

Trasformare la pratica clinica in progetti di ricerca

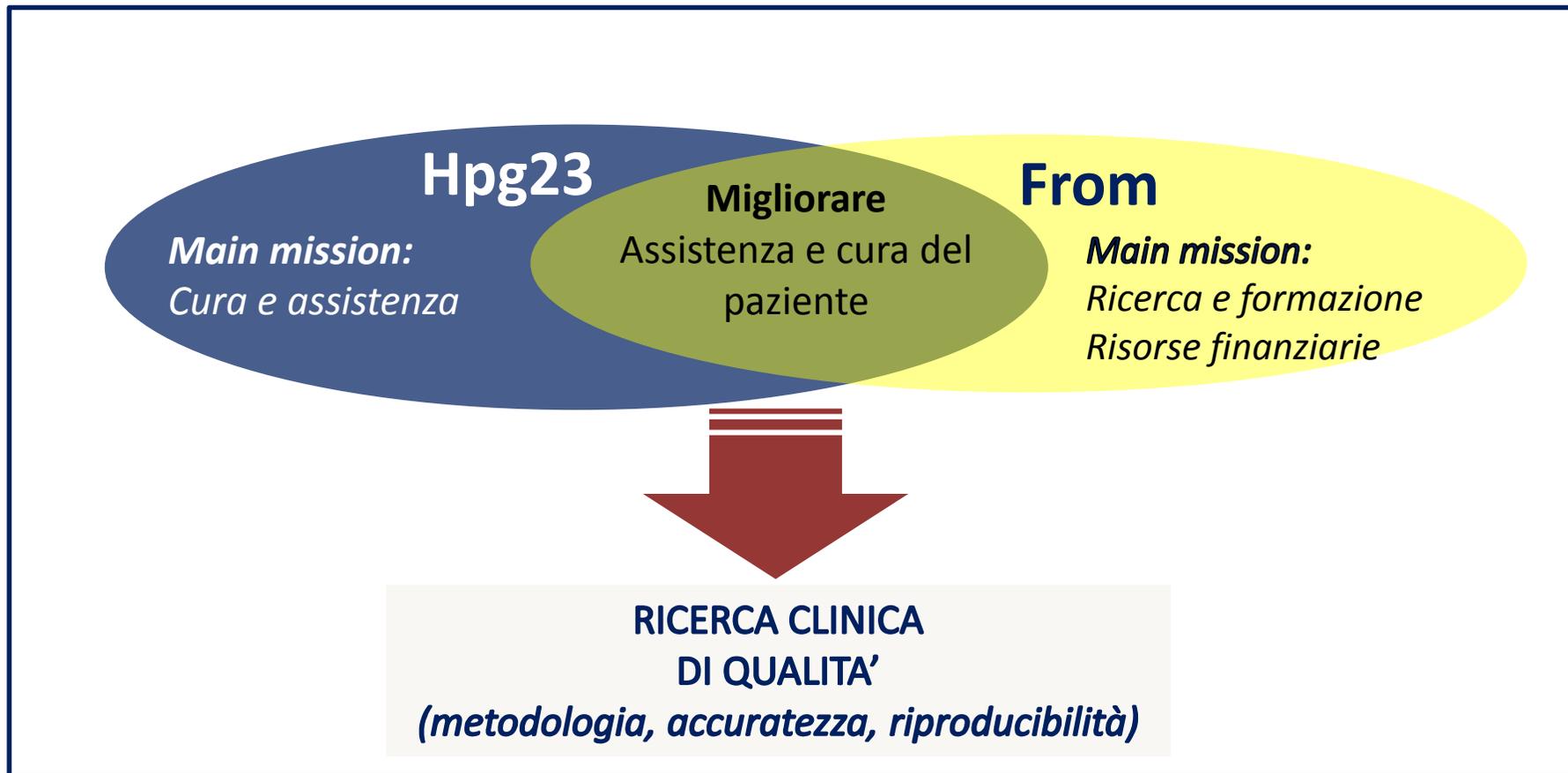
Tiziano Barbui
Direttore scientifico FROM

Le sfide dell'innovazione tecnologica nella ricerca clinica

11 aprile 2019

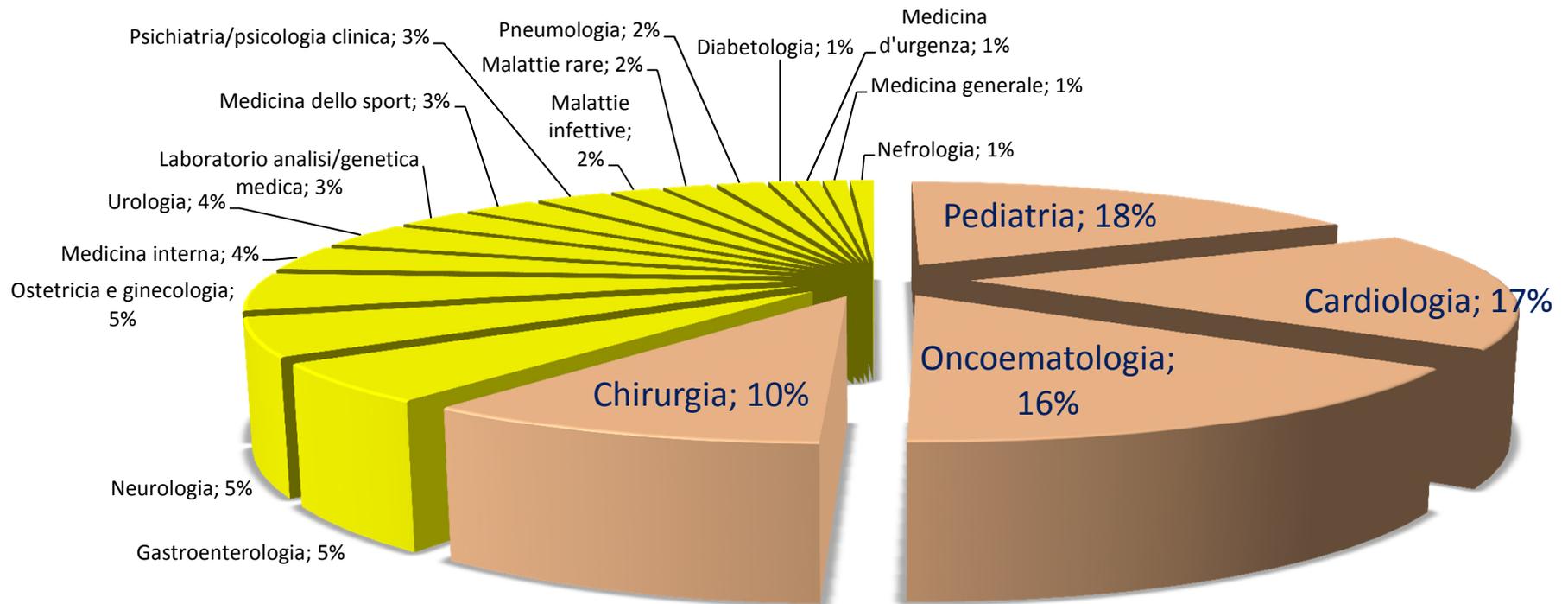
ASST Papa Giovanni XXIII
Auditorium Lucio Parenzan
Piazza OMS 1, 24127 - Bergamo

La ricerca dentro l'Ospedale

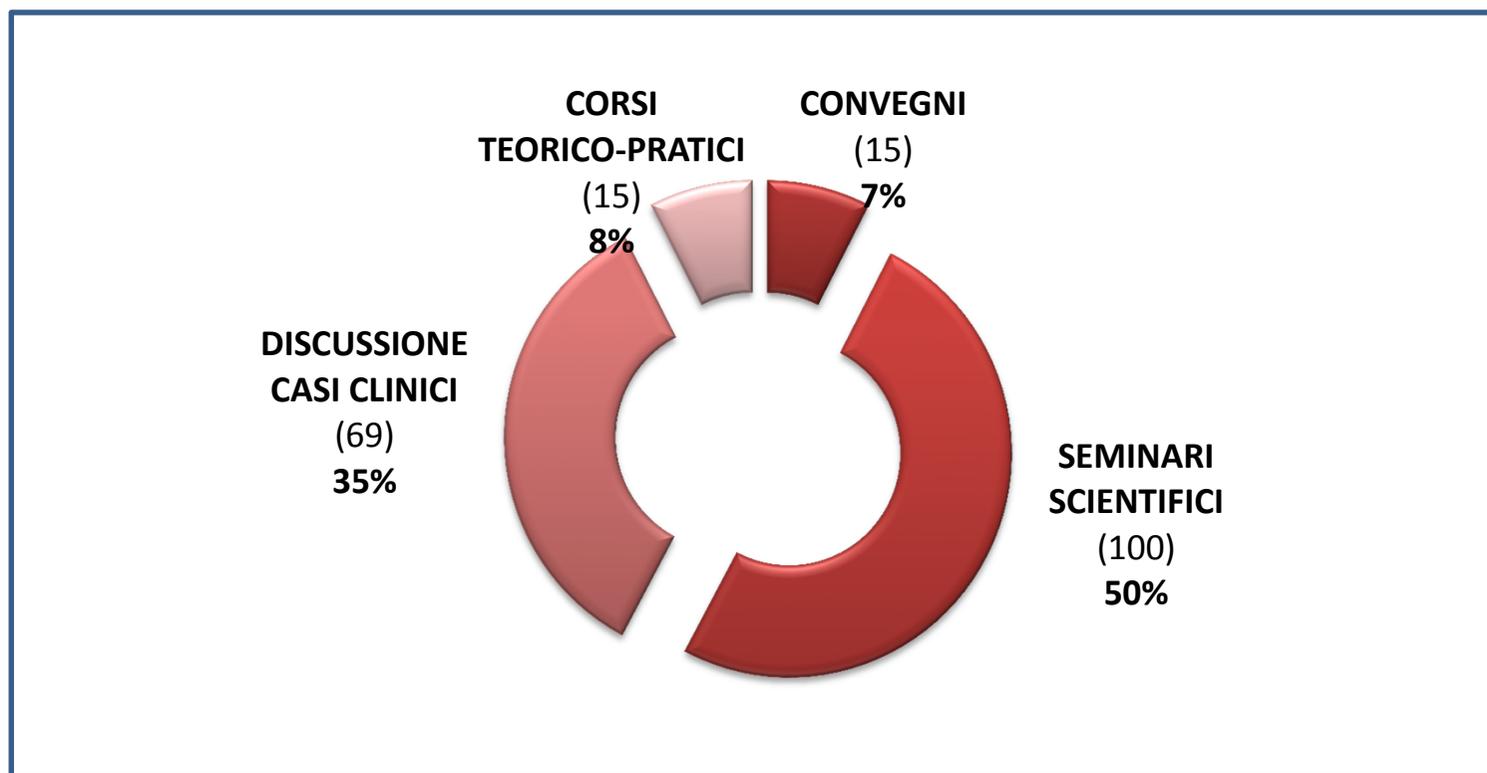


**RICERCA CLINICA
DI QUALITA'**
(metodologia, accuratezza, riproducibilità)

Aree di ricerca



Formazione



Sintesi dell'attività scientifica (2013-2018)



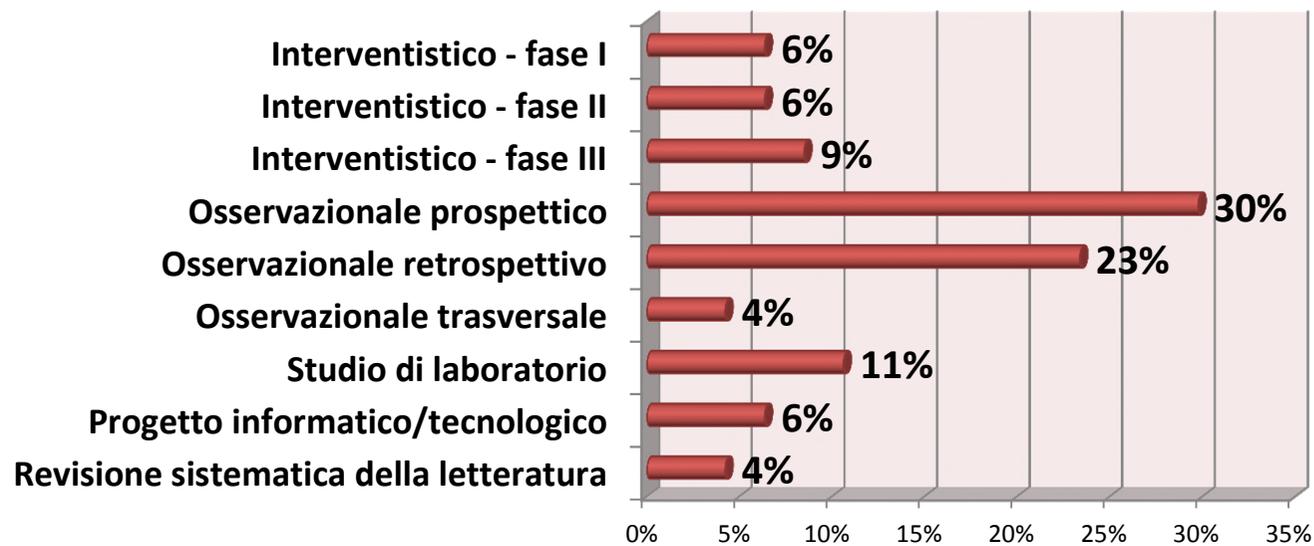
Volumi di attività

- ✓ **33 studi** direttamente **promossi da FROM**
- ✓ **14 studi** promossi dal Papa Giovanni XXIII **con supporto FROM**
- ✓ **70 consulenze scientifiche** offerte a medici, ricercatori, tecnici e operatori sanitari del Papa Giovanni XXIII

2008 – 2018: 10 anni di FROM



*Tipologie di studio**

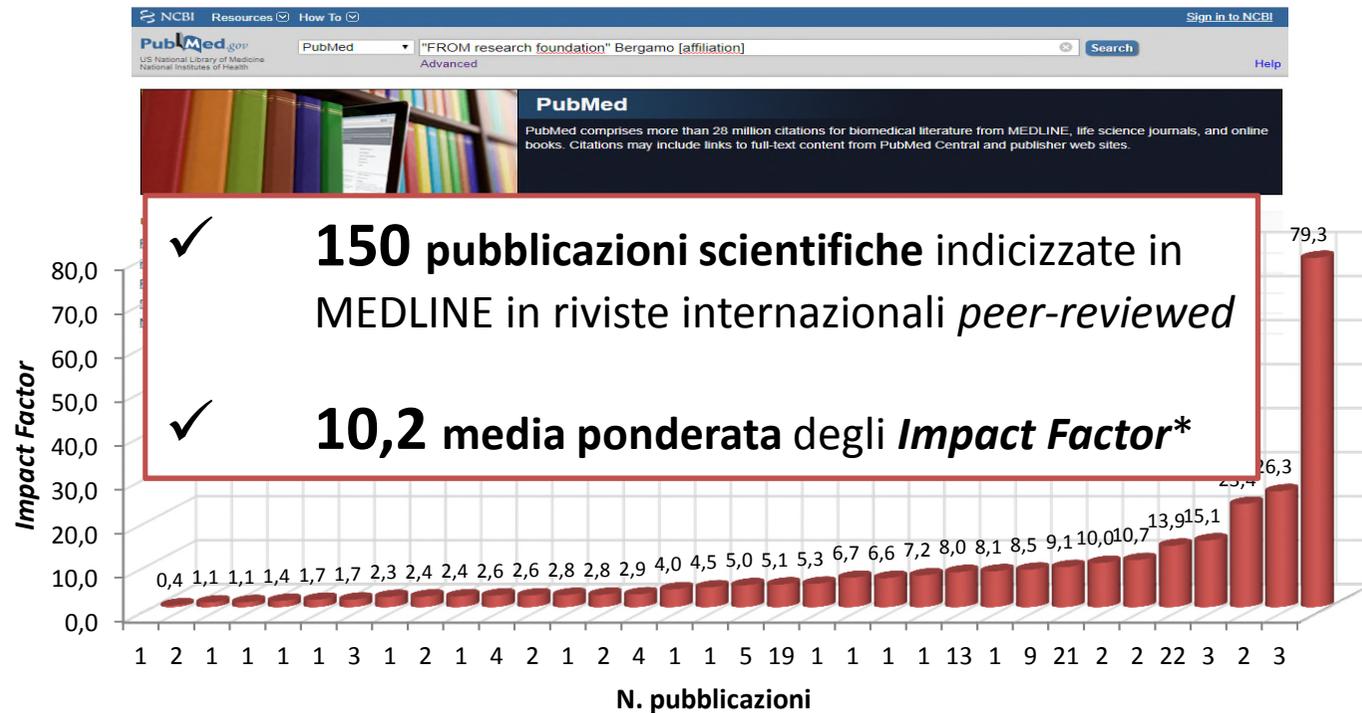


**Escluse le consulenze scientifiche*

2008 – 2018: 10 anni di FROM



Publicazioni scientifiche



Progetti FROM in corso



- **Trasformare la pratica clinica in progetti di ricerca**
- **Studi con nuove tecnologie**

Progetti FROM in corso

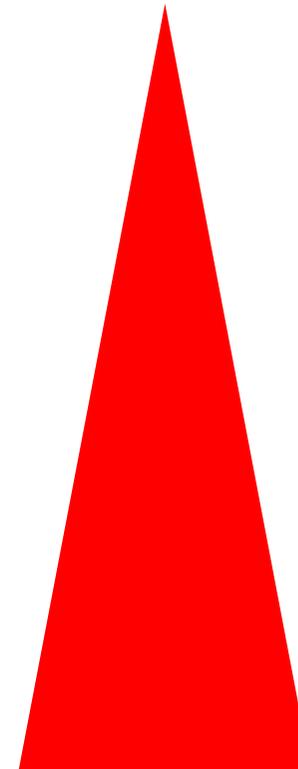


- **Trasformare la pratica clinica in progetti di ricerca**
- Studi con nuove tecnologie

Levels of evidence

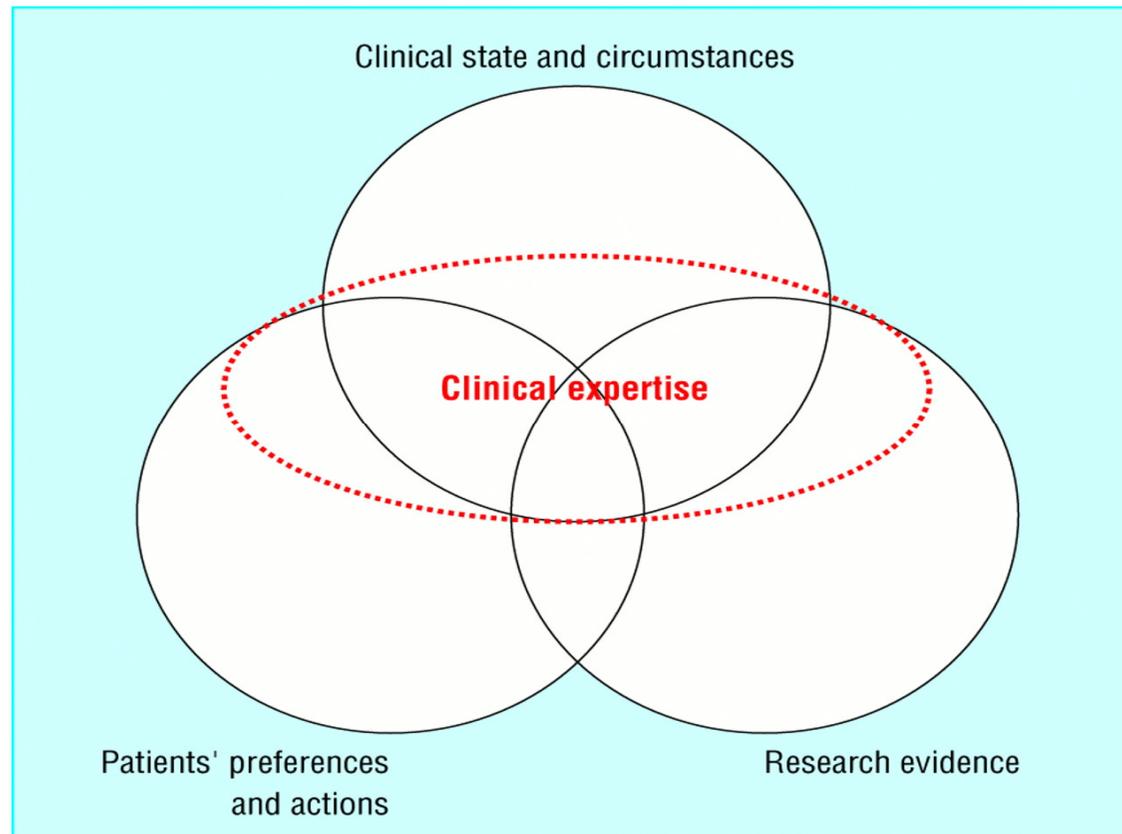
- **Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials**
- **Randomized Controlled Trials**
- Cohort Studies and Case Control Studies
- Case Reports and Case Series, Non-systematic observations
- Expert Opinion

BIAS



Physicians' and patients' choices in evidence based practice

Evidence does not make decisions, people do (BMJ, June 2002)



Trasformare la pratica clinica in progetti di ricerca:



la lezione dai bandi (n= 58) per la ricerca indipendente
promossi da HPG23 e FROM (euro 800.000)

- Le domande dei diversi studi nascono e hanno **radici nella osservazione pratica di routine.**
- Viene confermato che in questo ospedale vi è una **utilizzazione mirata ed intensiva dei dati di routine**
- **Pertanto la ricerca e assistenza non sono procedure parallele separate rigorosamente**
- Vi è consapevolezza che **la buona ricerca è utile ai pazienti** oltre che ad aumentare le conoscenze

Outcome Research: La raccolta dei dati



- Derivano da numerose sorgenti e si riferiscono ad **outcomes di popolazioni eterogenee della vita reale.**
- **Real-world data provengono dalla osservazione** e si distinguono dai dati provenienti da studi clinici controllati (RCT) per gli ampi criteri di inclusione.

Real World Evidence (RWE)

- Lo scopo dell RWD è generare evidenze che derivano da una attenta analisi dei dati provenienti da cohorti con assai ridotti criteri di esclusione.

Esempi di data capture:

Registro Angelman alimentato dai pazienti



- **Innovativi** perché non sono solo un censimento, ma permettono di conoscere meglio la storia naturale della malattia con l'obiettivo di **aiutare ed accelerare la ricerca di nuove terapie**.
- Ad oggi sono disponibili in Italia alcuni esempi di registri di questo tipo :
 - **Registro italiano dei pazienti con malattie neuromuscolari**
 - Distrofia Muscolare di Duchenne (**DMD**) o Becker (**BMD**)
 - Atrofia Muscolare Spinale (**SMA**)
 - Malattia di Charcot Marie Tooth (**CMT**)*
 - Malattia di Kennedy (**SBMA**) *
 - Polineuropatia Amiloidosica Familiare (**TTR-FAP**)*

Registro Italiano Angelman (FROM)

delezione in 15q11-q13, nel cromosoma materno,



REGISTRO
ITALIANO
ANGELMAN



Registro Pazienti
DMD/BMD Italia

SINTOMI

[epilessia](#)

[ritardo mentale](#) grave

[ipotonia](#)

difficoltà nel linguaggio

postura tipica definita *a marionetta*

facilità al riso

[atassia](#) e movimenti stereotipati

Esempi di tecnologia applicata al RWD



Data capture: Electronic CRF

- ✓ Progettazione e implementazione di una **CRF elettronica** (per la raccolta dei dati di uno studio) che risponde a tutti i requisiti della normativa vigente (GCP e GDPR)
- ✓ FROM segue tutto il processo:

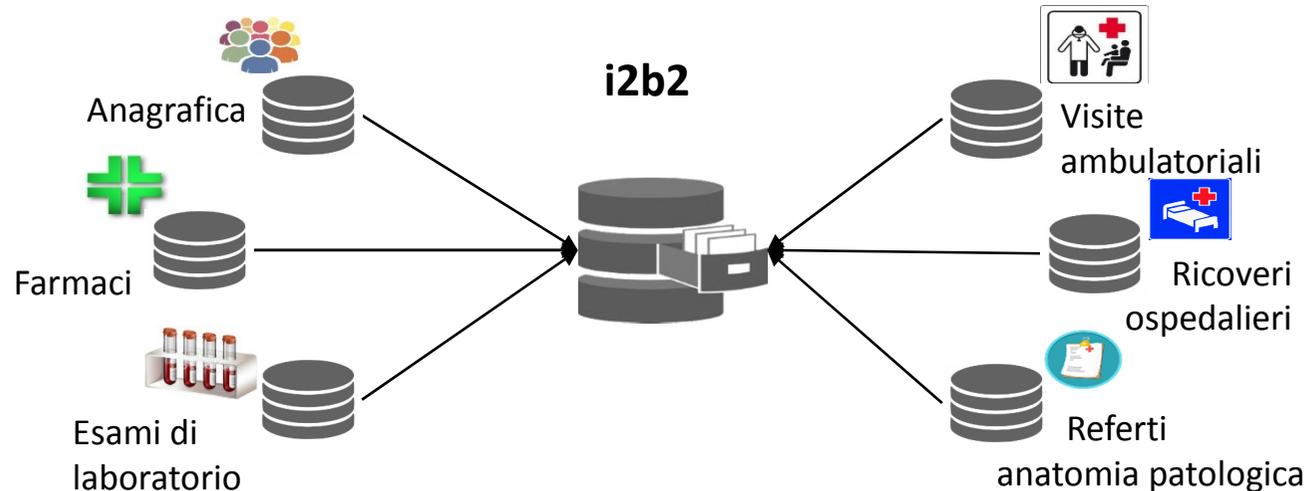


- ✓ Studi condotti con questa tecnologia:
 - ✓ PRISM study
 - ✓ MPN-K study
 - ✓ AD-HOC study
 - ✓ CORE-FAB study
 - ✓ Registro ANGELMAN

Esempi di tecnologia applicata al RWD



- Piattaforma web sviluppata presso il centro di ricerca statunitense “i2b2” (*Informatics for Integrating Biology and the Bedside*)
- Consente di costruire un unico repository (data-warehouse) nel quale **le diverse fonti di dati disponibili in Ospedale sono completamente integrate e interrogabili.**

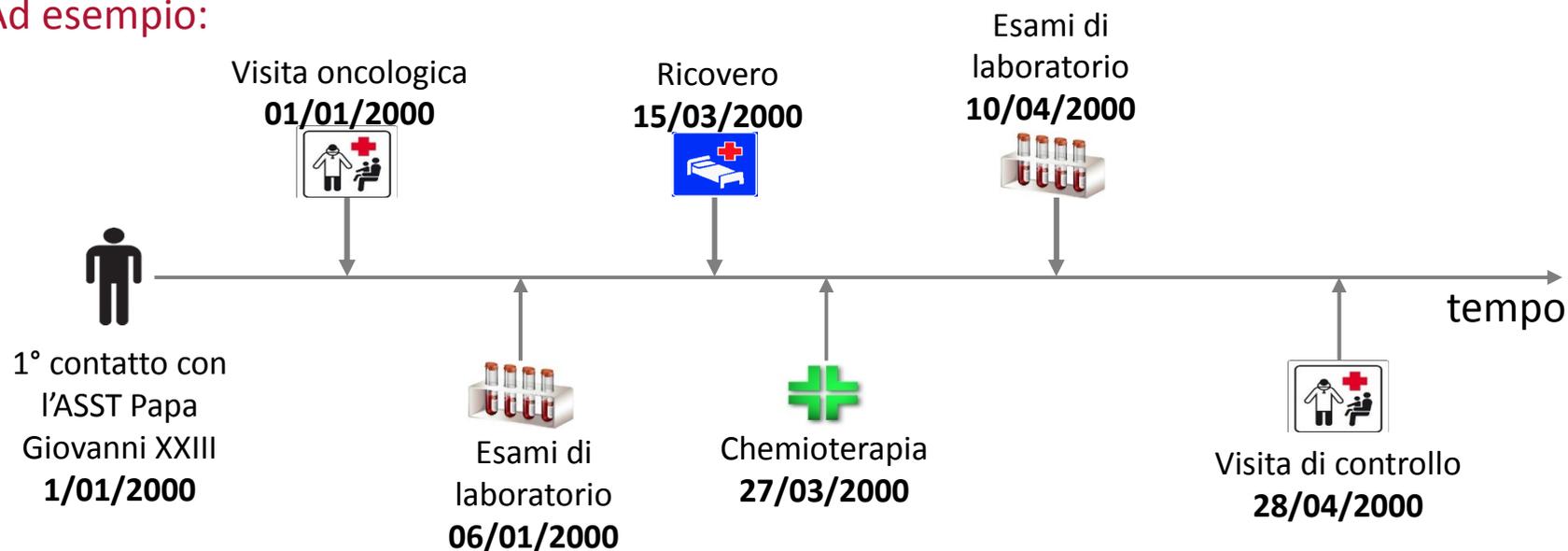


Esempi di tecnologia applicata al RWD



- Attraverso i2b2 è possibile ricostruire automaticamente l'intero percorso di cura dei pazienti all'interno dell'Ospedale

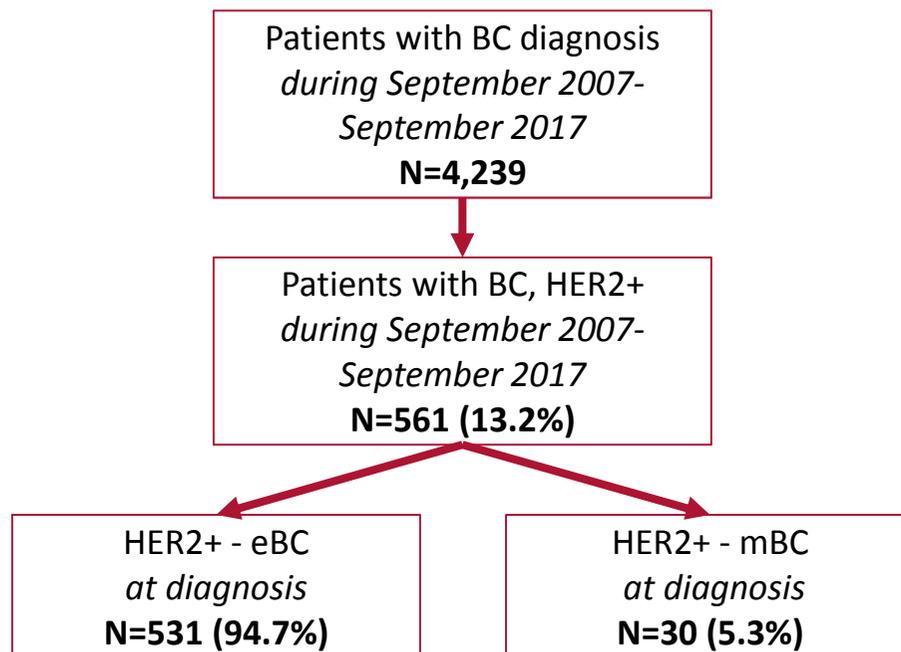
Ad esempio:



Esempi di tecnologia applicata al RWD



Esempio applicazione: identificazione delle pazienti con diagnosi di **HER2+ Breast Cancer** (BC) e ricostruzione dell'intero percorso di cura presso l'ASST Papa Giovanni XXIII



Characteristics	N (%)
Type of surgery	
Quadrantectomy	238 (42.4%)
Mastectomy	269 (48.0%)
Undetected by the system	54 (9.6%)
Tumor size (T)	
T1	253 (45.1%)
T2-4	245 (43.7%)
Undetected by the system	63 (11.2%)
Lymph Nodes (N)	
N-	322 (57.4%)
N+	198 (35.3%)
Undetected by the system	41 (7.3%)
Grade (G)	
G1-2	114 (20.3%)
G3	355 (63.3%)
Undetected by the system	92 (16.4%)
Age at diagnosis	
Mean ± SD	57.9 ±14.1

- **Real world data (RWD)**

- Derivano da numerose sorgenti e si riferiscono ad outcomes di popolazioni eterogenee della vita reale.
- Real-world data provengono dalla osservazione e si distinguono dai dati provenienti da studi clinici controllati (RCT) per gli ampi criteri di inclusione.

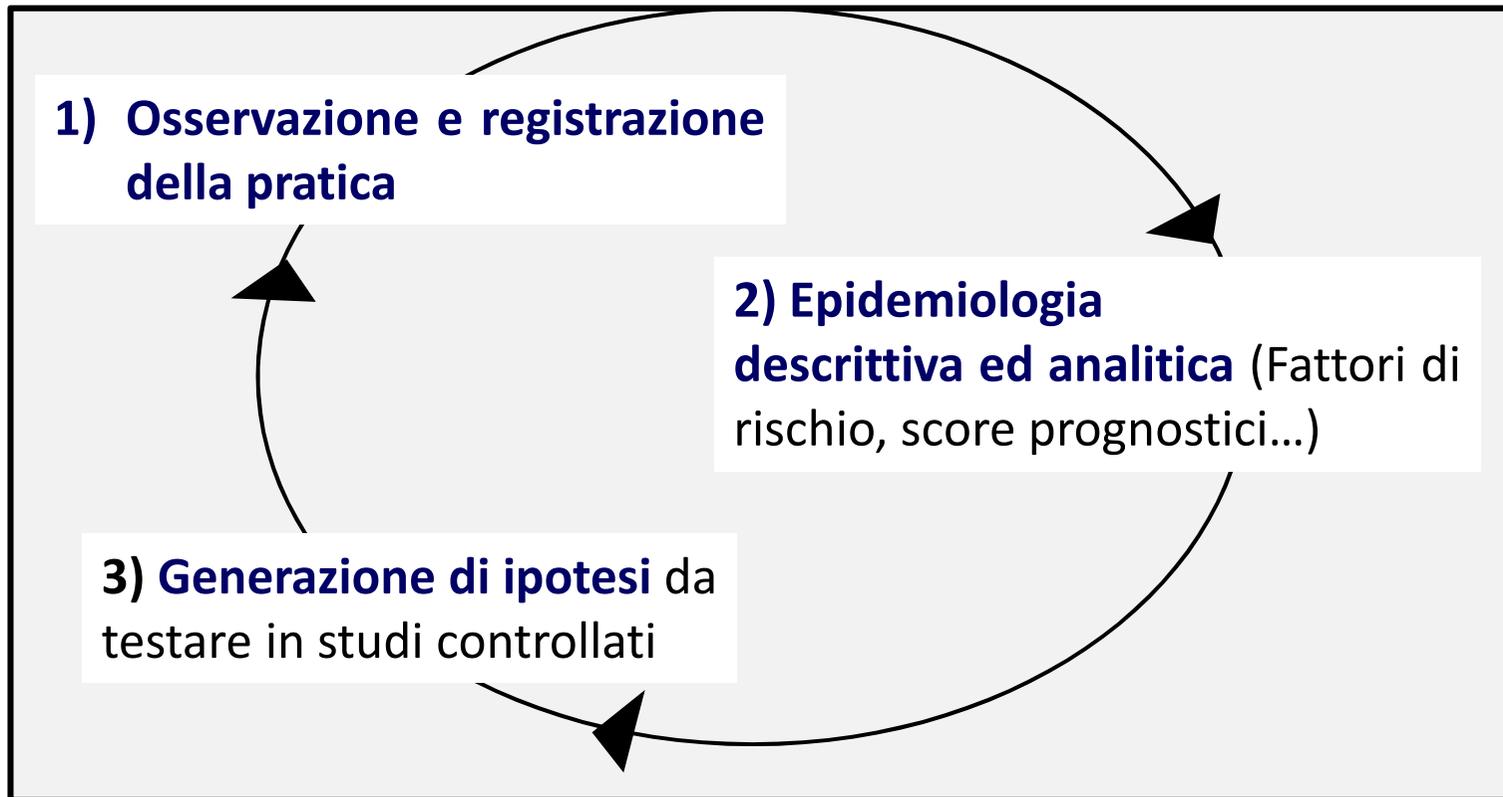
Real World Evidence (RWE)

- Lo scopo dell RWD è generare evidenze che derivano da una attenta analisi dei dati provenienti da coorti osservazionali della vita reale. Nessun criterio di esclusione.

Studi Osservazionali di Outcome:



una pratica da integrare nella attività di routine clinica



Esempi di RWE in una patologia rara



Dati da casistiche europee osservative che hanno portato revisione della diagnosi

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Table 4. WHO criteria for PV

WHO PV criteria

Major criteria

1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men

Hemoglobin >16.0 g/dL in women

or,

Hematocrit >49% in men

Hematocrit >48% in women

or,

increased red cell mass (RCM)*

2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)

3. Presence of *JAK2V617F* or *JAK2* exon 12 mutation

Minor criterion

Subnormal serum erythropoietin level

Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion†



In recent years, data have emerged that suggest the need for revisions to the diagnostic criteria for the *BCR-ABL1*⁻ MPNs,⁶ as many new findings have been demonstrated to have diagnostic and/or prognostic importance:

3. Polycythemia vera (PV) is possibly underdiagnosed using the hemoglobin levels published in the fourth edition, and the utility of BM morphology as a reproducible criterion for the diagnosis of PV is recognized.^{8,10,11}

10. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol.* 2014;89(1): 52-54.

11. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol.* 2016;91(4): 430-433.

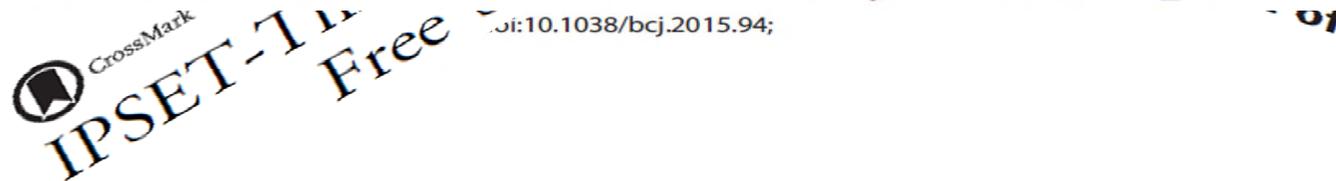
Esempi di RWE

Nuovi criteri di prognosi di rischio vascolare in patologia rara. C... troppe osservazionali(2)



RESEARCH ARTICLE

Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients



Registrare la pratica clinica in tempo reale è il futuro della ricerca clinica



- Le potenziali limitazioni dei RCTs (rigidi criteri di inclusione) possono essere superate grazie alla **data-driven medicine, retrospettiva, di precisione per il singolo paziente**



- Questa “medicina” consente di **accumulare grandi set di dati dai quali, attraverso algoritmi di intelligenza artificiale, è possibile scoprire associazioni che precedentemente non erano state osservate.**
- **Generazione di coorti della vita reale per trials comparativi e pragmatici**

Progetti FROM in corso



- Trasformare la pratica clinica in progetti di ricerca
- **Studi con nuove tecnologie**

Nuove tecnologie



Development of a wireless sensor for tremors analysis

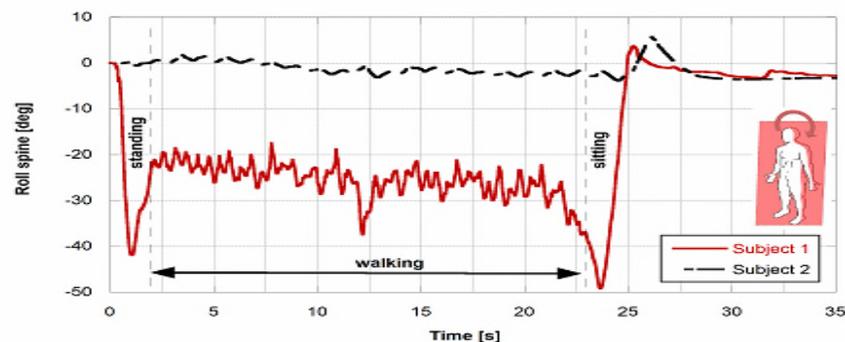
Tremors are not always clearly evident and their definition may be biased by interpersonal subjectivity.

The presented tool may provide reliable data for motor endpoints in research, but at the same time can help doctors in their routine outpatients practice for tremors classification and management.

Study Objectives

To develop a simple wearable tool for quantitative and objective measurement of tremors.

Data will be collected from patients with a well-established diagnosis of with Parkinson's Disease (PD); Essential Tremor (ET); Dystonia (DT); with myoclonic tremors (MT)



Nuove tecnologie

Sistema indossabile per la valutazione funzionale del cammino e del movimento



Un nuovo approccio all'analisi del movimento: uno speciale **seniore wireless applicato al paziente** consente di valutare la performance di cammino, corsa e salto e di eseguire, in maniera strumentale, test clinici come il **Timed Up and Go** e il **6 Minutes Walking Test**.

Queste valutazioni, essenziali in ambito riabilitativo, aiutano medici e specialisti a valutare lo stato del paziente e a quantificare **l'efficacia di terapie o programmi di riabilitazione**.

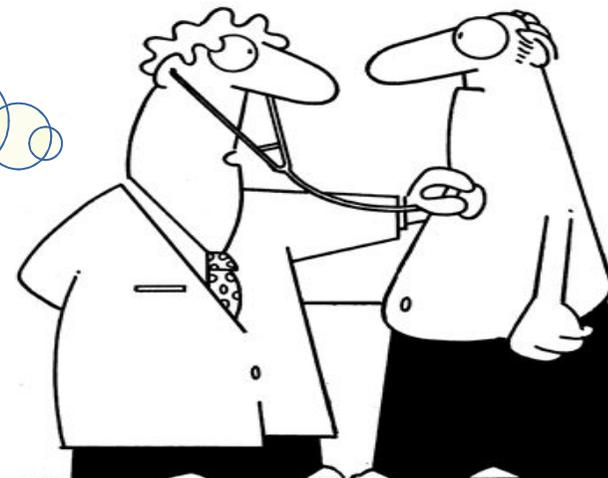
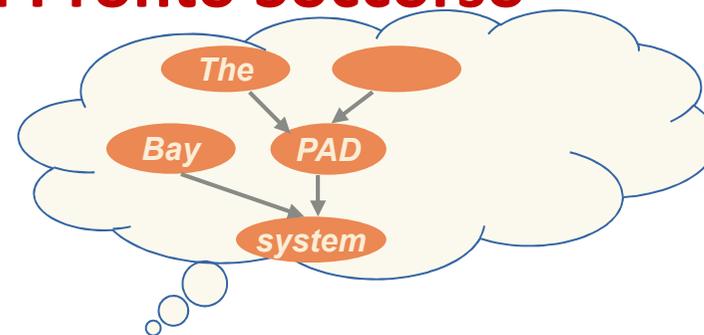
Domanda dello studio: Esistono uno o più parametri motori che possano predire il decadimento cognitivo nel paziente con Parkinson?



BayPAD: un sistema innovativo per la diagnosi delle malattie cardiopolmonari in Pronto Soccorso



BayPAD può aiutarti a mettere in relazione 364 variabili mediche, può sfruttare un esame medico esteso fino a 235 osservazioni cliniche, di laboratorio e radiologiche, e ottimizzare la ricerca di più di 30 patologie pericolose se non diagnosticate





BayPAD, un sistema capace di discutere con il medico

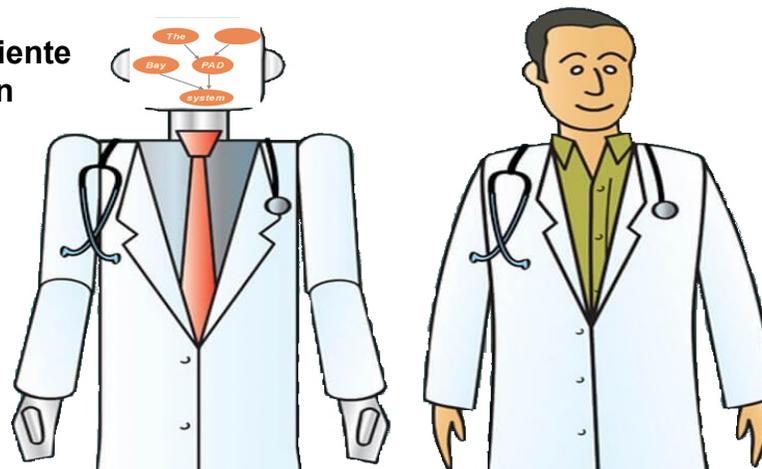


E' stato realizzato un sistema capace di interagire con i giudizi e le scelte del medico, sostenendo un confronto finalizzato al miglioramento del sistema e/o delle capacità professionali sanitarie

Il medico può inserire i dati del paziente e interrogare BayPAD attraverso un software chiamato *Herophilo*

Herophilo traduce i numeri derivati dai calcoli di un modello come BayPAD in frasi significative a livello medico.

Può così spiegare al medico i criteri su cui si basa la sua scelta, e indicare in che misura la scelta che il medico avrebbe fatto altrimenti sia o meno appropriata



Qualunque scelta fatta per il paziente ricade sotto la responsabilità del medico, che non è mai obbligato a seguire i suggerimenti del sistema diagnostico quando non ne è convinto.

Come sistema di raccolta dati, *Herophilo* permette di monitorare le decisioni adottate dai medici nel confrontarsi con problemi clinici complessi

Periodicamente, diventa possibile valutare se le scelte dei medici siano state migliori di quelle del sistema, contribuendo al miglioramento del sistema, o della pratica clinica.

Le competenze di FROM nella analisi dei risultati con nuove tecnologie



- **Raccolta dei dati:** ponte web che colleghi l'output della tecnologia alla CRF elettronica
- L'acquisizione di big data comporta **l'uso di modelli statistici di intelligenza artificiale** (*analisi fattoriale, analisi componenti principali etc.. - necessità di competenze statistiche e disponibilità di software adeguati*).
- Lo studio dovrà comprendere la **fase di training e validation del modello**
- Deployment, **resa del modello nella real-life medicine**

Ringraziamenti

