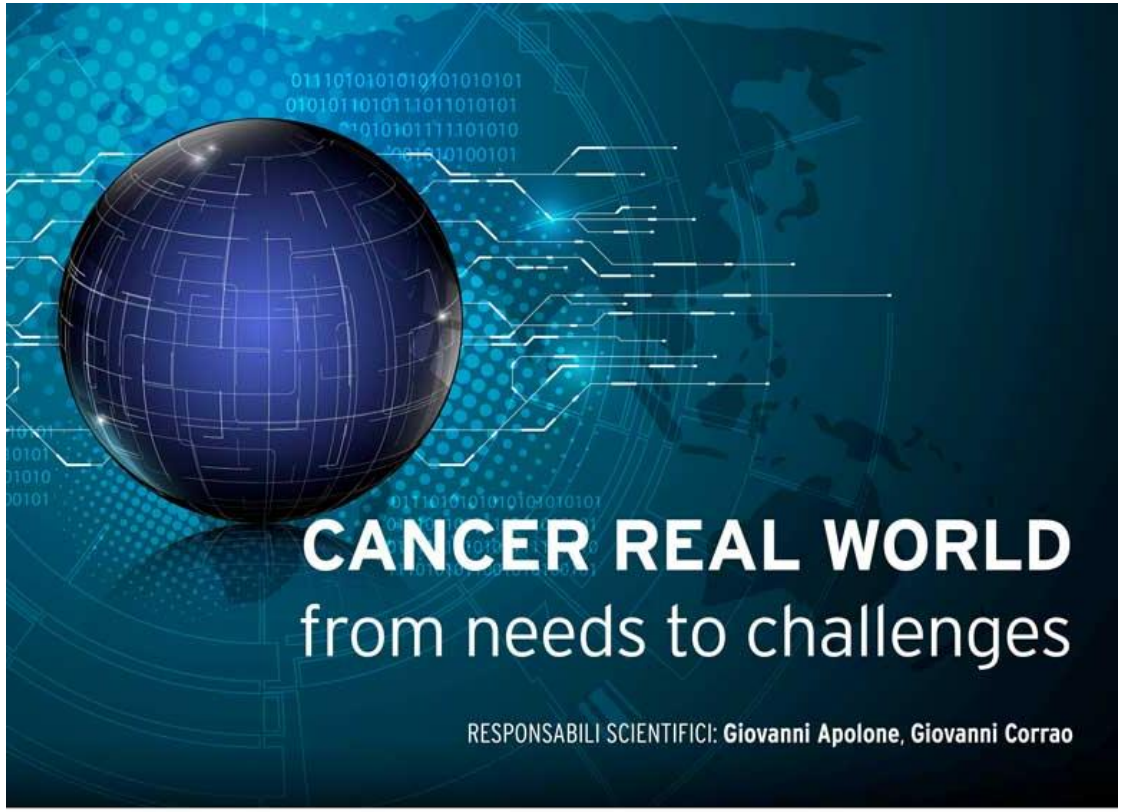


MILANO, 24 | 25 gennaio 2019
Auditorium Giorgio Gaber - Palazzo Pirelli,
Piazza Duca D'Aosta 3

Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori

Healthcare Research
& Pharmacoepidemiology

Dati ed evidenze dal mondo reale

a cosa servono, quanto valgono, dove ci porteranno?

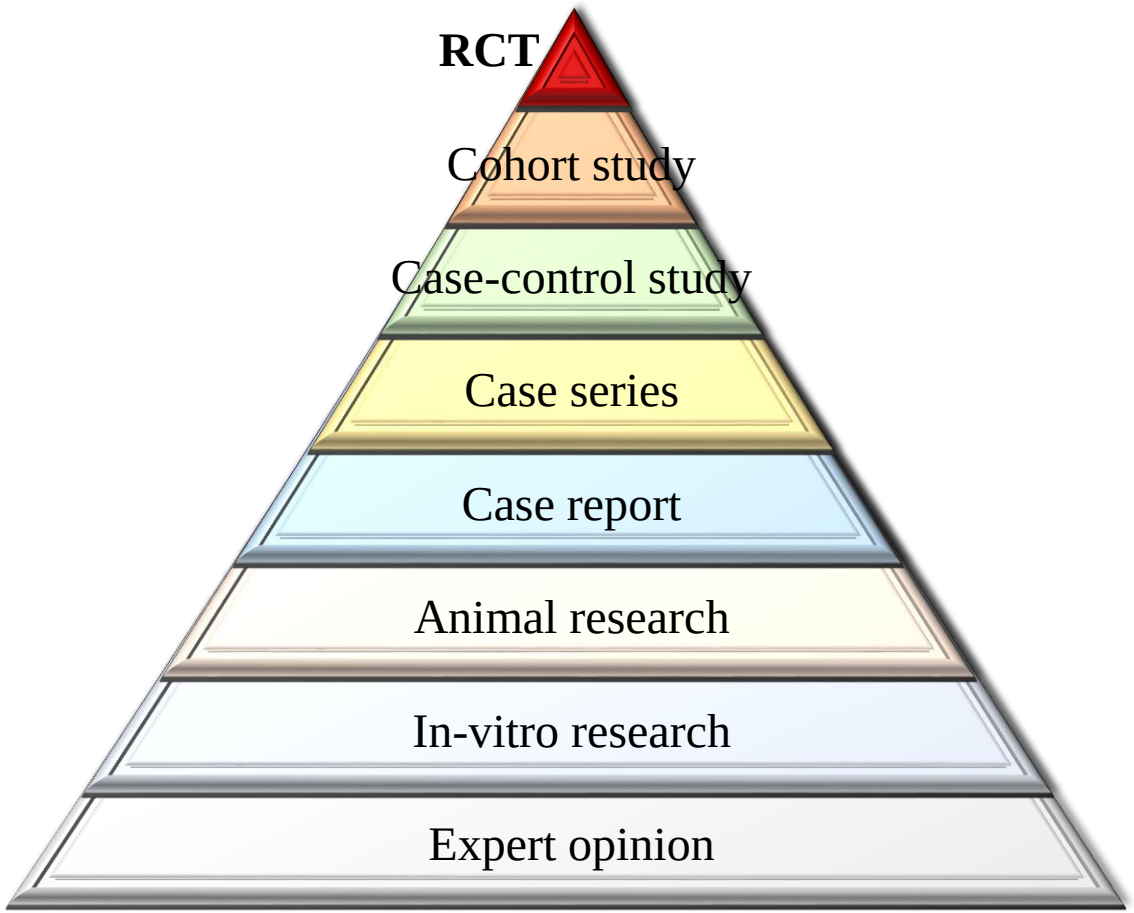
Giovanni Corrao

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Disclosures

Privati	Amgen Bayer Biogen Bristol-Myers Squibb Glaxo Smith Kline MA-provider Novartis Sanofi Roche
Istituzioni pubbliche	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) European Community (EC) European Medicine Agency (EMA) Istituto Superiore di Sanità Ministero dell'Istruzione, Ricerca e Università (MIUR) Ministero della Salute

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

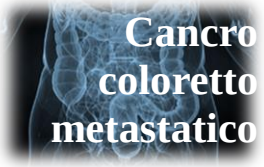


Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Pazienti diversi

Characteristics of patients included in the pivotal randomised controlled trial (RCT) and those observed in clinical practice

	RCT [1]	Clinical practice[2]
Age (median yrs)	59	68
Life expectancy	≥ 3 month	About 20% died within 3 months of follow-up
Hematologic, hepatic and renal function	Required to be adequate	No restrictions
Clinically significant CV disease	Exclusion criteria	About 10% had CVD at baseline
Clinically detectable ascites	Exclusion criteria	No restrictions
Pregnancy or lactation	Exclusion criteria	No restrictions
Pre-existing bleeding diatheses	Exclusion criteria	No restrictions
Central nervous system metastases	Exclusion criteria	No restrictions



1. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42

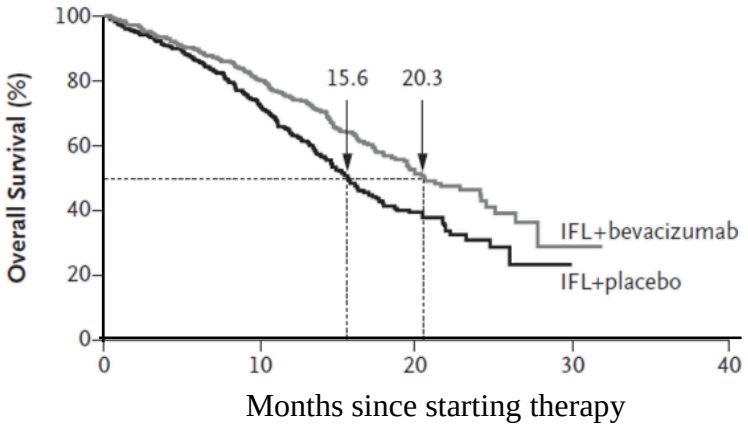
2. Franchi M, Effectiveness of first-line Bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the observational cohort study GRETA. Oncologist. 2018 Aug 10. pii: theoncologist.2017-0314

CANCER REAL WORLD
from needs to challenges

Healthcare Research
& Pharmacoepidemiology

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

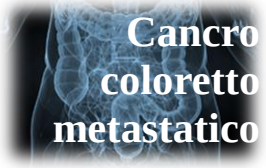
Overall survival according to the pivotal RCT[1] …



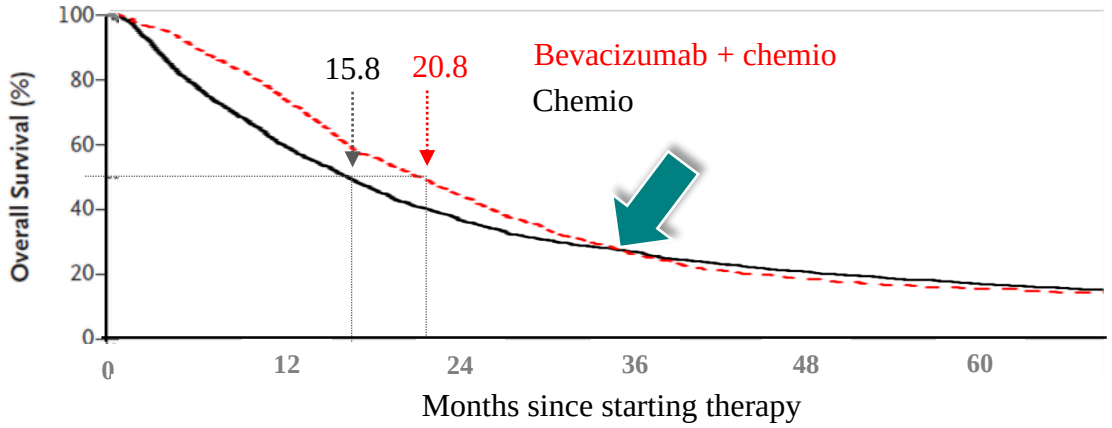
1. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42

Pazienti diversi

Follow-up breve



… and the real world setting[2]



AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

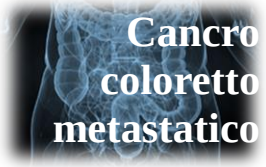
[2] **Progetto FABIO**

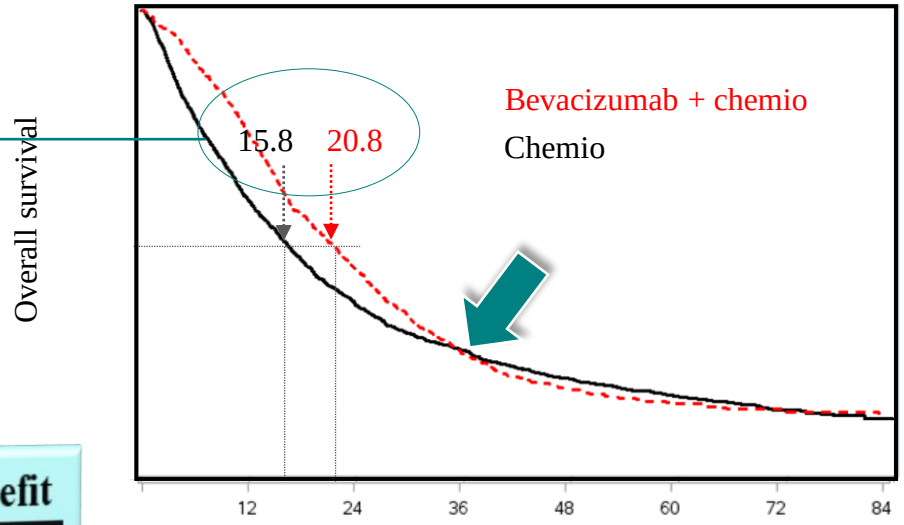
FArmaci **B**iologici **I**n **O**ncologia

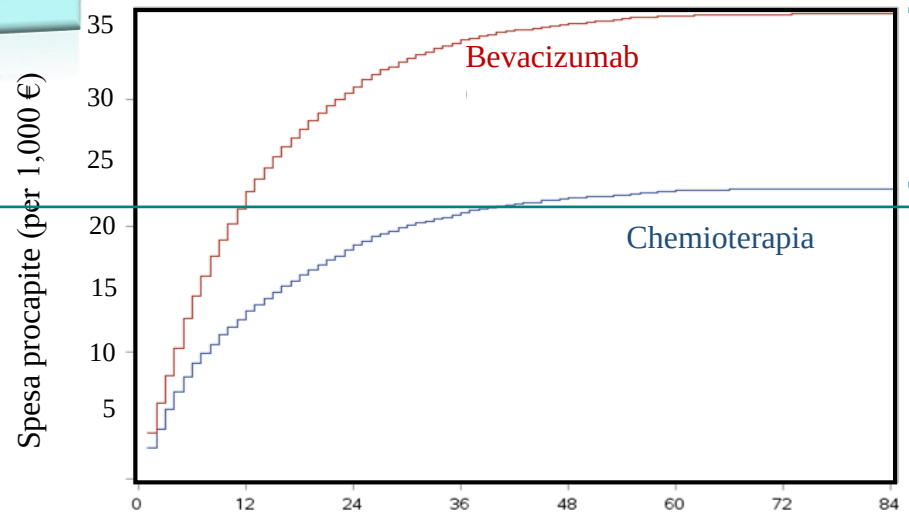
Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Pazienti diversi

Follow-up breve





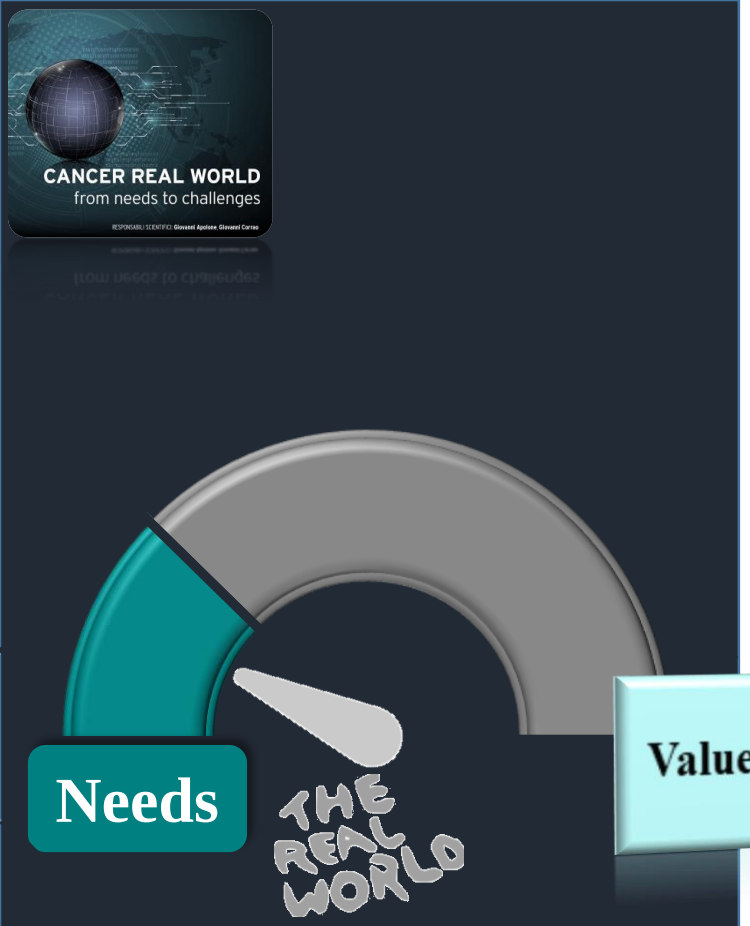


15,000 €

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

[2] Progetto FABIO

FArmaci Biologici In Oncologia



$$\text{Value} = \frac{\text{Clinical benefit}}{\text{Direct costs}}$$

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Pazienti diversi

Follow-up breve

Processo regolatorio accelerato

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Expedited drug review process: Fast, but flawed

Krishnan Vengadaraga Chary

Table 3: Fast-track designation products received potential adverse effects alert during 2011-2015

Drug/biologics	Category	Adverse event reported
Ponatinib	Tyrosine kinase inhibitor	Veno-occlusive disease, withdrawn from market
Dabigatran	Factor Xa inhibitor	Bleeding events including hemorrhage with fatal outcome
Cangrelor, anagrelide vorapaxar	Antiplatelet	Increased bleeding Failed to exhibit superior efficacy
Linagliptin, saxagliptin, alogliptin	Dipeptidyl peptidase IV inhibitor	Renal failure, mouth ulceration
Dapagliflozin, canagliflozin empagliflozin	Sodium glucose lumen transport 2 inhibitors	Precipitation of ketoacidosis Urosepsis, stroke
Lacosamide	Sodium channel blocker	Neutropenia Toxic epidermal necrolysis
Roflumilast	Phosphodiesterase 3 inhibitor	Gynecomastia
Lomitapide	Hypolipidemic	Severe diarrhea
Sofosbuvir, simeprevir	Anti-hepatitis C	Cardiac arrhythmia, bradycardia
Pazopanib	Tyrosine kinase inhibitor	Interstitial lung disease
Dasabuvir, telaprevir, ombitasvir, paritaprevir	Anti-hepatitis C	Hepatic failure, hypersensitivity
Vemurafenib	Tyrosine kinase inhibitor	Serious skin reactions including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
Ofatumumab	Anti-CD 20	Hepatitis B reactivation
Everolimus	mTOR inhibitor	
Dimethyl fumarate	Anti-integrin	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Natalizumab	Anti-integrin	
Brentuximab vedotin	Anti-CD 30	
Fingolimod	Immunomodulator	Hemophagocytic syndrome
Dronedarone	Antiarrhythmic	Pulmonary toxicity
Ezogabine	Antiepileptic	Vision loss
Pomalidomide	Immunomodulator	Hepatotoxicity
Pegloticase	Recombinant urate oxidase	Anaphylaxis and infusion reactions
Methylnaltrexone	Opioid antagonist	GI perforation
Asenapine	Atypical antipsychotic	Severe hypersensitivity reaction
Peginesatide	Erythropoietin stimulator	Severe hypersensitivity, withdrawn from market
Infliximab, adalimumab, golimumab, cetuximab, etanercept	TNF-alpha blockers	Optic neuritis Drug-induced sarcoidosis Reactivation of tuberculosis
Rabeprazole, dexlansoprazole	Proton pump inhibitor	Hypomagnesemia, renal failure
Olmesartan	Angiotensin receptor antagonist	Drug-induced enteropathy
Sorafenib, sunitinib	Tyrosine kinase inhibitor	Hepatic and renal failure
Vanecilline	Nicotine receptor antagonist	Suicidal ideation, seizures
Tolvaptan	Vasopressin antagonist	Hypersensitivity
Dalfampridine	Potassium channel blocker	Seizures, arrhythmias
Ado-trastuzumab	HER2/neu antibody	Cardiotoxicity, pancreatitis Neonatal pulmonary hypoplasia
Efavirenz	Anti-HIV	Birth defects involving the face
Bevacizumabs	Anti-VEGF	Osteonecrosis of jaw, Hypertension Colon perforation

Pazienti diversi

Follow-up breve

Processo regolatorio accelerato

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Pazienti diversi

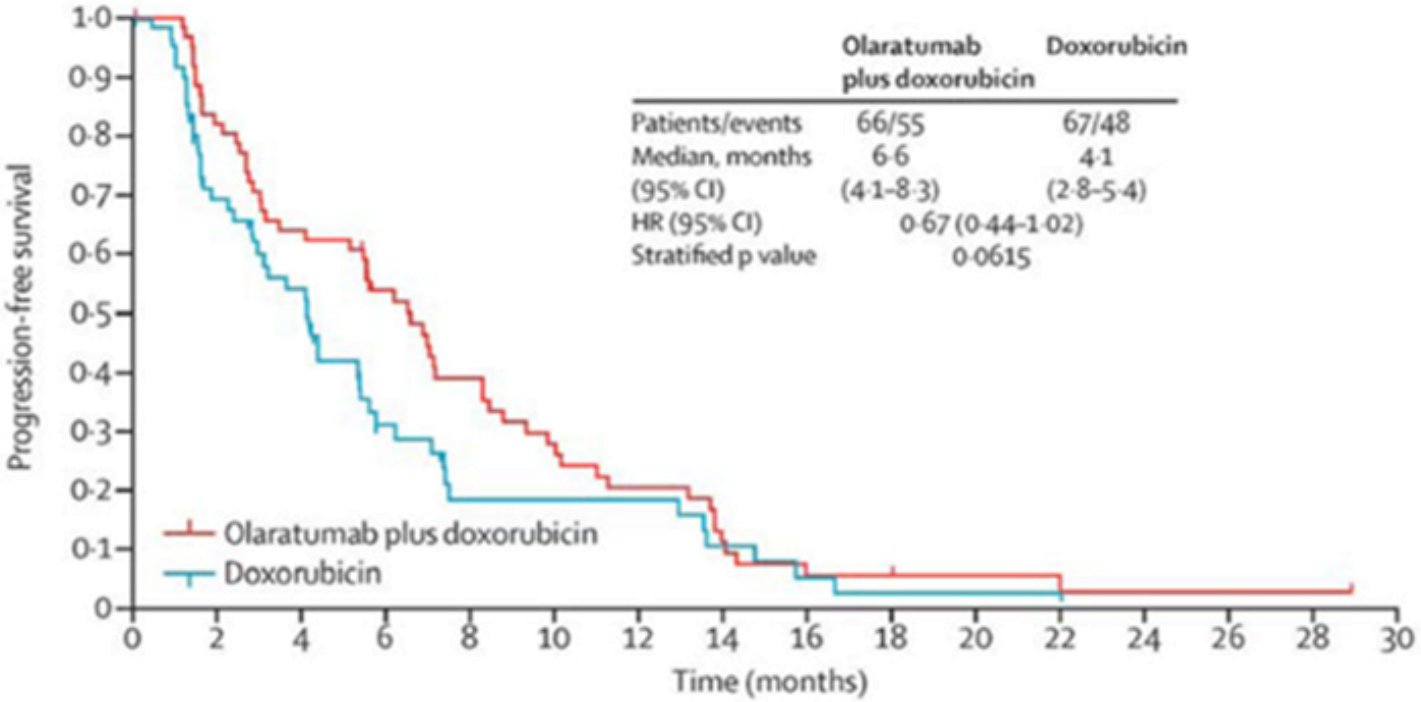
Follow-up breve

Processo regolatorio accelerato

THE LANCET

2016;388:488–97

Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. **Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone in soft tissue sarcoma**



Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Pazienti diversi

Follow-up breve

Processo regolatorio accelerato

Trial oncologici, CE Val Padana, Anno 2017

Fase	Esito	Sopravvivenza attesa (mesi) Braccio sperimentale	Braccio di controllo	Delta
3	OS	17	12	5
3	OS	14	10	4
3	OS	16	13	3
2	PFS	7	5	2
2	DFS	8	5	3
3	DFS	55	30	25
3	OS	7	5	2
3	PFS	24	17	7
3	PFS	9	6	3
2	PFS	7	4	3
			Mediana	**3**

$$\text{Value} = \frac{\text{Clinical benefit}}{\text{Direct costs}}$$

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Nuovo sistema di garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza

Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico - terapeutici

- Pazienti diversi
- Follow-up breve
- Processo regolatorio accelerato
- **Monitoraggio e valutazione dei percorsi**

Raccomandazioni	Lomb	Em-R	Laz
Tempestività intervento chirurgico[1]	**72.3**	**67.9**	**62.1**
Tempestività terapia medica[2]	**46.9**	**63.0**	**35.7**
Tempestività radioterapia complementare[3]	**83.4**	**85.5**	**77.5**
Follow-up mammografico[4]	**80.1**	**75.8**	**55.1**

[1] Pazienti con una mammografia nei 60 giorni precedenti la data dell'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) senza mammografia nei 6 mesi precedenti l'intervento (3) che nei 180 precedenti l'intervento chirurgico sono state sottoposte a terapia neo-adiuvante)

[2] Pazienti che iniziano una terapia medica entro 45 giorni successivi la data dell'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) con diagnosi di carcinoma in situ (3) sottoposte a terapia medica neoadiuvante nei 180 giorni precedenti l'intervento chirurgico (4) non sottoposte a reintervento chirurgico nei 4 mesi successivi l'intervento chirurgico (5) decedute durante il ricovero indice (6) sottoposte a radioterapia esclusiva nei 180 giorni successivi il ricovero indice)

[3] Pazienti che iniziano una radioterapia entro 365 giorni successivi la data dell'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) con diagnosi di carcinoma in situ (3) sottoposte a chirurgia radicale (4) decedute durante il ricovero indice (5) non sottoposte a terapia medica esclusiva nei 180 giorni successivi il ricovero indice)

[4] Pazienti che effettuano una mammografia entro 18 mesi dall'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) decedute durante il ricovero indice)

CANCER REAL WORLD
from needs to challenges

Healthcare Research
& Pharmacoepidemiology

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

- Pazienti diversi
- Follow-up breve
- Processo regolatorio accelerato
- **Monitoraggio e valutazione dei percorsi**

Nuovo sistema di garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza

Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico - terapeutici

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Tempestività intervento chirurgico[1]	?
Tempestività terapia medica[2]	
Tempestività radioterapia complementare[3]	
Follow-up mammografico[4]	

Aiom Associazione Italiana di Oncologia Medica

[1] Pazienti con una mammografia nei 60 giorni precedenti la data dell'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) senza mammografia nei 6 mesi precedenti l'intervento (3) che nei 180 precedenti l'intervento chirurgico sono state sottoposte a terapia neo-adiuvante)

[2] Pazienti che iniziano una terapia medica entro 45 giorni successivi la data dell'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) con diagnosi di carcinoma in situ (3) sottoposte a terapia medica neoadiuvante nei 180 giorni precedenti l'intervento chirurgico (4) non sottoposte a reintervento chirurgico nei 4 mesi successivi l'intervento chirurgico (5) decedute durante il ricovero indice (6) sottoposte a radioterapia esclusiva nei 180 giorni successivi il ricovero indice)

[3] Pazienti che iniziano una radioterapia entro 365 giorni successivi la data dell'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) con diagnosi di carcinoma in situ (3) sottoposte a chirurgia radicale (4) decedute durante il ricovero indice (5) non sottoposte a terapia medica esclusiva nei 180 giorni successivi il ricovero indice)

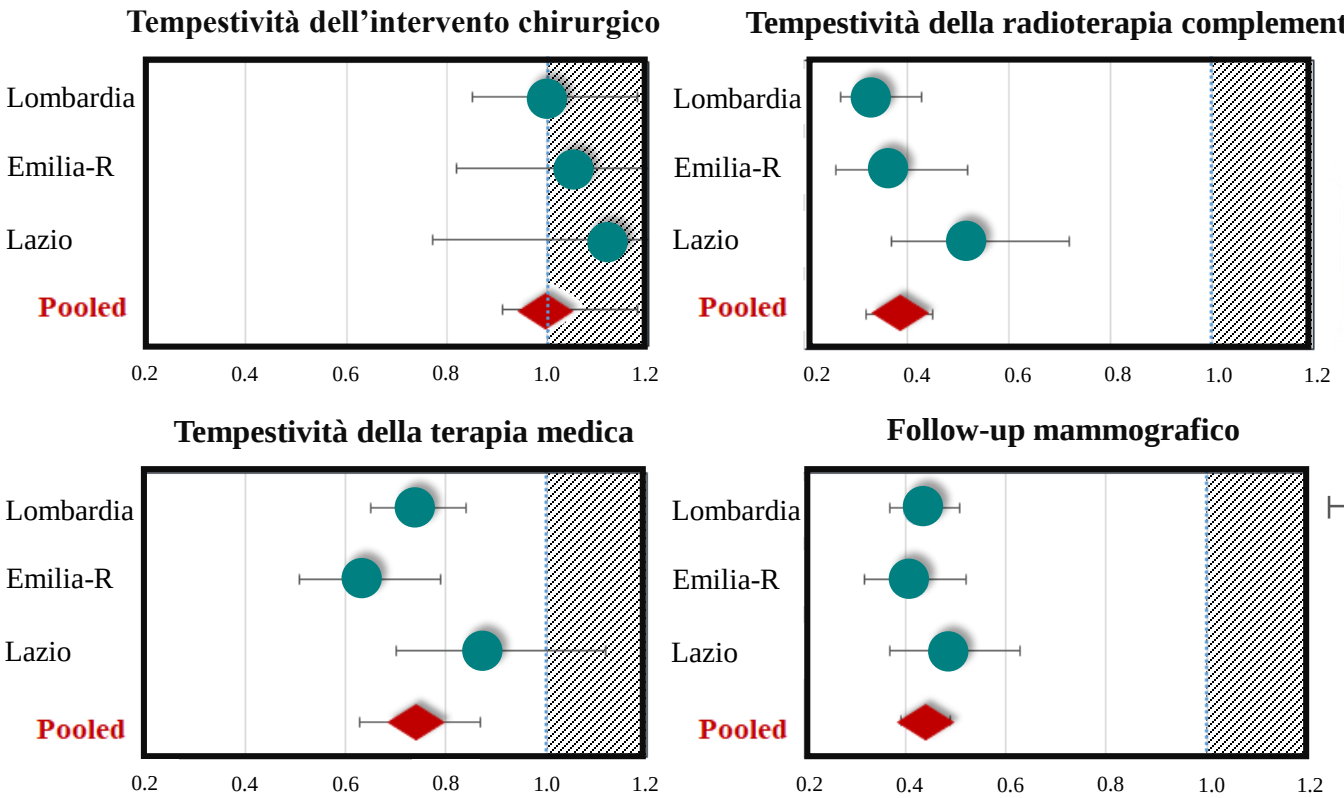
[4] Pazienti che effettuano una mammografia entro 18 mesi dall'intervento chirurgico (Esclusione delle donne (1) affette da malattia metastatica *ab initio* (2) decedute durante il ricovero indice)

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?

Nuovo sistema di garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza

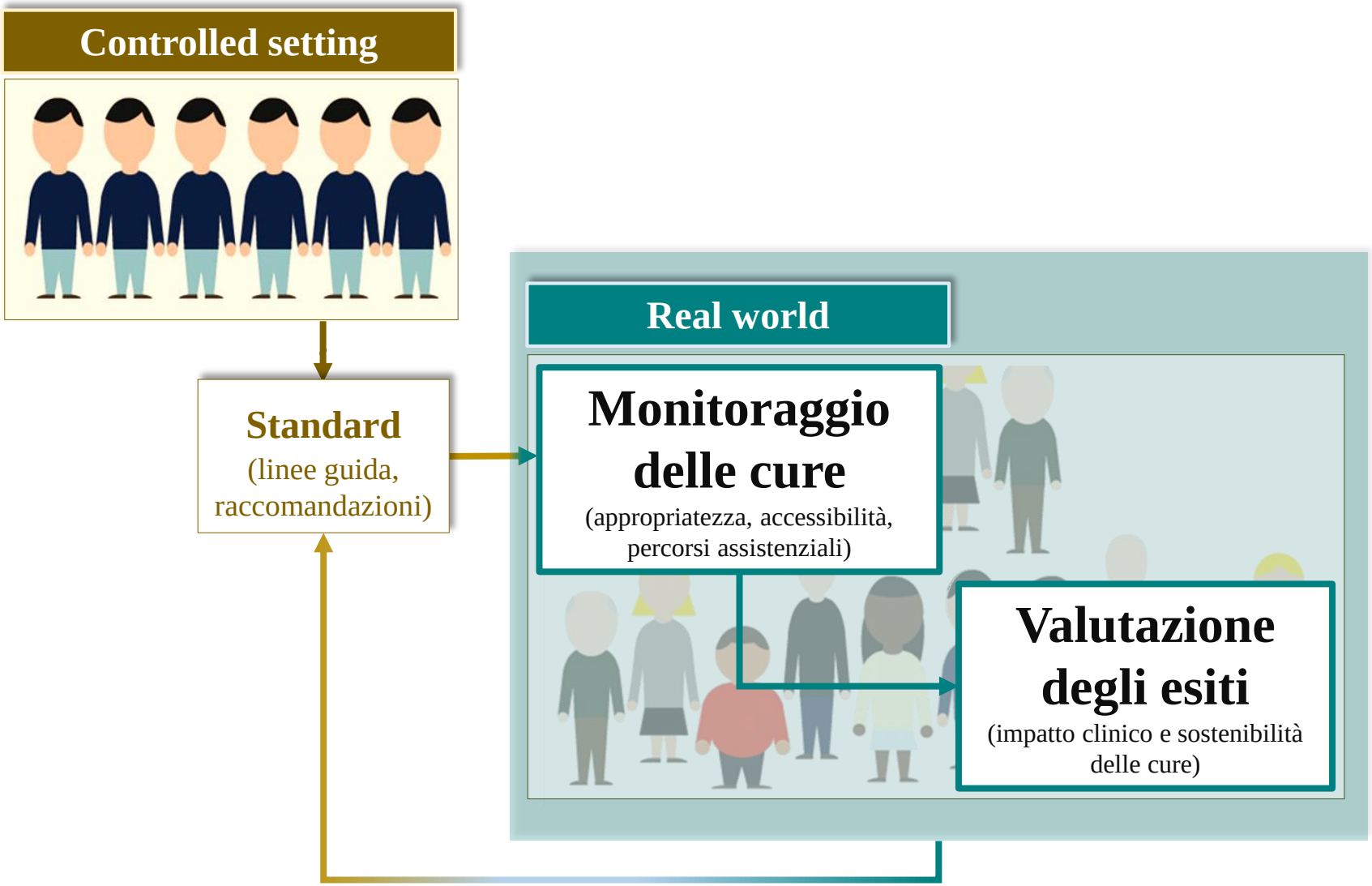
Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico - terapeutici

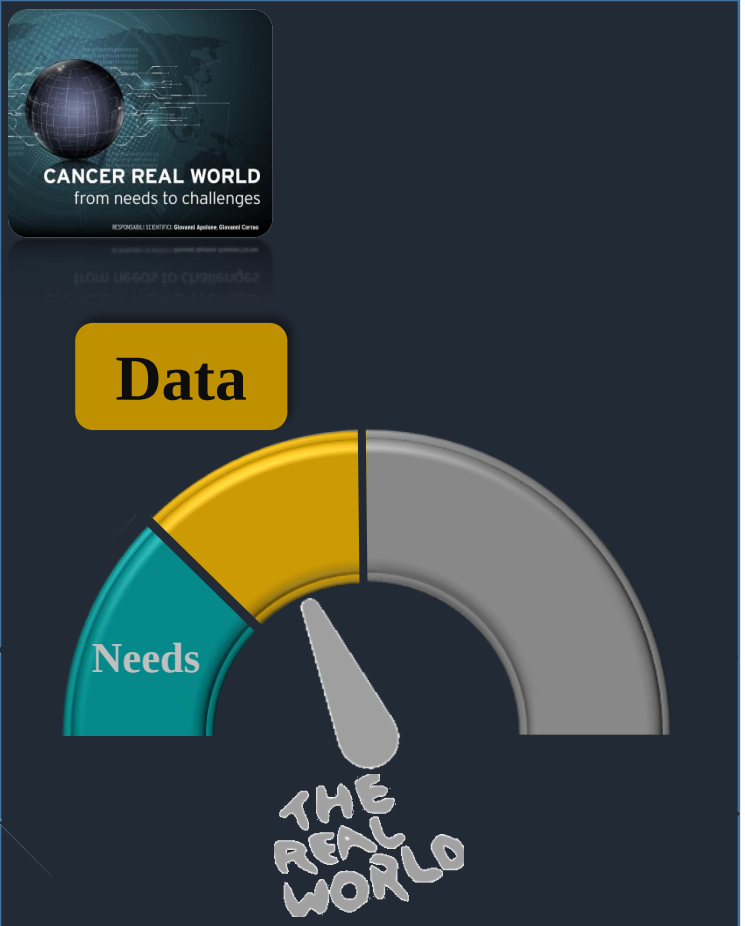
- Pazienti diversi
- Follow-up breve
- Processo regolatorio accelerato
- **Monitoraggio e valutazione dei percorsi**



Propensity score adjusted hazard ratio (95% CI)

Perché abbiamo bisogno di evidenze dal mondo reale?





Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Disponiamo di dati sufficienti dal mondo reale?

Perspective
June 5, 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Learning from Big Health Care Data

Sebastian Schneeweiss, M.D., Sc.D.

cerns about causal interpretations remain. Randomized studies embedded in routine care that assess patient outcomes by means of electronic medical record databases are cost-effective and reduce residual imbalances in patient characteristics at the start of a study. The Patient Centered Outcomes Research Institute recently launched a major initiative to build a nationwide network of health care systems that will use their infrastructure for such pragmatic randomized trials.

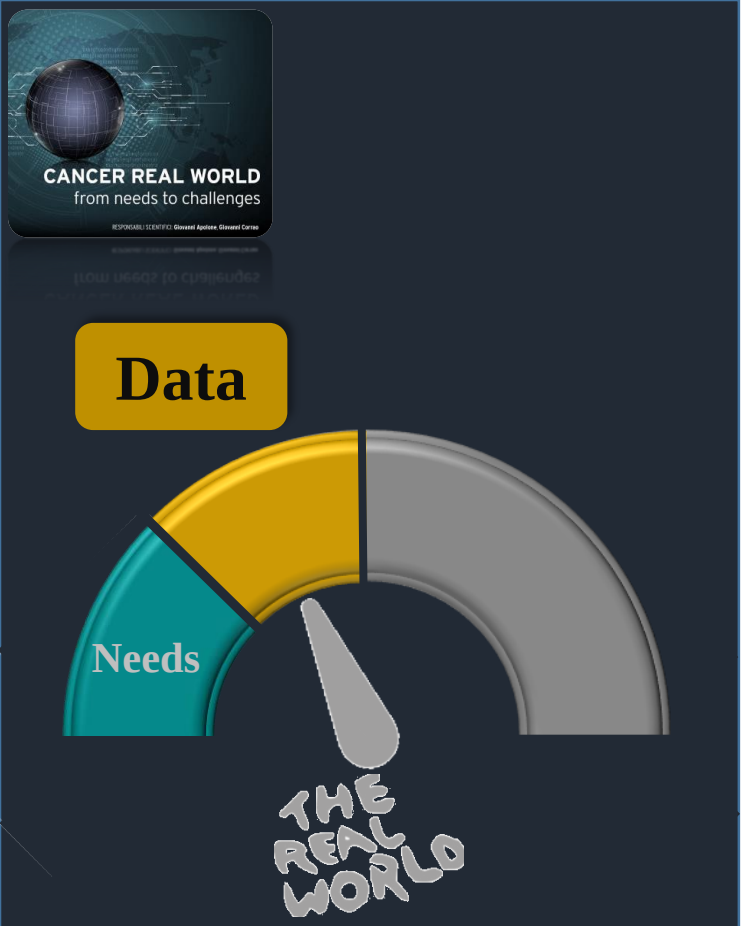
Ultimately, a key to success in learning from big health care data will be to remain focused on our ultimate goal: gaining actionable insights into the best ways to treat the patients in the care system that generated the data.

this goal, agreeing on the right analytic methods and the necessary data will be manageable steps, and together we'll be able to negotiate the critical issues of data privacy and standardization.

Dr. Schneeweiss reports serving as a consultant to WHISCON and to Aetion, a software manufacturer in which he also owns shares. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Disclosure forms provided by the author are available with the full text of this article at NEJM.org.

From the Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston.

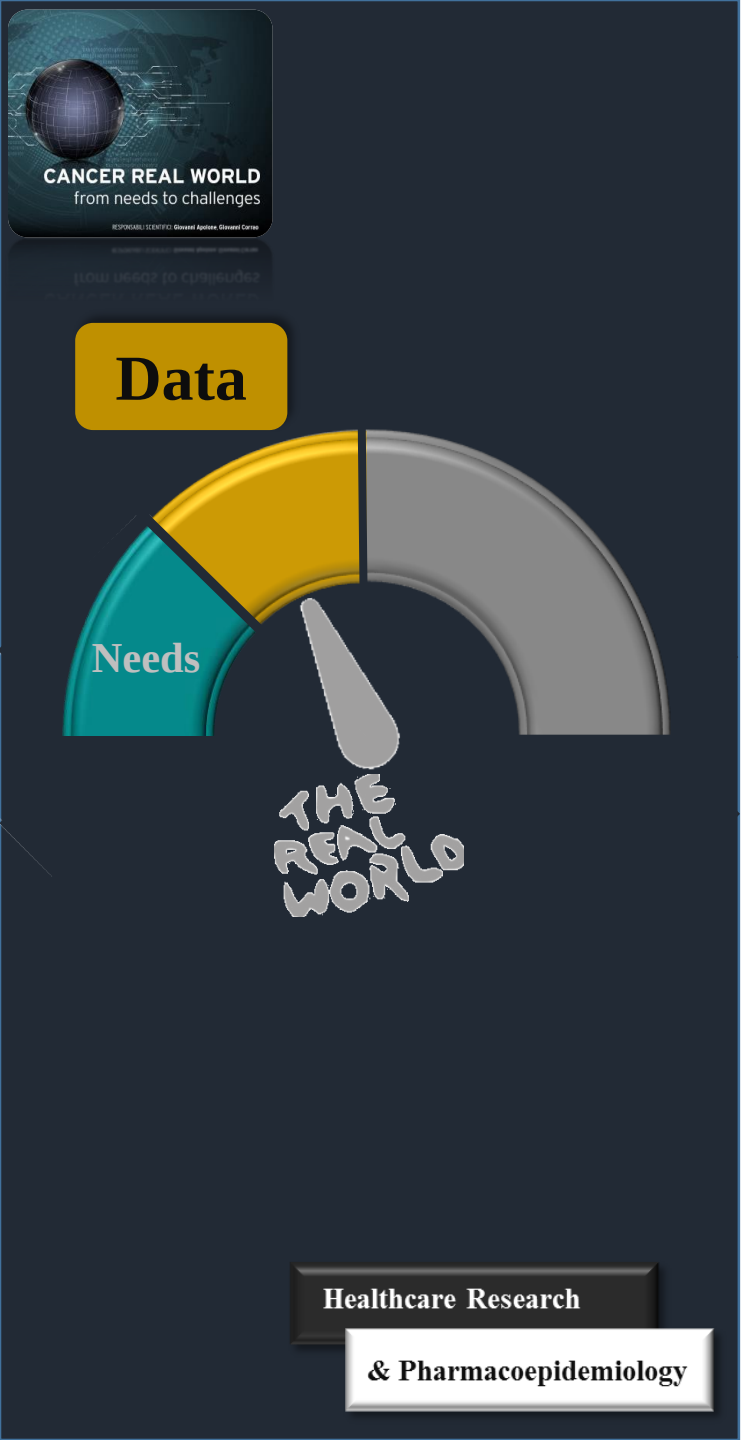


Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

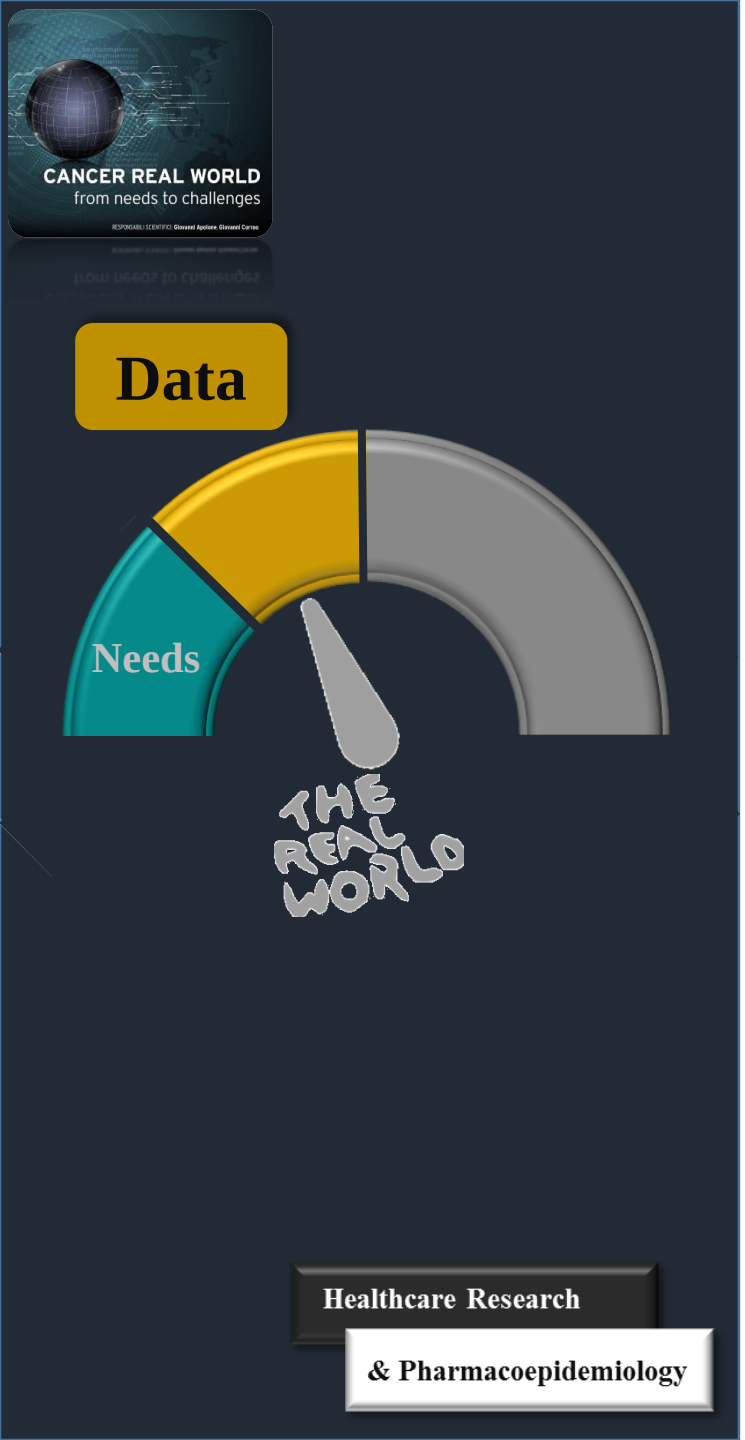
Disponiamo di dati sufficienti dal mondo reale?

Dal funzionamento del SSN …



Disponiamo di dati sufficienti dal mondo reale?

… al monitoraggio dei percorsi assistenziali



Disponiamo di dati sufficienti dal mondo reale?

Censimento dei DB amministrativi «linkabili» in 8 Regioni italiane

	ABR	FVG	LOM	MAR	SAR	SIC	TRN	UMB
Registro anagrafico dei beneficiari del SSN	1996	1982	1997	2005	2005	2010	1995	1987
Schede dimissione ospedaliera	2003	1986	2000	1996	2001	2001	1995	1987
Pronto soccorso	2011	2000	2011	2011	2012	2008	1995	2009
Servizi ambulatoriali e specialistici	2008	1998	2000	1998	2009	2003	1995	1996
Farmaceutica territoriale	2008	1995	2004	2003	2009	2007	1995	1993
File F	2010	2007	2004	2007	2009	2005	2006	2008
Certificati assistenza al parto (CEDAP)	2003	1989	2003	2011	2009	2007	1995	2001

Ministero della Salute

FRAME
flussi regionali automatizzati per il monitoraggio dell'assistenza e la generazione di evidenze scientifiche di indirizzo per le politiche sanitarie

Regione Lombardia · Provincia di Trento · Regione Friuli VG · Regione Marche · Regione Umbria · Regione Abruzzo · Regione Sicilia · Regione Sardegna

Quali criticità nella generazione di evidenze dal mondo reale?

Evidence

Strengths

Data availability

Large and unselected populations

Use and impact of healthcare in the clinical practice

THE REAL WORLD

designed for healthcare management rather than for healthcare research and assessment

Concerns

Data accessibility

Evidence credibility

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Quali criticità nella generazione di evidenze dal mondo reale?

Quali criticità nella generazione di evidenze dal mondo reale?

Evidence

Strengths

- Data availability
- Large and unselected populations
- Use and impact of healthcare in the clinical practice

THE REAL WORLD

designed for healthcare management rather than for healthcare research and assessment

Concerns

- **Data accessibility**
- **Evidence credibility**

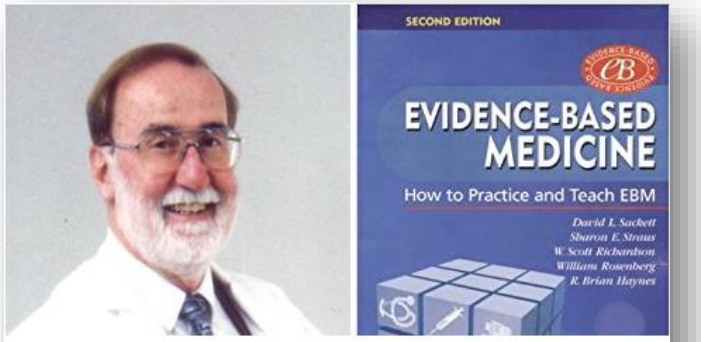
Healthcare Research & Pharmacoepidemiology

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Quali criticità nella generazione di evidenze dal mondo reale?

Carenza di dati clinici / istologici / biomolecolari / sugli stili di vita



"... If you find that a study was not randomized, we'd suggest that you stop reading it and go to the next article ..."

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

1993;329:1196-9

Data Torturing

"If you torture your data long enough, they will tell you whatever you want to hear"

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Quali criticità nella generazione di evidenze dal mondo reale?

Key messages

Promozione di studi in grado di monitorare e valutare i percorsi di cura nel mondo reale

→

Ampia disponibilità di dati di buona qualità e completezza sul mondo reale

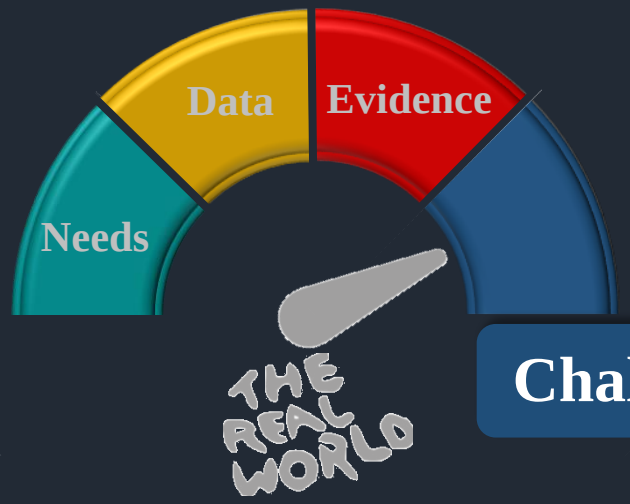
↓

Giustificato scetticismo sulla possibilità di generare evidenze credibili

Carenza dati clinici

Vulnerabilità errori sistematici

Tendenza al superamento dell'approccio scientifico



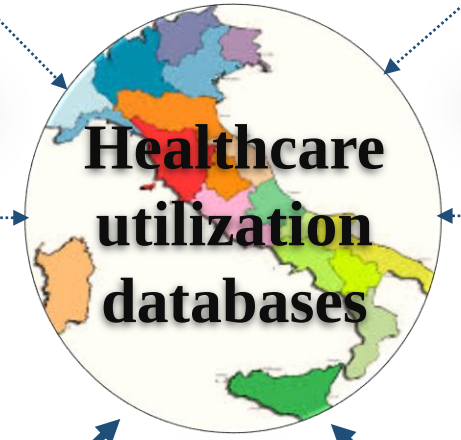
Challenges

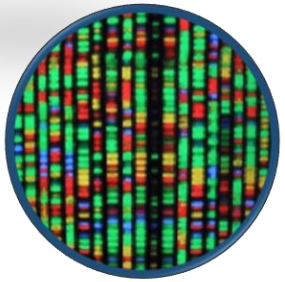
Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Quali sfide ci aspettano?

Carenza dati clinici





Verily Study Watch è un dispositivo indossabile solo su prescrizione **autorizzato da FDA** che può registrare, archiviare, trasferire e visualizzare **ECG**

Il programma **Fitbit BYOD** è la prima iniziativa di salute digitale lanciata nell'ambito di un **progetto NIH** per costruire un **database longitudinale di 1 milione di americani**

Challenges

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

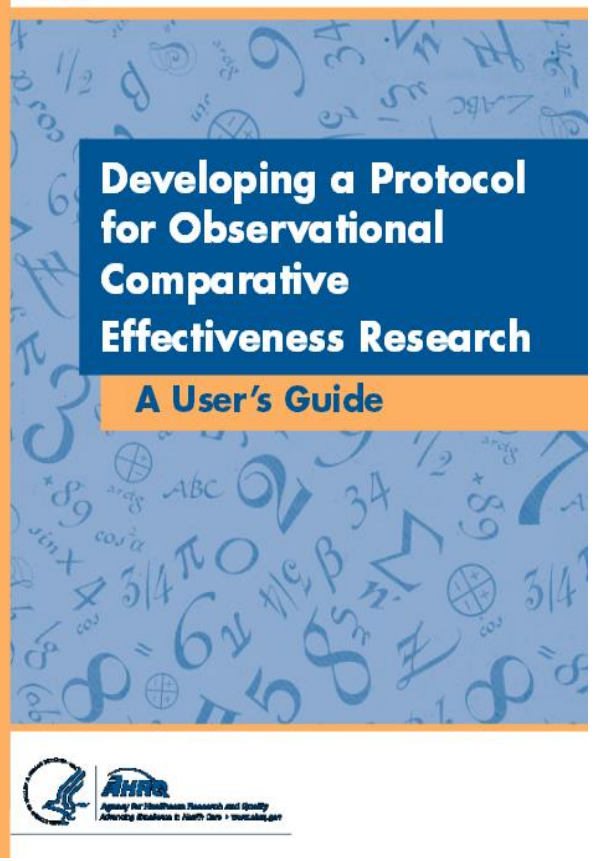
Quali sfide ci aspettano?

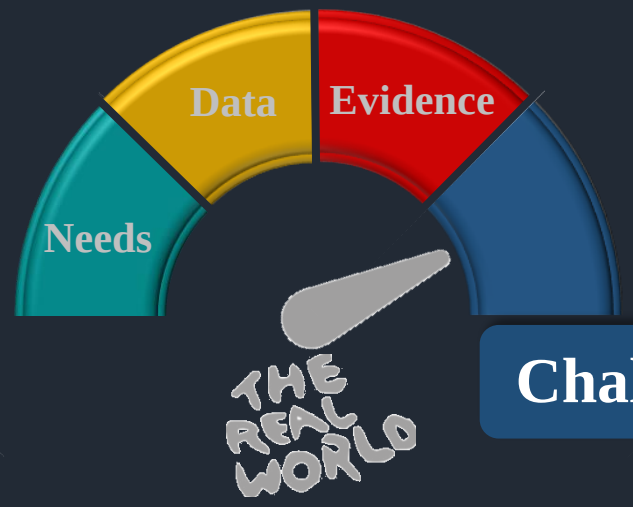
Vulnerabilità errori sistematici

Il paradigma della ricerca clinica non è cambiato, deve essere «solo» adattato al nuovo contesto

Per generare evidenze credibili bisogna adottare e diffondere norme condivise per la buona pratica della ricerca (clinica) osservazionale con fonti secondarie

Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, eds Agency for Healthcare Research and Quality. January 2013





Challenges

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Quali sfide ci aspettano?

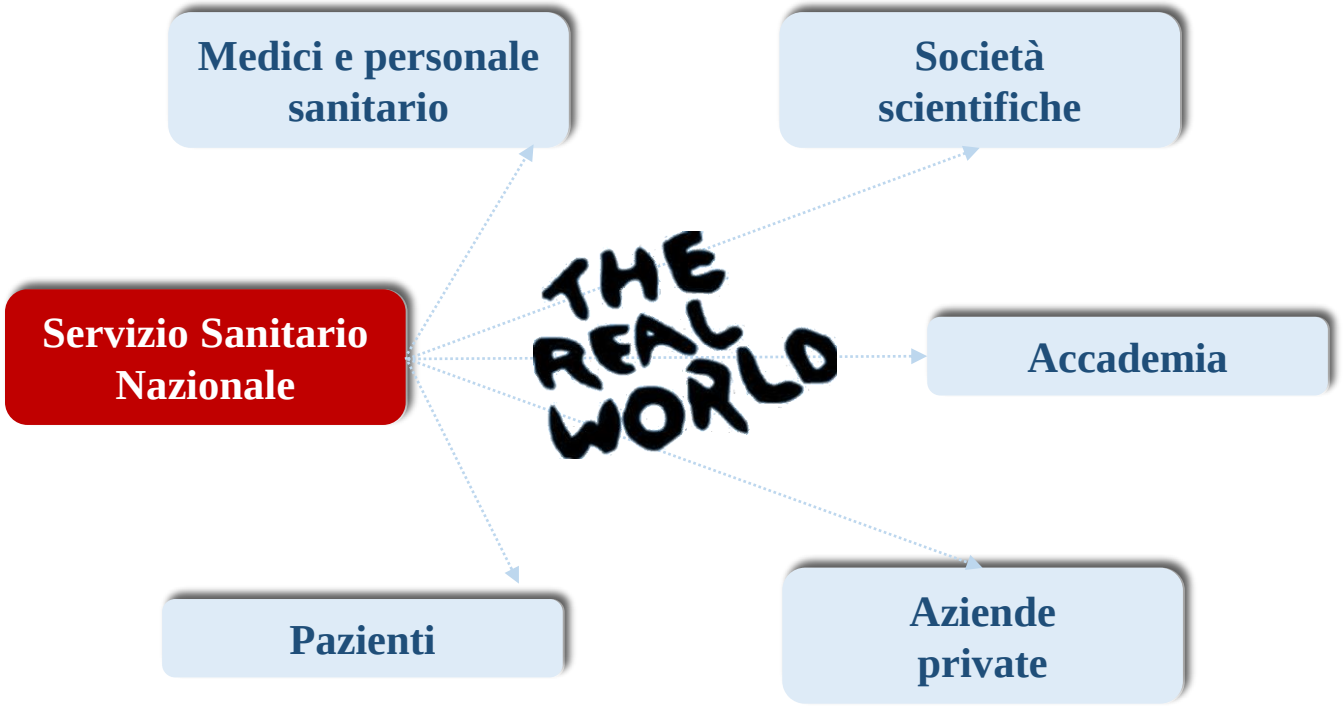
Tendenza al superamento dell'approccio scientifico

Healthcare Research

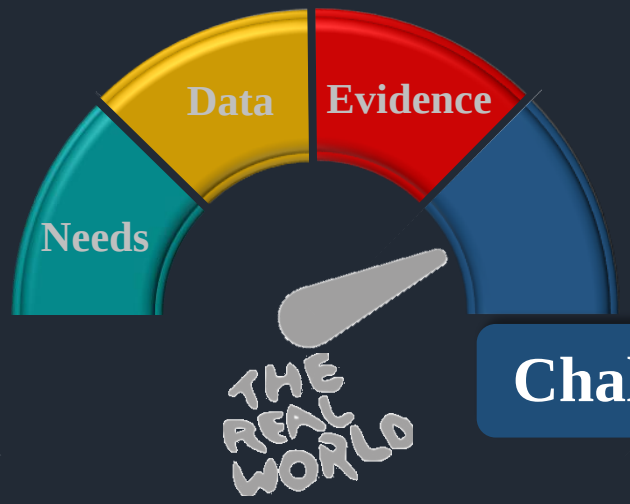
& Pharmacoepidemiology

Quali sfide ci aspettano?

Abbiamo bisogno di un robusto riferimento istituzionale …



… che sappia armonizzare e rendere trasparenti le regole
per l'accesso ai RWD e le buone pratiche per il loro utilizzo



Challenges

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Quali sfide ci aspettano?

Medici e personale sanitario

Società scientifiche

Servizio Sanitario Nazionale

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

THE REAL WORLD

Accademia

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

Pazienti

Aziende private

WELCOME
TO THE REAL WORLD