

ATTIVITÀ DEI GRUPPO DI STUDIO

Real World Evidence: benvenuti nella realtà!

Real World Evidence: welcome to reality!

B. Pintaudi¹, S. Corrao¹, V. Frison¹, G. Piscitelli¹, A. Scatena¹

Gruppo di lavoro AMD "Real World Evidence".

Corresponding author: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

Abstract

Real World Data (RWD) constitute a set of information sources on which the very current line of research of Real World Evidence (RWE) is based. RWE studies are based on data from observational studies, administrative databases, population or disease registers, insurance registers, electronic medical records, population health surveys and, more recently, social media and data from mobile devices and apps. While Randomized Clinical Trials (RCTs) answer the question "Can it work?" "Is it safe?" RWDs are more interested in answering the question "Does it work?". We therefore move from a question of "efficacy / safety" to one of "effectiveness". RWE studies allow to evaluate the safety of a treatment in a longer period than that of the RCTs, verify its quality and cost effectiveness, allow us to trace the natural history of a disease conditioned or not by a treatment, give us relevant information on compliance and on adherence to treatments and allow us to identify service models and patient preferences. Given the exciting perspective that the "real" vision of things outlines, AMD has decided to keep up with the times by forming a Group of work on "Real World Evidence". The activities that the RWE Working Group is already promoting and carrying out are: 1) support for the publication of clinical cases; 2) support for the drafting of research protocols; 3) analysis of the Annals database. Addressing Real World Evidence in the widest possible way by collaborating with interested AMD Members, aligning with the need to give a concrete face to things, represents the vision of this Group. "Welcome to reality"!

KEY WORD Real World Data, Real World Evidence, effectiveness.

Riassunto

I Real World Data (RWD) costituiscono un insieme di fonti informative su cui si basa l'attualissimo filone di ricerca della Real World Evidence (RWE). Gli studi RWE si basano su dati provenienti da studi osservazionali, database amministrativi, registri di popolazione o di malattia, registri assicurativi, cartelle cliniche elettroniche, population health surveys e, più recentemente, social media e dati di mobile devices e apps. Mentre i Randomized Clinical Trials (RCTs) rispondono alla domanda



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation B. Pintaudi, S. Corrao, V. Frison, G. Piscitelli, A. Scatena (AMD) (2020). Real World Evidence: benvenuti nella realtà!. JAMD Vol. 23/1.

DOI 10.36171/jamd20.23.1.11

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2019

Accepted January, 2020

Published April, 2020

Copyright © 2020 Pintaudi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

“Può funzionare?” “È sicuro?” i RWD sono più interessati a rispondere al quesito “Funziona?”. Si passa dunque da una questione di “efficacy/safety” ad una di “effectiveness”. Gli studi di RWE sono in grado di valutare la sicurezza di un trattamento in un periodo più lungo di quello dei RCTs, ne verificano la qualità e l’efficacia in termini di costi, ci permettono di tracciare la storia naturale di una malattia condizionata o meno da un trattamento, ci danno informazioni rilevanti sulla compliance e sull’aderenza ai trattamenti e ci consentono di identificare i modelli di servizio e le preferenze del paziente. Considerata l’eccitante prospettiva che la visione “real” delle cose ci tratteggia, AMD ha deciso di correre al passo con i tempi costituendo un Gruppo di lavoro sulla “Real World Evidence”. Le attività che il Gruppo di lavoro RWE sta già promuovendo e svolgendo sono: 1) supporto per la pubblicazione di casi clinici; 2) supporto alla redazione dei protocolli di ricerca e alla relativa conduzione di studi clinici; 3) analisi del database Annali. Affrontare la Real World Evidence nella maniera più ampia possibile collaborando con i Soci interessati, allineandosi con l’esigenza di dare un volto concreto alle cose, rappresenta la vision di questo Gruppo. “Benvenuti nella realtà”!

PAROLE CHIAVE Real World Data, Real World Evidence, effectiveness.

La sempre crescente mole di dati di letteratura derivante da studi clinici randomizzati (RCTs, Randomized Clinical Trials) di efficacia/sicurezza impone una riflessione che non può prescindere dall’interpretazione di tali dati in chiave “real world”⁽¹⁾. I dati scientifici derivati dai RCTs costituiscono il gold standard ma sono le revisioni sistematiche di RCTs e le relative metanalisi che rappresentano il massimo livello di evidenza. Gli studi RCTs ci offrono dati di efficacia/sicurezza che il più delle volte stanno alla base delle autorizzazioni per l’immissione in commercio dei farmaci testati (cosiddetta fase III della sperimentazione clinica dei farmaci).

I Real World Data costituiscono un insieme di fonti informative su cui si basa l’attualissimo filone di ricerca della Real World Evidence (RWE)⁽²⁾. La maggior parte degli studi di RWE non sono RCT. Si basano su dati provenienti da studi osservazionali (siano essi prospettici o retrospettivi), database amministrativi (schede di dimissione ospedaliera, farmaceutica), registri di popolazione o di malattia, registri assicurativi, cartelle cliniche elettroniche, population health surveys e, più recentemente, social media e dati di mobile devices e apps. Mentre i RCTs rispondono alla domanda “Può funzionare?” “È sicuro?”

i RWD sono più interessati a rispondere al quesito “Funziona?”⁽³⁾. Si passa dunque da una questione di “efficacy/safety” ad una di “effectiveness”. Gli studi RWE possono confermare o meno i risultati degli studi RCTs. Ciò consente di riportare ad una logica più aderente alla realtà clinica il setting dei RCTs, quasi sempre costruito come se i soggetti partecipanti vivessero in un mondo ideale. I criteri di inclusione dei RCTs il più delle volte escludono categorie di soggetti molto rappresentati nella realtà clinica. L’esempio classico più evidente è quello della popolazione anziana. Da ciò la conclusione che i RCTs hanno una grande validità interna ma una scarsa generalizzabilità. Quest’ultima rappresenta invece la caratteristica distintiva degli studi real world.

Quando ideati come prospettici, gli studi real world possono avere una variante di disegno molto interessante che prevede una randomizzazione. Si tratta dei cosiddetti “pragmatic trial”⁽⁴⁾. I soggetti non sono scelti sulla base di rigidi protocolli di studio, come nel caso dei RCTs, bensì rappresentano la popolazione che comunemente viene assistita in pratica clinica. Quest’ultima viene randomizzata a ricevere o meno un trattamento. Si evitano così una serie di bias (selection, information, recall, detection bias) tipici degli studi real world retrospettivi e non randomizzati.

Il valore dei RWD è stato ampiamente riconosciuto dalle agenzie regolatorie quali la Food and Drug Administration (FDA) a la European Medicines Agency (EMA)^(5,6). Essi sono alla base di Healthcare Technology Assessments (HTA) prodotti da Enti nazionali o regionali; un esempio può essere quello del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in UK oppure dell’Institute for Quality and Efficiency in Health Care (EQWiG) in Germania⁽⁷⁾.

Nonostante i vari vantaggi della RWE, solo poche Linee Guida attualmente scelgono un processo di revisione dei RWD e pochissime utilizzano la RWE per stabilire le raccomandazioni di pratica clinica⁽⁸⁾. Gli studi di RWE sono in grado di valutare la sicurezza di un trattamento in un periodo più lungo di quello dei RCTs (2), ne verificano la qualità e l’efficacia in termini di costi⁽⁹⁾, ci permettono di tracciare la storia naturale di una malattia condizionata o meno da un trattamento, ci danno informazioni rilevanti sulla compliance e sull’aderenza ai trattamenti^(10,11), e, cosa non trascurabile, ci consentono di identificare i modelli di servizio e le preferenze del paziente^(12,13). Solo da osservazioni lunghe possono essere talvolta evidenziate associazioni tra trattamenti farmacologici ed esiti di salute; si pensi ad esempio all’insorgenza di neoplasie piuttosto che al verifi-

carsi di eventi rari collegabili all'assunzione di una determinata terapia. Un'intrigante potenzialità dei RWD è quella di esplorare i patterns di utilizzo di diverse combinazioni di farmaci e di poterli associare a diversi outcomes di salute oppure di natura economica. Ciò consente di caratterizzare meglio non solo le opzioni terapeutiche (o le loro combinazioni) potenzialmente migliori ma, di contro, permette di identificare le caratteristiche dei soggetti che meno beneficiano delle terapie e che di conseguenza necessitano di maggiore impegno assistenziale.

In un contesto quanto mai attuale come quello appena descritto e considerata l'eccitante prospettiva che la visione "real" delle cose ci tratteggia, AMD ha deciso di correre al passo con i tempi. È infatti della metà di quest'anno la decisione di costituire un Gruppo di lavoro AMD sulla "Real World Evidence". Le attività di tale gruppo si svolgono nel tentativo di massimizzare al meglio i flussi informativi che sono a disposizione della Società scientifica, di produrre sempre più originali ed utili evidenze scientifiche nel contesto di studi clinici, nonché di valorizzare i più interessanti casi clinici riscontrati nella pratica clinica di tutti i giorni. Le attività che il Gruppo di lavoro RWE sta già promuovendo e svolgendo sono quelle descritte di seguito in dettaglio.

1) *Supporto per la pubblicazione di casi clinici*

Viene offerta assistenza ai Soci che vorranno valorizzare alcune personali ed originali esperienze di pratica clinica pubblicandole. In particolare, i soci potranno inviare case reports già destinati alla pubblicazione sulla rivista societaria JAMD o, se di particolare rilievo scientifico, su rivista internazionale oppure segnalare esperienze cliniche da poter discutere ed elaborare per la pubblicazione insieme al gruppo di lavoro RWE. A tal proposito è stato formulato un modello di consenso informato per il paziente oggetto del case report. È stato inoltre sviluppato un modello strutturato di case report inteso a facilitarne la stesura. Chiunque volesse proporre un caso clinico originale può contattare la Segreteria AMD (segreteria@aemmedi.it) che provvederà ad attivare il contatto con il Gruppo di lavoro.

2) *Supporto alla redazione dei protocolli di ricerca e alla relativa conduzione di studi clinici*

Il Gruppo di lavoro fornirà supporto per il disegno e la conduzione di studi osservazionali (retrospettivi o prospettici) su real world data, con particolare riguardo ad aspetti innovativi legati al trattamento (ad esempio le nuove classi farmacologiche), all'assistenza, alle tecnologie ecc... Tali iniziative consen-

tiranno tra l'altro di coinvolgere i Soci che per varie ragioni non hanno la possibilità di partecipare agli Annali AMD (per mancanza di cartella clinica informatizzata o per mancata approvazione del Comitato Etico). Le modalità di supporto e di contatto con il Gruppo rispetto a tale attività sono in fase di definizione e saranno oggetto di comunicazione separata.

3) *Analisi del database Annali*

I dati che vengono raccolti nella pratica clinica dai Centri di diabetologia partecipanti all'iniziativa Annali AMD rappresentano una preziosa risorsa. Essi sono infatti rappresentativi dell'assistenza diabetologica in Italia, includendo circa mezzo milione di soggetti. I dati raccolti vengono abitualmente utilizzati per produrre gli Annali AMD, un report nazionale incentrato sulla valutazione della qualità di assistenza alle persone con diabete che viene periodicamente pubblicato. Il Gruppo RWE intende esplorare il database clinico utilizzato per produrre gli Annali allo scopo di effettuare diverse tipologie di analisi. La mole di dati presente nel database si presta infatti molto bene ad offrire la possibilità di fornire una visione real world. In particolare potranno essere eseguite analisi cross sectional o longitudinali in grado di caratterizzare i profili della popolazione di soggetti con diabete studiata in accordo ad una serie di variabili, tra cui i trattamenti farmacologici praticati. Svariate sono le possibilità di analisi del database. I diversi punti di osservazione dei dati possono consentire ad esempio di identificare e descrivere i sottogruppi di soggetti maggiormente responsivi ad un trattamento, di riconoscere quelli particolarmente fragili ed a maggiore rischio di complicanze, di esplorare i pattern glicemici, di analizzare i profili di rischio nefro-cardio-vascolari della popolazione studiata e molto altro.

Diverse sono le iniziative già avviate e molte altre se ne potranno avviare con la collaborazione di più parti (Soci, altre Società scientifiche, Aziende farmaceutiche e non, Enti, Istituzioni). Affrontare la Real World Evidence nella maniera più ampia possibile collaborando con i Soci interessati, allineandosi con l'esigenza di dare un volto concreto alle cose, rappresenta la vision di questo Gruppo. In breve: "Benvenuti nella realtà!".

Bibliografia

1. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther* 35:1763-74, 2018.

2. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *NEJM* 375:23, 2016.
3. Luce BR, Drummond M, Jonsson B, et al. EBM, HTA, and CER: clearing the confusion. *Milbank Q* 88:256-76, 2010.
4. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol* 62:499-505, 2009.
5. FDA. Developing a framework for regulatory use of real-world evidence; Public Workshop. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2017-07-31/pdf/2017-16021.pdf> [consultato il 01/11/2019].
6. EMA. Update on real world evidence data collection. https://ec.europa.eu/health/home_en [consultato il 01/11/2019].
7. Goodman CS. National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR): HTA 101, 2017. <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html> [Consultato il 01/11/2019].
8. Bell H, Wailoo AJ, Hernandez M et al. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/05/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf> [Consultato il 01/11/2019].
9. Willke RJ, Mullins CD. “Ten commandments” for conducting comparative effectiveness research using “real-world data”. *J Manag Care Pharm* 17 (9 Suppl A):S10-S15, 2011.
10. Carls GS, Tuttle E, Tan RD et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 40:1469-78, 2017.
11. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care* 40:1425-32, 2017.
12. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from “real world” data, observational studies and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab* 20:47-58, 2018.
13. Katkade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 11:295-304, 2018.