troppo) selezionata
- **Analisi di sicurezza:** farmacovigilanza e sorveglianza post-marketing

Analisi di *effectiveness*: approfondimento su un uso off-label

Topic: Efficacia real-world della defibrotide nella profilassi della VOD dopo trapianto allogenico in pazienti dell'oncoematologia pediatrica

Obiettivo: Verificare l'efficacia, in termini di eventi di VOD evitati, del trattamento con defibrotide (uso off-label)

Disegno: analisi retrospettiva (p.o. 24 mesi) caso-controllo (1 gruppo trattato con defibrotide vs 1 gruppo BSC)

Fonte(i) informativa(e): sistema di Business Intelligence Aziendale (incrocio dati ricovero, prescrizione, somministrazione, diagnostica), Portale Regionale Off-Label

Criterio d'inclusione: pazienti <18 anni, trapiantati, trattati con defibrotide

Outcome: n° eventi di VOD (Hepatic veno-occlusive disease)

Nota Informativa Importante su Defitelio (defibrotide)

Defitelio (defibrotide): Non utilizzare per la profilassi della malattia veno-occlusiva (VOD) dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE).

Riassunto:

- Lo studio 15-007, che confrontava defibrotide più la migliore cura di supporto (BSC - Best supportive care) con la sola BSC come profilassi della malattia veno-occlusiva dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche, è stato interrotto per inutilità.
- Non è stato osservato alcun effetto sull'endpoint primario di efficacia: sopravvivenza in assenza di VOD entro il giorno +30 dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
- Defitelio non deve essere utilizzato come profilassi per la malattia veno-occlusiva.

Nessuna differenza significativa in termini di VOD

Implicazioni: Un'indagine per la verifica dell'*effectiveness* di un trattamento offlabel («costoso» – 7.000€/trattamento per paziente 20kg di peso), ha dimostrato (seppur in pochi pazienti) come il trattamento non fosse efficace in real-life

	Overall, N = 27 ¹	BSC, N = 16 ¹	Defibrotide, N = 11 ¹	p-value ²
Age, median (IQR)	9.0 (7.0, 12.5)	9.0 (7.0, 13.2)	9.0 (7.0, 12.0)	>0.9
Age(<=2 yo)				>0.9
Age >2	23 (85%)	14 (88%)	9 (82%)	
Age <=2	4 (15%)	2 (12%)	2 (18%)	
Gender				>0.9
Female	10 (37%)	6 (38%)	4 (36%)	
Male	17 (63%)	10 (62%)	7 (64%)	
Disease				0.5
Aplastic Anemia	2 (7.4%)	2 (12%)	0 (0%)	
Acute lymphoblastic leukemia	12 (44%)	6 (38%)	6 (55%)	
Acute myeloid leukemia	5 (19%)	2 (12%)	3 (27%)	
Hodgkin lymphoma	2 (7.4%)	2 (12%)	0 (0%)	
Ewing Sarcoma	2 (7.4%)	2 (12%)	0 (0%)	
Other	4 (15%)	2 (12%)	2 (18%)	
Conditions determining a very high-risk patient				0.4
No	26 (96%)	16 (100%)	10 (91%)	
Yes	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (9.1%)	
Very high-risk patients	5 (19%)	2 (12%)	3 (27%)	0.4
VOD	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (9.1%)	0.4
Death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

¹Median (IQR); n (%)
²Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Obiettivo: misurare l'efficacia (in termini di *effectiveness*) di un trattamento, ovvero verificare quanto un farmaco «funziona» nella pratica

- **Analisi di farmacoutilizzazione:** valutazione di place-in-therapy, trend prescrittivi, appropriatezza terapeutica, aderenza, altri endpoints patient-related (es. PROs)
- **Analisi di *effectiveness*:** garantiscono osservazioni più lunghe degli RCTs, tengono conto di una popolazione non (troppo) selezionata
- **Analisi di sicurezza:** farmacovigilanza e sorveglianza post-marketing

Analisi di sicurezza: dai report di FV (1)

Topic: Sicurezza real-world degli antivirali orali per il trattamento precoce del COVID-19

Obiettivo: Verificare il tasso di sicurezza, in termini di ADR, di nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir rispetto agli studi registrativi

Disegno: analisi retrospettiva (p.o. 6 mesi)

Fonte(i) informativa(e): sistema di Business Intelligence Aziendale (incrocio dati ricovero, prescrizione, somministrazione, diagnostica), Registri AIFA, portale farmacovigilanza

Criterio d'inclusione: pazienti trattati con gli antivirali orali

Outcome: % e tipologia di eventi avversi entro i 28 giorni dal trattamento

Premesse

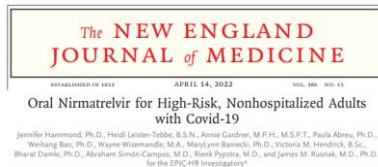


Table 2. Summary of Adverse Events, Serious Adverse Events, and Adverse Events Leading to Discontinuation through Day 34 (Safety Analysis Population).^{a,b}

Adverse Event Category	Nirmatrelvir plus Ritonavir (N=1109)	Placebo (N=1115)
Events that emerged during treatment period		
No. of adverse events	476	525
Patients with adverse events — no. (%)		
Any adverse event	251 (22.6)	266 (23.9)
Serious adverse event	18 (1.6)	74 (6.6)
Maximum grade 3 or 4 adverse event	45 (4.1)	93 (8.3)
Maximum grade 5 adverse event	0	13 [†] (1.2)
Discontinued drug or placebo because of adverse event	23 (2.1)	47 (4.2)
Had dose reduction or temporary discontinuation owing to adverse event	4 (0.4)	4 (0.4)
Events considered to be related to drug or placebo		
No. of adverse events	123	
Patients with adverse events — no. (%)		
Any adverse event	86 (7.8)	
Serious adverse event	0	
Maximum grade 3 or 4 adverse event	5 (0.4)	
Maximum grade 5 adverse event	0	
Discontinued drug or placebo because of adverse event	0 (0)	7 (0.6)
Had dose reduction or temporary discontinuation owing to adverse event	2 (0.2)	3 (0.3)

Disgeusia: 5.6%

Table 2. Incidence of Adverse Events in the Safety Population.

Adverse Events and Discontinuation	Molnupiravir (N=710)	Placebo (N=701)	Estimated Difference (95% CI) ^{a,b}
	number (percent)		percentage points
Participants with adverse events			
≥1 Adverse event	216 (30.4)	231 (33.0)	-2.5 (-7.4 to 2.3)
≥1 Adverse event related to the assigned regimen [†]	57 (8.0)	59 (8.4)	-0.4 (-3.3 to 2.5)
≥1 Serious adverse event	49 (6.9)	67 (9.6)	-2.7 (-5.6 to 0.2)
≥1 Serious adverse event related to the assigned regimen [†]	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.8 to 0.4)
Death	2 (0.3)	12 (1.7)	-1.4 (-2.7 to -0.5)
Participants who discontinued the assigned regimen because of an adverse event			
Adverse event	10 (1.4)	20 (2.9)	-1.4 (-3.1 to 0.1)
Adverse event related to the assigned regimen [†]	4 (0.6)	3 (0.4)	0.1 (-0.8 to 1.1)
Serious adverse event	5 (0.7)	13 (1.9)	-1.2 (-2.5 to 0.0)
Serious adverse event related to the assigned regimen [†]	0	0	0.0 (-0.5 to 0.5)

Dalla letteratura: farmaci sicuri
Dalla real-life: qualche dubbio emerge da segnalazioni di farmacovigilanza e dalle schede di fine trattamento (R. AIFA)



Further analysis are needed



Analisi di sicurezza: dai report di FV (2)

Topic: Sicurezza real-world degli antivirali orali per il trattamento precoce del COVID-19

Obiettivo: Verificare il tasso di sicurezza, in termini di ADR, di nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir rispetto agli studi registrativi

Disegno: analisi retrospettiva (p.o. 6 mesi)

Fonte(i) informativa(e): sistema di Business Intelligence Aziendale (incrocio dati ricovero, prescrizione, somministrazione, diagnostica), Registri AIFA, portale farmacovigilanza + intervista al paziente

Criterio d'inclusione: pazienti trattati con gli antivirali orali

Outcome: % e tipologia di eventi avversi entro i 28 giorni dal trattamento

Realtà



	Molnupiravir (n=35)	Nirmatrelvir /ritonavir (n=74)	P
Female sex, n (%)	20 (57.1)	40 (54.0)	0.76
Median age, yr (IQR)	82 (71.5-87)	68 (52.5-76.75)	<0.001
Time since first symptom < 4 days, n (%)	20 (57.1)	49 (66.2)	0.36
Patients vaccinated for COVID-19, n (%)	27 (77.1)	67 (90.5)	0.06
Symptoms resolved within 7 days, n (%)	28 (80.0)	64 (86.5)	0.38
Patients with adverse events, n (%)	7 (20.0)	42 (56.8)	<0.001
Patients with serious adverse events, n (%)	1 (2.8)	3 (4.3)	0.52
Patients who discontinued the antiviral because of an adverse event, n (%)	3 (8.5)	9 (12.9)	0.42
Patients who experienced more than one adverse event, n (%)	3 (8.5)	13 (18.6)	0.13

Analisi ad interim sui primi 109 pazienti trattati

Analisi completa su 909 pazienti trattati

Characteristics	Overall N=909	Molnupina vir N=407	N/R N=502	P value
Age, median (IQR)	73 (62-82)	80 (71-86)	68 (56-76)	<0.05
Adverse event(s), yes, n (%)	124 (13.6)	28 (6.9)	96 (19.1)	<0.05
N side effect/patient, median (IQR) (considering patients with at least one ADE only)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.98
Patients with more than 1 concomitant adverse event, n (%)	24 (2.6)	6 (1.5)	18 (3.6)	0.06
Type of side effects, n (%)				
Dysgeusia, metallic taste	67 (7.4)	5 (1.2)	62 (12.4)	<0.05
Bloating	21 (2.3)	7 (1.7)	14 (2.8)	0.29
Allergy	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	0.44
Nausea/vomiting	18 (2.0)	8 (2.0)	10 (2.0)	0.98
Diarrhea	19 (2.1)	4 (1.0)	15 (3.0)	<0.05
Headache	9 (0.9)	2 (0.5)	7 (1.4)	0.17
Other	11 (1.2)	5 (1.2)	6 (1.2)	0.96
Death	2 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	0.11

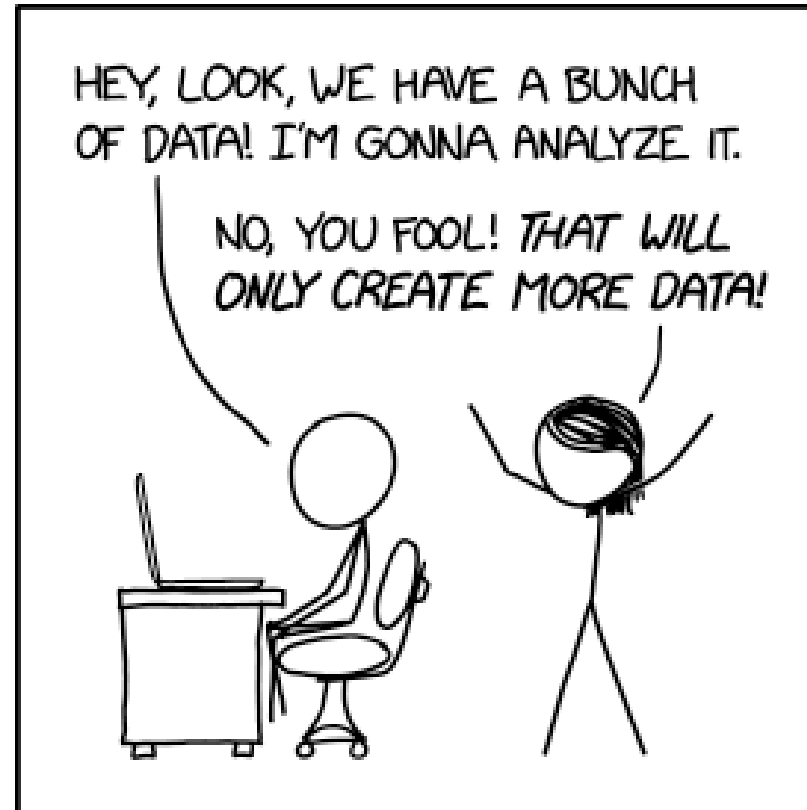


Profili di safety migliore rispetto ad RCTs, a parte per l'incidenza di disgeusia nel nirmatrelvir/ritonavir

Il farmacista del SSN ha l'obbligo morale di:

- Saper **riconoscere/intercettare** il dato
- Saper **leggere/interpretare** il dato
- Saper **analizzare** il dato (o sapere a chi affidarsi per)
- **Divulgare** il dato (non solo internamente)

Grazie per l'attenzione!



“Fate in modo che diventi un'abitudine discutere i problemi basandosi sui dati e rispettando i fatti che essi dimostrano.”

K. Ishikawa