

71° Congresso Nazionale Fimmg - Metis

UN MEDICO PER LA PERSONA, LA FAMIGLIA, LA SOCIETÀ

SCUOLA DI RICERCA IN MEDICINA GENERALE
E GESTIONE DEL FARMACO - FIMMG E I SUOI PROGETTI

PROGRAMMA SCIENTIFICO



Lorenzo Maria
DONINI

5 - 10 ottobre 2015

FI  **MG**
SCUOLA DI RICERCA IN MEDICINA GENERALE E GESTIONE DEL FARMACO
M

Obiettivi



OBIETTIVI

OBIETTIVO GENERALE

Conoscere metodi e strumenti per disegnare la ricerca clinica

OBIETTIVI SPECIFICI

- Conoscere obiettivi e ambiti di applicazione delle varie categorie di ricerca sanitaria
- Classificare le fonti d'informazione biomedica
- Conoscere disegno, obiettivi e principali bias degli studi osservazionali e sperimentali
- Definire i criteri di qualità e riconoscere le patologie della ricerca clinica
- Apprendere regole e strumenti per migliorare la qualità della ricerca clinica
- Apprendere metodi e strumenti del processo “dal quesito di ricerca al disegno dello studio”
- Conoscere e utilizzare le principali banche dati biomediche

Obiettivi



FAD



PROGRAMMA FAD

CAPITOLO 1. Lo sviluppo della moderna farmacologia

CAPITOLO 2. Origine e tipologie dei farmaci e dei medicinali

CAPITOLO 3. Basi razionali della ricerca clinica

CAPITOLO 4. Individuazione del “lead compound” e il suo sviluppo pre-clinico

CAPITOLO 5. Lo sviluppo clinico pre- e post-registrativo

5.1 La classificazione degli studi clinici interventistici

5.2 Gli studi clinici interventistici pre-registrativi

5.3 Gli studi clinici interventistici post-registrativi

CAPITOLO 6. Specificità nel disegno di studi clinici

CAPITOLO 7. La normativa della ricerca clinica sui farmaci

7.1 Normativa europea

7.2 Normativa italiana

7.3 Impatto delle norme sul Medico di MG

7.4 Ruoli e responsabilità dei partecipanti ad una sperimentazione clinica (GCP)

7.5 Elementi specifici per la medicina generale

7.6 Specificità normative delle terapie cellulari e terapia genica (terapie avanzate)

PROGRAMMA FAD

CAPITOLO 8. Aspetti metodologici della ricerca clinica

8.1 Basi razionali dell'Epidemiologia

8.2 Studi farmacologici

8.3 Studi clinici controllati e la medicina basata sulle prove o EBM.

CAPITOLO 9. Disegno sperimentale

9.1 Studi Interventistici e Studi Osservazionali: Descrittivi (Trasversali o di Prevalenza)

9.2 Analitici (Longitudinali): Studi di coorte, Studio caso-controllo

9.3 L'uso del Placebo nella Sperimentazione Clinica

CAPITOLO 10. Aspetti procedurali negli studi Interventistici

10.1 Autorizzazioni necessarie per la Sperimentazione Clinica

10.2 Struttura del protocollo

10.3 Aspetti operativi nello sviluppo di uno studio interventistico

CAPITOLO 11. Aspetti etici della ricerca clinica

11.1 Il Comitato etico;

11.2 La protezione dei soggetti;

11.3 Il consenso informato;

11.4 La privacy;

11.5 Aspetti assicurativi.

PROGRAMMA FAD

CAPITOLO 12. La farmacovigilanza pre- e post-marketing

CAPITOLO 13. Elementi di biometria e statistica applicati alla ricerca clinica

13.1 Disegno dello Studio

13.2 Dimensione del Campione

13.3 Analisi dei Risultati

APPROFONDIMENTI Farmaci equivalenti; farmaci biosimilari; farmaci orfani

Obiettivi



FAD



**Programma
Residenziale**



PROGRAMMA RESIDENZIALE

- **Aspetti metodologici della ricerca clinica: tipi di studi (epidemiologico, farmacologico) - *Mario Eandi***
- **Struttura del protocollo sperimentale - *Antonietta Martelli***
Struttura del protocollo osservazionale - *Walter Marrocco*
- **Ruoli e responsabilità degli operatori coinvolti nella Ricerca - *Francesco Rossi***
- **Elementi di statistica applicati alla ricerca clinica - *Stefano Bonassi***
- **La normativa della ricerca clinica sui farmaci - *Andrea Pizzini***
- **La Farmacovigilanza pre e post marketink con esempi pratici - *Maria Consuelo Cicalese***
- **Le procedure autorizzative dei farmaci - *Paolo Daniele Siviero***
- **Lettura critica di articoli scientifici - *Lorenzo M Donini***
- **Strumenti Applicativi - *Paolo Misericordia, Vincenzo Landro***

PROGRAMMA RESIDENZIALE

GIOVEDI'

Aspetti metodologici della ricerca clinica: tipi di studi (epidemiologico, farmacologico)

Mario Eandi

- Obiettivi Conoscitivi generali della ricerca clinica (con particolare riferimento ai MMG)
- Esercitazione sull'identificazione dei bisogni di conoscenza scientifica per migliorare la professione del medico di medicina generale
- Obiettivi etico – sociali della ricerca clinica
- Esercitazione delle “problematiche bioetiche nella ricerca clinica del MMG”
- Metodi per realizzare degli obiettivi

Ricerca Clinica: Ambiti

- La ricerca che coinvolge soggetti umani include:
 - Studi dei processi fisiologici, biochimici e patologici, o la risposta a specifici interventi, in soggetti sani o in pazienti
 - Trials controllati di misure diagnostiche, preventive o terapeutiche in gruppi di persone
 - Studi di outcomes delle misure preventive o terapeutiche
 - Studi di comportamento degli uomini in relazione alla salute
- Può usare sia interventi osservazionali che fisici, chimici o psicologici
- Può anche generare o usare dati di registri, cartelle cliniche nel rispetto della riservatezza
- Può riguardare condizioni sociali ambientali e loro manipolazione

(Preambolo Direttiva CIOMS - 2002)

La Dichiarazione di Helsinki

Enfatizza i fondamenti etici della ricerca che coinvolge soggetti umani quali:

- differenza tra sani e pazienti
- l'ottenimento del consenso informato
- la ricerca del beneficio dei pazienti, come obiettivo prioritario, e la riduzione dei rischi
- la necessità di includere il disegno e le procedure degli studi sperimentali in un protocollo scritto
- la valutazione di un comitato etico indipendente dallo sperimentatore e dallo sponsor.

Direttive Internazionali per la Ricerca Biomedica che coinvolge soggetti umani – Ginevra 2002

Rispetto per le persone

- Rispetto per l'autonomia
- Protezione delle persone con ridotta o assente autonomia

Beneficialità (Non maleficenza)

- rendere massimo il beneficio e ridurre al minimo il rischio di danni
- Il principio genera norme che richiedono che
 - Il rischio della ricerca sia ragionevole rispetto ai benefici attesi
 - Il disegno della ricerca sia adeguato
 - I ricercatori siano competenti sia sul piano tecnico che etico
- Proscrive l'inflizione deliberata di danno alle persone

Giustizia

- Dare a ciascuno il suo
- Distribuire equamente benefici e rischi
- Proteggere le persone vulnerabili
- Considerare i bisogni

Il valore sociale del farmaco e l'equità di accesso alle innovazioni

- Il rispetto della salute della popolazione
 - il problema degli ecosistemi
- Relazione tra persone e priorità
 - Giovani vs Anziani
 - Aspettativa di vita vs Qualità di vita
- Relazione tra popolazioni
 - Paesi ricchi
 - Paesi in via di sviluppo
 - Brevetti
 - Mercato mondiale

La forza di prova fornita dai vari tipi di studi clinici

Tipo di prova	Forza di prova
Case report	Solo dimostrazione che un certo evento di interesse clinico è possibile
Case series	Dimostrazione di una certa possibile relazione tra eventi clinici condizionata da importanti bias di selezione
Analisi di Database	Trattamento non determinato da disegno sperimentale ma da altri fattori come le preferenze dei medici e/o dei pazienti. I dati generalmente non sono stati raccolti per valutare l'efficacia.
Studi osservazionali	Il ricercatore sfrutta il vantaggio dell'esposizione o scelta del trattamento «naturale» e sceglie un gruppo di confronto secondo il disegno dello studio.
Trials clinici controllati	L'assegnamento del trattamento è secondo disegno. L'accertamento degli end-points è attuato attivamente e le analisi sono pianificate in anticipo.
Trials clinici replicati	Verifica indipendente delle stime di efficacia del trattamento

PROGRAMMA RESIDENZIALE

GIOVEDI'

Struttura del protocollo sperimentale

Antonietta Martelli

- Richiami sulle caratteristiche principali di un protocollo intervistico (intervento frontale)
- Predisposizione delle parti essenziali di un protocollo interventistico di non inferiorità (Esercitazione in gruppi)

Protocollo di studio

- Documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di una sperimentazione clinica.
 - Titolo, codice di identificazione e data
 - Nome, indirizzo e reperibilità dello sponsor
 - Nomi e qualifiche degli sperimentatori partecipanti
 - Riferimenti (documentati) alla letteratura e ai dati che forniscono la base dello studio
 - Dettagliata descrizione degli obiettivi e delle finalità dello studio
 - Descrizione del progetto e del metodo (in aperto, in cieco ...) possibilmente con diagrammi esplicativo
 - Descrizione del trattamento (dosaggio, durata, via di somministrazione, ...)
 - Criteri per la selezione dei pazienti
 - Se opportuno, indicazione di farmaci concomitanti e non consentiti
 - Statistica e livelli di significatività
 - Indicazione del responsabile della farmacovigilanza (segnalazione di ACE)

Consenso informato

- Espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica (dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione stessa rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare) oppure, nel caso di minori e dei soggetti incapaci, l'autorizzazione o l'accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nella sperimentazione clinica.

PROGRAMMA RESIDENZIALE

GIOVEDI'

Struttura del protocollo osservazionale

Walter Marrocco

- Opportunità e rischi degli studi osservazionali. Obiettivi e disegni compatibili con studi osservazionali. La registrazione di parametri oggettivi e soggettivi osservati. Esercitazione pratica
- Linee guida per gli studi osservazionali

Studi Osservazionali - 1

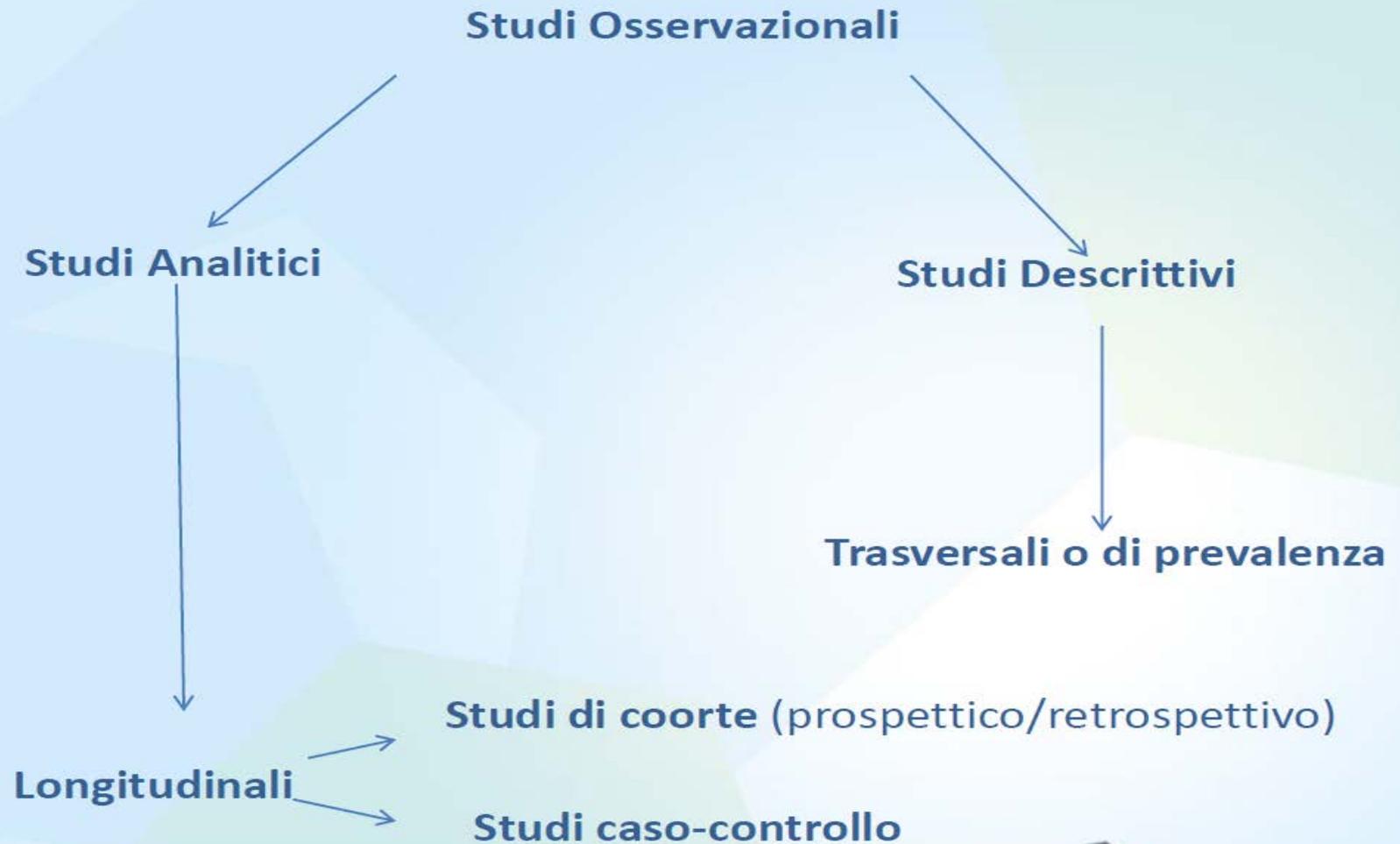
Studiano il **decorso naturale** dei fenomeni valutando i cambiamenti di una o più variabili in relazione a cambiamenti in altre variabili **senza** che vi sia l'**intervento** degli investigatori.



Inclusione dei **pazienti per normale pratica clinica**, si osservano i pazienti e si effettuano misurazioni.

La decisione di prescrivere un trattamento (farmacologico, nutrizionale, comportamento) è del tutto indipendente dalla decisione di includere il paziente nello studio.

Studi Osservazionali - 2



Per ogni domanda un disegno

QUESITO		DISEGNO DELLO STUDIO
EZIOLOGIA		COORTE CASO CONTROLLO STUDI CROSS-SECTIONAL (TRASVERSALI) REVISIONE SISTEMATICA
PROGNOSI		STUDI LONGITUDINALI DI COORTE (CON O SENZA COORTE DI CONTROLLO)
DIAGNOSI		STUDI TRASVERSALI CON CONFRONTO INDIPENDENTE E CIECO CON IL GOLD STANDARD DIAGNOSTICO REVISIONI SISTEMATICHE
TERAPIA		RCT REVISIONI SISTEMATICHE

PROGRAMMA RESIDENZIALE

GIOVEDI'

Ruoli e responsabilità degli operatori coinvolti nella Ricerca

Francesco Rossi

- Promotore, Sperimentatore, Monitor, Auditor, Paziente
- Confronto guidato (in aula) sulla metodologia della Ricerca e sugli Studi interventistici e Osservazionali

La randomizzazione

La randomizzazione introduce deliberatamente un **elemento di causalità nell'assegnazione** del trattamento ai soggetti in una sperimentazione clinica.

Durante la successiva analisi dei dati fornisce una base statistica solida per la valutazione quantitativa della evidenza relativa agli effetti del trattamento. Essa inoltre tende a costruire gruppi di trattamento nei quali la distribuzione di fattori prognostici, noti e non, sono simili.

International Conference for Harmonization (ICH)

La randomizzazione

La randomizzazione è una procedura che **genera una sequenza di assegnazione casuale**, nella quale ogni soggetto ha la stessa probabilità di essere assegnato a uno dei trattamenti in studio.

In uno schema di randomizzazione vengono definiti:

- Rapporto di locazione (di solito 1:1)
- Eventuale ricorso alla stratificazione (per sesso, età etc..) o alla randomizzazione a blocchi (ad esempio 4 pazienti)

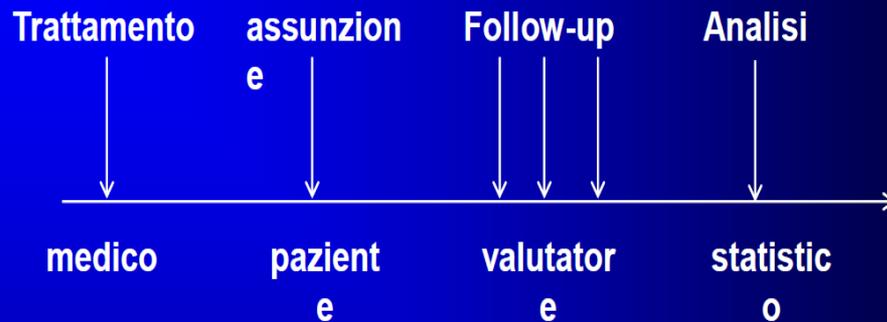
La cecità

La cecità o mascheramento è volta a limitare l'insorgenza di **distorsioni**, consapevoli o inconsapevoli, nella conduzione ed interpretazione di una sperimentazione clinica derivanti dall'influenza che la conoscenza del trattamento può avere sul reclutamento ed allocazione dei soggetti, la loro cura, e gli atteggiamenti dei soggetti nei riguardi dei trattamenti, la verifica degli esiti, la gestione delle interruzioni, l'esclusione dall'analisi e così via.



International Conference on Armonization (ICH: E9)

La cecità



Cecità= non consapevolezza dell'assegnazione al trattamento attivo o a quello di controllo.

Open label: né il paziente né lo sperimentatore sono in cieco

Singolo: solo il paziente è in cieco

Doppio: sia il paziente che lo sperimentatore sono in cieco

Tripla: paziente, sperimentatore e statistico sono in cieco

PROGRAMMA RESIDENZIALE

VENERDI'

Elementi di statistica applicati alla ricerca clinica

Stefano Bonassi

- Statistica descrittiva o inferenziale? Campione o popolazione? Le stime puntuali e intervallari. Significatività statistica e clinica
- Disegno degli studi clinici. La verifica delle ipotesi
- Esercitazione sulla “statistica applicata”

Statistica Descrittiva o Inferenziale ??

Viene presentata la differenza fra le statistiche di tipo descrittivo, mirate a presentare e sintetizzare i dati e le statistiche inferenziali, che permettono di trasferire alla popolazione i dati studiati nel campione

Campione o popolazione ??

Si presentano i concetti di popolazione e di campione statistico compresa la differenza fra parametro e stima

Le stime puntuali e intervallari

La stima è il calcolo, dai dati di un campione, di una qualche statistica che, ed è una approssimazione del corrispondente parametro della popolazione da cui il campione è stato estratto. Tale approssimazione può essere di tipo puntuale o intervallare. Vengono presentate le caratteristiche delle due misure e la loro indicazione d'uso. Viene introdotto il concetto di precisione

Significatività statistica e clinica

In questa parte della lezione si discute con esempi il valore da dare al livello di significatività statistica che normalmente accompagna le stime negli studi clinici e quali implicazioni pratiche possono essere tratte da questo dato

Disegno degli studi clinici

Vengono ricordati i principali tipi di disegno relativo agli studi clinici. In particolare se ne valutano le implicazioni statistiche ed il valore dell'evidenza prodotta

La verifica delle ipotesi

La verifica delle ipotesi è una parte critica nella conduzione degli studi clinici, i cui risultati possono guidare il clinico, il ricercatore o l'amministratore a prendere una decisione riguardo ad un parametro della popolazione esaminando un campione di quella popolazione. I principali tipi di analisi verranno presentate con esempi

Ci sono quattro componenti associate che influenzano la pianificazione e l'interpretazione di un test statistico in uno studio sperimentale

1. Numerosità'

Numero di unita statistiche (es. Pazienti) valutate nello studio

2. Entita' dell'effetto

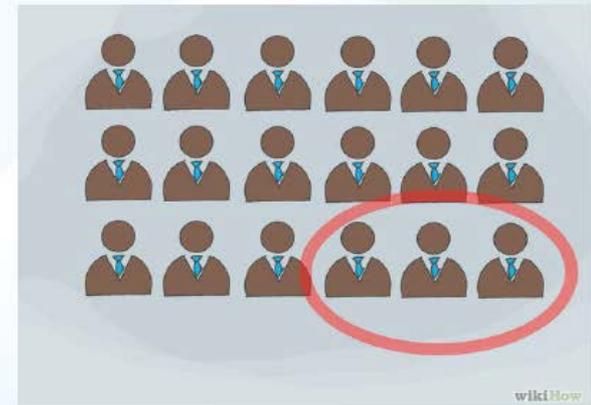
Differenza netta dovuta al trattamento

3. Errore I tipo (o livello di significativita')

Probabilita' che il risultato osservato sia dovuto al caso

4. Potenza Statistica

Probabilita' di osservare (in modo significativo) un effetto quando e' davvero presente



Stima delle dimensioni del campione

L'errore di tipo I rappresenta il rischio che l'Autorità Regulatoria (AIFA/EMA) accetti di correre quando stabilisce il livello di significatività richiesta per la registrazione di un farmaco (rischio che un farmaco inefficace venga immesso sul mercato)

L'errore di tipo II rappresenta il rischio dell'azienda farmaceutica di non riuscire a dimostrare l'efficacia di un farmaco che in realtà possiede i requisiti richiesti

PROGRAMMA RESIDENZIALE

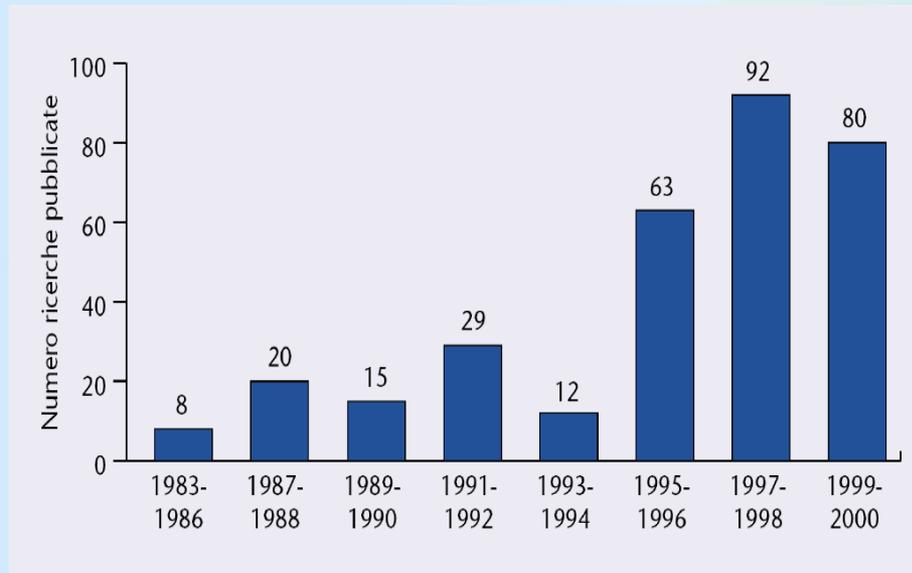
VENERDI'

La normativa della ricerca clinica sui farmaci

Andrea Pizzini

- L'evoluzione normativa sulla sperimentazione e ricerca clinica.
- Le particolarità di questa normativa clinica per la Medicina Generale sui farmaci
- Alcuni percorsi modello ed una visione di possibili scenari futuri
- Esercitazione pratica. Discussione. Conclusione

La ricerca in MG ha una lunga tradizione all'estero.
In Italia, se si prende come indicatore il numero delle pubblicazioni comparse sulle principali riviste di settore se ne riconosce una presenza organica solo a partire dagli anni '80, con un significativo incremento dal 1995 in avanti.



Lo sviluppo quantitativo delle ricerche in medicina generale pubblicate su The practitioner ed. italiana, Ricerca & Pratica, riviste SIMG, m.d. Medicinae Doctor dal 1983 al 2000.



Viewpoint

The state of primary-care research

Lancet 2004; 364: 1004-06 David Mant, Chris Del Mar, Paul Glasziou, Andre Knottnerus, Paul Wallace, Chris van Weel

Viene concluso che la Ricerca nella Primary Care non è una causa persa, ma al contrario è una cosa importante, perché:

- Una prevenzione efficace attuata nelle cure primarie evita gravi malattie.
- Nessun trattamento a lungo termine funziona se non viene somministrato in modo efficace, e nel tempo: ciò avviene nelle cure primarie.
- Tutte queste attività cliniche hanno bisogno di riflessione, validazione con la verifica dell'efficacia.

Il documento conclude che:

«La forza della Ricerca nell'ambito dell'assistenza primaria in un paese è un buon indicatore della forza e qualità delle cure primarie di quel paese»

IL MMG HA COME PECULIARITÀ:

- vede una **vasta gamma di problemi**, molti dei quali spesso non giungono all'osservazione dello specialista, e che possono dunque essere studiati solo in questo contesto;
- ha la possibilità di studiare e documentare **problemi orfani** di conoscenza rispetto al contesto reale in cui si sviluppano, come **l'anzianità, la cronicità, il disagio psichico, le aree di diseguaglianza/povertà** o altro;
- è in grado di studiare anche **le fasi precliniche** e gli **esiti di situazioni complesse** che verranno gestite nel momento acuto a livello ospedaliero
- si trova nel punto ideale di osservazione e studio dei fattori di rischio e di impatto di **strategie preventive**;
- ha la possibilità di descrivere la **storia naturale delle malattie** e di seguire **nel tempo** coorti di pazienti che presentano un determinato problema, analizzandone non solo le storie ma anche i percorsi fra i vari livelli di assistenza.



ESERCITAZIONE 1

Quali sono le caratteristiche distintive dell'Assistenza in Medicina Generale e Specialistica?

MEDICINA GENELARE	MEDICINA SPECIALISTICA
problemi	malattie
tutti i problemi non selezionati	malattie specifiche selezionate
fase preclinica, clinica, esiti	fase clinica, esiti
approccio olistico	approccio parcellizzato
rapporto anche con i "sani"	rapporto solo con i "malati"
persona nel suo ambiente di vita	malato in ambiente estraneo
rapporto di fiducia con il medico	fiducia nella "struttura"
rapporto simmetrico (negoziale)	rapporto asimmetrico
continuità assistenziale	episodio assistenziale
lavoro in genere isolato	lavoro in équipe
autonomia professionale	rapporto gerarchico
strumenti di lavoro semplici	tecnologia più sofisticata



PROGRAMMA RESIDENZIALE

VENERDI'

La Farmacovigilanza pre e post marketing con esempi pratici

Maria Consuelo Cicalese

- Definizione e scopi della farmacovigilanza
- La farmacovigilanza in corso di sperimentazione clinica
- La farmacovigilanza post-marketing. Elaborazioni un mini test

FARMACOVIGILANZA



“la scienza e le attività correlate alla scoperta, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione di effetti collaterali o di qualsiasi altro problema correlato al farmaco”.

Organizzazione Mondiale di Sanità



IMPORTANZA DELLA FARMACOVIGILANZA

Studi pre-marketing: La nascita di un farmaco

- ✓ Gli **esperimenti negli animali** hanno un **limitato valore predittivo** relativamente alla **sicurezza** dell'uso dei farmaci negli **esseri umani**.
- ✓ **Gli studi clinici sono limitati nel tempo e nel numero dei pazienti coinvolti**; i pazienti sono selezionati (adulti, farmaci concomitanti controllati, patologie concomitanti selezionate al momento dell'arruolamento); **non sono rappresentativi** dell'utilizzo **del farmaco nella "vita reale"**.
- ✓ **È possibile che le reazioni rare o ritardate rimangano ignote in questa fase .**



IMPORTANZA DELLA FARMACOVIGILANZA

- **Esperienza post-marketing: la vita adulta di un farmaco**
 - In questa fase di solito vengono avviati **studi epidemiologici/osservazionali** per meglio **valutare il profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci** con l'obiettivo di **raccogliere dati sull'utilizzo nella pratica clinica quotidiana**
 - Oltre gli studi osservazionali, in questa fase **la raccolta dei dati di farmacovigilanza** provenienti dagli operatori sanitari, ed oggi, anche dal cittadino, **contribuiranno a descrivere il reale profilo beneficio / rischio di un farmaco**



RUOLO ED OBIETTIVI DELLE AUTORITA' REGOLATORIE E DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Etico/scientifico

- **proteggere** il paziente;
- **monitorare** il rapporto rischio/beneficio dei medicinali;
- **fornire** agli operatori **l'informazione corretta** sui rischi
connessi all'utilizzo del farmaco

Legale: assicurare **adempimento alle normative**





COMITATO ETICO

Struttura indipendente costituita da medici e membri non medici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione.

Riesamina periodicamente ogni studio in corso.

DM 15.07.97



COMITATO ETICO

FUNZIONI

Il CE valuta:

- ✓ pertinenza e rilevanza della sperimentazione e del disegno dello studio
- ✓ consenso informato
- ✓ valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili
- ✓ idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori
- ✓ dossier per lo sperimentatore (*IB*), informazioni sulla sicurezza
- ✓ adeguatezza della struttura sanitaria
- ✓ copertura assicurativa (pazienti, sperimentatore, promotore)
- ✓ modalità di retribuzione e di compenso

Dlvo 211/03



DA EVENTO AVVERSO A REAZIONE AVVERSA

Evento avverso (Adverse Event, AE)

Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante ad una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un medicinale, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

Il punto fondamentale qui è la coincidenza nel tempo senza alcun sospetto di una relazione causale.

Reazione avversa inattesa (unexpected ADR)

Una reazione avversa, la cui natura o severità non è in accordo con quanto riportato sul RCP e con l'autorizzazione rilasciata per la sua commercializzazione, inattesa in base alle caratteristiche del farmaco stesso".

L'elemento essenziale in questa definizione è il fatto che l'evento è inatteso ma possibilmente correlato.



CAUSALITA'

CERTA	PROBABILE	POSSIBILE	DUBBIA	NON CLASSIFICABILE
Lasso di tempo plausibile	Lasso di tempo ragionevole	Lasso di tempo ragionevole	Lasso di tempo ragionevole	Informazioni insufficienti per analizzare il caso
Non correlata alle condizioni di base, a patologie concomitanti o farmaci concomitanti	Difficilmente correlata alle condizioni di base, a patologie concomitanti o farmaci concomitanti	Potrebbe essere correlata alle condizioni di base, a patologie concomitanti o farmaci concomitanti	Potrebbe essere correlata alle condizioni di base, a patologie concomitanti o farmaci concomitanti	
Correlata da un punto di vista farmacologico				
Dechallenge/rechallange positivo	Dechallenge positivo, rechallange non effettuato	Informazioni sul dechallenge non disponibili	Informazioni sul dechallenge non disponibili	



PROGRAMMA RESIDENZIALE

VENERDI'

Le procedure autorizzative dei farmaci

Paolo Daniele Siviero

- La procedura Centralizzate
- Le procedure decentrate e di Mutuo riconoscimento
- Procedure nazionali
- Confronto e specificità delle diverse procedure di AIC - Il problema dell'Accesso al Farmaco

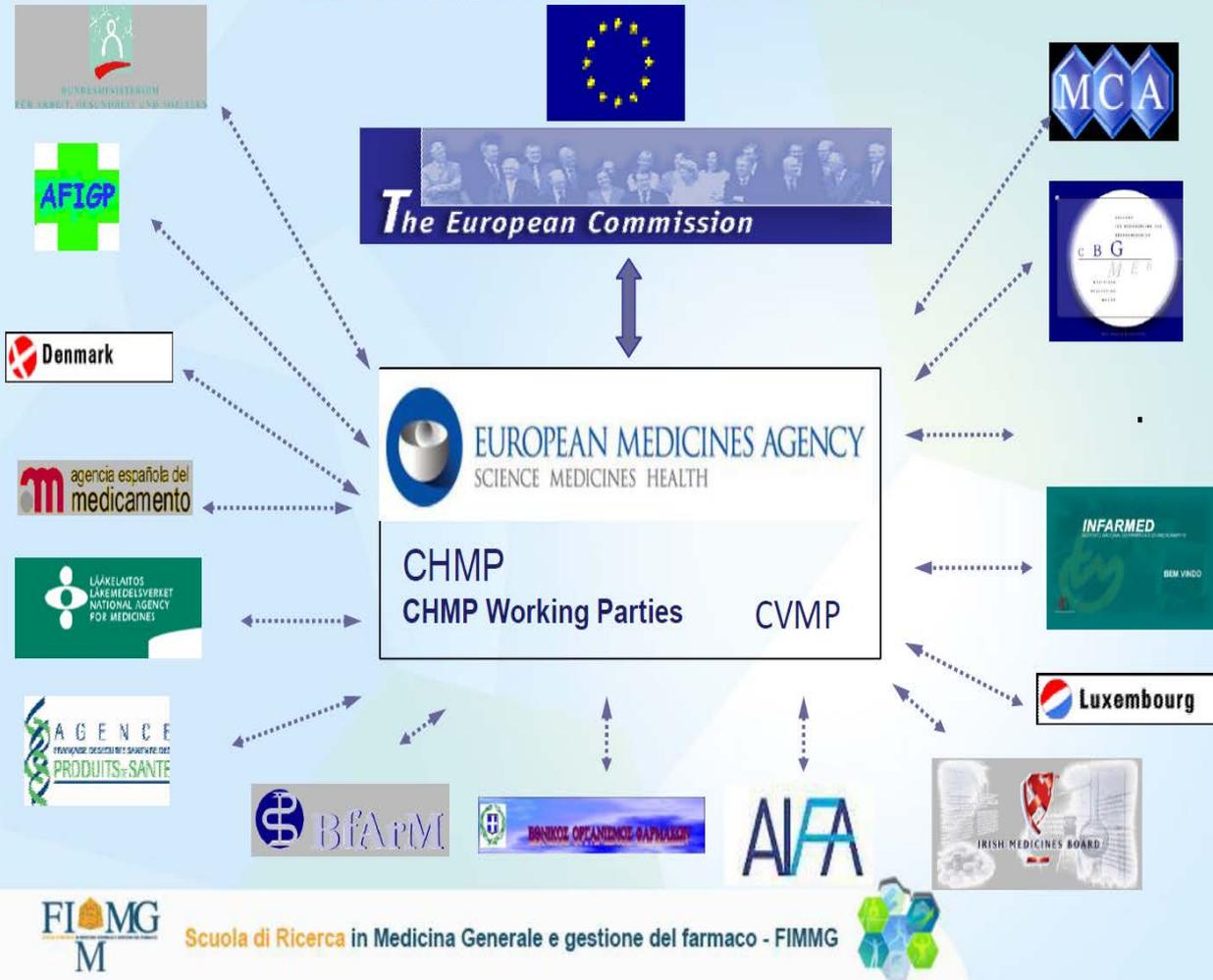
AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI EMA

Istituzione e funzioni

- L'EMA è stata istituita nel 1993 mediante il regolamento N. 2309/93/CE
- È un organo decentrato dell'Unione Europea con sede a Londra
- Il suo compito principale è di tutelare e promuovere la sanità pubblica e la salute degli animali
- L'EMA è responsabile della valutazione scientifica delle domande di autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali.



Il network di EMA



PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

Direttiva 2001/83/CE

La procedura di **mutuo riconoscimento** (MRP) si basa sul principio dell'estensione di un'AIC

Viene così definita un' AIC rilasciata da uno Stato Membro e riconosciuta da altri Stati membri

Per ottenere l'AIC, l'Applicant presenta in tali Stati una domanda basata su un dossier identico.

È applicabile per

- I medicinali già autorizzati in uno Stato membro
- Medicinali per i quali non è obbligatoria la procedura centralizzata



CONFRONTO TRA LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE

PROCEDURA	STATI MEMBRI COINVOLTI	TEMPISTICHE	ORGANISMI INTERESSATI
CENTRALIZZATA	Tutti gli stati dell'Unione Europea	210	<ul style="list-style-type: none">• EMA• Commissione Europea• Stati membri
MUTUO RICONOSCIMENTO	Almeno due stati membri	90	<ul style="list-style-type: none">• Stati membri• EMA (CMDh)
DECENTRATA	Almeno due stati membri	210	<ul style="list-style-type: none">• Stati membri• EMA (CMDh)
NAZIONALE	Solo lo stato in cui è stata presentata la domanda	210	<ul style="list-style-type: none">• Autorità nazionale



PROGRAMMA RESIDENZIALE

SABATO

Lettura critica di articoli scientifici

Lorenzo M Donini

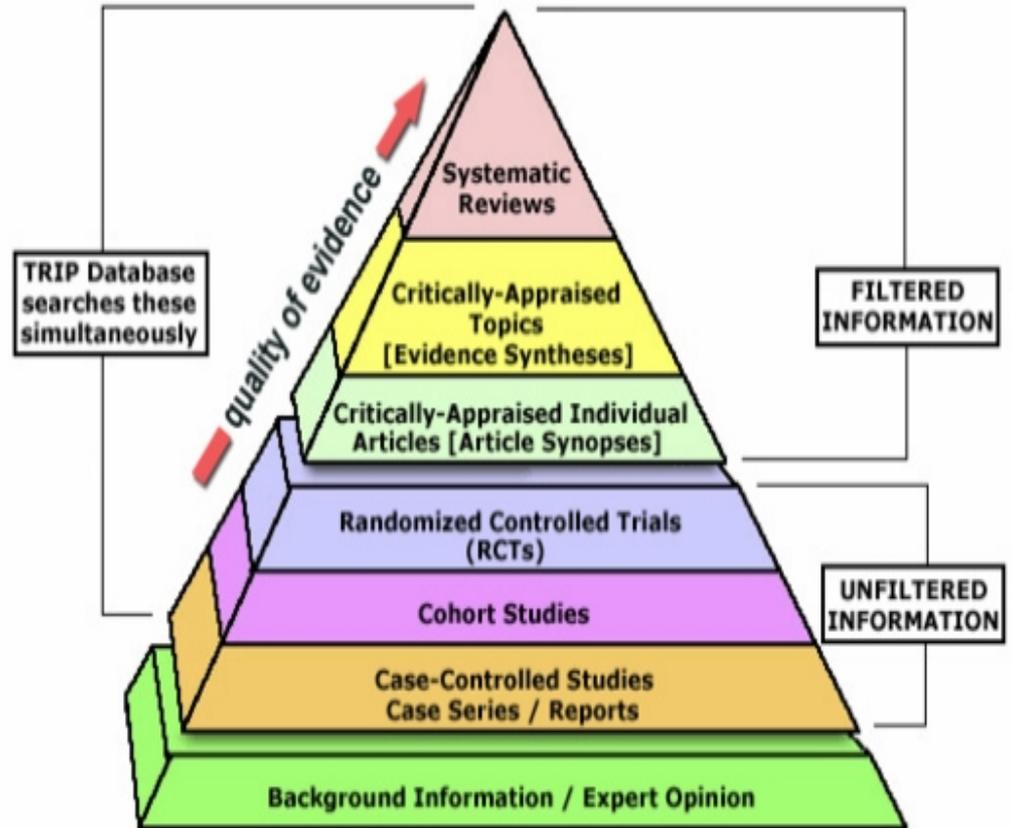
- Criteri di qualità di un articolo scientifico
- Strumenti e metodologie per la selezione della letteratura scientifica/di articoli scientifici
- Articoli da leggere (es. sindrome metabolica)
- Esercitazioni in aula

Articoli sperimentali:

presentano i risultati di uno o più esperimenti, solitamente allo scopo di corroborare o confutare le teorie esistenti

Articoli teorici: presentano nuove idee o modelli teorici, o critiche e modifiche a teorie esistenti

Articoli di rassegna (review): presentano una sintesi delle ricerche svolte su uno specifico argomento



Come cercare un articolo scientifico (o una serie di articoli)

- esplicitare il quesito secondo il paradigma PICOC (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome, Contesto);
- effettuare la selezione degli studi sulle banche dati più idonee: MEDLINE e EMBASE per la letteratura biomedica, PsycINFO sulla psicologia e psichiatria, il Cochrane Database of Systematic Review per le revisioni sistematiche di ambito sanitario, TRANSPORT Database sul tema dei trasporti, ERIC sull'educazione, El Compendex (Engineering Index) sulle soluzioni tecnico impiantistiche;
- impostare una corretta strategia di ricerca combinando i termini riferiti alla tipologia di intervento, all'outcome e alla popolazione o al setting;
- verificare la correttezza della strategia di ricerca e della banca dati attraverso il metodo "must have articles"
- documentare l'intero processo di ricerca e di individuazione degli studi.

Per valutare la letteratura

Siti web di istituzioni che sintetizzano e valutano ogni singolo studio /revisione, mediante l'attribuzione di un punteggio

Check list validate di 2 tipi:

- ➔ per valutare la qualità del disegno di studio, cioè la conduzione ottimale della ricerca presa in esame;
- ➔ per valutare la qualità del reporting, cioè la completezza della descrizione dello studio ai fini della pubblicazione.

<http://www.equator.network.org>

Health evidence

su temi di sanità pubblica

Health system evidence

su governance dei sistemi sanitari

Rx for change

su uso evidence based dei farmaci

EvidenceUpdates

Dal bmj, nell'ambito biomedico

DISEGNO DI STUDIO	CHECK LIST DI QUALITA'	CHECK LIST DI REPORTING
LINEE GUIDA	GRADE	
REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI	AMSTAR	PRISMA
RCT	JADAD SCALE	CONSORT
STUDIO CONTROLLATO NON RANDOMIZZATO		TREND
STUDIO DI COORTE	NEWCASTLE-OTTAWA SCALE	STROBE
STUDIO CASO CONTROLLO	NEWCASTLE-OTTAWA SCALE	STROBE
STUDIO LONGITUDINALE		STROBE

Per chi ha poca esperienza nel settore della documentazione scientifica

Per esperti nella metodologia della ricerca

dors

FIOMG
M

- **La validità interna (efficacy):** dipende dal tipo di disegno e dalla qualità della sua conduzione e analisi

Una scarsa validità interna può dipendere da:

- Nessun controllo
- Controlli inappropriati
- Non si è riusciti a controllare per fattori di confondimento
- Metodi differenti usati per rilevare esiti nel gruppo sperimentale e in quello di controllo
- Persi al follow-up

La validità esterna (generalizzabilità o effectiveness): dipende dalla rappresentatività del campione e del contesto in cui è stato fatto lo studio rispetto alla popolazione reale a cui verrà applicato

Una scarsa validità esterna può risultare da:

- Popolazione bersaglio limitata
- Criteri di arruolamento eccessivamente restrittivi
- Interventi troppo costosi o intensi per una applicazione nel “mondo reale”
- Interventi condotti da personale altamente specializzato o che usa strumentazione o metodi non disponibili dappertutto
- Applicabilità: forza delle raccomandazioni

PROGRAMMA RESIDENZIALE

SABATO

Strumenti Applicativi

Paolo Misericordia, Vincenzo Landro

- Introduzione
- Le esigenze di un network operativo.
- Netmedica Italia: il rationale e le logiche realizzative
- Esplorazione online delle funzioni di Netmedica Italia.
- La fase di registrazione.
- L'installazione degli estrattori e la configurazione di NetDesk per l'allineamento dati.
- L'audit, il benchmarking e i performance score

IL PORTALE DI NETMEDICA ITALIA



Home
Chi siamo
Palestra
MMG
Paziente
Notizie
Contatti
FAQ

BENVENUTO !

Il portale Netmedica Italia è il **punto di accesso** ai servizi per MMG e pazienti realizzati all'interno del progetto Cloud Netmedica.
Da questo punto di accesso è possibile fruire dei servizi dedicati agli MMG ed ai pazienti utilizzando i due differenti accessi riportati di seguito.

-  **Accesso MMG**
-  **Accesso paziente**
-  **Accesso Operatore**

ACCESSO UTENTI

Username

Password

Resta collegato

[Invia](#)

Hai dimenticato la password?
[Registrati](#)

PER ACCEDERE AI SERVIZI CLOUD NETMEDICA ITALIA DEVI:

1. Registrarti al portale cliccando sulla voce **"Registrati"** - **Indicare un indirizzo email NON pec.**
2. Attendere la mail per confermare la registrazione
3. Attendere la mail con la documentazione e le istruzioni per procedere

N.B: I tempi di attivazione delle credenziali sono di 24-48 ore dalla ricezione dei documenti contrattuali



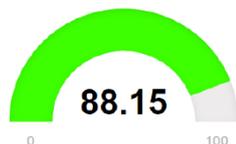


IL PRIMO LINK, AUDIT DI INGRESSO, FA ACCEDERE AD UN'AREA DA DOVE POTER VALUTARE LA QUALITÀ DELLE PROPRIE MODALITÀ DI REGISTRAZIONE DEI DATI.

VENGONO ESPLORATE DIVERSE AREE: PER OGNUNA DI ESSE VIENE CONFERITO UNO SCORE (DA 0 A 100). VENGONO MOSTRATI ANCHE I FLUSSI DEGLI ASSISTITI E LE LORO CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE



Audit di Ingresso



Top 200: Posizione 30

Desc.Indicatore	Performance	Trend
Audit di Ingresso	88.15	+ 0.94%
Anagrafica	82.37	+ 0.84%
Ambulatorio	64.53	+ 3.09%
Laboratorio	92.8	+ 2.28%
Contatti	92.61	+ 2.08%
Patologie	83.03	+ 0.78%

Indicatori

Pazienti

Patologie

CLICCANDO SU
INDICATORI SI
ACCEDE AD UN
SET DI INDICATORI
PER OGNI
SPECIFICA AREA

LA PROPRIA MISURA DI
PERFORMANCE, PER
OGNI INDICATORE, È
MESSA A CONFRONTO
CON QUELLA DEGLI
ALTRI MEDICI, CON UN
DATO MEDIA E CON
UN DATO MEDIANA,
RICEVENDO ANCHE
INFORMAZIONI UL
PROPRIO TREND
RISPETTO ALLE
VALUTAZIONI
PRECEDENTI

Audit di Ingresso

Indicatore	Rapporto	%	Trend	Media	Mediana
Distanza pazienti attivi e dichiarati	1551/1551	0,00%	0,00%	3,47%	3,00%
Distanza tra % deceduti e media istat (0,39%)	11/1562	28,87%	+0,95%	33,00%	51,00%
Over 75 non visitati ultimo anno	2/280	0,71%	+20,10%	0,20%	1,00%
Pazienti non visitati ultimi 6 anni	8/1551	0,52%	+0,20%	5,70%	4,00%
Pazienti con eta' > 110 anni	0/1551	0,00%	0,00%	0,21%	0,00%



Indicatore	Rapporto	%	Trend	Media	Mediana
Pazienti senza misurazione della pressione	617/1551	39,78%	+1,57%	68,43%	72,00%
Pazienti senza misurazione di peso ed altezza	1236/1551	79,69%	+0,27%	74,21%	79,00%
Pazienti senza misurazione sb. fumo	1151/1551	74,21%	+0,73%	78,85%	88,00%
Profil. non codificati con ICD-IX	0/1083	0,00%	0,00%	8,40%	0,00%
Pazienti in terapia senza patologia	144/1213	11,87%	+15,31%	9,45%	0,00%



Indicatore	Rapporto	%	Trend	Media	Mediana
Reg. non numeriche creatinina	0/1039	0,00%	+100,00%	9,30%	0,00%
Reg. non numeriche glicemia	0/929	0,00%	0,00%	9,40%	0,00%
Reg. non numeriche colesterolo	1/1219	0,08%	+0,51%	5,15%	0,00%
Reg. non numeriche emoglobina	0/1173	0,00%	+100,00%	1,90%	0,00%
Reg. non numeriche microalbuminuria	0/26	0,00%	0,00%	8,38%	2,00%
Esami laboratorio non esitati su prescritti	0/3836	0,00%	0,00%	56,78%	85,00%



Indicatore	Rapporto	%	Trend	Media	Mediana
Pazienti non visitati ultimo anno	137/1551	8,83%	+8,20%	10,61%	17,00%
Pazienti senza prescrizioni ultimo anno	178/1551	11,48%	+8,84%	23,94%	21,00%
Pazienti over 65 non vaccinati	153/441	34,69%	+1,88%	76,10%	88,00%





**CLICCANDO SU PAZIENTI
SI ACCEDE AL DETTAGLIO
DEI PROPRI ASSISTITI CHE
PRESENTANO LE
MAGGIORI
SEGNALAZIONI DI
INADEGUATEZZA NELLA
REGISTRAZIONE DEI DATI**

Audit di Ingresso: Dettaglio pazienti con maggiori segnalazioni (Primi 50)

Cognome	Nome	Eta'	Vis	Pre	Bmi	Fim	ICD9	Par	Cre	Gli	Col	Emo
L	GAUA	21		✓	✓	✓		✓				
F	EMY	35		✓	✓	✓		✓				
L	STEFANO	49		✓	✓	✓		✓				
L	CLAUDIA	15		✓	✓	✓		✓				
L	GIACOMO	20		✓	✓	✓		✓				
M	GIUSEPPE	82	1		✓	✓						
M	FRANCESCA	22		✓	✓	✓		✓				
M	GIORGIO	56	5		✓	✓						
M	LUCIA	18		✓	✓	✓		✓				
M	NADIA	57	5		✓	✓						
M	LUCIO	53	5		✓	✓						
M	SARA	19		✓	✓	✓		✓				
M	SERGIO	67		✓	✓	✓		✓				
M	IVANO	61		✓	✓	✓		✓				
C	ISABELLA	51		✓	✓	✓		✓				
F	SABRINA	34		✓	✓	✓		✓				
F	NICOLO'	12		✓	✓	✓		✓				
F	VINCENZA	76	1		✓	✓						
F	MICHELE	22		✓	✓	✓		✓				
F	CLAUDIA	23		✓	✓	✓		✓				
F	ALESSANDR.	27		✓	✓	✓		✓				
F	SOPHIA	24		✓	✓	✓		✓				
F	SILVIO	58	5		✓	✓						





"Aun aprendo" (1825-1828)

***Francisco de Goya
(1746-1828)***