



4° CONGRESSO NAZIONALE
FRAGILITY FRACTURE NETWORK
ITALIA

APPROPRIATEZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ
DEL PERCORSO ORTOGERIATRICO



Colmare il divario
tra **Evidenze** e
**Best Clinical
Practice**

Perugia, 19-20 gennaio 2024

Lettura

Le raccomandazioni delle linee guida: dall'evidenza dei trial clinici alla sostenibilità dei trattamenti

Giovanni Corrao

Interuniversity Research Center

Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

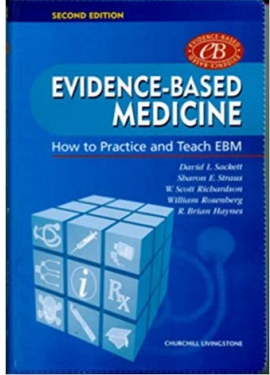
Sistema Socio Sanitario



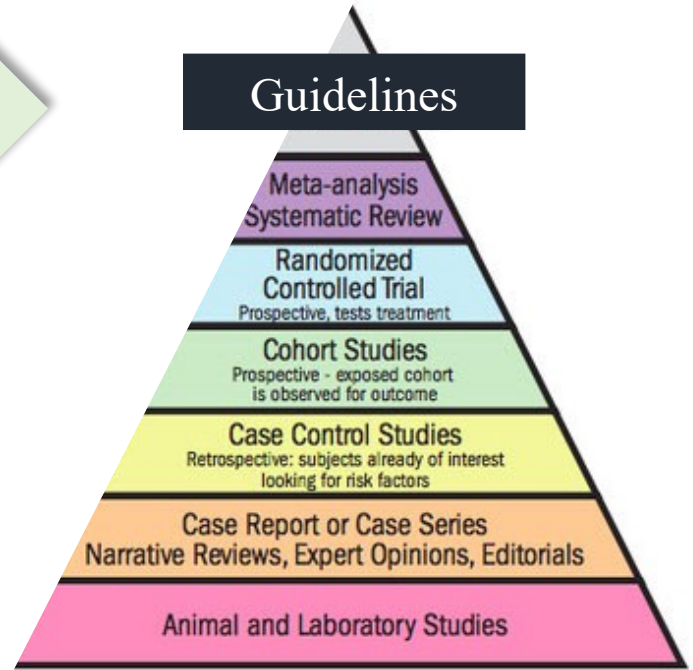
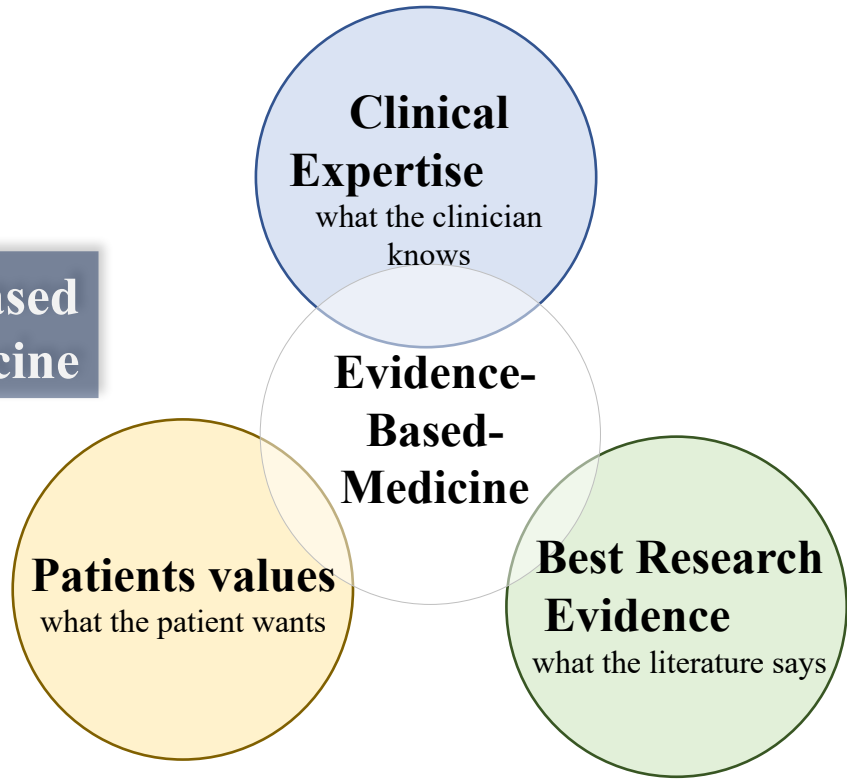
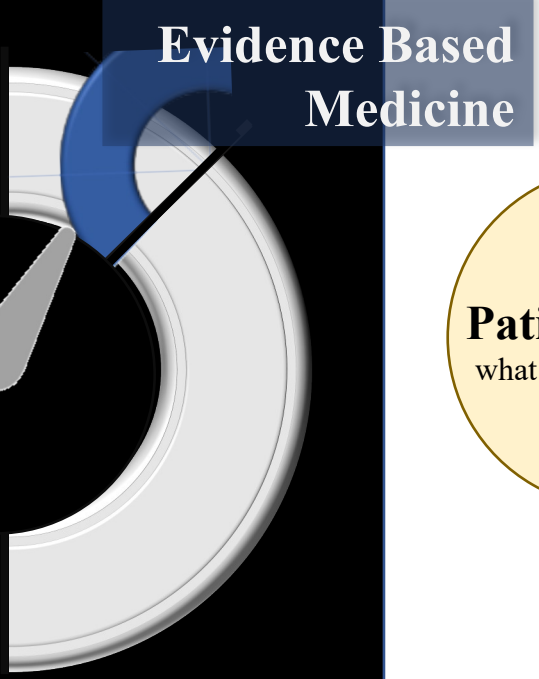
Regione
Lombardia



Advanced School of Public Health
Epidemiology & Biostatistics



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

giovanni.corrao@unimib.it

Centro di Ricerca Interuniversitario



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti

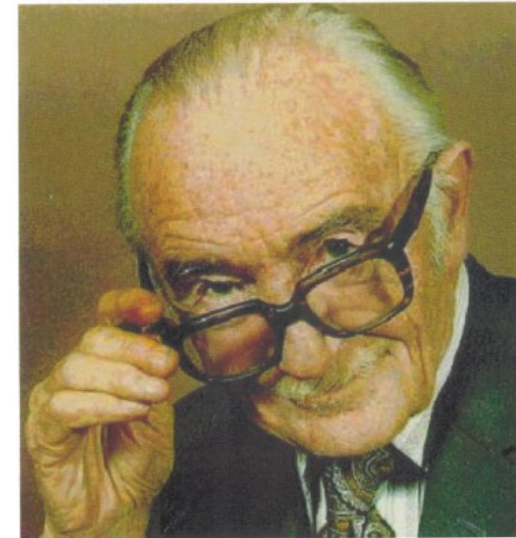
Evidence
Based
Medicine

Why must we look
beyond conventional
clinical trials?

Archie Cochrane

(1908-1988)

"Between measurements
based on randomised
controlled trials and
benefit in the community
there is a gulf which has
been much under-estimated".

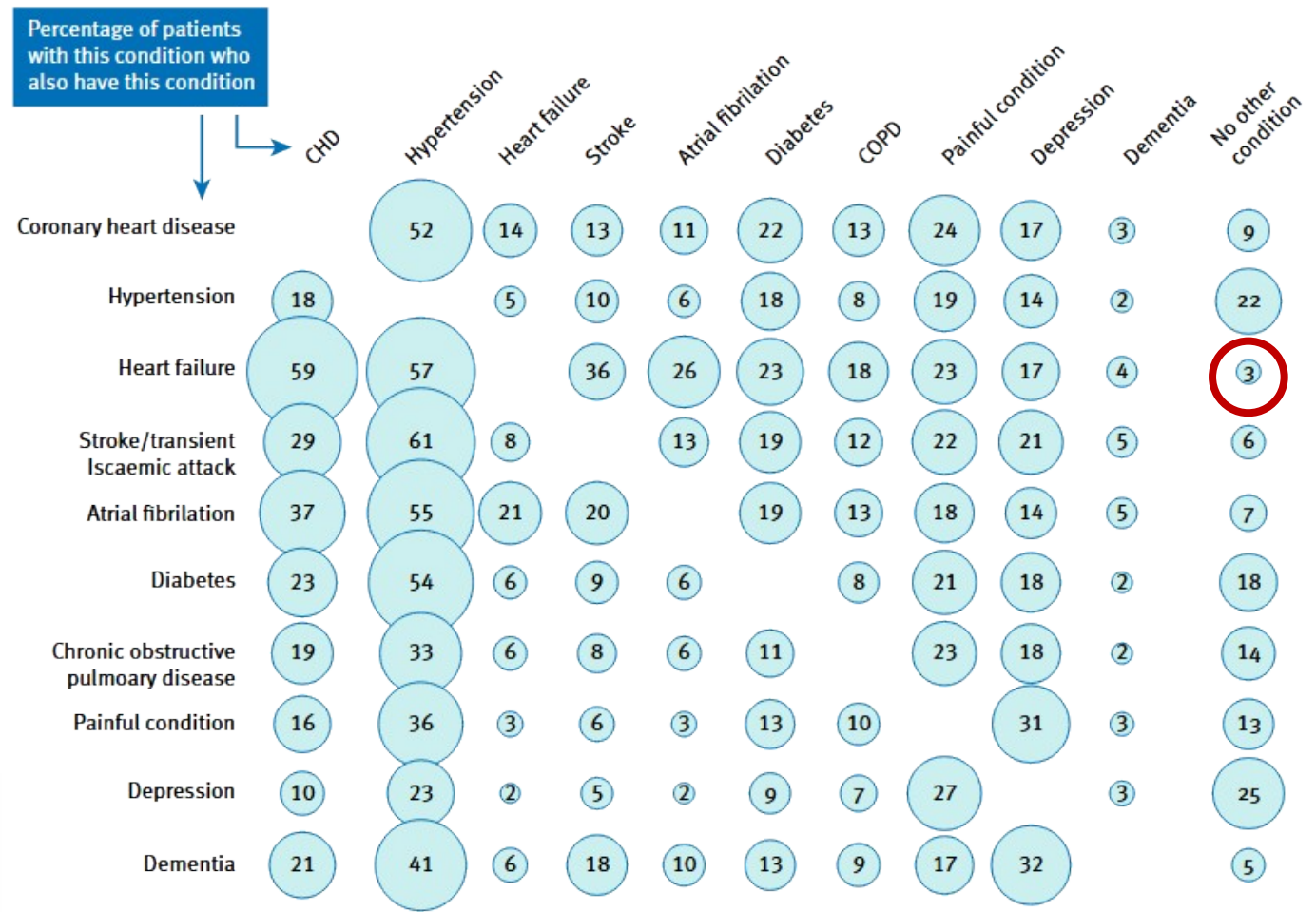




Complexity of clinical practice

- Shortness of the approval process
- Changing perspectives of clinical research

Comorbidity of 10 common conditions among UK primary care patients



Le raccomandazioni delle linee guida: dall'evidenza dei trial clinici alla sostenibilità dei trattamenti



Why must we look beyond conventional clinical trials?

2012;345:e6341 **BMJ**

Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity

Bruce Guthrie professor of primary care medicine, Katherine Payne professor of health economics, Phil Alderson associate director, Marion E T McMurdo professor of ageing and health, Stewart W Mercer professor of primary care research



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Why must we look
beyond conventional
clinical trials?

Complexity of clinical practice

Shortness of the approval process

Changing perspectives of clinical research

JAMA Oncology

2023;9:266-72

JAMA Oncology | Special Communication

Use of Single-Arm Trials for US Food and Drug Administration Drug Approval in Oncology, 2002-2021

Sundeep Agrawal, MD; Shaily Arora, PharmD; Laleh Amiri-Kordestani, MD; R. Angelo de Claro, MD; Lola Fashoyin-Aje, MD, MPH; Nicole Gormley, MD; Tamy Kim, PharmD; Steven Lemery, MD, MHS; Gautam U. Mehta, MD; Emma C. Scott, PhD; Harpreet Singh, MD; Shenghui Tang, PhD; Marc R. Theoret, MD; Richard Pazdur, MD; Paul G. Kluetz, MD; Julia A. Beaver, MD

OBSERVATIONS Between January 1, 2002, and December 31, 2021, the US Food and Drug Administration granted 176 new malignant hematology and oncology indications based on single-arm trials, including 116 accelerated approvals (AAs) and 60 traditional approvals. Overall, 87 approvals (49%) were for new molecular entities or original biologics and 89 (51%) were supplemental indications. Response rate (RR) was the most common end point used to support approval in these single-arm trials (173 of 176 [98%]). Of the 116 AAs based on single-arm trials, 45 (38%) fulfilled their postmarketing requirement to verify clinical benefit, 61 (52%) are pending verification of benefit, and 10 (9%) were withdrawn from the market as of December 31, 2021. Most (56 of 61 [92%]) AAs based on single-arm trials pending verification of benefit occurred during the previous 5 years and have ongoing confirmatory trials as of December 2021.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Single-arm trials have been a common development strategy to support regulatory approval as early-stage expansion cohorts with promising durable RRs have become more prevalent. In the appropriate context, single-arm trials using durable RRs can allow patients expedited access to novel therapies and will continue to serve a role in advancing drug development in oncology. However, single-arm trials have a smaller noncomparative safety data set, inability to use time-to-event end points, and other limitations that require careful consideration within the context of the disease and available therapies. The randomized clinical trial remains the preferred approach in clinical investigation.



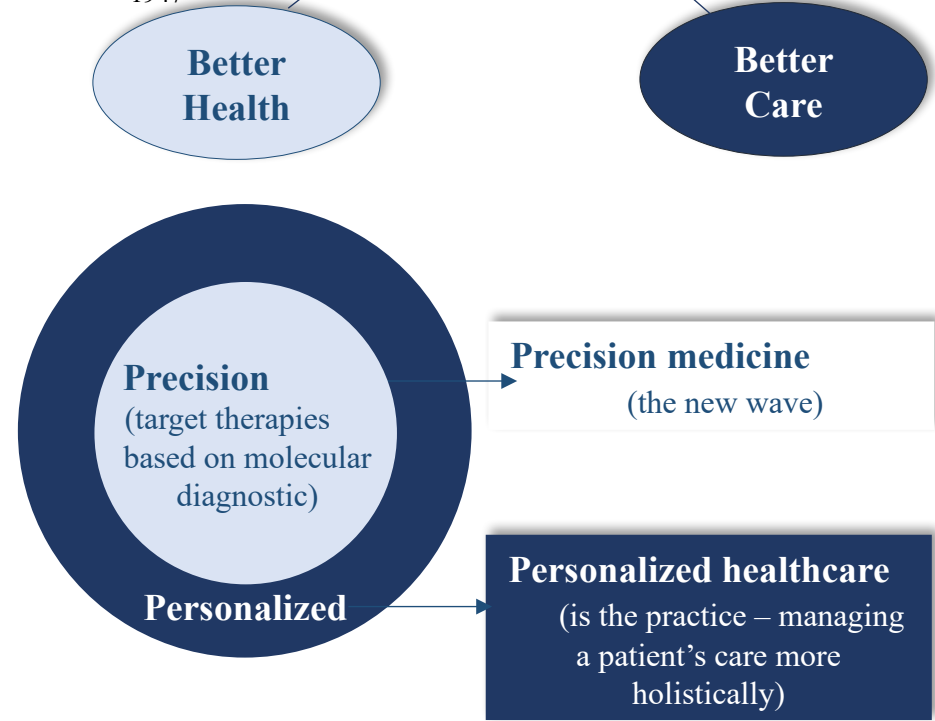
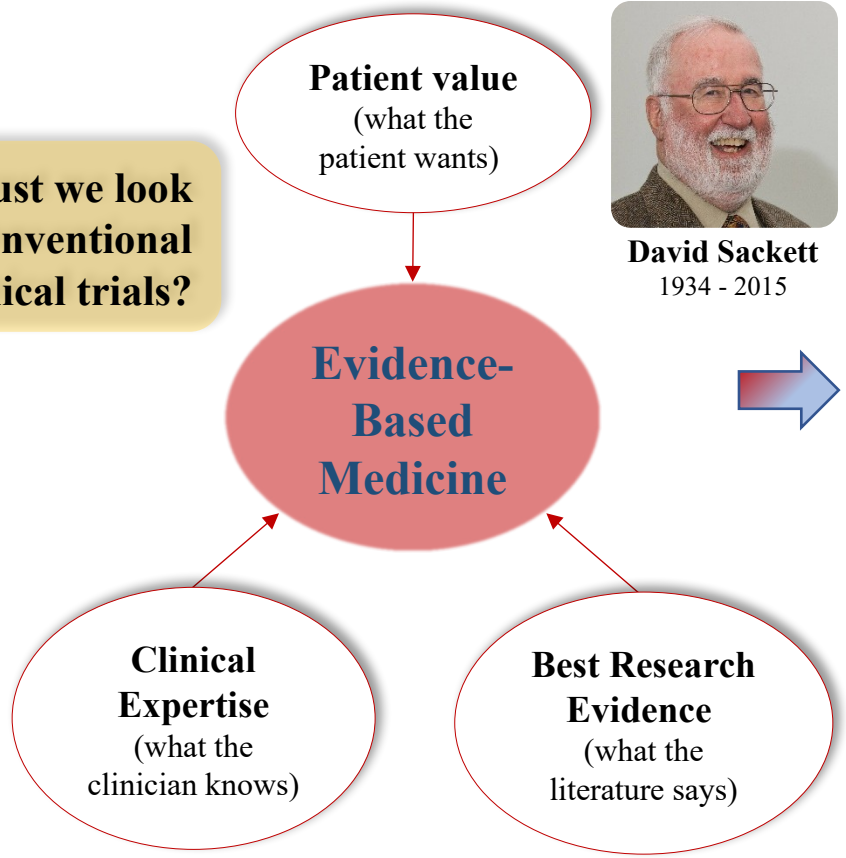
Complexity of clinical practice
Shortness of the approval process

Changing perspectives of clinical research

Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Why must we look beyond conventional clinical trials?





Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



The real-world framework

Who (and how many) needs to receive healthcare (sometime intensively, sometime early)?



Are we providing healthcare according to recognized quality standards?

Do medical actions supported by robust evidence of effectiveness and cost-effectiveness profiles?



Predictors (red flags) of imminent risk of fracture (within two years since index fracture) measured through real-world data

Red Flags	Weight
Age categories	
65 to 74 years	2
75 to 84 years	4
85 years or older	5
Female gender	8
Previous fracture	3
Diabetes	1
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2
Autoimmune Disease	1
Chronic Kidney Disease	1
Inflammatory Bowel Disease	1
Acquired Immune Deficiency Syndrome	3
Corticosteroids	1
Adjuvant Hormone Block	1
Peripheral Cardiovascular Disease	1
Other Connective Tissue Disease	1
Family History of Fracture	11
Menopause	12
Low Body Mass Index	3

Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



The real-world framework



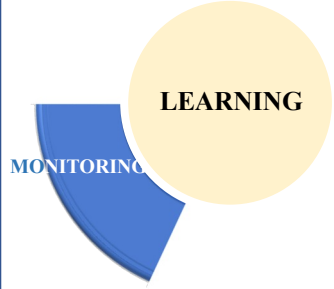
Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

giovanni.corrao@unimib.it

Centro di Ricerca Interuniversitario

APPROPRIATEZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ
DEL PERCORSO ORTOGERIATRICO

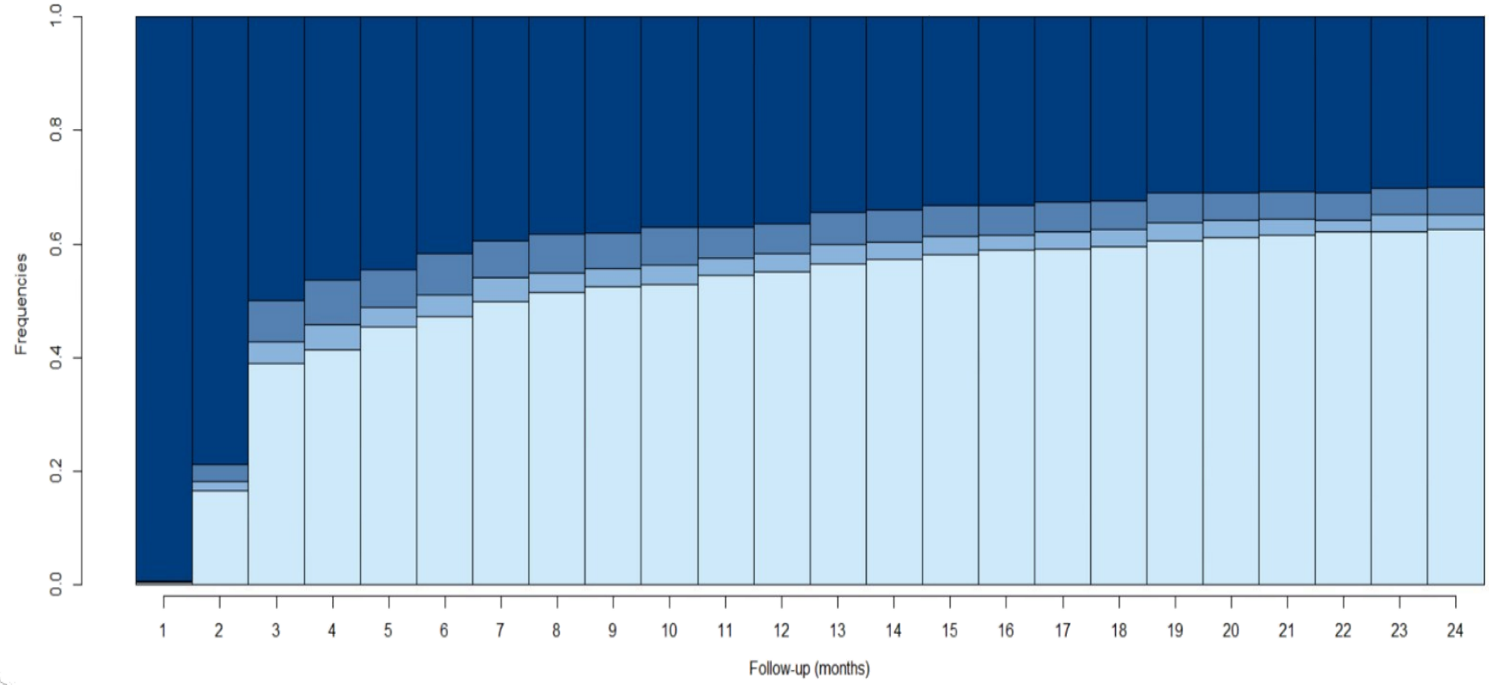


Aderenza alla terapia farmacologica antifratturativa entro due anni dalla frattura indice

Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



The real-world framework



Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

giovanni.corrao@unimib.it

Centro di Ricerca Interuniversitario



Associazione tra aderenza alla terapia farmacologica antirifratturativa e rischio di frattura

	HR (95% CI) Unadjusted	HR (95% CI) Adjusted
Very poor adherence	1 [ref]	1 [ref]
Poor adherence	0.95 (0.81-1.11)	0.91 (0.78 – 1.07)
Intermediate adherence	0.95 (0.82-1.10)	0.92 (0.79 – 1.06)
Optimal adherence	0.81 (0.72-0.92)	0.79 (0.70 – 0.90)
Trend p-value	0.0017	0.0006

Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



**The real-world
framework**





Value assessment

Do medical actions supported by robust evidence of cost-effectiveness profile?

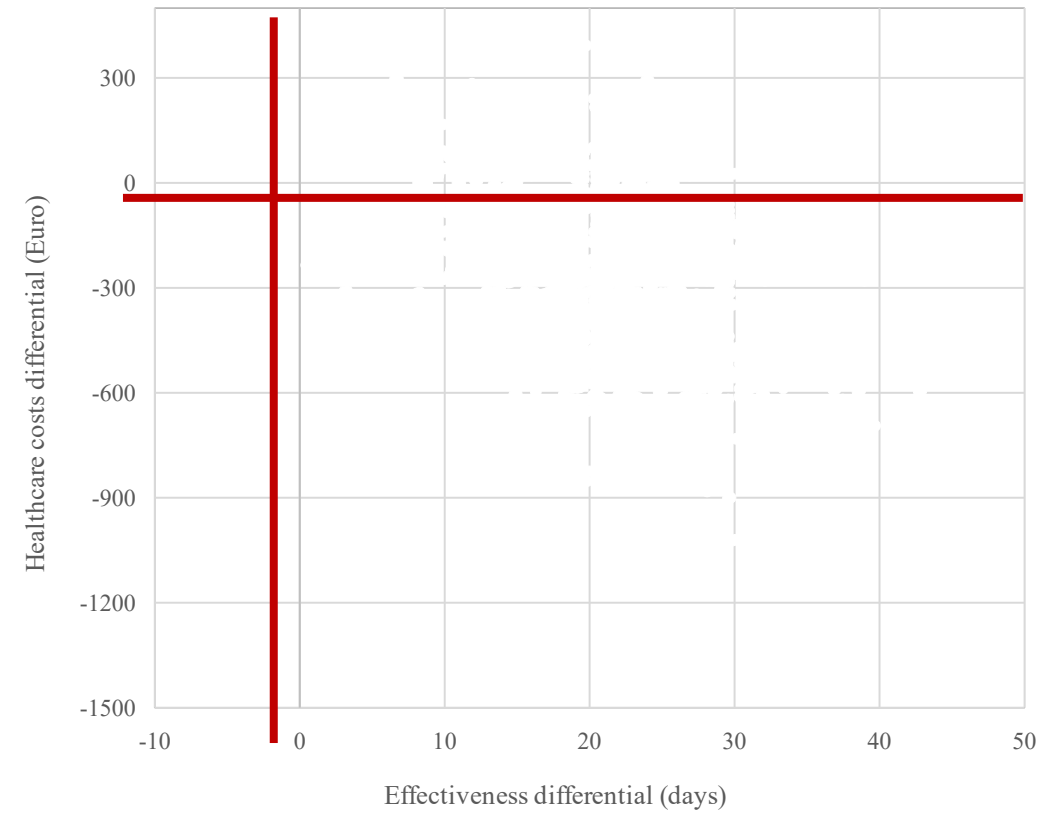


The real-world framework



Le raccomandazioni delle linee guida: dall'evidenza dei trial clinici alla sostenibilità dei trattamenti

Costo-efficacia dell'aderenza alle raccomandazioni



2021;31:3111-21
 Cost-effectiveness of the adherence with recommendations for clinical monitoring of patients with diabetes
 Corrao G, Rea F, Mancina G, et al

APPROPRIATEZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ
DEL PERCORSO ORTOGERIATRICO



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



**The real-world
framework**



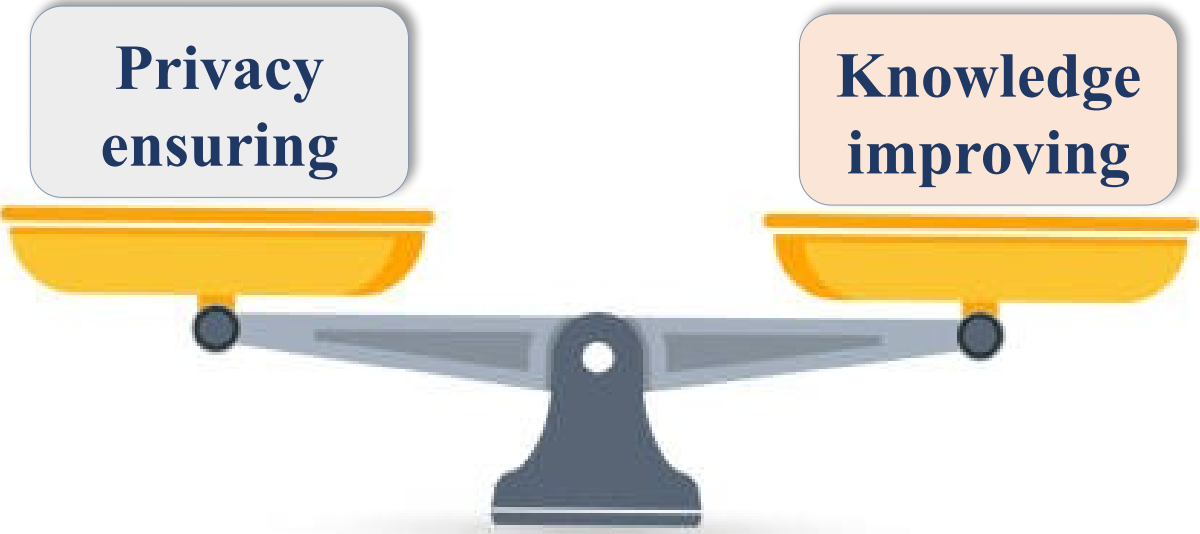
Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

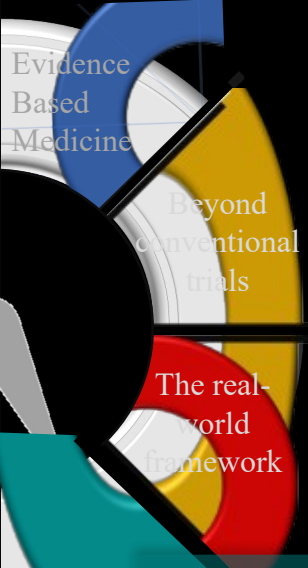
Centro di Ricerca Interuniversitario



Two hierarchical needs



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Critical issues
and challenges

APPROPRIATEZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ
DEL PERCORSO ORTOGERIATRICO



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



**Critical issues
and challenges**



Healthcare Research

& Pharmacoepidemiology

giovanni.corrao@unimib.it

Centro di Ricerca Interuniversitario



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Critical issues
and challenges

Ethical constraints imbalance



Knowledge improving



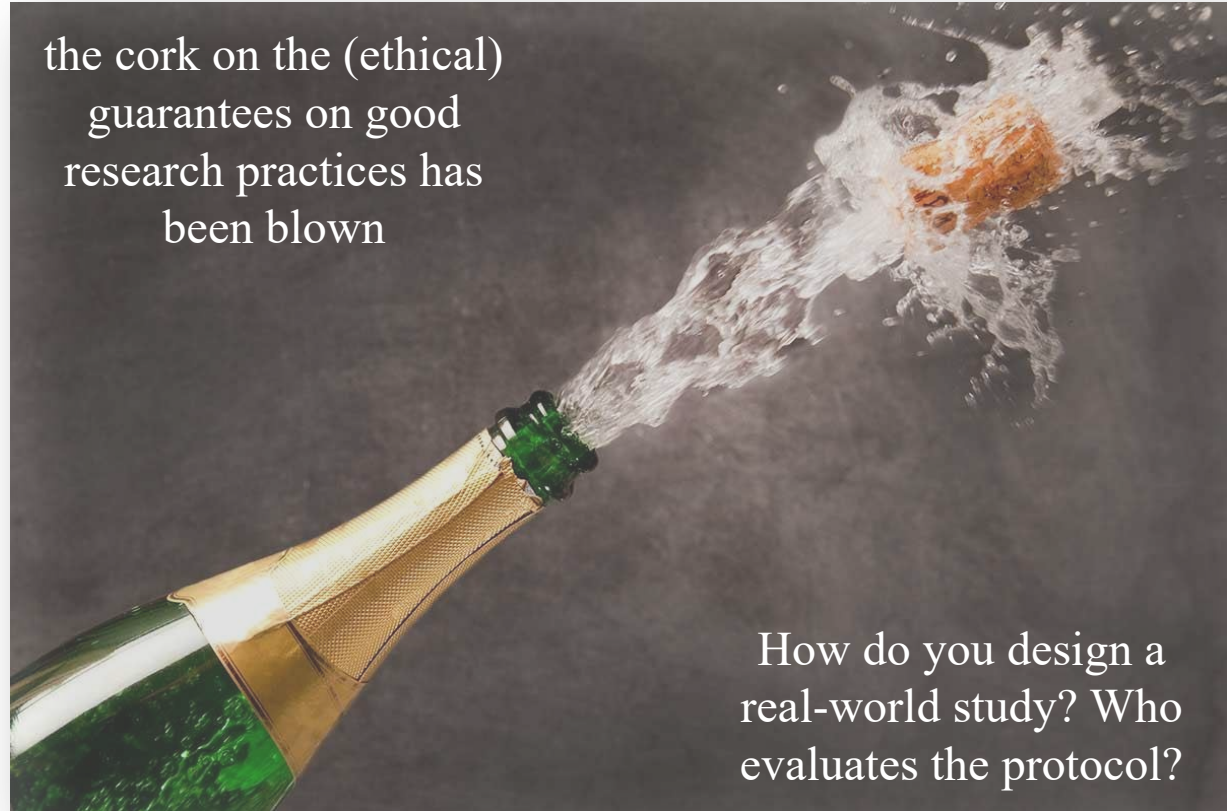
Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



**Critical issues
and challenges**

Ethical constraints imbalance

the cork on the (ethical)
guarantees on good
research practices has
been blown



How do you design a
real-world study? Who
evaluates the protocol?



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Critical issues
and challenges

Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19

Bo Yu¹, Chenze Li¹, Peng Chen¹, Ning Zhou¹, Luyun Wang¹, Jia Li², Hualiang Jiang^{2,3} &

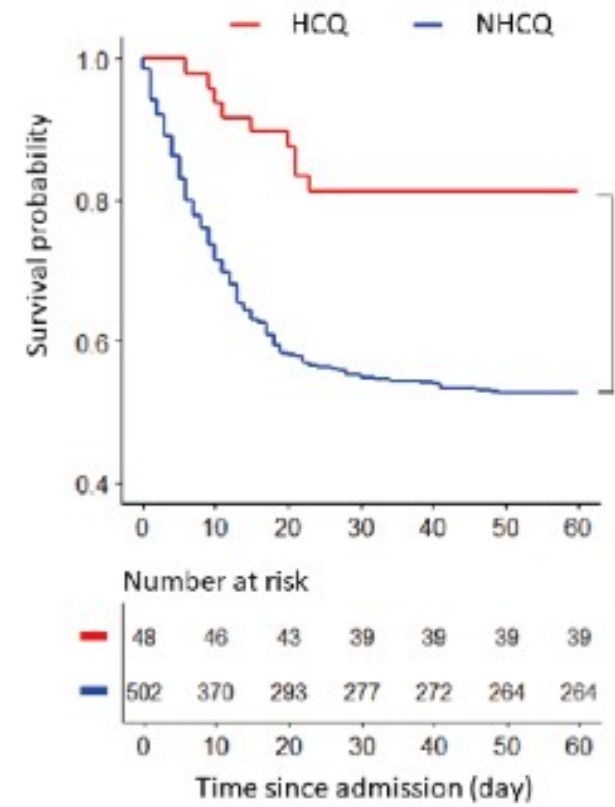
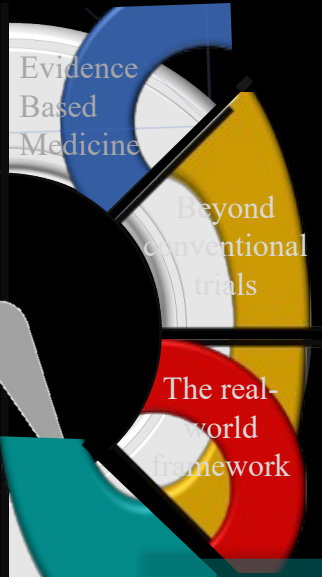


Figure 1 Kaplan-Meier curve of COVID-19 patients treated with or without HCQ. HCQ treatment significantly reduced the fatality of critically ill COVID-19 patients compared with NHCQ treated patients (* $P < 0.001$).

APPROPRIATEZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ
DEL PERCORSO ORTOGERIATRICO



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Critical issues
and challenges



Alleanza per la Ricerca con Dati Sanitari

Healthcare Research
& Pharmacoepidemiology



Healthcare Research

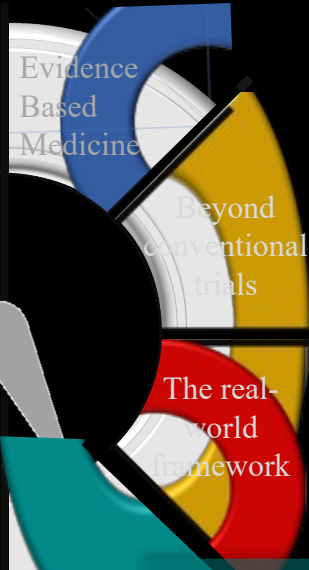
& Pharmacoepidemiology

giovanni.corrao@unimib.it

Centro di Ricerca Interuniversitario



Le raccomandazioni delle linee guida:
dall'evidenza dei trial clinici alla
sostenibilità dei trattamenti



Critical issues
and challenges



Alleanza per la Ricerca con Dati Sanitari

- **diffondere le migliori pratiche** nella raccolta e gestione dei dati sanitari in Italia consentendone un accesso rapido ed efficiente per la ricerca innovativa su larga scala

- **unire le competenze** e facilitare il partenariato tra le strutture del SSN, altri produttori di dati sanitari, enti di ricerca, associazioni dei pazienti e altre parti interessate a favorire la ricerca finalizzata alla generazione di evidenze scientificamente solide di supporto al governo della salute

- **promuovere progetti** e azioni formative indirizzate alla generazione, all'analisi e all'interpretazione di dati sanitari secondo un approccio metodologicamente rigoroso, attento all'innovazione tecnologica

- **mettere a disposizione delle autorità** impegnate nell'elaborazione della normativa e dei corrispondenti decreti attuativi pareri e documenti tecnici condivisi con le agenzie di sanità pubblica, la comunità scientifica, le associazioni dei cittadini e dei pazienti

WELCOME
TO THE REAL WORLD