

# RICERCA IN SANITA' E PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI: scenari applicativi e prospettive future

Centro Interdipartimentale di Scienze Mediche  
(CISMeD), Palazzo Consolati

29 SETTEMBRE 2023

Via S. Maria Maddalena 1, Trento

# Significato dei Real World Data nell'era della medicina digitale: realtà e prospettive

Dott.ssa Manuela Bocchino

Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali

Istituto Superiore di Sanità



CENTRO NAZIONALE  
TELEMEDICINA E NUOVE  
TECNOLOGIE ASSISTENZIALI

# Real World Data (RWD)

RWD: dati che “vengono raccolti fuori dagli studi clinici controllati interventistici tradizionali nelle circostanze di vita reale”.



CENTRO NAZIONALE  
TELEMEDICINA E NUOVE  
TECNOLOGIE ASSISTENZIALI

ORIGINAL REPORT

WILEY

## Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making

Marc L. Berger<sup>1</sup> | Harold Sox<sup>2</sup> | Richard J. Wilke<sup>3</sup> | Diana L. Brixner<sup>4</sup> | Hans-Georg Eichler<sup>5</sup> | Wim Goettsch<sup>6</sup> | David Madigan<sup>7</sup> | Amr Makady<sup>8</sup> | Sebastian Schneeweiss<sup>9</sup> | Rosanna Tarricone<sup>9</sup> | Shirley V. Wang<sup>8</sup> | John Watkins<sup>10</sup> | Daniel Mullins<sup>11</sup>

New York City, NY, USA  
Patient-Centered Outcomes Research Institute, Washington, DC, USA  
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Lawrenceville, NJ, USA  
University of Utah, Salt Lake City, UT, USA  
European Medicines Agency, London, UK  
Zorginstituut Nederland and University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands  
Columbia University, New York City, NY, USA  
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA  
Baccarelli University, Milan, Italy  
<sup>8</sup>Pharmax Blue Cross, Mountlake Terrace, WA, USA  
<sup>9</sup>University of Maryland, Baltimore, MD, USA

**Correspondence:**  
M. L. Berger, New York, NY, USA.  
Email: mberger30@gmail.com

**Abstract**  
**Purpose:** Real-world evidence (RWE) includes data from retrospective or prospective observational studies and observational registries and provides insights beyond those addressed by randomized controlled trials. RWE studies aim to improve health care decision making.  
**Methods:** The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) and the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) created a task force to make recommendations regarding good procedural practices that would enhance decision makers' confidence in evidence derived from RWD studies. Peer review by ISPOR/ISPE members and task force participants provided a consensus-building iterative process for the topics and framing of recommendations.  
**Results:** The ISPOR/ISPE Task Force recommendations cover seven topics such as study registration, replicability, and stakeholder involvement in RWE studies. These recommendations, in concert with earlier recommendations about study methodology, provide a trustworthy foundation for the expanded use of RWE in health care decision making.  
**Conclusion:** The focus of these recommendations is good procedural practices for studies that test a specific hypothesis in a specific population. We recognize that some of the recommendations in this report may not be widely adopted without appropriate incentives from decision makers, journal editors, and other key stakeholders.

**KEYWORDS**  
comparative effectiveness, decision making, guidelines, pharmacoepidemiology, real-world data, treatment effectiveness

Apr 1, Berger is a self-employed part-time consultant.  
This article is a joint publication by Pharmacoepidemiology and Drug Safety and Value in Health.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.  
© 2017 The Authors. Pharmacoepidemiology & Drug Safety published by John Wiley & Sons Ltd.

## Prospettica

### **Trials clinici pragmatici:**

- trial randomizzati ma con criteri di inclusione ed esclusione meno rigidi
- organizzazione ed investimento monetario analogo ai trials randomizzati

### **Studi di coorte osservazionali:**

- non prevedono randomizzazione dei pazienti
- osservazione per lunghi periodi di tempo indipendente dall'obiettivo dello studio

## Retrospettiva:

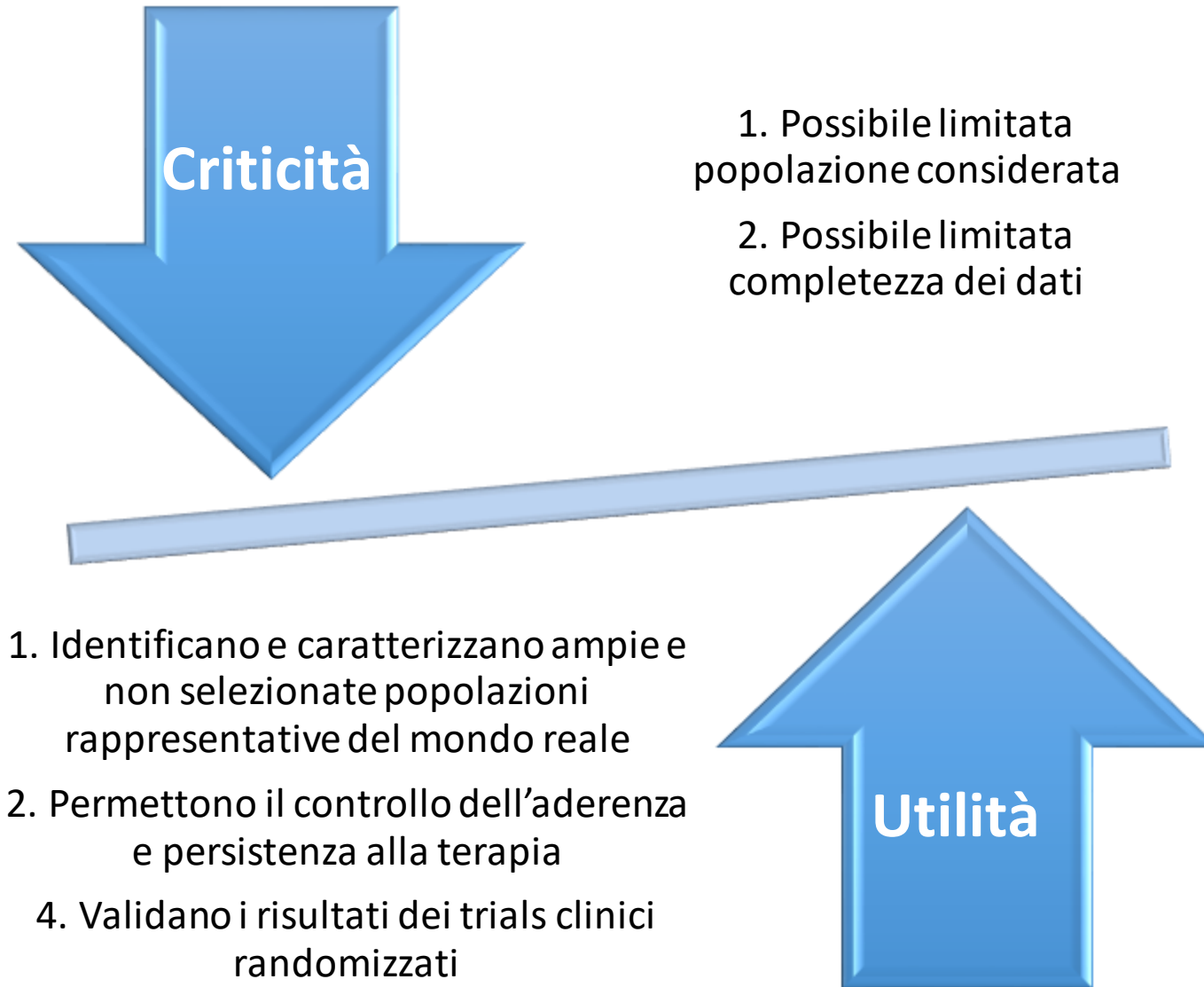
I dati sono antecedenti alla ricerca e vengono elaborati dopo essere stati raccolti > fonti:

### **Istituzionali:**

- database amministrativi, della farmaceutica territoriale o in distribuzione diretta
- schede di dimissione ospedaliera, gli accessi in pronto soccorso o le prestazioni ambulatoriali, territoriali e di diagnostica strumentale
- le vaccinazioni
- registri dell'AIFA sui farmaci sottoposti a monitoraggio
- database di farmacovigilanza
- indagini dell'ISTAT, i registri e le indagini gestiti dall'ISS

### **Non istituzionali:**

- registri di patologia ambulatoriale o ospedaliera, anche derivanti da precedenti studi clinici randomizzati
- indagini campionarie
- network di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta



# RWD nell'era della medicina digitale



## Clinical

Demographics, EHR Data, Lab Test Results, Diagnoses, Procedures, Pathology/Histology Data, Radiology Images, Microbiology Data, Provider Notes, Admission/Discharge and Progress Reports, Performance Status



## Medication

Medication Orders, Administration (Dose, Route, NDC/RxNorm codes), Concomitant Therapies, Point of Sale Data, (Prescription & OTC) Prescription Refill, Allergies



## Claims

Medical Claims, Prescription Drug Claims, Other Drug and Treatment Use Data



## Molecular Profiling

Genomic and Genetic Testing Data (SNPs/Panels), Multi-Omics Data (Proteomics, Transcriptomics, Metabonomics, Lipidomics), Other Biomarker Status



## Family History

Historical Data on Health Conditions and Allergies Relating to Patient and Extended Family, Smoking Status, Alcohol Use



## Mobile Health

Fitness Trackers, Wearable Devices, Other Health Apps  
Measuring Activity and Body Function



## Environmental

Climate Factors, Pollutants, Infections, Lifestyle Factors (diets, stress), Other Environmental and Occupational Sources



## Patient Reported

Patient Reported Outcomes, Surveys, Diaries (diets, habits), Personal Health Records, Adverse Event Reporting, Quality of Life Measures



## Social Media

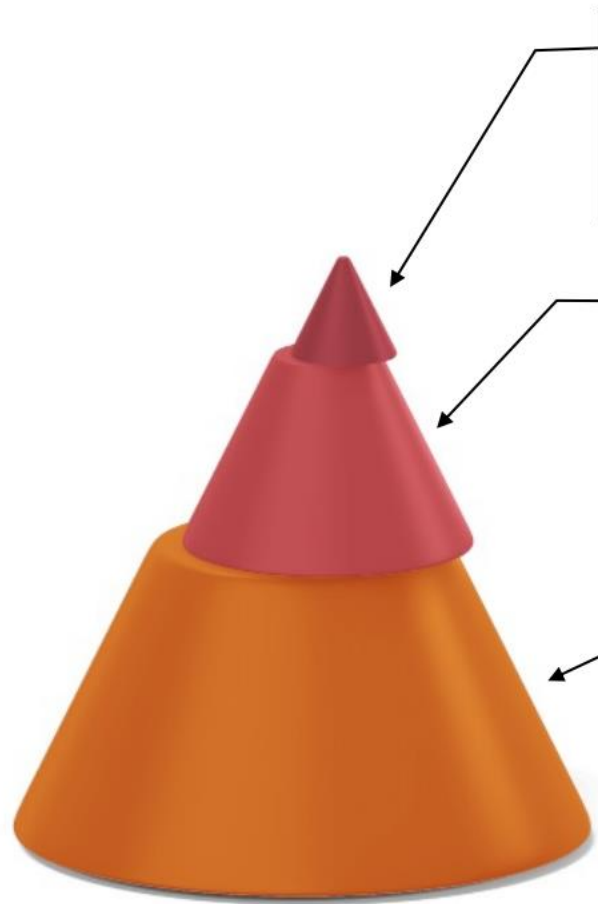
Patient Communities, Twitter, Facebook, Blogs



## Literature

Disease Burden, Clinical Characteristics, Prevalence/Incidence, Rates of Treatment, Resource Use and Costs, Disease Control, Quality of Life Measures





## Digital Medicine


**Software and hardware** for clinical measurements and/or to intervene directly on health. **They require clinical efficacy trials** and are typically classified as medical devices

## Digital Health

**Technologies, platforms and systems** that engage users for purposes related to lifestyle improvement, well-being and health. Other objectives may be to **acquire, store or transmit health data**, or to support clinical activities. To be deployed, applications in this area **do not require clinical trials**, nor regulatory supervision from any type of national or international body

# Significato e scopo

- ✓ Creazione e condivisione di archivi informatici provenienti da **vari contesti** (PS, Reparti ospedalieri, ambulatori degli specialistici del territorio e dei MMG/PLS, ...)
- ✓ Gestione e archiviazione di immagini (diagnostica per immagini)
- ✓ Creazione, archiviazione, elaborazione e gestione di dati utili per comprendere, misurare e gestire i processi assistenziali del SSN, sia clinici che amministrativi
- ✓ Utilizzo di Machine Learning per implementare sistemi di Intelligenza Artificiale
- ✓ Ricerca

- 
- Trattamenti più mirati e personalizzati
  - Diagnosi migliorata
  - Migliore prevenzione
  - Maggiore accesso e minori disuguaglianze
  - Uso più efficiente delle scarse risorse
  - ...

*Insel, T. R. (2019). Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. Nature, 567(7747), 171-173.*

## Ricerca clinica



**RAPPORTI ISTISAN 22|4 IT**

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

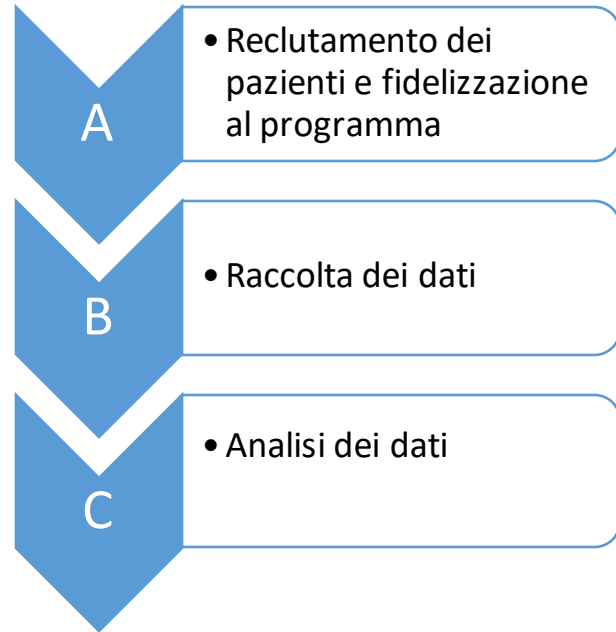
***Decentralized Clinical Trial:***  
nuovo approccio alla sperimentazione clinica  
per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca

a cura di  
F. Gabbrielli, M. Zibellini, R. Triola, M. Bocchino,  
per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati

Telemedicina, strumenti di sanità digitale e RWD



# Fasi della conduzione del trial clinico:



## Reclutamento e permanenza dei pazienti nel programma sperimentale

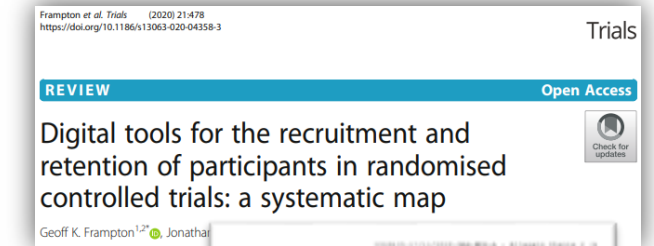
Strumenti digitali: Internet, social media, e-mail, screening automatici, applicazioni per smartphone o tablet, video, messaggistica

SSN italiano: SMS, e-mail con testi criptati e video comunicazioni, (eventuale ausilio di strutture territoriali prossime al domicilio del paziente)

## Consenso informato

Discussione tra medico e paziente del contenuto del consenso e dei materiali di supporto: visione da casa in formato digitale (smartphone, tablet, computer) dei documenti dello studio + videochiamata

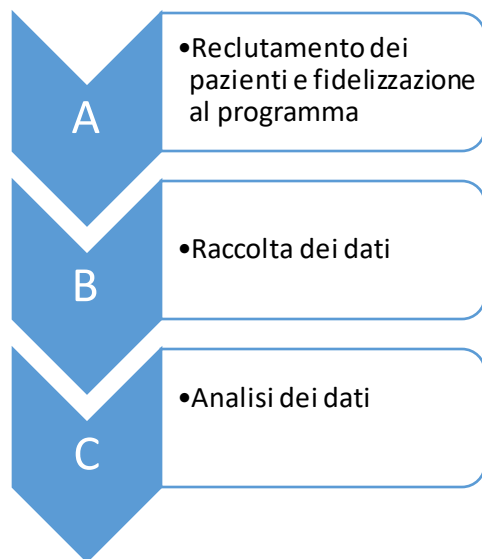
Firma: firma digitale (indicazioni riguardo l'utilizzo del consenso informato elettronico in mancanza di firma digitale)



**HHS Public Access**  
Author manuscript  
*Acad Emerg Med*. Author manuscript; available in PMC 2017 July 01.  
Published in final edited form as:  
*Acad Emerg Med*. 2016 July ; 23(7): 759-765. doi:10.1111/acem.12966.

**Telemedicine Provides Non-Inferior Research Informed Consent for Remote Study Enrollment: A Randomized Controlled Trial**

# Fasi della conduzione del trial clinico:



Pekmezaris R, et al. A. Home telemonitoring in heart failure: a systematic review and meta-analysis. Health affairs (Project Hope) 2018;37(12):1983-9.  
Reinisch W, et al. Clinical trials for inflammatory bowel disease: global guidance during the COVID-19 pandemic. Journal of Crohn's & Colitis 2020;14(14)(Suppl 3):S820.  
Eremenco S, et al. ISPOR PRO Mixed Modes Task Force. PRO data collection in clinical trials using mixed modes: report of the ISPOR PRO mixed modes good research practices task force. Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2014;17(5):501-16.

- Device per il monitoraggio di parametri biologici (glicemia, saturazione dell'ossigeno, pressione arteriosa, ritmo cardiaco) o attività
- Set personalizzato a seconda del paziente e del tipo di trial e deve essere
- Telecontrollo dei parametri rilevati ed eventuali modifiche interventistiche necessarie

Telemonitoraggio



- Visite di controllo

Televisita



- Informazioni sul trial, training e supporto al paziente
- Coordinamento dei servizi (reminder gli appuntamenti in remoto ed assunzione della terapia)
- Sensibilizzazione alla compilazione di eventuali diari o questionari

Teleassistenza

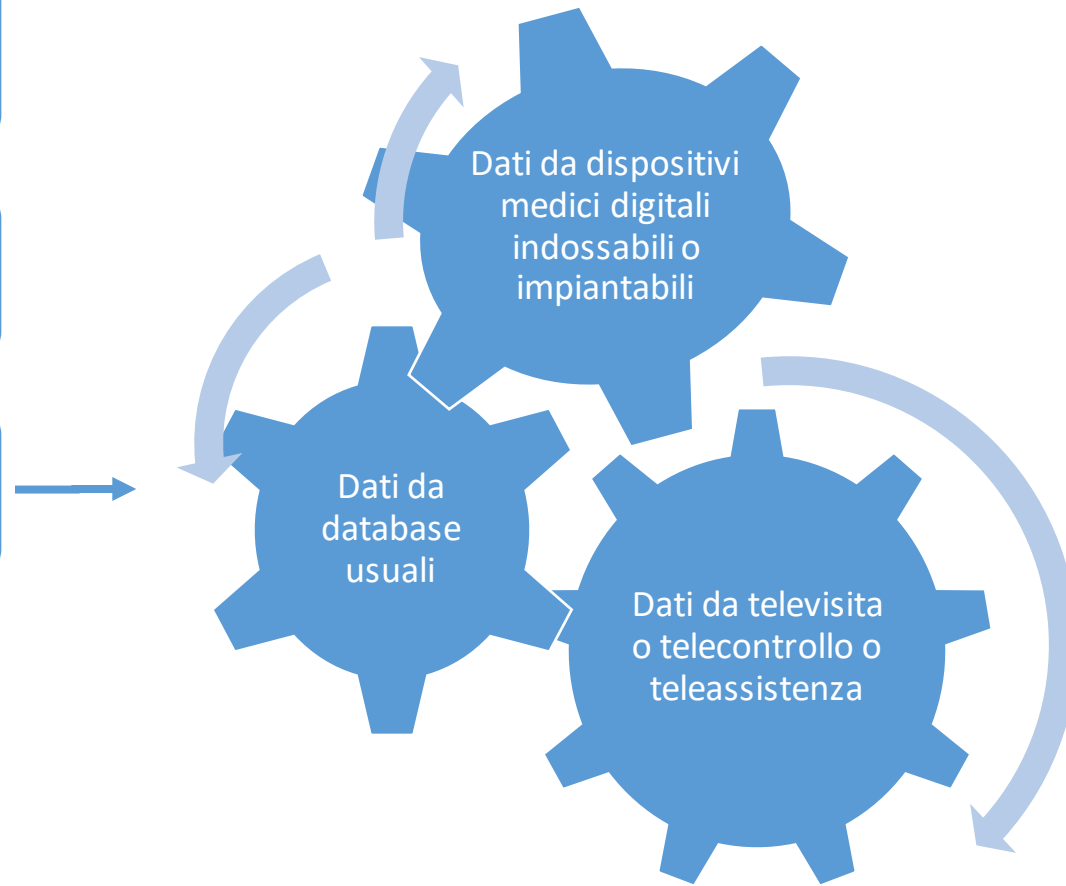
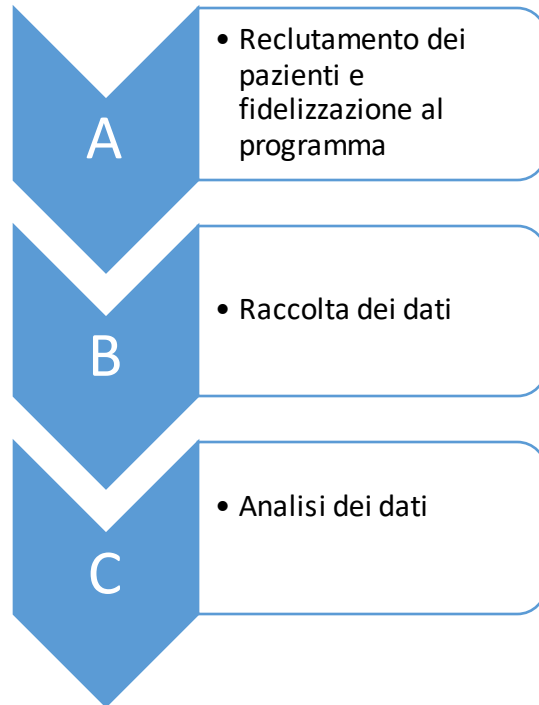


- ePRO (Electronic Patient Reported Outcome): insieme dei risultati riportati dai pazienti in formato elettronico
- eCOA (Electronic Clinical Outcome Assessment): metodo di acquisizione elettronica dei dati attraverso tecnologie, che consente a pazienti, medici e operatori sanitari di segnalare direttamente i risultati clinici e di qualità di vita

ePRO ed eCOA



# Fasi della conduzione del trial clinico:



- Piattaforme di acquisizione, aggregazione, archiviazione e analisi di dati sulla salute per processare grandi dataset
- Strumenti di *machine learning* per analizzare in modo più veloce e approfondito dati provenienti da più fonti

doi.org/10.1007/s10233-021-00856-3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

## Adjunctive Brivaracetam in Focal Epilepsy: Real-World Evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian network Study (BRIVAFIRST)

Simona Lattanzi<sup>1</sup> · Laura Canafoglia<sup>2</sup> · Maria Paola Canevini<sup>3,4</sup> · Sara Casciato<sup>5</sup> · Valentina Chiesa<sup>6</sup> · Filippo Dainese<sup>7</sup> · Giovanni De Maria<sup>7</sup> · Giuseppe Didato<sup>8</sup> · Giovanni Falcicchio<sup>9</sup> · Martina Fanella<sup>10</sup> · Leonardo Ferlazzo<sup>11</sup> · Giacomo Fisco<sup>10</sup> · Massimo Gangitano<sup>12</sup> · Anna Teresa Giallonardo<sup>10</sup> · Filippo Sean Giorgi<sup>13,14</sup> · Angela La Neve<sup>9</sup> · Oriano Mecarelli<sup>10</sup> · Elisa Montalenti<sup>15</sup> · Federico Piazza<sup>16</sup> · Patrizia Pulitano<sup>10</sup> · Pier Paolo Quarato<sup>5</sup> · Federica Ranzato<sup>17</sup> · Eleonora Rosati<sup>18</sup> · Laura Tassi<sup>19</sup> · Carlo Di Bonaventura<sup>10</sup> on behalf of BRIVAFIRST Group Members

### BRIVAracetam add-on First Italian network Study (BRIVAFIRST):

- studio retrospettivo e multicentrico
- efficacia e tollerabilità del farmaco antiepilettico brivaracetam
- collaborazione di 6 network macroregionali
- condotto secondo le caratteristiche degli studi real world con l'utilizzo della telemedicina

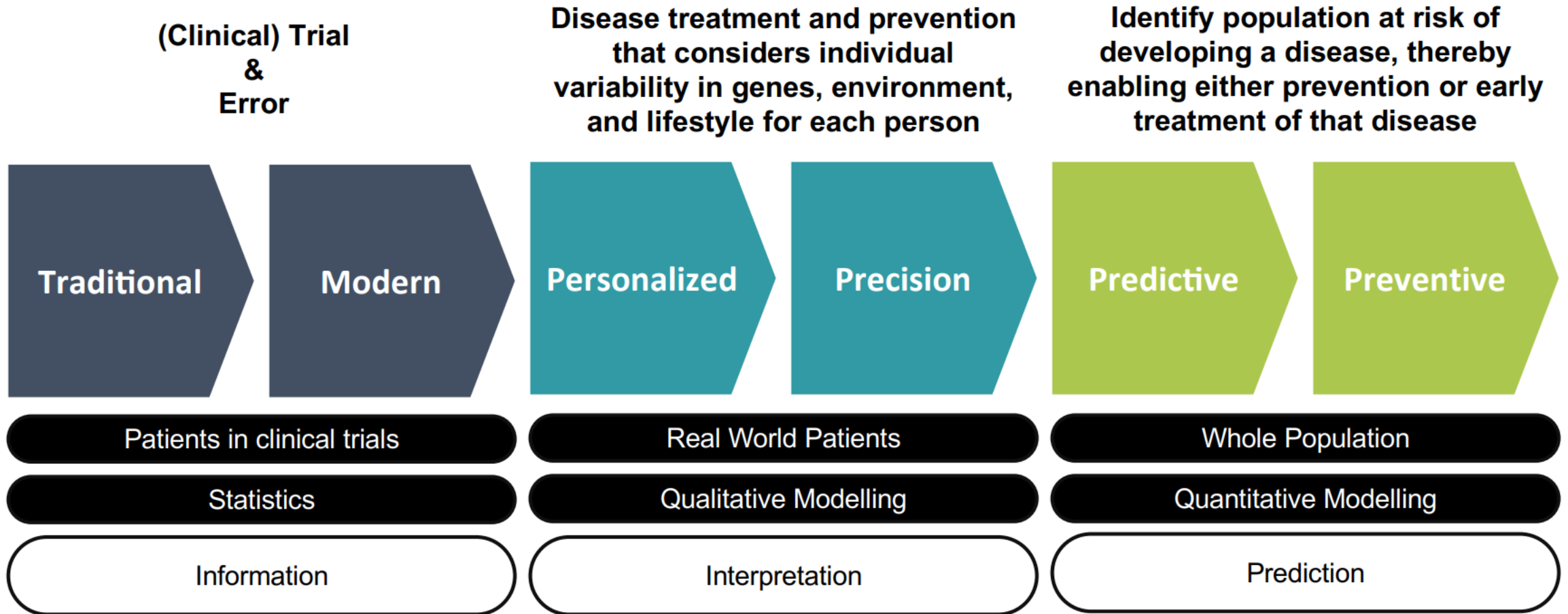


CENTRO NAZIONALE  
TELEMEDICINA E NUOVE  
TECNOLOGIE ASSISTENZIALI

### Vantaggi:

- ✓ minor tempo e maggior facilità di reclutamento (pazienti con problemi di costi di viaggio, assenza dal lavoro, difficoltà di spostamento)
- ✓ maggior varietà nella popolazione disponibile (patologie rare)
- ✓ disponibilità di cure a domicilio;
- ✓ strumenti digitali di monitoraggio più obiettivi
- ✓ ausilio della tecnologia (numero minore di centri di ricerca di riferimento, minori costi, meno personale)
- ✓ possibilità di utilizzare metodi analitici avanzati.

# Realtà e prospettive



# Conclusioni: le criticità del «real world»

## Tecnologia/Organizzazione

Infrastrutture informatiche adeguate (rete Internet locale)

Adeguate supporto tecnologico

Aspetti di regolamentazione (norme, privacy, cybersecurity)

Standard minimi di condizioni di interoperabilità tra sistemi (frammentazione piattaforme, eterogeneità degli applicativi)

## Analisi dei dati

Qualità dei dati

Standard minimi di acquisizione dati

Explainability ed interpretabilità

Riproducibilità

Equità algoritmica e trasparenza

## Competenza

Formazione dello staff

Revisione competenze ed organici (Data Manager e Data Scientist)

Collaborazione multidisciplinare

African proverb...

**If you want to go quick - go alone  
If you want to go far - go together**



**... we need to go far and quite quick!!**