

Ricerca finalizzata e trasferibilità

Eugenio Paci
Epidemiologia Clinica
e Descrittiva







Contenuti

- Le potenzialità della rete degli screening per le attività di Ricerca & Sviluppo
- L'esperienza Italiana e Internazionale
- Tasferibilità
- Il cambiamento nell'epoca della crisi

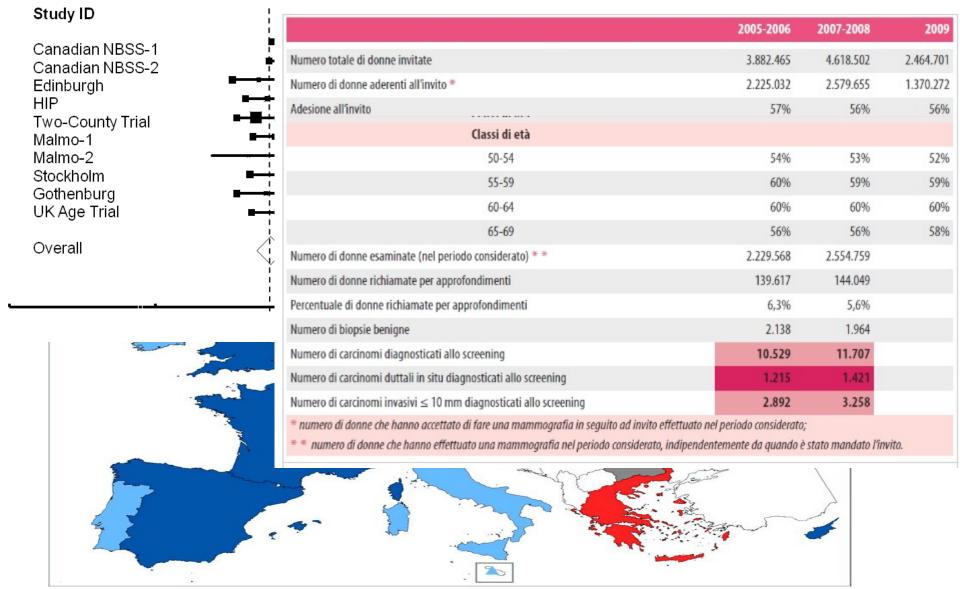


Figure 3 a. Breast screening programmes in the European Union in 2007, by programme type (population-based; non-population-based; no programme or unknown) and country implementation status (population-based: nationwide or regional, rollout complete or ongoing, , piloting and/or planning; non-population-based: nationwide or regional). For definitions see the text (section 2.3).

Source: European Commission (DG SANCO, 2007); IARC (ECN and EUNICE projects, 2007)

Annals of Oncology 14: 1312-1325, 2003

DOI: 10.1093/annonc/mdg353

Original article

Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about?

Conclusions: Cancer deaths in the EU were expected to rise from 850194 in 1985 to 1033083 in 2000. It is estimated that there will be 940510 cancer deaths that year, due to the decline in risk observed since 1985. The Europe Against Cancer programme appears to have been associated with the avoidance of 92573 cancer deaths in the year 2000. With few exceptions, most countries are experiencing declining trends in cancer death rates, which seem set to continue, at least in the near future. Renewed tobacco control efforts are clearly needed for women, and there is a strong case for the introduction of organized breast and cervix screening programmes in all member states. Continuing to emphasize prevention within cancer control will help to promote the continuing decline in death rates in the future.

Background: Against a background of increasing cancer rates in the mid-1980s, *Europe Against Cancer* launched an ambitious programme aiming to reduce cancer mortality by 15% by the year 2000. A programme of activities and research, focusing on three major themes [prevention (particularly tobacco control), screening, and education and training], was developed together with the *European Code Against Cancer*.

La ricerca nella rete dello screening oncologico: studi che si basano sulla popolazione invitata o aderente ai programmi di screening

Outcome research

Outcome Research

- Valutazione dei danni (in particolare sovradiagnosi, falsi positivi etc)
- Valutazioni costo efficacia
- Valutazione di impatto
- (mortalità, stadi, sopravvivenza, chirurgia, trattamento)
- Incorso Studio IMPATTO tumore della cervice e del colonretto

Centro	Periodo in studio	No	Inizio screening		
Torino	1988 - 2003	10350	1992-1998		
Verona	1997 - 2003	2396	1999-2001		
Rovigo	1996 - 2003	1060	1998-1999		
Treviso	1999 - 2003	1094	2003-2004		
Varese	arese 1990 - 2002		2000-2003		
Sondrio	1997 - 2006	1127	2000-2001		
	2001 - 2005	4580	2006		
Trento	1996 - 2004	2418	2001		
Parma	1992 - 2005	4451	1997		
Reggio Emilia	1997 - 2005	3299	1994-2001		
Ferrara	1991 - 2004	4154	1997-1999		
Modena	1992 - 2006	7363	1995-2000		
Bologna *	1997 - 2004	5699	1997-1999		
Romagna	1989 - 2004	9019	1996-2000		
Firenze	1990 - 2004	6592	1991-1998		
Perugia	1997 - 2003	1559	1997		
Napoli	1998 - 2005	1607	1998 - 2005		
Ragusa	1990 - 2004	1712	1993-2001		
Palermo	1999 - 2005	3760	2005		
Siracusa	1999 - 2002	728	2001 (a)		
Trapani	2002 - 2005	776	No		
Catania *	2003 - 2005	1565	1999 (Ь)		
		82070			
	IMPACT Working Group		» 111		

Effectiveness of service screening: a case—control study to assess breast cancer mortality reduction

D Puliti¹, G Miccinesi¹, N Collina², V De Lisi³, M Federico⁴, S Ferretti⁵, AC Finarelli⁶, F Foca⁷, L Mangone⁹, C Naldoni², M Petrella⁹, A Ponti¹⁰, N Segnan¹⁰, A Sigona¹¹, M Zarcone¹², M Zorzi¹³, M Zappa¹ and E Paci^{8,1}, the IMPACT Working Group

the IMPACT Working Group

(Clinical and Descriptive Epidemiology Unit, CSPO, Research Institute of the Tuscany Region via San Salvi 12, Florence 50135, Italy; ²AUSL Bologna, Via del Seminario 1, S.Lazzaro di Saverna, Balogna 40068, Italy; ²Parma Cancer Registry, via Abbeveratoia 4, Parma 43100, Italy; ²Modena a 1100, Italy; ²Parma Cancer Registry, via Possato di Mortato 445, Ferrara 44100, Italy; ²Parma Cancer Registry, via Fossato di Mortato 445, Ferrara 44100, Italy; ²Parma Cancer Registry, via Possato di Mortato 445, Ferrara 44100, Italy; ²Parma Cancer Registry, via Parma 44100, Italy; ²Parma 44100, Italy; ³Parma 44100, Italy; ⁴Parma 4

Screening status	Odds ratio (95% CI)				
Not invited	1	Invited			
Invitated	0.75 (0.62 - 0.92)	Invited			
Not screened	1				
Screened	0.50 (0.42 - 0.60)	rer Respondent			
-					
Screening status	Odds ratio (95% CI)	Screened			
Never respondent	1				
Screened	0.46 (0.38 - 0.56)				
Screened (self-selection corrected) *	0.55 (0.36 - 0.85)				

Elenco pubblicazioni medline:

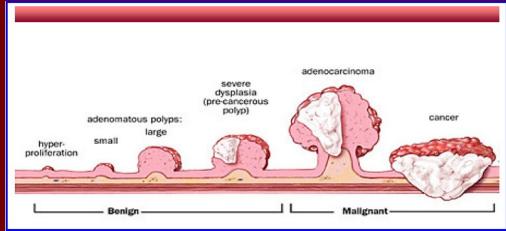
- Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening. A population.based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95: 1265-8.
- Paci E, Miccinesi G, Puliti D et al, for the IMPACT Working Group. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. Breast Cancer Research. 2006; 8(6): R68.
- Coviello E, Miccinesi G, Puliti D, Paci E. e il gruppo dello studio IMPATTO. The hazard function. *Epidemiol Prev.* 2007; 31(6): 346-51.
- Paci E, Coviello E, Miccinesi G, Puliti D et al. Evaluation of service screening impact in Italy: the contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:858-65.
- Bucchi L, Puliti D, Ravaioli A et al. Breast screening: lymph node status of interval cancers by interval year. *The Breast* 2008; 17: 477-83.
- Puliti D, G, Collina N et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99: 423-427.
- Goldoni CA, Bonora K, Ciatto S et al, for the IMPACT Working Group. Misclassification of breast cause of death in a service screening area. Cancer Causes & Controls 2008.
- Zorzi M, Guzzinati S, Puliti D, Paci E and the IMPACT Working Group. A simple method to estimate the episode and programme sensitivity of breast cancer screening programmes. J Med screen 2009. Pending for revision.

La ricerca nella rete dello screening oncologico: studi che si basano sulla popolazione invitata o aderente ai programmi di screening

- Outcome research
- Studi che agiscono a partire dalla conoscenza della storia naturale (valutazione di protocolli di screening, indicatori intermedi)

Screening colorettale

- Gli studi randomizzati in larga parte confermano la storia naturale del tumore del colonretto
- Trial per la valutazione di test di screening possono utilizzare indicatori intermedi (incidenza)
- Studi possono modificare il test in uso dai trial al service screening basandosi su indicatori di performance



Screening tumore del colonretto da FOBT a FIT.....

La rottociamoidoccopia

Int. J. Cancer: 92, 151-154 (2001)

© 2001 Wiley-Liss, Inc.



Publication of the International Union Against Cancer

MEASURING INTERVAL CANCERS IN POPULATION-BASED SCREENING USING DIFFERENT ASSAYS OF FECAL OCCULT BLOOD TESTING: THE DISTRICT OF FLORENCE EXPERIENCE

Marco Zappa, Guido Castiglione, Eugenio Paci, Grazia Grazzini, Tiziana Rubeca, Patricia Turco, Emanuele Crocetti and Stefano Ciatto*

Center for the Study and Prevention of Cancer (CSPO) A.O. Careggi, Florence, Italy

DOI: 10.1093/jnoi/djr284 Advance Access publication on August 18, 2011. © The Author 2011. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

ARTICLE

Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening: Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE

Nereo Segnan, Paola Armaroli, Luigina Bonelli, Mauro Risio, Stefania Sciallero, Marco Zappa, Bruno Andreoni, Arrigo Arrigoni, Luigi Bisanti, Claudia Casella, Cristiano Crosta, Fabio Falcini, Franco Ferrero, Adriano Giacornin, Orietta Giuliani, Alessandra Santarelli, Carmen Beatriz Visioli, Roberto Zanetti, Wendy S. Atkin, Carlo Senore; and the SCORE Working Group

Manuscript received February 11, 2011; revised June 28, 2011; accepted June 30, 2011.

Correspondence to: Noreo Segnan, MD, MS, Epidemiology Unit, CPO Piemonte and S. Giovanni University Hospital, Via S Francesco da Paola 31, 10123 Torino, Italy (e-mail: nereo.segnan@cpo.it).



Protocollo STUDIO SAVE (IM3D-Univ. Firenze-ISPO)

- VALUTAZIONE DELLA COLOSCOPIA VIRTUALE
- Saranno randomizzati (su base individuale) tre gruppi di numerosità diverse:
 - 1° gruppo: invito a CTC; diviso in due parti, (gruppo 1A) sottoposto a preparazione leggera e (gruppo 1B) sottoposto a preparazione pesante. In caso di non risposta un reminder sarà inviato entro 3 mesi
 - 2º gruppo: invito a FOBT con intervallo biennale per 3 round seguendo le procedure abituali del protocollo di screening
 - 3° gruppo: invito a colonscopia (CO). In caso di non risposta un reminder sarà inviato dopo 3 mesi

La ricerca nella rete dello screening oncologico: studi che si basano sulla popolazione invitata o aderente ai

- programmi di screening

 Outcome research
- Studi che agiscono a partire dalla conoscenza della storia naturale (valutazione di protocolli di screening, indicatori intermedi)
- Studi basati su una scarsa conoscenza della storia naturale

Tailored screening for breast cancer in premenopausal women: not just looking at sensitivity, but aiming to reduce burden

"The scope of individualized risk-based screening is to offer more sensitive and intensive screening to women at higher risk. Little consideration has been given to the other side of the coin, namely the need for reducing the burden of screening in women who are assessed as being at lower risk."





Eugenio Paci

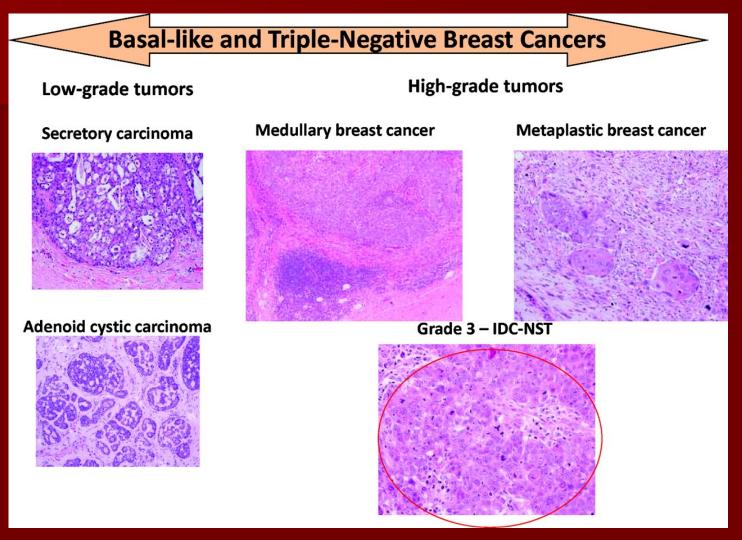
Author for correspondence: ASP Lariosanità, Via di S. Costanza, 53, 00198 Rome, Italy Ter. + 39 068 306 0384 Fax + 39 068 306 0460 pad@applazio.fr



Paolo Giorgi Rossi

ASP Laziosanità, Via di S. Costanza, 53, 00198 Rome, Italy

Triple-negative breast cancer: Range of histology.



Hudis C A, Gianni L The Oncologist 2011;16:1-11



La ricerca nella rete dello screening oncologico: studi che si basano sulla popolazione invitata o aderente ai

- Outcome research
- Studi che agiscono a partire dalla conoscenza della storia naturale (valutazione di protocolli di screening, indicatori intermedi)
- Studi basati su scarsa conoscenza della storia naturale
- Studi che nascono da una modifica della conoscenza della storia naturale



Studio NTCC

Trial randomizzato multicentrico

Randomizzate ~ 100.000 donne

Braccio converzionale

►1a e 2a fase: Pap-test convenzionale

Braccio sperimentale

- ▶ 1a fase: test HPV HR+ citologia in fase liquida
- 2a fase: solo test HPV HR

- Reclutamento in due anni
- Elegibili donne fra 25-60 anni invitate in un programma di screening
- In entrambi i bracci ripetizione del pap-test convenzionale dopo tre anni

The cervical cancer Research Biobanks

NTCC STUDY

9 enrolling sites
4 collection sites of biobank specimens
Tracking and identification system
Local databases for each collection site
Central database

Hr-HPV test come test di screening primario Le evidenze di perfomance

 Cross sectional studies show that hr- HPV testing is more reproducibile and sensitive than cytology, but only slightly less specific (sens 96& vs 53%, spec 90% vs 96%)

Cuzick 2006 Int J Cancer

- Longitudinal studies show :
 - Earlier detection of CIN2+/3+: DR Cin3+ HPV/cyto: ~1.45
 - These lesions in women > 30years are non regressiing and thus clinically relevant

Bulkmans Lancet 2009, Naucler NEJM 2009

High protection of Cin2+/3+ in hr-HPV neg women

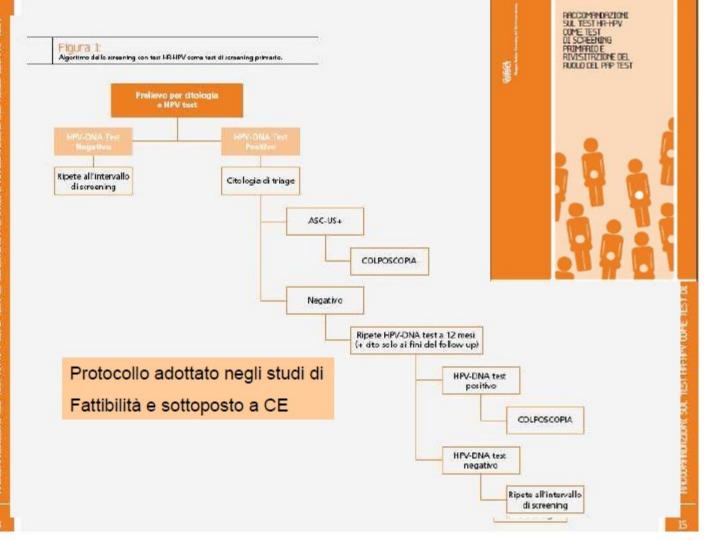
Dilnner BMJ 2009.

In hr-HPV neg women significant protection against CxCa

Ronco Lancet Onco 2010

 One hr-HPv test in low resource country results in lower advanced stages of CxCa e lower rate of CxCa

Sankaranarayan NEJM 2009



La ricerca nella rete dello screening oncologico: studi che si basano sulla popolazione invitata o aderente ai

- Outcome research
- Studi che agiscono a partire dalla conoscenza della storia naturale (valutazione di protocolli di screening, indicatori intermedi)
- Studi basati su scarsa conoscenza della storia naturale
- Studi che nascono da una modifica della conoscenza della storia naturale
- Studi per interventi sugli stili divita

Studi Prevenzione Primaria che si avvlgono della rete dello screening oncologico

PIO Progetto Integrato Oncologia (Regione Toscana)

The Pap smear screening as an occasion for smoking cessation and physical activity counselling: Baseline characteristics of women involved in the SPRINT randomized controlled trial.

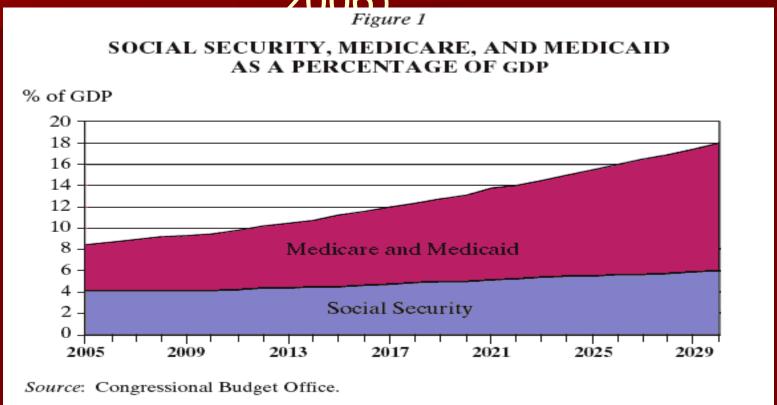
Chellini E, Gorini G, Carreras G, Giordano L, Anghinoni E, Iossa A, Bellati C, Grechi E, Coppo A, Fiorella T, Giovacchini MR.

BMC Public Health. 2011 Dec 7;11(1):906. [Epub ahead of print]

HTA e trasferimento

- trasferimento dell'innovazione e governo dell'appropriatezza
- La sfida nell'epoca della crisi per il SSN e per i programmi di screening pubblici dell' innovazione tecnologica (R&D)

L'aumento dei costi in USA come % del Prodotto interno lordo (GDP) (P.Krugman, 2006)



Aumento del 3.5% annuo dei costi per Social Security, ma per medicare e medicaid la stima è ben maggiore per l'impatto della innovazione tecnologica (farmaci, biotech, imaging..). Una proporzione impressionante del Prodotto interno lordo (18%)

Premessa ... condivisa? Un problema per tutti

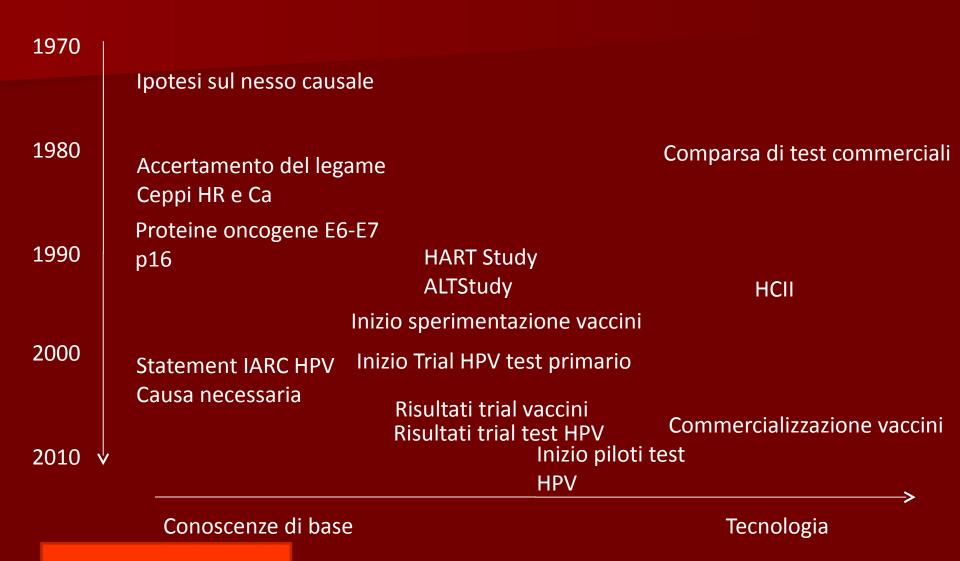
- Il continuo progesso della tecnologia nel campo sanitario pone un profondo dilemma
- Quanto di quello che possiamo fare dobbiamo fare ?

Krugman , 2006

Modelli per l'innovazione tecnologica

- Ricerca con trasferimento della tecnologia nella pratica clinica, guidata dal mercato.
 Esempio dei cd nuovi farmaci
- La R&D privata sempre più si integra nello sviluppo pubblico della tecnologia (vaccini)

HPV e screening: la storia



Paolo Giorgi Rossi

Positional Map: A Doable Problem

BIOMEDICAL E
POLITICS OF SCIENTIFIC
KNOWLEDGE: A
CASE STUDY OF GARDASIL
A.Y.Clark Thesis ,Univ. of Maryland,
Master of Arts, 2008

International PV Society conferences Zur Hausen finds link between HPV and anogenital cancer

No buy-in from pharmaceutical companies

Logic of Public Good

Logic of Profit

IARC declares HPV16 known carcinogen Vaccine Compensation Act

Vaccine Priority
List created

Positional Map: Producing

Biovalue

Logic of Public Good

Patents and interference

Bayh-Dole Act

HPV-VLP discovery process

Logic of Profit

Biotech firms conduct early phase trials

Pharmaceutical companies onlicense HPV-VLP technology

Figure 4

ORIGINAL ARTICLE

Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? . A cost-effectiveness analysis

Gabriele Accetta, Annibale Biggeri, Giulia Carreras, Giuseppe Lippi, Francesca Maria Carozzi, Massimo Confortini, Marco Zappa and Eugenio Paci

> J Med Screen 2010;00:1-9 DOI: 10.1258/jms.2010.010019

> > 0.02

0.03

Ta	ы	e i	Se	lec	tec	1	mod	del	vari	ab	les

treatment

(3 doses)

(yearly) Terminal disease

lesions

Distant cancer treatment

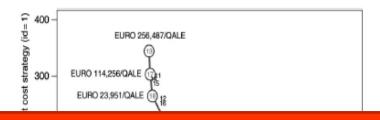
HPV vaccine per woman

Sensitivity for low-grade

Sensitivity for high-grade

Booster shot (1 dose) Cytology test characteristics

Parameters	Baseline values	Data sources
Medical costs (Euro 2006)		ABC estimates
Invitation	5.11	
Pap test	27.51	
Pap test HPV DNA test (Hybrid Capture II)	30.87	
Colposcopy	112.57	
Colposcopy Treatment of CIN2,3		
Local-regional cancer		



Valutare da parte del sistema sanitario nazionale la costo-efficacia della introduzione delle nuove tecnologie, come vaccinazione HPV e HPV come test primario dovrebbe essere considerato preliminare e essenziale per valutare l'impatto di diverse strategie decisionali

lesions Sensitivity for cancer Specificity HPV DNA test characteristics Sensitivity for hrHPV 96% Specificity 94% Ronco et al. 22,23 Colposcopy Sensitivity for high-grade 90% lesions 100% Sensitivity for cancer Assumption Specificity for healthy 100% Assumption women Specificity for low-grade 92% lesions Age-related Goldhaber-Fiebert quality-of-life weights (years) et al. 16 20 - 290.913 30 - 490.89350-59 0.8370.811 60-69 0.724Goldhaber-Fiebert Cancer-related quality-of-life weights et al. Local cancer 0.680Regional cancer 0.560Distant cancer 0.480

0.01 Incremental QALE relative to the most effective strategy (id = 13)

0.00

Figure 2 Incremental cost-disutility plane and incremental cost-effectiveness ratios for all strategies, including screening only, vaccination of preadolescent girls and screening and vaccination used in combination. In the cost-disutility plane the incremental costs (€) are relative to the least expensive strategy (id = 1); the incremental QALE are relative to the most effective strategy (id = 13). Strategies that lie on the efficiency red curve dominate those to the right of the curve. ICER (€ per QALE gained) is calculated as the difference in cost divided by the difference in QALE for each strategy compared with the next best strategy. For the identification numbers see Table 2. QALE, quality-adjusted life-expectancy; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

HPV, human papilloma virus; ABC, activity-based costina *We assumed three doses of vaccine at €90 each administered within the primary care

La crisi del modello assicurativo, la crisi del modello universalistico

La crisi del modello assicurativo

Specifically, American health care tends to divide the population into insiders and outsiders. Insiders, who have good insurance, receive everything modern medicine can provide, no matter how expensive. Outsiders, who have poor insurance or none at all, receive very little. To take just one example, one study found that among Americans diagnosed with colorectal cancer, those without insurance were 70 percent more likely than those with insurance to die over the next three years.

La crisi del modello single- payer, universalistico

La riduzione della spesa pubblica, e in specifico di quella per la sanità e in R&D , determina una impossibilità di introduzione della innovazione tecnologica, anche quando offre in forma sostitutiva miglioramenti a costi inferiore. La difficoltà non è solo economica, ma organizzativa e istituzionale

Ciò che è vero per i sistemi sanitari, lo è anche se meno in

This quelli di sanità nubblica of Nel sistema sanitario nazionale come quello Italiano, che è affiancato da un sistema privato che impone la tecnologia e riceve in questo modo finanziamento pubblico, la penalizzazione e l'espulsione della innovazione tecnologica dal SSN non consente di governare l'innovazione e l'appropriatezza portando nei fatti a scelte di innovazione irrazionali, ad un aumento non controllato dei costi o una crescita della spesa privata

IT e sistema sanitario pubblico

- La conseguenza della innovazione tecnologica è di aumentare i costi e favorire la crisi del sistema single-payer, che rinuncia all'innovazione.
- La difficoltà di trasferimento richiede investimento per la trasformazione non solo economico, ma in Information Technology e organizzazione (per es. dalla organizzazione dello screening con Pap test a HPV primario)

Il Sistema sanitario pubblico e l'innovazione tecnologica Necessaria per la sua sopravvivenza

- La difficoltà del sistema sanitario universalistico nell'innovare tecnologicamente determina come effetto secondario una crescita del mercato duale in cui aumentano le disequità tra aree del paese e diseguaglianze di accesso alla cura
- Il SSN rischia di divenire progressivamente arretrato nella risposta alla domanda di tecnologia, che viene esaudita dagli erogatori privati (convenzione)

Cosa fare?

- Investimento in R&D da parte pubblica è indispensabile perché il sistema universalistico possa continuare la sua funzione
- Il Governo della appropriatezza è la frontiera che sola può consentire di offrire
 - Sono diventati slogan, poco pratica-i programmi di screening offrono molti esempi virtuosi a cui la sanità pubblica può riferirsi

