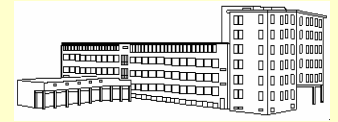


# EBM: potenzialità e limiti nella definizione delle strategie assistenziali

Giovanni Apolone  
IRFMN

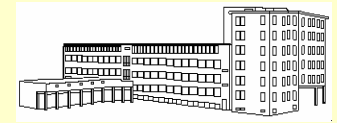
*Ancona AMD, 12 Ottobre 2006*

# Contenuti



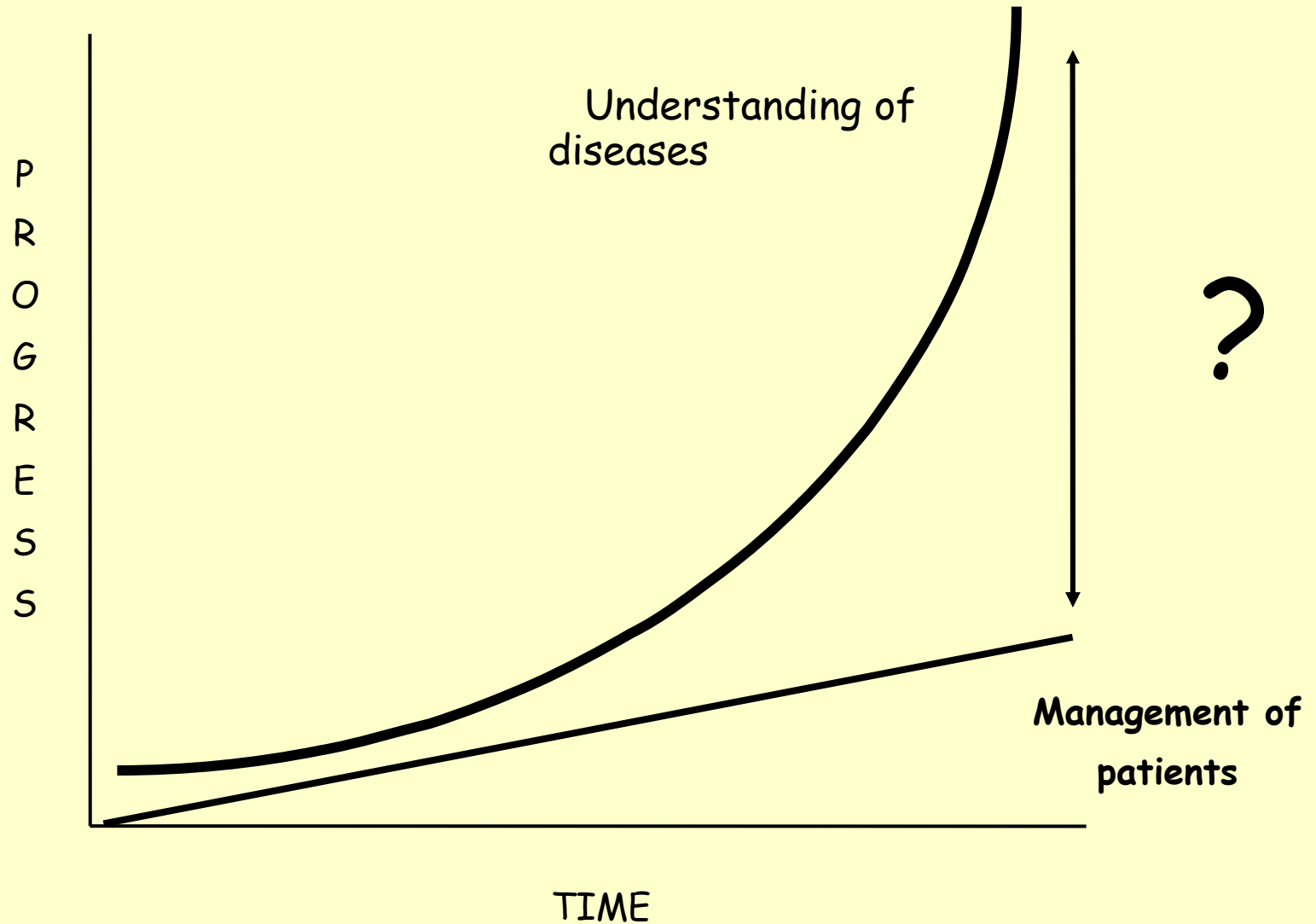
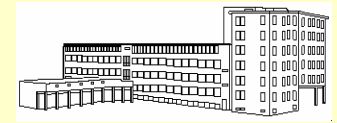
- Il contesto generale
- Prendere decisioni in medicina
- EBM: definizione
- Limiti e potenzialità
- Novità?

# Il contesto generale

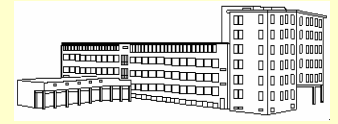


- Siamo assistendo ad alcune rivoluzioni:
  - La rivoluzione genomica (e poi proteomica, ...)
  - I nuovi farmaci "targeted" (grandi attese ma scarsi risultati)
- Sta cambiando il mix della popolazione (bimodalità):
  - Invecchiamento e cronicità
  - Anticipazione ingresso nella "medicina": prevenzione e genetica...
- Siamo affrontando alcune difficoltà (crisi):
  - Nella disponibilità (e allocazione) delle risorse: una quantità "finita"
  - Nei rapporti con alcuni soggetti importanti (pazienti e cittadini)
- Sta aumentando il ruolo del mercato:
  - Sempre piu' orientato sul profitto e governato da logiche finanziarie
  - Sempre piu' invasivo (conflitto di interessi)

# La ricerca ha mantenuto le promesse?



# ? : Diverse possibilità



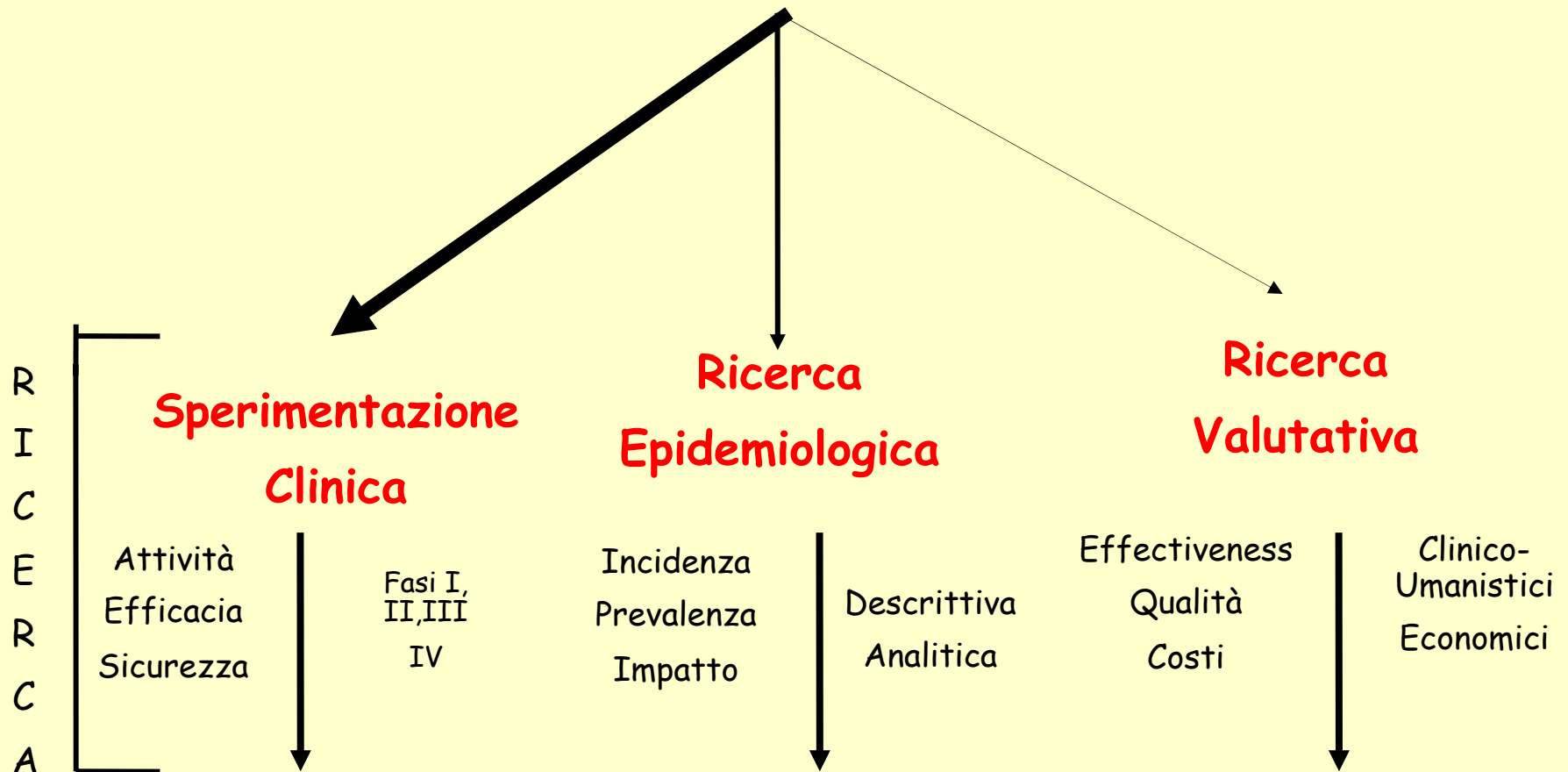
- Ricerca Pre-Clinica (Biologica)
- Ricerca Clinica (Sperimentale)
- Ricerca Epidemiologica (Osservazionale)
- Ricerca Valutativa (Qualità, Appropriatezza, Costi)
- Ricerca (Analisi) secondaria (HTA, EBM, CC, ecc)

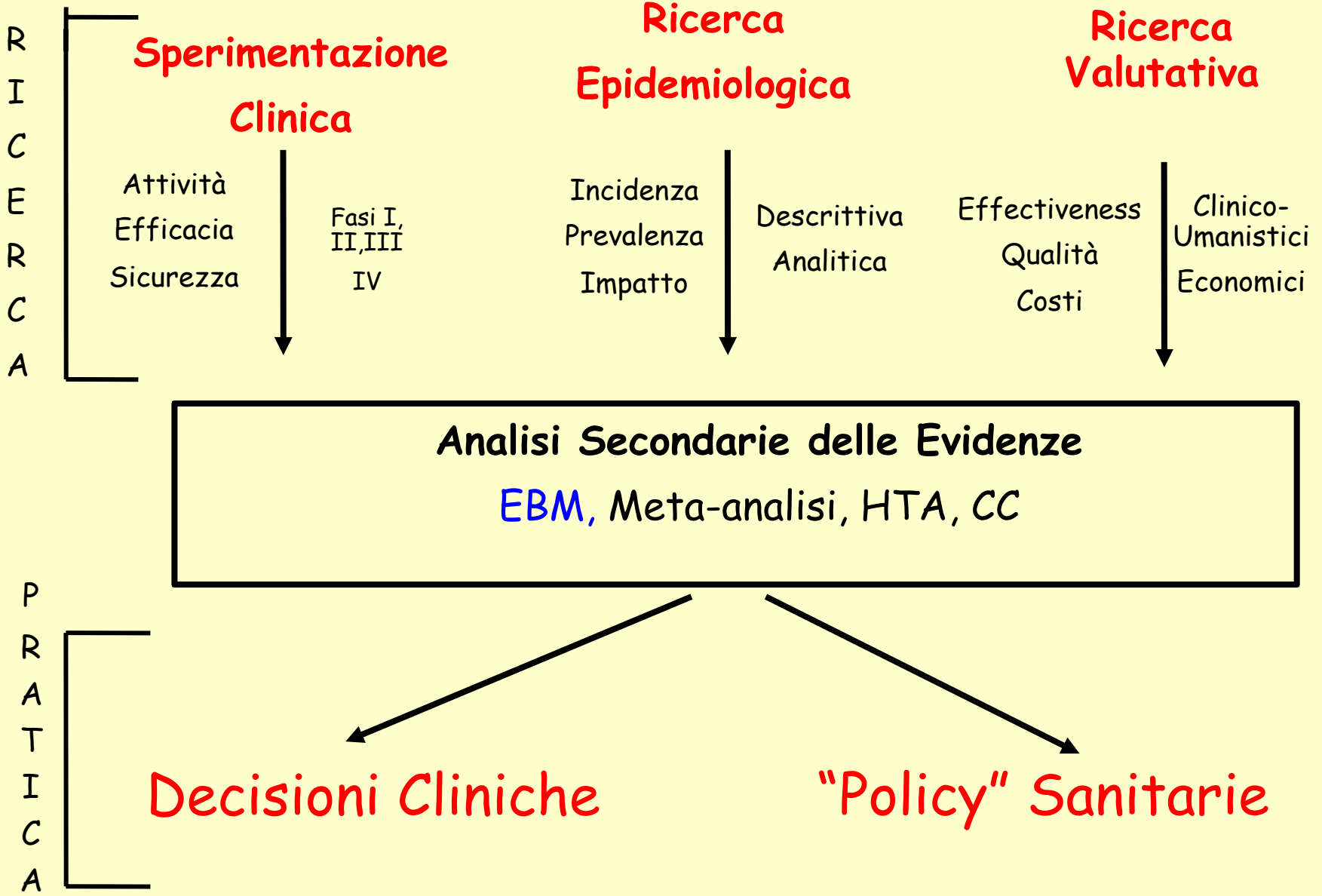
Cosa sono e che rapporti hanno?

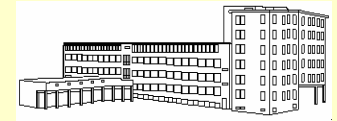


# BASIC RESEARCH

## Genomica e biologia molecolare



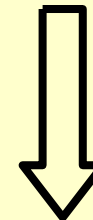
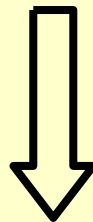




Analisi Secondarie delle Evidenze  
EBM, Meta-analisi, HTA, CC

Decisioni Cliniche

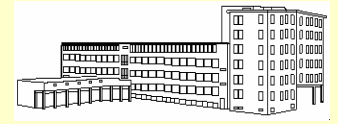
"Policy" Sanitarie



Valutazione dell'impatto di decisioni (interventi)  
sulla (qualità della) assistenza



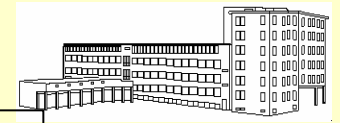
# Due fenomeni importanti



**Creazione di nuove discipline “bridges”: Translational and Outcome Research**

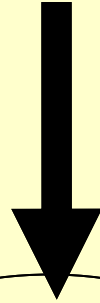
**Esistenza di due livelli di ricerca e quindi di “evidenze/publicazioni”: primarie e secondarie**

# Ricerca Traslazionale e di Outcome

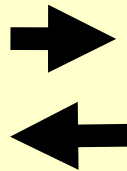


Translation from  
bench to bed

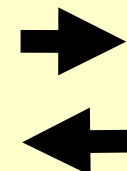
Translation into  
clinical practice



Ricerca di Base

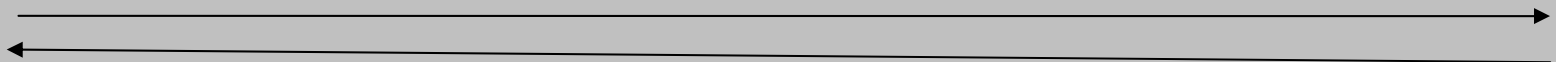


Ricerca Clinica  
Fasi I, II e III



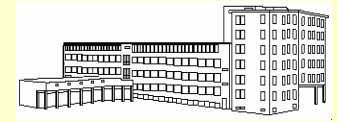
Pratica Clinica

Dalla Ricerca alla Clinica



Dalla Clinica alla Ricerca

# I meccanismi per prendere decisioni



- **Induzione** *ovvero* "dovrebbe funzionare"  
analisi propria esperienza clinica  
meccanismi fisiopatologici

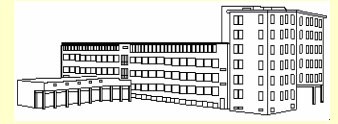


- **Seduzione/abdicazione** *ovvero* "per fede"  
case farmaceutiche  
esperti-colleghi-amici



- **Deduzione** *ovvero* "prove scientifiche"  
ricerca clinica  
studi clinici controllati  
valutazione critica dei risultati

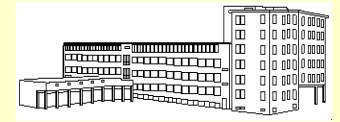
# Le criticità



La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici è condizione necessaria, ma non sufficiente predire l'efficacia di un test o di un trattamento

La ricerca primaria (e la letteratura) sono biased (focalizzate su argomenti hot e troppo sensibili agli interessi economici)

La letteratura secondaria (e i relativi database) sono una base almeno più efficiente



1

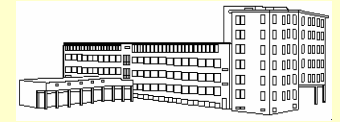
Associazione tra validità dei risultati e *tipologia* degli studi

2

Associazione tra validità dei risultati e qualità degli studi

3

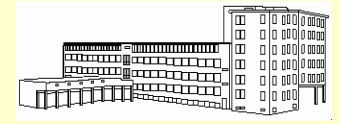
Esiste comunque un problema piu' generale sulla validità della letteratura (primaria o secondaria)



# Gerarchia delle evidenze riguardo l'efficacia degli interventi

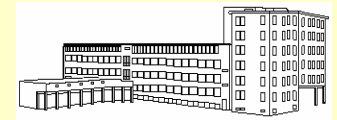
1. Studi sul singolo caso
2. Serie di casi senza controlli
3. Analisi data-base computerizzati
4. Studi osservazionali caso-controllo
5. Studi coorte con controlli storici
6. Singolo studio controllato randomizzato
7. Serie di studi clinici controllati randomizzati
8. Revisione sistematica di più studi randomizzati

# Forza della evidenza



- A. Evidenza di tipo I o diversi e coerenti risultati da molti studi di tipo II,III o IV
- B. Evidenza da studi di tipo II,III o IV con risultati il più delle volte coerenti
- C. Evidenza da studi di tipo II,III o IV ma risultati talvolta incoerenti
- D. Vi sono scarse evidenze o nessuna evidenza
- NV. Non valutato/Valutabile

# Case Report: il caso della talidomide



## THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (‘Distaval’) during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

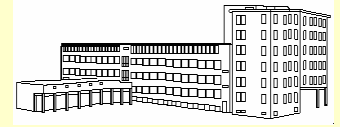
These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

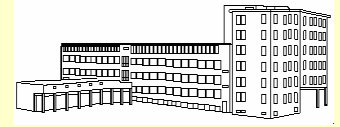




Uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori attuali evidenze (prove) nel prendere decisioni sulle cure di pazienti individuali

Si basa sulle migliori evidenze (prove) derivate dalla ricerca clinica, e quindi richiede una continua messa in discussione dei risultati ottenuti, per migliorarli

# Origine EBM

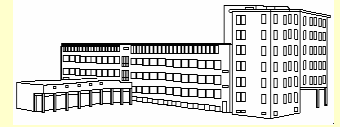


**Il termine compare nel 1992, proposto dallo stesso gruppo che anni prima aveva coniato il termine di Epidemiologia Clinica**

**Si può considerare una reazione al dominio in medicina delle decisioni basate su impressioni e opinioni**

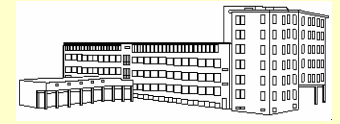
**Una disciplina, quindi, che aiuta a confrontarsi con le molte facce della evidenza: le prove, la causalità, l'incertezza**

# Cosa promette l'EBM



**L'EBM si propone di consultare  
efficientemente la letteratura scientifica  
(revisioni sistematiche, sintesi fonti)**

**L'EBM si propone di interpretare  
validamente la letteratura scientifica  
(linee guida, raccomandazioni)**



**Raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate, in specifiche circostanze**

# Caratteristiche LG



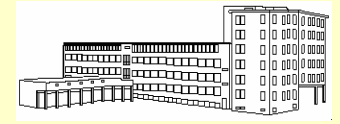
Raccomandazioni, **strumento di ausilio** alla pratica

Basate su **"le piu' solide"** evidenze e costruite con processo esplicito e sistematico (valido e standardizzato)

Prodotte da gruppi **"interdisciplinari"** che sintetizzano (e graduano) informazioni ricavate da revisioni sistematiche

Almeno formalmente, **distinte in base al target** e intento: per il medico e per la sanità

# Resistenze alla EBM



Niente di nuovo

Eccessiva semplificazione dei quesiti e forzatura delle risposte

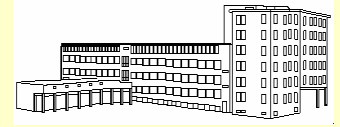
Sminuisce l'esperienza e l'intuizione clinica

Diminuisce la libertà di scelta e cura e tende a portare tagli ai finanziamenti

Irrilevante: la maggior parte delle azioni necessarie in medicina non sono supportate da adeguate prove scientifiche (studi clinici)

Differente validità a livello clinico (decisione individuale) e sanitario (policy sanitarie)

# Il problema delle linee-guida



**La qualità delle prove:** troppo frequentemente gli articoli sono "falsi"

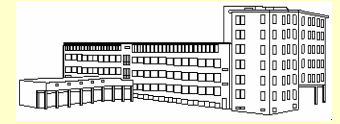
**La disponibilità delle prove:** la ricerca primaria non offre abbastanza evidenze su importanti interventi medico-sanitari (diagnostica, device, sanità,...)

**Scarsa qualità intrinseca** di una certa parte delle LG, soprattutto quelle un po' datate

**Il trasferimento delle conoscenze:** necessità di implementare le LG (esistenza di barriere)

**Il percorso di validazione:** scarse evidenze sull'effettiva efficacia delle LG (outcome)

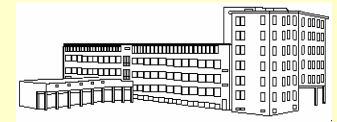
# Il problema della letteratura



La letteratura scientifica (papers) è un accurato (valido, affidabile) specchio della ricerca scientifica?

- La ricerca scientifica garantisce una fonte valida (quality) di dati ed informazioni?
- Quali sono i fattori che influiscono sulla ricerca e sulla letteratura (determinanti di validità, qualità e utilità)





Essay

## Why Most Published Research Findings Are False

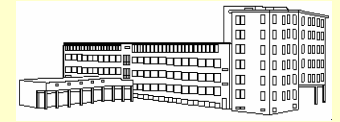
John P. A. Ioannidis

**It can be proven that  
most claimed research  
findings are false.**



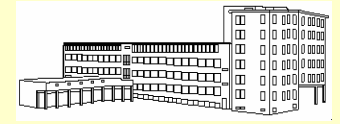
PLOS Medicine | [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org)

August 2005 | Volume 2 | Issue 8 | e124



## Ioannidis dixit

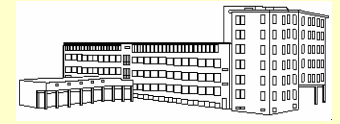
Simulations show that for most study designs and settings, it is more likely for a research claim to be false than true. Moreover, for many current scientific fields, claimed research findings may often be simply accurate measures of the prevailing bias. In this essay, I discuss the implications of these problems for the conduct and interpretation of research.



## Ricordarsi che:

- Si conducono studi solo su argomenti particolari (aree orfane di studi e pubblicazioni)
- Si pubblicano solo articoli interessanti (publication bias)
- Molti articoli hanno una qualità questionabile (qualità intrinseca e pratica dello studio)
- Molti articoli sono report di risultati "preliminari"
- Alcuni articoli sono "falsi" intenzionali (totali o parziali)
- Comunque, inevitabilmente....

# Come fargli dire sempre di si'



Disegnare studi di piccole dimensioni

Utilizzare end-points multipli

Selezionare pazienti adatti al nuovo farmaco

Evitare studi comparativi (randomizzati)

Utilizzare studi di non-inferiorità

Scegliere il placebo o un comparatore poco efficace

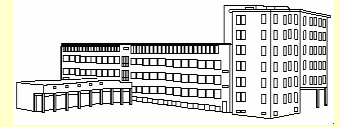
Somministrare il comparatore con una dose bassa

Non utilizzare il mascheramento

Riportare solo risultati parziali (favorevoli)

....

# Scarsità delle fonti (Grilli R, Lancet 2000)



**Analisi delle LG sviluppate da Società Scientifiche:**

431 (in lingua inglese, dal 1998 al 1998)

**Valutazione della soddisfazione di 3 criteri:**

Descrizione degli esperti coinvolti,

Descrizione dei metodi utilizzati per le fonti di informazione,

Descrizione presenza di un grading della "forza/qualità"

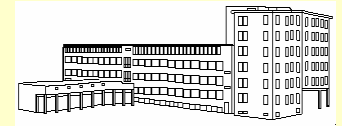
**Risultati:**

Solo il 13% sulla prevenzione e il 23% sulla diagnosi

Solo il 33, 12 e 18% delle LG soddisfacevano ciascun criterio

Solo il 5% soddisfaceva tutti i 3 criteri !

# Il problema del trasferimento (1)

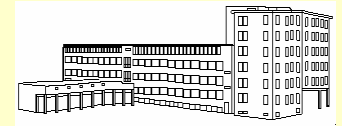


Reprinted from *MEDICAL CARE*, January 1991  
Vol. 29, No. 1  
© J. B. Lippincott Co. Printed in U.S.A.

## The Impact of Patient Management Guidelines on the Care of Breast, Colorectal, and Ovarian Cancer Patients in Italy

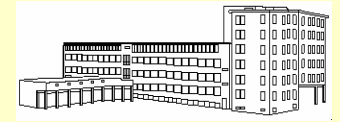
ROBERTO GRILLI, MD,\* GIOVANNI APOLONE, MD,\* SILVIA MARSONI, MD,\*  
ANTONIO NICOLUCCI, MD,† PAOLO ZOLA, MD,‡ AND  
ALESSANDRO LIBERATI, MD\*

# Il problema del trasferimento (2)

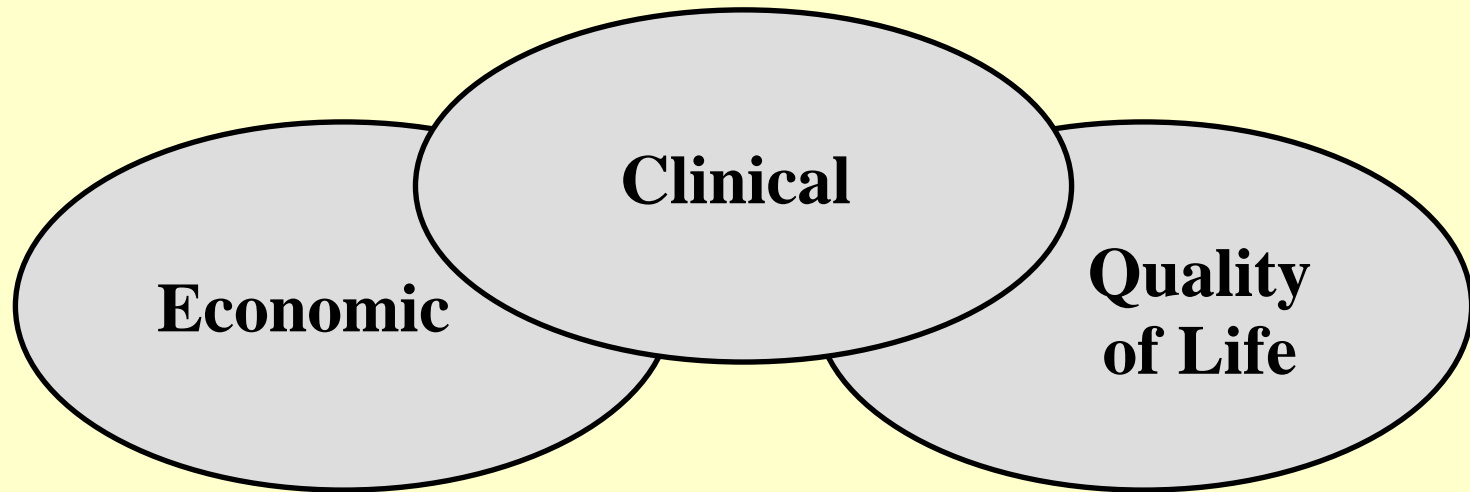


## Conclusions

Our data indicate that the mere intervention consisting of the preparation and dissemination of guidelines may have a very limited effect on patient care. In addition to documenting certain functional flaws of the program, the results show that merely providing information is not enough to obtain the desired changes. Excessive reliance on a "diffusion model" as a way to improve quality of care has led to an exaggerated idea of the importance of information alone and an underestimate of the importance of other factors such as physicians' own motivation to change, the context in which clinical decisions are made, the validity of information, and the manner in which it is presented.

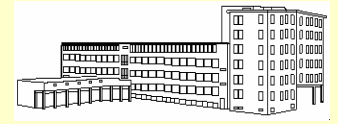


# The Consequences of Health Care and Medical Interventions



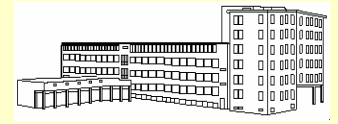


# EBM: un paio di novità



- EB per medici: EB-Medicine
- EB per decisioni sanitarie: EB-Policy
- EB per Cittadini/Pazienti: EB-Information
- Dalle linee-guida a "Prontuari sulla qualità delle evidenze"

# Clinical Evidence (1)



## **Approccio classico: Io ti dico cosa fare**

- Identificazione di un problema, revisione sistematica con eventuale meta-analisi, report, preparazione linee-guida, implementazione ed eventuale valutazione

## **Alternativa: io ti dico cosa si sa**

- Sintesi e valutazione delle migliori informazioni disponibili per i diversi problemi rilevanti, con rating di "utilità" ma senza specifiche raccomandazioni

# clinical evidence

edizione italiana 2006

## La fonte d'informazione evidence based

Grazie all'apprezzamento dimostrato dai medici, Clinical Evidence, sostenuto dall'AIFA, giunge alla sua terza edizione italiana.

In questo sito le informazioni sono divise in 21 sezioni, 193 capitoli, per un totale di oltre 2.000 interventi dei quali viene valutata l'efficacia sulla base delle prove di buona qualità metodologica della letteratura.

L'accesso è riservato ai soli medici che possono registrarsi con l'apposita scheda. Riceveranno nella propria e-mail la password per entrare nel sistema. Tale password dà diritto anche all'accesso del progetto di formazione a distanza ECCE (<http://aifa.progettoecce.it>) basato per l'appunto sui dati di Clinical Evidence. Altrettanto, chi ha già una password per accedere a ECCE può usare la medesima per entrare direttamente nel sito di Clinical Evidence.

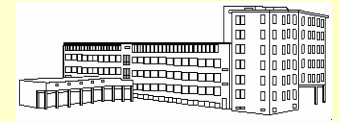
Ogni commento ([info@aifa.clinev.it](mailto:info@aifa.clinev.it)) sarà utile per migliorare la fruibilità della straordinaria mole di informazioni di Clinical Evidence.

**Siete già registrati  
al Progetto ECCE?**  
EDUCAZIONE CONTINUA  
Scrivete il vostro ID e Pin:  
**ecce**  
CLINICAL EVIDENCE

ENTRA

Registrati  
PIN dimenticato?

# Clinical Evidence (3)



Ogni capitolo offre: una sintesi del problema e un elenco degli interventi disponibili classificati in funzione della disponibilità e tipologia di informazioni sulla efficacia

Utili

Probabilmente utili

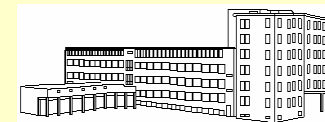
Da valutare caso per caso

Di utilità non determinata

Di utilità discutibile

Probabilmente utili o dannosi

# Clinical Evidence: un esempio



## Cancro del colon-retto

Charles Maxwell-Armstrong, John Scholefield - Aggiornato a DICEMBRE 2002

<b>Definizione</b>	Il carcinoma colorettales è una neoplasia maligna della mucosa del colon e del retto; quasi due terzi dei tumori colorettrali insorgono nel retto o nel sigma. Il carcinoma colorettales può essere classificato negli stadi A, B e C di Dukes in base al grado di estensione anatomica.
<b>Incidenza e prevalenza</b>	Il database GLOBOCAN dello IARC riporta per l'Italia una stima per il 2002 di 20.457 casi incidenti nei maschi e di 17.276 nelle femmine (tasso standardizzato: 39,3 vs 26,6 per 100.000); i decessi sono stati 9.061 nei maschi e 7.909 nelle femmine (tasso standardizzato: 16,5 vs 10,09 per 100.000).
<b>Prognosi</b>	La sopravvivenza globale a 5 anni è intorno al 50% e non è cambiata negli ultimi 40 anni. L'intervento chirurgico è eseguito con finalità curative nell'80% dei casi, ma recidive si verificano in circa la metà dei soggetti.

### Quali sono gli effetti della chemioterapia adiuvante?

#### ● UTILI

**Chemioterapia adiuvante** In soggetti con cancro in stadio A, B o C di Dukes la chemioterapia adiuvante riduce la mortalità (vs solo trattamento chirurgico).<sup>3RS,1SCR</sup> L'aggiunta di levamisolo al trattamento adiuvante con fluorouracile non riduce significativamente la mortalità o le recidive.<sup>1SCR</sup> Non ci sono differenze significative tra chemioterapia adiuvante con fluorouracile più acido folinico ad alte o basse dosi in termini di mortalità o frequenza delle recidive.<sup>1SCR</sup>

### Quali sono gli effetti della radioterapia pre operatoria?

#### ● DA VALUTARE CASO PER CASO

**Radioterapia pre operatoria** In soggetti con cancro del retto l'associazione di radioterapia pre operatoria e chirurgia è come minimo altrettanto efficace del solo trattamento chirurgico in termini di mortalità e recidive del tumore.<sup>2RS,2SCR</sup> Non ci sono differenze significative nella mortalità tra radioterapia pre e post operatoria;<sup>1SCR</sup> la radioterapia pre operatoria riduce le recidive locali.<sup>1SCR</sup> ma aumenta la morbilità post operatoria a breve termine.<sup>1RS</sup>

### Quali sono gli effetti di un follow up intensivo di routine?

#### ● PROBABILMENTE UTILI

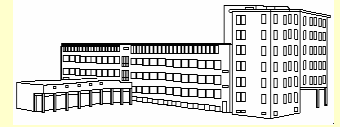
**Follow up intensivo di routine** Il follow up intensivo aumenta la sopravvivenza in soggetti trattati chirurgicamente a scopo curativo.<sup>1RS,1SCR</sup>

### Quali sono gli effetti dell'exeresi mesorettale totale nel carcinoma rettale?

#### ● DI UTILITÀ NON DETERMINATA

**Exeresi mesorettale totale** Non ci sono studi randomizzati sugli effetti della exeresi mesorettale totale in soggetti con cancro del retto, ma dati derivati da studi osservazionali indicano che l'intervento può ridurre il tasso di recidive locali (vs trattamento chirurgico convenzionale).

# Conclusioni



Decisioni basate sulle migliori prove, invece che su opinioni

Maggior efficienza se ci si basa su fonti (e database) secondari

Minor invasività nelle raccomandazioni (io ti dico cosa si sa, poi vedi tu cosa fare...)

Necessità di valutare impatto con indicatori di outcome rilevanti per il decisore (paziente, medico, pianificatore)