

Presente e futuro degli studi clinici sugli anziani: efficacy e effectiveness



Graziano Onder
Centro Medicina dell'Invecchiamento
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rome - Italy



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA



Definizione

Efficacy è la capacità di un intervento di produrre un effetto. In medicina è la capacità di un intervento o di un farmaco di produrre un effetto desiderato *in circostanze ideali*.

Effectiveness è la capacità di ottenere un risultato desiderato. In medicina, effectiveness valuta quanto *un trattamento funziona in pratica* e non in RCT o studi di laboratorio.

Paziente ideale o reale?

COMPLESSITA'

→ **Polipatologia**

→ **Politerapia**

→ **Funzione**

➤ Cognitiva

➤ Fisica

➤ Stato affettivo

➤ Problemi dell'umore

→ **Incontinenza**

→ **Malnutrizione**

→ **Cadute**

→ **Osteoporosi**

Researchers have largely shied away from the complexity of multiple chronic conditions — avoidance that results in expensive, potentially harmful care of unclear benefit.

Efficacy ed Effectiveness

Gli studi di effectiveness valutano un intervento nella pratica clinica, rispettando la *'ecology of care'*: ipotesi e disegno dello studio sono finalizzati ad ottenere informazioni necessarie a prendere una decisione.

Gli studi di efficacy sono finalizzati a capire come e con quali meccanismi un intervento funziona.

Efficacy and Effectiveness research

3 elementi chiave differenziano gli studi di effectiveness (*pragmatic o practical trials*) da quelli di efficacy (*explanatory trials*):

1. Popolazione (campione in studio)

Popolazione

Studi di efficacy

Popolazione con singola patologia, no complessità

- Generalizzabilità

Studi di effectiveness

Popolazione che utilizza gran parte delle risorse sanitarie (polipatologia, deficit cognitivi e funzione fisica, diversi setting assistenziali)

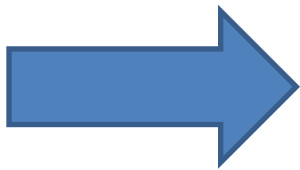
+ Generalizzabilità

- Eterogeneità

Eterogeneità

Eterogeneità legata a:

- iniziale livello di rischio per un dato outcome clinico;
- risposta al trattamento;
- rischio di effetti avversi



Stratificazione: trattamento valutato in gruppi omogenei

Popolazione

Studi di efficacy

Popolazione con singola patologia, no complessità

- Generalizzabilità

Studi di effectiveness

Popolazione che utilizza gran parte delle risorse sanitarie (polipatologia, deficit cognitivi e funzione fisica, diversi setting assistenziali)

+ Generalizzabilità

- Eterogenità

- Retention/aderenza

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Design: Pragmatic clinical trial (ROCKET AF)

Sample: 14,264 patients with nonvalvular atrial fibrillation

Study groups: rivaroxaban vs. dose-adjusted warfarin

Adherence – Rocket AF

Inclusion criteria: history of stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism, heart failure or a left ventricular ejection fraction of 35% or less, hypertension, an age of 75 years or more, or the presence of diabetes mellitus

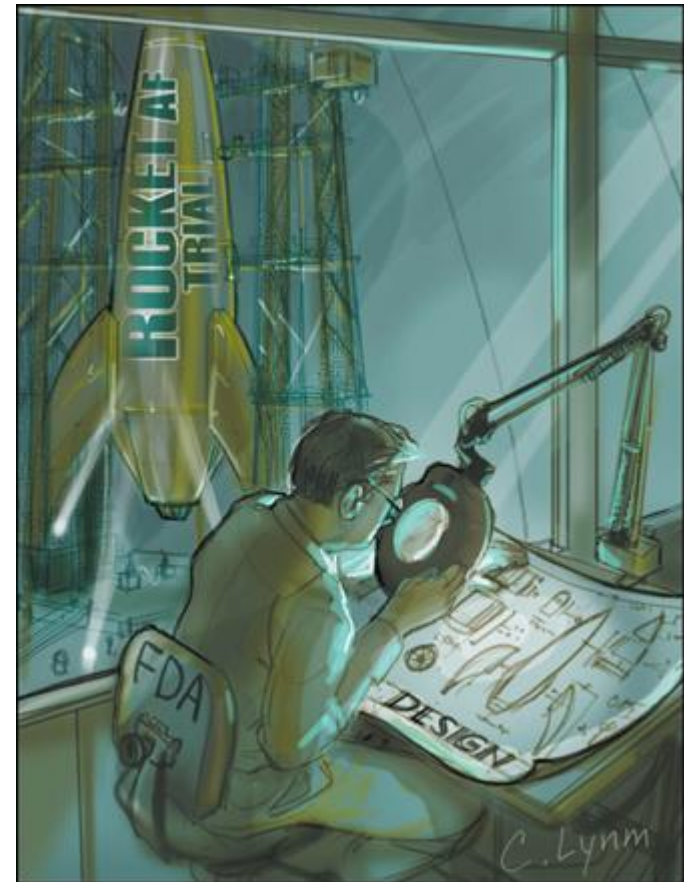
Mean **CHADS** score 3.5

Warfarin dosing evaluated by time in therapeutic range (TTR) = 55%

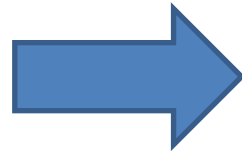


FDA Advisory Decision Highlights Some Problems Inherent in Pragmatic Trials

...findings were not adequate to determine whether rivaroxaban was as effective compared with warfarin when the existing treatment is used skillfully ... The FDA said the median TTR for warfarin in general use is about 65%, but in ROCKET AF, the TTR was only a “relatively poor” 55%



Scarsa aderenza
Scarsa *retention*



Diluizione dell'effetto

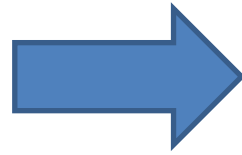


Necessità di una
popolazione più
numerosa



Analisi dei dati: '... l'uso di un'analisi *intention to treat* rappresenta una strategia valida per paragonare i trattamenti.'

Scarsa aderenza
Scarsa *retention*



Diluizione dell'effetto

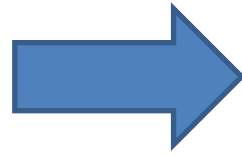


Necessità di una
popolazione più
numerosa



Analisi dei dati: '... nei *trial di equivalenza* ciò può creare un bias che porta ad un'augmentata probabilità di dimostrare l'equivalenza.'

Scarsa aderenza
Scarsa *retention*



Diluizione dell'effetto



Necessità di una
popolazione più
numerosa



Analisi dei dati: '... un trial di
equivalenza con scarsa aderenza o
retention può non provare in maniera
convincente l'equivalenza dei
trattamenti'

Efficacy and Effectiveness research

3 elementi chiave differenziano gli studi di effectiveness (*pragmatic o practical trials*) da quelli di efficacy (*explanatory trials*):

1. Popolazione (campione in studio)
2. Interventi

Interventi

Studi di efficacy

Paragone con placebo

Studi in cieco

Studi di effectiveness

Paragoni 'head to head'

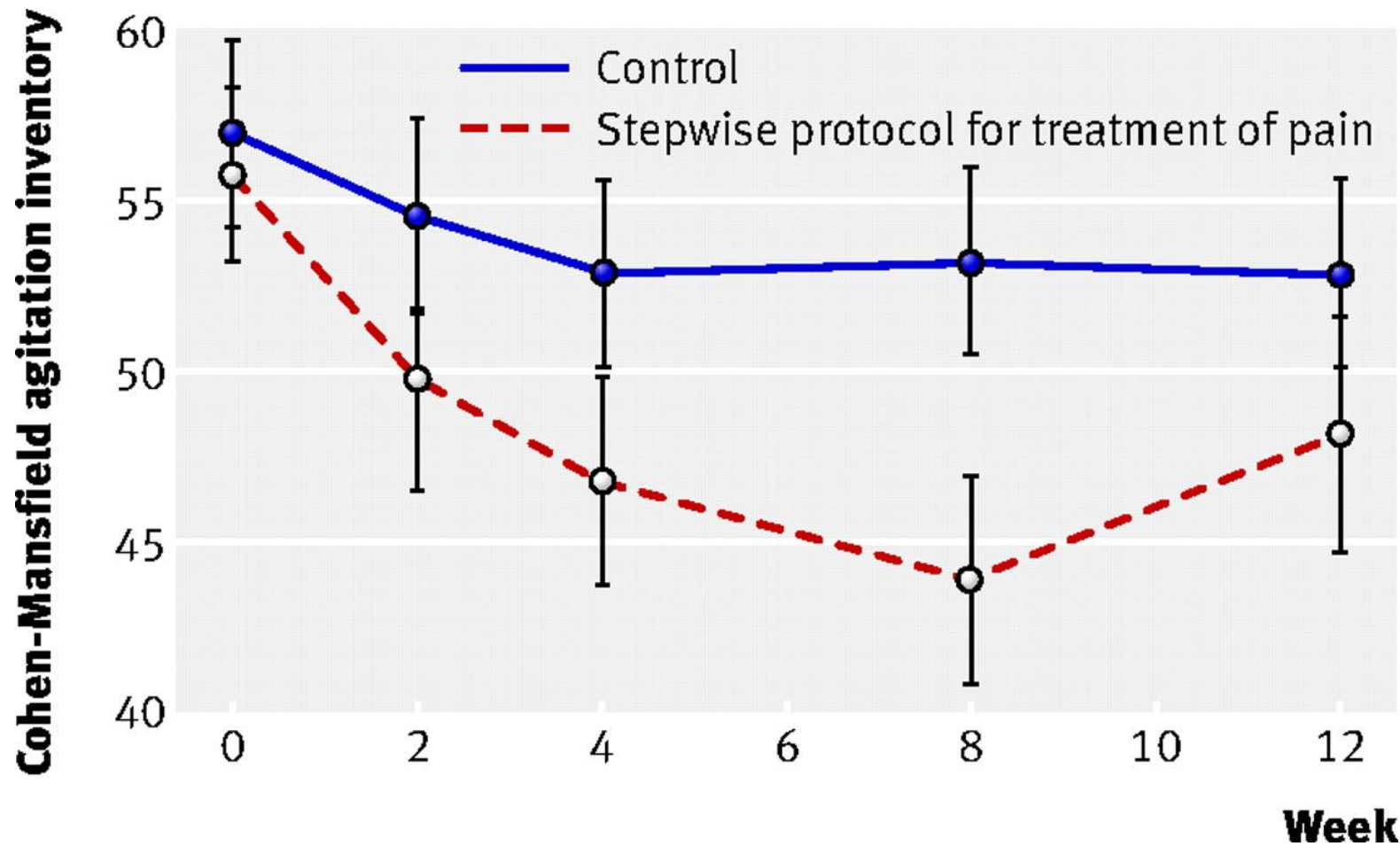
Interventi farmacologici e
non farmacologici

Studi non in cieco

Interventi in studi di effectiveness

1. Esaminano trattamenti per patologie associate in cui il trattamento di una patologia può esacerbare o migliorare l'altra;

Treatment of pain and behavioural symptoms in NH residents with dementia



Interventi in studi di effectiveness

1. Esaminano trattamenti per patologie associate in cui il trattamento di una patologia può esacerbare o migliorare l'altra;
2. Testano interventi che possono contemporaneamente influire su molteplici condizioni cliniche;

Exercise and dietary weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: the ADAPT study

6-minute walk distance, meters

Study group	Baseline	6 months	18 months	Change from baseline at 18 months (95% confidence interval)
Healthy lifestyle	434.61 ± 10.96	428.56 ± 12.88	429.89 ± 12.77	-4.72 (-29.75, 20.31)
Diet only	425.98 ± 10.89	433.68 ± 11.94	435.63 ± 12.88	9.65 (-15.79, 35.09)
Exercise only	424.15 ± 11.42	465.04 ± 12.13	472.73 ± 13.12†	48.58 (22.87, 74.29)
Diet plus exercise	416.15 ± 11.34	482.37 ± 12.65	477.76 ± 13.12†	61.61 (35.90, 87.32)



Interventi in studi di effectiveness

1. Esaminano trattamenti per patologie associate in cui il trattamento di una patologia può esacerbare o migliorare l'altra;
2. Testano interventi che possono contemporaneamente influire su molteplici patologie;
3. Testano combinazioni di interventi farmacologici e non;

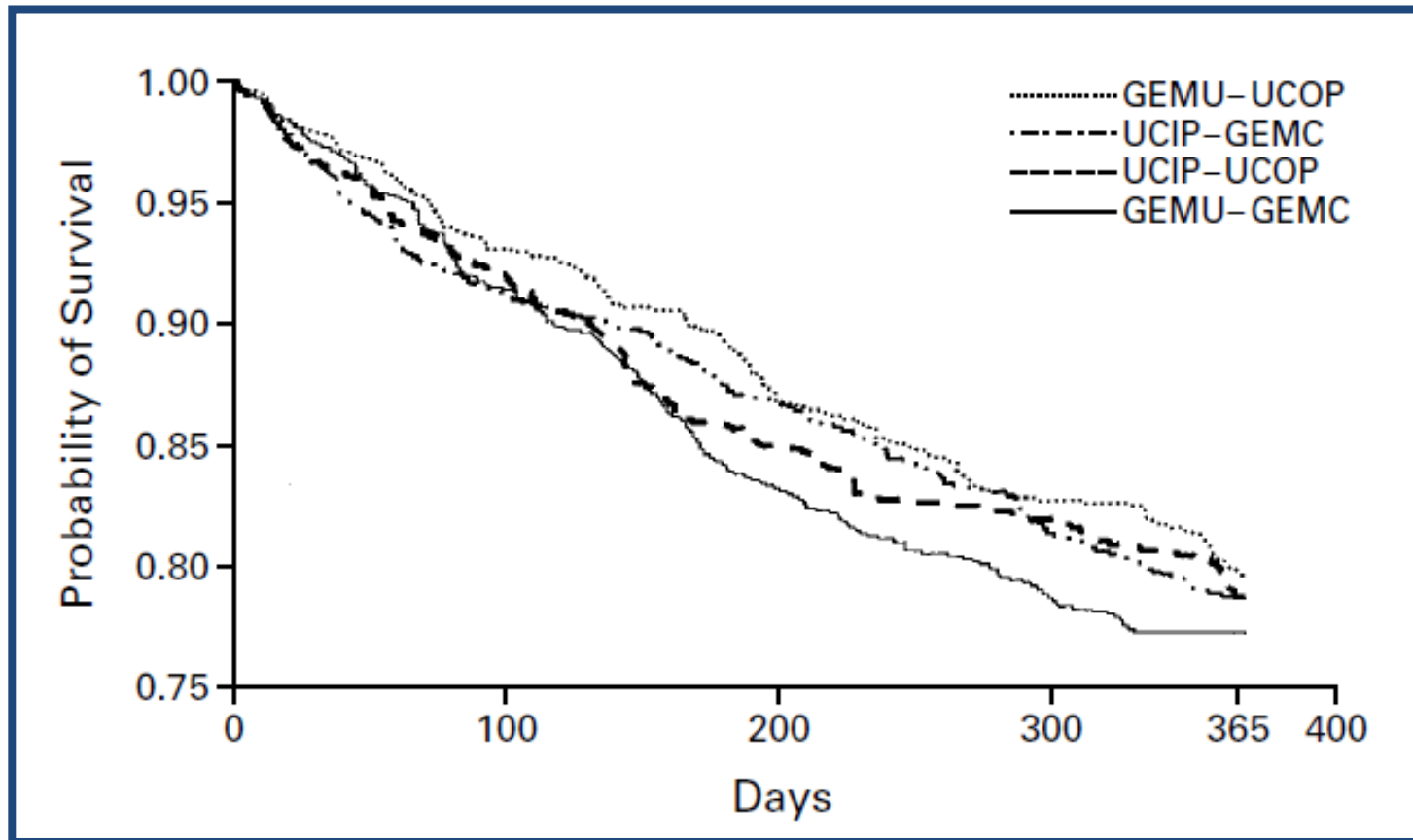
ROT combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease

	Mean change in score (standard error) ¹		P
	Treatment group (n=70)	Control group (n=67)	
Patients			
MMSE	0.2 (0.4)	-1.1 (0.4)	0.02
ADAS-Cog	0.4 (0.8)	-2.5 (0.8)	0.01
Neuropsychiatric Inventory	0.9 (1.9)	-2.5 (2.1)	0.23
Barthel Index	-0.9 (1.0)	-2.9 (1.0)	0.18
Number of impaired IADL	0.0 (0.2)	-0.2 (0.2)	0.34
Caregivers			
Hamilton Rating Scale for Depression	-0.9 (0.4)	-1.0 (0.4)	0.83
Hamilton Anxiety Scale	-0.3 (0.4)	-0.5 (0.4)	0.80
Caregiver Burden Inventory	-2.0 (1.4)	-1.3 (1.5)	0.72
SF-36	-1.3 (1.4)	-1.1 (1.4)	0.90

Interventi in studi di effectiveness

1. Esaminano trattamenti per patologie associate in cui il trattamento di una patologia può esacerbare o migliorare l'altra;
2. Testano interventi che possono contemporaneamente influire su molteplici patologie;
3. Testano combinazioni di interventi farmacologici e non;
4. Paragonano modelli di cura

A RCT of Inpatient and Outpatient Geriatric Evaluation and Management



Interventi

Studi di efficacy

Paragone con placebo

Studi in cieco

- Non informativi

Studi di effectiveness

Paragoni 'head to head'

Interventi farmacologici e non farmacologici

Studi non in cieco

+ Informativi

- Cieco

Cecità e outcomes

... la combinazione di interventi *non in cieco e outcome clinici soggettivi (self-assessed)* *possono determinare potenziali bias*: le attese del paziente possono infatti influenzare il modo di riportare gli outcome soggettivi... Gli studi di effectiveness hanno una maggiore solidità quando includono sia *outcome oggettivi* (sopravvivenza, ospedalizzazione, etc.) che *misure soggettive* (qualità della vita, etc.).

Efficacy and Effectiveness research

3 elementi chiave differenziano gli studi di effectiveness (*pragmatic o practical trials*) da quelli di efficacy (*explanatory trials*):

1. Popolazione (campione in studio)
2. Interventi
3. Outcomes

Outcomes

Studi di efficacy

Disease oriented (singola patologia o esacerbazione di una singola patologia cronica)

Misurazioni tramite scale o test

Studi di effectiveness

Universal health outcomes (funzione fisica, qualità della vita, attesa di vita attiva)

Real-world measure of clinical practice

Antipsychotics - Outcomes

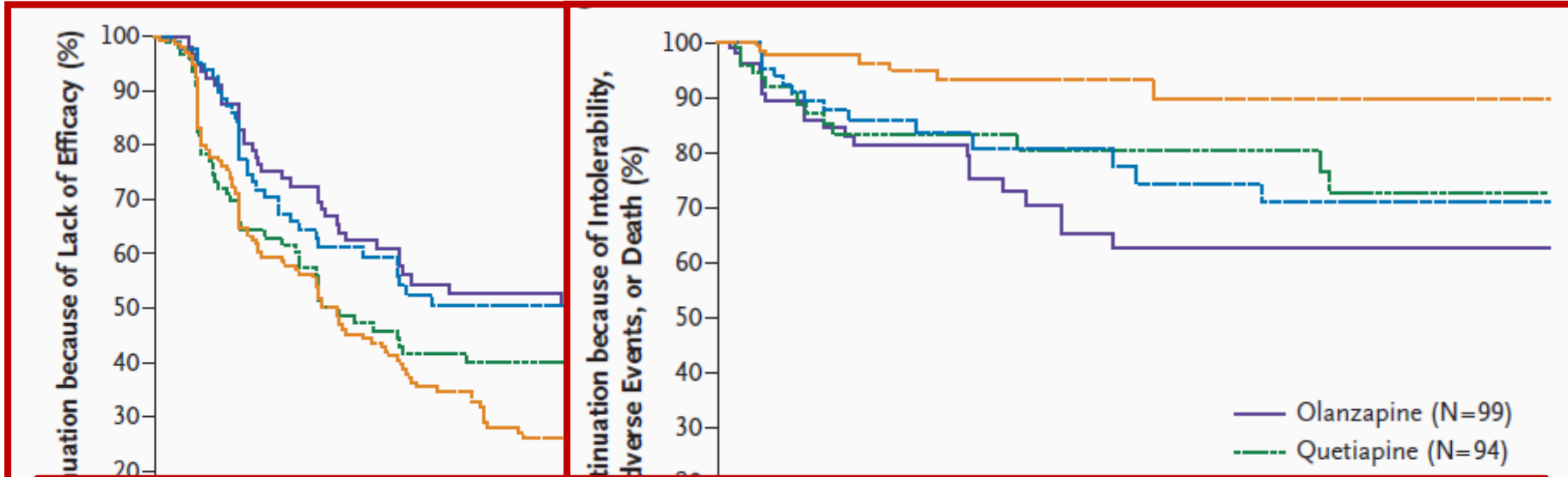
Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.

15 trials met selection criteria ... a total of 3,353 patients were randomized to drug and 1,757 to placebo.

Results: *Efficacy on rating scales* was observed by meta-analysis for aripiprazole and risperidone, but not for olanzapine.



Antipsychotics – CATIE-AD



The *primary end point is an accurate reflection of a clinical event*: the decision to change treatment because the patient's condition is worsening or not improving sufficiently ... The CATIE-AD study is an exemplar of the clinical trial's revolutionary role in shaping therapeutics

Outcomes

Studi di efficacy

Disease oriented (singola patologia o esacerbazione di una singola patologia cronica)

Misurazioni tramite scale o test

- + Ottimale per popolazioni omogenee
- Non ottimale per pazienti complessi

Studi di effectiveness

Universal health outcomes (funzione fisica, qualità della vita, attesa di vita attiva)

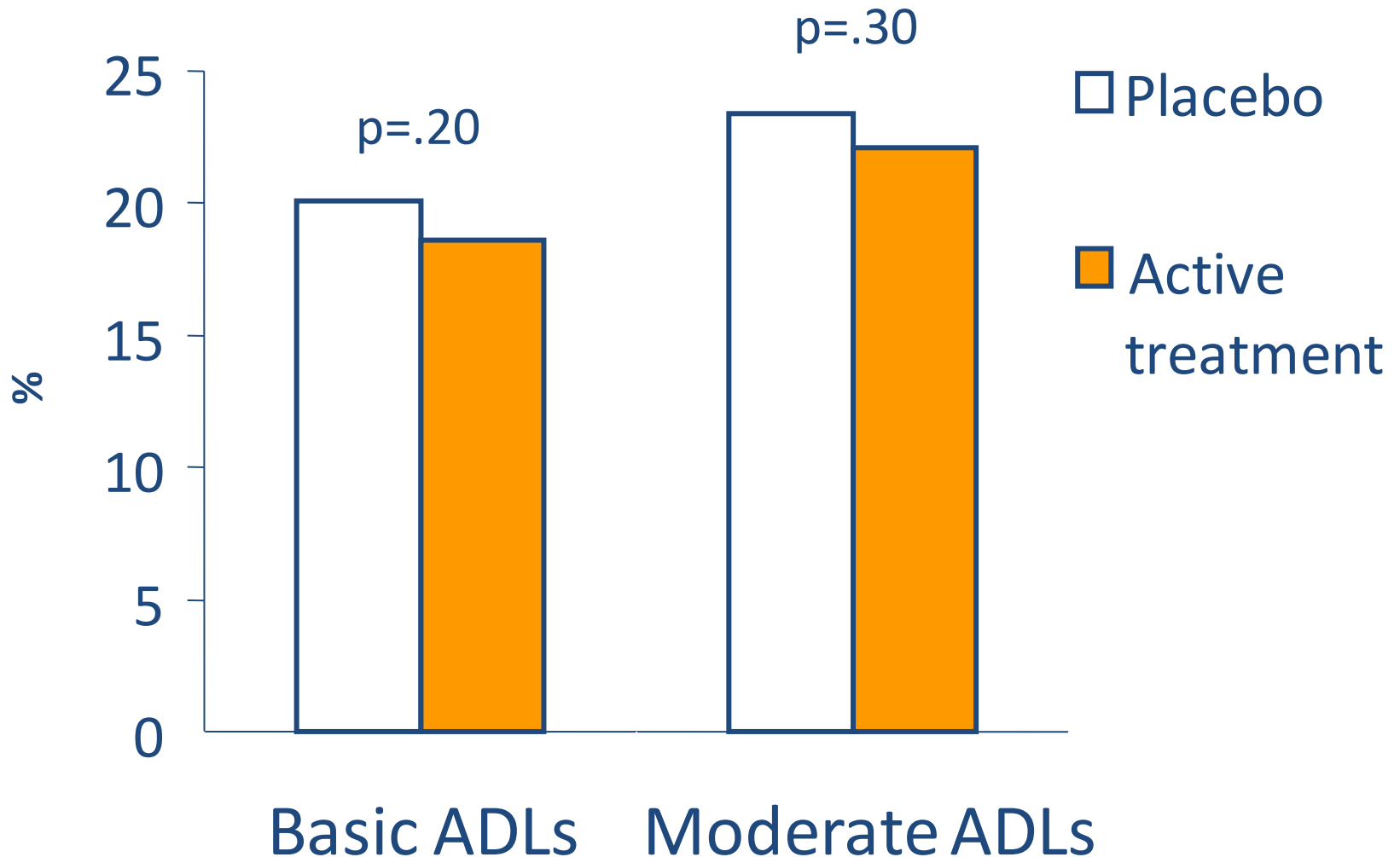
Real-world measure of clinical practice

- + Informativo
- Dati più complessi da raccogliere

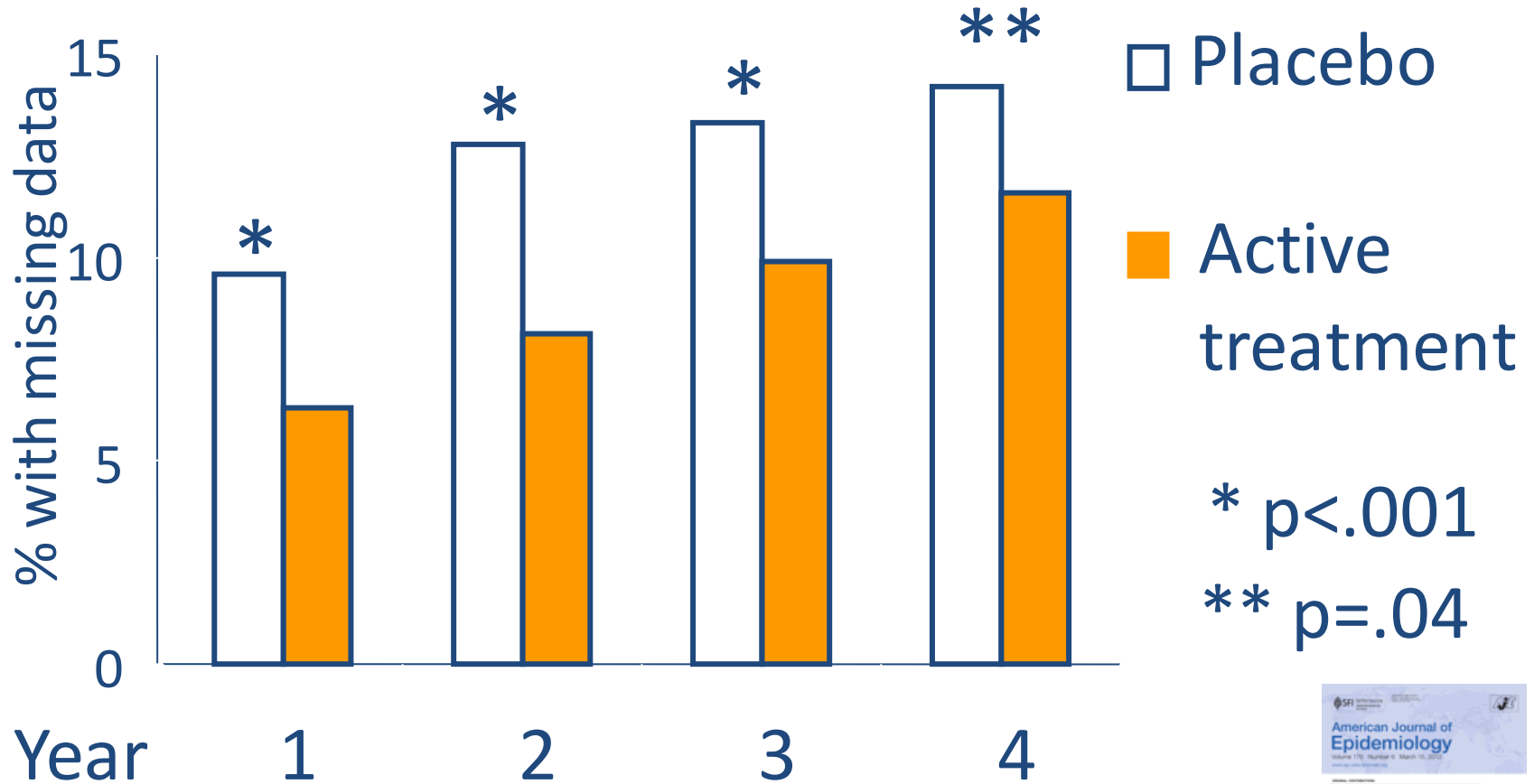
SHEP -Clortalidone versus placebo

Outcome	RR	95% CI
Stroke	0.67	0.56-0.80
CHF	0.46	0.33-0.65
CHD	0.75	0.60-0.94
Any CVD	0.68	0.58-0.79

Deterioration of ADLs in SHEP



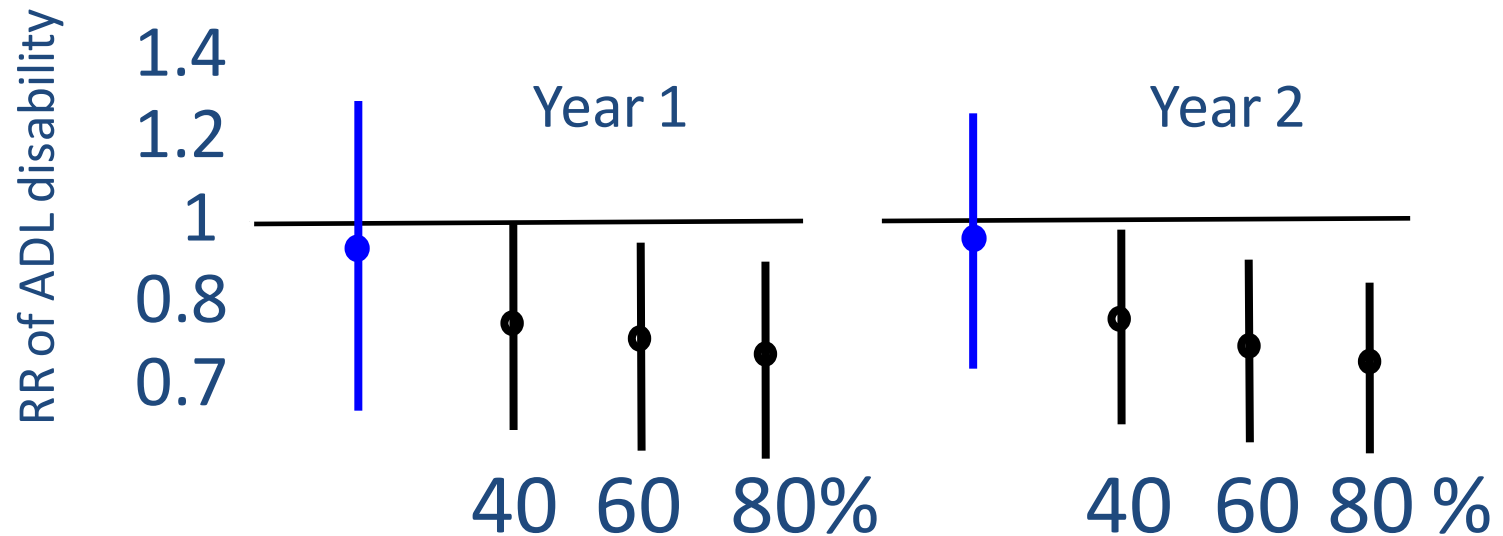
Missing disability assessments in SHEP



Di Bari Am J Epidemiol 2000



SHEP sensitivity analyses - RR of ADL disability for active treatment vs placebo



● Reported

● Sensitivity analysis: % disability among missing data



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

STATISTICS IN MEDICINE

Pragmatic Trials — Guides to Better Patient Care?

James H. Ware, Ph.D., and Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H.

Pragmatic trials are designed to study real-world practice and therefore represent less-perfect experiments than efficacy trials; **they sacrifice internal validity to achieve generalizability.**

The challenge is to **keep the balance right** so that the findings are likely to be both correct and applicable to clinical practice or health care delivery.