LABORATORIO, …TRIAL CLINICI …..REAL LIFE

Congresso Congiunto AMD-SID Piemonte e Valle d'Aosta

Sinergie per l'Innovazione

Torino 3 dicembre 2016

Gabriella Gruden

Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino

IL LUNGO VIAGGIO …

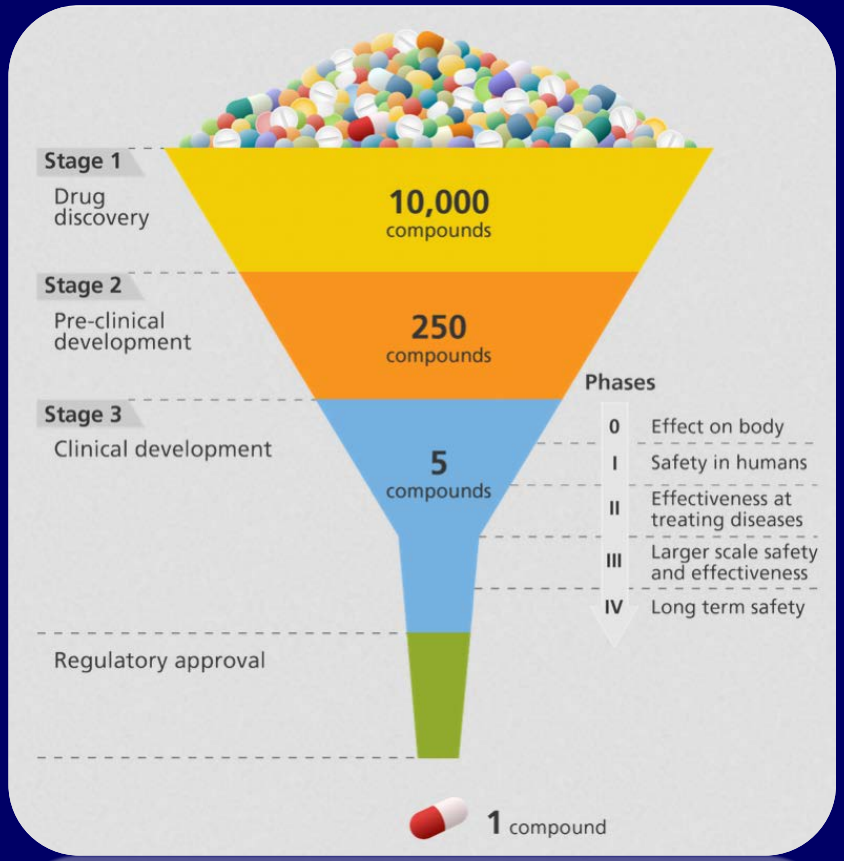
RICERCA DI BASE

TRIALS
CLINICI

PRATICA
CLINICA

“GAP” TRA RICERCA E ….PRATICA CLINICA

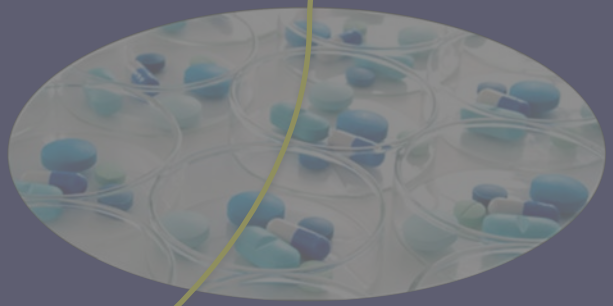
SVILUPPO DI UN FARMACO



- Tempi: 10-20 anni
- Costi: $$$$
- Successo: < 4 su 1000

IL LUNGO VIAGGIO …

RICERCA DI BASE

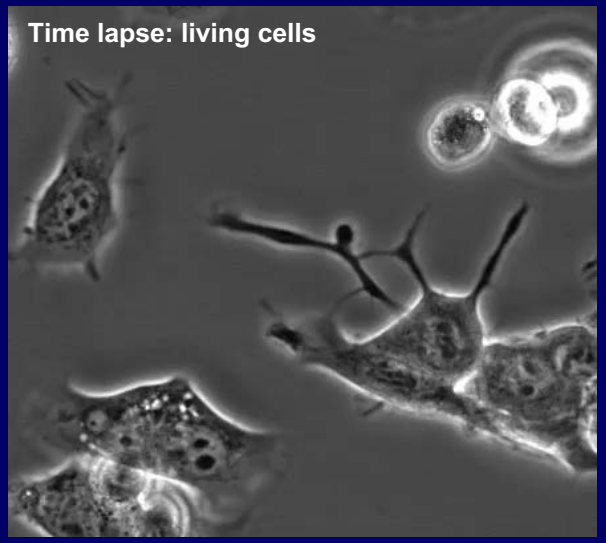


RICERCA CLINICA

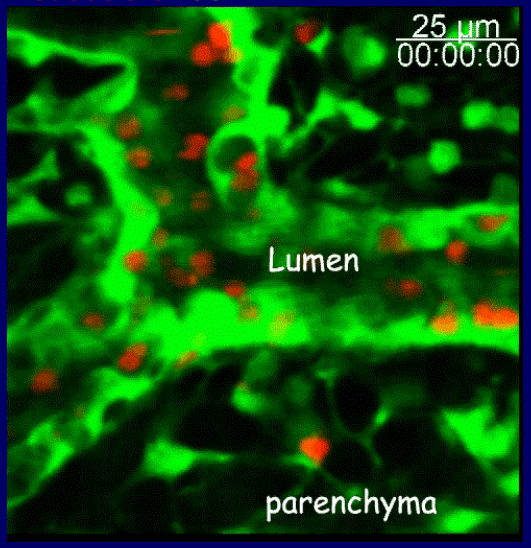
APPLICAZIONE nella PRATICA CLINICA

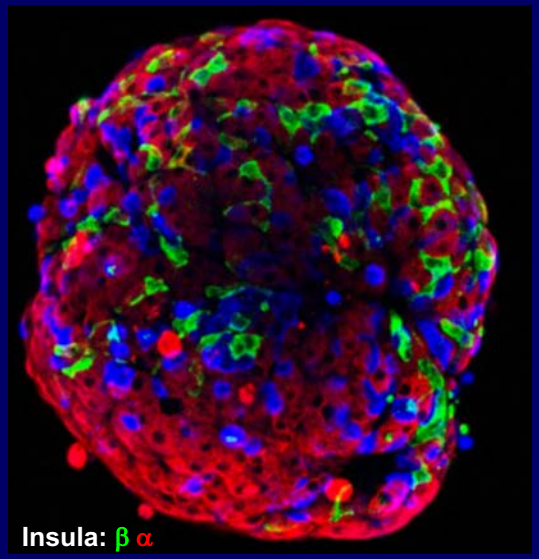
RICERCA DI BASE

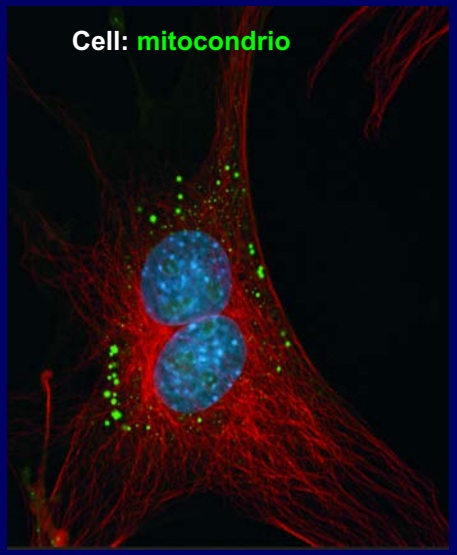
- Time lapse
- Nano-microscopia



Leucociti e vasi

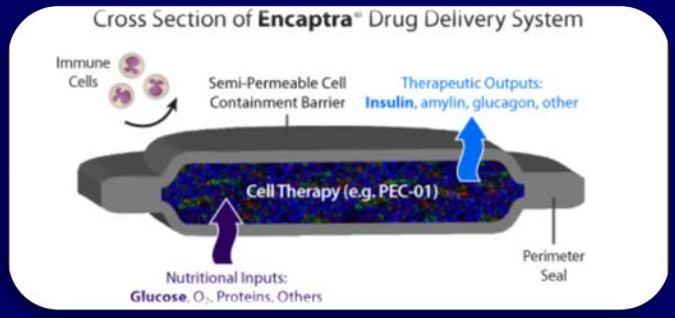






Stem Cells
Rigenerativa

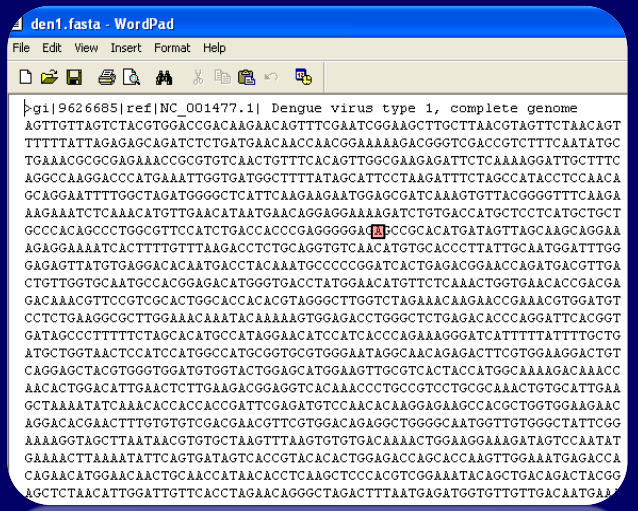
- DM
- complicanze



EDITING GENETICO ED OMICHE

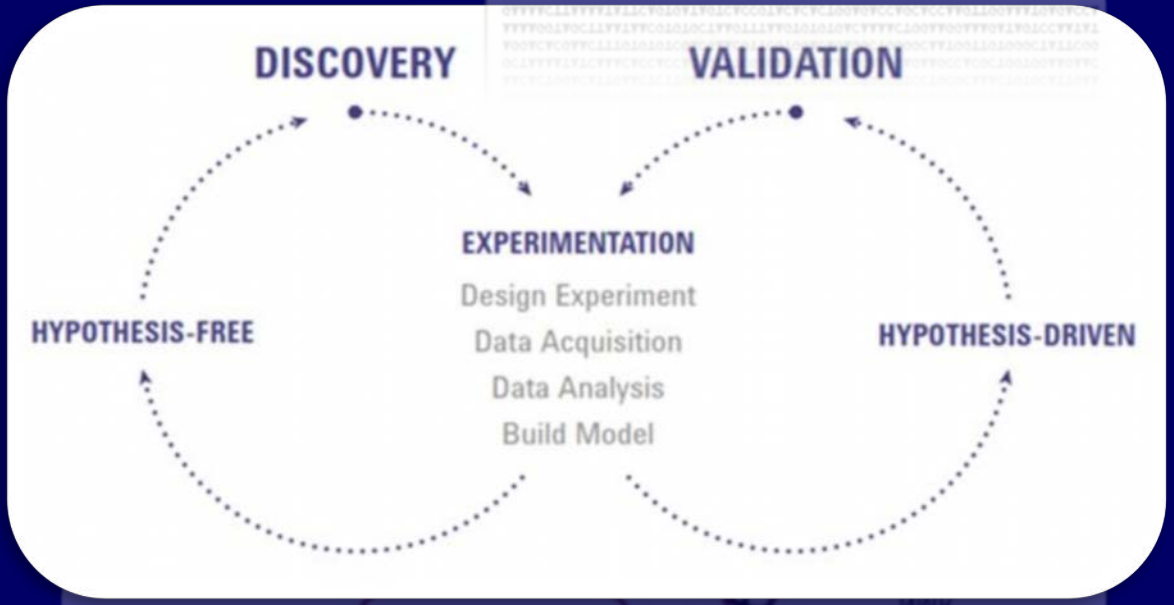
CRISPR CAS9

- Editing genetico



OMICHE

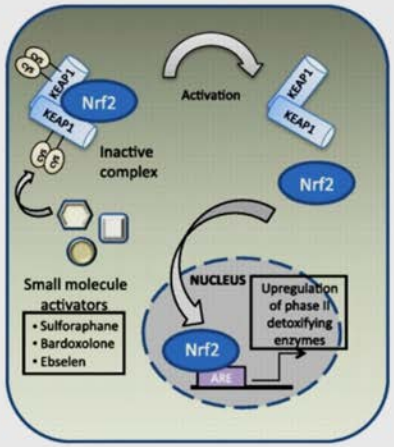
- Genomica
- Epigenomica
- Trascriptosomica
- Proteomica
- Metabolomica

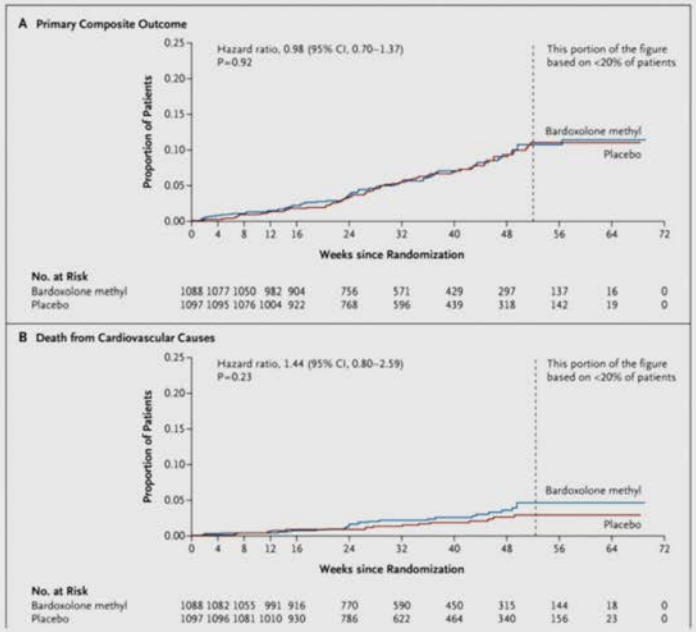


RICERCA PRE-CLINICA

RISULTATI PROMETTENTI IN VITRO ED IN VIVO NON SEMPRE CONFERMATI NELL'UOMO

Anti-oxidant Bardoxolone not Beneficial in Diabetic Nephropathy





de Zeeuw D et al. N Engl J Med 2013;369:2492-2503.

LIMITI RICERCA PRE-CLINICA

MODELLO ANIMALE

- Diversità uomo – topo
- Animali gravemente scompensati senza altre terapie

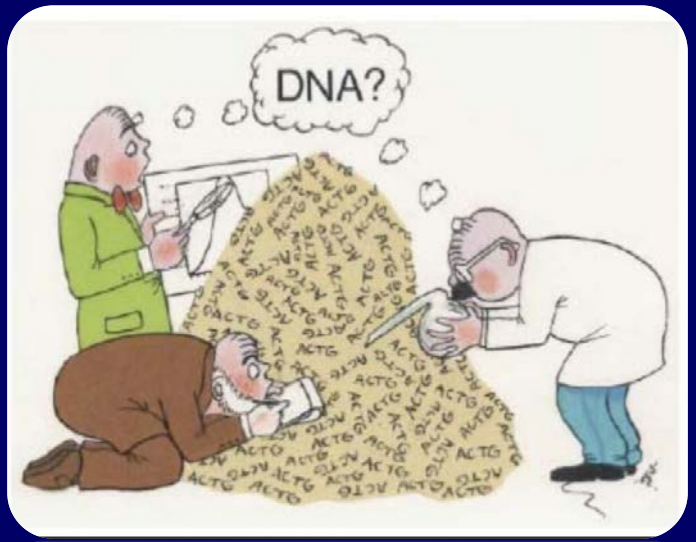
UNIVERSITA' – AZIENDE

- Università: meccanismi, fisiopatologia,
- Aziende: farmaco-cinetica/dinamica, applicabilità, risvolti economici

LIMITI RICERCA PRE-CLINICA

I RISULTATI

- Risultati negativi non pubblicati
- Limitata riproducibilità
  - Elevata variabilità
  - Validazione reagenti (anticorpi)
- Omica Data
  - Enormi dataset
  - Riproducibilità e interpretazione
  - Azione
    - Standardizzazione – validazione
    - Strumenti di analisi, integrazione
    - Condivisione



FONDI

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
PRIN	126	134	137	137	131	82	110	96	106	100	75	39			92
FIRB				155	137	85	39	50	90	92	8	32	30		

RICERCA APPLICATA-TRANSLAZIONALE

CRISPR CAS9

- Scoperta del secolo
- Studio dei meccanismi con cui i batteri si difendono dai virus

VALUAZIONE PERFORMANCE

Indici Bibliometrici

- *n° pubblicazioni*
- *n° citazioni*

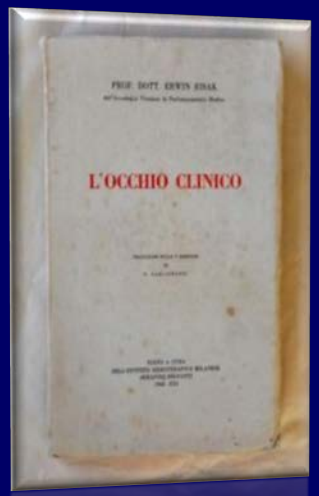
IL LUNGO VIAGGIO …

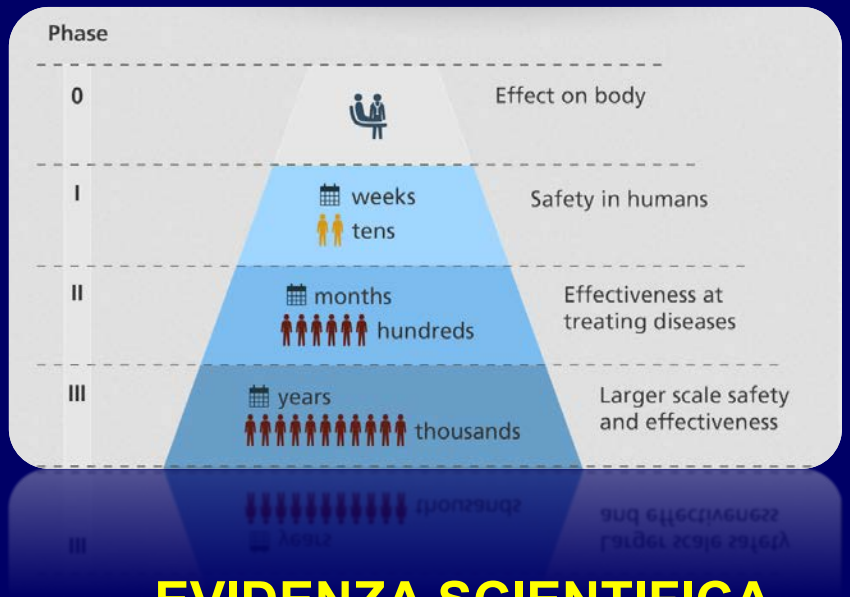
RICERCA DI BASE

RICERCA CLINICA

APPLICAZIONE nella PRATICA CLINICA

TRIAL CLINICI



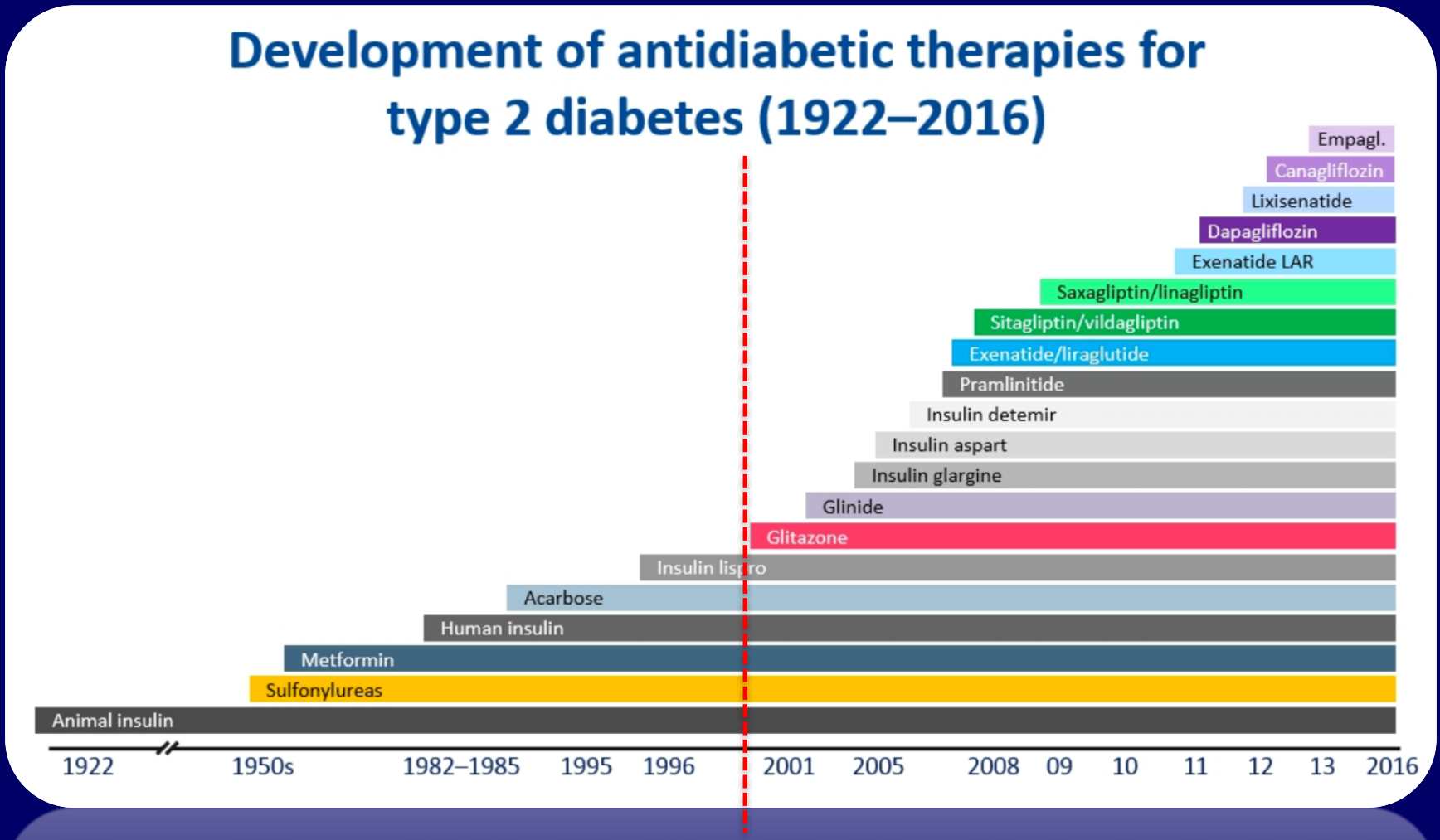


VALUTAZIONE SOGGETTIVA

EVIDENZA SCIENTIFICA

- Gold standard: efficacia e sicurezza

TRIALS CLINICI



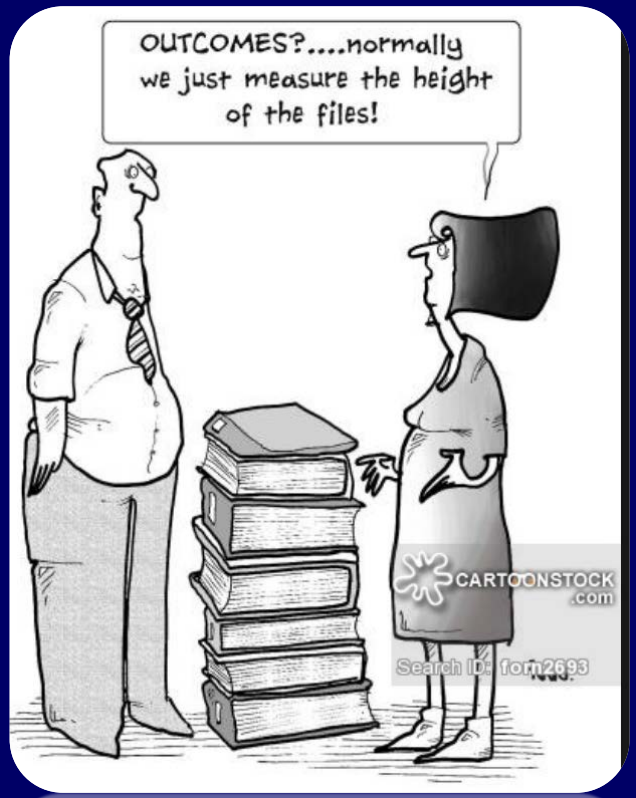
LIMITI TRIAL CLINICI

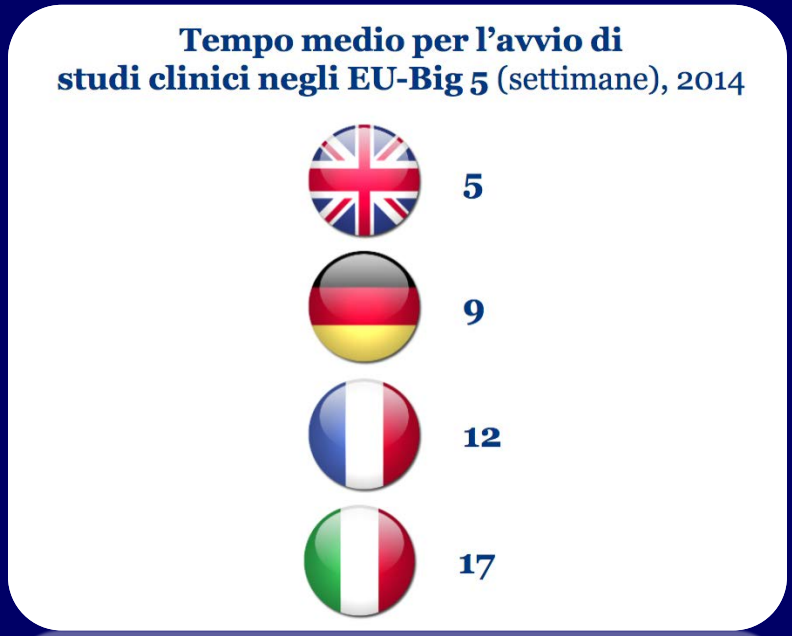
- Aumento classi disponibili
- Aumento combinazioni possibili
- Impossibile confronto in RCT

Treatments	n = 7
Doublets	21
Triplets	35
Quadruplets	35

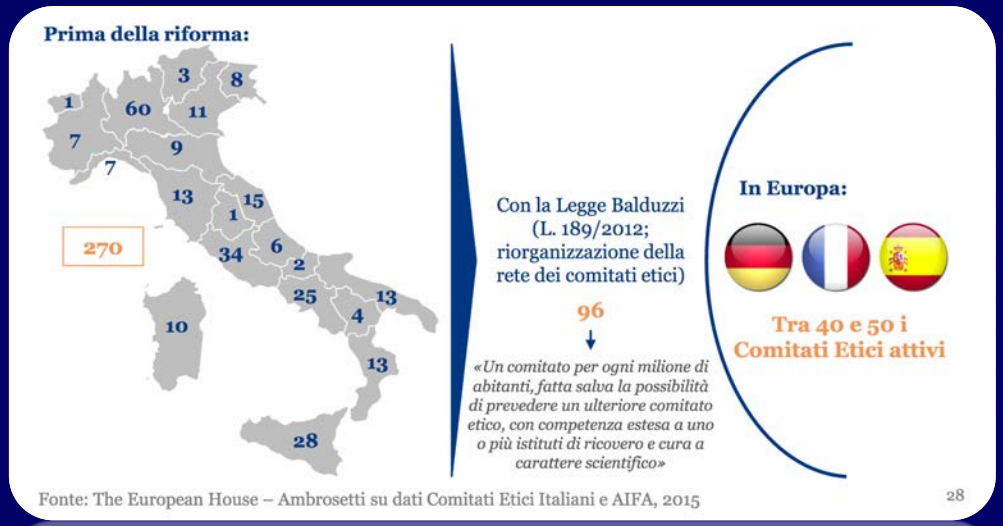
OSTACOLI - TRIAL CLINICI

- Costi
- Lavoro burocratico-organizzativo

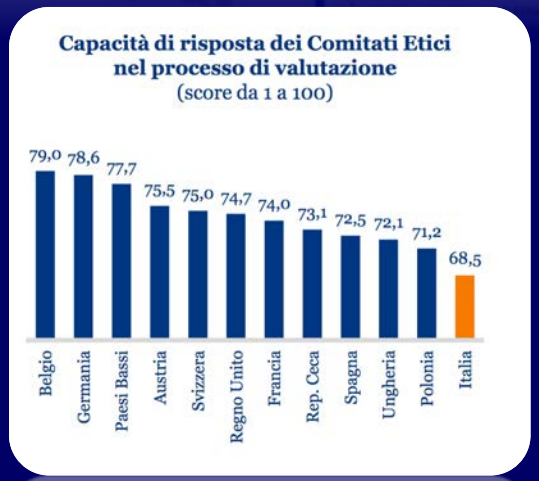




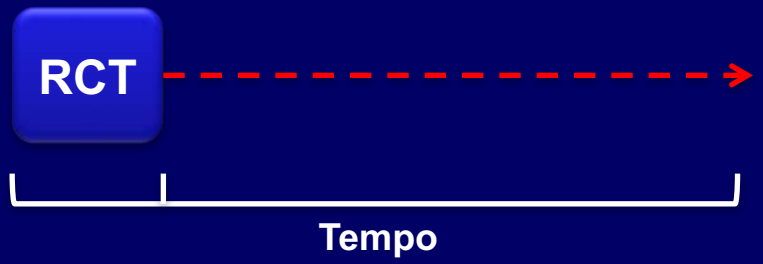
COMITATI ETICI



- Numerosità: da 270 a 96
- Costosi
- Lenti



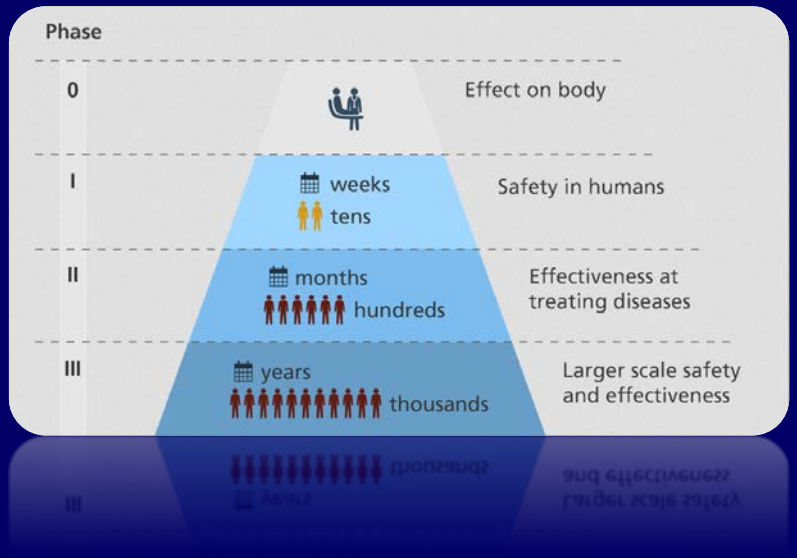
LIMITI TRIAL CLINICI



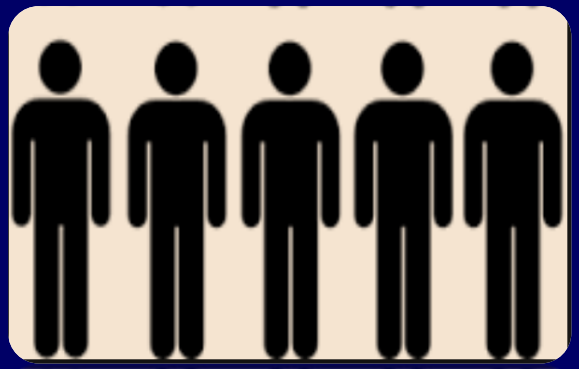
- Efficacia e sicurezza a lungo termine

- Il valore aggiunto del farmaco
- Farmaco-economia
  - Payers: Innovazione - Sostenibilità

TRIAL CLINICI



OMOGENEITA’

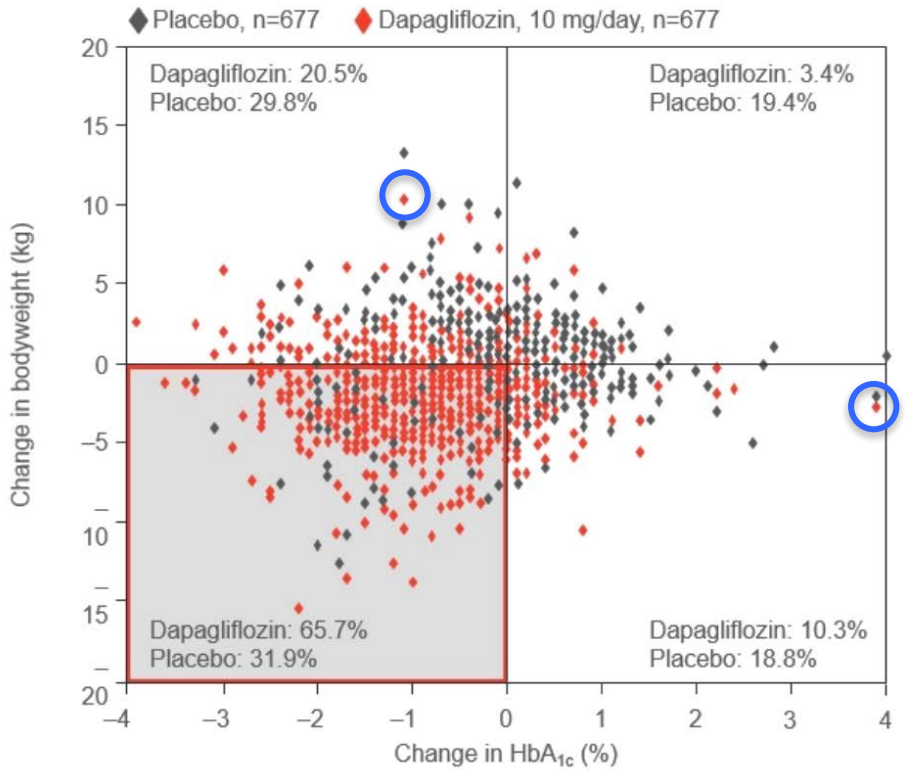


Responders

Non-Responders

TRIAL CLINICI

Example of variability in response to treatment:
Change in HbA_{1c} (%) and weight (kg); pooled data from dapagliflozin RCTs

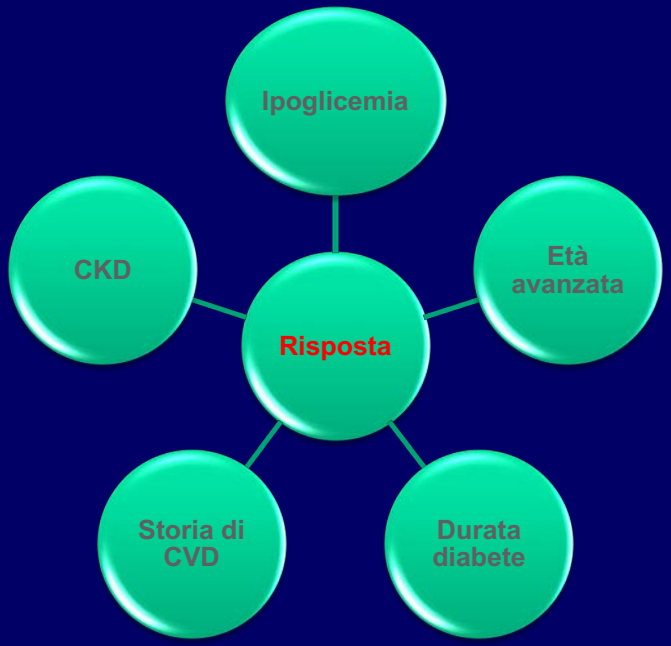


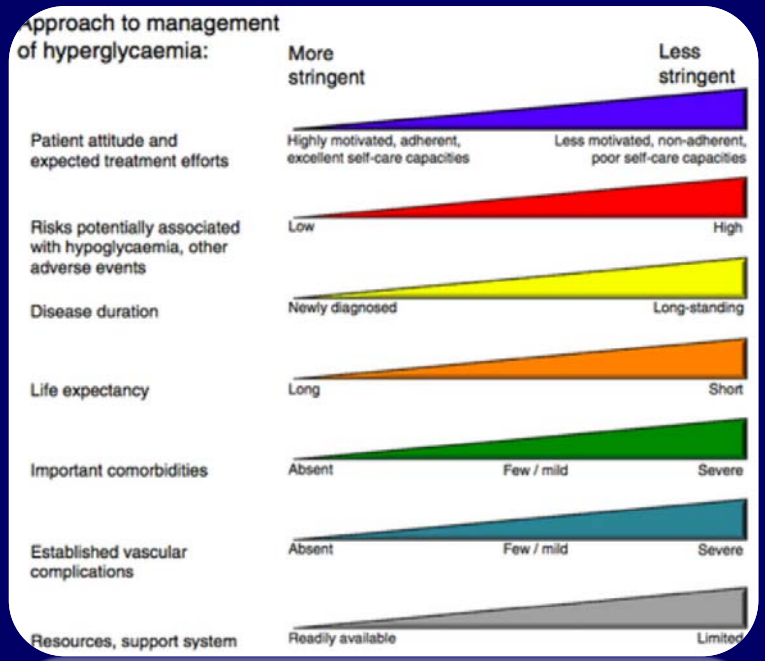
Dapagliflozin is not indicated for weight loss. Weight change was a secondary endpoint in clinical trials.
RCT=randomised controlled trial.
Hardy E et al (2012) Presented at: *72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association* (Poster 987-P) Philadelphia, PA, USA

ETEROGENEITA'
DI RISPOSTA

TRIAL CLINICI: I SOTTOGRUPPI

Study	Microvasc	CVD	Mortality
ACCORD	↓	↔	↑
ADVANCE	↓	↔	↔
VADT	↓	↔	↔





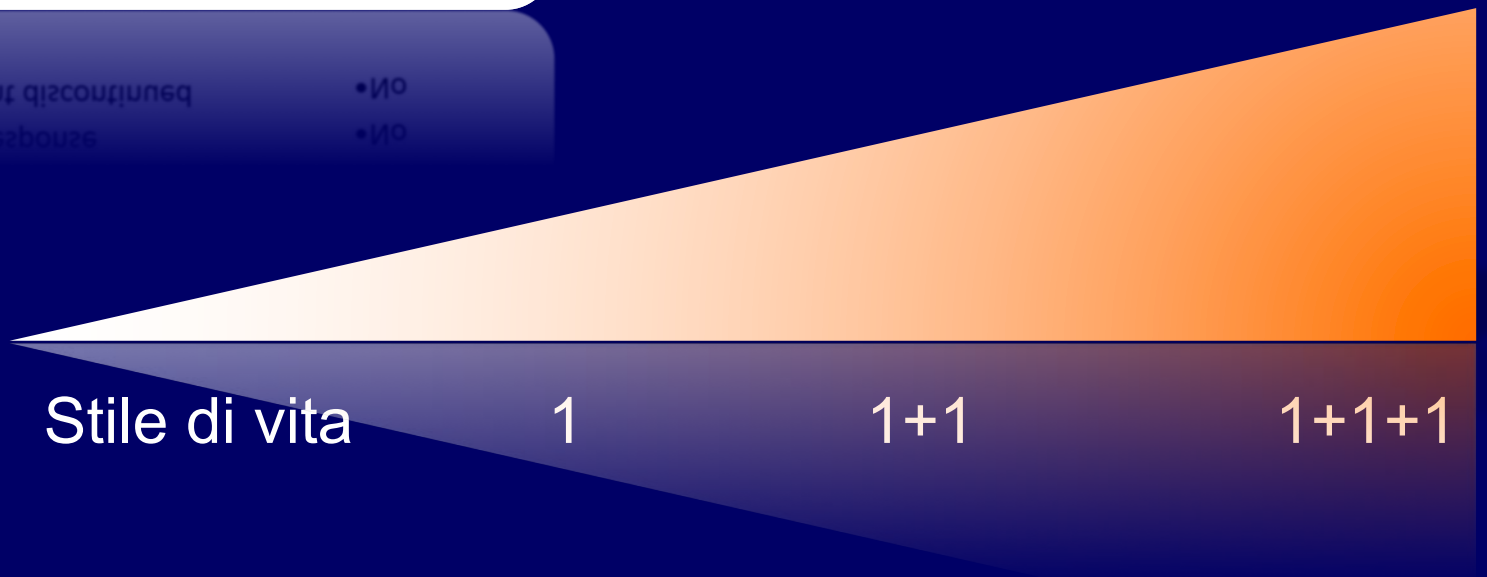
MEDICINA DI PRECISIONE

Un approccio emergente al trattamento ed alla prevenzione delle malattie che tiene conto della variabilità individuale o per sottogruppi

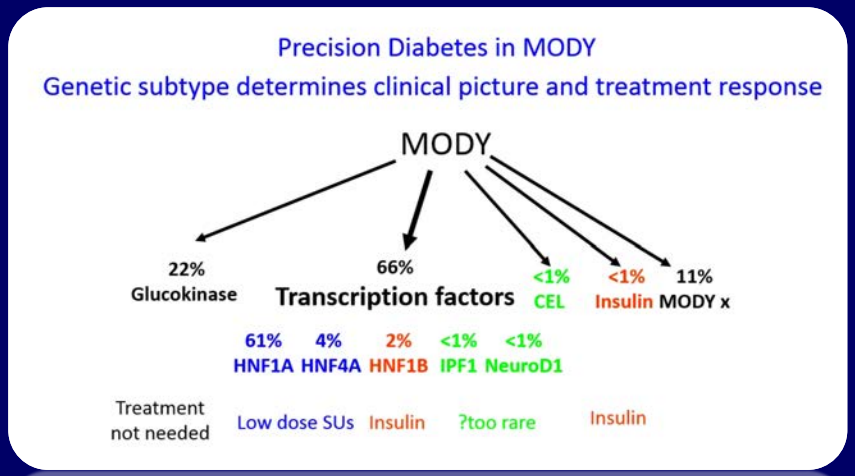
MEDICINA DI PRECISIONE:
DIABETE VS. ONCOLOGIA

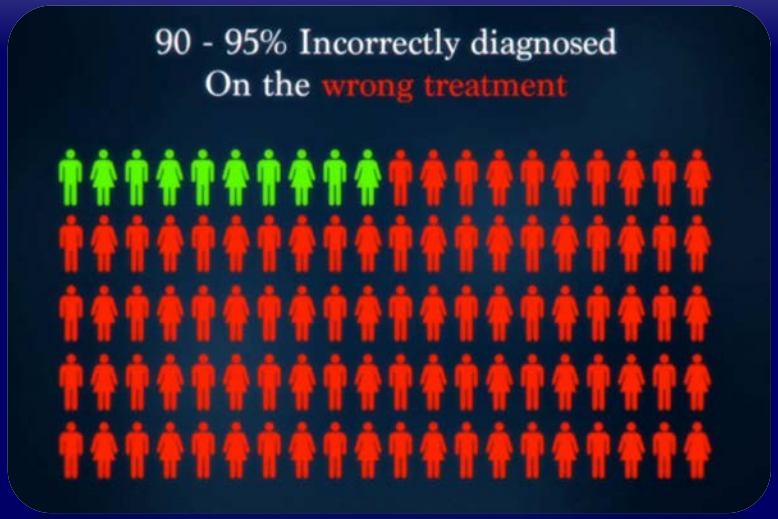
Cancer	Diabetes
Initial Treatment :	
•Broad Type	•Yes T1/T2
•Histological subtype	•No
•Molecular subtype	•No
•Aggressiveness (metastatic spread)	•No
Subsequent treatment:	
•depends on initial response	•No
•Ineffective treatment discontinued	•No

- Diabetologia concentrata sulla terapia
- La terapia guidata dalla gravità dello scompenso metabolico



TERAPIA GUIDATA DALLA CAUSA

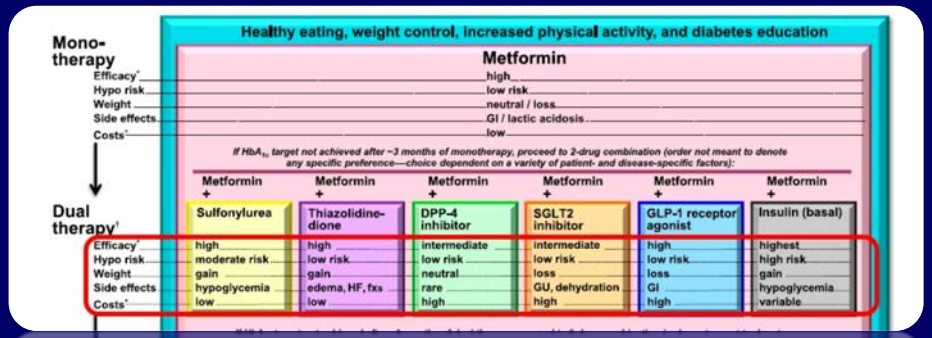




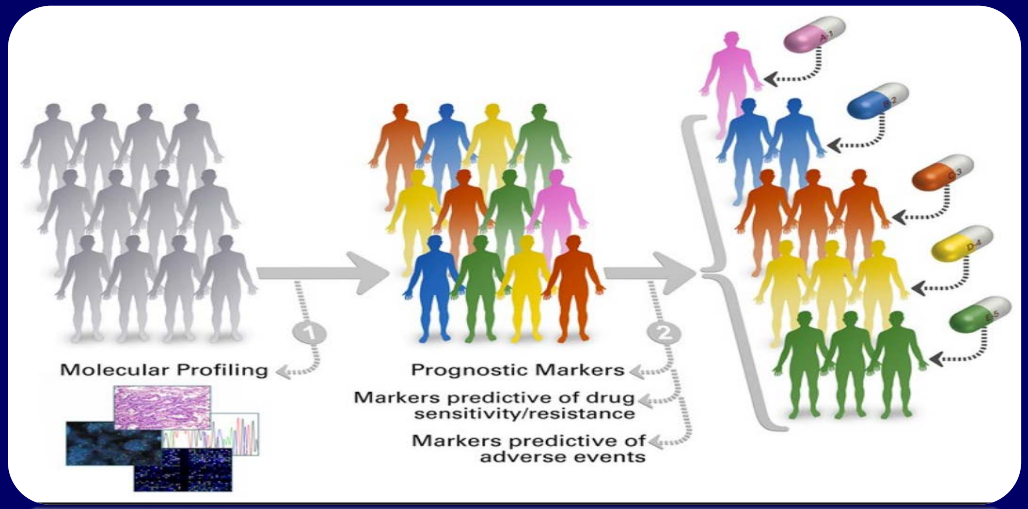
Anche quando la causa è nota (MODY) e potrebbe guidare la terapia spesso la diagnosi non viene fatta o viene fatta tardivamente

MEDICINA DI PRECISIONE E DIABETE

- **BIOMARCATORI**
  - HbA1c …..
- **FENOTIPO CLINICO**
  - Sesso, età, BMI, durata malattia, eGFR…
- **PROFILO**
  - ***GENOMICO***
  - ***TRANSCRIPTOMICO***
  - ***METABOLOMICO***
  - ***PROTEOMICO***



EFFETTI COLLATERALI E COSTI



BRIDGING THE GAP

REAL LIFE

EDITORIALI

META-ANALISI

CLINICAL TRIALS

STUDI EPIDEMIOLOGICI

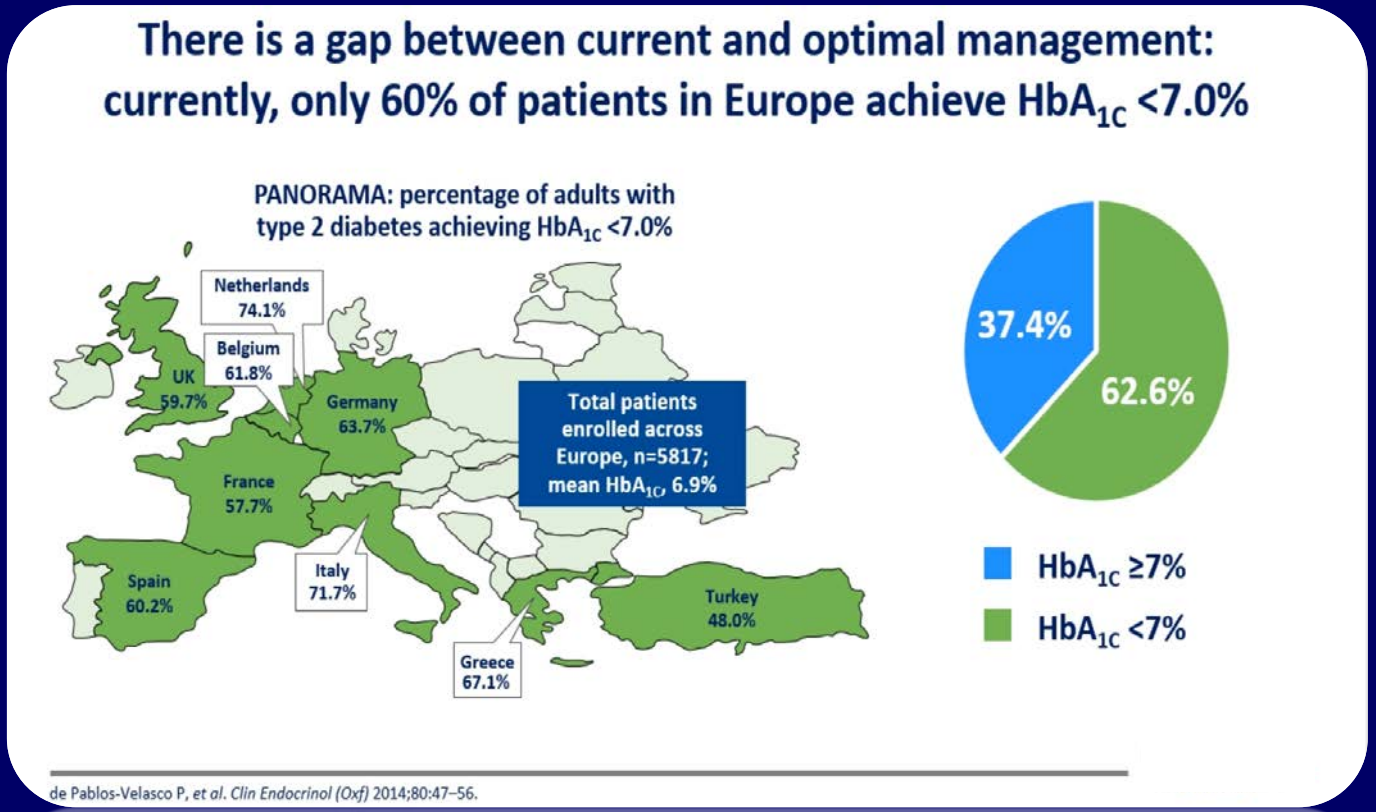
STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

VERSIONE AGGIORNATA 2016

TARGET HbA1C

ADVANCE ACCORD VADT

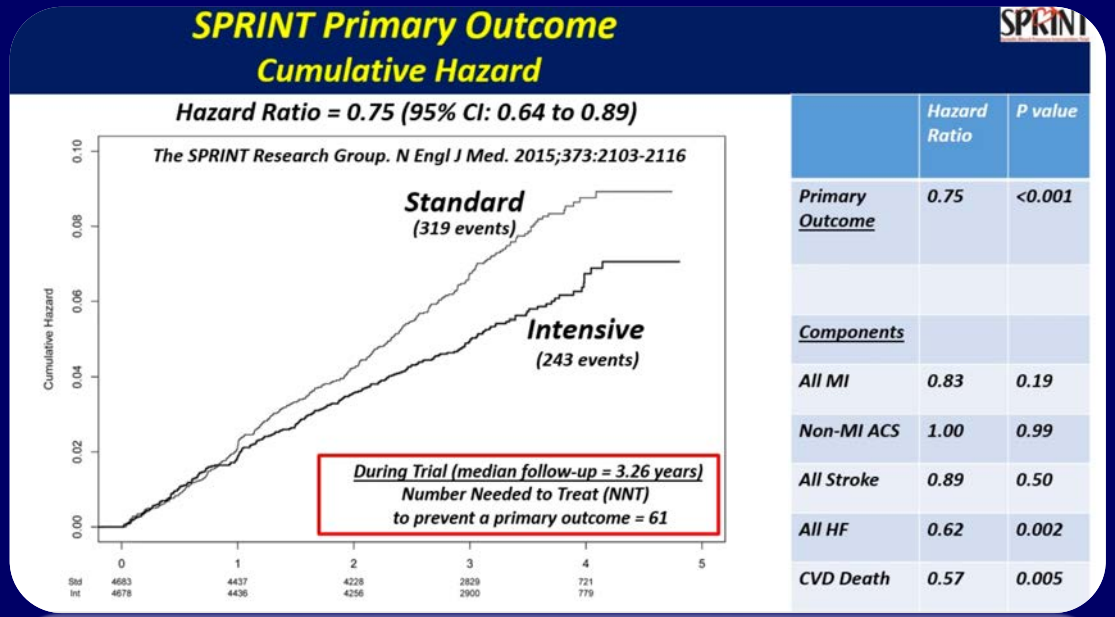
Valore target HbA1c <7 vs. <6-6.5



TARGET PRESSORIO

STUDIO SPRINT

Ps <120 vs <140 mm Hg



PAO >140/90 senza anti-ipertensivi

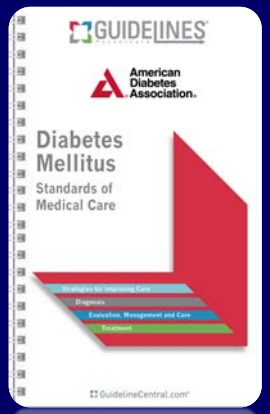
Annali AMD 2014

IL SACRO GRAAL

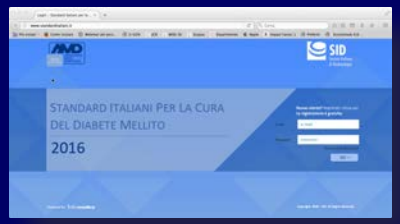
Ricerca di un target *ideale, perfetto* nasconde la difficoltà a raggiungere raggiunge un target *ragionevole*

RUOLO DELLE SOCIETA' SCIENTIFICHE

- Identificazione e superamento delle barriere alla implementazione
  - Utilizzo nei siti di cura: versioni pocket ed online, app di supporto decisionale



Versione pocket



Versione online

App di supporto decisionale

REAL LIFE

Real Life: sede di implementazione dei risultati ottenuti nei RCT

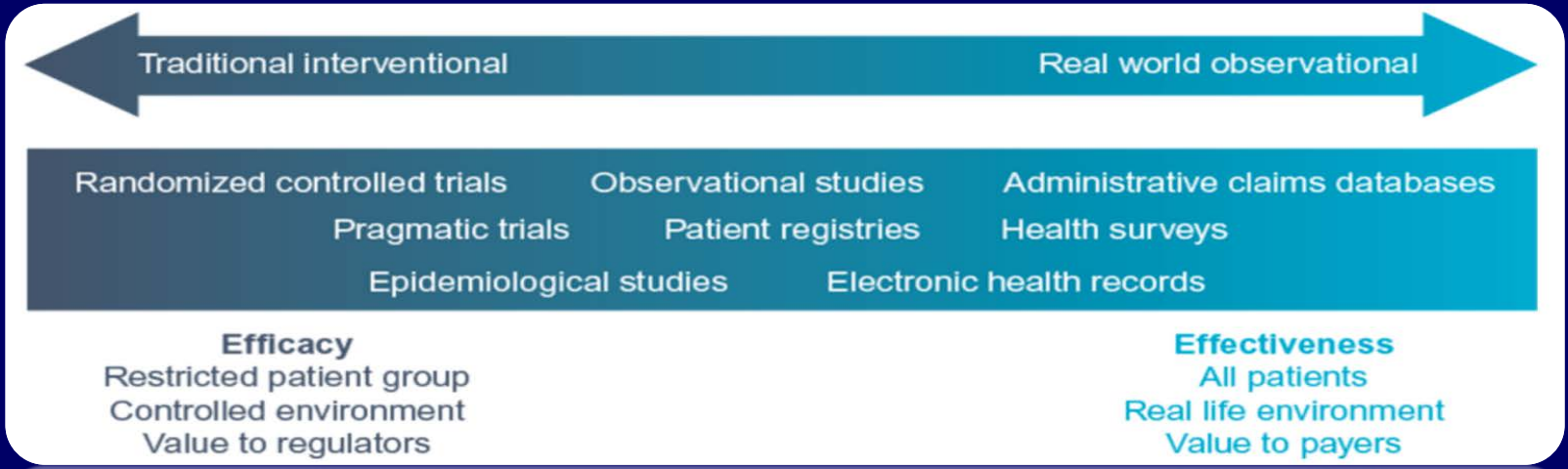
IL MITO DELLA CAVERNA

REAL WORLD DATA

REAL LIFE

- Risultati dei RCT condotti su popolazioni predefinite e ristrette valutate in un contesto controllato per un limitato lasso di tempo possono non essere rappresentative degli effetti dell'intervento nel mondo reale della pratica clinica

- Miglior utilizzo real world data (RWD) è cruciale per completare le informazioni ottenute negli RCT

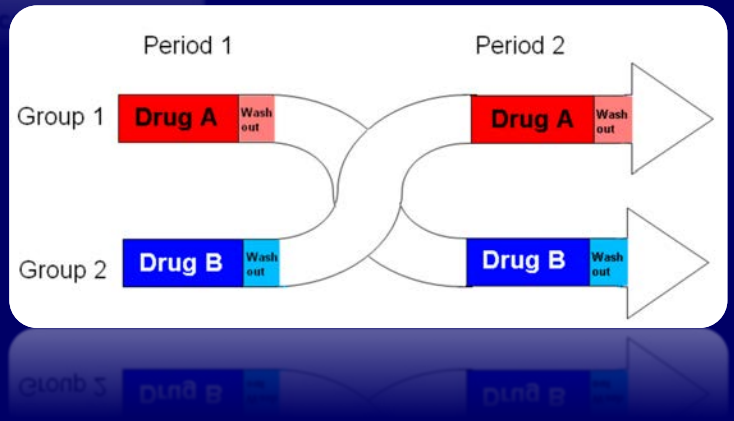


RWE e NUOVI TRIALS

WHAT DOES REAL WORLD EVIDENCE OFFER IN COMPARISON TO CONVENTIONAL RANDOMISED CONTROLLED TRIALS?

RCTs		RWE
Prospective data collection		**Prospective and/or retrospective data collection**
Limited segment of the population is eligible for inclusion		**Broader and more representative of the patient population**
Good patient adherence and compliance		**Real world patient adherence and compliance**
Important for demonstrating efficacy and safety for drug licensing		**Demonstrates the benefits of a drug in everyday clinical practice**
Limited ability to investigate costs		**Ideal for showing value within local health economy**

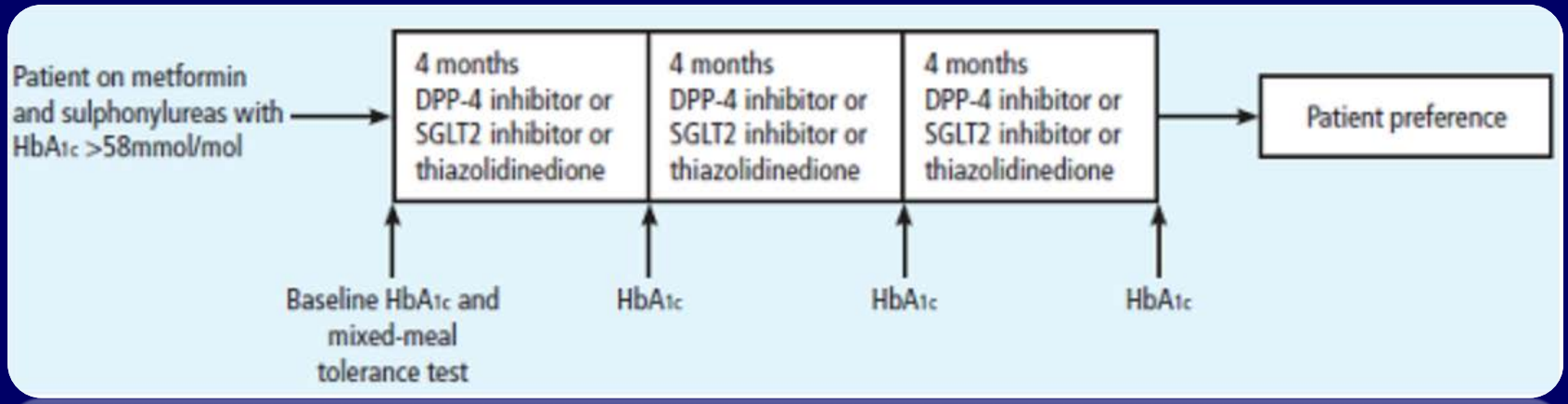
- Trial pragmatici
- N° of 1 trials
- Studi di crossover randomizzati



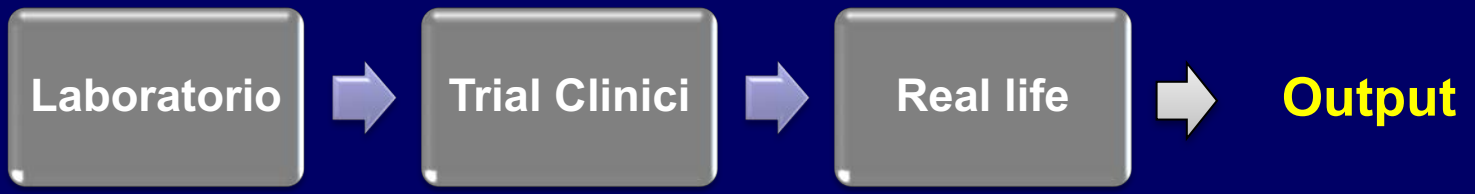
STUDI CROSS-OVER RANDOMIZZATI

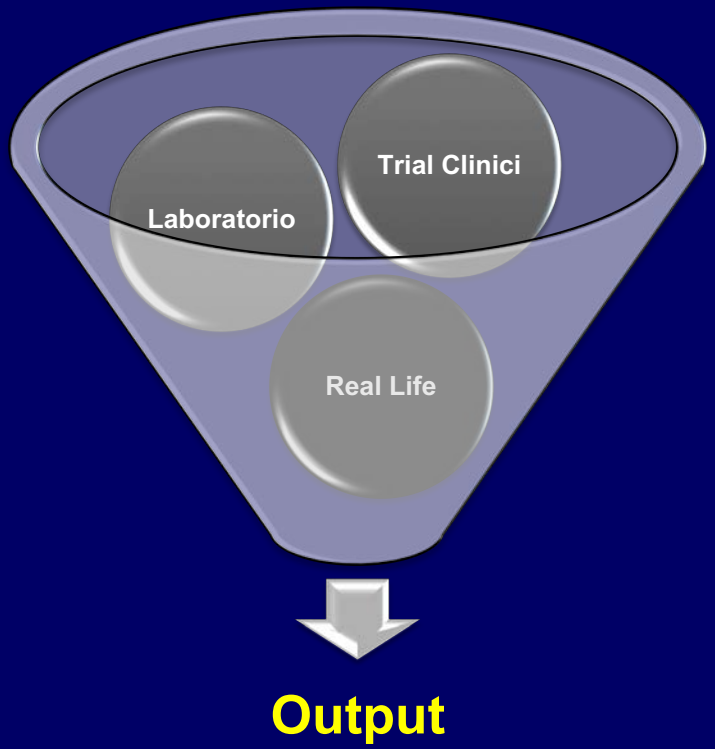
TRIMASTER TRIAL

- 600 DM2 STRATIFICATI BMI GFR
- Outcome: 1° HbA1c 2° preferenze del paziente



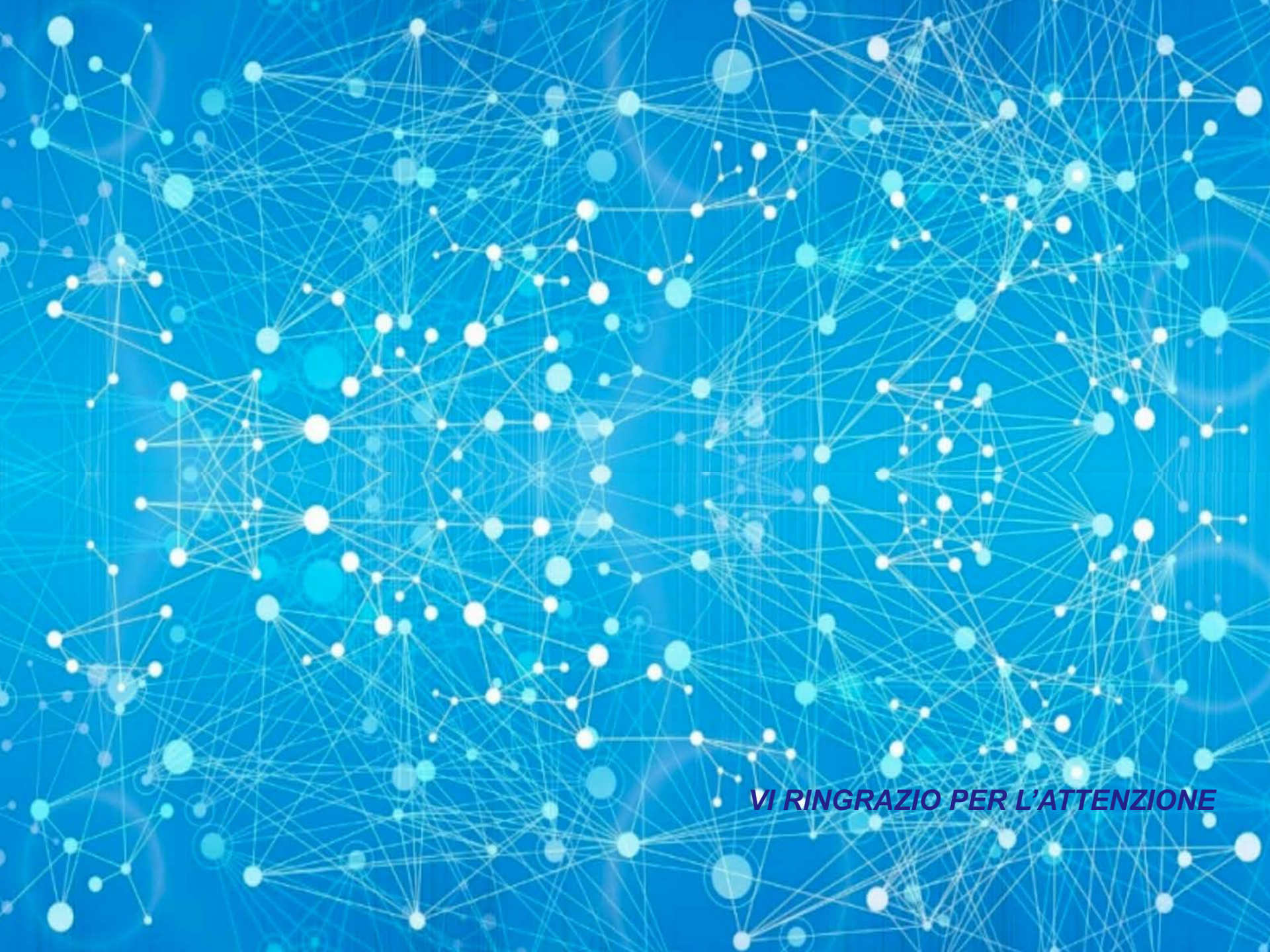
DALLA SEQUENZA ALL'INSIEME





BIG DATA

- Digitalizzazione
- Completezza
- Accessibilità
- Integrazione
- Condivisione


VI RINGRAZIO PER L'ATTENZIONE