

XX Congresso Nazionale AMD

L'evoluzione della diabetologia alla luce del Piano Nazionale Diabete

Valutazione dell'efficacia comparativa dei medicinali
tramite **l'analisi decisionale a criteri multipli:**
l'esperienza della Regione Lombardia

Innovare la salute: rendere selettivo il SSN
In diabetologia: rendere selettivo il PND

michele_tringali@regione.lombardia.it
Direzione Generale Salute, Regione Lombardia

DICHIARAZIONE DI INTERESSI

Interessi secondari potenzialmente conflittuali: nessuno
(rimando al profilo su gestionale operativo HTA in Lombardia)

Interessi veri:

**Le persone non sono cose, i figli non si pagano,
gli uteri non si affittano, i malati non si uccidono,
i desideri non sono diritti,
il diritto non è mai individuale,
la salute non è ad ogni costo.**



Clinica di alto valore

- Simvastatina alla maggior dose tollerata in pazienti a medio rischio
- Atorvastatina dopo un IMA, per anni (molti)
- **Curare la gente e non il colesterolo**
- Obiettivo di HbA1c tra 7 e 8,5%
- LVAD nello scompenso cardiaco intrattabile

Clinica di basso valore

- **Ezetimibe-Simvastatina illudendo che col colesterolo scenda il rischio**
 - **Obiettivo di HbA1c < 7%** senza speranza di ridurre mortalità, eventi cardiaci o renali o microvascolari ma aumentando un po' il rischio di ipoglicemia severa, il peso, la dispnea
 - **Ivacaftor per fibrosi cistica (9 mutazioni)**
- Chirurgia robot-assistita extra-prostatica**

EFFICACIA COMPARATIVA DEI MEDICINALI?

Cari Medici, dovete cavarvela da soli
Non contate sulla ricerca, sulla regolazione europea,
sulla normativa nazionale / regionale e sulle agenzie

**EMA e la sua *business unit* AIFA
non richiedono all'industria informazioni comparative**

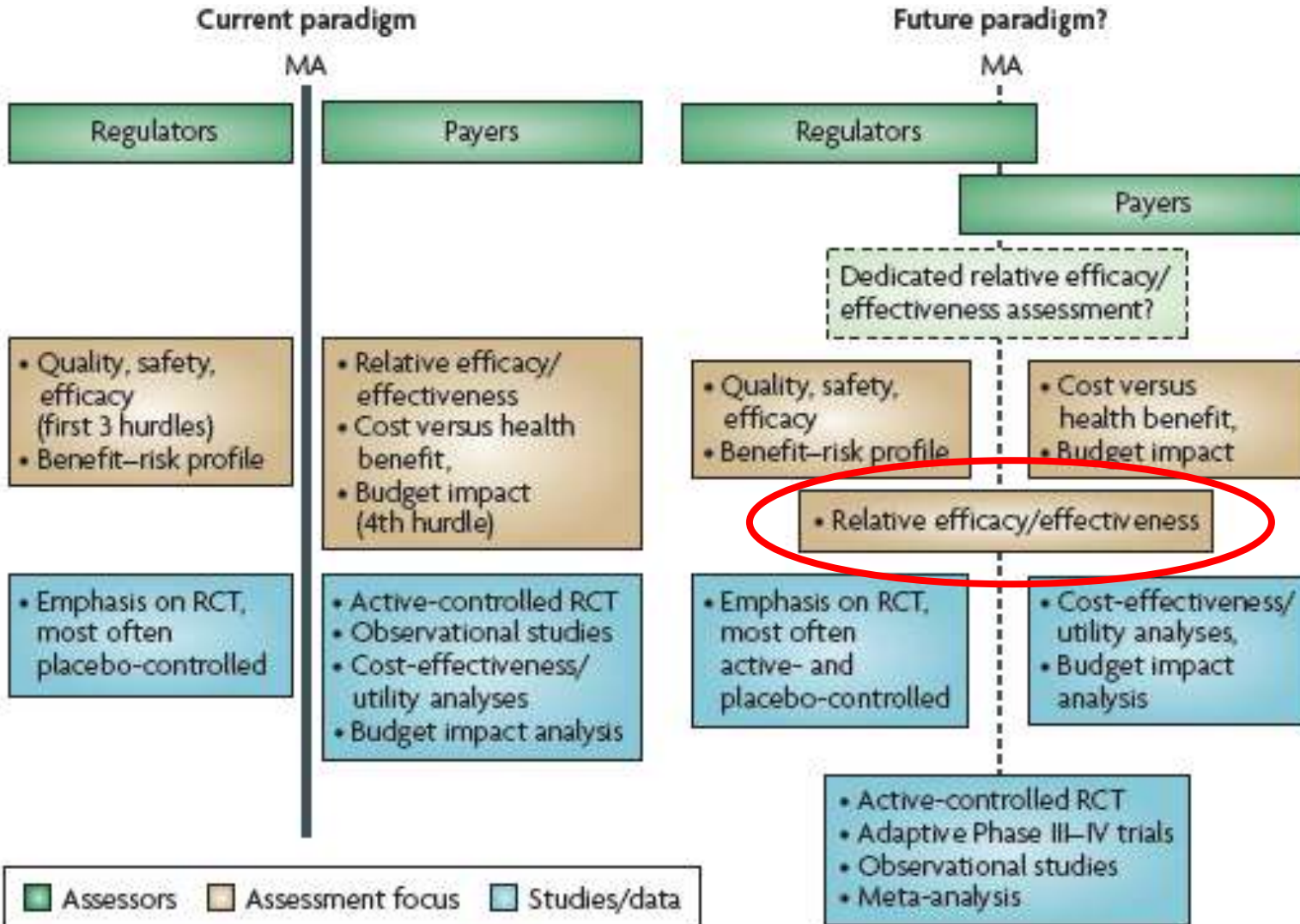
**La ricerca clinica non è orientata
alla misura dell'efficacia comparativa**



REA – Relative Effectiveness Assessment

Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers

Hans-Georg Eichler e Franz König (EMA)
 Brigitte Bloechl-Daum (Clinical Pharmacology, Vienna, A) Eric Abadie (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, F) David Barnett e Robert Kilpatrick (Leicester, UK) Steven Pearson (Institute for Clinical and Economic Review, Boston, USA)



EMA e la sua business unit AIFA non richiedono all'industria informazioni comparative

[European Medicines Agency and EUnetHTA Joint Action start collaboration on European Public Assessment Report \(EPAR\) contribution to relative effectiveness assessments](#)

In salute non si lavora sull'efficacia comparativa

**La ricerca clinica non è orientata
alla misura dell'efficacia comparativa**

Dati della ricerca: nascosti o millantati
Dati della pratica: nascosti o dimenticati
Sistema orientato all'offerta, non all'esito
Innovazioni interessanti ma insostenibili

Mondo delle
EVIDENZE

Mondo delle
DECISIONI



“I wouldn't be surprised if a large proportion of **diabetes practice is based on thin air, and [claims for effectiveness] would evaporate **if we studied them closely,**”**

John P.A. Ioannidis
New chief of Stanford University's
Prevention Research Center

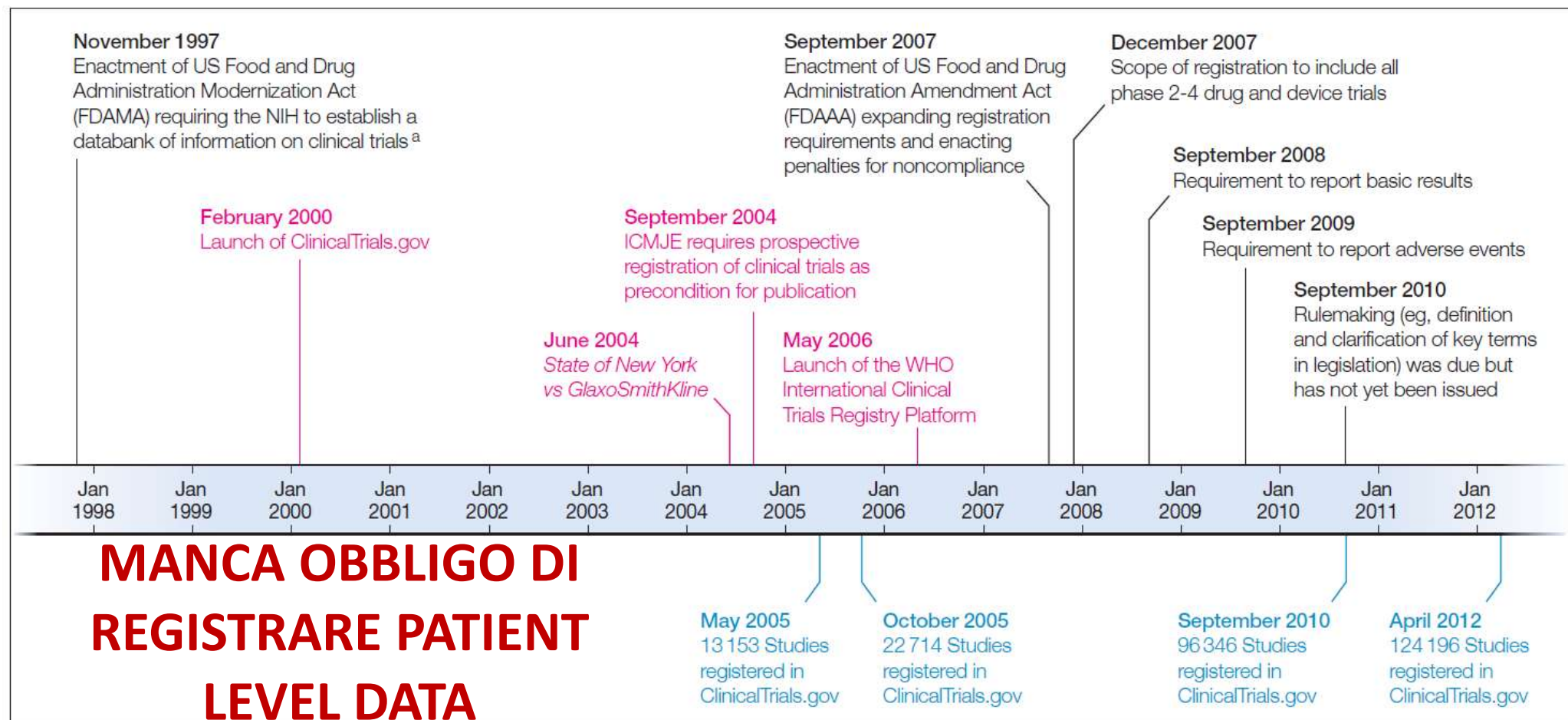
La ricerca non lavora sull'efficacia comparativa

Obbligo di registrare gli studi

Obbligo di registrare i risultati

EUdraCT

Figure. Milestones in the History of ClinicalTrials.gov



^a For drugs for serious or life-threatening diseases and conditions

Aggregate Analysis (JAMA, May 2012)

Characteristics of Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010



Robert M. Califf, MD

Deborah A. Zarin, MD

Judith M. Kramer, MD, MS

Rachel E. Sherman, MD, MPH

Laura H. Aberle, BSPH

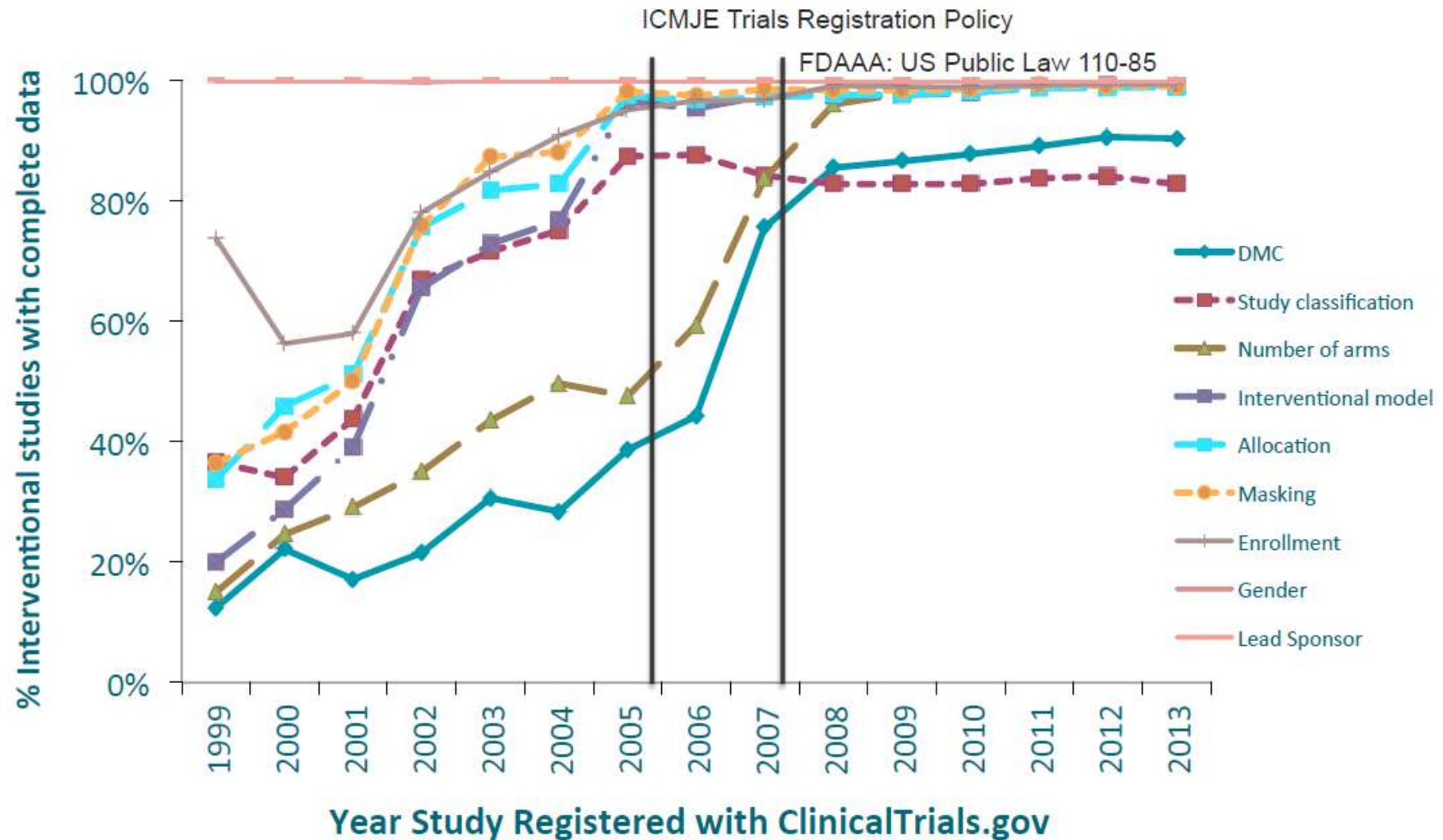
Asba Tasneem, PhD

Context Recent reports highlight gaps between guidelines-based treatment recommendations and evidence from clinical trials that supports those recommendations. Strengthened reporting requirements for studies registered with ClinicalTrials.gov enable a comprehensive evaluation of the national trials portfolio.

Objective To examine fundamental characteristics of interventional clinical trials registered in the ClinicalTrials.gov database.

Methods A data set comprising 96 346 clinical studies from ClinicalTrials.gov was downloaded on September 27, 2010, and entered into a relational database to ana-

Completeness for Selected Study Data Elements For Interventional Trials



Gender and Lead Sponsor required by FDAAA and ClinicalTrials.gov. Enrollment required by FDAAA. At least one of interventional model, allocation, and masking required by FDAAA. Number of arms may be required by FDAAA. DMC and number of arms introduced in 4/2007.



Diabetes dataset analysis (Diabetologia, Deb 2013)

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-013-2890-4

ARTICLE

Are current clinical trials in diabetes addressing important issues in diabetes care?

W. C. Lakey · K. Barnard · B. C. Batch ·
K. Chiswell · A. Tasneem · J. B. Green



Regione Lombardia



2007-2010, 2.484 studi sul diabete sul totale di 96.347 studi

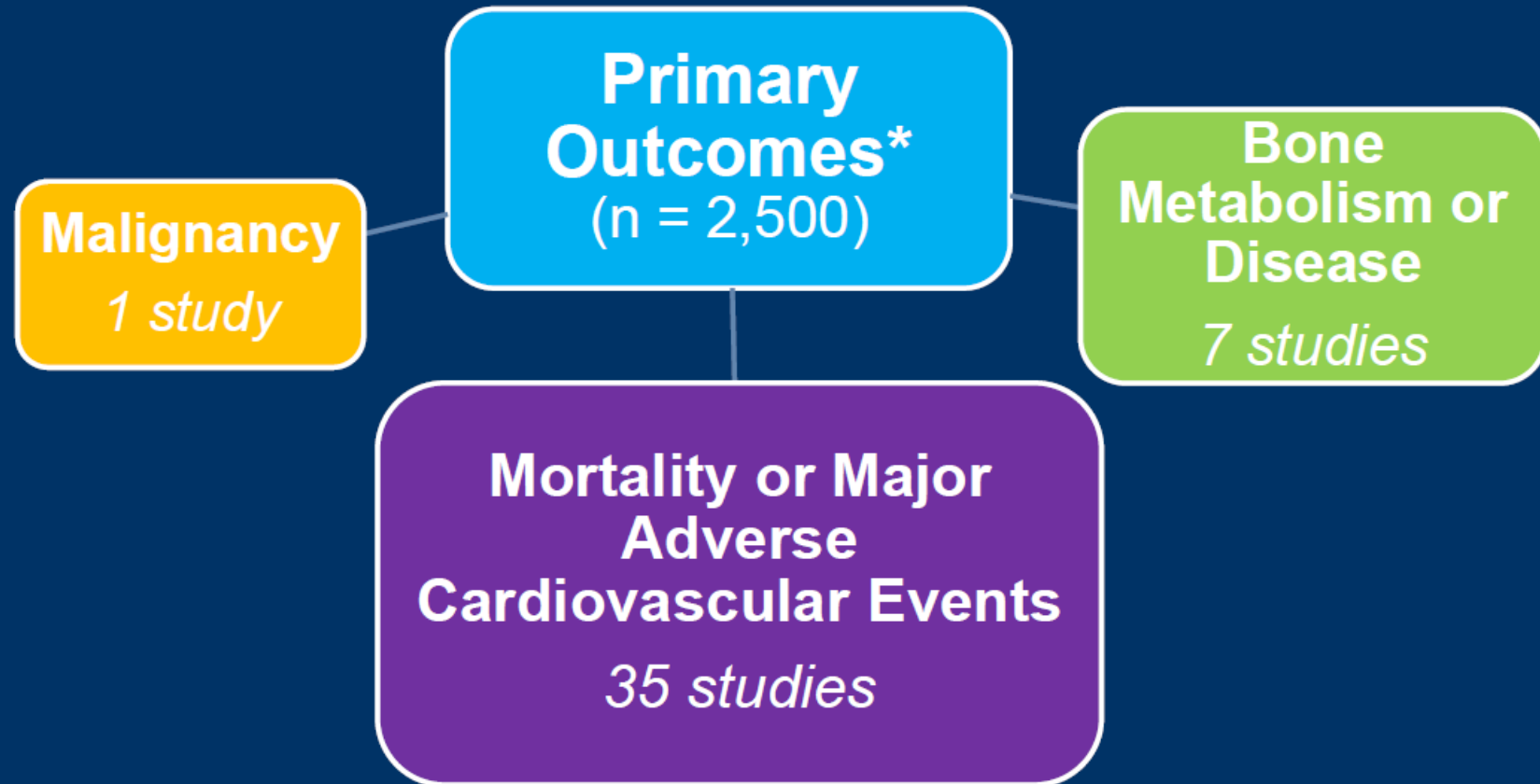
La maggior parte degli studi clinici sul diabete:

- Sono finanziati dall'industria (78%)
- Riguardano la terapia (75%), raramente prevenzione o diagnosi
- Riguardano la terapia farmacologica (63%) e raramente interventi comportamentali dietetici o altri
- Comparano pochi interventi (N comparatori: zero 20%, uno 55%)
- Includono piccoli numeri di pazienti (91% < 500 pz, 59% < 100 pz.)
- Sono monocentrici (66%)
- Escludono la gente alle età estreme (90% < 18 anni, 55% > 75 anni)
- Solo 1,4% riguardano mortalità o eventi CV clinicamente significativi

**L'attuale insieme di studi contribuisce molto poco
al miglioramento delle raccomandazioni per la cura del diabete**

2007-2010, **2.484 studi sul diabete** sul totale di 96.347 studi

Characteristics of Diabetes-Related Trials



Un settore che vive sull'efficacia comparativa



IL CALCIO È DI CHI LO AMA



Language

Cerca vai »

Sitemap



STAGIONE 2014-15

SQUADRA

GIOCATORI

I tempi dei goal

GOL REALIZZATI

Primo tempo



GOL SUBITI

Primo tempo



Secondo tempo



Secondo tempo



Un settore che vive sull'efficacia comparativa

	Media
Possesso palla	30':37"
Palle giocate	701.5
% passaggi riusciti	73.9
% protezione area	57.8
Falli commessi	12.6
Supremazia territoriale	14':48"
Angoli	6.1
% attacco alla porta	58.0
Tiri dentro	7.3
Tiri	17.3
% pericolosità	67.8
Giocate utili	109.0
Goal fatti	2.3

CLASSIFICA MEDIANA	Squadra	Punteggi
1	Juventus	31
2	Roma	28
3	Napoli	22
4	Sampdoria	21
5	Genoa	20

Classifica Serie A TIM

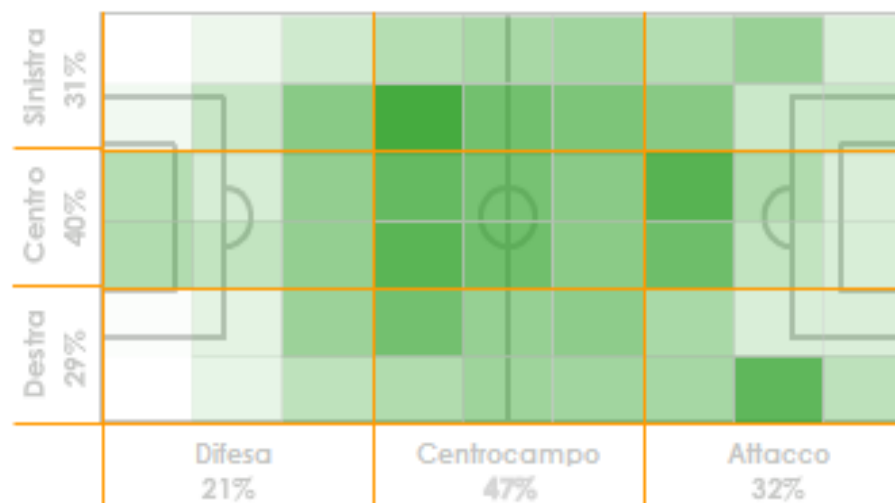


GRAFICO DENSITÀ DI GIOCO:

il grafico mostra in quali zone del campo la squadra ha giocato più volte la palla. Più un settore è verde e maggiore è la densità di gioco in quel settore specifico.



Un settore che vive sull'efficacia comparativa

Language  Cerca vai » Sitemap      

 **IL CALCIO È DI CHI LO AMA**



PORTIERE		DIFENSORE		CENTROCAMPISTA		ATTACCANTE	
IVG 21.8		IVG 21.8		IVG 20.3		IVG 23.3	
Buffon Gianluigi		Evra Patrice		Padoin Simone		Tévez Carlos Alberto	
Palle giocate	22.1	Palle giocate	61.7	Palle giocate	86.8	Palle giocate	61.7
Possesso palla	01':32"	Possesso palla	02':15"	Possesso palla	03':16"	Possesso palla	02':37"
% passaggi riusciti	76.1	% passaggi riusciti	65.6	% passaggi riusciti	77.3	% passaggi riusciti	70.0
Giocate utili	4.3	Giocate utili	9.6	Giocate utili	14.2	Giocate utili	10.3
Palle recuperate	6.4	Palle recuperate	14.5	Palle recuperate	17.4	Palle recuperate	6.5
Palle perse	3.6	Palle perse	20.5	Palle perse	17.8	Palle perse	19.5
Assist		Assist	2.1	Assist	2.3	Assist	2.5
Tiri		Tiri	0.0	Tiri	0.5	Tiri	4.3
IVG	21.8	IVG	21.8	IVG	20.3	IVG	23.3

Efficacia comparativa dei medicinali nel PND?

Classe	Farmaco	Mortalità, eventi CV	HbA1c	Peso	Ipoglicemia	Scopenso, edema	LDL	Tolleranza gastrica	Costo	Note	IN SINTESI
Metformina	Metformina	+++	+++	+++	+++	++	+++	--	+++	1° linea DMT1 obeso	+++
Sulfaniluree	Glicazide	+	+++	+	--	++	+	++	++		++
	Gliburide	+	+++	+	---	++	+	++	+++		++
TZD	Pioglitazone	+	++	---	+++	---	+	++	--	-- Fratture, edema macula	+
	Rosiglitazone	--	++	---	+++	---	--	++	---	-- Fratture, edema macula	--
Acarbosio	Acarbosio	++	+	+++	+++	++	+	---	+		+
Meglitidini	Repaglinide	?	++	+	+	++	+	++	+		+
	Nateglinide	?	+	+	+++	++	+	++	+		+
Incretine	Linagliptin	?	+	+	++	?	+	++	--	+ Efficacia, sicurezza?	?
	Sitagliptin	?	+	++	++	--	+	++	--	+ Efficacia, sicurezza?	?
	Saxagliptin	?	+	+	++	--	+	++	--	+ Efficacia, sicurezza?	?
	Liraglutide	?	++	++	++	?	++	+	---	+ Efficacia, sicurezza?	?
	Exenatide	?	+	++	++	?	++	+	---	+ Efficacia, sicurezza?	?
Insulina DMT1	Bassa intensità	++?	++	+	+	+	+	+++	+		++
	Alta intensità	?	+++	---	---	+	+	+++	---		++
Inibitori SGLT2	Dapafligozin	?	++	+++	++	?	--	+	---	-- Efficacia, sicurezza?	--
	Canafliozin	?	++	+++	++	?	--	+	---	-- Efficacia, sicurezza?	--

Vantaggio	+++
Quasi vantaggio	++
Neutro	+
Quasi svantaggio	--
Svantaggio	---
Ignoto	?

Adattato da Bareham J, Regier L, Lul 2014 RxFiles

AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Status Update

Horizon Scanning Status Update: January 2015

Prepared for:

Agency for Healthcare Research and Quality
U.S. Department of Health and Human Services
540 Gaither Road
Rockville, MD 20850
www.ahrq.gov

Contract No. HHS A290-2010-00006-C

Prepared by:

ECRI Institute
5200 Butler Pike
Plymouth Meeting, PA 19462



01a. Farmaco/biotecnologia/vaccino – Insulina	4	20 farmaci
01b. Farmaco/biotecnologia/vaccino – MAB	3	
01c. Farmaco/biotecnologia/vaccino – Danno d'organo	6	
01d. Farmaco/biotecnologia/vaccino – Immunomodulatore DMT1	3	
01e. Farmaco/biotecnologia/vaccino – DMT2	4	
03a. Dispositivo medico interventistico	3	9 dispositivi
03b. Dispositivo medico diagnostico	3	
04. Screening, diagnosi, monitoraggio	3	
05. Programmi o servizi innovativi	1	5 altro
06. Procedure chirurgiche	1	
07. Altre procedure	1	
10. Tecnologie informazione e comunicazione	2	
Totale complessivo	34	

AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Status Update

Horizon Scanning Status Update: January 2015

20 farmaci: quale efficacia comparativa?

01a. Farmaco/biotecnologia/vaccino - Insulina

Buccal insulin (Oral-lyn) for treatment of type 1 or type 2 diabetes

Degludec ultra-long-acting insulin (Tresiba) and degludec plus aspart (Ryzodeg) for treatment of type 1 or 2 diabetes

Ultra-long-acting insulin (Tresiba, degludec; Ryzodeg degludec plus aspart) for treatment of type 1 or 2 diabetes

Ultra-rapid-acting inhaled insulin (Technosphere Insulin Inhalation System with Afrezza) for treating diabetes that requires insulin

01b. Farmaco/biotecnologia/vaccino - MAB

Anakinra interleukin-1 receptor antagonist for treatment of type 2 diabetes

Canakinumab (Ilaris) for treatment of type 2 diabetes

Ranibizumab (Lucentis) for treatment of diabetic macular edema

01c. Farmaco/biotecnologia/vaccino - Danno d'organo

Cogenzia gentamicin antimicrobial sponge for treatment of infected diabetic foot ulcers

C-peptide replacement therapy (Ersatta) for treatment of diabetic peripheral neuropathy

Fluocinolone acetonide implant (Iluvien) for treatment of diabetic macular edema

Niaspan (niacin) for treatment of diabetic nephropathy

Oral ghrelin agonist (TZP-102) for treatment of diabetic gastroparesis

Topical pexiganan acetate antimicrobial cream (Locilex) for treatment of mild diabetic foot ulcer infections

01d. Farmaco/biotecnologia/vaccino - Immunomodulatore per tipo 1

Alpha-1 antitrypsin for treatment of type 1 diabetes

Autologous dendritic cell immunotherapy (DV-0100) for treatment of type 1 diabetes

Peptide immune modulator (DiaPep277) for treatment of type 1 diabetes

01e. Farmaco/biotecnologia/vaccino - per tipo 2

Exenatide (Byetta) continuous subcutaneous (Duros, or ITCA 650 pump) delivery for treatment of type 2 diabetes

Exenatide extended-release (Bydureon) for treatment of diabetes

G-protein coupled receptor 40 agonist (TAK-875) for treatment of type 2 diabetes mellitus

Off-label salsalate for treatment of type 2 diabetes

9 dispositivi medici: in comparazione a che cosa?

03a. Dispositivo medico interventistico

Artificial pancreas device system for treatment of diabetes

Insulin pump integrated with low-glucose suspend monitoring system (MiniMed 530G with Enlite) for treatment of diabetes requiring exogenous insulin

Pulsed acoustic pressure device (dermaPACE) for treatment of diabetes-related foot ulcers

03b. Dispositivo medico diagnostico

Implantable glucose monitoring system (GlySens system) for blood glucose monitoring

Noninvasive glucose monitoring device (GlucoTrack) for monitoring blood glucose levels

Noninvasive skin measurement screening test (Diab-spot) for type 2 diabetes

04. Screening, diagnosi, monitoraggio

Noninvasive skin measurement test (Scout DS) for screening for type 2 diabetes

Point-of-care blood test for ketones in diabetes patients

Point-of-care test (POCT) for glycosylated haemoglobin HbA1c

5 altre tecnologie: in comparazione a che cosa?

05. Programmi o servizi innovativi

Service dogs (diabetic alert dogs) for detection of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus

06. Procedure chirurgiche

Metabolic (bariatric) surgery for resolution of type 2 diabetes in obese and nonobese patients

07. Altre procedure

Fecal microbiota therapy for metabolic syndrome in obese patients

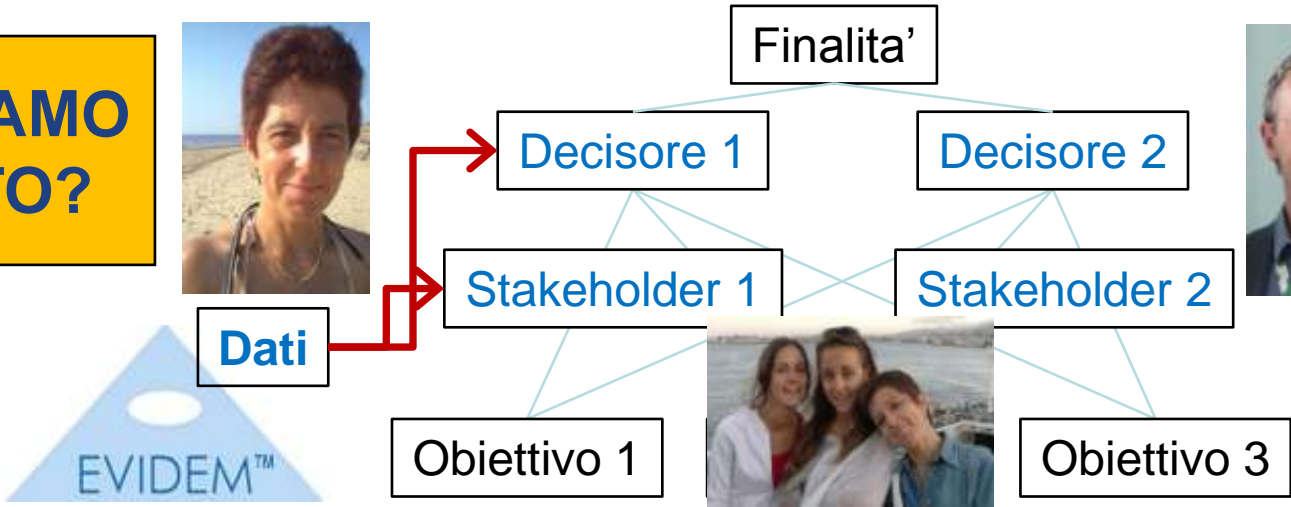
10. Tecnologie informazione e comunicazione

Interactive text messaging program (Care4Life) to improve management of type 2 diabetes mellitus

**COSA E' E COME SI FA UNA ANALISI
DECISIONALE QUANDO I CRITERI DI VALORE,
LE ALTERNATIVE PRATICABILI E I LIVELLI DI
DECISIONE SONO MOLTEPLICI?**



COMPRIAMO UN'AUTO?



Criterio: standard di giudizio o regola per verificare la credibilità di una decisione

14 CRITERI QUANTITATIVI	Colore	Spazio	Costo	Fun	Punteggi
Peso (relativo)	0,3	0,4	0,1	0,2	$\Sigma = 1)$
	4	1	0	2	2,9
	3	3	3	1	3,6
	1	3	2	4	3,4

Analisi di sensibilità: variando
a) **Pesi, Dati**; b) **Decisori**; o **Stakeholder**

Nove dimensioni valutative di ordine universale per l'identificazione del valore di un **Indice di Priorità (IP)** *Gli estremi inferiori e superiori delle scale di punteggio sono definiti a priori*

“Si conviene che una maggiore priorità, espressa da un valore maggiore dell'indice di priorità, dovrebbe essere attribuita a quelle tecnologie segnalate che:

- si applicano a **rilevanti problemi di salute (D1)**,
- con **soluzioni tecniche rilevanti** (ben disegnate ed applicate) **(D2)**,
- consentendo **miglioramenti importanti**, rispetto a standard in uso, in termini di:
sicurezza e tollerabilità (D3),
efficacia teorica (nella ricerca) e pratica (nella clinica) (D4),
- con **sufficiente sostenibilità finanziaria** a carico della fiscalità generale **(D5)**,
- **senza rischi di diseguaglianza** nell'accesso alle cure **(D6)**,
- **con positivi impatti sociali, etici (D7) ed organizzativi (D8)**
- **in conformità ai requisiti normativi e regolatori (D9).**”

Quattordici criteri valutativi di ordine universale

per identificare il valore di un **Indice di Appropriatezza d'uso (IA)**

Gli estremi inferiori e superiori delle scale di punteggio sono definiti a priori

“Il rango più alto dovrebbe essere riconosciuto a tecnologie valutate (*assessment*) che:

- si applicano a **Malattie severe (C03) e/o Comuni (C04)**
- con numerosi **Bisogni non soddisfatti (C11)**
- sono **Raccomandate nelle linee guida degli Esperti (C10)**
- sono dimostrate produrre i maggiori miglioramenti, rispetto agli standard:
 - nella **Efficacia teorica / pratica (C08)** e nella **Sicurezza / tollerabilità (C07)**
 - per **Esiti sanitari di effettivo interesse per i pazienti (C09)**
 - nella **Riduzione del rischio e nell'interesse della salute pubblica (C05)**
 - nell'**Alleviare i sintomi e migliorare altre aree di beneficio (C06)**
- consentendo:
 - Risparmi nelle Spese dirette sanitarie (C12),**
 - Un buon livello di Costo-efficacia (C13),**
 - Risparmi in altre spese sanitarie o non sanitarie (C14)**
- e per cui esista **Sufficiente documentazione di efficacia**, che sia **Completa e coerente (C01)** e **Valida e rilevante (C02).**”

Modello di ADCM classificatorio (*outranking*)
Per prioritizzazione e per appraisal

$$WBS_j = \sum_{i=1}^n w_i s_{ij}$$

$i = 1, \dots, n$ **criteri**

$w_i =$ **pesi** dei criteri

$j =$ le tecnologie **alternative**

$s_{ij} =$ **punteggi** delle alternative per ciascun criterio

WBS_j = Somma Pesata del Punteggio complessivo per ciascuna alternative (misura riassuntiva)

Gerarchia assoluta dei pesi:
i criteri sono elencati in ordine di importanza percepita dai decisori:

$$c_1 > c_2 > c_3 > \dots > c_n$$

Si assume che i pesi non siano negativi e assommino a 1

Sei criteri valutativi di ordine contestuale

per precisare l'uso appropriato

Giudizio con metodo qualitativo

“Si conviene che un maggiore valore complessivo, espresso da un giudizio di impatto tendenzialmente positivo o neutro, dovrebbe essere attribuito a quelle tecnologie valutate (*assessment*) che:

- si presentano **costo-opportune, ovvero aumentano l'efficienza dell'offerta sanitaria complessiva (C15)**;
- aumentano le opportunità di **accesso equo all'offerta sanitaria (C16)**;
- migliorano **le capacità del sistema e l'uso appropriato dell'intervento (C17)** e la **soddisfazione del bisogno sanitario (C18)**;
- risponde con equilibrio alle **necessità dei portatori di interesse (C19)**;
- meglio corrisponde agli **indirizzi normativi e regolatori (C20)**. ”

9 dimensioni

Prioritizzazione



20 criteri

Appraisal

5 UNIVERSALI

Rilevanza del problema: gravità della malattia, dimensioni della popolazione, obiettivi sanitari di ordine generale

Rilevanza della tecnologia: completezza e validità delle documentazioni, tipo di servizio sanitario fornito

Sicurezza miglioramento di sicurezza e tollerabilità

Efficacia: miglioramento di efficacia in ricerca (*efficacy*) e clinica (*effectiveness*), miglioramento di esiti riferiti dai pazienti, grado di consenso nelle linee guida e stato regolatorio, problematiche delle alternative

Impatto finanziario: impatto finanziario diretto sul SSN, impatto su altre spese, costo-efficacia,

14 UNIVERSALI

Outranking

4 CONTESTUALI

impatto sulla efficienza dell'offerta (costo-opportunità)

Equità d'accesso alle prestazioni equa opportunità di accesso

Impatto sociale ed etico: impatto sul bisogno, pressione dei portatori di interesse

Impatto organizzativo: capacità del sistema ed uso appropriato della tecnologia

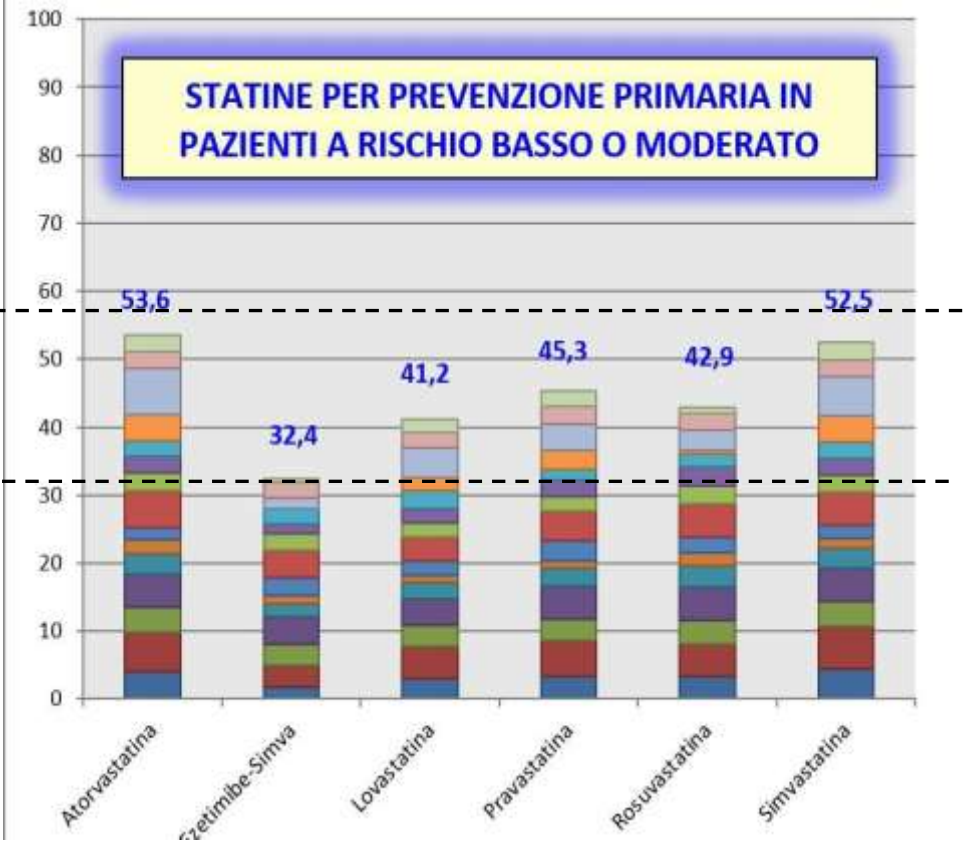
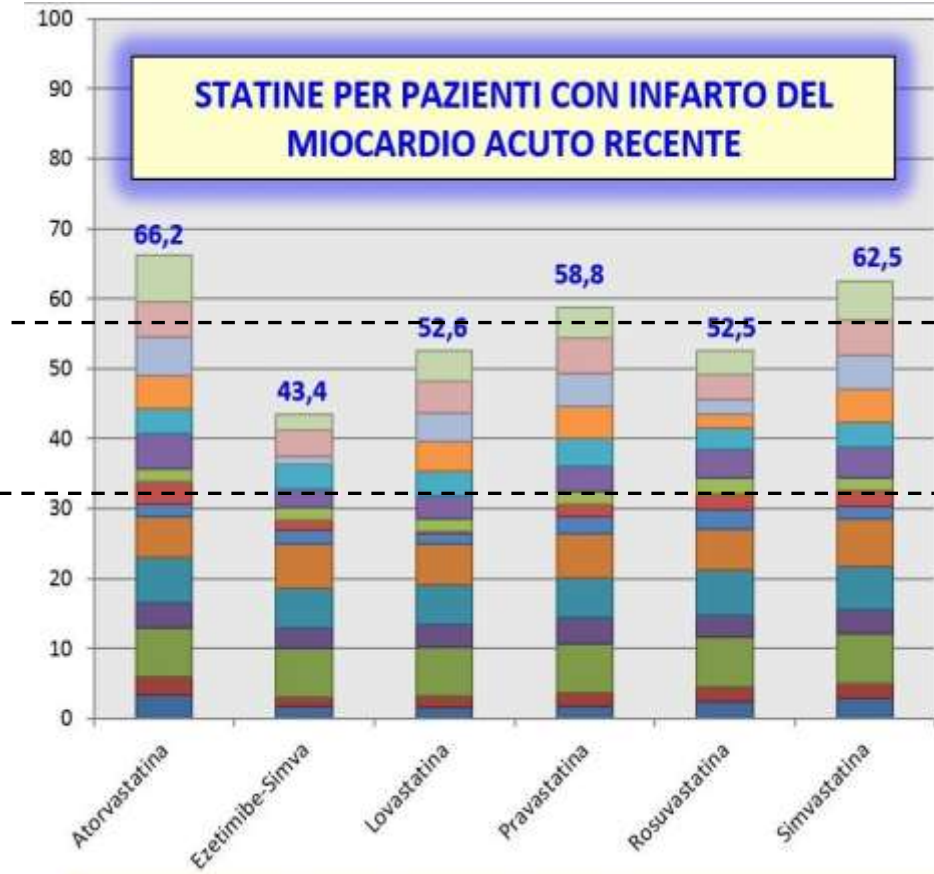
Impatto legale: adesione a requisiti legali

6 CONTESTUALI

Analisi qualitativa

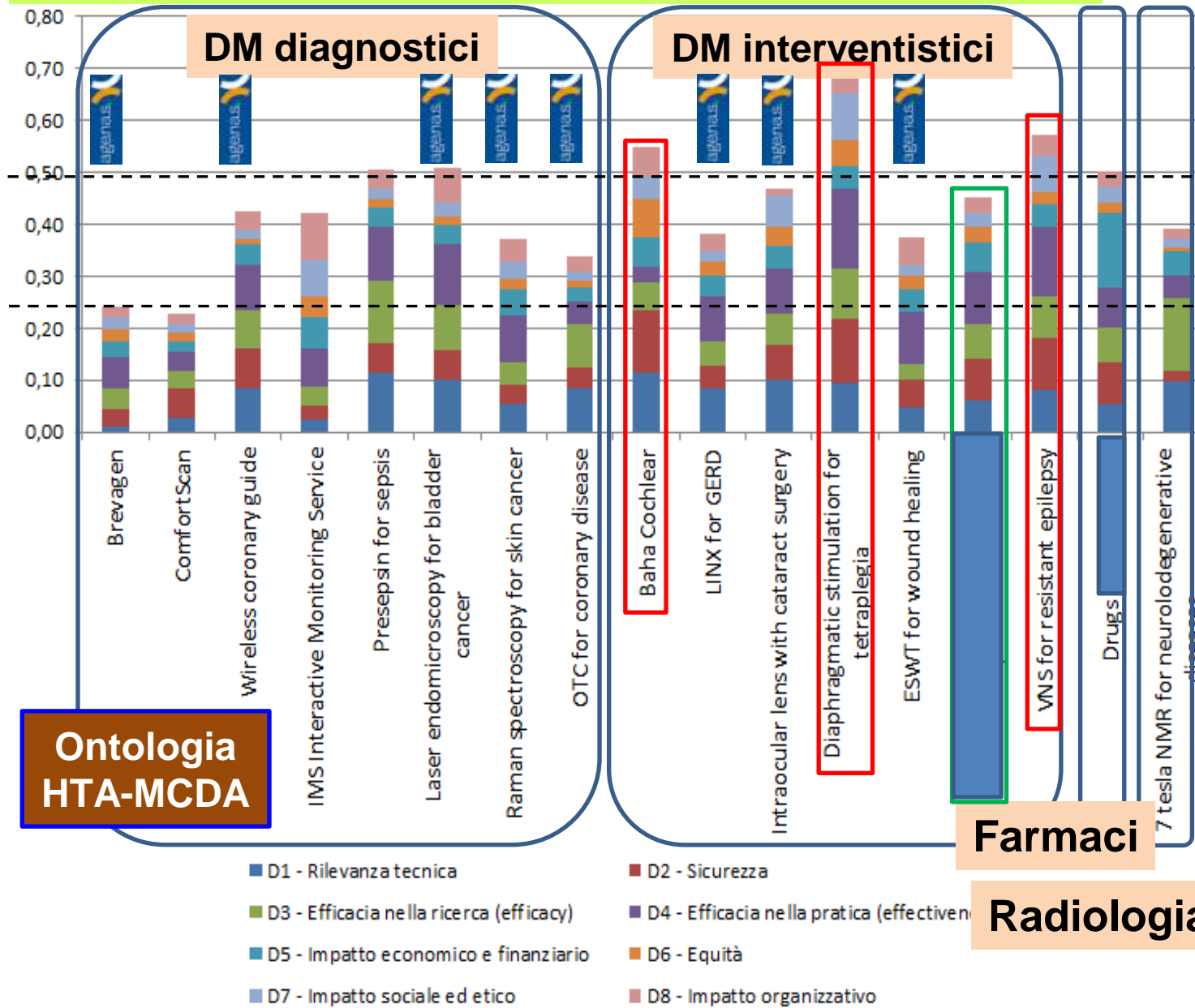
Efficacia comparativa: Indice di Priorità delle statine

Statine in prevenzione secondaria dell'infarto e in pazienti a basso rischio



Contributi individuali dei criteri di valore

Analisi decisionali su D.M. in Lombardia



Ontologia HTA-MCDA

Farmaci

Radiologia

eunetha EVIDEM™

- EndoBarrier obesità resistente
- Genomica somatica predittiva ca mammario
- Denervazione renale ipertensione resistente
- TAVI stenosi aortica
- BAROSTIM per ipertensione resistente
- Chirurgia robotica
- LVAD scompenso
- ARGUS-II retinite pigm.
- SYNERGO ca vescica
- KineSpring agena.s.
- Robotica anca, ginocchio

La Regione prepara le decisioni di competenza tramite ADCM informate dalle evidenze disponibili e da contributi di esperti

ALTERNATIVE ad un Piano Nazionale Diabete selettivo e comparativo?



La medicina è un'arte piuttosto che una scienza. Infatti sono praticabili molte alternative alla medicina scientifica¹, con piena soddisfazione di tutti: pazienti, cittadini, clinici, amministratori, perfino magistrati requirenti e giudicanti dei vari ordini (civile, penale, amministrativo).

Fondamento per la decisione clinica	Indicatore	Strumento di misura	Unità di misura
Documentazione scientifica	Studi clinico controllato	Meta-analisi	Odds ratio e altre misure
Eminenza	Canizie senile	Luminometro	Densità ottica
Veemenza	Livello di stridore	Audiometro	Decibels
Eloquenza (o eleganza)	Soavità linguale o fazzoletto di seta	Teflometro	Punteggio di adesività
Provvidenza	Livello di fervore religioso*	Sestante per la misura dell'angolo di genuflessione (o di obbedienza al Gran Maestro)	Unita Internazionali di pietà (o di zelo gonnellato)
Diffidenza	Livello di ombrosità	Nichilometro	Numero di dubbi e incredulità
Nervosismo	Livello di fobia per le cause legali	Qualsiasi esame diagnostico concepibile	Conto bancario personale
Confidenza**	Braveria e boria	Test del sudore	Nessun sudore, mai
Sentenza o Ordinanza***	Grida****	Stampa italiana (casella postale del segreto istruttorio)	Buona stampa ermellinata e togata

* Si applica anche agli atei, in genere assai devoti nel biasimare il fervore altrui.

** Si applica solo ai Chirurghi.

*** Si applica solo ai Magistrati

**** Grida: comunicazione dell'autorità che si faceva gridare pubblicamente dai banditori; avviso, bando, decreto, editto, legge, ordine, proclama (nell'antica Russia, fino al sec. 19°: ukase). Da Enciclopedia Treccani.

Judiciary-based Medicine

1. Isaacs D, Fitzgerald D: Seven alternatives to evidence-based medicine. BMJ 1999;319:1618.

La tabella riprende estesamente, e aggiorna alla situazione italiana, il rapporto di questi due clinici britannici.

