

# SALUTE 4.0. I PERCORSI DELL'INNOVAZIONE

*Milano 10 e 11 giugno 2019*



**INTELLIGENZA ARTIFICIALE E OUTCOME DI SALUTE  
ITINERARI VISIBILI**

AI come i farmaci? **Validazione clinica: itinerario rigoroso**



AI come *medical device*?  
**Validazione clinica:  
itinerario pragmatico**

AI e medicina generale?  
**Esempi pratici: itinerario  
didattico**

AI con i medici? **Esempi auspicabili: itinerario consigliabile**

Applicazioni AI: qual è il “giusto” standard di evidenza per la validazione ?  
Quale il ragionevole bilanciamento tra innovazione, sicurezza ed efficacia ?

**1.** Se un'applicazione AI influenza direttamente un *outcome* clinico “hard” dovrebbe essere necessario uno standard di prova rigoroso [es farmaco]

**2.** La validazione dell'accuratezza delle applicazioni AI di *imaging* con gli attuali standard di qualità per l'*imaging* tradizionale è probabilmente sufficiente per l'uso clinico.

**3.** Poiché le applicazioni dell'IA si spostano verso la previsione, la diagnosi e il trattamento, lo standard per la validazione in questi casi dovrebbe essere significativamente più alto.





Il *deep-learning* aggiunge una sfida addizionale in quanto genera ipotesi in modo non osservabile.

La “spiegabilità” (o la trasparenza) è al cuore della relazione in evoluzione tra gli umani e le macchine intelligenti .



La natura “blackbox” di alcune applicazioni di AI potrebbe impedire l’utilizzo di questi strumenti di *decision making* nella pratica clinica, in quanto svanisce la possibilità di tracciare i passaggi logico-argomentativi



**“Garbage in-garbage out”**: i *bias* di selezione distorcono il *training* degli algoritmi

Se le sorgenti di dati non riflettono la reale epidemiologia di una popolazione, possono determinare sovrastima o sottostima di una malattia

**Tutto questo, oltre al problema dell'imprecisione previsionale, può generare vere e proprie iniquità di cura**

**Farmaci: rct = *the gold standard of study design***

**Cosa importa: la “forza” del disegno degli studi**

	n. articoli	Di cui rct	%
A.I.	53.794	529	0,98%
statine	15.794	1.675	10,6%

PubMed 01/01/2009 – 31/12/2018

***Randomized, controlled, clinical trials:***

- *Double-blinded.*
- *Nonblinded*

***Observational study designs:***

- *Cohort studies*
- *Case-control studies*



[All MeSH Categories](#)

**Artificial Intelligence**

[Computer Heuristics](#)

[Expert Systems](#)

[Fuzzy Logic](#)

[Knowledge Bases](#)

[Biological Ontologies](#)

[Machine Learning](#)

[Deep Learning](#)

[Supervised Machine Learning](#)

[Unsupervised Machine Learning](#)

[Natural Language Processing](#)

[Neural Networks \(Computer\)](#)

[Deep Learning](#)

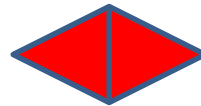
[Robotics](#)

Cover 7,500 Cochrane Systematic Reviews in the **Cochrane Library**




Indicizzate come AI

1. *Expert systems for fetal assessment in labour;*
2. *Smartphone applications for triaging adults with skin lesions that are suspicious for melanoma;*
3. *Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults*



***“Given the paucity of evidence and low methodological quality of existing studies, it is not possible to draw any implications for practice. “***

***“...Nevertheless, this is a rapidly advancing field, and new and better applications with robust reporting of studies could change these conclusions substantially.”***

- La guida rappresenta “il pensiero corrente” dell’  sull’argomento ma non ha valore regolatorio
- La guida descrive un approccio per pianificare il processo di validazione clinica di un SaMD [*software with a medical purpose*]

**Risponde alla domanda: c’è una valida associazione clinica tra l’*output* di un SaMD e una definita condizione medica?**





## Clinical Evaluation



### Valida associazione clinica

Il “prodotto” finale è clinicamente fondato?

### Validazione analitica

Il SaMD processa correttamente dati di *input* e genera accurati dati di *output*?

### Validazione clinica

L'uso del SaMD raggiunge l'*endpoint* previsto nella popolazione target nella pratica clinica corrente ?

1. FDA : Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation – June 2017

2. FDA: Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device- February 2019

## Alcune applicazioni autorizzate dall'FDA



***FDA permits marketing of clinical decision support software for alerting providers of a potential stroke in patients - febbraio 2018***

**Analizza TAC encefalo per segnalare eventualmente ai clinici un possibile stroke**

***FDA permits marketing of artificial intelligence-based device (Idx-DR) to detect certain diabetes-related eye problems – aprile 2018***

**Analizza radiografie per diagnosticare fratture distali del radio, frattura molto comune**

***FDA permits marketing of artificial intelligence algorithm for aiding providers in detecting wrist fractures – maggio 2018***

**Screening ( positivo-negativo) senza l'intervento del clinico a interpretare l'immagine**

...”applications was reviewed through **the De Novo premarket review pathway**, a regulatory pathway for some new types of low to moderate risk medical devices ....” [class I]



## Cosa importa : la “forza” degli endpoints

Condizione clinica	Impatto sulla decisione		
	Trattamento o diagnosi	Guida alla gestione clinica	Informazione sulla gestione clinica
Critica	IV (max rischio)	III	II
Importante	III	II	I
Non importante	II	I (minimo rischio)	I



1. FDA : Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation – June 2017
2. FDA: Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device- February 2019

**I set di dati ideali per l'AI rispondono a criteri di qualità pre-definiti che consentono il training degli algoritmi**

**Con dati appropriati gli algoritmi possono identificare sottili e complesse associazioni che non sono identificabili con approcci analitici tradizionali**

**I primi successi dell'AI non a caso sono concentrati nelle specialità mediche image-intensive (radiologia, oftalmologia, anatomia patologica, cardiologia)**



**[ML assisted diagnosis] : il settore a più probabile sviluppo nel breve periodo**



## I sistemi di supporto decisionale nella clinica



- Deve “funzionare” in un ambiente dove la comprensione dei meccanismi causali e delle relazioni tra i fenomeni [dati] è incompleta e dove l’incertezza (e il modo appropriato di affrontarla) è strutturale
- Per molte decisioni cliniche non c’è una risposta univoca “giusta”. Quali standard regolatori per sistemi di supporto decisionale che interagiscono con il clinico per arrivare a una scelta?

### Possibili criteri di valutazione di un sistema di supporto decisionale basato su ML



- Evidenze forti [ qualità di disegno degli studi ] di affidabilità dei “consigli” in relazione a quelli garantiti da una capacità umana esperta
- Dimostrazione che il sistema mantiene il suo costante aggiornamento delle conoscenze mediche
- Garanzie che il produttore ha stabilito chiare procedure in caso di errori non prevedibili e che un sistema di monitoraggio controlla durante l’uso errori o omissioni



Royal College of  
General Practitioners



**La reale estensione dei cambiamenti che AI determinerà nelle cure primarie è del tutto sconosciuta**

**Alcune valutazioni sulle potenzialità e sui rischi correlati a possibili applicazioni a breve e medio termine**

Applicazioni AI	Attività nelle cure primarie
<p><b>Soluzioni già disponibili:</b></p> <p>C'è la potenzialità di applicazioni AI in grado di semplificare i flussi di lavoro e automatizzare alcune funzioni sostituendosi al medico</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Da tempo la medicina generale si è attrezzata per generare, acquisire e avere accesso a grandi quantità di dati.</li><li>➤ Lo sviluppo di team multidisciplinari sta cambiando le cure primarie dove saranno richiesti nuovi livelli di competenze e abilità</li><li>➤ La pressione sulle cure primarie è aumentata con alti carichi di lavoro, grandi quantità di attività amministrative, riduzione del numero di medici, aumento della complessità dei pazienti.</li><li>➤ E' impellente trovare soluzioni</li></ul>



Royal College of  
General Practitioners







- Le applicazioni AI però rischiano di aggiungere quantità di informazioni alle già grandi quantità di dati che i clinici devono tenere presenti per fornire un'assistenza adeguata.
- Sebbene l'AI potenzialmente possa introdurre efficienza in processi quali la previsione del rischio o la selezione dei trattamenti, la storia insegna che la maggior parte degli strumenti di *decision making* adottati hanno finito con l'aggiungere, piuttosto che ridurre o sostituire, informazioni che i clinici debbono processare.
- Di conseguenza, vi è il rischio che l'integrazione dell' AI nel flusso di lavoro clinico possa aumentare significativamente il carico cognitivo per i clinici e portare a stress maggiore, minore efficienza e minore qualità finale dell' assistenza.

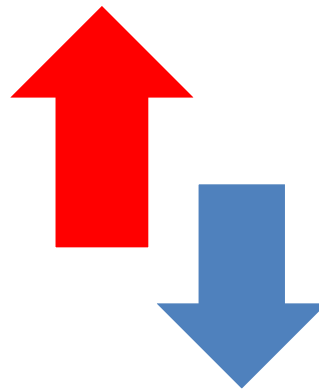


- IA può identificare pattern clinici o ipotesi associative liberando i medici dal peso di integrare parte della vasta e crescente quantità di dati e conoscenze. I medici possono quindi concentrarsi sull'inserimento di queste associazioni nel contesto clinico e tornare al loro compito principale (e fondamentalmente umano), quello di prestare attenzione ai bisogni e ai valori dei pazienti per garantire loro assistenza ottimale. Questa combinazione di intelligenza artificiale e intelligenza umana **[intelligenza aumentata]**, è probabilmente l'approccio più potente .
- Una inconsistente qualità dei dati, prove limitate a supporto dell'efficacia clinica dell'IA e mancanza di chiarezza sull'integrazione efficace dell'IA nel flusso di lavoro clinico sono problemi significativi. Se l'IA alla fine migliorerà la qualità dell'assistenza a costi ragionevoli rimane una domanda critica .

**A certi livelli l'integrazione e l'interpretazione di grandi quantità di dati può prevedere applicazioni AI che possono essere usate per analisi in tempo reale**



**Integrazione di dati da sistemi di monitoraggio in database clinici (cartella, HER).**



**Sistemi di monitoraggio portatili**

**Processare il linguaggio naturale convertendolo in una struttura testuale formale e standardizzata migliorerebbe la qualità dei dati raccolti durante la consultazione.**

**Migliorare la qualità e la continuità informativa e far risparmiare tempo ai clinici. E' importante che le informazioni così raccolte non richiedano editing addizionale ai sanitari.**

### Ripensare

**EHR** [*electronic health record*] o

**PHR** [*personal health record*] o

**FSE** [fascicolo sanitario elettronico]



**“Gli EHR che simboleggiano la digitalizzazione dell’assistenza medica rappresentano ironicamente oggi i maggiori ostacoli al miglioramento delle cure “**

**“Dozzine di società offrono software di EHR, ma in tutta onestà, gli EHR oggi sono fatti per il business, non per gli utenti “**



- Revisione periodica appropriatezza terapie
- Identificazione pazienti ad alto rischio effetti avversi terapie

- Aiuto nella deprescrizione ragionata

### AI in supporto alla “care”



- Aiuto ai pazienti nel *decision making* condiviso
- Supporto alla *compliance* delle terapie

- Aiuto nell'identificazione del mix di assistenza personalizzata

### *Clustering for discovery of disease subtypes*



- **L'utilizzo di metodi ML per trovare nuovi sottoinsiemi di malattia utilizzabili sarà fondamentale per far progredire la medicina di precisione**

### Applicazioni AI e linguaggio naturale



**Trascrivere storie di pazienti e prendere decisioni davanti a una tastiera e uno schermo richiede tempo e sposta l'attenzione dalla persona**

**Un'interfaccia in grado di interagire in modo flessibile con l'utilizzatore usando il linguaggio naturale sarebbe un'innovazione rilevante per raccogliere dati e fornire pareri o alert**

Le applicazioni AI hanno il potenziale di apportare cambiamenti significativi nell'assistenza sanitaria, ma devono essere “disegnate”, valutate e implementate allo scopo di migliorare gli outcome dei pazienti.



Ci sono molte esagerazioni sulle applicazioni AI, ma lo sviluppo di soluzioni per migliorare gli aspetti più comuni dell'assistenza e per perfezionare le attività di raccolta ed elaborazione di dati di routine potrebbe rappresentare il contributo più significativo dell'A.I. al miglioramento della cura, e potrebbe convincere i professionisti dell'utilità di adottare applicazioni AI nel breve periodo.

- \* **Le cose non sono sempre bianche o nere quando i sintomi e le patologie si accavallano e si evolvono nel tempo. Inserisci in questo contesto sistemi ancora immaturi e avrai la tempesta perfetta.**



- \*\* **Non abbiamo un regolatore chiaro, nessun processo di produzione di evidenze standardizzato, nessuna traccia precisa di attribuzione delle responsabilità. Che cosa potrebbe andare storto?**



\* *K. Gruber : "Is the future of medical diagnosis in computer algorithms?"; [www.thelancet.com/digital-health](http://www.thelancet.com/digital-health) Vol 1 May 2019*

\*\* *M. McCartney (G.P.) "AI in medicine must be rigorously tested": BMJ Published 24 April 2018*