

CONVEGNO

*Terapia ormonale post- menopausale e informazione  
alle donne: risultati di un percorso di ricerca*

*Roma, 7 ottobre 2011*

# **Il contributo della ricerca indipendente per colmare i gap di conoscenza**

Giuseppe Traversa

*Convegno:  
Terapia Ormonale post menopausale e  
informazione alle donne: risultati di un percorso di  
ricerca*

---

# *La ricerca per il governo clinico*

*Alessandro Liberati*

*Roma 7 Ottobre 2011*



*Agenzia sanitaria e sociale regionale*

 Regione Emilia Romagna

# Gli argomenti

- Perché abbiamo bisogno della ricerca indipendente (e perché non basta la ricerca sostenuta dalle aziende)
- ... ma si riesce a promuovere la ricerca indipendente? ... e anche in Italia?
- Alcune riflessioni sul da farsi

# Sui motivi a favore ... e contro

- Normalmente si pensa ai conflitti di interesse
- Possibili interventi per limitare gli effetti dei CdI
  - Codici di condotta
  - Steering committee indipendenti
  - Libertà di analisi e di pubblicazione
  - ...
- Ovviamente, per chi non crede che ci sia un effetto distorsivo dei CdI tutto si risolve in
  - Maggiori incentivi alle aziende
  - Partnership pubblico-privato

# Ma cosa fare se, semplicemente, manca un interesse commerciale?

- Esempi riguardanti interventi:
  - follow up a lungo termine ed eventi rari
  - studi comparativi fra farmaci e fra farmaci e terapie non farmacologiche
  - farmaci generici
- Esempi riguardanti popolazioni:
  - pazienti ad alto rischio
  - malattie e bassa prevalenza

# Negli USA, i 100 temi della Comparative Effectiveness Research

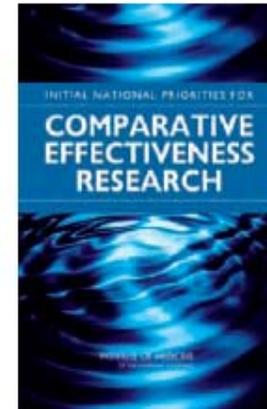
INSTITUTE OF

MEDICINE

REPORT BRIEF • JUNE 2009

## INITIAL NATIONAL PRIORITIES FOR COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH

Clinical research provides health care providers with information on the natural history of disease, clinical presentations of disease, and diagnostic and treatment options. Consumers, patients, and caregivers also require this information to decide how to evaluate and treat their conditions. All too often, the information necessary to inform these medical decisions is incomplete or unavailable, resulting in more than half of the treatments delivered today without clear evidence of effectiveness. This uncertainty contributes to great variability in managing clinical problems, with costs and outcomes differing markedly across the country.



# Esempi dai 100 temi della CER

- **Compare** the effectiveness of treatment strategies for atrial fibrillation including surgery, catheter ablation, and pharmacologic treatment.

# Esempi dai 100 temi della CER

- **Compare** the effectiveness of clinical interventions (e.g., prenatal care, nutritional counseling, smoking cessation, substance abuse treatment, combinations of these interventions) to reduce incidences of infant mortality, pre-term births, and low birth rates, especially among African American women.
- **Compare** the effectiveness of innovative strategies for preventing unintended pregnancies (e.g., over-the-counter access to OC or other hormonal methods, expanding access to long-acting methods for young women, providing free contraceptive methods at public clinics or other locations).
- **Compare** the long-term effectiveness of weight-bearing exercise and bisphosphonates in preventing hip and vertebral fractures in older women with osteopenia and/or osteoporosis.

# Esempi dai progetti AIFA per la ricerca indipendente sui farmaci

- Identificazione del dosaggio di acido folico efficace nel ridurre le malformazioni congenite nel loro insieme, le cardiopatie congenite, la sindrome di Down. Trial clinico controllato randomizzato nelle donne in età fertile: 5 mg verso 0,4 mg di acido folico.
- Prevenzione della trasmissione materno-fetale del citomegalovirus attraverso la somministrazione di immunoglobuline virus-specifiche iperimmuni in donne con infezione primaria in gravidanza
- Sorveglianza sugli effetti dei trattamenti antiretrovirali in gravidanza (coorte HIV+)
- RCT per la valutazione degli effetti dell'eparina a basso peso molecolare sugli esiti della gravidanza in donne con precedenti complicanze della gravidanza



Online article and related content  
current as of November 24, 2008.

## **Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial**

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators

*JAMA*. 2002;288(3):321-333 (doi:10.1001/jama.288.3.321)

- Lo studio WHI ha riguardato 16 608 donne
- Lo studio è stato disegnato nel 1991-1992 ed è stato sponsorizzato dal “National Heart, Lung, and Blood Institute”
- L’arruolamento delle donne nello studio è avvenuto nel periodo 1993-1998
- I risultati sono stati pubblicati nel 2002

# Le ricadute della ricerca indipendente

- Contributo alla conoscenza ... e ricadute nella pratica
- Rafforzare la capacità di ricerca nel SSN
  - Dalla scrittura di un protocollo alle pubblicazioni
  - Offrire un'alternativa agli studi sponsorizzati
  - Favorire la creazioni di infrastrutture di sostegno

# Cosa serve per sostenere la ricerca indipendente

- Certo ... un po' di fondi
- Trasparenza e qualità di un sistema di valutazione
- Continuità nelle iniziative
  - il caso della ricerca nel settore delle malattie rare
- Una legislazione a sostegno
  - distinguere ciò che serve alla tutela dei pazienti e alla qualità dei dati dalla burocrazia inutile

# La continuità: il caso delle malattie rare nei bandi AIFA negli anni 2005 - 2009

Area	Protocolli ammessi al finanziamento (N)				
	2005	2006	2007	2008	2009
▪ <b>Farmaci orfani e malattie rare</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
▪ <b>Confronti fra farmaci e strategie</b>	13	16	9	12	?
▪ <b>Farmacoepidemiologia e appropriatezza</b>	21	11	17	26	?
<b>Totale progetti finanziati</b>	<b>54</b>	<b>51</b>	<b>46</b>	<b>38</b>	<b>?</b>
<b>Finanziamento <i>in milioni</i></b>	<b>35</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>?</b>

# Il contesto della ricerca in ER

Assunzione - da parte del Servizio Sanitario Regionale - della ricerca come funzione istituzionale fondamentale, integrata con quella assistenziale e di formazione continua.

In questo contesto sono stati avviati:

Il programma  
Ricerca Innovazione (PRI ER)

Il Programma di Ricerca  
Regione-Università

# La situazione del finanziamento della ricerca sanitaria in Italia

- **Bando Ricerca Sanitaria ex art 12 Min. Salute**
- **Bandi Ricerca Indipendente sul farmaco (AIFA)**
- **Bandi di Ricerca MUR (PRIN, ecc)**
- **Fondi Regionali**
- **Bandi Tematici delle Charities (AIRC, Telethon, ecc)**
- **Fondazioni (± locali) con finanziamenti ad hoc**

# Governance della ricerca

- **Finalità distintive della ricerca in funzione di chi la finanzia (i.e. SSR)**
- **Legame inscindibile tra ricerca e formazione**
- **Necessità di modulare i meccanismi classici di peer review ai fini di combinare innovatività, validità scientifica e ricaduta clinico-assistenziale**

# Il programma Regione-Università

- Rafforzamento delle forme di collaborazione con le Università della Regione anche su questo terreno
  
- Ri-definizione del ruolo e delle funzioni delle Aziende Ospedaliero-Universitarie proprio attraverso una più stretta collaborazione con le Università

# I destinatari

- Il PRU si rivolge, prioritariamente, alle Aziende Ospedaliero-Universitarie (AOU) ed agli IRCCS della regione quale sede di integrazione tra Servizio Sanitario Regionale (SSR) e Università, ed assume la loro capacità di influenzare l'intero SSR attraverso programmi di ricerca e innovazione rilevanti.
- I progetti attivati all'interno del PRU dovranno avere la precipua finalità di far avanzare le conoscenze scientifiche e favorire il trasferimento tecnologico nelle Aziende Ospedaliero-Universitarie di riferimento e, più in generale, nel servizio sanitario regionale

# Cosa è stato fatto nel triennio 2007-2009

- AREA 1- *Ricerca innovativa (“theory enhancing”)* finalizzata alla produzione di nuove conoscenze su tecnologie e interventi di potenziale rilevanza per il Servizio sanitario
- AREA 2 - *Ricerca per il governo clinico (“change promoting”)* finalizzata al completamento delle conoscenze necessarie al trasferimento nella pratica dei servizi sanitari e alla valutazione delle effettive potenzialità e dell’impatto di tecnologie e interventi in ambito sanitario
- AREA 3 - *Formazione alla ricerca e sviluppo di research network* dotati di competenze scientifiche e professionali capaci di sostenere le attività di innovazione e ricerca nel servizio sanitario.

ISSN 1591-223X  
**DOSSIER**  
**184-2009**



## **Il Programma di ricerca Regione-Università**

**2007-2009**

**Ricerca e innovazione**

# **I report sul programma: Dossier n°184**

*[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss184.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss184.htm)*

# I progetti finanziati

*In totale, 71 progetti così suddivisi:*

**28** *nell'area della ricerca innovativa*

*7 diagnostica avanzata,*

*5 neuroscienze,*

*5 medicina dei trapianti,*

*4 oncologia,*

*7 medicina rigenerativa*

**27** *in quella della ricerca sul governo clinico*

**16** *per programmi sperimentali di formazione alla ricerca e creazione di research network.*

# Il nuovo Programma Regione Università 2010-1012

# Il finanziamento

- **Come da delibera 1066/2009 sono previsti per il programma 2010-2012 Euro 30 Milioni complessivi di cui**
- **fino al 70% da destinarsi all'Area 1 (ricerca innovativa)**
- **fino al 30% da destinarsi all'Area 2 (Ricerca per il governo clinico)**
- **Da definire per Area 3 (in fase di rivalutazione)**

# Il bando per l' Area 2 del PRU 2010-2012:

# Proposte eleggibili

- **Progetti di valutazione dell'impatto clinico e organizzativo di interventi sanitari e tecnologie e di iniziative e programmi regionali.**
- **I progetti devono includere nel gruppo proponente operatori sanitari del SSR e dell'Università e prevedere il coinvolgimento come Unità Operativa di almeno una Azienda sanitaria territoriale.**
- **Non possono essere Unità Operativa Enti non appartenenti al SSR.**

# Are tematiche

- **Valutazione di impatto di interventi finalizzati al miglioramento della qualità e della appropriatezza dell'assistenza delle reti assistenziali.**
- **Studi clinici controllati di confronto tra farmaci e/o strategie terapeutiche non farmacologiche in aree ad elevata incertezza**
- **Valutazione di efficacia o appropriatezza d'uso di specifici interventi sanitari non farmacologici**
- **Analisi del rapporto tra modelli e variabili organizzative e sviluppo del governo clinico**

# Aree tematiche

Nell'ambito della Area tematica: “*Miglioramento della qualità e della appropriatezza*” si sollecitano prioritariamente, anche se non esclusivamente, proposte su:

- **Riabilitazione e Lungodegenza,**
- **Assistenza ai pazienti con ictus,**
- **Emergenza Urgenza,**
- **Terapia intensiva,**
- **Radioterapia,**
- **Medicina perinatale,**
- **Medicina di Laboratorio**

# Modalità di costruzione, selezione e valutazione delle proposte

**Il bando prevede due fasi:**

- **una valutazione preliminare delle proposte progettuali presentate come lettera di intenti (LdI);**
- **una valutazione finale nella forma di progetto completo per quelle proposte che avranno superato la fase di valutazione preliminare.**

# **La selezione dei progetti area 2 bando 2010-2012**

- **Fase 1. Formulazione iniziale di proposte sotto forma di Lettera d'Intenti**
- **Fase 2. Prima valutazione delle Lettere d'intenti da parte di un gruppo multidisciplinare di Esperti**
- **Fase 3. Scelta da parte dei Collegi di Direzione delle proposte da presentare sotto forma di protocollo completo**
- **Fase 4. Valutazione finale dei progetti completi**

# Esempi di tematiche dei Progetti approvati: area 2

- Valutazione di efficacia di interventi per l'ottimizzazione di interventi diagnostici (es. *tomografia computerizzata multistrato in cardiologia*) e terapeutici complessi (farmacologici - es. *terapia anticolagulante orale* - e non farmacologici - es *ossigenoterapia a lungo termine*)
- Implementazione di programmi di follow-up per il monitoraggio di eventi avversi a distanza dopo terapia oncologia in pediatria
- Verifica dell'impatto di interventi di audit and feedback in ambito chirurgico ed internistico
- Analisi costo efficacia dello screening per il tumore del colon-retto
- Valutazione del modello Hub and Spoke in campo perinatale e implementazione di meccanismi di audit strutturato

# La visione complessiva

- **Programma Ricerca-Università; PRI ER; più recentemente, avvio dell'Osservatorio sull'innovazione:**
- **far sì che il SSR stia al passo con i tempi e sappia governare la sfida dell'innovazione in un contesto di sostenibilità e di buona qualità dell'assistenza.**

# Alcuni problemi aperti

- Come coordinare le attività:
  - Nazionale-regionale
  - Regione-regione
  - Pubblico-(non) profit
- Come dare continuità e diffondere criteri di valutazione trasparenti
- Come sostenere/costruire le capacità di ricerca nel SSN
- Come promuovere la qualità degli studi senza aggravii burocratici

# The Unintended Consequences of Clinical Trials Regulations

Alex D. McMahon<sup>1\*</sup>, David I. Conway<sup>1</sup>, Tom M. MacDonald<sup>2</sup>, Gordon T. McInnes<sup>3</sup>

**1** Dental School, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, **2** Ninewells Hospital & Medical School, University of Dundee, Dundee, Scotland, **3** Gardiner Institute, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland

## Summary Points

- Trial regulations are damaging noncommercial research and patients.
- The International Conference on Harmonisation (ICH) version of Good Clinical Practice (GCP) is inapplicable to most noncommercial research.
- ICH GCP is not usually legally binding (as conceded by the regulatory authorities in the UK).
- Other parts of the world should learn a lesson from the misguided trial regulations that have been created in Europe.

# Alcune norme a rischio di eccessiva burocrazia

- Assicurazione dei pazienti
- Copertura della spesa per i farmaci in studio
- SUSAR
- Applicazione delle GCP

# Attenzione però a non derogare sulla qualità degli studi

- La domanda di fondo: ... ma dopo la pubblicazione dei risultati un mio collega sarà convinto che sia utile modificare una pratica clinica?
- Integrare competenze cliniche e metodologiche

# Conclusione (1)

- Legislazioni ad hoc e incentivi servono a **promuovere la ricerca clinica**
- E' necessario comunque **promuovere studi indipendenti**, sperimentali e osservazionali, nel SSN/SSR
  - Rilevanza dei temi
  - Mancanza di sufficiente interesse commerciale
- **Evitare la contrapposizione** fra ricerca profit no profit

# Conclusione (2)

- Servono finanziamenti pubblici e no profit
  - adottare procedure che premiano **trasparenza e rigore della valutazione**
  - garantire **continuità e regolarità** dell'iniziativa
- Necessario **ridurre il carico burocratico**
- Essenziale **rafforzare le competenze metodologiche e organizzative** dei centri