

Ruolo e limiti degli studi non randomizzati

Giulio Formoso

AUSL Reggio Emilia – Governo Clinico

CRO Aviano, 6 settembre 2018

Contenuti della presentazione

- Studi osservazionali
- Studi sperimentali a singolo braccio o con controlli storici

Esempio: possibili domande sulla efficacia/sicurezza di un farmaco

- In che senso è efficace (rispetto a quale esito)
- Rispetto a quale altro intervento
- Su quale popolazione
- Rispetto a che durata di trattamento
- ... altro?

Per rispondere a domande sull'efficacia, quali sono le caratteristiche IDEALI che dovrebbe avere uno studio?

- Avere un gruppo di confronto
- Le popolazioni sottoposte ai vari interventi dovrebbero avere caratteristiche simili (ed essere dunque “confrontabili”)
- I soggetti studiati dovrebbero rispecchiare quelli trattati nella normale pratica clinica
- Gli esiti clinici dovrebbero rispecchiare quelli che in ultima analisi si spera di evitare
- La durata del trattamento dovrebbe rispecchiare la normale pratica clinica

Studi controllati

Importanza del confronto (gruppo di “controllo”):

- per capire se un certo esito clinico può essere legato a un certo intervento (farmaco)
- per validare l'ipotesi che l'intervento (farmaco) sia efficace
(\neq intervento \longrightarrow \neq esito?)

Valutazione dell'efficacia della terapia ormonale sostitutiva (TOS): i primi studi

- Chi utilizza la TOS nella normale pratica clinica avrebbe una minore incidenza di malattia coronarica (-39% di riduzione relativa) rispetto a chi non la utilizza
- Sufficiente per concludere sull'efficacia della TOS su questo esito?

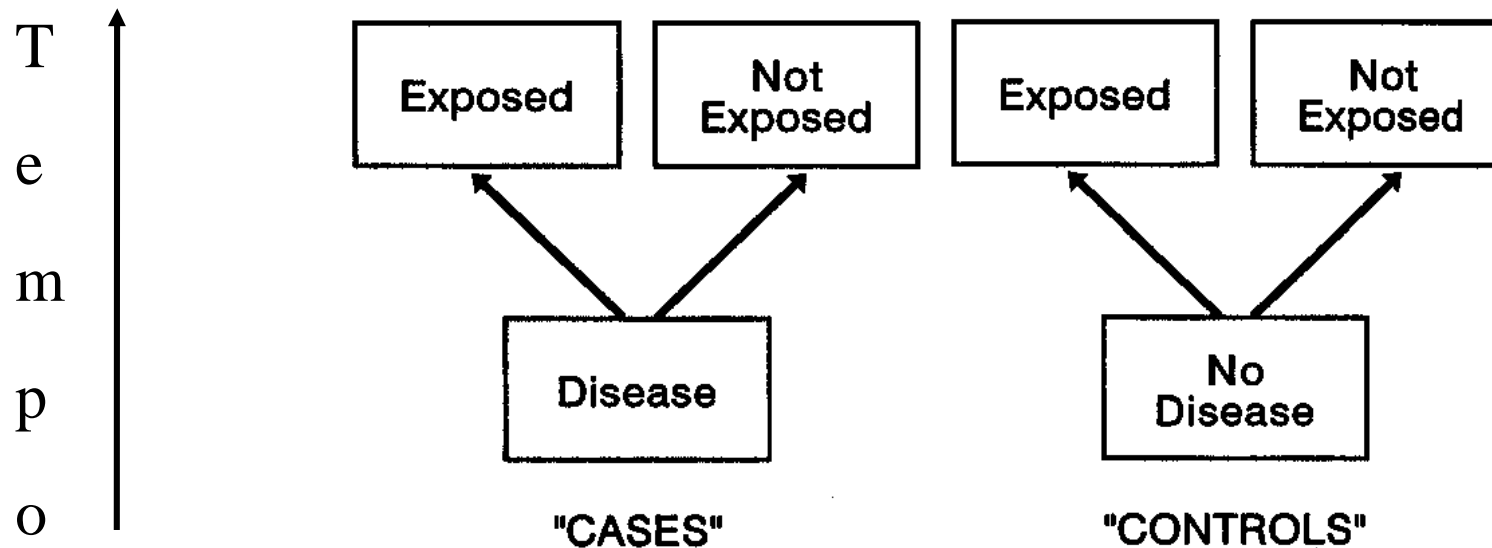
Studi osservazionali: si basano su ciò che accade nella pratica clinica

Nel caso specifico, confrontano quelli che nella pratica clinica:

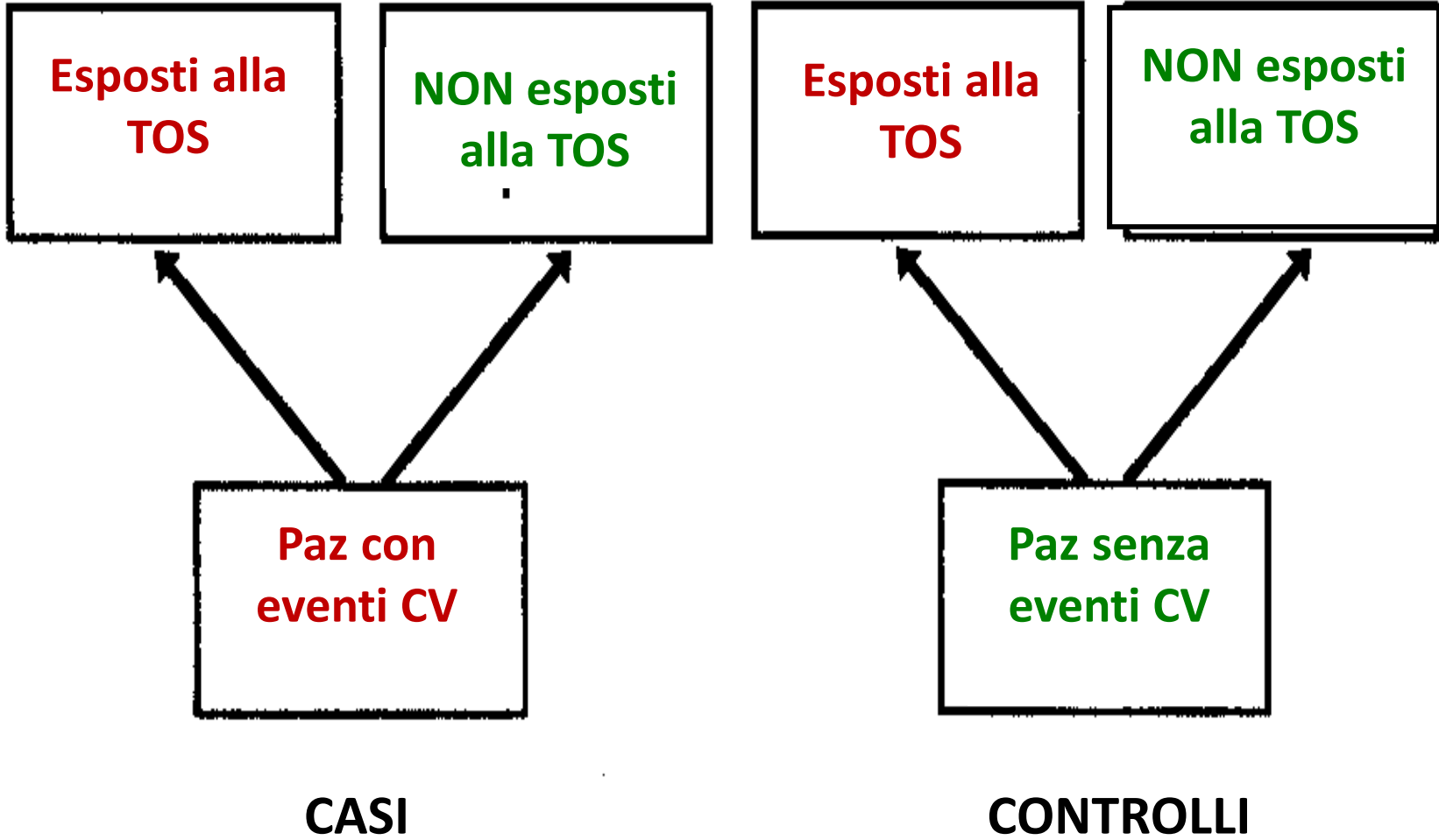
- hanno utilizzato o NON hanno utilizzato la TOS (studi retrospettivi)
- utilizzano o NON utilizzano la TOS (studi prospettici)

Studi caso-controllo

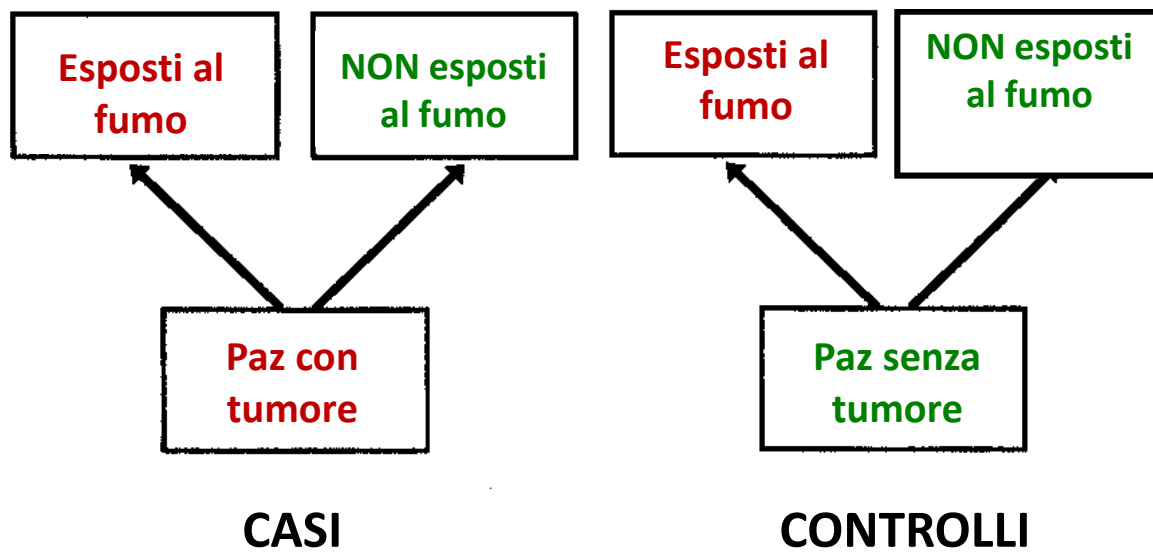
- Si confrontano un gruppo di persone che ha la condizione clinica di interesse (**casi**) con un gruppo simile, ma senza quella condizione (**controlli**).
- Si cercano di identificare, retrospettivamente, eventuali differenze tra i due gruppi (esposizione) che possano spiegare i diversi esiti clinici.



Esempio: terapia ormonale sostitutiva (TOS) ed eventi cardiovascolari (CV)

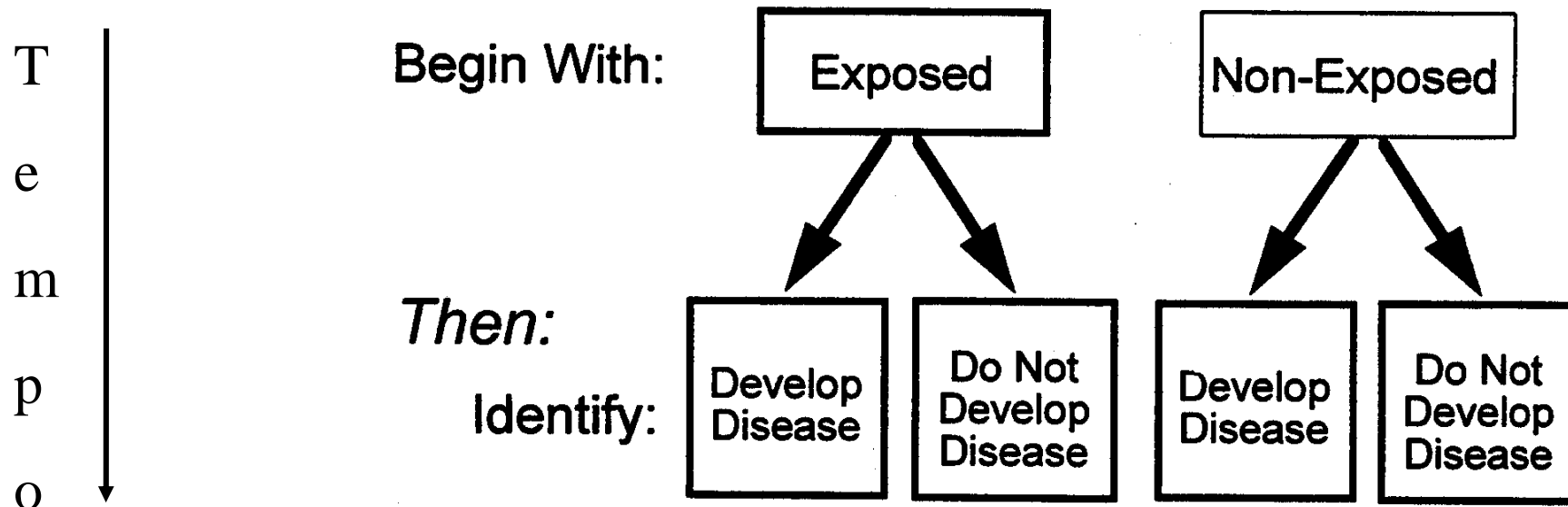


Esempio: fumo e tumori

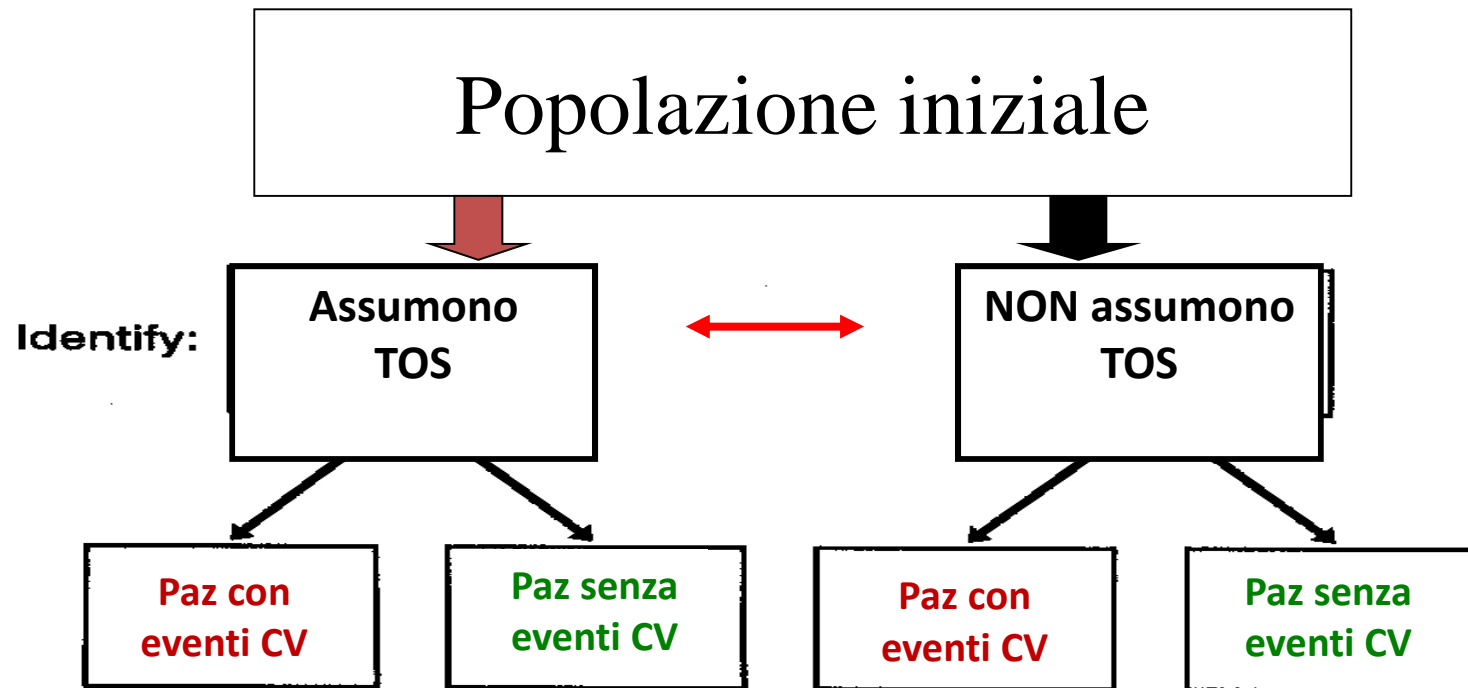


Studi di coorte

- Si confronta un gruppo (coorte) di soggetti esposti al fattore o causa da valutare con un gruppo o coorte di soggetti non esposti. Si valutano le eventuali differenze di esiti clinici nelle due coorti
- il momento di inizio dell'esposizione può anche essere nel passato



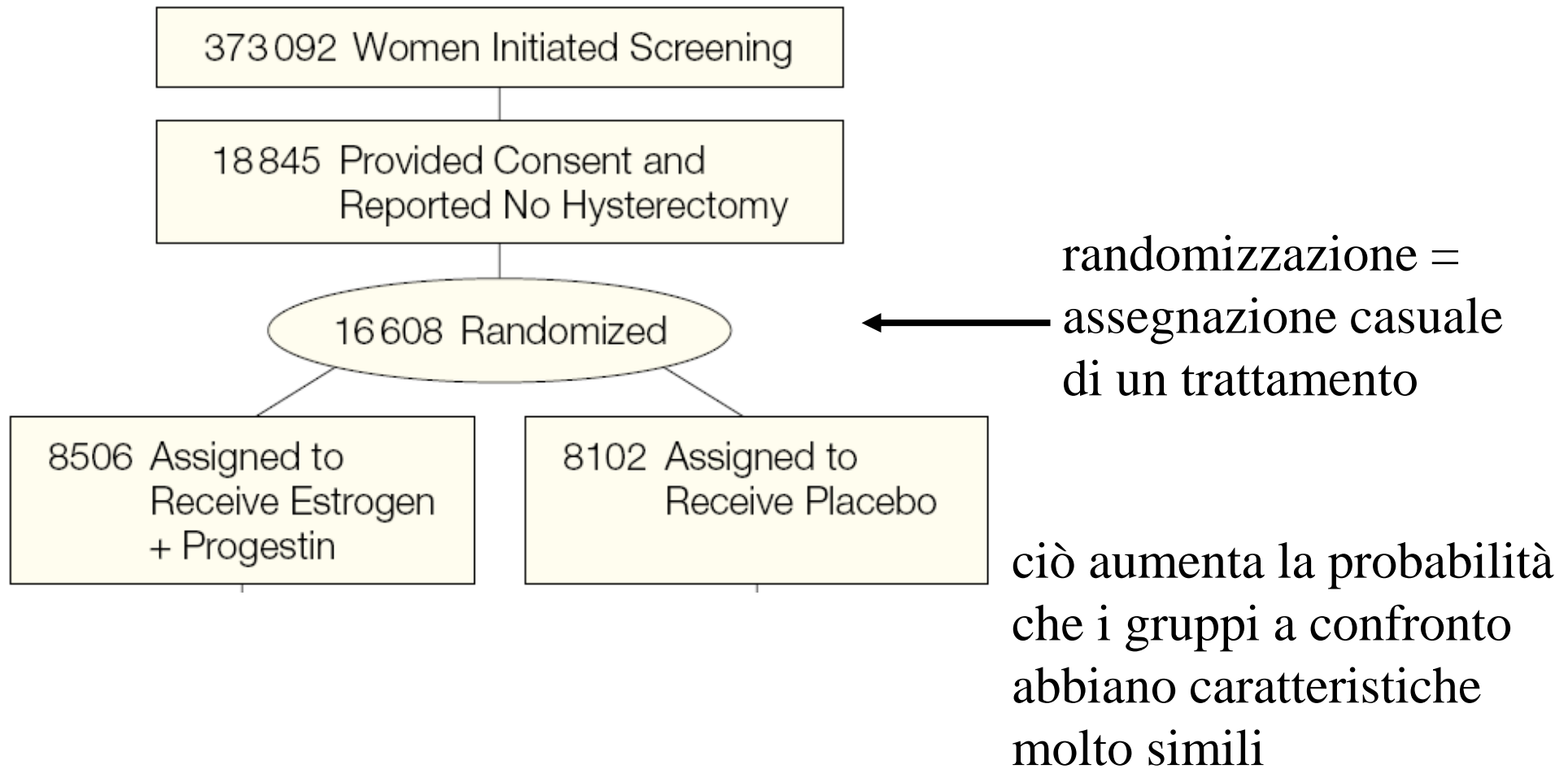
Esempio: confronto tra esposti e non esposti alla TOS (o a un fattore di rischio, ecc)



SONO CONFRONTABILI?

Principale problema negli studi osservazionali: la selezione dei soggetti trattati

- Chi usa/ha usato una terapia ha caratteristiche simili rispetto a chi NON usa o NON ha usato la stessa terapia?
- Per valutare l'efficacia di un trattamento, è fondamentale che i gruppi a confronto abbiano caratteristiche molto simili
- Nel caso della TOS, le donne che ne fanno uso potrebbero avere una situazione di base più favorevole (migliore situazione socio-economica e scolarità, attenzione alla prevenzione) che le porta ad avere esiti migliori



Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

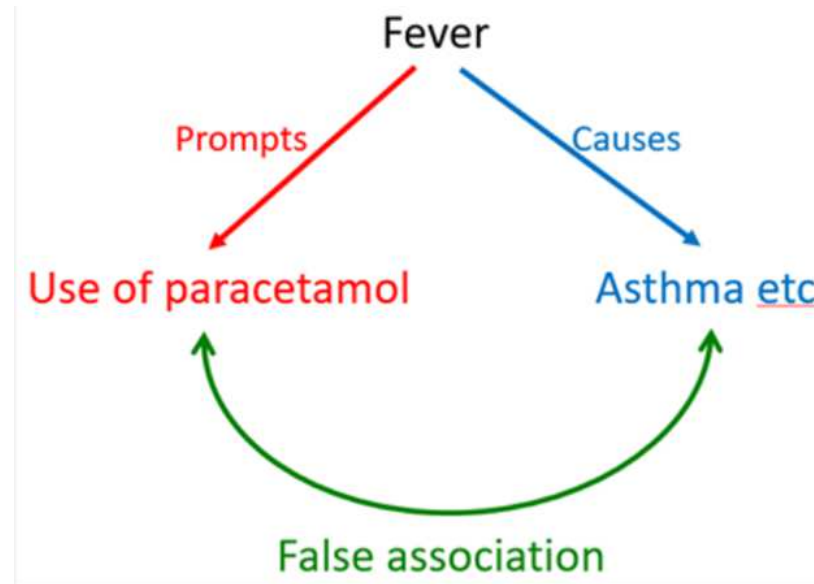
Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

- Risultati dello studio WHI (Women Health Initiative): *aumento* del 29% della malattia coronarica
- Media dei risultati dei precedenti studi osservazionali: *diminuzione* del 39% della malattia coronarica
- Il risultato dello studio WHI (studio randomizzato) è più affidabile (maggiore validità) perché la randomizzazione aumenta la probabilità che i gruppi a confronto abbiano caratteristiche simili

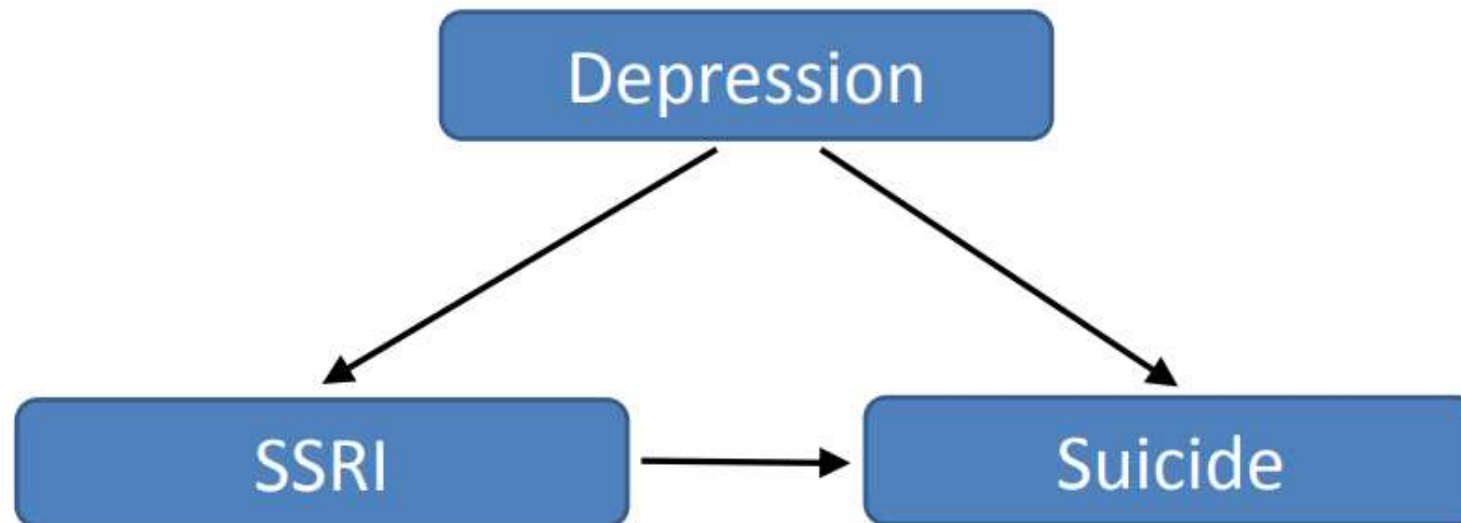
Un limite degli studi osservazionali: il confondimento

- Come visto prima, gli esiti positivi della TOS potrebbero essere legati al confondimento dato dalle condizioni socio-economiche
- Altro esempio: l'uso di **paracetamolo** nei bambini sembra essere associato all'insorgenza di **asma, rinocongiuntivite ed eczema** negli anni successivi. Potrebbe tuttavia esserci un confondimento dovuto a **febbre e infezioni**, che possono causare gli esiti prima descritti e che sono a loro volta associati all'assunzione di paracetamolo



Confondimento da indicazione

L'uso di antidepressivi in alcuni studi sembra essere associato a un aumentato rischio di suicidi. Tuttavia, la stessa depressione è un fattore di rischio riconosciuto per questo esito. L'associazione potrebbe dunque essere spuria ed essere dovuta alla depressione (come fattore di confondimento)



Un altro limite degli studi osservazionali: il bias informativo

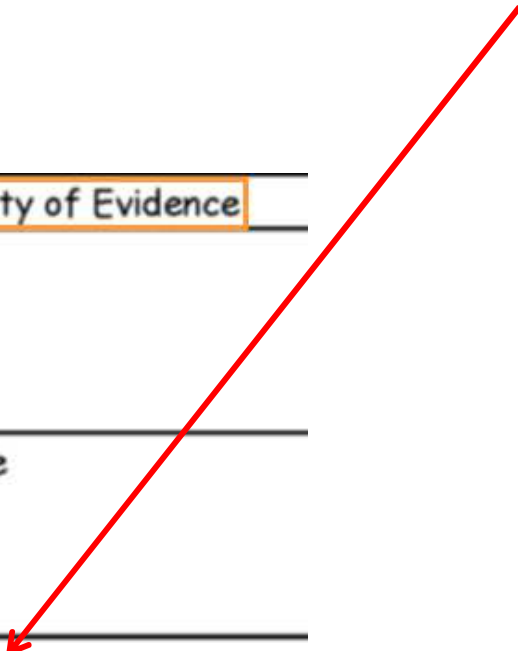
- Tale distorsione si può facilmente verificare quando le informazioni sull'esposizione a fattori di rischio e altri elementi da monitorare sono riferite dai pazienti o da chi li cura (accuratezza del ricordo e differente attitudine a ricordare esposizioni da parte di chi ha avuto un esito rispetto a chi non lo ha avuto)
- O anche, l'accuratezza dei dati amministrativi presenti nei database potrebbe essere limitata

Escamotage statistici (utili ma fino a un certo punto)

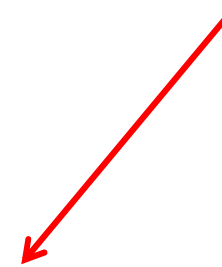
- È possibile limitare gli effetti di questi “bias” attraverso la selezione di controlli (o non esposti) il più possibile simili ai casi (o agli esposti): **appaiamento**
- o con “**aggiustamenti**” fatti attraverso complessi modelli statistici
- tuttavia, quando è possibile “aggiustare”, lo si fa considerando fattori noti
- il rischio che i gruppi a confronto abbiano differenti caratteristiche non può essere eliminato del tutto

Schema GRADE: gli studi osservazionali partono da qualità bassa ...

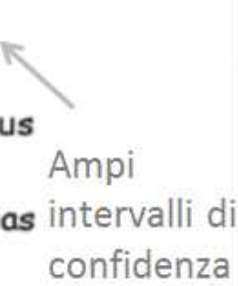
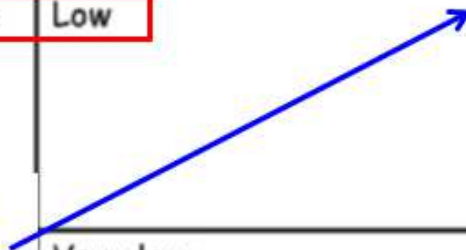
Study Design	Quality of Evidence
Randomized trial →	High
	Moderate
Observational study →	Low
	Very low



... che può essere ulteriormente ridotta ...



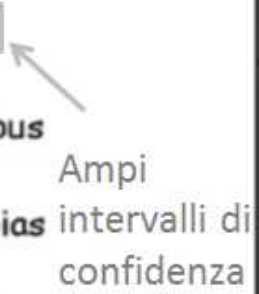
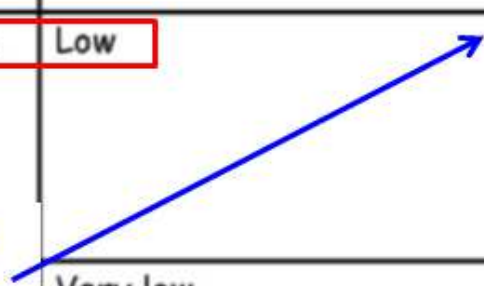
Study Design	Quality of Evidence	Lower if
Randomized trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious
Limiti di trasferibilità (contesto dello studio poco coerente con la domanda clinica)	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely



... ma anche aumentata (a differenza degli RCT)

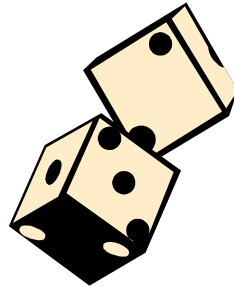


Study Design	Quality of Evidence	Lower if	Higher if
Randomized trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect or
Limiti di trasferibilità (contesto dello studio poco coerente con la domanda clinica)	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	+1 Would suggest a spurious effect when results show no effect



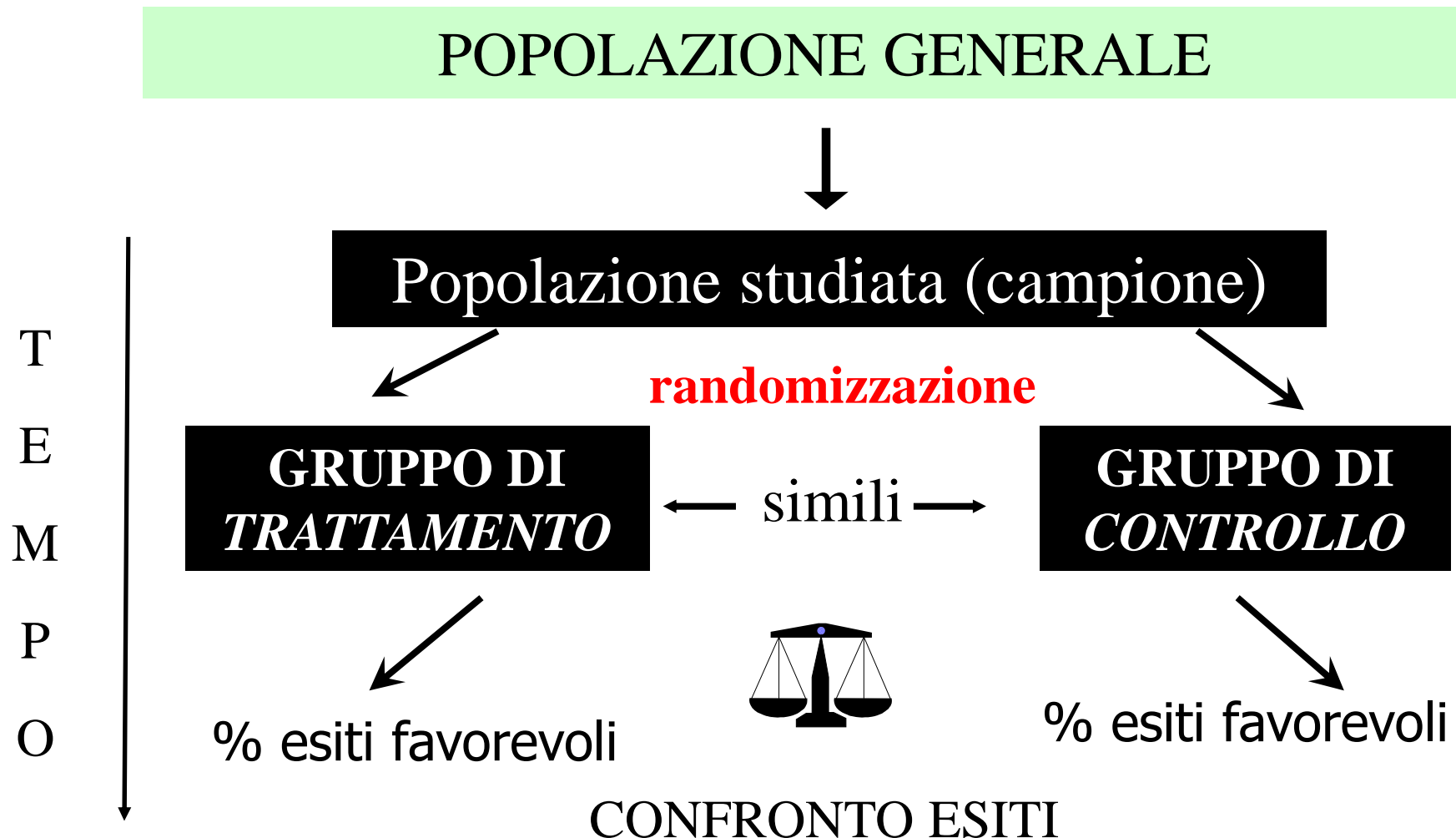
STUDI CONTROLLATI RANDOMIZZATI (Randomised controlled Trials - RCT)

- RCT: **i partecipanti sono allocati in modo casuale** a uno degli interventi (esposizione)



- *ciò aumenta la probabilità* che i due gruppi siano *simili* (in partenza), e che eventuali differenze negli esiti (di efficacia e sicurezza) dipendano solamente dal tipo di intervento assegnato

STUDI CONTROLLATI RANDOMIZZATI (Randomised Controlled Trials - RCT)



Perché allora si usano gli studi osservazionali?

- Uno studio randomizzato non sarebbe possibile perché sarebbe complicato reclutare un numero sufficiente di soggetti (condizione clinica/esiti rari)
- Si vogliono sfruttare i dati a disposizione (per esempio da ampi database) per cercare di rispondere a quesiti di sicurezza ed efficacia nella pratica clinica “reale”
- Non è possibile randomizzare per ragioni di eticità (es. fumo)

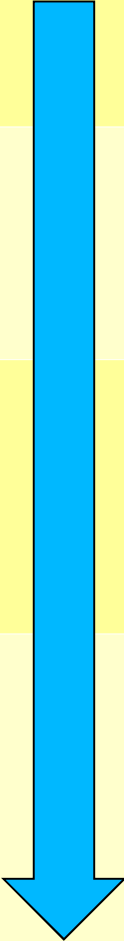
Utilità degli studi osservazionali

- In questi casi, avere a disposizione dati da studi osservazionali è fondamentale
- Oltre che servire a generare ipotesi (più o meno «forti»), gli studi osservazionali possono integrare le informazioni sugli effetti delle terapie, in particolare sugli esiti avversi nell'utilizzo di lungo termine ...
- ... e possono contribuire alla valutazione dell'impatto delle terapie nella pratica clinica «reale» (pazienti con comorbidità spesso esclusi dagli studi; problemi di compliance mascherati quando i pazienti sono seguiti assiduamente nell'ambito di studi clinici; ecc)

Situazioni in cui gli RCT possono essere non praticabili/etici ma sono comunque necessari studi «sperimentali» (a singolo braccio con eventuale controllo «storico»)

- **malattia rara** (difficoltà di reclutamento di un numero sufficiente di pazienti)
- nuovo farmaco con tasso di risposta “importante” in situazioni cliniche di elevata necessità (non soddisfatta) in **assenza di terapie efficaci** o quando le opzioni terapeutiche disponibili sono state esaurite. In questi casi la regressione spontanea del tumore è rarissima e l’assenza di un braccio di confronto non viene ritenuta problematica
- **razionale biologico molto robusto** su popolazione selezionata tramite biomarker (ad esempio, targeted therapy già approvata che viene testata in altro tumore raro in presenza del biomarker)
- problema di confrontabilità della popolazione studiata con **controlli storici**

Fasi degli studi

Fase	Disegno studio	Num. campione	Obiettivi
1	Coorte (senza confronto)		Informazioni su sicurezza e attività
2	<ul style="list-style-type: none">• Coorte (singola o con confronto)• RCT		Più informazioni su effetto dei diversi dosaggi, sicurezza e attività
3	RCT		Valutazione di efficacia e sicurezza del nuovo farmaco vs standard
4	Coorte (singola o con confronto) RCT		Post-marketing: valutare rischi e benefici a lungo termine nella pratica clinica "reale"

Studi sperimentali non controllati e qualità delle prove

La qualità delle prove dipende da una serie di fattori:

- rischio di bias (maggiore in assenza di controllo)
- ampiezza dell'effetto (rispetto a cosa? Non sempre questa domanda si può evitare)
- incertezza (maggiore in assenza di controllo)
- applicabilità ai contesti clinici di utilizzo

Anche se a volte rappresentano l'unica opzione praticabile, gli studi non controllati hanno una qualità necessariamente limitata da questi fattori (almeno dai primi 3)

Oltre le procedure «standard» di approvazione dei farmaci: terreno di utilizzo degli studi sperimentali non controllati

- Registrazione «condizionata» (conditional marketing authorization)
- Registrazione in circostanze eccezionali (marketing authorization under exceptional circumstances)

COMMISSION REGULATION No 507/2006 on the **conditional marketing authorisation** for medicinal products for human use

- In the case of certain categories of medicinal products, however, in order to meet unmet medical needs of patients and in the interests of public health, **it may be necessary to grant marketing authorisations on the basis of less complete data than is normally the case and subject to specific obligations**, hereinafter ‘conditional marketing authorisations’.
- ... medicinal products which aim at the treatment, prevention or medical diagnosis of **seriously debilitating or life-threatening diseases**, or medicinal products to be used in **emergency situations** in response to public health threats ... or medicinal products designated as **orphan medicinal products**...
- The holder should be **required to complete or initiate certain studies** with a view to confirming that the risk-benefit balance is positive ...
- **... conditional marketing authorisations will be valid for one year on a renewable basis**

Conditional marketing authorisation

A conditional marketing authorisation may be granted where the Committee finds that, **although comprehensive clinical data referring to the safety and efficacy of the medicinal product have not been supplied, all the following requirements are met:**

- (a) the **risk-benefit balance** of the medicinal product, as defined in Article 1(28a) of Directive 2001/83/EC, is positive;
- (b) it is likely that the **applicant will be in a position to provide the comprehensive clinical data;**
- (c) **unmet medical needs** will be fulfilled;
- (d) the benefit to public health of the **immediate availability** on the market of the medicinal product concerned **outweighs the risk** inherent in the fact that additional data are still required.

Article 5 Specific obligations

1. By way of specific obligations, the holder of a conditional marketing authorisation shall be required to **complete ongoing studies, or to conduct new studies**, with a view to confirming that the risk-benefit balance is positive ...

In addition, specific obligations may be imposed in relation to the collection of **pharmacovigilance data**.

2. The specific obligations referred to in paragraph 1 and the **timeframe** for their completion shall be clearly **specified in the conditional marketing authorisation**.

3. The Agency shall make the specific obligations and the timeframe for their completion **publicly available**.

Article 6 Renewal

After its **period of validity of one year** the conditional marketing authorisation **may be renewed annually**

**GUIDELINE ON PROCEDURES FOR THE GRANTING OF A MARKETING
AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES, PURSUANT TO
ARTICLE 14 (8) OF REGULATION (EC) NO 726/2004**

*Products for which the applicant can demonstrate that **comprehensive data** (in line with the requirements laid down in Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended) **cannot be provided** (due to specific reasons foreseen in the legislation) might be eligible for marketing authorisation under exceptional circumstances. This type of **authorisation is reviewed annually** to reassess the risk-benefit balance.*

L'uso di studi a singolo braccio
non è infrequente
negli iter registrativi

Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

Courtney Davis,¹ Huseyin Naci,² Evrim Gurpinar,² Elita Poplavska,³ Ashlyn Pinto,² Ajay Aggarwal^{4,5}

[BMJ 2017;359:j4530](#)

Table 2 | Characteristics of pivotal trials of cancer drugs. Figures are numbers (percentage) unless stated otherwise

Characteristics	Solid tumours (n=54)	Haematological tumours (n=18)
Pivotal trial design:		
Randomised trial	52 (96)	13 (72)
Single arm trial	2 (4)	5 (28)
Comparator:		
Active	15 (28)	9 (50)
Placebo	25 (46)	0 (0)
Add on	12 (22)	4 (22)
None	2 (4)	5 (28)
OS as primary endpoint	18 (33)	1 (6)
OS or QoL as secondary endpoint	47 (87)	17 (94)
Median (range) sample size	696 (96-3222)	484 (58-1018)

OS=overall survival; QoL=quality of life.

Use of the Conditional Marketing Authorization Pathway for Oncology Medicines in Europe

J Hoekman^{1,2}, WPC Boon^{1,2}, JC Bouvy¹, HC Ebberts¹, JP de Jong³ and ML De Bruin¹

Conditional marketing authorization (CMA) in the European Union (EU) is an early access pathway for medicines that show promising therapeutic effects, but for which comprehensive data are not available. Using a mixed quantitative-qualitative research design, we evaluated how CMA has been used in marketing authorization of oncology medicines in the period 2006 to 2013. We show that compared to full marketing authorization, CMA is granted based on less comprehensive data. However, this is accompanied by significantly longer assessment times and less consensus among regulators about marketing authorization. Moreover, development time from first-in-human testing to marketing authorization did not differ between full marketing authorization and CMA, but was significantly longer for CMA compared to accelerated approved

products in the United States (US). Results indicate that CMA is not used by companies as a prospectively planned pathway to obtain early access, but as a “rescue option” when submitted data are not strong enough to justify full marketing authorization.

Use of the Conditional Marketing Authorization Pathway for Oncology Medicines in Europe

Table 1. Characteristics of oncology medicines receiving full or conditional marketing authorization in Europe

	Full marketing authorization (n = 31)	Conditional marketing authorization (n = 11)
Pivotal trial		
No. of patients, median [IQR]	626 [370–808]	154 [106–435]
RCT, no. (%)	28 (90)	5 (45)
Blinded, no. (%)	11 (35)	2 (18)
Comparator, no. (%)		
Active	15 (48)	1 (9)
Placebo	13 (42)	6 (55)
No comparator	3 (10)	4 (36)
Primary endpoint, no. (%)		
Overall survival	19 (61)	0 (0)
Progression-free survival	7 (23)	3 (27)
Time to progression	1 (3)	1 (9)
Response rate	4 (13)	7 (64)

Use of the Conditional Marketing Authorization Pathway for Oncology Medicines in Europe

Timelines, in days, median [IQR]	Full marketing authorization (n = 31)	Conditional marketing authorization (n = 11)	P value
Development time	2,307 [1,866–3,615]	2,074 [1,821–2,656]	0.864
Active review time	203 [183–210]	204 [201–210]	0.437
Clock stop time	120 [55–159]	190 [142–255]	0.004
EC decision time	62 [57–81]	84 [69–96]	0.038
Total review time	390 [296–442]	513 [433–569]	0.002
Total development and review time	2,692 [2,155–4,029]	2,507 [2,312–3,244]	0.829

BMJ Open Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014

BMJ Open
2016;6:e011666.

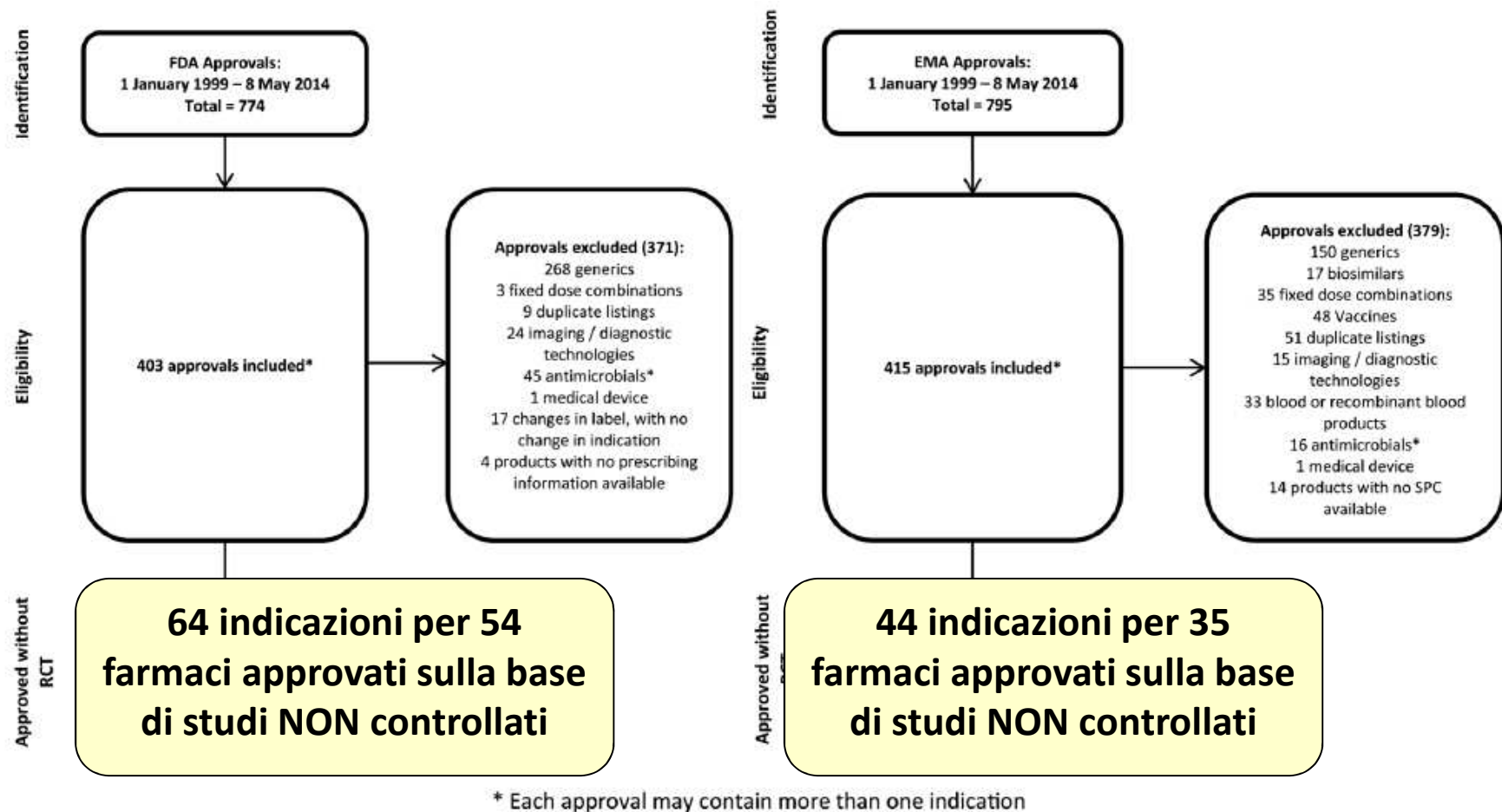


Figure 2 PRISMA diagrams—drug approvals based on uncontrolled clinical studies by the FDA and the EMA.