



Integrare i sistemi per migliorare  
la qualità dell'assistenza

Bologna, 7 Aprile 2006

Confindustria Bologna, Via S. Domenico, 4

# Dalla ricerca clinica alla qualità dei servizi sanitari: gap e possibili soluzioni

Antonino Cartabellotta

# The evidence-gaps

**Ricerca necessaria**

**Ricerca prodotta**

→ *Commissioning gap*

*Da: Muir Graj JA. (modificata)  
Churchill Livingstone, 1997*

*Naylor CD*

**Gray zones of clinical practice**  
Some limits to evidence-based medicine

*Lancet 1995*

*Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, et al.*

**Drug development for neglected diseases**  
A deficient market and a public-health policy failure.

*Lancet 2002;359:2188-94*

- Of 1393 new drugs marketed between 1975 and 1999, only 16 were for neglected diseases, 2 yet these diseases accounted for over 10% of the global disease burden.
- Over two thirds of new drugs were “me too drugs” (modified versions of existing drugs), which do little or nothing to change the disease burden.
- There is a 13-fold greater chance of a drug being brought to market for central-nervous-system disorders or cancer than for a neglected disease.

*Trouiller P, et al. Lancet 2002*

| <b>Therapeutic areas</b>                   | <b>Approved NCEs 1975–99*</b> | <b>Drug sales (millions of US\$) by DALY</b> |
|--|-------------------------------|--|
| <b>Central nervous system</b>              | 211 (15.1%)                   | 193  |
| <b>Cardiovascular</b>                      | 179 (12.8%)                   | 283  |
| <b>Cytostatics (neoplasms)</b>             | 111 (8.0%)                    | 90   |
| <b>Respiratory (non-infectious)</b>        | 89 (6.4%)                     | 307  |
| <b>Anti-infectives and antiparasitics§</b> | 224 (16.1%)                   | 52   |
| HIV/AIDS¶                                  | 26 (1.9%)                     | 44   |
| Tuberculosis                               | 3 (0.2%)                      | 11   |
| Tropical diseases (total)**                | 13 (0.9%)                     | 3  |
| Malaria                                    | 4 (0.3%)                      | 5  |
| <b>Other therapeutic categories</b>        | 579 (41.6%)                   | 163  |
| <b>Total</b>                               | 1393 (100%)                   | 148  |

*Trouiller P, et al. Lancet 2002*

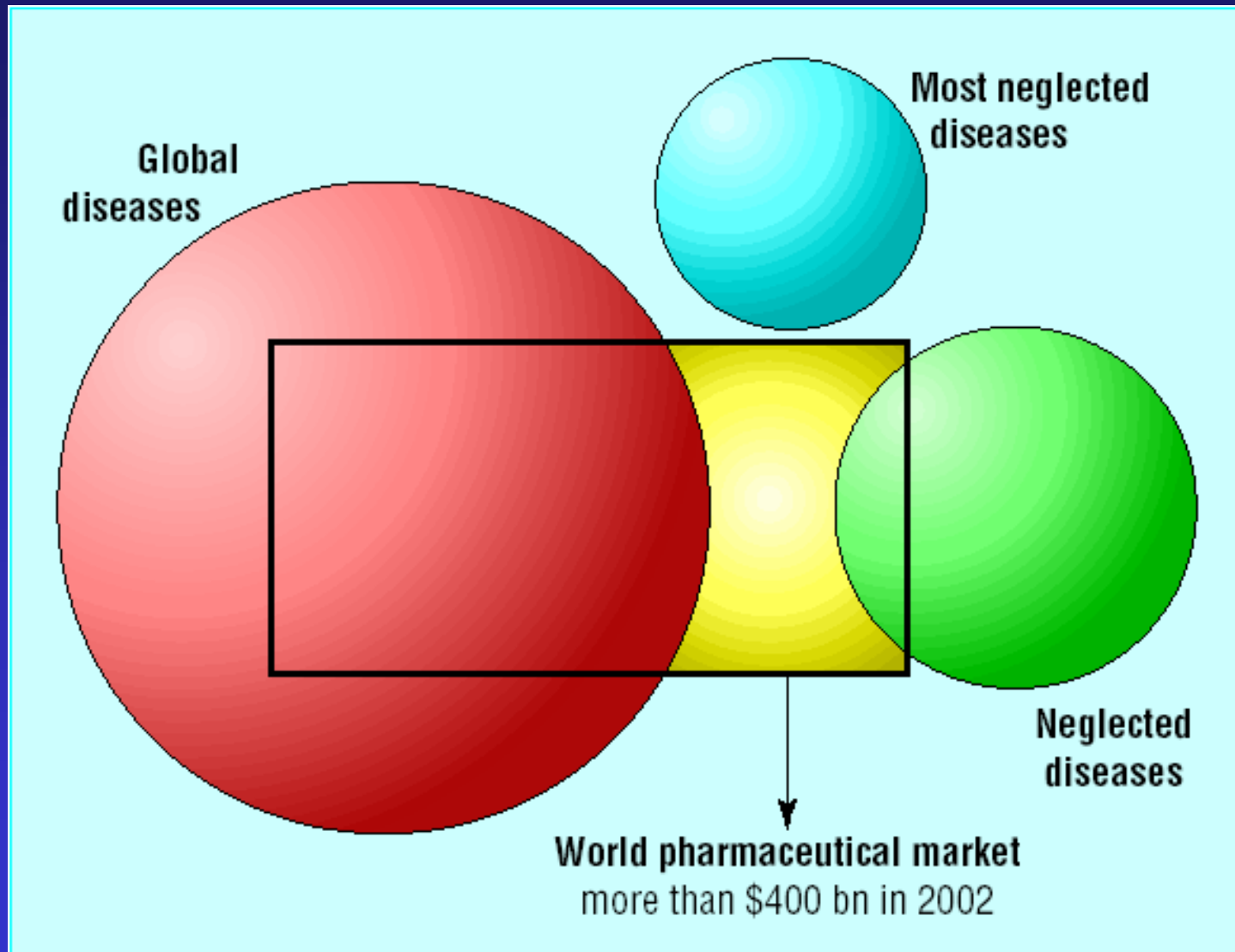
*Yamey G*

# **The world's most neglected diseases**

**Ignored by the pharmaceutical industry  
and by public-private partnerships**

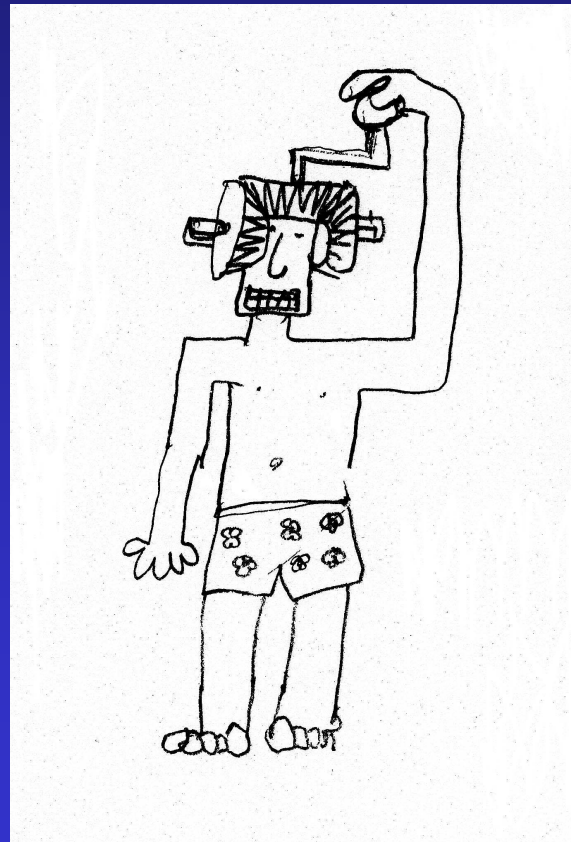
*BMJ 2002;325:176-177*

# Three type of diseases



# Commissioning Bias

**QUALI STRUMENTI?**



*Remuzzi R, Schieppati A, Boissel GP, Garattini S, Horton R*

# **Independent clinical research in Europe**

*Lancet 2004;364:1723-26*

- A new era of clinical research should start as soon as possible, giving independent research its essential role.
- A new **European funding agency**, with no commercial interests, should be established for independent clinical research, to balance the present situation, restoring the principle that clinical investigation and research is primarily at the service of public health, and not to help industry gain market share.

*Remuzzi R, et al. Lancet 2004*

## **PANORAMI E PERCORSI**

# La **ricerca indipendente** sui **farmaci** finanziata dall'**AIFA**

**Ricerca necessaria**

**Ricerca prodotta**

**Ricerca pubblicata**

→ *Commissioning gap*

→ *Publication gap*

*Da: Muir Graj JA. (modificata)  
Churchill Livingstone, 1997*

*Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR.*

# **Publication bias in clinical research**

*Lancet 1991;337:867-72*

# Bias di pubblicazione

---

- I trials con risultati negativi hanno minori probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati positivi.
- Il publication bias determina una distorsione in senso “ottimistico” dei risultati dei trials che si manifesta nelle meta-analisi con stime esagerate dell’effetto terapeutico, o, meno frequentemente, con risultati falsamente positivi.

# Bias di pubblicazione

---

## Dimensioni del fenomeno

- Possibile sino al 50% delle meta-analisi pubblicate
- Molto probabile nel 20% dei casi
- In grado di determinare una modifica dei risultati in meno del 10% dei casi

*Sutton AJ, et al. BMJ 2000*

*Chalmers I*

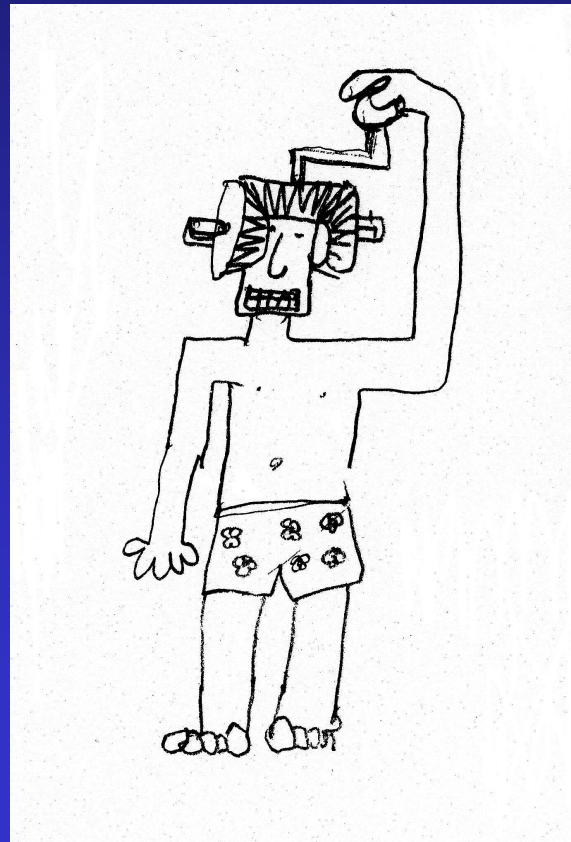
**Underreporting research  
is scientific misconduct**

*JAMA 1990;263:1405-1408*

# Bias di pubblicazione

---

## QUALI STRUMENTI?



*Horton R*

# **Medical editors trial amnesty**

*Lancet 1997;350:756*

*Roberts I*

# **An amnesty for unpublished trials**

One year on, many trials are unregistered  
and the amnesty remains open

*BMJ 1998;317:763-4*

*Horton R, Smith R*

**Time to register randomised trials**  
**The case for registering all clinical**  
**trials is now unanswerable**

*BMJ 1999;319:865-6*

*Lancet 1999;354:1138-9*

# **Clinical Trial Registration**

A statement from the International  
Committee of Medical Journal Editors

*September 9, 2004*

In this editorial, published simultaneously in all member journals, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) proposes comprehensive trials registration as a solution to the problem of selective awareness and announces that all eleven ICMJE member journals will adopt a trials-registration policy to promote this goal.

## Signed by Editors of:

- *JAMA*
- *New England Journal of Medicine*
- *New Zealand Medical Journal*
- *Norwegian Medical Journal*
- *CMAJ*
- *The Lancet*
- *MEDLINE*
- *Annals of Internal Medicine*
- *Croatian Medical Journal*
- *Dutch Journal of Medicine*
- *Journal of the Danish Medical Association*
- *Medical Journal of Australia*

**ICMJE****International Committee of Medical Journal Editors****May 2005 Update****Uniform Requirements  
for Manuscripts**

- Redundant Publication
- Secondary Publication
- Privacy
- Reporting Guidelines
- Manuscripts
- Authorship
- Reference Styles

**Separate Statements**

- Peer Review
- Editorial Freedom
- Conflict of Interest
- Industry Support
- Corrections, Retractions
- Confidentiality
- Journals and Media
- Internet
- Advertising
- Supplements
- Correspondence Columns
- Competing Manuscripts

**About the ICMJE****Frequently Asked  
Questions****URM Journals List**

## Is This Clinical Trial Fully Registered?: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors

Catherine De Angelis, MD, MPH; Jeffrey M. Drazen, MD; Frank A. Frizelle, MBChB, MMedSc, FRACS; Charlotte Haug, MD, PhD, MSc; John Hoey, MD; Richard Horton, FRCP; Sheldon Kotzin, MLS; Christine Laine, MD, MPH; Ana Marusic, MD, PhD; A. John P.M. Overbeke, MD, PhD; Torben V. Schroeder, MD, DMSc; Harold C. Sox, MD; and Martin B. Van Der Weyden, MD

In September 2004, the members of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) published a joint editorial aimed at promoting registration of all clinical trials (1). We stated that we will consider a trial for publication only if it has been registered before the enrollment of the first patient. This policy applies to trials that start recruiting on or after July 1, 2005. Because many ongoing trials were not registered at inception, we will consider for publication ongoing trials that are registered before September 13, 2005. Our goal then and now is to foster a comprehensive, publicly available database of clinical trials. A complete registry of trials would be a fitting way to thank the thousands of participants who have placed themselves at risk by volunteering for clinical trials. They deserve to know that the

Current Controlled Trials  
• Trial registration  
• Unique identification scheme  
• International databases  
adsumo  
HELP WANTED

Introduction  
UK France Germany  
Spain Italy

## Il metaRegistro delle Sperimentazioni Cliniche Controllate ed il Numero Standard Internazionale dei Trial Controllati e Randomizzati

### Introduzione

"La registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche non può più essere messa in discussione" (*BMJ e The Lancet*, ottobre 1999).

### A cosa può servire il metaRegistro?

- Assistere nella pianificazione di nuovi trial
- Evitare l'inutile duplicazione della ricerca
- Favorire la collaborazione tra ricercatori
- Ottimizzare la distribuzione dei fondi per la ricerca
- Facilitare ai pazienti l'accesso all'informazione e favorire il loro reclutamento per la partecipazione alle sperimentazioni cliniche
- Migliorare le opportunità per la ricerca metodologica
- Ridurre le discrepanze tra i protocolli originali dei trial ed i risultati pubblicati successivamente
- Ridimensionare il bias di pubblicazione

### A chi può essere utile il metaRegistro?

Il sito Current Controlled Trials (<http://controlled-trials.com>) viene realizzato nell'ottobre del 1998 in risposta alla crescente domanda di maggiore trasparenza sulle sperimentazioni cliniche. Il metaRegistro of Controlled Trials (mRCT) aiuta a promuovere la disponibilità e lo scambio d'informazioni sui trial condotti in tutte le aree assistenziali affinché:

- Pazienti e medici possano disporre di un'informazione dettagliata ed accurata sui trattamenti, così da informare meglio le proprie decisioni

### General News

- 04 Oct 2004: UK Department of Health website recommends use of ISRCTN for all UK trials
- 26 July 2004: The Cochrane Collaboration supports prospective registration of clinical trials
- 20 July 2004: Canadian Institutes of Health Research joins in the international registration of trials
- More general news

### CCT News

- 30 Sept 2004: 2004 Update of NHS Trusts Clinical Trials Register now available online
- 09 Sept 2004: CCT's

Find trials  
active registers >  
archived registers >  
all registers >  
tips on searching >

Registration  
submit trials >

Information  
about mRCT >  
mRCT FAQs >  
data items >

**Ricerca necessaria**

→ *Commissioning gap*

**Ricerca prodotta**

→ *Publication gap*

**Ricerca pubblicata**

→ *Retrievability gap*

**Ricerca ritrovabile**

*Da: Muir Graj JA. (modificata)  
Churchill Livingstone, 1997*

# Caratteristiche dell'informazione biomedica

## 1. Crescita esponenziale

- Circa 2.000.000 di articoli pubblicati ogni anno in oltre 20.000 riviste
- Sino a 400.000 citazioni aggiunte annualmente nel MEDLINE
- Tempo di raddoppiamento del volume della letteratura: circa 19 anni

## 2. Obsolescenza

- Progresso scientifico e tecnologico
- Ritardo nella disseminazione ed utilizzazione delle conoscenze

## 3. Frammentazione

- Articoli che trattano lo stesso argomento, pubblicati in riviste ed annate diverse

## 4. Basso rapporto segnale/rumore

- La maggior parte della produzione scientifica è irrilevante per la pratica clinica

# Retrievability gap

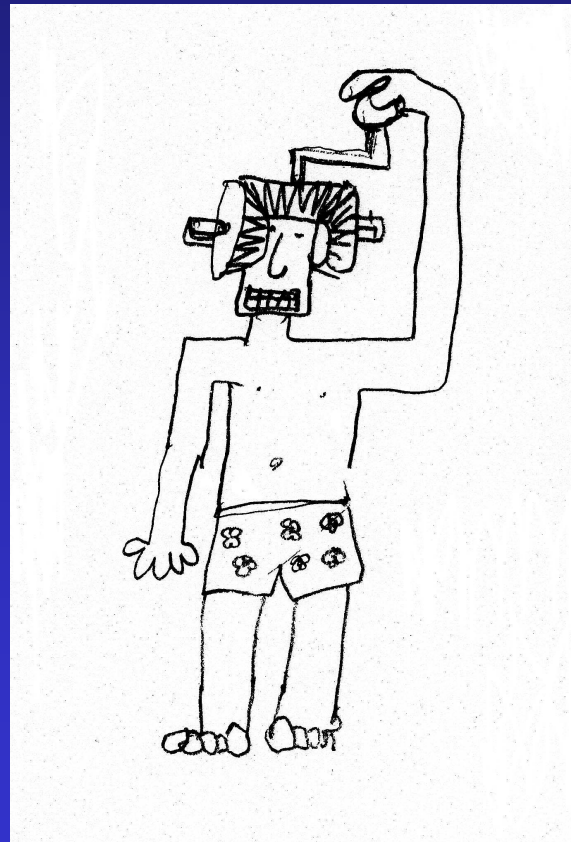
---

- MEDLINE ed EMBASE, le principali banche dati (BD) indicizzano circa 6.000 delle 20.000 riviste esistenti.
- Esistono numerose altre BD, ognuna con differenti criteri di indicizzazione, riviste indicizzate, interfacce di ricerca, costi ed accessibilità.
- Tutte le BD hanno un'architettura obsoleta.
- L'indicizzazione umana (assegnazione di "parole chiave") è poco riproducibile.

# Retrievability gap

---

## QUALI STRUMENTI?



# Retrievability gap

---

- Migliorare l'indicizzazione delle banche dati
- Utilizzare strategie di ricerca validate (*Clinical queries*, *PubMed*)
- Utilizzare fonti di letteratura secondaria (Clinical Evidence, *Cochrane* reviews, linee guida) che applicano esplicite strategie di revisione sistematica della letteratura

**Ricerca necessaria**

→ *Commissioning gap*

**Ricerca prodotta**

→ *Publication gap*

**Ricerca pubblicata**

→ *Retrievability gap*

**Ricerca ritrovabile**

→ *Relevance gap*

**Ricerca rilevante**

*Da: Muir Graj JA. (modificata)  
Churchill Livingstone, 1997*

**Ricerca necessaria**

→ *Commissioning gap*

**Ricerca prodotta**

→ *Publication gap*

**Ricerca pubblicata**

→ *Retrievability gap*

**Ricerca ritrovabile**

→ *Relevance gap*

**Ricerca rilevante**

→ *Validity gap*

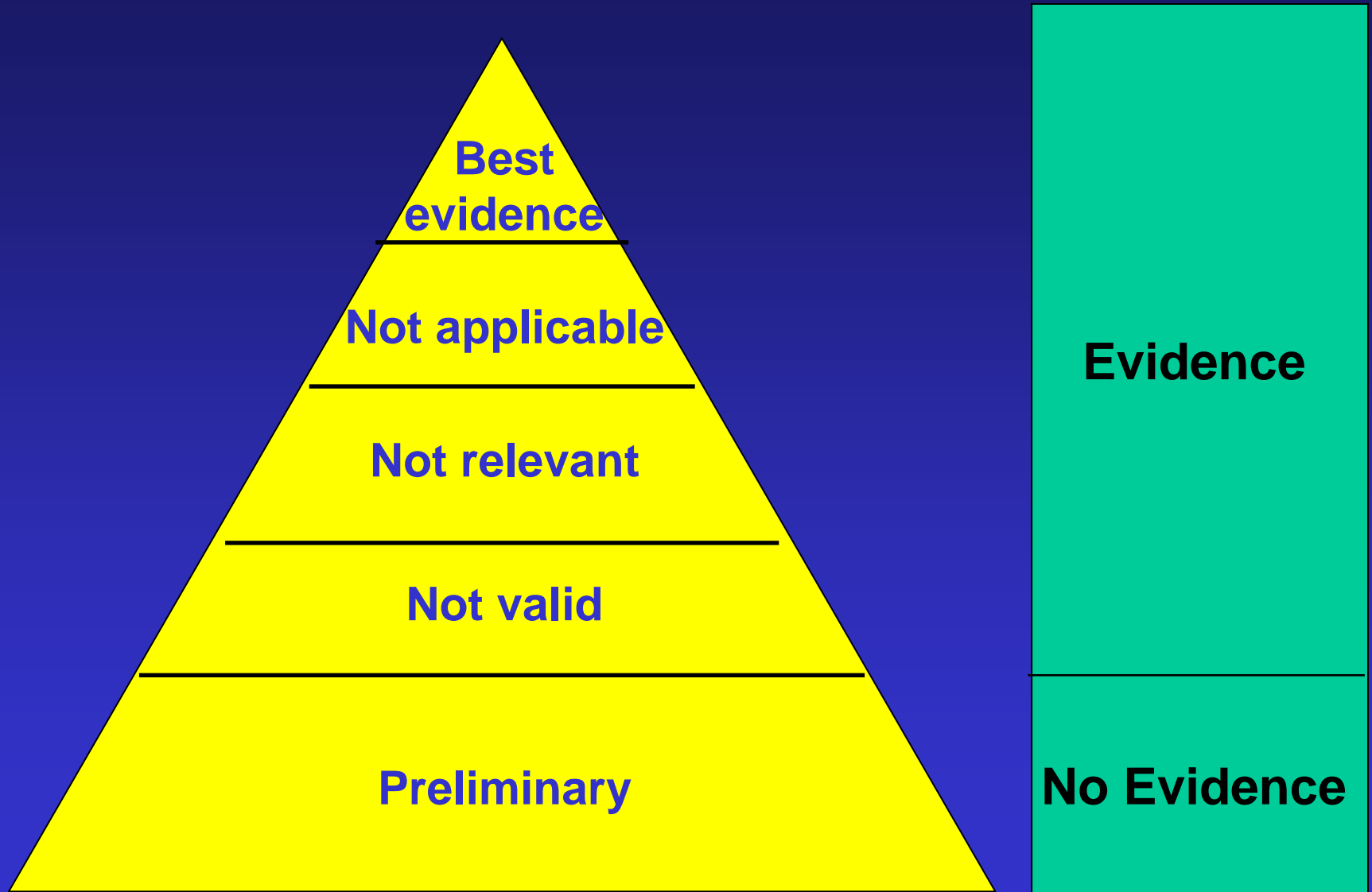
**Ricerca valida**

# Health Research

---



# Clinical Research



*Haynes RB*

# **Where's the meat in clinical journals?**

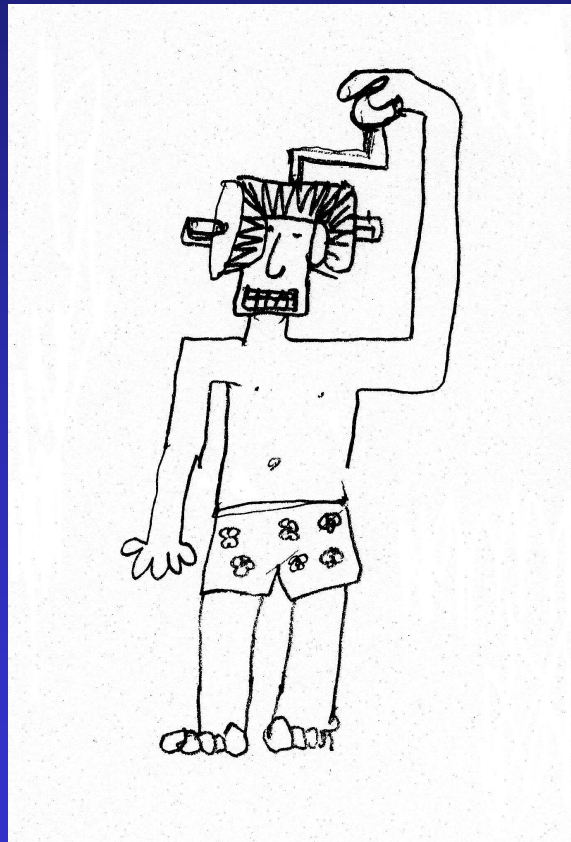
*ACP J Club 1993;119(3):A-22-3*

| <b>Journal</b>         | <b>Number of<br/>Articles<br/>With Abstracts</b> | <b>Number (%) of<br/>Articles Meeting<br/>ACP Journal Club<br/>Criteria</b> |
|------------------------|--|---|
| <b>N Engl J Med</b>    | 254  | 43 (16.9)   |
| <b>JAMA</b>            | 303  | 37 (12.2)   |
| <b>Ann Intern Med</b>  | 246  | 33 (13.4)   |
| <b>Lancet</b>          | 410  | 30 (7.3)  |
| <b>Arch Intern Med</b> | 262  | 27 (10.3)   |
| <b>BMJ</b>             | 283  | 24 (8.5)  |
| <b>J Intern Med</b>    | 157  | 17 (10.8)   |
| <b>Diabetes Care</b>   | 232  | 17 (7.3)  |
| <b>Circulation</b>     | 541  | 15 (2.8)  |

*Haynes RB. ACP J Club 1992*

# Relevance and validity gap

## QUALI STRUMENTI?



# Relevance and validity gap

---

## EVIDENCE-PRACTITIONER

- Strategie di ricerca validate (*Clinical queries, PubMed*)
- Critical appraisal (EBM)

## EVIDENCE-USERS

- Utilizzare nell'aggiornamento professionale, rispetto alla ricerca primaria, fonti "*predigested*":
  - pubblicazioni secondarie (ACP J Club, Evidence-based Medicine, altre)
  - revisioni sistematiche
  - altre fonti

**Ricerca necessaria**

→ *Commissioning gap*

**Ricerca prodotta**

→ *Publication gap*

**Ricerca pubblicata**

→ *Retrievability gap*

**Ricerca ritrovabile**

→ *Relevance gap*

**Ricerca rilevante**

→ *Validity gap*

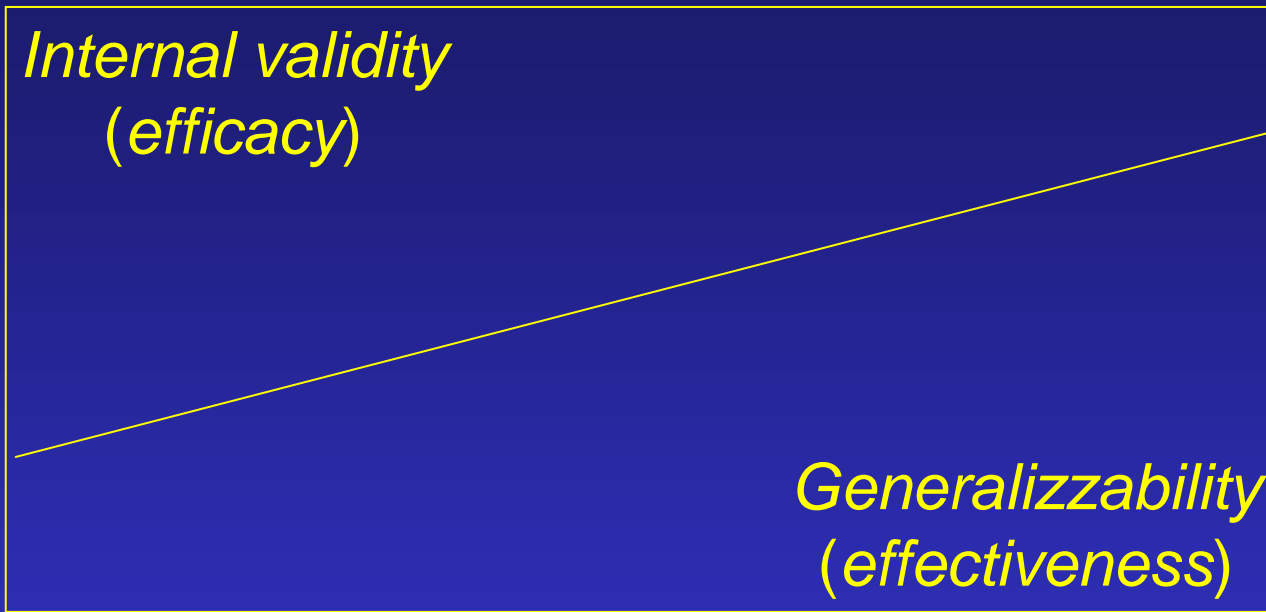
**Ricerca valida**

→ *Applicability gap*

**Ricerca applicabile**

Da: Muir Graj JA. (modificata)  
Churchill Livingstone, 1997

*Explanatory  
RCTs*



*Pragmatic  
RCTs*

*Ideal  
condition*

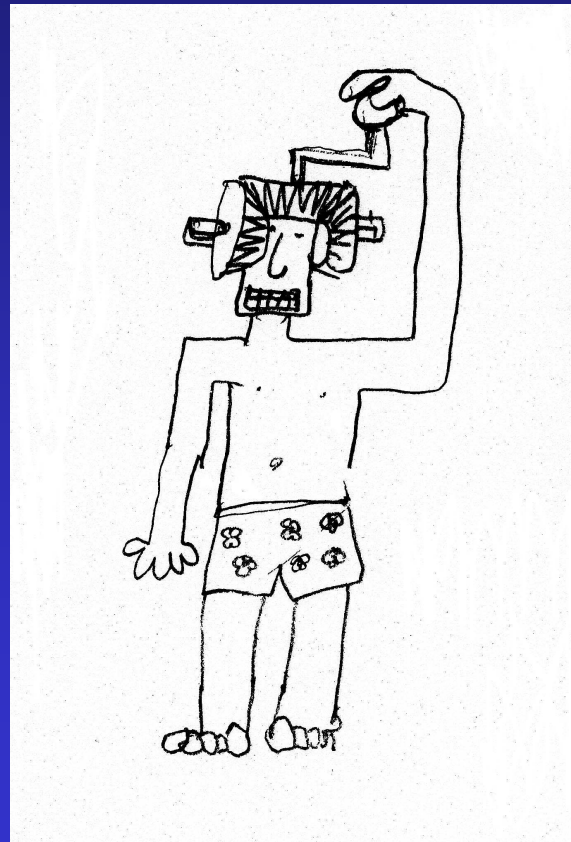
*Routine  
clinical practice*

*Cartabellotta A. Occhio Clinico 2001 (modificata)*

# Applicability gap

---

## QUALI STRUMENTI?



# Applicability gap

---

- Promuovere i trials pragmatici
- Sviluppare l'arte di applicare i risultati della ricerca al paziente individuale

**Ricerca necessaria**

→ *Commissioning gap*

**Ricerca prodotta**

→ *Publication gap*

**Ricerca pubblicata**

→ *Retrievability gap*

**Ricerca ritrovabile**

→ *Relevance gap*

**Ricerca rilevante**

→ *Validity gap*

**Ricerca valida**

→ *Applicability gap*

**Ricerca applicabile**

→ *Good intention gap*

**Ricerca utilizzata**

*Da: Muir Graj JA. (modificata)  
Churchill Livingstone, 1997*

# Good intention gap

---

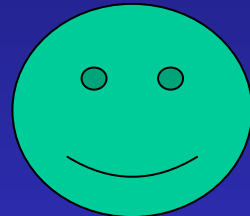
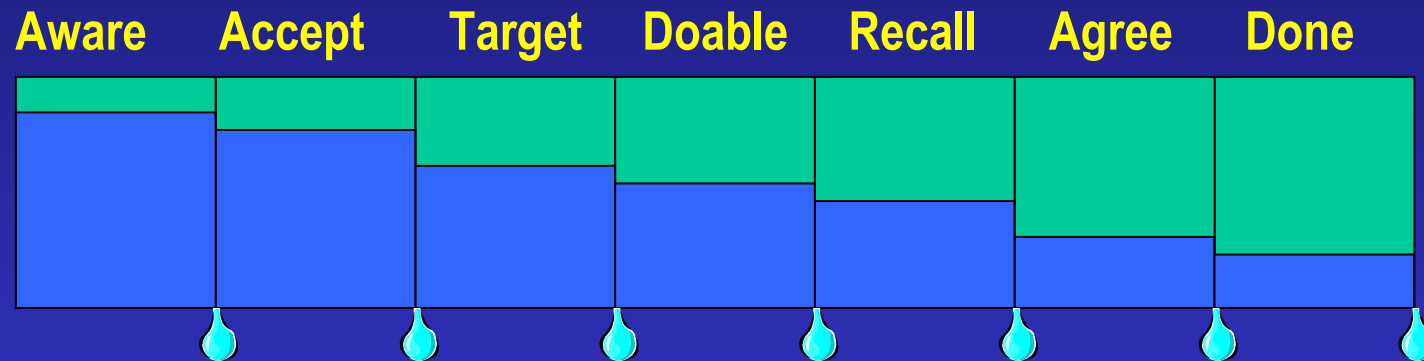
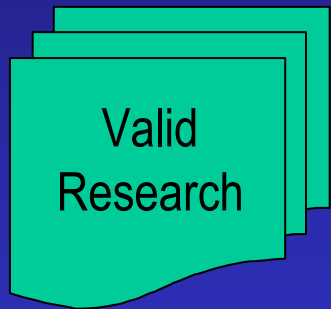
- È l'inadeguatezza delle “*good intentions*” dell'operatore sanitario che:
  - Non avverte il bisogno d'informazione
  - Non è disponibile ad integrare i risultati della ricerca nelle proprie decisioni
- Attenzione! La pratica clinica consolidata è difficilmente modificabile perchè regolata dalle esperienze formative universitarie e dei primi anni post-laurea...

*Glasziou P, Haynes B*

**The paths from research  
to improved health outcomes**

*ACP Journal Club, March/April 2005*

# The “Leaks” from research & practice



If 80% achieved at each stage then  
 $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \times 0.8 \times 0.8 \times 0.8 \times 0.8 = 0.21$

# The “Leaks” from research & practice

---

- **Aware** Conoscere
- **Accept** Accettare e condividere
- **Target** Identificare il target (applicabilità al pz individuale)
- **Doable** Fattibile (approfondire conoscenze e competenze)
- **Recall** Agire
- **Agree** Convincere il paziente
- **Done** Mantenere la compliance

Myth, opinion,  
poor research

2. Bedside EBM

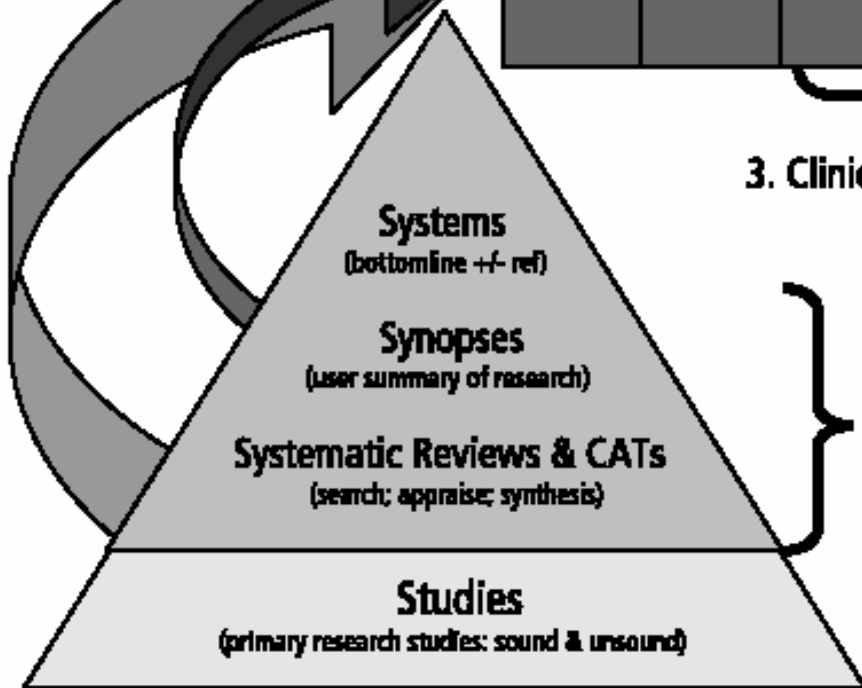
4. Decision Aids, Patient  
Education, Compliance Aids

Aware Accepted Applicable Able Acted on Agreed to Adhered to



3. Clinical Quality Improvement

1. Research Synthesis,  
Guidelines, Evidence  
Journals, ...



Myth, opinion,  
poor research

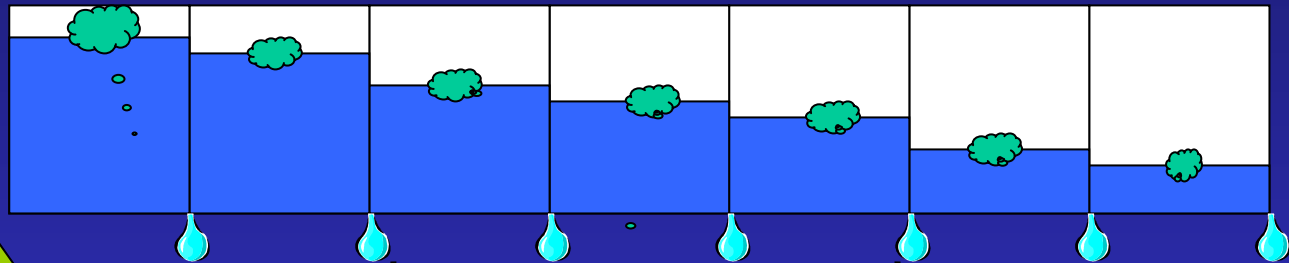
### Evidence-Based Medicine

- Questioning
- Skills in EBM
- Evidence Resources
- Time (substitution)

### Patient Choice

- Decision Aids
- Education
- Compliance aids

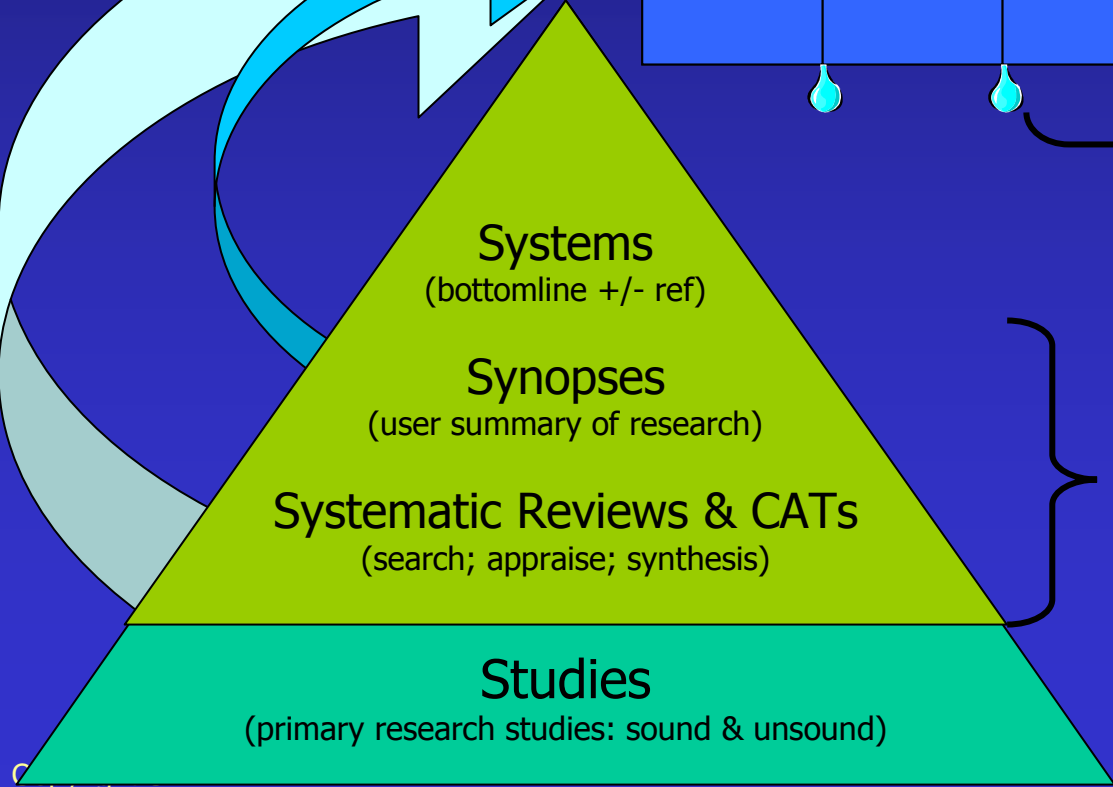
Aware Accepted Applicable Able Acted on Agreed Adhered to



### Quality Improvement

- Skills
- Systems

Research Synthesis,  
Guidelines, EBJs, ...



*Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al.*

**Why don't physicians follow  
clinical practice guidelines?  
A framework for improvement**

*JAMA 1999;282:1458-65*

# Perché i clinici non seguono le linee guida?

## 1. Internal Barriers

- Lack of Awareness
- Lack of Familiarity



**Conoscenze**

- Lack of Agreement
- Lack of Self-efficacy
- Lack of Outcome Expectancy
- Inertia of Previous Practice



**Attitudini**

## 2. External Barriers

- Guideline-Related Barriers
- Patient-Related Barriers
- Environmental-Related Barriers



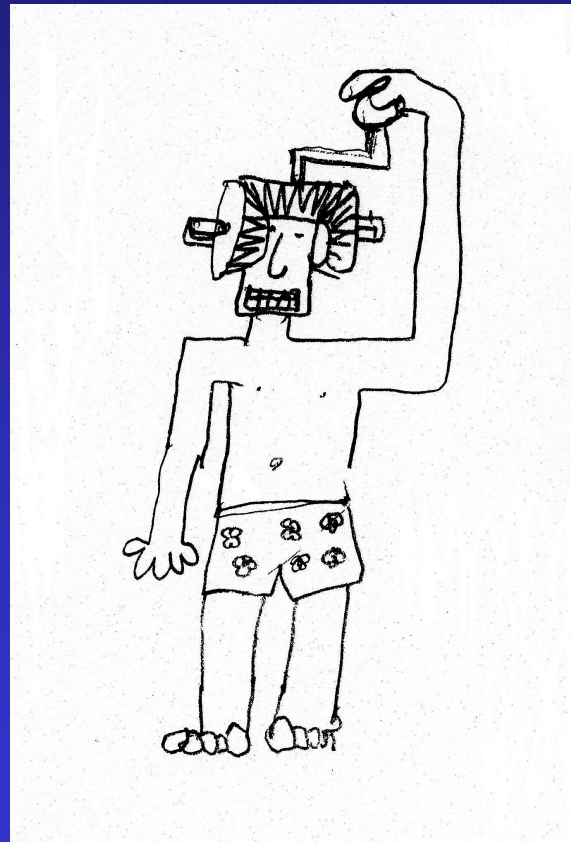
**Comportamenti**

*Cabana MD, et al. JAMA 1999*

# Good Intention Gap

---

## QUALI STRUMENTI?



# Good intention gap

---

- Introdurre la Evidence-based Practice nei programmi di formazione universitaria e specialistica e di formazione permanente
- Utilizzare adeguate strategie di implementazione per favorire il cambiamento della pratica professionale
- Migliorare l'informazione dei cittadini sull'efficacia degli interventi sanitari
- Consolidare il “governo clinico” quale strategia delle organizzazioni sanitarie per migliorare il trasferimento delle ricerca alla pratica dei servizi sanitari

- Even when most health professionals are aware of evidence, there may be little effect on quality of care without further attention to the other stages.
- Hence, evidence-based medicine should not just be concerned with clinical content but also with the processes of changing care and systems of care.

