Els assajos clínics vs la vida real

Avantatges dels assajos clínics

Gabriel Cuatrecasas

29/06/2018

Conflictes d'interès:

Honoraris de Astra-Zeneca, Boehringer, Esteve, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, per la participació en ponències i Advisory Boards sobre DM2

CatSalut Servei Català de la Salut

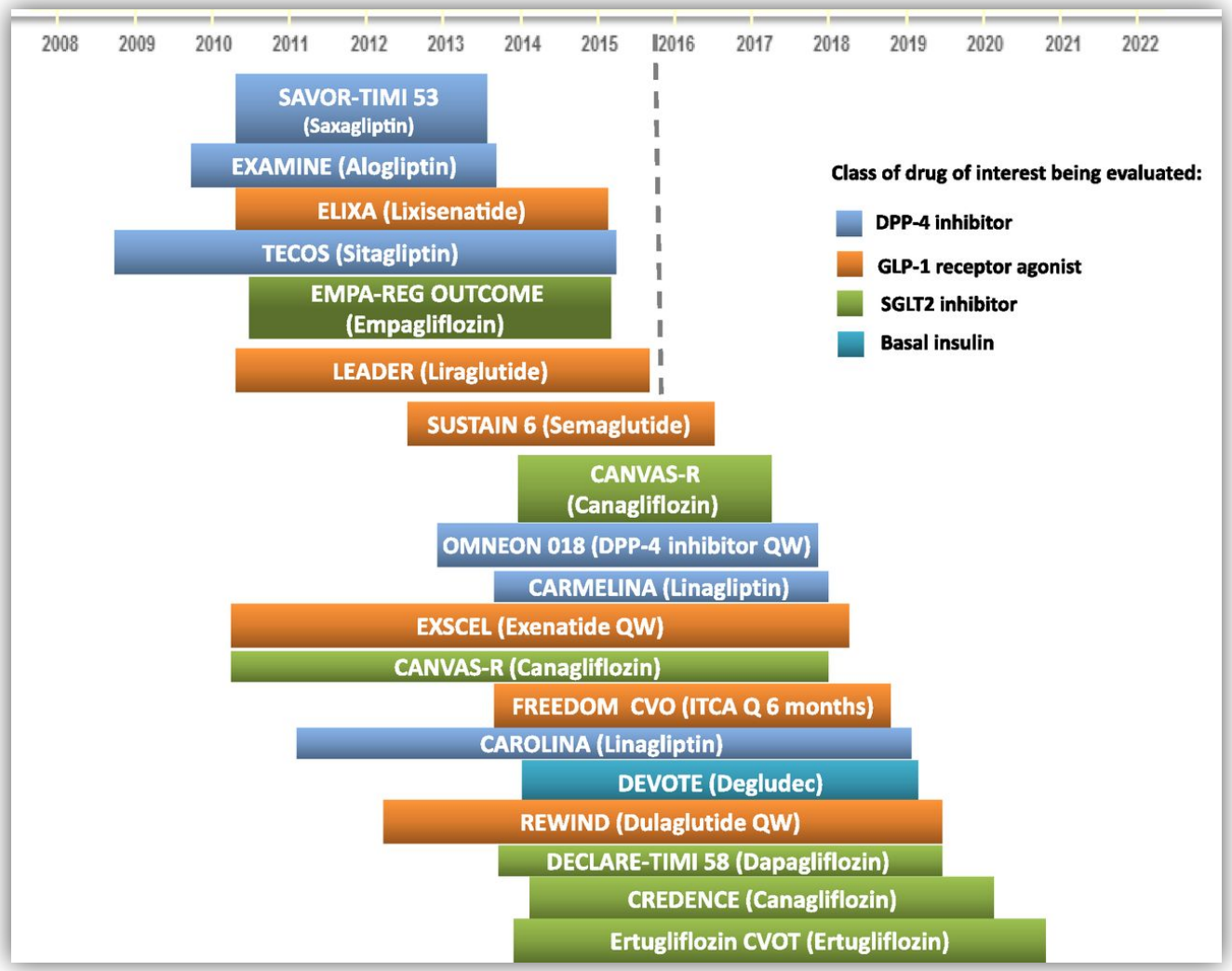
eap Sarrià Vallvidrera Les Planes

CP ENDOCRINOLOGIA i NUTRICIÓ SL

Fundación redGDPS Red de Grupos de Estudio de la Diabetes EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

CAMFiC societat catalana de medicina familiar i comunitària

Cardiovascular Safety Trials
Algunes consideracions generals del RCT en DM2



- La FDA sol·licita des del 2008 estudis de SEGURETAT, i sovint tenen lloc en pacients d'edat avançada, molt evolucionats, amb malaltia renal i amb elevat Risc CV
- Molts d'ells per tant ja prenen prevenció amb múltiples fàrmacs antihipertensius i hipolipemiants.
- Són estudis en primer lloc de no-inferioritat. Pretenen excloure risc relatiu inacceptable per damunt de RR<1.3 i per un mateix control de glucèmia

Edoardo Mannucci et al. Analyses of Results From Cardiovascular Safety Trials With DPP-4 Inhibitors; Diabetes Care 2016 Aug; 39(Supplement 2): S196-S204.

RCT: Assaigs explicatius

- Intervenció
- Aleatorització grups seleccionats
- Prospectius

Assaigs Pragmàtics

- Intervenció Vida real
- Aleatorització grups elegibles
- Prospectius

RWE: Observacionals

- ObservacióVida real
- Retrospectius (ex.Big Data)

Aplicabilitat al món real

Certesa de les conclusions

RCT: randomized controlled trial; RWE, real world evidence

Alguns punts forts dels RCT...

Donen informació molt fiable sobre la **SEGURETAT I EFICÀCIA** d'una intervenció (fases I a IV)

Permeten analitzar objectius secundaris inclosos els esdeveniments/efectes adversos referits pels propis pacients

Control de factors de confussió

- en particular de **la inèrcia terapèutica** (número de visites, cumpliment de la posologia, anàlisis repetits...)

Sovint permeten suggerir **causalitat** entre la intervenció i els resultats

Intervenció i certesa sobre alguns grups fràgils (p.ex. grups de risc CV i prevenció secundària)

Permeten **testar hipòtesis i obrir-ne noves**

No podem tenir estudis per a tot i tothom...**cal extrapolar i comparar** (de quina validesa externa parlem?)

RCT: Assaig clínic aleatoritzat;

Els resultats poden produïr **canvis en les guies de la pràctica clínica** i amb els graus d'evidència més alts (escala GRADE)

Els resultats poden ser vinculants per a les **autoritats reguladores**

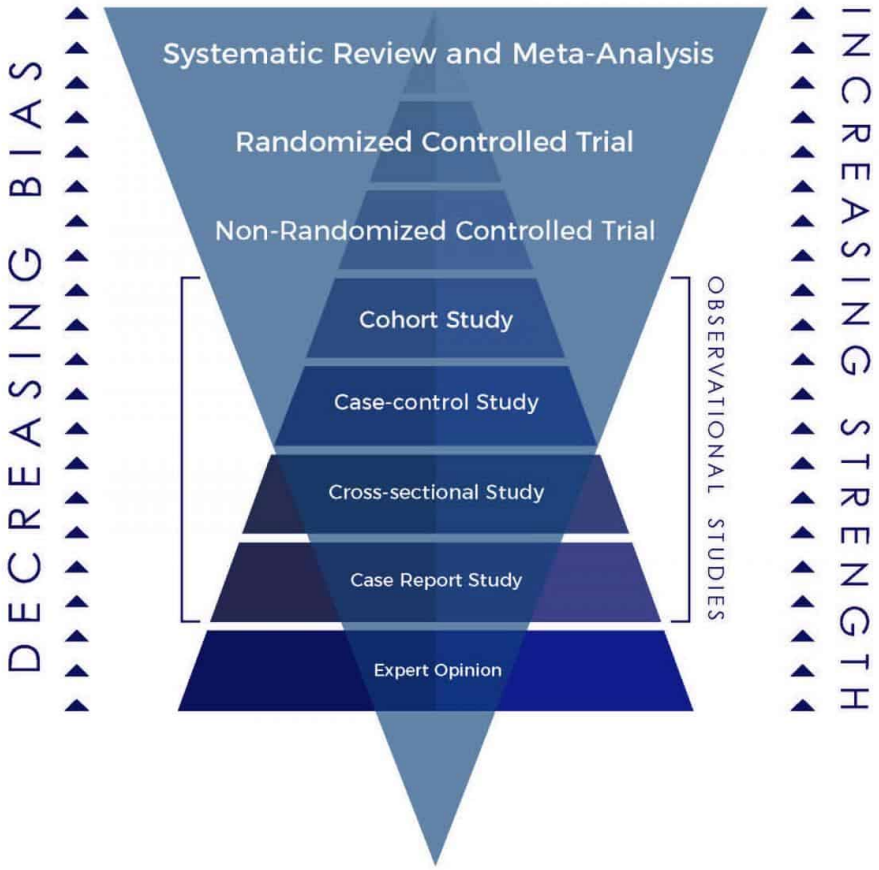


Fig. Piràmide de nivells d'evidència

Centre for Evidence-based Medicine 'Levels of evidence 1' (March 2009) http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/ ; GRADE Guidelines, GH Guyatt et al; J Clin Epidemiol. 64 (2011)

... però també punts dèbils

Criteris d'**inclusió i d'exclussió molt extensos i estrictes**

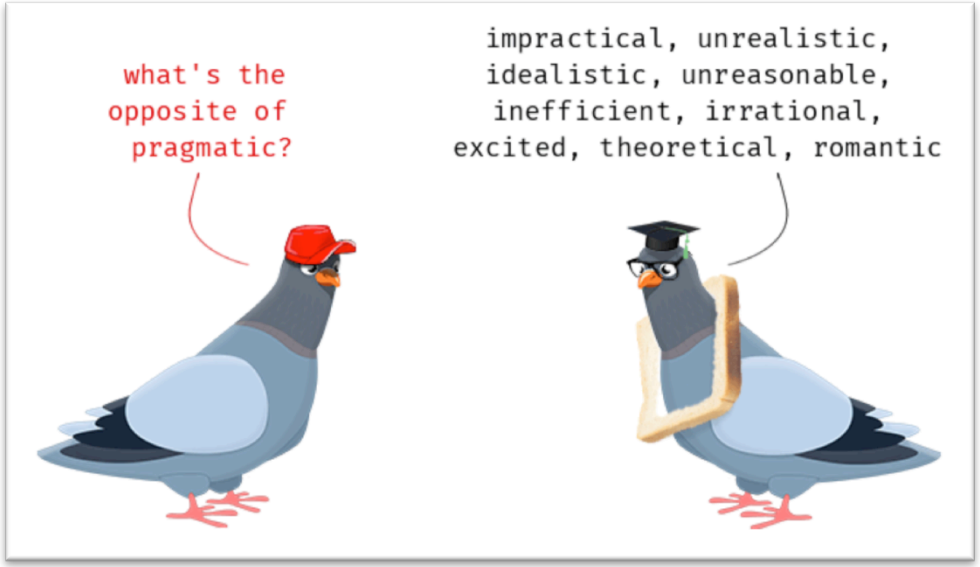
Complexes d'interpretar per a molts professionals sanitaris

Tipus de Biaix	Descripció
Selection bias (**de Selecció**)	Diferències sistemàtiques entre les característiques basals entre els grups objectes d'estudi
Performance bias **(d'Actuació)**	Diferències sistemàtiques entre grups en les cures donades, o en l'exposició a factors que no són pròpies de la intervenció
Attrition bias **(d'Esgotament)**	Diferències sistemàtiques per abandonament/ retirada entre grups
Deteccion bias **(de Detecció)**	Diferències sistemàtiques entre grups en com els esdeveniments es recullen
Reporting bias **(d'Informació)**	Diferències sistemàtiques entre troballes informades i no informades

Sovint són estudis MOLT **costosos** (€)

Molts estudis tenen un **interès clínic discutible** i previsible

El sol fet de que es parli de RWE posa de manifest les limitacions dels RCT

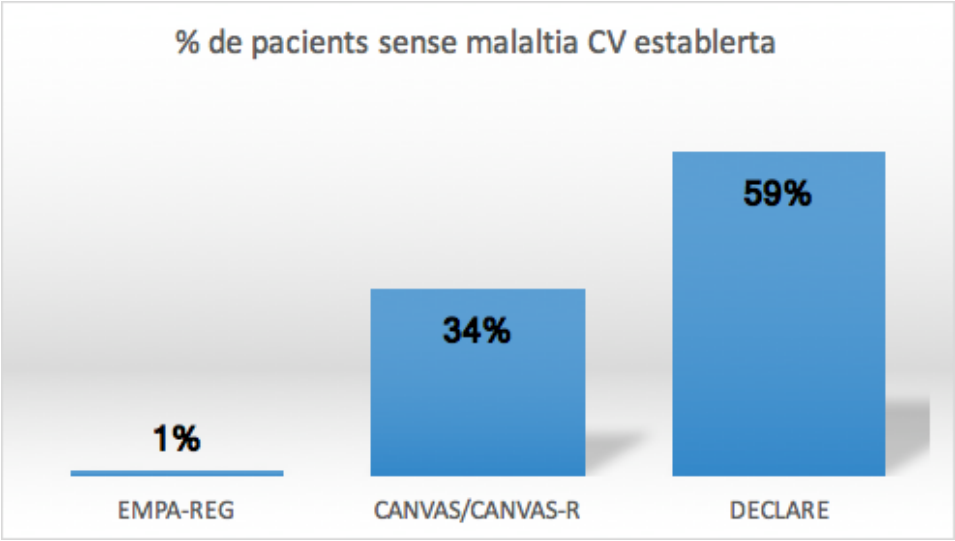


Richard D.;Critically appraising randomised trials Evidence Based Dentistry 2009; 10(3)88-90

A. Nehida, Attrition bias in randomized controlled trials, www.students4bestevidence.net, 2017

Alguns assajos Clínics però poden estar dissenyats per abarcar grups poblacionals més amplis de DM2

Exemple dels RCT amb iSGLT2



Més proper a població real?

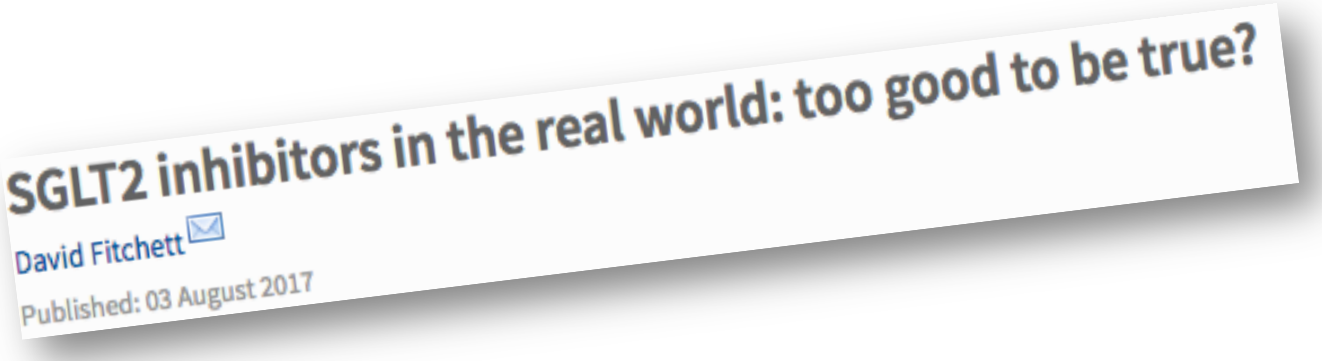
Base de dades SIDIAP Catalunya (N=373.185 DM2): 77% no tenen malaltia CV establerta (1)

1. Mata et al. Co-Prevalence of CV Risk Factors -Póster presentat maig 2018 CIBERDEM; 2. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117 – 2128; 3. Neal B, et al. N Engl J Med 2017 [Epub ahead of print]; 4. Raz I, et al. Presented at 77 th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9 th–13th, 2017; San Diego, CA, USA; 1245–P

Però poden ser discordants els RCT i RWE?

Ex: Reduced Mortality With Sodium-Glucose Cotransporter–2 Inhibitors in Observational Studies (S.Suissa, Circulation. 2018;137:1432-143)

RCT		RWE (Observacionals)	
EMPAREG OUTCOME	32% (SIGNIFICATIU)	CVD REAL	51% (SIGNIFICATIU)
CANVAS PROGRAM	<13% (NO SIGNIFICATIU)	EASEL	43% (SIGNIFICATIU)



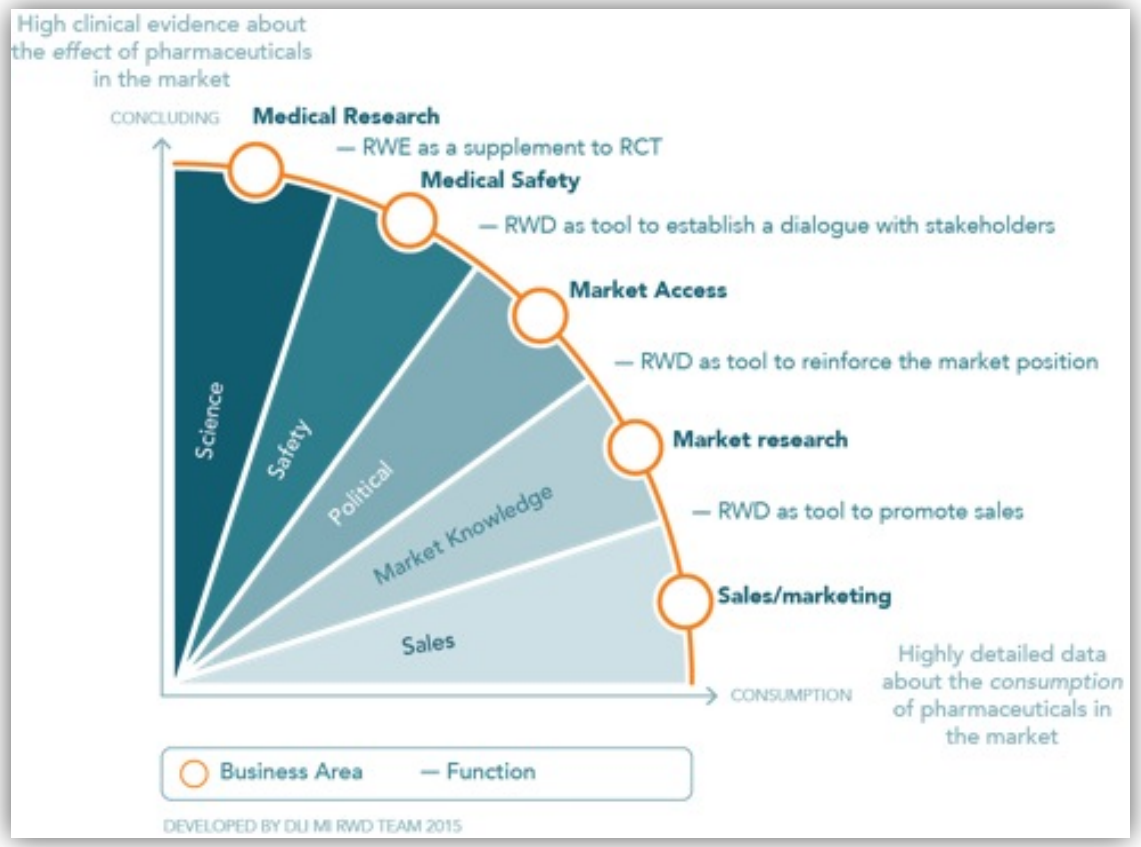
VR Suvarna, Real world evidence (RWE) - Are we (RWE) ready?, Perspect Clin Res. 2018 Apr-Jun; 9(2): 61–63.

http://www.pharmafile.com/news/514568/revealing-missing-evidence-randomised-real-life-studies-basal-insulin-therapy

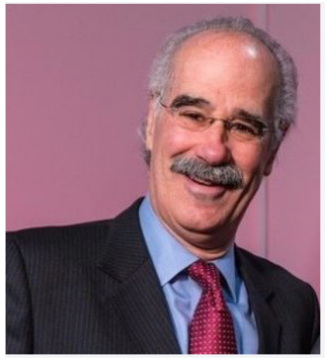
Però poden ser complementaris els RCT i RWE?

Estudis Pragmàtics:
The FDA have recently stated that "…one of the most important advances in clinical trial methodology may be the broadening of the **application of randomisation outside of more typical venues for clinical trials**, such as academic research centres".

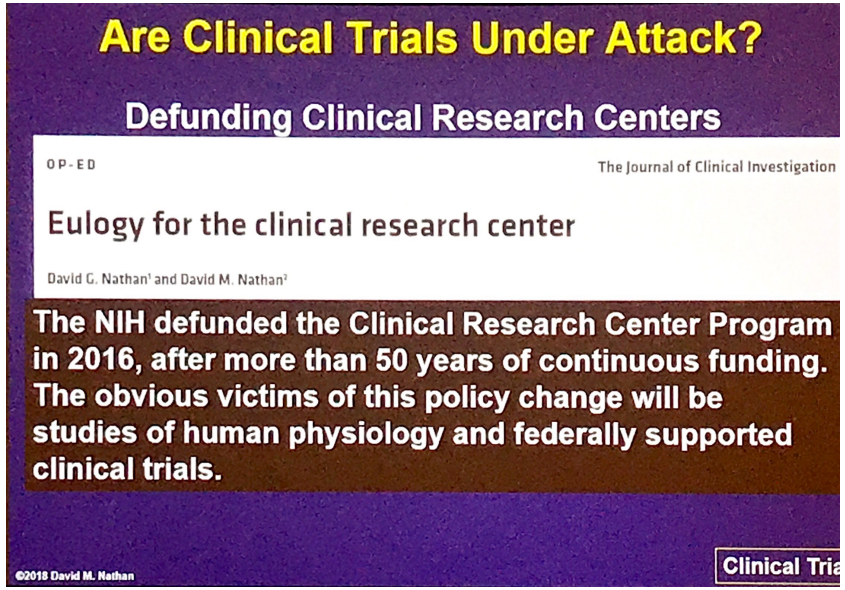
Ex:
- estudi EXSCEL amb Exenatide LAR
- programa ACHIEVE I REACH amb Glargina U300 en vida real, prospectiu i aleatoritzat.



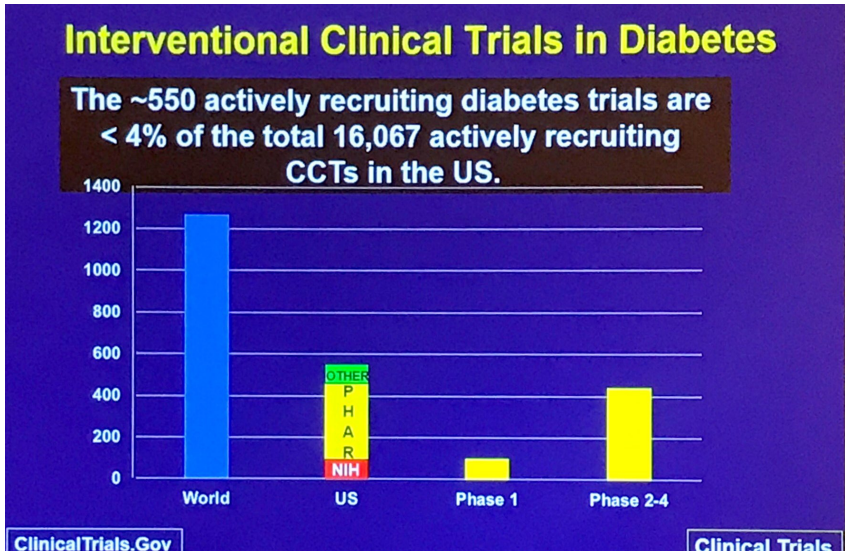
ADA 2018: Do we Know Enough? Why We Need More Rigorous Prospective Randomized Studies

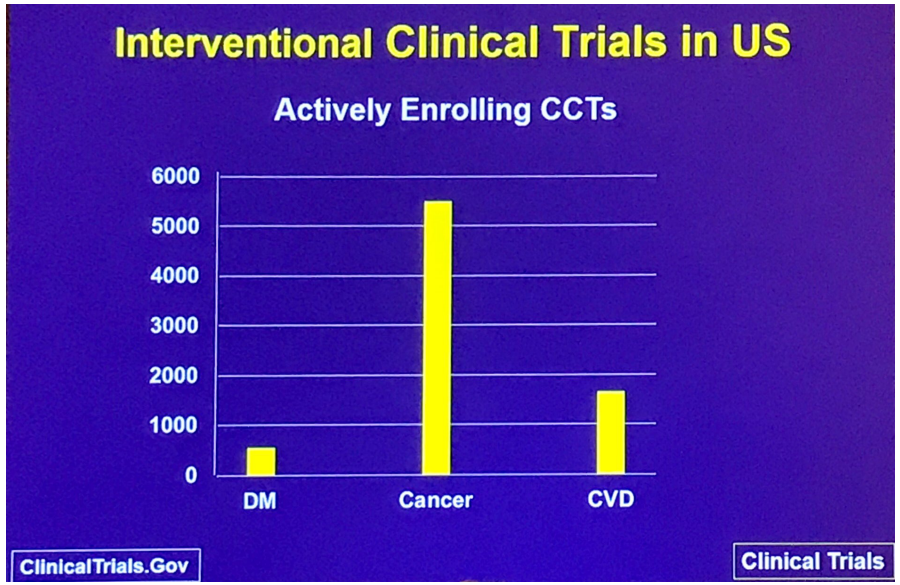


David M Nathan MD
Massachusetts General Hospital

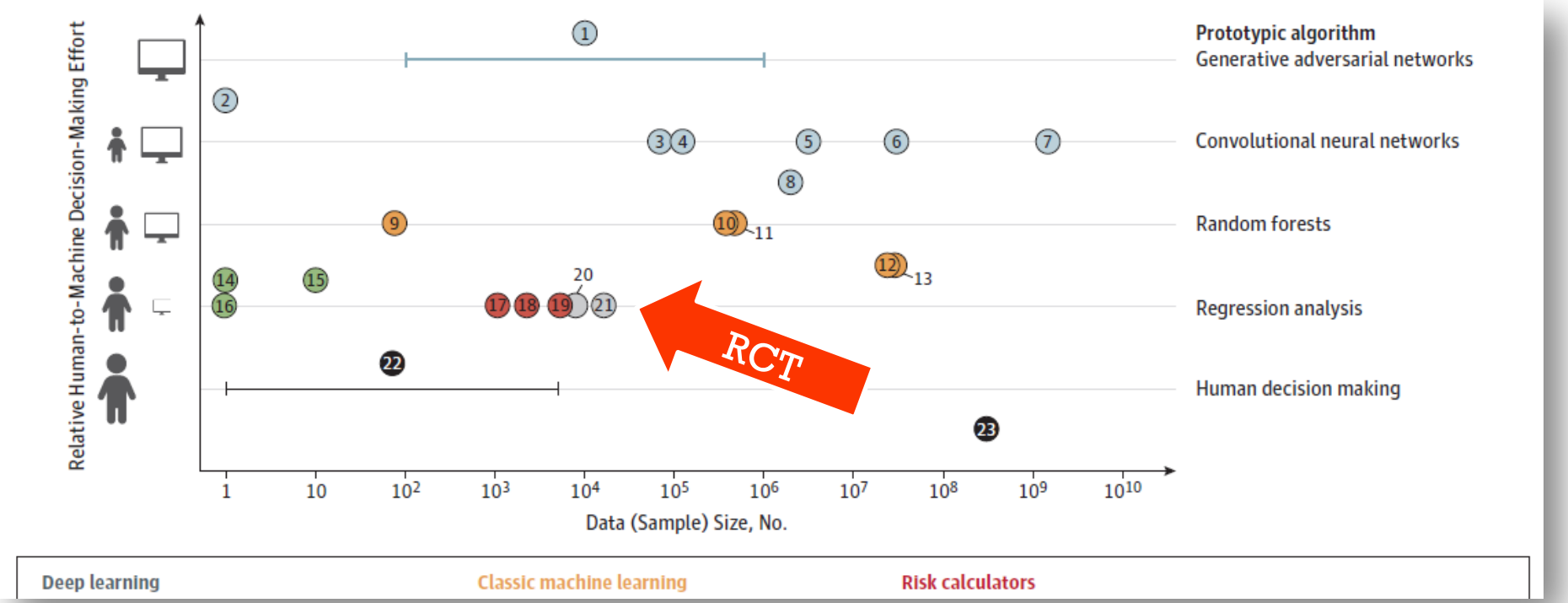


NIH: National Institutes of Health





- # Big Data and Machine Learning in Health Care

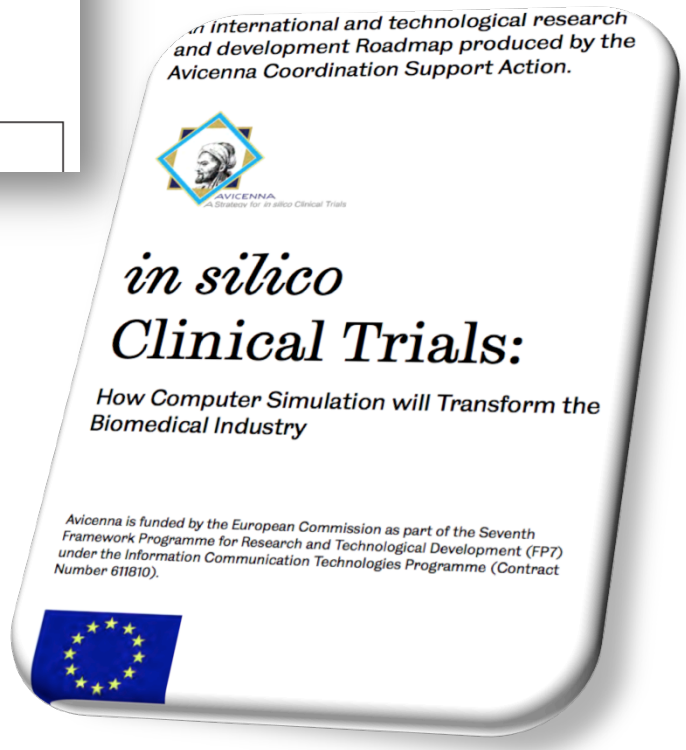


El Futur dels assajos clínics s'espera que cada cop estigui més "tecnològicament dirigit"

- Clouds, wearables
- Prescreening digital
- Recollida de dades i visites a distància
- Softwares més sofisticats

- # Clinically realistic "virtual" trials: "In Silico" Modeling

Models de simulació a gran escala que inclouen l'estudi de la fisiologia humana, malalties, comportaments, intervencions, sistemes de salut i les seves interrelacions.
Concepte de "Patient-specific predictions"



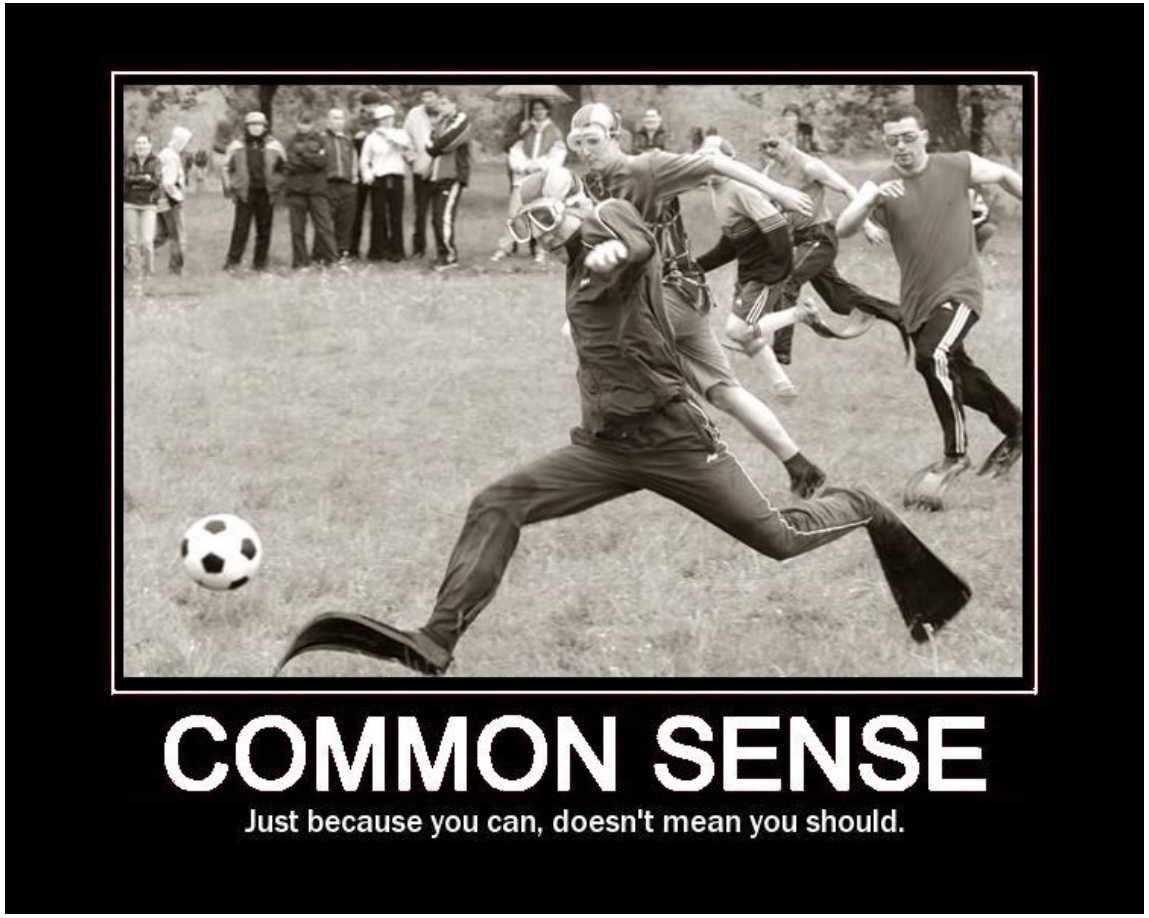
Andrew L. Beam et al. Big Data and Machine Learning in Health Care *JAMA.* 2018;319(3):1317-1318.
HEALTH AFFAIRSVOL. 31, NO. 11: ACOS, MEDICAL HOMES, NURSING, COSTS AND QUALITY, N2012

Missatges per emportar:

Els RCT…

- ✓ Continuen essent el "**gold standard**" de la recerca biomèdica. Són la referència quasi obligada de la medicina basada en la evidència
- ✓ Són la referència sobre **seguretat** d'una determinada intervenció
- ✓ Al tenir 2 (o més) branques d'intervenció són susceptibles de tenir **menys biaixos** que el RWE
- ✓ Tenen però **limitacions** importants (elevats costos, dificultats de reclutament, etc…) que obliguen a considerar un enfocament més obert (in silico trials?, pragmatic trials?, RWE?)

Mentrestant ...



Moltes gràcies