



Sperimentazione sponsorizzata in ambiente accademico



IRCCS San Raffaele
Pisana

Evidence Based Medicine

(Medicina basata sulle prove di efficacia)

- Approccio metodologico al problema clinico che consiste
 - *nell'utilizzare nella pratica clinica i risultati di studi epidemiologici osservazionali e sperimentali*
 - *al fine di standardizzare l'utilizzo di test diagnostici e terapie validate*
- che assicurino il miglior rapporto costo-efficacia

Livelli di “evidence” e forza delle raccomandazioni

(Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J, Developing Guidelines, BMJ, 318: 593-596, 1999)

Livelli di prova (evidence)

- **Ia** Prove basate su studi di meta-analisi o **trials clinici controllati randomizzati (RCT)**
- **Ib** Prove basate su almeno 1 trial clinico randomizzato
- **IIa** Prove basate su almeno 1 studio controllato ma non randomizzato
- **IIb** Prove basate su almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale
- **III** Prove basate su studi descrittivi non sperimentali, quali studi comparativi, studi di correlazione, studi caso-controllo
- **IV** Prove basate su Reports di Comitati di Esperti, o Esperienza clinica di autorità rispettate, o entrambi

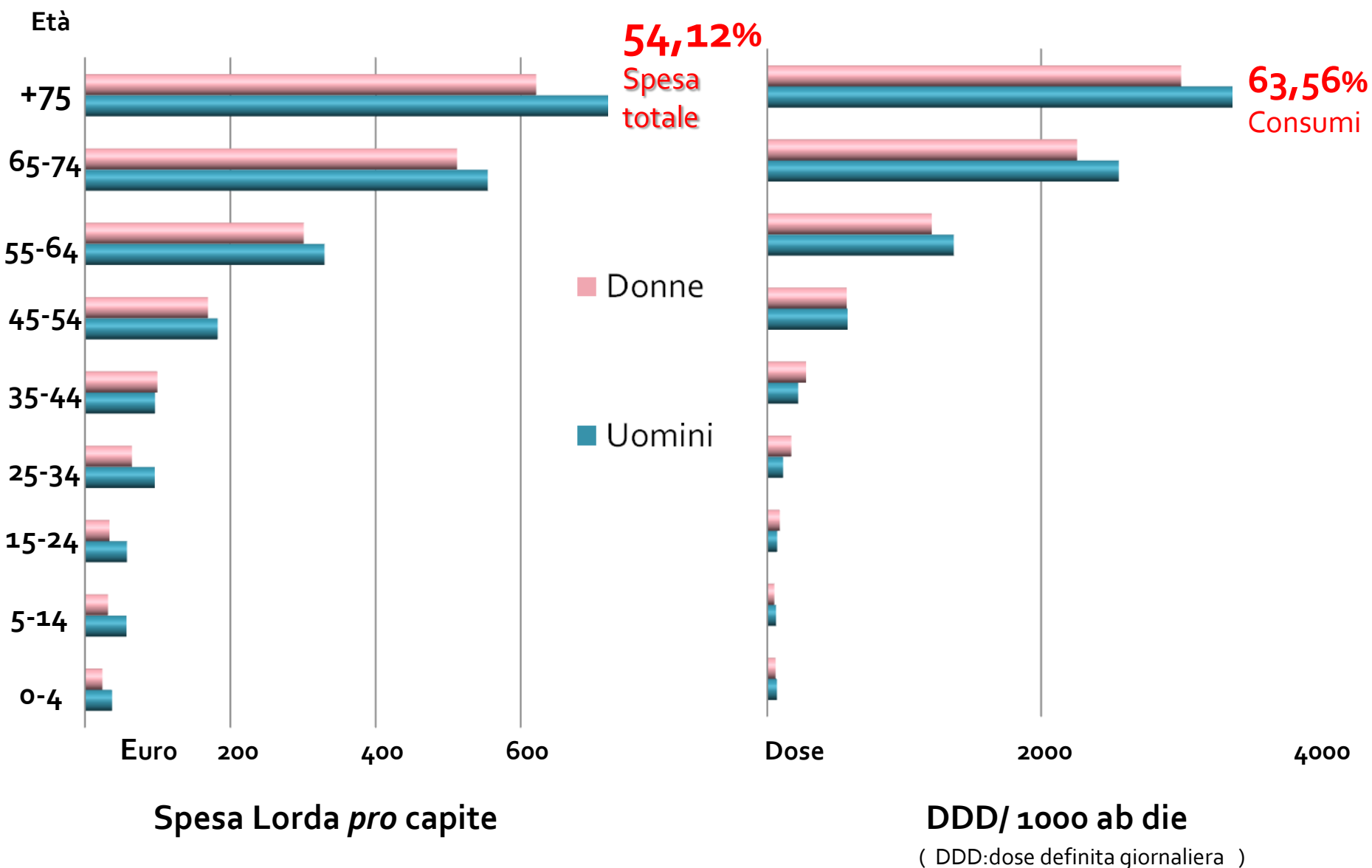
Evidence Based Medicine: Criticità

- L'EBM si basa su studi clinici controllati e pubblicati
- Farmaci fondamentali non hanno alta evidenza (L-Dopa, Apomorfina, Aspirina, Morfina ecc)
- L'EBM ha delle falle proprio perchè si basa su studi clinici controllati

La Popolazione Anziana

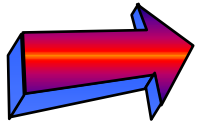


Distribuzione per età della spesa e dei consumi territoriali 2012



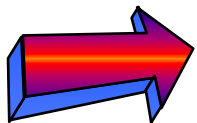
Fonte: L'uso dei farmaci in Italia, 2012

Problemi legati alla terapia farmacologica nell'anziano

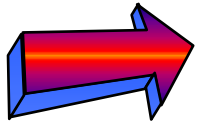


Gli anziani hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi **doppio** rispetto ai soggetti più giovani

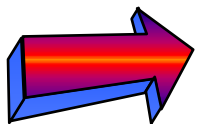
(Br J Clin Pharmacol, 2002)



Negli anziani le reazioni avverse ai farmaci tendono ad essere **più severe** (Drugs Aging, 1999)



1/3 dei ricoveri ospedalieri nei pazienti anziani è legato a reazioni avverse da farmaci, che sono state stimate essere la **quinta causa di morte** tra i pazienti ricoverati (J Am Geriatr Soc, 2001-J Am Geriatr Soc, 2002)



E' stato stimato che nel 1994 nei, soli USA, siano **decedute oltre 100.000 persone** a causa di reazioni avverse causate da farmaci (JAMA, 1998)

Polipharmacy e Medicina della Complessità

- In uno studio condotto presso il S Raffaele Roma su un campione di 100 pazienti ambulatoriali, il 90.5 % aveva almeno una patologia concomitante cronica di grado moderato severo.
- In media ogni paziente aveva 2.6 ± 0.50 patologie concomitanti di grado moderato severo.
- Ogni paziente del campione studiato, assumeva 2.06 ± 0.89 farmaci per la cura della malattia di Parkinson e 2.5 ± 2.17 farmaci per la cura delle malattie croniche concomitanti.
- Nel 43% del campione, andava aggiunto un farmaco antidepressivo e nel 6 % un farmaco antipsicotico



FEATURE

PHARMACEUTICALS

Polypharmacy: a necessary evil

The rise of patients taking four or more drugs is an aspect of modern medicine that requires some urgent attention, finds a new report. **Jacqui Wise** examines its recommendations

Jacqui Wise *freelance journalist*

London, UK

Gli studi accademici

- Popolazione anziana
- Integratori
- Generici
- Terapia riabilitativa ed interventi non farmacologici
- Polipharmacy
- Diverso utilizzo di farmaci

Integratori : risorsa o rischio?

Reazioni avverse 2002-2012

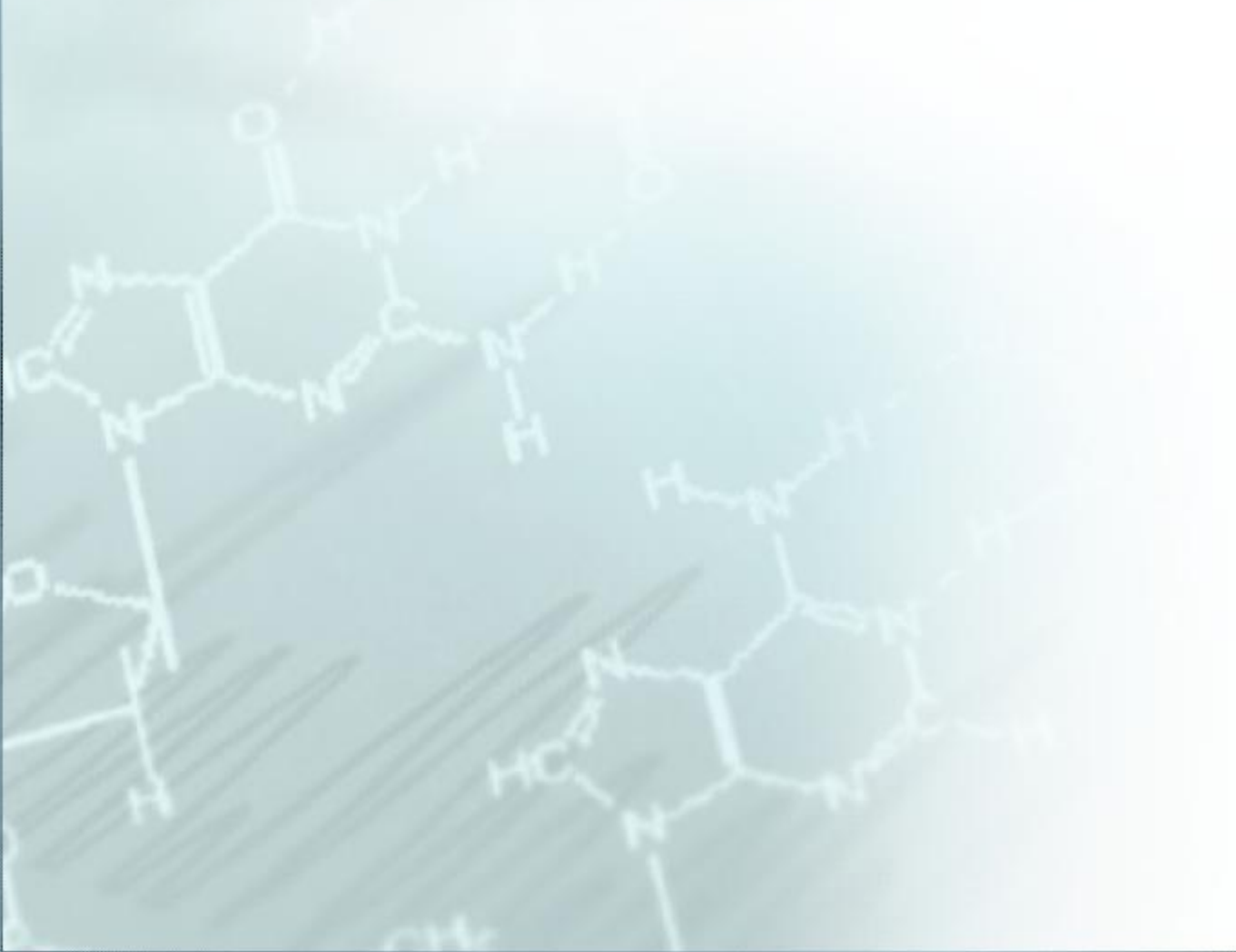
Regione	N	%
Piemonte	23	2,9
Valle d'Aosta	1	0,1
Lombardia	319	40,6
Bolzano	3	0,4
Trento	7	0,9
Veneto	65	8,3
Friuli-Venezia-Giulia	10	1,3
Liguria	19	2,4
Emilia-Romagna	57	7,3
Toscana	160	20,4
Umbria	13	1,7
Marche	8	1,0
Lazio	21	2,7
Abruzzo	4	0,5
Molise	2	0,3
Campania	8	1,0
Puglia	22	2,8
Basilicata	2	0,3
Calabria	5	0,6
Sicilia	30	3,8
Sardegna	6	0,8
Italia	785	100,0

Secondo i dati emersi dalla ricerca Euromonitor International's Passport per FederSalus, nel 2012 gli integratori hanno sviluppato un valore pari a 7,5 miliardi di euro in Europa occidentale , con una crescita dell'1,5% rispetto al 2011. L'Italia risulta essere il primo paese nelle vendite di integratori e vitamine, **il 35% della popolazione italiana ne fa uso.**

La categoria maggiormente acquistata è quella delle vitamine, che ha fatto registrare vendite pari a 2 miliardi di euro, con una crescita dell'1% nel periodo 2007-2012

Secondo la Ricerca Nielsen Market Track Healthcare per FederSalus, nel periodo marzo 2012-febbraio 2013 sono state vendute in Italia 142 milioni di confezioni (+4,2% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente) per un **valore complessivo pari a euro 1.926,9 milioni**, in crescita del 3,9% rispetto ai 12 mesi precedenti.

La Terapia Riabilitativa



Effects of robot assisted gait training in progressive supranuclear palsy (PSP): a preliminary report. Sale P, Stocchi F, Galafate D, et al
Front Hum Neurosci. 2014 Apr 17;8:207.

- This observational trial is aimed at investigating the changes in the main spatiotemporal following end-effector robot training in people with PSP.
- All patients showed an improvement in the gait spatiotemporal index (Mean velocity, Cadence, Step length, and Step width) (T0 vs. T1).

Mechanical foot stimulation in the treatment of Parkinson's Disease

Stocchi F, Galli M, Grassini P, Casali M, Radicati FG,
Torti M, Vacca L, Fossati C, Sale P and De Pandis MF.

*IRCCS San Raffaele Pisana Roma
IRCCS San Raffaele Cassino
Politecnico di Milano*

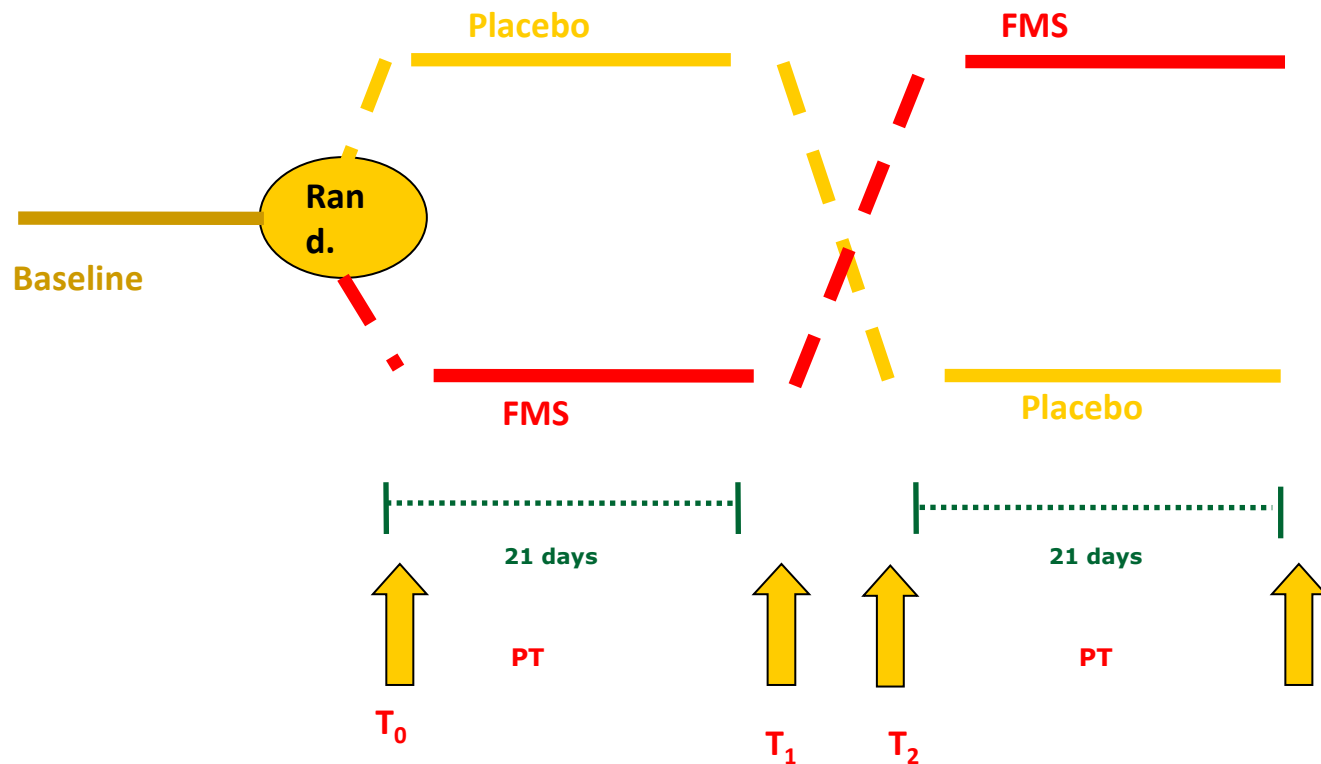
Mechanical foot stimulation in the treatment of Parkinson's Disease



The innovation of the *GONDOLA* device is based on stimulation of the peripheral nervous system. More precisely, the device stimulates specific areas of the feet with controlled mechanical pulses



Prove of concept study double-blind crossover: 10 patients with motor complications, (mean age 68, mean UPDRS 30.9)



Between treatments subjects underwent a washout period of 3 weeks.
Each treatment period lasted 9 weeks and included 1 stimulation every 3 days.
Patients were evaluated at baseline, after the first period and before and after the second period.



Results: Foot Mechanical Stimulation

Parameter	Pre	Post	CG 60 ys
Velocity [m/sec]	0.90 (0.12)	0.96 (0.09)*	1.19 (0.07)
Stride lenght [m]	0.98 (0.10)	1.02 (0.10)*	1.24 (0.05)
Cadence [step/min]	107.87 (5.48)	112.75 (7.44)	115.58 (6.47)

* Pre vs post= $p < 0.05$



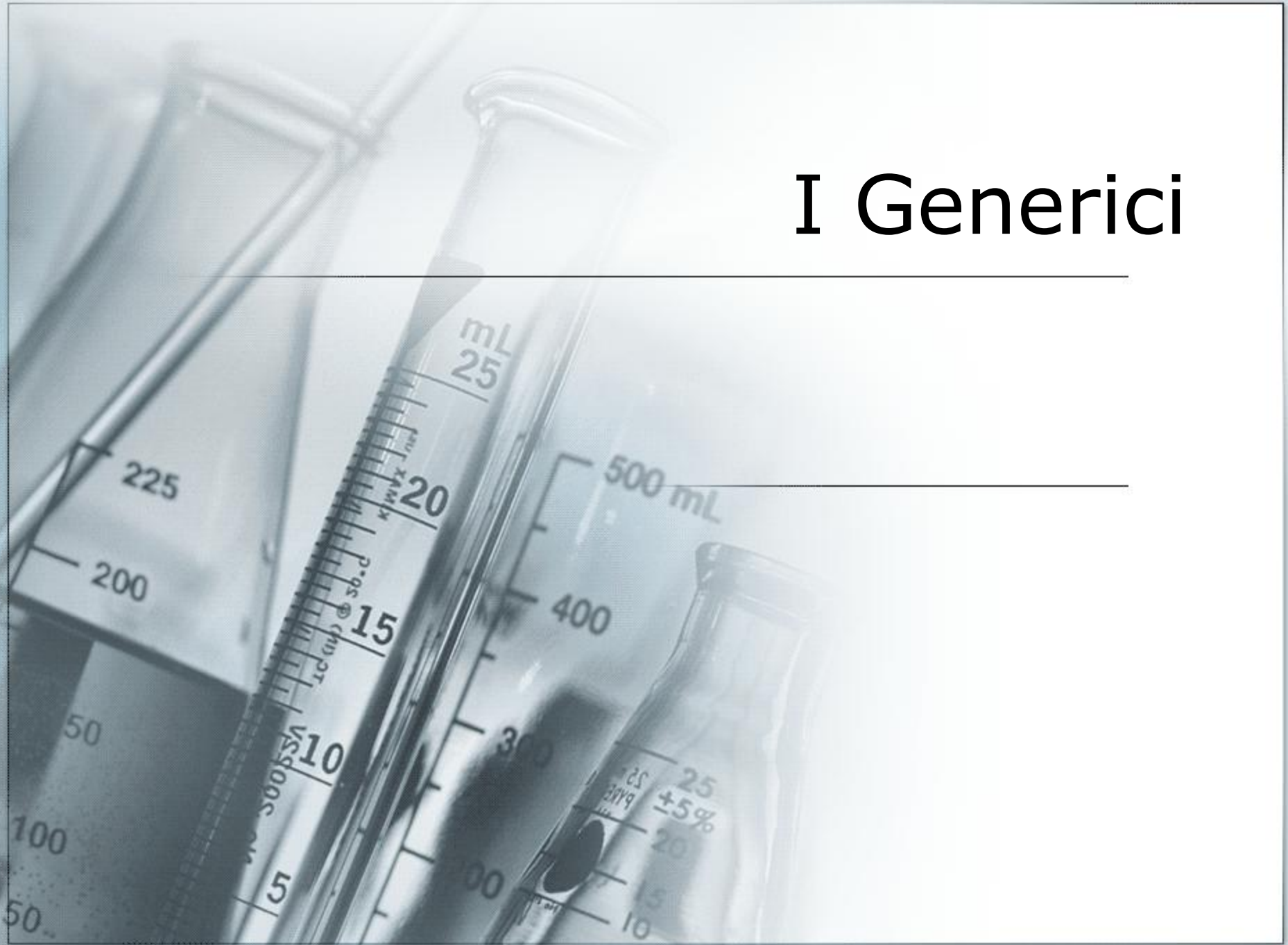
Results: Sham

Parameter	Pre	Post	CG 60 ys
Velocity [m/sec]	0.83 (0.14)	0.91 (0.12)	1.19 (0.07)
Stride lenght [m]	0.92 (0.07)	0.89 (0.17)	1.24 (0.05)
Cadence [step/min]	102.95 (10.32)	107.59 (8.38)	115.58(6.47)

* Pre vs post= $p < 0.05$



I Generici





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Study Protocol to be submitted to the study session

Cod.: FARM9X59Y4

A. Characteristics of the study

A1. PRINCIPAL INVESTIGATOR

First name FABRIZIO	Last name (Family name) STOCCHI	Year of birth 22/09/1958	Gender M
Email fabrizio.stocchi@sanraffaele.it	Tel. 0666130404	Fax 0666130407	Cell. 3358412976

A2. INSTITUTION

Institution	Istituto San Raffaele Pisana di Roma (ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO)		
Unit:	Centro per ricerca e cura per i disturbi del movimento e Morbo di Parkinson		
Address	VIA DELLA PISANA 235	ROMA (RM)	Web Site: www.sanraffaele.it

A3. AREA-TOPIC

AREA	B - Pharmacoepidemiological studies aimed at defining the benefit-risk profile of treatments and the impact of strategies for improving the appropriateness of drug use
Topic	1 - Strategy to optimise the use of equivalent (generic) drugs in Italy.

A4. PROPOSAL TITLE

Title	CLINICAL AND PHARMACOKINETICS STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC EQUIVALENCE AND BIOEQUIVALENCE OF LEVODOPA CARBIDOPA GENERIC FORMULATION (HEXAL SPA) VERSUS THE ORIGINATOR (SINEMET®)
--------------	---

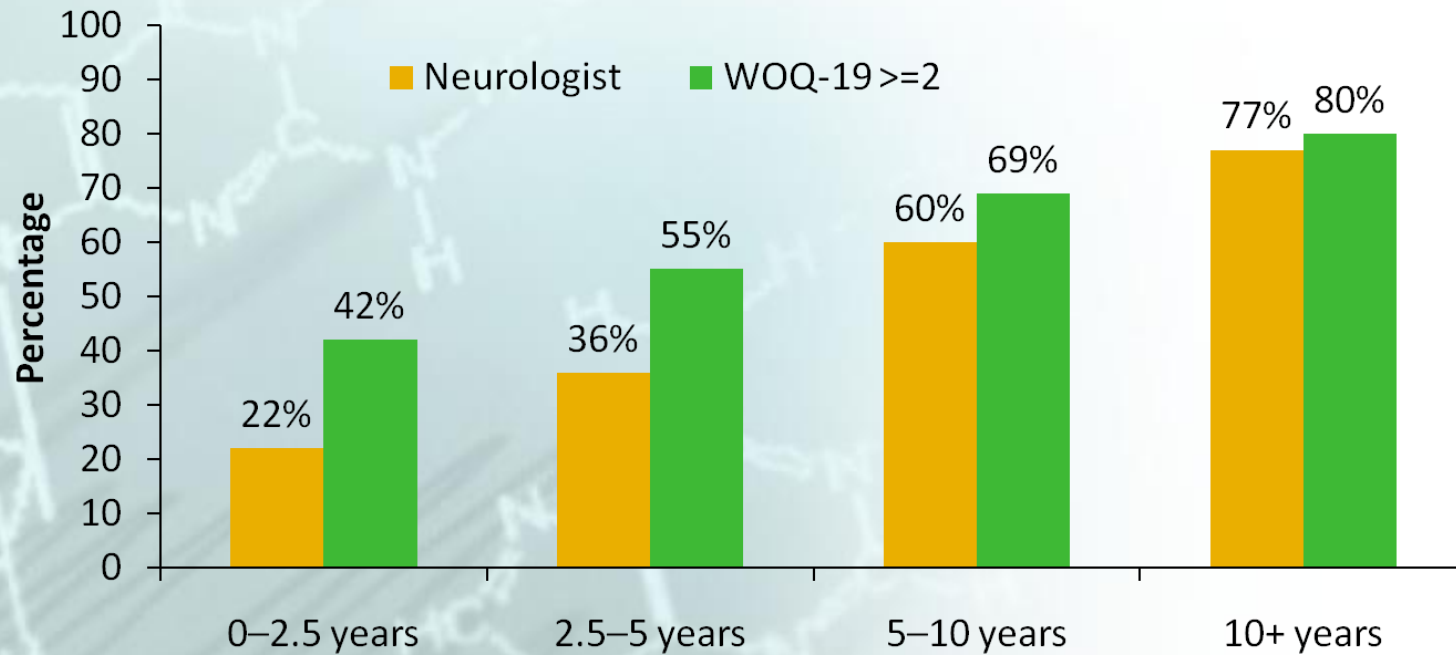
- **Studio del ruolo dell'ambiente lavorativo nella patogenesi del Morbo di Parkinson**

- **Fabrizio Stocchi San Raffaele Roma**

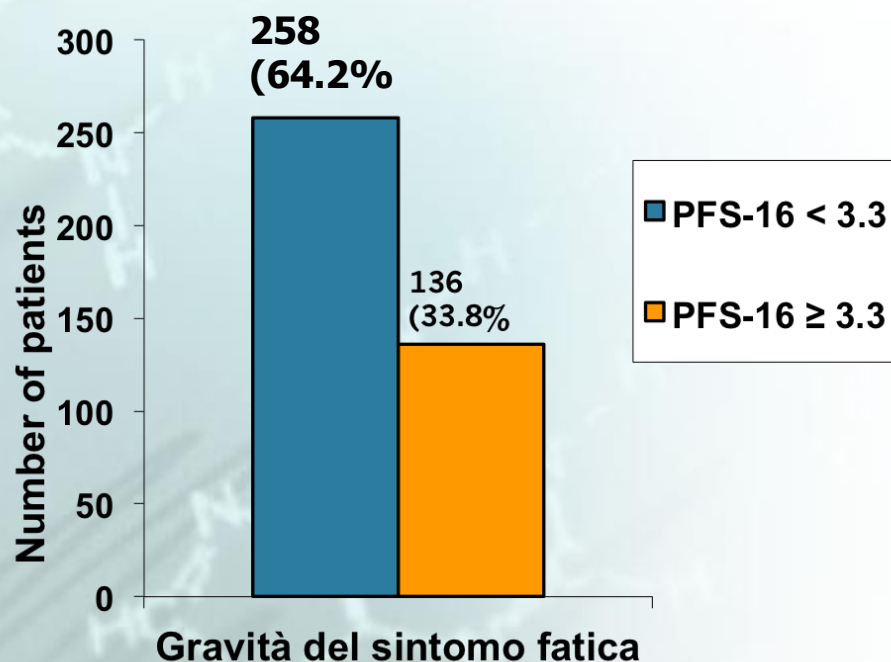
- Studio caso controllo con ambiente lavorativo
 - Studio incidenza malattia in ambienti a rischio
 - Studio genomico e tossici ambientali

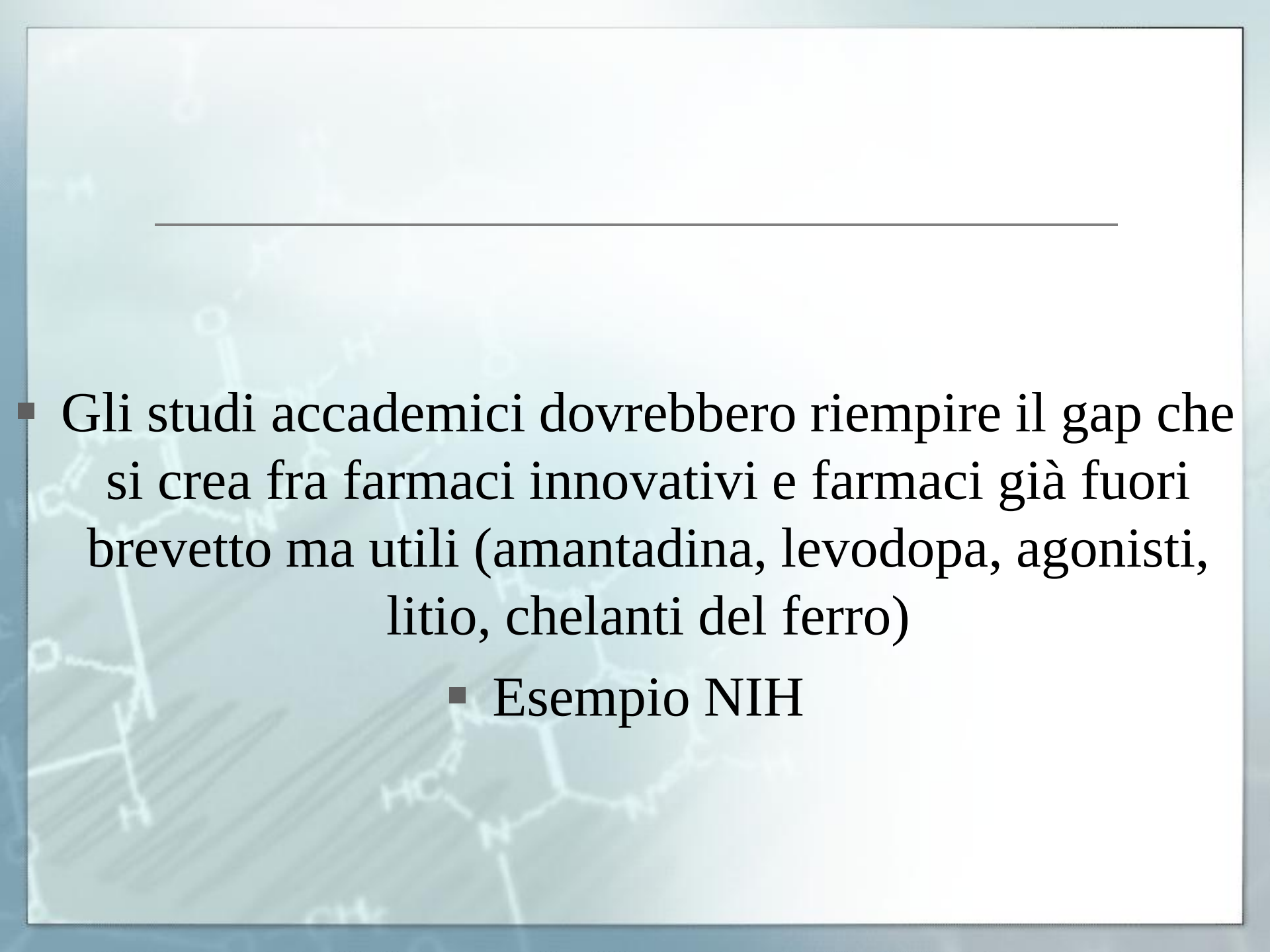


Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. Stocchi F, DEEP study group. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Feb;20(2):204-1



Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. Stocchi F, FORTE Study Group. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):215-20



- 
-
- Gli studi accademici dovrebbero riempire il gap che si crea fra farmaci innovativi e farmaci già fuori brevetto ma utili (amantadina, levodopa, agonisti, litio, chelanti del ferro)
 - Esempio NIH



National Institutes of Health

NIH è la prima agenzia del governo degli Stati Uniti per quanto riguarda la ricerca biomedica. NIH è infatti responsabile di circa il 28% - circa 26.4 miliardi di dollari - dei fondi totali utilizzati annualmente negli Stati Uniti per la ricerca biomedica (la parte restante proviene quasi interamente dai privati)



Sponsor: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

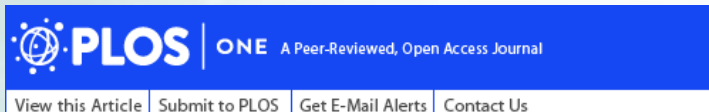
- **Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease (ELLDOPA)**
- **Deprenyl and Tocopherol Anti Oxidative Therapy of Parkinsonism (DATATOP)**
- **Effects of CoEnzyme Q10 in Early Parkinson's Disease (QE2)**
- **Double blind Controlled Trial of Nigral Grafting in PD**
 - **Mount Sinai School of Medicine**
 - **National Center for Research Resources (NCRR)**

Studi indipendenti

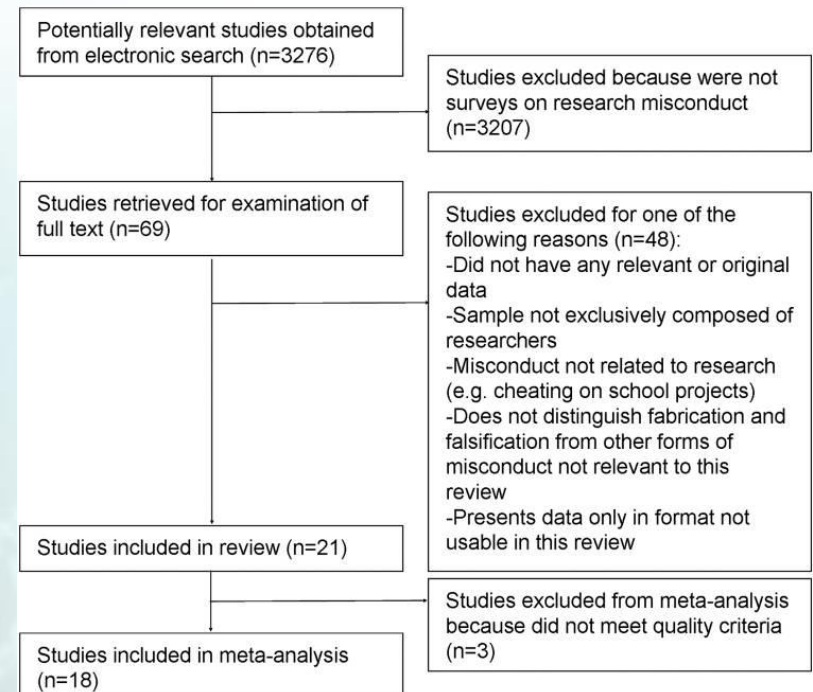
...non è tutto oro quel che luccica!



La frode scientifica: il lato oscuro della ricerca

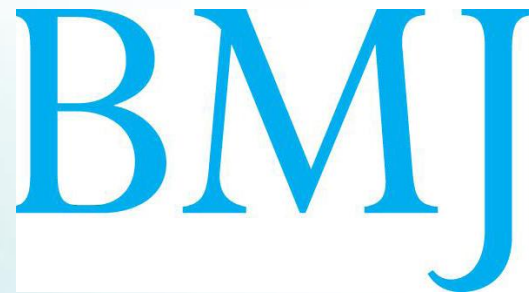


- ***How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. Fanelli D.***
- **A pooled weighted average of 1.97% (N = 7, 95%CI: 0.86–4.45) of scientists admitted to have fabricated, falsified or modified data or results at least once –a serious form of misconduct by any standard– and up to 33.7% admitted other questionable research practices. In surveys asking about the behaviour of colleagues, admission rates were 14.12% (N = 12, 95% CI: 9.91–19.72) for falsification, and up to 72% for other questionable research practices.**



La frode scientifica: il lato oscuro della ricerca

- **Scientific misconduct is worryingly prevalent in the UK, shows BMJ survey**
- *BMJ 2012;344:e377*

The logo for the British Medical Journal (BMJ), consisting of the letters 'BMJ' in a large, blue, serif font.

The survey, which was emailed to 9036 academics and clinicians who had submitted articles to the *BMJ* or acted as peer reviewers for the journal (response rate 31%), found that 13% of these researchers admitted knowledge of colleagues “inappropriately adjusting, excluding, altering, or fabricating data” for the purpose of publication. Just over one in 20 (6%) said they were aware of cases of possible misconduct within their own institutions that remained insufficiently investigated.

La Frode Scientifica

- La frode è molto più rara negli studi sponsorizzati dove c'è un maggior controllo da parte dello sponsor (audits) e da parte delle autorità (audit post chiusura e revisione dei dati).
- La frode scientifica è più comune negli studi di base

Cosa occorrerebbe

- Maggiore partecipazione degli sperimentatori nel disegno e conduzione degli studi
- Maggiori finanziamenti da parte delle istituzioni
 - Maggiore cultura nell'ambiente accademico
- Stretta e paritaria collaborazione con le industrie