



Fondazione  
Roche

# I DATI. IL FUTURO DELLA SANITÀ.

## STRUMENTI PER UNA REALE INNOVAZIONE

A CURA DI  
FRANCESCO FRATTINI E FAUSTO MASSIMINO

**edra**





# I DATI. IL FUTURO DELLA SANITÀ.

## STRUMENTI PER UNA REALE INNOVAZIONE

A CURA DI  
FRANCESCO FRATTINI\* E FAUSTO MASSIMINO\*\*

\*Segretario Generale Fondazione Roche

\*\*Direttore Generale Fondazione Roche



Copyright © 2022 by EDRA S.p.A.

EDRA S.p.A.  
Via G. Spadolini 7  
20141 Milano, Italia  
Tel. 02 88184.1  
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento totale o parziale  
con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm  
e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

**Ludovico Baldessin**  
Chief Executive Officer

**Susanna Garofalo**  
Project Director

**Alessia Scotton**  
Editorial Project Manager

eISBN: 978-88-214-5780-7

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di novembre 2022,  
presso "Rotolito" S.p.A., Seggiano di Pioltello (MI)

# AUTORI

## **Gianni Amunni**

*Coordinatore Rete Oncologica Toscana, Presidente Associazione Periplo*

## **Andrea Belardinelli**

*Direttore Sanità digitale e innovazione; Direzione Salute, Welfare e Coesione sociale, Regione Toscana*

## **Paolo Belardinelli**

*Research Fellow Istituto Bruno Leoni*

## **Alice Cabrio**

*Governance & Compliance Lead, Roche Italia*

## **Fidelia Cascini**

*Assistant Professor of Hygiene and Public Health, University Department of Life Sciences and Public Health, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; Digital Health Expert, Directorate-General for Digitization, Health Statistics and Information System, Italian Ministry of Health; National Delegate at Working Party on Public Health, European Union Council, EU*

## **Oriana Ciani**

*PhD, Associate Professor of Practice, SDA Bocconi School of Management, Government, Health & Not-for-profit Division, Health Economics & HTA, Milano*

## **Pierfranco Conte**

*Coordinatore Rete Oncologica Veneto, Presidente Fondazione Periplo*

## **Gilberto Corbellini**

*Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma*

## **Paola Corna Pellegrini**

*Presidente AICEO, Associazione Italiana CEO*

## **Giovanni Corrao**

*Professore Ordinario di Statistica Medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Direttore del Centro Interuniversitario di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Presidente Advanced School of Public Health*

## **Salvatore Crisafulli**

*Dottorando in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona*

**Ilaria Durosini**

Applied Research Division for Cognitive and Psychological Science, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano, Italia

**Giuseppe Franco Ferrari**

Professore emerito di Diritto costituzionale

**Francesco Frattini**

Segretario Generale Fondazione Roche

**Alfonso Fuggetta**

Cefriel, Politecnico di Milano

**Gualberto Gussoni**

Direttore Scientifico FADOL, Milano

**Salvo Leone**

Direttore generale di AMICI ETS, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

**Elena Lizzi**

Europarlamentare, Relatrice ombra del regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio riguardante norme armonizzate sull'accesso equo ai dati e sul loro utilizzo (Data Act)

**Beatrice Lorenzin**

Senatrice, 5<sup>a</sup> Commissione permanente (Programmazione economica, bilancio), Senato della Repubblica Italiana, già Ministro della Salute

**Chiara Mannelli**

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità

**Marco Marchetti**

Dirigente Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

**Fausto Massimino**

Direttore Generale Fondazione Roche

**Francesco Mazza**

Direttore della Direzione Legale, Fiscale e Compliance di Farmindustria

**Francesco Saverio Mennini**

Professore di Microeconomia ed Economia Sanitaria, Research Director Economic Evaluation and HTA (EEHTA) del CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Institute of Leadership and Management in Health, Kingston University, London; Presidente SiHTA

**Agostino Migone De Amicis**

Avvocato, LCA Studio Legale, Milano; Componente dei Comitati Etici di Humanitas (Rozzano), Istituto Nazionale dei Tumori (Milano) e del Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali

**Giuseppe Oteri**

IT Manager Fondazione FADOL, Milano

**Luca Pani**

Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia;  
Professore Ordinario di Psichiatria Clinica, Università di Miami, Miami, USA

**Carlo Petrini**

Direttore Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità;  
Presidente Centro Coordinamento Nazionale Comitati Etici Territoriali;  
Presidente Comitato Etico Nazionale degli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e altri Enti Pubblici a carattere nazionale

**Alessandro Picardi**

Presidente Esecutivo Olivetti

**Gianluca Polifrone**

Esperto di Sanità Digitale, Dirigente AIFA

**Gabriella Pravettoni**

Applied Research Division for Cognitive and Psychological Science, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS,  
Milano e Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Italia

**Massimo Riccaboni**

Scuola IMT Alti Studi Lucca

**Ivan Rotunno**

Head of Cyber, Data privacy e Technology Transaction per le sedi italiane di Orrick, Herrington & Sutcliffe (Europe) LLP

**Pierluigi Russo**

Direttore Ufficio Registri di monitoraggio e dell'Ufficio Valutazioni Economiche AIFA

**Sergio Scaccabarozzi**

Già Head of Clinical Operations - Roche S.p.A., Monza

Già Responsabile della gestione operativa della Ricerca – Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia

**Guido Scorza**

Componente del Collegio del Garante per la protezione dei dati personali

**Carlo Stagnaro**

Direttore ricerche e studi Istituto Bruno Leoni

**Stefano Svetoni**

Direzione Legale, Fiscale e Compliance Farmindustria

**Gianluca Trifirò**

MD, PhD, FISPE, FISOP, Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica,  
Università di Verona



# INDICE

<b>Presentazione</b> <i>Francesco Frattini; Fausto Massimino</i>	pag. XI
<b>Introduzione</b>	pag. XIII
<b>I dati. Il futuro della sanità</b> <i>Marco Marchetti</i>	pag. XIII
<b>Privacy e salute: complementarità e non antagonismo</b> <i>Guido Scorza</i>	pag. XVII

## LO SCENARIO

<b>Il valore dei dati in prospettiva europea</b> <i>Ivan Rotunno</i>	pag. 3
<b>La tutela dei dati, tra diritti individuali e ricerca scientifica: la prospettiva costituzionale</b> <i>Giuseppe Franco Ferrari</i>	pag. 7
<b>La strategia basata sui dati e l'impatto sulla sanità</b> <i>Beatrice Lorenzin</i>	pag. 11
<b>Big Data, Intelligenza Artificiale e qualità dei dati</b> <i>Fidelia Cascini</i>	pag. 13
<b>Valorizzazione dei dati e promozione dell'innovazione</b> <i>Alfonso Fuggetta</i>	pag. 15

## OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ

<b>Scienza, ricerca clinica e privacy: rinnovate riflessioni</b> <i>Agostino Migone De Amicis</i>	pag. 19
<b>La seconda vita dei dati. Luci e ombre della normativa privacy in materia di <i>secondary data use</i></b> <i>Alice Cabrio</i>	pag. 25

---

<b>La ricerca clinica europea con l'applicazione del GDPR.</b>	
<b>Il ruolo dei Codici di Condotta .....</b>	<b>pag. 31</b>
<i>Francesco Mazza</i>	
<b>La digitalizzazione al centro della visione strategica</b>	
<b>di rinnovamento della Sanità .....</b>	<b>pag. 35</b>
<i>Gianluca Polifrone</i>	
<b>Il ruolo del dato per lo sviluppo della concorrenza</b>	
<b>e della competitività .....</b>	<b>pag. 39</b>
<i>Paolo Belardinelli; Carlo Stagnaro</i>	
<b>La trasparenza dei rapporti tra operatori sanitari</b>	
<b>e industria farmaceutica e la gestione dei dati personali .....</b>	<b>pag. 43</b>
<i>Stefano Svetoni</i>	

## PROFILO ETICI

<b>Epistemologia, etica, privacy e società nell'era dei dati .....</b>	<b>pag. 49</b>
<i>Gilberto Corbellini</i>	
<b>Aspetti etici della gestione dei dati. La ricerca biomedica .....</b>	<b>pag. 53</b>
<i>Chiara Mannelli; Carlo Petrini</i>	
<b>Oltre i dati: l'intelligenza artificiale e l'intelligenza emotiva .....</b>	<b>pag. 57</b>
<i>Ilaria Durosini; Gabriella Pravettoni</i>	

## LA SALUTE DATA-ENABLED

<b>Il Data Act e la nuova strategia europea sui dati .....</b>	<b>pag. 63</b>
<i>Elena Lizzi</i>	
<b>Il valore dei dati di <i>real-world</i> per il futuro della salute .....</b>	<b>pag. 67</b>
<i>Gianluca Trifirò; Salvatore Crisafulli</i>	
<b>La ricerca biomedica 4.0 tra RWE e Big Data .....</b>	<b>pag. 71</b>
<i>Luca Pani</i>	
<b>Il dato per la ricerca clinica, dalla carta al metaverso .....</b>	<b>pag. 75</b>
<i>Sergio Scaccabarozzi; Giuseppe Oteri; Gualberto Gussoni</i>	
<b>Registri di monitoraggio AIFA e RWE:</b>	
<b>il binomio di una scelta che ha guardato al futuro .....</b>	<b>pag. 81</b>
<i>Pierluigi Russo</i>	

---

<b>HTA in Italia: il valore dei dati a supporto dei processi decisionali .....</b>	<b>pag. 91</b>
<i>Francesco Saverio Mennini</i>	
<b>Valorizzare gli esiti riferiti dal paziente: opportunità e sfide .....</b>	<b>pag. 95</b>
<i>Oriana Ciani</i>	
<b>L'importanza della generazione di evidenze e la voce del paziente .....</b>	<b>pag. 97</b>
<i>Salvo Leone</i>	
<b>Nuove strategie di sanità integrativa: dati, empowerment e sostenibilità .....</b>	<b>pag. 99</b>
<i>Paola Corna Pellegrini</i>	
<b>La salute viaggia a 5G .....</b>	<b>pag. 101</b>
<i>Alessandro Picardi</i>	

## **GLI ATTUALI MODELLI APPLICATIVI**

<b>La digitalizzazione “Value Based Healthcare” per la valutazione integrata delle cure .....</b>	<b>pag. 105</b>
<i>Massimo Riccaboni</i>	
<b>FSE, dati e l'integrazione ospedale-territorio nelle cure di prossimità .....</b>	<b>pag. 107</b>
<i>Gianni Amunni; Pierfranco Conte</i>	
<b>Digitalizzazione dei percorsi di cura .....</b>	<b>pag. 109</b>
<i>Andrea Belardinelli</i>	
<b>Dati e strategie sanitarie: bisogni informativi, criticità, prospettive .....</b>	<b>pag. 113</b>
<i>Giovanni Corrao</i>	



# PRESENTAZIONE

Dopo avere sostenuto insieme a FADOI e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel 2020 la redazione del Libro Bianco sul conflitto di interessi, e nel 2021 quello sulla ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato, nel 2022 la Fondazione Roche ha deciso di approfondire la tematica dei dati personali e del loro utilizzo nel sistema sanitario.

Si tratta di un tema di grande interesse, che si pone in sostanziale continuità con gli argomenti trattati nelle precedenti edizioni. Infatti, i dati rappresentano evidentemente una risorsa di valore inestimabile per la ricerca e per la migliore cura dei pazienti, ma è altrettanto palese che è necessario che vi sia un contesto, normativo e fattuale, all'interno del quale sia realmente possibile valorizzarli in tutta la loro potenzialità, salvaguardando, al contempo, il rispetto dei diritti della persona.

In questa prospettiva è dunque indispensabile perseguire e realizzare un corretto equilibrio tra interessi e diritti diversi, individuando la loro possibile conciliazione non in termini astratti, ma sulla base delle esperienze concrete. Seguendo questa traiettoria argomentativa, la pubblicazione si struttura quindi su aree tematiche differenti che, grazie all'intervento di autorevoli esperti, mirano a esplorare i molteplici profili della questione, da quelli giuridici, nazionali ed europei, a quelli etici, sino a soffermarsi su alcuni modelli operativi che hanno dato prova di efficacia nell'utilizzo dei dati a favore dei cittadini e dei ricercatori. Pertanto, nei vari interventi si è cercato di evitare le prevedibili lamentazioni sulle rigidità burocratiche e interpretative, che pure in talune circostanze ostacolano l'efficienza operativa, per indirizzarsi invece ad analizzare soprattutto le potenzialità del dato nel sistema sanitario, a vantaggio di tutti gli interessi coinvolti, che vanno dal rafforzamento del Servizio Sanitario Italiano (SSN), alla migliore tutela dei pazienti, sino al beneficio per l'impresa.

Sotto questo profilo, quindi, la pubblicazione offre soprattutto un'apertura di credito alla possibilità che, quand'anche siano presenti delle inefficienze interpretative o applicative, il sistema possa comunque evolvere positivamente, seguendo alcuni percorsi che vengono descritti, sia in relazione alla ricerca clinica o alla *Real-World Evidence* (RWE) sia in merito all'assistenza dei pazienti.

In coerenza con i propri obiettivi statutari, attraverso la pubblicazione la Fondazione Roche si propone dunque di contribuire al dibattito che coinvolge gli operatori sanitari e le Istituzioni, affinché si possa giungere a una visione condivisa che possa consentire la migliore utilizzazione dei dati, anche nelle situazioni che sembrerebbero più problematiche, come per esempio quella degli usi secondari. Non a caso, infatti, il titolo raccorda la tematica dei dati con la possibile rappresentazione di una sanità del futuro, nella misura in cui è nostra convinzione che l'evoluzione positiva del SSN presupponga anche la capacità di adottare un cambio di passo in questo ambito, previa definizione di una consapevolezza comune, che possa orientare le scelte del decisore politico.

È infatti indubbio che il vincolo tecnologico, rappresentato dalla molteplicità di piattaforme di ospedali e Regioni, all'interno delle quali si riscontra talora una reciproca incompatibilità o l'assen-

za di interconnessione, possa già di per sé costituire una barriera, ma riteniamo che – soprattutto nel contesto favorevole che può essere generato dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – la politica possa esercitare un ruolo risolutivo ad ampio spettro, ispirando in ogni ambito le scelte che possono rivelarsi fondamentali per il futuro del Paese. Ovviamente, non abbiamo la velleità di poter modificare gli orientamenti delle Autorità e Istituzioni pubbliche con la nostra pubblicazione, ma siamo comunque certi che, quanto più essa potrà essere diffusa e oggetto di dibattito, tanto più la Fondazione Roche avrà *pro quota* contribuito a sviluppare la cultura del dato in sanità, indispensabile per la ricerca scientifica, per la tutela dei cittadini e per il rafforzamento della concorrenza in Italia.

***Francesco Frattini\* e Fausto Massimino\*\****

\*Segretario Generale Fondazione Roche

\*\*Direttore Generale Fondazione Roche

# INTRODUZIONE

## I dati. Il futuro della sanità

La medicina basata sulle prove di efficacia (*evidence-based medicine*) nasce agli inizi degli anni Settanta con i lavori di Sir Archibald Cochrane<sup>1</sup> e poi negli anni Novanta con David Sackett e il suo lavoro dal titolo “Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine”<sup>2</sup>.

Sono lavori che hanno coronato anni di studi iniziati sin dalla fine dell'Ottocento, quando Joseph Dietl testò l'efficacia del salasso nella terapia contro la polmonite, mettendo a confronto tre gruppi di pazienti: un primo gruppo curato con il salasso, un secondo gruppo curato con farmaci emetici (che inducono il vomito) e un terzo gruppo di controllo senza nessuna cura. I risultati dimostrarono che sia i pazienti curati con il salasso sia quelli curati con farmaci emetici morivano in proporzione maggiore al gruppo di pazienti che non venivano curati affatto. Grazie a questo studio, la pratica del salasso fu progressivamente abbandonata dopo migliaia di anni di utilizzo.<sup>3</sup>

Con i lavori di Cochrane e Sackett si ufficializza formalmente un nuovo modello di fare medicina, un approccio, una corrente di pensiero che ha influenzato e influenza la medicina degli ultimi decenni, la cosiddetta *Evidence-Based Medicine*.

Il giuramento di Ippocrate, che ha impegnato generazioni di medici a operare “in scienza e in coscienza”, ha trovato, con la nascita dell’*evidence-based medicine*, un equilibrio dove le cosiddette prove di efficacia hanno un ruolo fondamentale nell’indirizzare i processi di innovazione tecnologica e conseguentemente le azioni dei medici. Se questo ha sicuramente portato al massimo livello di espressione la necessità di adottare approcci diagnostici e terapeutici basati sulle evidenze, ha però messo in luce i limiti di un approccio in cui siano solo le evidenze “consolidate”, e quindi definitive, a poter essere adottate come punto di riferimento per definire approcci terapeutici.

Il trial clinico randomizzato (*Randomized Controlled Trial*, RCT) e il GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*)<sup>4</sup> sono divenuti gli strumenti in grado di produrre e valutare, rispettivamente, i “dati di efficacia” con il massimo livello di evidenza. Un approccio, questo, che ha portato una maggiore chiarezza, trasparenza, sicurezza e sistematicità nell’adozione di strategie diagnostiche terapeutiche basate su innovazioni tecnologiche, ma che ha anche messo in evidenza una serie di limiti, legati all’impossibilità di avere a disposizione la “giusta” evidenza in maniera tempestiva, nel momento in cui questa si renda necessaria per supportare scelte di carattere clinico, di politica sanitaria e di allocazione delle risorse.

Una delle principali criticità, infatti, nei processi decisionali sia in ambito clinico sia di politica sanitaria, è la limitata disponibilità di un'evidenza scientifica rilevante e credibile a supporto di decisioni “evidence based”. Questo fenomeno è particolarmente sconcertante considerando che circa 19 mila nuovi studi clinici randomizzati vengono pubblicati ogni anno.<sup>5</sup> Le cause di ciò possono essere legate

a diversi fattori, quali, per esempio, il progressivo incremento della velocità dei processi di innovazione tecnologica e le caratteristiche stesse dei processi di ricerca e sviluppo.

Relativamente alla velocità dei processi di innovazione tecnologica, abbiamo assistito, negli ultimi anni, all'adozione di nuovi modelli di innovazione su piattaforme tecnologiche su base molecolare, in grado di mettere a disposizione tecnologie in maniera precoce, dove con difficoltà spesso è possibile applicare un approccio basato sull'utilizzo di trial clinici randomizzati per una serie di motivazioni, tra cui, per esempio, quella legata ai tempi di realizzazione di questi ultimi o i tempi necessari per verificare gli effetti di lungo periodo (*follow-up*) di una tecnologia. Aspettare anni per avere la prova definitiva che una terapia (si pensi, per esempio, alle terapie genetiche) sia in grado di ridurre la probabilità (o addirittura evitare) che un individuo si ammali, anche in un lontano futuro, quando le evidenze preliminari suggeriscono che la terapia in oggetto possa rappresentare effettivamente un miglioramento significativo nella vita di un paziente, diventa oggettivamente difficile.<sup>6</sup> Infatti, sebbene gli studi randomizzati controllati forniscano prove "gold standard" sull'efficacia, gli RCT tradizionali tendono a essere statici e forniscono informazioni troppo lentamente. Il risultato di questo è che oggi assistiamo, sempre più spesso, all'introduzione di tecnologie spesso prive di quel corredo informativo adeguato che sarebbe necessario.

È emersa quindi, in questi ultimi anni sempre di più, la necessità di produrre delle evidenze scientifiche che, sebbene basate su una metodologia rigorosa, siano in grado di rispondere in maniera tempestiva e adeguata alle opportunità messe a disposizione dalle nuove tecnologie e alle urgenze delle sfide che dobbiamo affrontare.

Altra motivazione legata alla difficoltà di avere a disposizione evidenze consolidate realmente utili può essere collegata a quel fenomeno che in letteratura scientifica va sotto il nome di "evidence gap".<sup>7</sup> Si definisce *evidence gap*<sup>8</sup> quello spazio esistente tra quelle informazioni prodotte dalle diverse attività di ricerca e le evidenze utili e significative nei processi decisionali, sia in ambito strettamente clinico sia di politica sanitaria, ai fini della allocazione delle risorse. Questo "gap" è spesso dovuto a una molteplice serie di fattori che portano, per esempio, a identificare, nella definizione del quesito clinico alla base di ogni forma di ricerca, dei parametri (P: paziente/popolazione/problema); I: intervento; C [comparatore] e l'esito/outcome O) che non sono coincidenti con quelli che della reale pratica clinica. Per esempio, la scelta di un placebo come comparatore invece della cosiddetta *best standard of care*, oppure la scelta di un campione di popolazione molto selezionato, riproducono situazioni non realizzabili nella pratica clinica.<sup>9</sup>

Pur essendo consapevoli che molti di questi *bias* possono essere migliorati, ci si rendere ormai conto, in tutto il mondo scientifico, che esistono dei limiti oggettivi all'utilizzo esclusivo di strumenti, quale RCT o simili, per la produzione di prove di efficacia scientifica tempestive e oggettive, relativamente al profilo rischio/beneficio di una tecnologia e alle sue implicazioni in termini di impatto sui sistemi sanitari. Da qui emerge sempre più forte la necessità di identificare modalità di produzione di evidenze scientifiche che consentano di accelerare l'introduzione nella pratica clinica di innovazioni tecnologiche, che dimostrino o che promettano un miglioramento terapeutico significativo, ma che nello stesso tempo siano in grado di generare evidenza in tempo reale, che dia la possibilità di poter "correggere" in tempo reale eventuali criticità/problematiche che dovessero emergere. Da qui la sempre più urgente necessità di adottare strumenti in grado di "catturare" i dati sanitari nel momento della loro produzione, mettendoli quindi a disposizione per tutte le ricerche necessarie, al fine di confermare o meno i potenziali valori aggiunti delle diverse terapie.

Questo ci introduce al tema della cosiddetta “Real-World Evidence”<sup>10</sup>, ovvero alla possibilità di utilizzare dati e informazioni derivati da fonti, quali cartelle cliniche elettroniche, registri di malattie o prodotti e ricerche osservazionali. L'utilizzo di tali dati consentirebbe sia un'approvazione “accelerata” di nuovi farmaci e/o dispositivi medici sia la possibilità di monitorare in tempo reale la reale efficacia nella pratica clinica di tali interventi sanitari, consentendo quindi di colmare il sopramenzionato “evidence gap”.

Uno dei problemi principali alla adozione di tale approccio risiede nella qualità dei dati, piuttosto che nel contesto in cui vengono raccolte le prove scientifiche. Un problema che si sta cercando di affrontare e risolvere sia a livello normativo sia di programmazione sanitaria.

La proposta di normativa europea su *European Data Spaces*<sup>11</sup> e la creazione dell’Agenzia Nazionale per la Sanità Digitale, presso l’Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)<sup>12</sup>, così come appunto gli enormi investimenti previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza per l’implementazione al sistema della telemedicina nel nostro Servizio Sanitario Nazionale<sup>13</sup>, vanno appunto in tale direzione, ovvero la possibilità di creare uno spazio comune in cui raccogliere tutti i dati sanitari dei pazienti, sia a livello europeo sia nazionale, per creare quello che, il decreto che istituisce la neonata Agenzia Nazionale per la Sanità Digitale, chiama Ecosistema di Dati Sanitari. Questa enorme mole di dati sanitari, utilizzata nelle modalità appropriate, potrebbe consentire di superare tutte quelle criticità a cui si è precedentemente accennato.

Un momento quindi particolarmente importante, dove il tema dei dati ai fini della ricerca scientifica assume una particolare rilevanza per le importanti prospettive di sviluppare una modalità innovativa di fare ricerca clinica e sui servizi sanitari, per valutare sia l’efficacia dei diversi interventi sanitari sia la *performance* dei sistemi sanitari e la loro capacità di creare il bene salute a fronte delle risorse utilizzate.

Una prospettiva che propone un cambiamento che potremmo chiamare “epocale” nella storia della ricerca medica, e che porterà inevitabilmente a dei cambiamenti rilevanti nei processi di regolazione, di pianificazione, programmazione e finanziamento dei sistemi sanitari. La sanità pubblica potrebbe, infatti, essere radicalmente trasformata dalla disponibilità massiva di dati.

In un contesto in cui le innovazioni tecnologiche a disposizione sono sempre maggiori, e i sistemi sanitari sono chiamati ad affrontare le sfide legate all’invecchiamento della popolazione e all’aumento delle patologie croniche, è infatti necessaria una medicina più efficace, ma che sia nello stesso tempo sostenibile da un punto di vista economico.

L'utilizzo di dati di “Real-World Evidence”, insieme a strumenti di intelligenza artificiale, appaiono oggi la strada obbligata per cercare di garantire le migliori cure disponibili in maniera tempestiva in un contesto di sostenibilità economica.

**Marco Marchetti,**  
Dirigente Agenzia Nazionale  
per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

## Bibliografia di riferimento

1. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1972; pp. 92.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268(17):2420-5.
3. Zajaczkowski T. Joseph Dietl (1804-1878). Reformer der Medizin und sein Beitrag für die Urologie [Joseph Dietl (1804-1878). Reformer of medicine and his contributions to urology]. Urologe A 2006;45(1):85-94.
4. <https://associali.it/il-metodo-grade-e-le-decisione-complexe-3-ore/> (accesso il 29/06/2022).
5. Tunis SR. Lack of evidence for clinical and health policy decisions. BMJ 2013;347:f7155.
6. Volpp KG, Terwiesch C, Troxel AB, et al. Making the RCT more useful for innovation with evidence-based evolutionary testing. Healthc (Amst) 2013;1(1-2):4-7.
7. Schuller-Martínez B, Meza N, Pérez-Bracchiglione J, et al. Graphical representation of the body of the evidence: The essentials for understanding the evidence gap map approach. Medwave 2021;21(3):e8164.
8. Rychetnik L, Hawe P, Waters E, et al. A glossary for evidence based public health. J Epidemiol Community Health 2004;58(7):538-45.
9. van der Graaf R, van Delden JJM. What is the best standard for the standard of care in clinical research? Am J Bioeth 2009;9(3):35-43.
10. De Fiore L, Addis A. Real-world evidence. Recenti Prog Med 2017;108(12):497-9.
11. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/strategy-data> (accesso il 29/06/2022).
12. [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-01-27&atto.codiceRedazionale=22G00008&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-01-27&atto.codiceRedazionale=22G00008&elenco30giorni=false) (accesso il 29/06/2022).
13. <https://www.agenas.gov.it/pnrr/missione-6-salute> (accesso il 29/06/2022).

## Privacy e salute: complementarità e non antagonismo

Garantire elevati standard di protezione dei dati personali nel contesto pubblico e privato anche nel dominio della ricerca medica e scientifica è, certamente, uno dei pilastri della disciplina europea della materia ma, a ben vedere, non ne rappresenta l'obiettivo ultimo.

Lo suggerisce il titolo del Regolamento che tutti conosciamo, complice il fortunato acronimo inglese GDPR, come *General Data Protection Regulation* (Regolamento generale sulla protezione dei dati) ma che, in realtà, recita “Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE”. Protezione dei dati personali, dunque, ma anche loro libera circolazione nell'ambito dello spazio europeo e, al ricorrere di talune condizioni, anche al di fuori dello spazio europeo, come impongono le dinamiche della società globale nella quale viviamo. E, anzi, a voler mettere in ordine correttamente i due elementi appena richiamati potrebbe dirsi che la libera circolazione dei dati personali costituisce, nella filosofia del GDPR, il fine ultimo perseguito dal legislatore, mentre l'identificazione di regole uniformi sulla protezione dei dati il mezzo per raggiungere tale fine: tali regole uniformi, infatti, consentono di “disinteressarsi” del luogo nel quale i dati vengono trattati, garantendo agli interessati identici – in Europa – o analoghi – fuori dall’Europa – diritti e garanzie in termini di protezione dei dati personali.

Non c’è, dunque, ed è probabilmente bene ricordarlo subito nell’aprire un volume come questo, nel quale si provano a coniugare privacy, etica e ricerca medica e scientifica, nessun antagonismo tra le regole sulla protezione dei dati personali e la circolazione di tali dati strumentale al perseguitamento di finalità di ricerca e, più in generale, la tutela della salute. Non c’è, non può esservi e non deve esservi anche perché, in democrazia, come insegna da tempo la nostra Corte costituzionale, non esistono “diritti tiranni”, ovvero diritti capaci di fagocitarne altri.

Gli anni della pandemia che, si spera di poter dire, ci stiamo buttando alle spalle, ne hanno rappresentato una dimostrazione pratica, tangibile e concreta: in Europa si è fatto tutto quanto umanamente possibile per contrastare il diffondersi del virus tra i cittadini e per garantire cure adeguate ai contagiati senza, tuttavia, imporre loro di rinunciare al diritto alla privacy, alla protezione dei dati personali, all’identità personale, perché, appunto, in democrazia non si può chiedere a un cittadino di scegliere tra due diritti, specie se, come in questo caso, si tratta di due diritti fondamentali come quello alla salute e quello alla protezione dei dati personali. E, probabilmente, tra le tante, l’esperienza del certificato digitale “green pass” è una di quelle capaci di meglio rappresentare, a guardare alla storia recente del vecchio continente, ciò che dovrebbe sempre essere il rapporto tra protezione dei dati personali e tutela del diritto alla salute, un rapporto che è, deve essere, non può non essere di complementarità.

In poche settimane, nella sostanza, l’Europa si è dotata di una sorta di passaporto sanitario capace di garantire la circolazione di alcuni dei dati personali più sensibili – non a caso definiti “particolari” nel GDPR – all’interno dei nostri confini e, per questa via, di limitare l’impatto delle iniziative sanitarie di contenimento del virus sulla libera circolazione delle persone e, dunque, sulla società. Difficile credere che un risultato di questo genere sarebbe stato possibile se non avessimo disposto di una disciplina europea uniforme in materia di protezione dei dati personali. È questo il rapporto che dovrebbe sempre sussistere tra tale disciplina e la ricerca medica e scientifica. La prima dovrebbe valere a facilitare la circolazione dei dati, anche personali, in ambito europeo nel rispetto dei diritti fondamentali delle persone. E, d’altra parte, GDPR e Codice Privacy riservano un’attenzione parti-

colare proprio al settore della ricerca medica e scientifica, facendosi carico di identificare un sistema di deroghe alle regole ordinarie.

Si può, naturalmente, fare meglio e di più, specie in un momento nel quale in Europa si fa largo l'idea di uno spazio europeo dei dati sanitari: è stato approvato il “Data Governance Act” e si è, dopo un lungo cammino, giunti alla fase attuativa del Regolamento 536/2014, meglio noto come “Clinical Trial Regulation”.

I tempi sembrano, insomma, ormai maturi per consolidare un rapporto di alleanza e complementarietà tra chi si occupa di ricerca e chi si occupa di protezione dei dati personali, e questo volume rappresenta un'occasione imperdibile per gli uni e per gli altri, per conoscere e approfondire le rispettive ragioni e per unire le forze, così da promuovere una società sostenibile della quale i diritti fondamentali rappresentano fondamenta comuni e non inutili e deleteri motivi di tensione e contrapposizione.

**Guido Scorzà,**  
*componente del Collegio del Garante  
per la protezione dei dati personali*

# LO SCENARIO

**Il valore dei dati in prospettiva europea**

*Ivan Rotunno*

**La tutela dei dati, tra diritti individuali e ricerca scientifica:  
la prospettiva costituzionale**

*Giuseppe Franco Ferrari*

**La strategia basata sui dati e l'impatto sulla sanità**

*Beatrice Lorenzin*

**Big Data, Intelligenza Artificiale e qualità dei dati**

*Fidelia Cascini*

**Valorizzazione dei dati e promozione dell'innovazione**

*Alfonso Fuggetta*



# IL VALORE DEI DATI IN PROSPETTIVA EUROPEA

**Ivan Rotunno**, Head of Cyber, Data privacy e Technology Transaction per le sedi italiane di Orrick, Herrington & Sutcliffe (Europe) LLP

## Le scelte politiche della UE

*“Digital technologies have transformed the economy and society, affecting all sectors of activity and the daily lives of all Europeans. Data is at the centre of this transformation and more is to come”<sup>1</sup>*, così nel 2020, con la pubblicazione della “Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni: Una strategia europea per i dati”, i membri della Commissione sottolineavano come le tecnologie digitali avessero ormai trasformato l’economia e la società, stravolgendo non solo i canoni classici del fare impresa ma anche, e soprattutto, il modo di vivere dei cittadini europei.

Leggendo la comunicazione si evince chiaramente che l’analisi dei dati e la loro interpretazione possono costituire dei fattori chiave per lo sviluppo dell’economia e per il miglioramento delle condizioni di vita dei cittadini; per questo motivo le scelte politiche che avrebbero dovuto attuare la “strategia europea” per i dati dovevano necessariamente focalizzarsi su due aspetti:

- sull’adozione di una metodologia di elaborazione e utilizzo delle informazioni che mettessero in primo piano gli interessi e i diritti degli individui, basandosi sui contenuti e sui principi fondamentali delle norme europee;<sup>2</sup>
- sul delineare un “contesto politico attraente”, tale da condurre l’Unione a divenire un punto di riferimento nei modelli *data governance*, mettendo la stessa “strategia digitale” tra le sei priorità della Commissione per il periodo 2019–2024<sup>3</sup>, con l’obiettivo primario di realizzare uno spazio unico europeo di dati, *“a genuine single market for data, open to data from across the world – where personal as well as non-personal data, including sensitive business data, are secure and businesses also have easy access to an almost infinite amount of high-quality industrial data, boosting growth and creating value,*

*while minimising the human carbon and environmental footprint. It should be a space where EU law can be enforced effectively, and where all data-driven products and services comply with the relevant norms of the EU’s single market”<sup>4</sup>.*

## La trasposizione dello scenario politico in scenario normativo

La capacità di investimento dell’Europa nelle nuove tecnologie e nelle infrastrutture, nonché la consapevolezza del valore delle informazioni da parte dei cittadini europei, ha guidato anche il legislatore europeo che ha tradotto quell’esigenza di fare dell’Unione un unico mercato digitale dal 2020 a oggi: si è particolarmente concentrato nell’elaborazione di normative e proposte specifiche per la regolamentazione delle reti e dei servizi quali il Digital Services Act (DSA)<sup>5</sup>, il Digital Markets Act (DMA) per la gestione delle piattaforme e della concorrenza, e il Digital Governance Act (DGA) e il Data Act per l’accessibilità al valore rappresentato da quei dati<sup>6</sup>.

Il DGA, adottato lo scorso 6 aprile dal Parlamento europeo e concordato con il Consiglio nel novembre 2021, mira ad accrescere la fiducia dei cittadini europei nell’intensificazione della condivisione dei dati e punta a creare nuove norme europee sulla neutralità dei mercati dei dati, favorendo il riutilizzo di alcuni dati detenuti dal settore pubblico, per creare spazi europei dei dati in settori strategici.<sup>7</sup> Mentre il DGA si preoccupa di definire gli aspetti formali e procedurali di quella che dovrebbe essere la strategia digitale dell’Europa, il Data Act rivolge la propria attenzione alla parte sostanziale, individuando le figure chiave, i destinatari della normativa e il perimetro oggetto della disciplina.

*“L’obiettivo dichiarato del Data Act è rimuovere le barriere all’accesso ai dati il cui valore attualmente non verreb-*

be raccolto a causa di una serie di fattori. Le PMI, infatti, spesso non sono in grado di negoziare accordi equilibrati di condivisione dei dati con soggetti del mercato più forti; troppi ostacoli si frappongono al passaggio tra servizi cloud competitivi, affidabili ed all'avanguardia; e su tutto domina una limitata capacità di combinare dati provenienti da diversi settori. Il Data Act mira, dunque, a chiarire chi può utilizzare e accedere ai dati generati in tutti i settori economici; a stimolare servizi nuovi e innovativi e prezzi più competitivi per i servizi c.d. 'aftermarket', nonché per le riparazioni di oggetti connessi. Secondo la Commissione, questa è una normativa che svolgerà un ruolo chiave nella trasformazione digitale".<sup>8</sup>

## L'interazione del nuovo scenario normativo con il GDPR (General Data Protection Regulation)

Per quanto tutte queste nuove disposizioni normative mirino a favorire la circolazione e l'accesso alle informazioni, definendo un quadro comune e paritario entro il quale generare competitività sul mercato dei dati, è necessario che tali discipline lascino "intatti ed impregiudicati i diritti e gli obblighi relativi ai trattamenti di dati personali ai sensi del GDPR".<sup>9</sup>

Con questo spirito, lo scorso 10 marzo 2021 il Comitato europeo per la protezione dei dati (European Data Protection Board, EDPB) e il Garante europeo della protezione dei dati (European Data Protection Supervisor, EDPS) hanno adottato un parere congiunto sulla proposta di legge sulla governance dei dati. Le autorità, pur riconoscendo la legittimità dell'obiettivo di realizzare un sistema di *data governance* orientata a migliorare le condizioni per la condivisione dei dati nel mercato interno, hanno sottolineato la necessità di definire una normativa compatibile coi principi fondamentali in materia di protezione dei dati personali. Per EDPB e EDPS tale normativa è possibile solo laddove la disciplina sia in grado di promuovere la fiducia nell'economia digitale garantendo la protezione dei diritti e delle libertà riconosciuti dal GDPR.

*"The EDPB and the EDPS underline that, whereas the GDPR was built upon the need to reinforce the fundamental right to data protection, the Proposal clearly focuses on unleashing the economic potential of data re-use and*

*sharing. Thus, the Proposal intends to 'improve the conditions for data sharing in the internal market', as stated in Recital. However, the EDPB and the EDPS note that the Proposal, also having regard to the Impact Assessment accompanying it, does not duly take into account the need to ensure and guarantee the level of protection of personal data provided under EU law. The EDPB and the EDPS consider that this policy trend toward a data-driven economy framework without a sufficient consideration of personal data protection aspects raises serious concerns from a fundamental rights viewpoint. In this regard, the EDPB and the EDPS emphasise that any proposal, including upcoming initiatives related to data, such as the European Data Act, that may have an impact on the processing of personal data, must ensure and uphold the respect and application of the EU acquis in the field of personal data protection".<sup>10</sup>*

Nel parere, inoltre, è stato sottolineato come il modello dell'Unione europea sull'integrazione dei valori e dei diritti fondamentali debba necessariamente rappresentare il paradigma nello sviluppo delle politiche europee e che il GDPR debba essere considerato un fondamento sul quale costruire il nuovo sistema di *governance* europea dei dati. In considerazione di ciò, l'EDPB e l'EDPS hanno sottolineato come la prima proposta del DGA contenesse alcune incongruenze rispetto a dei punti fondamentali del GDPR e di altri atti normativi dell'Unione, con riferimento a cinque aspetti essenziali: oggetto e ambito di applicazione della norma, terminologia utilizzata, condizioni di legittimità dei trattamenti, classificazione dei dati (tra dati personali e non personali) e il potere riconosciuto in capo alle autorità.

Più di recente, le autorità hanno utilizzato lo stesso strumento dell'opinione congiunta per analizzare la proposta sul Data Act, sollevando alcune criticità e riportando alcune osservazioni sulla necessità di implementazione delle misure di sicurezza per la tutela e l'accesso ai dati.

*"While welcoming the efforts made to ensure that the Proposal does not affect the current data protection framework, the EDPB and the EDPS consider that additional safeguards are necessary to avoid lowering the protection of the fundamental rights to privacy and to the protection of personal data in practice. First, additional safeguards are especially necessary as the rights to access, use and share data under the Proposal would likely extend to entities other than the data subjects, including businesses, depend-*

*ing on the legal title under which the device is being used. Second, the EDPB and EDPS are deeply concerned by the provisions of the Proposal regarding the obligation to make data available to public sector bodies and Union institutions, agencies or bodies in case of ‘exceptional need’. Finally, the EDPB and the EDPS are concerned that the oversight mechanism established by the Proposal may lead to fragmented and incoherent supervision”.*<sup>11</sup>

Per limitare i rischi di una compressione o limitazione dei diritti dei cittadini europei, nel parere sul DGA le autorità hanno proposto che il GDPR e tutto l’impianto normativo sulla protezione dei dati personali costituisca una fonte prevalente, in caso di conflitto interno, rispetto alla disciplina contenuta nel Data Act. Le autorità hanno fornito alcuni esempi e delle indicazioni a supporto, prendendo in esame il principio di minimizzazione dei dati e suggerendo che i prodotti vengano progettati in modo tale da offrire agli interessati la possibilità di utilizzare i dispositivi in forma anonima o secondo le modalità meno invasive della sfera personale.<sup>12</sup>

## Quale ruolo nel futuro per i dati?

È ormai evidente che i dati costituiscano il nuovo strumento di potere dell’economia mondiale e che, a differenza di altri beni, rappresentino una fonte inesauribile con un valore destinato ad aumentare nel prossimo futuro. Le informazioni raccolte in rete, tramite strumenti *Internet of Things* (IoT) o attraverso cellulari e dispositivi *wearable* costituiscono un *input* facilmente impiegabile per il mercato, capaci addirittura di prevenire la domanda dell’utente.

Gli attuali ecosistemi digitali si caratterizzano, per lo più, per un meccanismo di riutilizzo dei dati che sono gli utenti a generare e che sono ciclicamente restituiti agli stessi all’intero dei sistemi, sotto forma di algoritmi o di strumenti di condivisione. I soggetti che cedono le proprie informazioni sono i medesimi che le riutilizzano in forma di dati aggregati per varie finalità, tra cui anche la “profilazione” elettorale<sup>13</sup> della quale il caso di Cambridge Analytica<sup>14</sup> è stato un “esempio paradigmatico dell’asimmetria di potere” nel campo dei dati, sottolineando come la profilazione degli elettori a fini politici sia in grado di comprimere principi fondamentali come quelli di equità e trasparenza.

Alla luce di queste considerazioni e del fatto che, nel 2020, l’80% dell’elaborazione e dell’analisi dei dati avveniva nei *data center* e nelle strutture informatiche centralizzate, e solo il 20% negli oggetti intelligenti connessi (come automobili, elettrodomestici o robot di produzione) e nelle strutture informatiche vicine all’utente (*edge computing*), per la Commissione, entro il 2025 è possibile che queste proporzioni si invertano<sup>15</sup>; è facile comprendere la ragione per la quale tra i prossimi obiettivi dell’Unione figuri un progetto per la costruzione di un’infrastruttura di condivisione dei dati e meccanismi di *governance*, nonché la regolamentazione di un *cloud* e dei relativi servizi connessi, come il progetto Gaia X<sup>16</sup>.

L’adozione di un impianto normativo completo e perfettamente allineato rappresenta, dunque, una condizione imprescindibile per l’affermazione politica dell’Unione nel contesto internazionale e per consentirne un ulteriore sviluppo industriale, il cosiddetto “capitalismo digitale” caratterizza la nostra economia.<sup>17</sup>

La conoscenza delle informazioni e la capacità di elaborazione e interpretazione dei dati su larga scala rappresentano oramai lo strumento più efficace che un’impresa possa utilizzare per affermarsi sul mercato, poiché consentono di meglio definire le strategie di business, di anticipare le tendenze di mercato e di mostrarsi competitiva e innovativa nel proprio settore di riferimento.

L’implementazione di sistemi capaci di elaborare volumi di dati sempre più grandi a velocità sempre più elevate ha permesso di sviluppare tecniche predittive in grado di influire in maniera sempre più incisiva sulle decisioni individuali, con il rischio di limitare, se non violare, la dimensione privata e personale degli utenti.<sup>18</sup>

In quest’ottica, diventa essenziale che le imprese adottino modelli organizzativi utili alla valutazione e alla gestione dei rischi, che permettano loro di sfruttare appieno i mezzi tecnologici a disposizione per l’espansione sul mercato dell’economia digitale, nel rispetto dei diritti fondamentali dei cittadini europei.

## Note e bibliografia di riferimento

1. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and

- Social Committee and the Committee of the Regions. A European strategy for data. Bruxelles 19.02.2020, COM(2020) 66 final, p. 1.
2. *"In a society where individuals will generate everincreasing amounts of data, the way in which the data are collected and used must place the interests of the individual first, in accordance with European values, fundamental rights and rules. Citizens will trust and embrace data-driven innovations only if they are confident that any personal data sharing in the EU will be subject to full compliance with the EU's strict data protection rules. At the same time, the increasing volume of non-personal industrial data and public data in Europe, combined with technological change in how the data is stored and processed, will constitute a potential source of growth and innovation that should be tapped" (ibidem).*
  3. *"La Commissione, infatti, dà atto delle potenzialità connesse all'uso dei dati nelle tecnologie digitali e manifesta la chiara ambizione di diventare il modello di riferimento per una società che, grazie ai dati, possa disporre di strumenti per adottare decisioni migliori, tanto nel settore privato quanto nel settore pubblico. L'importanza di una regolazione comune in materia di circolazione, utilizzo e riutilizzo di dati (anche pubblici) nel mercato unico viene radicata nell'esigenza di creare un'alternativa alle grandi imprese tecnologiche che detengono attualmente buona parte dei dati disponibili a livello mondiale. A ciò si aggiunga la considerazione della primazia dei valori e dei diritti fondamentali europei e della convinzione che l'essere umano sia e debba rimanere l'elemento centrale". Sola A. Primi cenni di regolazione europea nell'economia dei dati. MediaLAWS, Rivista di Diritto dei Media 2021;3:188-209.*
  4. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. A European strategy for data. Bruxelles 19.02.2020, COM(2020) 66 final, p. 4.
  5. Il Digital Services Act (DSA) adotta un approccio sulla categoria del rischio, con obblighi a carico dei service provider. A differenza del GDPR, il DSA definisce quattro livelli differenti di rischio, a cui vengono assegnati obblighi e doveri differenti. Sul punto si richiama Dunn P, De Gregorio G. AI Act, rischio e costituzionalismo digitale. MediaLAWS 2022.
  6. Luci e ombre della Data Strategy europea - Intervento di Ginevra Cerrina Feroni, Vicepresidente del Garante per la

protezione dei dati personali. AgendaDigitale 2022.

7. Parlamento europeo. Il Parlamento approva nuove misure per aumentare la condivisione dati intra-UE. Comunicato stampa, 06 aprile 2022.
8. Luci e ombre della Data Strategy europea - Intervento di Ginevra Cerrina Feroni, Vicepresidente del Garante per la protezione dei dati personali. AgendaDigitale 2022.
9. *Ibidem.*
10. European Data Protection Board. EDPB-EDPS Joint Opinion 03/2021 on the Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on European data governance (Data Governance Act). Version 1.1 2021; punto 19; p. 8.
11. European Data Protection Board. EDPB-EDPS Joint Opinion 2/2022 on the Proposal of the European Parliament and of the Council on harmonised rules on fair access to and use of data (Data Act), 4 maggio 2022; p. 2.
12. *"In order to promote data minimisation, products should be designed in such a way that data subjects are offered the possibility to use devices anonymously or in the least privacy intrusive way as possible, irrespective of their legal title on the device. Data holders should also limit as much as possible the amount of data leaving the device (e.g. by anonymising data)" (ibidem).*
13. Betzu M, Demuro G. I big data e i rischi per la democrazia rappresentativa. MediaLAWS, Rivista di Diritto dei Media 2020;1:218-223.
14. Kaiser B. Targeted: The Cambridge Analytica Whistleblower's Inside Story of How Big Data, Trump, and Facebook Broke Democracy and How It Can Happen Again. HarperCollins, 2019.
15. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. A European strategy for data. Bruxelles 19.02.2020, COM(2020) 66 final, p. 2.
16. Progetto proposto dal Governo tedesco il 29 ottobre 2019, con l'obiettivo di produrre norme e architetture di riferimento europee.
17. De Gregorio G. Digital Constitutionalism in Europe: Reframing Rights and Powers in the Algorithmic Society. University of Oxford, 2022; Capitolo 6.
18. Nemitz P. Constitutional democracy and technology in the age of artificial intelligence. Philos Trans A Math Phys Eng Sci 2018;376(2133):20180089.



# LA TUTELA DEI DATI, TRA DIRITTI INDIVIDUALI E RICERCA SCIENTIFICA: LA PROSPETTIVA COSTITUZIONALE

**Giuseppe Franco Ferrari**, Professore emerito di Diritto costituzionale

Discutere oggi, partendo dal punto di vista del diritto costituzionale, dei modi tramite i quali si realizza la tutela dei dati nel contesto della ricerca scientifica, significa occuparsi di uno dei temi tra i più importanti per il costituzionalismo dell'attuale fase storica. Gli ultimi due anni, grazie alle note vicende legate alla pandemia, hanno dimostrato a tutti la centralità del rapporto tra scienza e diritto, insieme alla necessità di raggiungere un equilibrio ben ponderato tra le istanze coinvolte all'esito di un processo che sia poi in grado di giustificare le scelte effettuate di fronte ai cittadini e in genere all'opinione pubblica.

Nell'ambito di una dinamica più ampia come quella che lega diritto e scienza, quindi, si formuleranno alcune osservazioni per un orientamento preliminare circa i confini e gli spazi che l'ordinamento costituzionale italiano – a partire dalla Costituzione stessa ma tenuto conto anche dei documenti essenziali di questa fase del costituzionalismo contemporaneo – predispone per inquadrare il tema in esame.

La Costituzione, se correttamente interrogata dall'interprete, non è certo priva di riferimenti decisivi sulla questione. La ricerca scientifica, di cui andrebbero preliminarmente definiti i caratteri sia in termini di attività che rientrano nella nozione di "ricerca" sia del tipo di "scienza" cui si fa riferimento, è presa in considerazione anzitutto da uno degli articoli contenenti i principi fondamentali della Costituzione. L'art. 9, al primo comma, individua tra i compiti promozionali della Repubblica – e quindi di tutte le Istituzioni che la compongono, dallo Stato, alle Regioni, agli enti locali – *"lo sviluppo della cultura"* insieme alla *"ricerca scientifica e tecnica"*. Trattasi di vero e proprio obbligo imposto a carico dei poteri pubblici<sup>1</sup>, da leggersi

unitamente a quanto prevede l'art. 33, al primo comma, il quale dispone che *"l'arte e la scienza sono libere e libera ne è l'insegnamento"*.

Fissati, quindi, un primo obbligo promozionale in capo alla Repubblica e il principio di libertà della scienza, va al contempo considerato che questo importante ruolo assegnato alla ricerca scientifica non può non essere letto congiuntamente al generale principio solidaristico di cui all'art. 2 della Costituzione e a quello di egualianza previsto dall'art. 3. Come è possibile ricavare da alcune Carte internazionali fatte proprie dal nostro ordinamento, infatti, l'interesse alla tutela dell'attività di ricerca è contrassegnato anche da un finalismo intrinseco, nella prospettiva dell'utilità generale che la ricerca può apportare. L'art. 27, comma 1, della Dichiarazione universale dei diritti umani del 1948 prevede per l'appunto il diritto di ciascuno *"di partecipare al progresso scientifico e ai suoi benefici"*, così come l'art. 15 del Patto internazionale relativo ai diritti economici, sociali e culturali del 1966 dispone l'obbligo degli Stati sottoscrittori di riconoscere il diritto di ognuno *"di godere dei benefici del progresso scientifico e delle sue applicazioni"*.

Venendo ora all'altro versante della questione, la tutela dei dati, è evidente che anche in questo caso si tratterebbe anzitutto di definire che cosa si intende per "dato", questione di per sé di notevole portata e di vaste implicazioni. In questa sede ci si può concentrare sul più circoscritto ambito dei "dati sanitari" e dunque sulle ricerche che fanno di questo tipo di dati il proprio oggetto.

Se è vero che una nozione del genere non si ritrova nel testo costituzionale, la dottrina ha comunque individuato una pluralità di percorsi per ritrovare un fondamento primario alla tutela dei dati<sup>2</sup>, in alcuni casi a partire dall'art. 2,

in ragione della sua interpretazione come disposizione che funge da presupposto per l'ingresso nell'ordinamento di una pluralità di diritti inviolabili anche non espressamente contemplati; in altri casi ragionando sulla base di quanto previsto dall'art. 15 in materia di riservatezza e dall'art. 21 a proposito della libertà di manifestazione del pensiero, letto *a contrario* come principio di tutela del diritto a non essere obbligato alla diffusione delle proprie informazioni.

Più puntuale è il richiamo contenuto nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, oramai solidamente acquisito come parametro per la verifica della legittimità costituzionale della normativa di rango primario, ove è previsto espressamente all'art. 7 che *"ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata e familiare, del proprio domicilio e delle proprie comunicazioni"*. Non solo: l'art. 8 approfondisce la tutela in questione prevedendo, al primo paragrafo, che *"ogni persona ha diritto alla protezione dei dati di carattere personale che la riguardano"* e, al secondo, che i dati in questione vanno *"trattati secondo il principio di lealtà, per finalità determinate e in base al consenso della persona interessata o a un altro fondamento legittimo previsto dalla legge"*.

Delineati come sopra i contorni delle previsioni fondamentali e di principio che disciplinano la materia, è evidente che, nella misura in cui i diritti individuali in gioco, con la loro copertura costituzionale e la ricerca scientifica entrano in contatto – circostanza inevitabile vista la natura tipica della ricerca, che può lavorare soltanto impiegando anche dati concreti oltre ai modelli teorici – si pongono molteplici problemi di coordinamento tra le diverse istanze coinvolte. Come avviene in numerosi altri settori dell'ordinamento, allorché il legislatore e gli organi giudiziari si ritrovano a dover sciogliere problematiche di questo tipo, lo strumento utilizzato è quello del bilanciamento dei diritti presi in considerazione. Nello specifico caso della salute e della ricerca medica la letteratura è giunta a configurare il trattamento dei dati di tipo sanitario come *"vero e proprio diritto-dovere del singolo di mettere a disposizione degli esercenti l'attività sanitaria, e dei ricercatori, i dati relativi alla salute"*.<sup>3</sup>

In questa operazione di bilanciamento, che può assumere molteplici declinazioni e non è vincolata a monte alla realizzazione di uno specifico assetto definito nel dettaglio, il percorso degli interpreti non può non tenere conto anche

di ulteriori disposizioni costituzionali, come l'art. 32 della Carta fondamentale che riconosce il diritto alla salute. È evidente, infatti, che un nesso tra la ricerca scientifica e il perseguitamento del progresso delle conoscenze, nell'ottica di un miglioramento delle possibilità di realizzazione del diritto alla salute, merita adeguata considerazione al momento di valutare quali limitazioni possono essere accordabili a una tutela piena e indistinta della riservatezza dei dati.

Essendo possibile affrontare tutte le implicazioni discendenti da questo sommario quadro costituzionale, è possibile comunque osservare come siano poi le singole discipline a determinare in prima istanza l'equilibrio tra i principi coinvolti, di per sé concretizzabili in plurimi assetti di regolazione. A questo proposito, quindi, è inevitabile rinviare alla disciplina contenuta nel Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR), Regolamento UE 2016/679 e al suo recepimento italiano tramite il d.lgs. 101/2018<sup>4</sup>. Questo complesso normativo<sup>5</sup> fornisce un valido esempio di come possa essere effettuato nel concreto il bilanciamento tra le esigenze contrapposte in gioco in questa materia.

La logica appena descritta è sottesa a tutta la normativa in questione, ed emerge in alcuni casi anche esplicitamente. Per esempio, il considerando 113 del Regolamento afferma la possibilità che i dati siano trasferibili in alcune circostanze *"ai fini del perseguitamento degli interessi legittimi cogenti del titolare del trattamento"* purché, e qui si ritrova il bilanciamento, *"non prevalgano gli interessi o i diritti e le libertà e qualora il titolare del trattamento abbia valutato tutte le circostanze relative al trasferimento"*. O ancora, nello stesso considerando relativo ai trasferimenti di dati, il regolatore europeo precisa che *"per finalità di ricerca scientifica o storica o a fini statistici, è opportuno tener conto delle legittime aspettative della società nei confronti di un miglioramento delle conoscenze"*.

A un ulteriore livello, poi, saranno gli organi giudiziari e il Garante per la protezione dei dati personali, anzitutto, a doversi confrontare con fattispecie concrete, inevitabilmente più ricche di quelle delineate dalla normativa, e verificare termini e possibilità di ulteriori operazioni di bilanciamento tra le esigenze coinvolte. Anche in questo ambito si trovano esempi di un'espressa attività di bilanciamento. Il Garante, per esempio, nelle proprie Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica (pub-

blicate nel dicembre 2018 ai sensi dell'art. 20, comma 4, del citato d.lgs. 101/2018), applicabili ai trattamenti effettuati per dati di cui siano titolari università, enti di ricerca, società scientifiche e singoli ricercatori che operino presso tali strutture, descrive proprio tale logica, precisando che le Regole in questione sono state predisposte *"tenuto conto dell'esigenza di contemperare il diritto alla libertà di ricerca con altri diritti fondamentali dell'individuo, in ossequio al principio di proporzionalità"*.

La tutela dei dati nell'ambito della ricerca scientifica costituisce e costituirà un terreno di esercizio delle tecniche di bilanciamento tra diverse esigenze di rango costituzionale, con alcune specificità proprie di tale confronto, caratterizzato da un elevato tasso di innovazione tecnologica, sia sul fronte della nozione di dato e della relativa prassi applicativa sia su quello dell'attività di indagine scientifica.

### Bibliografia di riferimento

1. Repetto G. Articolo 9. In: Clementi F, Cuocolo L, Rosa F, Vigevani GE (a cura di). La Costituzione italiana. Commento articolo per articolo, volume I. Edizioni il Mulino, Bologna, 2018.
2. Orofino M. Trattamento dei dati personali e libertà di espressione e di informazione. In: Califano L, Colapietro C. Innovazione tecnologica e valore della persona. Il diritto alla protezione dei dati personali nel Regolamento UE 2016/679 Editoriale Scientifica, Napoli, 2017, pp. 509-538.
3. Guarda P. Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica. Editoriale Scientifica, Napoli, 2021, p. 150.
4. Ducato R. Data protection, scientific research, and the role of information. Computer Law & Security Review 2020;37:105412.
5. In questa pubblicazione, Mazza F. La ricerca clinica europea con l'applicazione del GDPR. Il ruolo dei Codici di Condotta.





## LA STRATEGIA BASATA SUI DATI E L'IMPATTO SULLA SANITÀ

**Beatrice Lorenzin**, Senatrice, 5<sup>a</sup> Commissione permanente (Programmazione economica, bilancio), Senato della Repubblica Italiana, già Ministro della Salute

Il costante e rapido incremento di dati generati dai singoli cittadini unito ai cambiamenti tecnologici riguardanti le modalità di conservazione ed elaborazione dei dati, a cui si sta assistendo ormai da diversi anni, possono costituire una potenziale fonte di crescita e innovazione che ogni Paese europeo deve essere in grado di sfruttare. Rendere disponibile un maggiore numero di dati e migliorarne le modalità di utilizzo è infatti fondamentale per riuscire a fronteggiare le sfide sociali attuali, contribuendo allo sviluppo di una società più prospera, più sostenibile e più sana.

I dati possono consentire di ridefinire il modo di produrre, consumare e vivere, generando benefici rilevanti e percepibili in ogni singolo aspetto della vita umana: da un consumo energetico più consapevole alla tracciabilità dei prodotti, dei materiali e degli alimenti, da una vita più sana e più lunga a una migliore assistenza sanitaria. In particolare, l'innovazione guidata dai dati può generare benefici enormi per la salute dei cittadini, contribuendo soprattutto al miglioramento della medicina personalizzata. Tale miglioramento è fondamentale al fine di rispondere in maniera più adeguata alle esigenze dei pazienti permettendo ai professionisti sanitari di prendere decisioni basate sui dati, in modo tale da adeguare la strategia terapeutica giusta ai bisogni della persona giusta al momento giusto, e/o da determinare la predisposizione alla malattia e/o da attuare una prevenzione mirata.

I dati e le nuove "omiche" stanno fornendo un rilevante supporto per una migliore comprensione dei determinanti di salute e malattia e, dunque, a disegnare cure sempre più mirate, efficaci ed efficienti sui bisogni del singolo. La medicina di precisione ha come obiettivo quello di realizzare percorsi di cura personalizzati, grazie all'acquisizione di dati clinici, di genomica, di proteomica e di imaging che analizzati con sistemi di intelligenza artificiale consentono di indicare il percorso terapeutico più adatto per il singolo paziente.

In ambito oncologico, per esempio, sono stati compiuti importanti passi avanti nell'Oncologia Mutazionale per garantire ai pazienti affetti da tumore nuove terapie personalizzate, basate sulla profilazione genomica estesa (*Next Generation Sequencing*, NGS). In particolare, è stato approvato un emendamento che prevede la raccolta dei dati relativi ai risultati dell'esecuzione dei test di profilazione genomica NGS e che costituisce la base per una piattaforma genomica nazionale, di grande valore per definire il valore terapeutico aggiuntivo delle terapie basate sulle mutazioni genomiche e per sviluppare importanti possibilità di ricerca e di studio di nuovi trattamenti.

Partendo dal valore che la salute ha nelle politiche di un Paese e, dunque, dalla considerazione che oggi è quanto mai strategico investire in salute, la ricerca biomedica deve diventare il motore di sviluppo – economico, scientifico e sociale – dell'Italia. Tuttavia, per concretizzare tale ambizione, il nostro Paese deve trovare e intraprendere una strada che consenta di equilibrare il flusso e l'ampio utilizzo dei dati mantenendo, allo stesso tempo, alti livelli di privacy, sicurezza, protezione e norme etiche. È indispensabile la promulgazione tempestiva di un impianto regolatore strutturato e organico che accolga i regolamenti europei, semplificando i passaggi delle sperimentazioni nei Comitati Etici, individuando i requisiti dei centri autorizzati ai trial clinici e le figure professionali atte a gestirli e, quindi, contribuisca anche ad attirare maggiori investimenti.

È necessario agire subito e affrontare in maniera concertata questioni che vanno dalla connettività all'elaborazione e alla conservazione dei dati, dalla potenza di calcolo alla cibersicurezza e, inoltre, migliorare le strutture di governance per la gestione dei dati e ampliare i pool di dati di qualità disponibili per l'utilizzo e il riutilizzo, sviluppando un modello di riferimento per una società che, grazie ai dati, dispone di strumenti per adottare decisioni migliori, a livello sia di imprese sia di settore pubblico.

Purtroppo, l'eccellenza italiana riconosciuta dalla comunità globale viene ostacolata da burocrazia e incertezze, sotofinanziamenti e inadeguata collaborazione tra pubblico e privato.

Bisogna lavorare in maniera concreta al miglioramento della collaborazione tra settore pubblico e settore privato, anche con una prospettiva geopolitica e imprenditoriale dello Stato, per sviluppare risposte più efficaci alla complessità delle sfide sanitarie, con politiche industriali nazionali ed europee a sostegno del valore della salute (come IPCEI Health, *Important Project of Common European Interest*) e agevolando il trasferimento tecnologico dall'università all'industria con un'implementazione strutturale delle linee guida della Missione 4 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

È prioritario procedere con lo sviluppo digitale del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) secondo quanto previsto nel Piano per la Sanità digitale, attivando un ecosistema dei dati sanitari utili anche ai fini di ricerca, armonizzato con lo spazio europeo dei dati sanitari, e adeguare immediatamente la normativa sul trattamento dei dati personali nella prospettiva della strategia europea in materia di dati e della nuova conseguente normativa europea sui dati.

L'Unione europea ha istituito un quadro solido per la fiducia digitale grazie al Regolamento generale sulla protezione dei dati (*General Data Protection Regulation*, GDPR)<sup>1</sup>. La prossima revisione del GDPR potrà fornire ulteriori elementi utili in questo contesto. Altre iniziative che hanno dato impulso allo sviluppo dell'economia dei dati sono il regolamento sulla libera circolazione dei dati non personali<sup>2</sup>, il regolamento sulla cibersicurezza<sup>3</sup>, e la direttiva sull'apertura dei dati<sup>4</sup>.

L'interoperabilità e la qualità dei dati, al pari della loro struttura, autenticità e integrità, sono fondamentali per lo sfruttamento del valore dei dati. I produttori e gli utilizzatori di dati hanno individuato gravi problemi di interoperabilità che ostacolano la combinazione di dati provenienti da fonti diverse sia a livello settoriale sia, in misura ancora maggiore, a livello intersetoriale. A tale riguardo, è possibile citare le difficoltà, per le imprese come anche per il settore pubblico, di utilizzare per finalità di ricerca i dati di *Real-World Evidence* generati nell'esperienza clinica delle strutture sanitarie, difficoltà causate dall'incertezza interpretativa e applicativa conseguente alla pluralità di prov-

vedimenti normativi e di *soft law*, che provengono da fonti tanto disparate quanto convergenti nello scoraggiare la programmazione di una credibile attività di accesso ed elaborazione dei *big data* da parte dei privati. D'altra parte, a costruire una barriera difficilmente superabile contribuisce anche il vincolo tecnologico, rappresentato dalla molteplicità di piattaforme di ospedali e Regioni, all'interno delle quali la raccolta organica dei dati e la loro fruibilità sono rese talora impraticabili dalla reciproca incompatibilità o dall'assenza di interconnessione.

Da ultimo, ma non per importanza, per l'efficacia della ricerca biomedica è cruciale, inoltre, sostenere la formazione e la professionalizzazione delle risorse umane, rafforzare le dinamiche di gestione economico-finanziaria, evolvere la capacità di condividere strategie e misurare i risultati conseguiti e gli impatti generati e, infine, stimolare modelli collaborativi di rete, anche extrasanitari.

La definizione di strategie organiche e di medio-lungo periodo deve opportunamente puntare alla infrastrutturazione di un reale ecosistema nazionale per l'innovazione che superi la frammentazione attuale. Di conseguenza, sono richiesti interventi sia infrastrutturali sia legati alla connessione dei soggetti produttori di conoscenza quali le università, i centri di ricerca e trasferimento tecnologico, i laboratori, con i potenziali fruitori del sistema.

La pandemia da COVID-19 ha sottolineato come una ricerca che genera positivi effetti per la salute pubblica in una situazione di emergenza consenta a un Paese significativi vantaggi competitivi ed economici. Il valore della ricerca è da "ricercare" anche in aspetti più difficilmente quantificabili ma prospetticamente anche più importanti, come l'impatto sul progresso delle conoscenze – che sono abilità da un appropriato utilizzo dei dati – sulla qualità della vita, sulla socialità, sul "benessere" dell'individuo e della popolazione.

## Bibliografia di riferimento

1. Regolamento (UE) 2016/679.
2. Regolamento (UE) 2018/1807.
3. Regolamento (UE) 2019/881.
4. Direttiva (UE) 2019/1024.



## BIG DATA, INTELLIGENZA ARTIFICIALE E QUALITÀ DEI DATI

**Fidelia Cascini**, Assistant Professor of Hygiene and Public Health, University Department of Life Sciences and Public Health, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; Digital Health Expert, Directorate-General for Digitization, Health Statistics and Information System, Italian Ministry of Health; National Delegate at Working Party on Public Health, European Union Council, EU

Secondo l'*International Data Corporation*<sup>1</sup>, nel 2020 sono stati prodotti 64,2 zettabyte (1 ZB =  $10^{21}$  bytes) di dati digitali nel mondo, di cui circa 270 gigabyte (1 GB =  $10^9$  bytes) a persona riguardano la salute e le scienze della vita. La quantità di questi dati sarà più che raddoppiata nei prossimi cinque anni, rispetto a quella raggiunta sinora a partire dagli albori dell'archiviazione digitale. E si tratta di un bagaglio d'informazioni così ampio e di valore, che ci si aspetta possa essere utilizzato al massimo per finalità secondarie come la ricerca medico-scientifica d'avanguardia, la programmazione sanitaria di precisione, la medicina personalizzata, gli studi predittivi a scopo di prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

Possiamo considerare i *big data* – nella fattispecie sanitari – come una attualità con strabilianti sviluppi potenziali, correlati a cinque dimensioni che sono:

- il *volume* illimitato di questi dati;
- la loro eccezionale *velocità* di generazione, elaborazione e possibilità di trasferimento;
- la grande *varietà* di forme e fonti informative originarie;
- la *veridicità* e il *valore* intrinseci a dati autentici e affidabili.

E date le difficoltà che possono incontrarsi nel maneggiare, organizzare e analizzare *big data* con tecniche analitiche tradizionali, detto potenziale è sempre più collegato all'evoluzione di supercomputing e Intelligenza Artificiale (IA). Quest'ultima, in particolare, si prevede raggiungerà, nel settore sanitario, un mercato globale superiore ai 40 miliardi di dollari nel 2026 crescendo a un tasso di crescita annuale pari al 50%.<sup>2</sup>

Tra IA e *big data* si può immaginare una relazione simbiotica, nel senso che i sistemi di IA si nutrono di grandi

quantitativi di dati per perfezionarsi e, al tempo stesso, grandi quantitativi di dati possono beneficiare di sistemi di IA per essere utilizzati appieno. Una simbiosi che assume speciale rilevanza in ottica di sanità pubblica, laddove possono essere molto utilmente impiegate, con finalità convergenti, diverse fonti di dati sanitari e determinanti di salute, come database amministrativi pubblici, cartelle cliniche elettroniche, parametri rilevati da dispositivi indossabili, informazioni derivanti da portali per cittadini e pazienti, e varie altre.

In linea con tutto ciò, l'importante iniziativa dell'Unione europea (UE) riguardante lo Spazio Europeo dei Dati Sanitari (*European Health Data Space*, EHDS)<sup>3,4</sup> mira all'armonizzazione dei dati, del loro scambio e uso a livello europeo, secondo un comune approccio giuridico, una condivisione semantica e un'interoperabilità tecnica, per trarre dai dati sanitari il maggiore beneficio possibile negli ambiti di ricerca, innovazione, politica sanitaria, sicurezza delle cure e sanità.

Soprattutto l'"Uso secondario dei dati sanitari elettronici", articolato al Capo IV del regolamento EHDS, consentirebbe: di accrescere la ricerca per la scoperta di nuove malattie e per lo sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici per malattie esistenti, di migliorare il funzionamento e la sicurezza dei sistemi sanitari, di sostenere il mercato dell'*health-tech* facilitando anche l'addestramento dei sistemi di IA, quali elementi volti al rafforzamento e alla crescita economica dell'Unione europea e di tutti i suoi Stati membri.

E il processo di riuso andrebbe a coinvolgere, secondo l'articolo 33 del suddetto Capo IV, numerosissime categorie di dati elettronici tra cui: cartelle cliniche elettroniche; determinanti comportamentali, sociali e ambientali di salute; dati genomici di agenti patogeni per la salute umana;

dati amministrativi sanitari; dati genetici, genomici e proteomici umani; dati sanitari elettronici generati dalla persona (compresi quelli derivanti da dispositivi medici, App per fitness e benessere); dati identificativi di professionisti sanitari coinvolti nella cura di una persona fisica; registri di sanità pubblica; dati sanitari elettronici provenienti da registri medici per malattie specifiche, da registri di medicinali e dispositivi medici, da sperimentazioni cliniche; dati risultanti da coorti di ricerca, questionari e indagini in materia sanitaria; dati sanitari elettronici provenienti da biobanche; dati elettronici relativi a status assicurativo, condizione professionale, livello di istruzione, abitudini e stili di vita, benessere economico che siano pertinenti con la salute; dati sanitari elettronici relativi a miglioramenti, correzioni e annotazioni registrati dal titolare dei dati a seguito di un certo trattamento.

In Italia, la disponibilità di avanzate soluzioni tecnologiche basate su sistemi di IA applicati a *big data* delle categorie sopra indicate potrebbe guidare la trasformazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ottimizzando qualità e quantità dell'offerta di prestazioni e servizi. Si potrebbe così: rispondere a specifiche esigenze di salute, progettare servizi sanitari scalabili in funzione della crescita della popolazione, praticare una sorveglianza proattiva per controllare emergenze di salute come quelle pandemiche, differenziare le comunità di pazienti attraverso la stratificazione del rischio di malattia, e anche supportare il processo decisionale individuale di professionisti, pazienti e decisori politici.

Tali sviluppi sarebbero in linea con gli obiettivi della Missione 6 (Salute) del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)<sup>5</sup>, incentrata su linee di azione volte a potenziare e a rendere sinergica la risposta sanitaria territoriale e ospedaliera, nonché a promuovere e diffondere l'attività di ricerca del SSN. Si prevede cioè un ampliamento, a livello centrale, del sistema informativo sanitario nazionale con evoluzione e ammodernamento delle infrastrutture e dei sistemi di raccolta e analisi dei dati sanitari, inclusi modelli predittivi focalizzati sui bisogni di salute della popolazione.

L'investimento in Piano ci si aspetta dunque, ora, che sia diretto al progressivo – purché rapido – adeguamento delle

infrastrutture tecnologiche dei sistemi informativi sanitari a tutti i livelli, domini e comparti, onde poter sfruttare al meglio il patrimonio informativo dei *big data* di cui possiamo ipoteticamente avvalerci per la salute.

In aggiunta, occorre sin da subito un chiaro disegno istituzionale per un modello di *governance* dei dati sanitari, non solo per l'uso primario e, quindi, per diretta finalità di cura, ma anche – soprattutto – per l'uso secondario a fini di ricerca scientifica, programmazione sanitaria, indirizzo del mercato e così via. Un modello di *governance* che sia, cioè, da un lato fondato sulla creazione di un ecosistema integrato di diverse fonti di dati FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable*) a favore di qualità, affidabilità e interpretabilità delle informazioni, dall'altro che miri all'equità nonché al riconoscimento e alla rappresentazione degli interessi plurali mediante un impianto organizzativo di accesso e utilizzo dei dati intersettoriale.

## Bibliografia di riferimento

1. <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS47560321>
2. Acumen Research and Consulting. Artificial Intelligence (AI) Market (By Technology: Image Processing, Machine Learning, Natural Language Processing, Speech Recognition; By Application: IT & Telecom, Media & Advertising, BFSI, Automotive & Transportation, Retail, Healthcare, Others) - Global Industry Analysis, Market Size, Opportunities and Forecast, 2019 – 2026. Available at: <https://www.acumenresearchandconsulting.com/artificial-intelligence-ai-market>
3. [https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space\\_en](https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en)
4. Cascini F, Beccia F. Rapid response to: The European Health Data Space fails to bridge digital divides. BMJ 2022;378:e071913.
5. <https://www.mef.gov.it/focus/II-Piano-Nazionale-di-Ripresa-e-Resilienza-PNRR/>



# VALORIZZAZIONE DEI DATI E PROMOZIONE DELL'INNOVAZIONE

**Alfonso Fuggetta**, Cefriel, Politecnico di Milano

## Il nuovo “petrolio”?

Da qualche anno l'espressione "nuovo petrolio" viene associata a ogni espressione della vita economica e sociale del Paese che si suppone presenti opportunità di crescita economica e di benessere. Per alcuni, per esempio, il turismo è il "nostro petrolio" che origina dai tesori culturali e paesaggistici che rendono il nostro Paese unico e per questo fortemente attrattivo. Allo stesso modo, complici innanzitutto i successi dei *social network* made in USA, si è diffusa l'idea che i dati siano il nostro "nuovo petrolio" e che quindi imprese e pubbliche amministrazioni dovrebbero utilizzarli per generare nuove forme di valore sia in termini economici sia nella produzione di servizi per i cittadini.

È indubbio che dietro questo ragionamento ci siano elementi di verità e sostanza. Tuttavia, come spesso accade, si affronta il discorso in modo semplicistico, ignorando i problemi, le difficoltà, i limiti e le condizioni che qualificano e contraddistinguono questi processi. Nel turismo, per esempio, molti dei posti di lavoro che vengono generati sono di qualità medio-bassa, sia dal punto di vista del reddito generato sia per ciò che concerne la loro stabilità nel tempo. Nel caso dei dati, non c'è consapevolezza rispetto al fatto che "sfruttare i dati" è un'espressione che rimanda a molti problemi e sfide che sono tutt'altro che semplici da superare. Diversi sono i passaggi chiave che devono essere affrontati, compresi e adeguatamente gestiti se vogliamo realmente sfruttare e valorizzare i dati per generare nuove forme di valore.

## Quali dati, quanti e perché

Il mondo è (potenzialmente) pieno di dati. Con la digitalizzazione, qualunque oggetto o processo o attività comunque organizzata genera informazioni. Grazie a sensori, reti di comunicazione *wireline* e *wireless*, *cloud*, dispositivi

mobili e ogni altra tecnologia digitale oggi disponibile, la quantità di dati generata e generabile cresce in modo inimmaginabile. Questo è ciò che riporta il sito statista.com: "*The total amount of data created, captured, copied, and consumed globally is forecast to increase rapidly, reaching 64.2 zettabytes in 2020. Over the next five years up to 2025, global data creation is projected to grow to more than 180 zettabytes. In 2020, the amount of data created and replicated reached a new high. The growth was higher than previously expected caused by the increased demand due to the COVID-19 pandemic, as more people worked and learned from home and used home entertainment options more often*".

Anche quando si passa dalle statistiche a livello mondiale ai singoli Paesi e alle aziende, i volumi e i tassi di crescita sono impressionanti. Dire "valorizziamo i dati" in astratto vuol dire poco o nulla. Per rendere gestibile il processo è necessario ridurre al minimo i dati raccolti ed elaborati. In particolare, è vitale porsi alcune domande chiave: "Quali dati? Per quale scopo? Usati come? Da chi?"

Non dobbiamo, inoltre, dimenticare che ogni processo di misura costituisce un sistema retroazionato: ogni metrica che raccogliamo ha una influenza sul nostro comportamento e quindi non si tratta di un processo "neutrale". Si pensi, per esempio, ai premi aziendali o alle misure di *performance* di un prodotto o servizio: se so che verrò misurato in funzione di un certo parametro, cercherò di ottimizzare quel parametro, anche se questo in realtà ha un effetto negativo su altre dimensioni del processo. Se per esempio, un professore è valutato sul tasso di promossi del proprio corso, è evidente che potrà essere spinto a semplificare i processi di valutazione degli studenti per ottenere una misura di prestazione migliore.

La scelta relativa a quali dati raccogliere, a come valutarli e a come usarli è forse il passaggio più critico dell'intero processo in quanto, da un lato, richiede una profonda co-

noscenza del contesto osservato e, dall'altro, deve basarsi sul progetto di un sistema complesso di valutazione e utilizzo dei dati generati che deve bilanciare costi, benefici ed effetto concreto ottenuto.

## La raccolta e l'analisi dei dati

Per raccogliere e analizzare dati è, innanzitutto, necessario prevedere un insieme di tecnologie e processi che catturano l'informazione laddove viene creata o si manifesta. Per esempio, per studiare lo stato di un bacino idroelettrico è necessario prevedere una serie di sonde e sensori che misurino i valori che caratterizzano il livello delle acque e le dinamiche dell'invaso. In secondo luogo, i dati raccolti devono essere trasmessi e memorizzati in adeguate strutture informative che ne permettano l'elaborazione e quindi la valorizzazione/visualizzazione dei risultati ottenuti. Per questo si utilizzano vari tipi di reti di comunicazione, sistemi *cloud* e per la gestione di basi di dati, tecniche di analisi dei dati fondati su modelli statistici, tecniche di *Artificial Intelligence*, sistemi di visualizzazione e di retroazione che valorizzino e permettano lo sfruttamento di quanto derivato dall'analisi dei dati.

Come si può intuire, è un processo complesso che richiede l'integrazione di molteplici tipologie di tecnologie e modelli decisionali. Non si costruisce in modo spontaneo perché si vogliono “usare i dati”, ma richiede la progettazione e gestione di un sistema tecnico organizzativo complesso e articolato.

## Le competenze

Per quanto detto finora, è evidente che ci troviamo di fronte a problematiche molto complesse e articolate. Esse richiedono la messa a disposizione di competenze complementari: tecnologiche, organizzative, di dominio applicativo (per esempio, la conoscenza di quali siano le dinamiche di un bacino idroelettrico). Queste competenze raramente si possono ritrovare in un'unica persona. La multidisciplinarietà si costruisce attraverso team di professionisti, ciascuno in grado di apportare un proprio contributo di conoscenze attraverso un dialogo e una interazione continua e costruttiva con il resto del gruppo. La costruzione di “team

multidisciplinari” è un altro elemento particolarmente critico che spesso viene ignorato o sottovalutato.

## Un processo sistematico

La raccolta e la valorizzazione dei dati non è un processo “una tantum”: è un’attività sistematica che deve essere organicamente inserita all’interno delle dinamiche dell’impresa o dell’amministrazione pubblica. Ancora più importante, deve essere considerato un elemento essenziale che trasforma e rilegge il modo di interagire con il mercato o con la società civile. Ovviamente, questo impatto varia in funzione della natura e degli scopi del processo di raccolta e analisi dei dati, ma è indubbio che il processo di analisi dei dati non possa essere considerato semplicemente una “aggiunta” che in un qualche modo si affianca a quanto esiste già. Se una organizzazione usa veramente i dati che raccoglie ne verrà trasformata in modo più o meno radicale e veloce. In altre parole, l’analisi dei dati è uno degli elementi che guida e abilita una reale e profonda innovazione delle imprese e delle amministrazioni.

## Conclusioni

È vero: la raccolta e l’analisi dei dati può essere una fonte di valore inestimabile. A volte questo valore si tramuta in nuove forme di ricavo; in altri casi permette di ottimizzare e migliorare il funzionamento dell’organizzazione; in altri ancora permette di aumentare il livello di trasparenza e di sostenibilità. Raccogliere e analizzare i dati è, quindi, una opportunità straordinaria di innovazione e, dunque, di crescita. Ma questa opportunità non si manifesta in modo automatico e gratuitamente: per passare dall’intento all’impatto, cioè dalle intenzioni all’effetto concreto che quelle intenzioni vogliono indurre, è necessario “mettere in campo” risorse economiche, capacità di visione, competenze e la volontà e la capacità di trasformare l’organizzazione coerentemente. È un processo complesso che abilita una reale innovazione e, conseguentemente, può creare un valore concreto e tangibile e, soprattutto, consistente e stabile nel tempo.

# OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ

Scienza, ricerca clinica e privacy: rinnovate riflessioni

*Agostino Migone De Amicis*

La seconda vita dei dati. Luci e ombre della normativa privacy  
in materia di *secondary data use*

*Alice Cabrio*

La ricerca clinica europea con l'applicazione del GDPR.

Il ruolo dei Codici di Condotta

*Francesco Mazza*

La digitalizzazione al centro della visione strategica  
di rinnovamento della Sanità

*Gianluca Polifrone*

Il ruolo del dato per lo sviluppo della concorrenza  
e della competitività

*Paolo Belardinelli; Carlo Stagnaro*

La trasparenza dei rapporti tra operatori sanitari  
e industria farmaceutica e la gestione dei dati personali

*Stefano Svetoni*





# SCIENZA, RICERCA CLINICA E PRIVACY: RINNOVATE<sup>1</sup> RIFLESSIONI

**Agostino Migone de Amicis**, Avvocato, LCA Studio Legale, Milano; Componente dei Comitati Etici di Humanitas (Rozzano), Istituto Nazionale dei Tumori (Milano) e del Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali<sup>2</sup>

*Considerate la vostra semenza:  
fatti non foste a viver come bruti,  
ma per seguir virtute e canoscenza.  
(Inferno XXVI, 118-120)*

## Alcuni richiami generali

Non è casuale il richiamo della terzina dantesca (forse) più nota: affrontare i numerosi aspetti dell'utilizzo e del trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica, sulla scorta dell'esperienza vissuta nei Comitati Etici, significa cercare di ampliare l'orizzonte visuale al di là dei limiti della materia (cosiddetta) di diritto della privacy, per integrare nel ragionamento principi e argomenti che attengono in modo più ampio allo sviluppo delle conoscenze proprie della ricerca, all'etica delle relazioni fra i soggetti a diverso titolo partecipanti all'attività sperimentale e dal concetto stesso di "consenso informato" su cui tale attività s'impernia.

Appare quindi indispensabile, da un lato, tenere sempre ben presente, come "principio guida", il dettato dell'art. 32 della Costituzione, che dichiarando la salute oggetto di tutela *"come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività"* pone una regola fondamentale di confronto fra queste due dimensioni: spetterebbe al legislatore (comunitario e nazionale) e non alle correlate burocrazie disciplinare meglio, in modo adeguato e non tralatizio, se si vuole dare alla ricerca clinica, finalizzata al miglioramento della salute umana, il ruolo che le compete, seguendo appunto, *virtute e canoscenza*.

"Liquidare" la questione solo in termini di base giuridica del trattamento, facendo solo riferimento a (e applicazione di) una normativa cui in questo campo si è andati attribuendo una *primauté* che, come vedremo, non le spetta (ossia la

normativa oggi codificata nel Regolamento UE 2016/679, Regolamento generale sulla protezione dei dati o GDPR, e nelle – ancora troppo potenti – discipline attuative nazionali), equivarrebbe a porsi fra coloro che, nella celebre metafora, guardano il dito e non la Luna che il dito vuole indicare.

## L'osservatorio dei Comitati Etici

È anche opportuno, dall'altro lato, premettere a questa trattazione alcune considerazioni sui Comitati Etici (dove chi scrive proviene) e sulla rilevanza delle "conoscenze" desumibili dall'osservazione e/o dalla sperimentazione in ambito clinico: di tali conoscenze i "dati personali" sono un aspetto, non il tutto – in altre parole: "un contenitore", non "il contenuto". Ci si propone qui allora di valutare in modo nuovo e – se possibile – positivo, sotto questa luce, i più recenti sviluppi della normativa europea e nazionale (definizione come pure vedremo eufemistica) e alcuni (timidi) tentativi di casa nostra per superare le difficoltà di una visione troppo *bruta* e "compartimentata" della materia.

Per effetto (i) della loro composizione multidisciplinare e della compresenza in essi di esponenti della comunità scientifica, dell'organizzazione sanitaria e del mondo dei pazienti e delle loro associazioni, nonché (ii) dell'oggetto delle loro attività e valutazioni, che devono mantenere indipendenza e rigore di metodo scientifico, i Comitati Etici possono, infatti, costituire un osservatorio interessante, trovandosi al centro di un'articolata rete di relazioni e atti-

vità, in cui l'unitarietà e l'indipendenza delle loro valutazioni rischiano di venire “parcellizzate” dalle diverse competenze degli interlocutori istituzionali e indebolite dalle pressioni settoriali di cui gli altri *stakeholders* sono di volta in volta portatori. Tutto ciò riduce le *chances* per i Comitati Etici di essere interlocutori proattivi ed efficaci nella crescita della sperimentazione clinica, in Europa come in Italia, esercitando la loro indipendenza e la loro capacità di operare, alla base dei loro pareri e valutazioni, un non sempre agevole discernimento fra diritti soggettivi dei pazienti, esigenze e prospettive della ricerca, organizzazione efficiente della sanità pubblica e interessi degli operatori economici.

## Le aporie delle normative comunitaria e nazionale/i: la disciplina delle sperimentazioni/indagini cliniche

A ciò contribuisce non poco la stessa regolamentazione comunitaria, passata in questi anni, nel campo della sperimentazione clinica, dall’essere largamente nazionale, armonizzata da Direttive recepite nei singoli ordinamenti, all’essere prevalentemente comunitaria, governata in modo univoco e diretto da Regolamenti, come il 536/2014 (*Clinical Trials Regulation*, CTR), i paralleli 2017/745 (*Medical Device Regulation*, MDR) e 746 (*In-Vitro Medical Device Regulation*, IVDR) e il già citato GDPR. Questi ultimi, tuttavia, (in particolare il GDPR) lasciano ancora aperti spazi significativi, vere e proprie “praterie”, alla regolamentazione degli Stati membri, in molti aspetti dissimili fra loro (basti citare le diversità nazionali nell’identificazione dei ruoli di titolare e responsabile del trattamento in capo al promotore di uno studio e al centro che lo ospita); peggio ancora, tali Regolamenti appaiono privi *ab origine*, nel loro intero impianto, di un minimo, indispensabile coordinamento fra le rispettive previsioni e anche per ciò si rivelano largamente inadeguati (individualmente e nel “combinato disposto”) a regolare le complesse situazioni, in costante evoluzione, sottese all’attività clinica sperimentale.

Sotto altro profilo, la normativa comunitaria sulle sperimentazioni/indagini cliniche appare improntata in modo marcato a criteri di efficienza e rapidità dell’autorizzazione alla sperimentazione soprattutto farmacologica interventistica, con finalità registrative, riducendo la rilevanza dell’attività “osservazionale” che sta alla base di qualsiasi ipotesi scienti-

fica. Tutt’altra ampiezza rispetto al senso più ampio della ricerca sperimentale, sempre connotata da quella “meraviglia” che “dell’ignoranza è figlia e madre del saper”.

Questa fondamentale attività appare sostanzialmente pretermessa nel CTR, dove l’osservazione scientifica non finalizzata a sbocchi produttivi industriali è scarsamente e malemente disciplinata, sostanzialmente come ciò che è “altro” rispetto all’oggetto principale della normativa: cosa che, all’evidenza, è in parte inevitabile (nell’interesse generale e prevalente di rendere accessibili a tutti i cittadini i mezzi di cura più efficaci che la scienza mette a disposizione), ma non deve troppo penalizzare la ricerca che, partendo da basi induttive e deduttive, sviluppa conoscenze: queste ultime, infatti, efficacemente scambiate nella comunità scientifica ed elaborate anche su base epidemiologica, confermano l’efficacia di tali mezzi di cura e sostengono lo sviluppo e la produzione in modo sempre più avanzato dei medicinali, dei dispositivi, degli integratori alimentari e/o delle procedure clinico-chirurgiche che contribuiscono alla miglior tutela della salute individuale e collettiva.

Appare, quindi, indispensabile una regolamentazione di settore che, da un lato, tenga più (e meglio) conto di tutte le peculiarità della sperimentazione clinica e che, dall’altro lato, eviti che l’applicazione di criteri e regole nati in altri contesti (aventi, *by design*, natura e portata prevalentemente economico-commerciale) ingabbi e comprima dall’esterno una disciplina indipendente, che deve caratterizzarsi per trasparenza e libertà di circolazione e discussione delle conoscenze all’interno della comunità dei medici e dei ricercatori. Deve, quindi, perseguirsi la massima semplificazione degli adempimenti burocratici, rimuovendo o limitando il più possibile gli ostacoli formali che un’interpretazione della normativa, improntata a un approccio prevalentemente “interventistico” e “monouso”, tuttora frappone all’utilizzo e riutilizzo dei dati di ricerca. In quanto “fonte” di conoscenze significative per la comunità scientifica, tali dati debbono poter circolare il più liberamente possibile all’interno di essa, venendo verificati, (ri)utilizzati e analizzati più volte, sotto diverse prospettive, nella costante interazione fra cura e ricerca, come il metodo scientifico richiede.

Dal punto di vista dei Comitati Etici, il rischio da evitare è che la loro attività si riduca a un passaggio procedimentale di controllo esterno nell’iter di un’autorizzazione all’immagine in commercio di medicinali o dispositivi medici.

## Segue: una “valutazione d’impatto” della normativa “privacy”

Non occorre molta immaginazione per intuire quanto devastante possa essere l’impatto di una normativa come quella sulla protezione dei dati personali, soprattutto se applicata in modo *unfiltered*, nel contesto “ampio” della sperimentazione clinica appena rappresentato. Sarebbe facile, ma riduttivo e ingiusto, accennare in modo disincentivato agli originari obiettivi generali di tale normativa (limitare le intrusioni dei fornitori di servizi commerciali nella vita privata dei cittadini) e al suo sostanziale fallimento su tale fronte, ancor più in un contesto come quello oggi dominato dai social media, in cui viene da chiedersi cosa importi al cittadino medio, che gioiosamente (o compulsivamente?) su di essi posta di tutto e di più, della protezione della sua privacy.

Più serio invece chiedersi in che cosa l’utilità della regolamentazione (e della complessità burocratica) introdotta dalla normativa in esame venga meno, se applicata alla materia della ricerca/sperimentazione clinica, dove la protezione della privacy importa, eccome, nell’ambito delle prestazioni di cura e del rapporto (proattivo!) fra paziente e medico, diversificandosi però al momento della “traslazione” delle conoscenze acquisite *from bed to bench*.

Il principio fondamentale è, e resta, quello secondo cui ciascun cittadino (interessato) ha il diritto di sapere chi sta trattando (titolare) i suoi dati personali e perché – con la conseguente individuazione del consenso dell’interessato come base giuridica iniziale di (praticamente) qualsiasi trattamento. Misure di sicurezza adeguate, da progettarsi e verificarsi in modo costante e coerente, devono presiedere allo svolgimento di tali attività, per assicurare che i dati personali “di cura”, così conferiti e trattati, non vengano acquisiti illegittimamente da soggetti estranei, che perseguano finalità che possono venire a configgere con i diritti fondamentali dell’individuo.

Quando, però, si passa dall’ambito della cura all’ambito della ricerca, in particolare all’ambito della sperimentazione clinica, alcune cose cambiano. Innanzitutto, la pseudonimizzazione dei “dati di cura” (che restano necessariamente in chiaro nell’ambito ospedaliero, con la “chiave” di associazione esclusivamente e saldamente in mano ai medici curanti) deve consentire la non identificabilità dell’interessato in tutto il procedimento succes-

sivo: il “ritorno” ai pazienti (non più solo ai partecipanti alla sperimentazione!) nella fase *from bench to bed* dovrà avvenire mediante (i) un’adeguata (e a oggi insufficiente) informazione pubblica da parte degli sponsor sui risultati, positivi o negativi, degli studi condotti e (ii) per il tramite dei medici curanti (inclusi quelli che detengono le “chiavi” di collegamento ai singoli interessati).

Di conseguenza, i dati personali pseudonimizzati diventano altro rispetto ai dati *en clair* di provenienza, delineando una tipologia di dati personali (che definiremo “dati di ricerca” per distinguerli da quelli “di cura” sopra indicati) con caratteristiche e finalità parzialmente diverse e di interesse più ampio. Equiparare questa tipologia di dati, a valle della pseudonimizzazione, ai dati individuali (e applicare nuovamente condizioni che sono già state soddisfatte nell’acquisizione delle informazioni iniziali) penalizza in partenza la ricerca clinica, che come detto della circolazione libera di tali dati e della loro valutazione – ove opportuno ripetuta, condivisa e frazionabile – ha bisogno più o meno come il nostro sangue ha bisogno di un’adeguata e continua saturazione d’ossigeno.

Interviene qui, rispetto alla comprensibile (ma non illimitata) esigenza di tutela dell’individuo, l’interesse generale della collettività richiamato con pari rilevanza dal dettato costituzionale. Una considerazione dei dati di ricerca che non li differenzi dai dati di cura in relazione alle modalità di trattamento costituisce, sotto questo profilo, una grave carenza della normativa comunitaria (in termini di mancato coordinamento fra Regolamenti) e nazionale in materia di protezione dei dati personali: con tutto il rispetto, non è pensabile che la ricerca scientifica, che dovrebbe condurre allo sviluppo di nuovi farmaci e nuove cure in un contesto di ordinarietà, debba essere “appiattita” al livello della “archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici”<sup>3</sup>, a meno che non sia giustificata (e non è poco) da “motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell’assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici”<sup>4</sup>, per poter sfuggire alla regola dell’obbligatorietà del consenso dell’interessato (soprattutto in caso di riutilizzo di dati di ricerca). Viene così meno la tutela dell’interesse generale allo sviluppo della ricerca – che non coincide necessariamente con le strategie e gli interessi dell’indu-

stria farmaceutica – la cui pari e complementare dignità rispetto alla protezione dell'individuo e dei suoi dati sensibili non va troppo rapidamente messa in secondo piano.

### Come uscire dall'*impasse*: i rischi (neanche troppo teorici...) di "scorciatoie" pericolose

Dovrebbe, quindi, farsi più ampio ricorso a basi giuridiche diverse dal consenso per agevolare il (ri)trattamento dei dati *de quibus* – con l'unico limite di una preventiva idonea pseudonimizzazione/cifratura dell'identità del paziente. Un intervento del legislatore (europeo e nazionale) appare necessario a tale riguardo, a garanzia del principio fondamentale che l'interessato (paziente/cittadino) deve poter richiedere informazioni e avere contezza circa le finalità, gli ambiti e le eventuali ricadute di un trattamento di suoi dati personali sensibili, ancorché non identificativi, "caricati" su supporti quali le CRF (*Case Report Form*, ma anche registri di patologia, database di medici o di reparti ospedalieri): il tutto con appropriate modalità e procedure di informazione e coinvolgimento degli (altri) *stakeholders* del processo, e con un approccio da parte delle autorità preposte che tenga conto, in modo non miope, della peculiarità, ma ancor prima dell'importanza, della ricerca clinica sperimentale e della necessità di promuoverla e proteggerla efficacemente.

Si profila altrimenti il rischio che in un quadro normativo così connotato (e, per quel che ci interessa, carente) si generino *shortcuts* che favoriscono alcune attività o iniziative, a dispetto di un equilibrio generale e trasparente, delicato al tempo stesso, dell'attività di ricerca in tutte le sue componenti soggettive e oggettive.

Da questo punto di vista un riferimento al legittimo interesse come possibile base giuridica di trattamento appare non convincente e, anzi, pericolosamente ambiguo. La semplice affermazione di legittimità di un interesse non deve rendere superfluo il vaglio da parte di un'autorità indipendente dell'effettivo rispetto del principio fondamentale appena richiamato e degli altri aspetti rilevanti d'interesse generale.<sup>5</sup>

In particolare, il recente diffondersi, in parallelo a sperimentazioni cliniche, di programmi equiparati a sottostudi, che prevedono il prelievo di campioni aggiuntivi, destinati

a essere utilizzati in contesti non meglio precisati di "ricerche biomediche future", di prevalente natura genetica, deve essere oggetto di maggiore attenzione e di adeguato inquadramento normativo: tali programmi in genere prevedono che nulla, circa lo sviluppo e i risultati di tali ricerche, sia (più) comunicato al paziente – al quale sostanzialmente, e paradossalmente, si richiede un consenso in bianco. Avviene poi nella prassi che qualora alcuni (invero pochi, a quanto consta) centri o Comitati Etici eccepiscano, a livello di consenso informato, la necessità di prevedere che il paziente non perde il diritto di chiedere (tramite i medici dello studio) informazioni e che lo sponsor, con opportune modalità di tutela della non identificazione dell'interessato e con linguaggio comunemente accessibile, le fornisca (sempre per il tramite dei medici) in caso di ricadute d'interesse per il paziente stesso, tali centri vengano "sgommati", da parte delle case madri, dal programma di ricerca aggiuntiva senza alcuna spiegazione.

Come segnalato recentemente dalla comunità scientifica, i campioni *de quibus* sono fonte di conoscenze (spesso casuali, i cosiddetti *incidental findings*) associabili al sequenziamento, ormai di più facile ed economica realizzazione, dei genomi individuali. Tali conoscenze, elaborate su linee germinali, possono essere di forte impatto anche predittivo in termini epidemiologici, di efficacia terapeutica di medicinali e di correlati assetti del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Non pare quindi sufficiente il richiamo generico a orizzonti non definibili della ricerca – e neanche, a ben vedere, l'acquisizione di un consenso *omnibus* da parte degli originari interessati – per giustificare l'acquisizione di dati desumibili da tali campioni se questi ultimi "scompaiono dal radar", perché di fatto su di essi non viene (più) esercitato alcun controllo o fornita alcuna informazione. Tutte le conoscenze, e i dati su cui esse si basano, devono poter circolare in ambito scientifico e restare al servizio del benessere umano e del potenziamento dell'efficienza dei servizi sanitari, non esclusivamente funzionali a strategie o interessi *particulari*.

La criticità non è specificamente nazionale, e neanche solo comunitaria: come si è visto non si limita all'ambito specifico della normativa privacy, anzi evidenzia la necessità di un coordinamento chiaro, efficace e "globale", nel senso più proprio del termine, fra quest'ultima e la regolamentazione delle sperimentazioni e degli studi clinici. Quello della ricerca sperimentale è "un mondo" sotto tutti i punti di

vista: alcuni recenti sviluppi, in particolare nei rapporti con l'altra sponda dell'Atlantico (il progetto di uno *European Health Data Space*, le nuove *Standard Contractual Clauses* approvate dalla Commissione europea, il progetto di una normativa più simile al GDPR negli Stati Uniti), possono far sperare in interventi più decisi e coraggiosi in tutte le sedi, rispetto a quanto si è visto finora.

## Da noi qualcosa (eppur...) si muove (?)

Lo scenario italiano è purtroppo caratterizzato dalla lentezza, a tratti vera paralisi, dell'attività normativa e regolatoria correlata allo sviluppo delle attività cliniche sperimentali, che procede con la rapidità propria del progresso delle conoscenze scientifiche. Non è qui il luogo per fare stato analitico del preoccupante ritardo del "sistema Italia" rispetto all'allineamento al Regolamento (UE) n. 536/2014, la cui applicazione, avviata dal 1° febbraio 2022, è prossima a esaurire anche la fase transitoria di un anno senza che la maggior parte delle disposizioni della Legge 3/2018 ("Legge Lorenzin"), finalizzata a tale adeguamento, siano state attuate. Ma non è detto che, analizzando alcuni sviluppi normativi prodottisi in questi quasi cinque anni, non si possano rinvenire già alla stregua della normativa vigente spunti interpretativi d'interesse, che appaiono degni di essere rafforzati mediante ulteriori provvedimenti e/o chiarimenti non troppo limitativi.

In questa prospettiva può leggersi l'ultimo comma dell'art. 110-bis del vigente Codice per la protezione dei dati personali, novellato dal d.lgs. 101/2018:<sup>6</sup> la compresenza negli IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) delle *mission* di ricerca (principale) e di cura (strumentale) giustifica la previsione e svincola dai plurimi requisiti di informativa e di consenso i dati personali in essi raccolti. Proseguendo coerentemente il ragionamento, ciò significa che i dati personali raccolti per finalità di ricerca (sul piano oggettivo, i "dati di ricerca" sopra definiti e, sul piano soggettivo, i dati raccolti in tutti i centri sperimentali e di ricerca autorizzati) debbono ritenersi – una volta raccolti con le modalità previste, pseudonimizzati e condivisi dalla comunità scientifica – svincolati di per sé, e se proprio necessario *ope legis*, dall'assoggettamento alla normativa privacy "ordinaria" (nell'impostazione, nonostante le autorizzazioni generali del Garante).

Ancora: il Decreto Ministeriale 30 novembre 2021 ha disposto che in caso di cessione dei dati/risultati di uno studio non profit a un'azienda farmaceutica, per finalità registrative di nuovi medicinali (o di nuove indicazioni di medicinali autorizzati), "Per effetto della cessione, il cessionario subentra a tutti gli effetti nella titolarità del trattamento dei dati personali correlati alla sperimentazione". Può leggersi in ciò l'intento del legislatore di snellire il passaggio dei "dati di ricerca" (pseudonimizzati, giova ripeterlo) nel perseguimento dell'interesse generale alla tutela della salute (collettiva), che costituisce in questo caso il limite della tutela individuale.

## Conclusione

L'intera materia del trattamento di dati personali nell'ambito di sperimentazioni cliniche (attività già soggetta a controlli regolatori preventivi, in corso d'opera e successivi) deve essere radicalmente rivista, in modo da evitare che la ricerca clinica sia "prigioniera" di adempimenti formali, spesso funzionali alle competenze riservate (o *comfort zones*) delle burocrazie. A guidare questo impegno comune deve essere il vero interesse per la promozione e tutela della salute generale, mediante l'equilibrato *empowerment* di tutti: dei pazienti la cui salute è in gioco, della comunità scientifica che con essi lavora per migliorare la qualità della ricerca e della cura, dell'industria che in ciò persegue legittimamente le proprie strategie operative, della Pubblica Amministrazione che deve regolamentare il tutto in modo comprensivo e comprensibile.

## Note e bibliografia di riferimento

1. Un dibattito sulla medesima materia del presente documento si era svolto nel 2009 (Privacy e Scienza. Aboutpharma 2009;65:62). A distanza di oltre tredici anni è stato stimolante rileggere gli spunti ivi contenuti, in particolare il commento del compianto Giovanni Buttarelli, che conservano la loro attualità.
2. Le opinioni qui espresse sono personali e non riflettono necessariamente quelle dei soggetti appena menzionati.
3. GDPR, art. 9, trattamento di categorie particolari di dati personali. “2. Il paragrafo 1 non si applica se si verifica uno dei seguenti casi: [...] i) il trattamento è necessario a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici in conformità dell'articolo 89, paragrafo 1, sulla base del diritto dell'Unione o nazionale, che è proporzionato alla finalità perseguita, rispetta l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato.”
4. GDPR, art. 9, trattamento di categorie particolari di dati personali. “2. Il paragrafo 1 non si applica se si verifica uno dei seguenti casi: [...] i) il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione

da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato, in particolare il segreto professionale.”

5. Per contro, ma se fosse configurabile un legittimo interesse generale, un siffatto riferimento potrebbe, nelle modalità e con i limiti sopra visti, giovare alla promozione della ricerca osservazionale (intesa nell'accezione più ampia e non solo di default rispetto al contesto sperimentale), vista anche in funzione di “premessa” per ulteriori approfondimenti sperimentaliali (per i quali un consenso più specifico dovrà comunque essere raccolto).
6. Trattamento ulteriore da parte di terzi dei dati personali a fini di ricerca scientifica o a fini statistici. “4. Non costituisce trattamento ulteriore da parte di terzi il trattamento dei dati personali raccolti per l'attività clinica, a fini di ricerca, da parte degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, pubblici e privati, in ragione del carattere strumentale dell'attività di assistenza sanitaria svolta dai predetti istituti rispetto alla ricerca, nell'osservanza di quanto previsto dall'articolo 89 del Regolamento.”



## LA SECONDA VITA DEI DATI. LUCI E OMBRE DELLA NORMATIVA PRIVACY IN MATERIA DI SECONDARY DATA USE

Alice Cabrio, Governance & Compliance Lead, Roche Italia

Il fatto che attualmente i dati rappresentino la leva di sviluppo dell'intero "sistema salute" è una delle poche affermazioni capaci di mettere contemporaneamente d'accordo tutti gli attori che vi partecipano, ossia il paziente, il medico curante, il *payer* e l'azienda fornitrice di beni (siano essi medicinali o dispositivi medici).

Non sorprende, quindi, che anche proprio intorno a questo tema si articoli il dibattito sul Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) che, perseguiendo obiettivi ambiziosi riconducibili alla più generale categoria della "trasformazione digitale per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN)", prevede il rafforzamento del sistema di raccolta e analisi dei dati necessari alla governance del SSN, il potenziamento – anche in termini di maggiore interoperabilità tra *data sources* – del Fascicolo Sanitario Elettronico, il lancio di un progetto pilota di Intelligenza Artificiale e, infine, la diffusione capillare della telemedicina.<sup>1</sup> Si tratta di tematiche estremamente variegate che, pur poggiando su soluzioni tecniche e tecnologiche differenziate, sono legate da un elemento comune: la messa in circolazione di dati in elevata quantità e, auspicabilmente, qualità, che potranno rappresentare un patrimonio di inestimabile valore per il continuo miglioramento delle conoscenze in ambito sanitario, del percorso diagnostico-terapeutico offerto ai pazienti e, più in generale, per la maggiore sostenibilità dell'intero sistema salute.

Guardando oltre i confini nazionali, si rintracciano i medesimi principi anche nel progetto europeo relativo all'istituzione dell'*Health Data Space* (Spazio dei dati sanitari) che mira a rendere l'Unione europea (UE) un modello di riferimento nella gestione e condivisione dei dati sanitari elettronici, per sfruttarne a pieno il potenziale, sia nell'erogazione dei servizi di cura e assistenza ai cittadini (*uso primario dei dati*) sia nell'ambito dell'*uso secondario dei dati*. Proprio a favore di quest'ultimo utilizzo, il legislato-

re europeo intende promuovere la creazione di un vero e proprio ecosistema per il successivo utilizzo dei dati clinici – personali e non – ai fini di ricerca e innovazione, sviluppo di nuovi farmaci e dispositivi medici, nonché definizione delle politiche sanitarie.<sup>2</sup>

Senza soffermarsi sull'utilizzo primario, rispetto al quale sia il *framework* normativo sia le prassi via via affermatesi risultano decisamente ricche e dettagliate, con conseguenti scarse possibilità di approcci particolarmente creativi o *disruptive*, si preferisce sviluppare nel proseguo dell'articolo alcune considerazioni sull'uso secondario, senza alcuna pretesa di esaustività. Si tratta infatti di un tema più recente e rispetto al quale il dibattito non accenna a ridursi, dovendo contemporaneare prospettive giuridiche, tecnologiche e perfino etiche, senza che si riesca a addivenire a una posizione definitiva e condivisa.

Nello specifico, dopo un richiamo agli obiettivi e ai principi cardine del GDPR (Regolamento generale sulla protezione dei dati), si valuteranno le opportunità offerte dal recente Decreto Ministeriale 31 novembre 2021, tratteggiandone le differenze rispetto alla normativa esistente sul tema, con specifico riferimento all'art. 110-bis del d.lgs. 196/2003.

Prima di addentrarsi, quindi, in una breve rassegna del panorama europeo, si portano all'attenzione del lettore due situazioni, a parere di chi scrive emblematiche, che potrebbero ben esemplificare il delicato, ma sempre più necessario, bilanciamento tra il diritto collettivo al progresso scientifico, da un lato, e il diritto individuale alla privacy, dall'altro:

- la conduzione di studi retrospettivi che, come tali, presupporrebbero un utilizzo secondario dei dati raccolti per finalità primarie distinte, è talvolta resa difficoltosa dalla necessità di recuperare *ex post* il consenso di pazienti irrintracciabili o, addirittura, deceduti;

- l'utilizzazione a fini di ricerca dei Registri AIFA che, oltre a essere uno strumento fondamentale per indirizzare la correttezza della prescrizione dei medicinali ad alto costo, se messi a disposizione dei ricercatori e delle imprese private potrebbero generare ulteriore conoscenza, rimane nella maggior parte dei casi un'ipotesi astratta perché i dati in essi contenuti non sono coperti da adeguato consenso per l'utilizzo secondario.

## GDPR: infinite possibilità per il riutilizzo dei dati

Quale premessa, occorre ricordare che il Regolamento UE 2016/679 relativo alla protezione delle persone fisiche, con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, meglio noto come GDPR, inquadra la tematica dell'utilizzo dei dati relativi alla salute in un generalizzato apprezzamento per le attività di ricerca e cura che, ricorrendo con notevole frequenza fin dai primi "considerando", finiscono per permeare l'intero impianto normativo. A titolo esemplificativo, basti citare il "considerando 2" che affianca ai tradizionali principi di libertà, sicurezza e giustizia, proprio il "benessere delle persone fisiche".<sup>3</sup>

Il regime di favore accordato dal GDPR ai trattamenti che perseguono finalità di ricerca scientifica trova poi conferma nella previsione di specifiche deroghe agli obblighi imposti dalla normativa in materia di protezione dei dati personali, tutte basate sul presupposto che la ricerca apporti all'intera società un beneficio tale da poter giustificare, in taluni casi, una ragionevole compressione dei diritti delle persone fisiche. Nello specifico:

- quale eccezione al generale divieto di trattamento dei dati cd. particolari, l'art. 9, par. 2, lett. j ammette tale ipotesi, qualora il trattamento sia necessario a fini di ricerca scientifica;
- il successivo trattamento di dati per fini di ricerca scientifica "non è considerato incompatibile" con le finalità iniziali, ed è quindi lecito (art. 5, par. 1, lett. b);
- è consentito derogare ai diritti di accesso, rettifica, limitazione e opposizione al trattamento riconosciuti agli interessati, qualora "tali diritti rischiano di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente" gli scopi perseguiti dalla ricerca scientifica (art. 89, par. 2).

Di fronte a un favore così esplicito per la ricerca scientifica, non sorprende che un'analogia attenzione non sia riservata ai soli progetti sviluppati nell'ambito della sanità pubblica, ma anche a quelli finanziati da soggetti privati.<sup>4</sup>

In aggiunta alle disposizioni specificamente riferite alla ricerca scientifica, giova ricordare che l'intero Regolamento, poggiando sul principio di *accountability* (la traduzione italiana "responsabilizzazione" risulta a tal proposito ancora più chiara) di Titolari e Responsabili, affida proprio a questi ultimi il compito di valutare autonomamente i possibili rischi del trattamento, così da poterli mitigare con adeguate misure correttive, senza che sia necessario un intervento autorizzativo dell'Autorità garante, né a titolo di provvedimenti generali né per approvazione di specifici progetti.<sup>5</sup>

## Decreto Ministeriale 30/11/2021: il GDPR da potenza ad atto

Nel solco tracciato dal Regolamento europeo sulla privacy, il 16 febbraio scorso è stato finalmente pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Decreto Ministeriale del 30 novembre 2021, recante "Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi". Tale decreto era atteso dagli operatori del settore da almeno due anni, ossia da quando il d.lgs. 52/2019, in attuazione della Legge 3/2018 (Legge Lorenzin), aveva introdotto la possibilità di cessione dei dati e risultati di sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro a fini registrativi, a condizione che le modalità operative venissero stabilite con un Decreto Ministeriale da emanarsi entro il 31 ottobre 2019.<sup>6</sup>

In evidente controtendenza rispetto al precedente ordinamento – obsoleto e soprattutto inadeguato a regolare e valorizzare le potenzialità della ricerca nell'ambito della collaborazione tra pubblico e privato<sup>7</sup> – il Decreto Ministeriale 30/11/2021 prevede in materia di *data protection* e, più specificamente, di utilizzo secondario dei dati, un passaggio particolarmente significativo – di seguito brevemente analizzato – che potrebbe far perdonare i due anni di ritardo nella sua emanazione. L'articolo 3 comma 5, infatti, specifica che "per effetto della cessione, il cessiona-

rio subentra a tutti gli effetti nella titolarità del trattamento dei dati personali correlati alla sperimentazione". Una previsione essenziale e stringata, ben diversa dagli altri passaggi del Decreto che invece si soffermano lungamente, per esempio, sui temi del rimborso delle spese sostenute dal cedente, sulle modalità di quantificazione economica dei dati oggetto di cessione, sui flussi informativi verso AIFA e i Comitati Etici. Di fronte a un tema così complesso, come quello della privacy, la scelta del legislatore di "liquidare" il nodo della titolarità dei dati in poco meno di due righe, deve essere letta come una conferma ulteriore dell'immediatezza di tale passaggio. Detto in altre parole, il passaggio di titolarità *ex lege* rende superflua, per l'utilizzo secondario dei dati, qualsiasi ricerca di un meccanismo di legittimità distinto e aggiuntivo rispetto a quello che ne ha reso possibile l'utilizzo primario.

D'altra parte, la discontinuità soggettiva tra il titolare originario (ossia il promotore che detiene la chiave di conversione dei dati pseudonimizzati) e quello cessionario (che invece non la detiene, né ha interesse ad entrarne in possesso), dovrebbe rendere i dati oggetto di trasferimento sostanzialmente anonimi. Ed ecco quindi che, di fronte agli enormi benefici che un meccanismo del genere può portare alla ricerca e, più in generale, al "sistema salute", la definizione di "dato anonimo" desumibile dal GDPR<sup>8</sup> può, e anzi deve, essere ragionevolmente applicata in senso pragmatico, senza compromettere in alcun modo i diritti e le libertà dell'interessato.

Di fronte a una previsione così chiara, e quindi priva di rischi interpretativi, anche i più fedeli sostenitori di una visione consenso-centrica, da sempre cara al nostro ordinamento<sup>9</sup>, dovranno abbandonare la ricerca forsennata di una base giuridica, il consenso appunto, per il passaggio di titolarità.<sup>10</sup> Infatti, in queste circostanze tale consenso sarebbe, se raccolto *ex ante*, privo dei requisiti – libero, specifico, informato e inequivocabile – previsti dall'art. 4 del GDPR; *ex post*, comporterebbe problematiche operative (come potrebbe il cessionario ricontattare numerosi pazienti, alcuni dei quali magari irraggiungibili?), giuridiche (a che titolo il cessionario potrebbe accedere ai dati di contatto dei pazienti?) ed economiche (che valore riconoscere a un set di dati potenzialmente non utilizzabili?) tali da paralizzare la cessione e, in ultima istanza, le partnership pubblico-privato in ambito ricerca.

L'invito ad abbandonare il consenso come base di legittimità per eccellenza di un utilizzo secondario è stato sintetizzato anche dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE) nella recentissima nota "Ricerca osservazionale: un pilastro nel processo di produzione di conoscenza", emessa il 26 luglio 2022 proprio nel contesto del Decreto Ministeriale novembre 2021. In primo luogo, il CCNCE raccomanda "la massima semplificazione degli adempimenti relativi, rimuovendo o limitando il più possibile gli ostacoli formali che un'interpretazione della normativa, improntata ad un approccio prevalentemente 'interventistico' e 'monouso', tuttora frappone all'utilizzo e riutilizzo dei dati di ricerca. In quanto 'fonte' di conoscenze significative per la comunità scientifica, tali dati debbono poter circolare il più liberamente possibile all'interno di essa." La Nota continua, poi, dicendo che soprattutto quando le finalità della ricerca siano osservazionali, dovrebbe potersi fare ricorso a "basi giuridiche alternative per agevolare il (ri)trattamento dei dati *de quibus*, senza dovere ogni volta dipendere da un nuovo consenso dell'interessato – con l'unico limite di una preventiva idonea pseudonimizzazione/cifratura dell'identità del paziente – venendosi così a contemporare ragionevolmente ed efficacemente *diritto dell'individuo e interesse della collettività*."

È evidente, quindi, che le logiche richiamate dal Decreto Ministeriale 30/11/2021 non rappresentano un caso isolato, ma piuttosto l'espressione di una nuova sensibilità che progressivamente si sta affermando nel campo della ricerca, riducendo la distanza tra lo scenario italiano, tradizionalmente "affezionato" al consenso quale base di legittimità di ogni trattamento, e gli altri Paesi europei, che ricorrono senza esitazioni alle numerose possibilità offerte dal GDPR.<sup>11</sup>

## Articolo 110-bis: un'anomalia da risolvere

L'apprezzamento che ha accompagnato l'entrata in vigore del Decreto Ministeriale 30/11/2021 risulta ancora più comprensibile se si considera lo scenario preesistente in cui l'unica disciplina di riferimento per il riutilizzo di dati per finalità secondarie era rappresentata dall'art. 110-bis del d.lgs. 196/2003, introdotto in un momento successivo all'entrata in vigore del Regolamento europeo, ossia con il d.lgs. 101/2018.

Tale articolo, rubricato appunto “Riutilizzo dei dati per finalità di ricerca scientifica o per scopi statistici” prevede che “Nell’ambito delle finalità di ricerca scientifica ovvero per scopi statistici può essere autorizzato dal Garante il riutilizzo dei dati, anche sensibili, ad esclusione di quelli genetici, a condizione che siano adottate forme preventive di minimizzazione e di anonimizzazione<sup>12</sup> dei dati ritenute idonee a tutela degli interessati.”

Il meccanismo autorizzativo poco sopra descritto, difficilmente compatibile con lo spirito del GDPR invece orientato al principio dell’*accountability*, risulta ancora più anacronistico proseguendo nella lettura del secondo comma del medesimo articolo, che prevede che il Garante si esprima entro quarantacinque giorni, decorsi i quali il silenzio equivale al rigetto rispetto alla proposta di riutilizzo.<sup>13</sup>

Infine, nemmeno la possibilità, contemplata dal comma 3, che l’Autorità privacy proceda con “provvedimenti generali, adottati d’ufficio e anche in relazione a determinate categorie di titolari e di trattamenti, con i quali sono stabilite le condizioni dell’ulteriore trattamento e prescritte le misure necessarie per assicurare adeguate garanzie a tutela degli interessati” rappresenta una strada in discesa, essendo ormai trascorsi quattro anni da questa previsione senza che siano mai state rilasciate prescrizioni generalizzate sul tema.

Non sorprende, quindi, che numerose voci si siano levate contro l’articolo 110-bis rilevandone la distanza abissale rispetto al regime di favore accordato alla ricerca scientifica dal Regolamento europeo. Tra le posizioni più interessanti, si cita quella espressa dalla Società Italiana di Biodiritto in collaborazione con l’Associazione Luca Coscioni che ha evidenziato, in particolare, l’impatto negativo di tale previsione nell’ambito delle malattie rare, settore nel quale l’identità dei pazienti è quasi sempre nota ai ricercatori proprio in virtù dell’esiguo numero di persone affette da una determinata patologia, rendendo pertanto l’anonimizzazione impossibile o, anche laddove possibile, inutile.<sup>14</sup>

## Conclusioni

L’utilizzo secondario, o riutilizzo, dei dati consente di stravolgere l’antagonismo che tradizionalmente viene identificato nell’interazione tra “sistema sanitario”, da un lato,

e “azienda” che allo stesso fornisce beni e servizi, temperando le reciproche esigenze di garantire una maggiore conoscenza e quindi appropriatezza nell’utilizzo dei medicinali nonché, in una logica più olistica, la sostenibilità dell’intero sistema. Rispetto agli interessi di questi due *player*, il sistema sanitario e l’azienda appunto, i diritti del cittadino, in veste di paziente, alla tutela dei propri dati non possono e non devono rappresentare un ostacolo insormontabile, ma piuttosto una potente leva per addivenire a un utile bilanciamento, come hanno cercato di fare il GDPR prima e il Decreto Ministeriale 21/11/2021 poi.

Pertanto, in uno scenario così favorevole al riutilizzo dei dati, le ulteriori indicazioni che in futuro promaneranno dal Garante dovranno necessariamente soddisfare le aspettative di tutti gli operatori del sistema salute, andando a rimuovere gli ostacoli che, come l’art. 110-bis, ancora ne alimentano l’immobilismo a discapito di quanti a vario titolo lavorano quotidianamente per promuovere il “benessere” richiamato dal GDPR.

## Note e bibliografia di riferimento

1. Per maggiori dettagli sul Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, qui oggetto di sintesi estrema, si rimanda al sito istituzionale: <https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/homePNRRSalute.jsp>
2. “Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sullo spazio europeo dei dati sanitari”, presentata lo scorso 3 maggio 2022. Tra i punti salienti: accesso immediato e semplice da parte di ciascuno ai propri dati; agevole condivisione con i professionisti del settore sanitario, anche in un altro Stato membro; controllo sui dati stessi, possibile correzione, aggiornamento e limitazione dell’accesso a terzi; informazioni sulle modalità di utilizzo e sulle finalità; documentazione sanitaria in formato comune europeo; interoperabilità e sicurezza. Di particolare interesse, infine, l’obiettivo dichiarato dal legislatore di creare un quadro giuridico per l’utilizzo dei dati sanitari nelle attività di ricerca, innovazione, sanità pubblica, elaborazione delle politiche e regolamentazione.
3. Regolamento UE 2016/679, considerando 2: “I principi e le norme a tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati di carattere personale (“dati personali”) dovrebbero rispettarne i diritti e le libertà fondamentali, in particolare il diritto alla protezione dei dati personali, a

prescindere dalla loro nazionalità o dalla loro residenza. Il presente regolamento è inteso a contribuire alla realizzazione di uno spazio di libertà, sicurezza e giustizia e di un'unione economica, al progresso economico e sociale, al rafforzamento e alla convergenza delle economie nel mercato interno e al benessere delle persone fisiche".

4. Regolamento UE 2016/679, considerando 159: "Nell'ambito del presente regolamento, il trattamento di dati personali per finalità di ricerca scientifica dovrebbe essere interpretato in senso lato e includere ad esempio sviluppo tecnologico e dimostrazione, ricerca fondamentale, ricerca applicata e ricerca finanziata da privati".
5. Il principio di *accountability* introdotto dal GDPR ha comportato l'abolizione di alcuni istituti previsti dalla precedente Direttiva del 1995 e dal d.lgs. 196/2003, come la notifica preventiva dei trattamenti o la verifica preliminare (art. 17 del d.lgs. 196/2003 successivamente abrogato) da parte dell'autorità di controllo. Tali adempimenti sono ora sostituiti da obblighi di tenuta di un Registro dei trattamenti (art. 30 GDPR) e di effettuazione di valutazioni di impatto (art. 35 GDPR) in piena autonomia.
6. Sebbene il d.lgs. 52/2019 sancisse già in maniera chiara il principio per cui "è consentita la cessione dei relativi dati nonché dei risultati della sperimentazione (senza scopo di lucro) a fini registrativi", la mancata emanazione del decreto attuativo aveva di fatto paralizzato l'applicazione di questa norma, in quanto non era chiaro, da un punto di vista operativo, quale procedura dovesse essere seguita per la cessione dei dati e, soprattutto, quali criteri dovessero essere utilizzati per calcolare "le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione" e "le potenziali entrate derivanti dalla valorizzazione della proprietà intellettuale". Per questa ragione, per circa tre anni la norma sulla cessione dei dati a fini registrativi era sostanzialmente rimasta una dichiarazione di intenti particolarmente apprezzabile, ma difficilmente attuabile.
7. Fino all'entrata in vigore del d.lgs. 52/2019, la ricerca no-profit in Italia era regolata dal Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004, che vietava un possibile utilizzo a scopo registrativo/commerciale dei dati e risultati che fossero emersi da una ricerca condotta da un ente senza scopo di lucro. Neppure la condivisione di questi dati con soggetti privati era consentita, neanche laddove tali privati avessero a vario modo finanziato la ricerca (per esempio, stanziando fondi, fornendo il farmaco oggetto di analisi ecc.). Questo significava che, a prescindere dai

positivi risultati di una sperimentazione no-profit, questa dovesse essere ripetuta dall'azienda farmaceutica per ottenere nuovamente i dati – ormai già esistenti – necessari per la presentazione di una richiesta di autorizzazione in commercio di un determinato farmaco. Dal punto di vista dei pazienti, questo si traduceva in un'attesa in giustificabile.

8. Sul tema, è opportuno ricordare che il GDPR, nel considerando 26, prevede che "I principi di protezione dei dati non dovrebbero pertanto applicarsi a informazioni anonime, vale a dire informazioni che non si riferiscono a una persona fisica identificata o identificabile o a dati personali resi sufficientemente anonimi da impedire o da non consentire più l'identificazione dell'interessato. Il presente regolamento non si applica pertanto al trattamento di tali informazioni anonime, anche per finalità statistiche o di ricerca". Posizione più stringente è rinvenibile nello Standard in materia di Health informatics ISO 25237:20 secondo cui "L'anonymizzazione è un processo mediante il quale i dati personali vengono modificati in modo irreversibile così che il titolare del trattamento, da solo o in collaborazione con altre parti, non possa più identificare direttamente o indirettamente l'interessato" (art. 3 Terms and Definitions). Se si preferisce una formulazione più sintetica, ma comunque simile, si può fare riferimento all'Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques del Working Party art. 29 che, al par. 2.1, afferma che l'anonymizzazione è una tecnica che si applica ai dati personali al fine di ottenere una deidentificazione irreversibile.
9. A conferma della preferenza dell'ordinamento italiano per il consenso come base di legittimità dei trattamenti, si ricordano le "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali", documento di riferimento lato privacy per la conduzione di sperimentazioni cliniche che rimane invariato dal 2008 nonostante l'adozione del GDPR. Nel testo il consenso viene presentato come l'unica strada percorribile, al punto che il modello di Informativa sub allegato 1 prevede proprio la raccolta del consenso del paziente per il trattamento dei suoi dati personali. L'orientamento italiano risulta disallineato rispetto a quello del legislatore europeo. Si veda infatti la posizione dell'EDPB (*European Data Protection Board*) che, già nel 2019, ha dimostrato di preferire basi di legittimità tra cui, per esempio, il legittimo interesse dello sponsor, alternative rispetto al con-

- senso, alla luce dell'evidente squilibrio tra l'interessato (i.e. il paziente arruolato nella sperimentazione clinica) e il titolare del trattamento (i.e. lo sponsor) (Parere 3/2019 relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il Regolamento sulla sperimentazione clinica e il Regolamento generale sulla protezione dei dati).
- 10.** Una posizione simile è rinvenibile nell'esperienza spagnola che, all'interno del Código de Conducta regulador del tratamiento de datos personales en el ámbito de los ensayos clínicos y otras investigaciones clínicas y de la farmacovigilancia, al par. 3.9 rubricato "Fines compatibles, reutilización y usos secundarios" prevede: "En este sentido, en aquellos supuestos en los que se prevea una reutilización únicamente de datos codificados, será posible llevarla a cabo sin necesidad de disponer del consentimiento de los participantes, siempre que se cumplan los requisitos establecidos en la normativa."
- 11.** Regolamento UE 2016/679, art. 6.
- 12.** Proprio il riferimento esplicito all'anonymizzazione, come misura propedeutica all'emissione di un parere favorevole da parte del Garante, ha sollevato numerose critiche dal momento che (i) rendere i dati anonimi, e quindi non più personali, farebbe venir meno la competenza del Garante privacy, in aggiunta al fatto che (ii) la misura di garanzia prevista dal Regolamento GDPR (art. 89) ai fini della ricerca scientifica e statistica è quella della pseudonimizzazione, e non dell'anonymizzazione.
- 13.** Art. 110-bis comma 2: "Il Garante comunica la decisione adottata sulla richiesta di autorizzazione entro quarantacinque giorni, decorsi i quali la mancata pronuncia equivale a rigetto."
- 14.** Da qui la richiesta di abrogare o, se non possibile, sostituire il testo dell'art. 110-bis vigente con la formulazione seguente "Nell'ambito delle attività di cui al comma precedente, l'utilizzo o il riutilizzo di dati personali è possibile solo previa autorizzazione di almeno uno dei comitati etici istituiti presso i titolari o contitolari stabiliti nell'Unione europea e che partecipano ad attività di ricerca di base o applicata a tutela della salute. Non sono adeguate, e dunque non può esserne prescritta l'adozione da parte dell'Autorità garante per la protezione dei dati personali, le misure per tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi dell'interessato adottate in conformità dell'articolo 89 del Regolamento che hanno per effetto il rallentamento o il blocco dell'attività di ricerca medica, scientifica e genetica o che le rendono impossibili." (Note su Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del Regolamento [UE] 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, 15 giugno 2018).



# LA RICERCA CLINICA EUROPEA CON L'APPLICAZIONE DEL GDPR. IL RUOLO DEI CODICI DI CONDOTTA

**Francesco Mazza**, Direttore della Direzione Legale, Fiscale e Compliance di Farmindustria

Armonizzazione. Mai come in questo momento nell'ambito della sperimentazione clinica dei farmaci e della disciplina della privacy l'espressione sembra acquistare così rilievo. E non solo formale.

È l'intersezione o se si vuole la congiunzione astrale tra la disciplina del notissimo GDPR (*General Data Protection Regulation*) in materia di privacy (di cui al Regolamento UE 2016/679 e successive rettifiche pubblicate nella Gazzetta Ufficiale UE n. 127 del 23 maggio 2108) e il Regolamento UE 536/2104 in tema di sperimentazione clinica.

Un mix particolare che risente, inoltre, del peculiare intreccio tra normativa sovranazionale, nazionale, dell'intervento del Comitato europeo per la protezione dei dati (*European Data Protection Board*, EDPB) e dei rispettivi Garanti della privacy nella loro declinazione nazionale. Che la materia sia complessa si desume agevolmente dall'esigenza del nostro Garante che ha pubblicato sul proprio sito "una versione arricchita del GDPR", con apprezzabile intento divulgativo, che al contempo colpisce per la corposità.<sup>1</sup>

La vicenda ricettiva del GDPR a livello nazionale, caratterizzata dall'emanazione di più atti normativi, non ne rende poi agevole il coordinamento, né l'interpretazione. Non è questa la sede, né la penna di chi scrive la più adatta al commento, tuttavia, un elemento che appare ormai propagarsi nella normativa europea, e segnatamente in quella dei Regolamenti, è l'affievolimento della vincolante centralità che i padri costituenti dell'Europa comunitaria avevano voluto attribuire ai Regolamenti stessi. Riservando, di contro, alle Direttive l'onere del recepimento – seppur nel rispetto delle linee portanti – negli ordinamenti nazionali.

Sembra ormai doversi approcciare con un *tertium genus* inevitabilmente foriero di incertezza. Incertezza da un lato, e carenza di armonizzazione dall'altro.

Va subito chiarito che, trattandosi di sperimentazione clinica dei medicinali e di tutela della privacy del cittadino (nel caso di specie del soggetto del trial), siamo in ambito di elevatissima sensibilità sociale, garantita ai massimi livelli normativi. Un confronto tra il bene collettivo della salute e quello del "singolo individuo".

E questa attenzione è stata sicuramente accordata dalle normative citate e dagli interventi delle autorità competenti e, fra queste, senz'altro dai Garanti della privacy. È qui che si pone come centrale il tema dell'armonizzazione.

Negli ultimi anni, in tema di trattamento dei dati nell'ambito degli studi clinici, si è infatti assistito a una varietà di posizioni e divergenze operative e interpretative da parte dei diversi attori coinvolti nella sperimentazione clinica dei farmaci. Varietà e diversità che si registrano anche nell'approccio delle competenti autorità degli stessi Paesi dell'Unione europea, vanificando nella sostanza proprio l'unità di indirizzo intrinseca alla natura del Regolamento. Un esempio è rappresentato dalla recente posizione assunta dall'Autorità garante della privacy spagnola (*Agencia Española de Protección de Datos*, AEPD), prima in Europa a esprimersi in tal senso, e di cui si dirà oltre. Con l'effetto paradossale e contrario di generare un incentivo alla differenziazione e alla competizione tra sistemi nazionali, tra aziende sponsor, e, all'interno delle stesse aziende sponsor, tra i diversi *branches* operanti in diversi Paesi dell'Unione europea.

È un tema che è stato in parte affrontato con il Parere n. 3/2019 dell'EDPB<sup>2</sup>, che ha incrociato la normativa GDPR con quella relativa alla sperimentazione clinica. Parere, tuttavia, che nella sostanziale distinzione tra *reliability and safety of medicines* e *research-related activities* non ha dissolto l'incertezza e le disarmonie applicative. E fra queste,

l'individuazione di un'unica base giuridica per il trattamento dei dati, lo scopo del trattamento (uso primario e secondario per motivi di ricerca) e l'anonymizzazione.

Quanto sopra ha evidenziato ancor più alla ribalta la necessità di armonizzazione tra disciplina della sperimentazione clinica e della privacy, cemento fondante della futura ricerca e basilare anche per lo sviluppo e l'uso, ormai imprescindibile, delle tecnologie digitali. Senza citare i *savings* in termini di costi e tempi dei processi gestionali, con evidenti benefici per la collettività e per la "salute dei pazienti".

È proprio in tale contesto che EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), la Federazione europea che rappresenta associazioni nazionali e imprese farmaceutiche impegnate nella ricerca, ha ritenuto di avviare il procedimento per promuovere l'adozione di un "codice di condotta" ai sensi dell'art. 40 del Regolamento GDPR incentrato in particolare sulla "*primary and secondary scientific research conducted by Pharmaceutical companies as controllers on clinical trial patient health, biometric and genetic data and PV patient health, biometric and genetic data*". Giova ricordare, a tal proposito, che il Regolamento GDPR proprio all'art. 40<sup>3</sup> prevede la possibilità per alcuni soggetti, tra i quali le associazioni dei titolari o responsabili dei trattamenti, di elaborare codici di condotta destinati a contribuire alla corretta applicazione del Regolamento.

Intento dell'EFPIA *GDPR Code of Conduct* è dunque quello di pervenire alla maggiore armonizzazione della disciplina sulla tutela dei dati, laddove il GDPR non l'ha sufficientemente garantita, con particolare riferimento al campo della ricerca. Il *Code* si concentra su attività di sperimentazione clinica e farmacovigilanza, che sono discipline ad alta intensità normativa a livello europeo e internazionale. Attività soggette agli stessi principi generali della *governance* e dell'*enforcement* all'interno della struttura del GDPR.

Ulteriore obiettivo è la definizione delle *best practices* per le imprese farmaceutiche, strumento per garantire la coerenza della pratica e dello svolgimento delle sperimentazioni cliniche. In definitiva, l'armonizzazione a medio/lungo termine.

In tale ambito acquista sicura rilevanza il beneficio per i pazienti in termini di uniformità e coerenza dei trattamenti dei dati, assicurando loro gli stessi diritti in tutti i Paesi coinvolti.

Di rilievo, inoltre, l'evidente ricaduta positiva ai fini del contenimento delle iniziative di natura legale, con conseguente riduzione del rischio di contenzioso – foriero di oneri economici e di impatti sulla *compliance* – nonché sulla fiducia dei pazienti e dell'opinione pubblica.

Nello specifico il codice è strutturato in Sezioni e Moduli. Le Sezioni riguardano: le definizioni, i principi generali, la *governance*, l'*enforcement* e contengono disposizioni di carattere generale. I Moduli riguardano: le sperimentazioni cliniche e la farmacovigilanza, stabilendone le regole specifiche.

Emergono nella *mission* di armonizzazione del *Code* gli argomenti più controversi in tema di trattamento dei dati delle sperimentazioni cliniche. Fra questi, in sintesi, la base giuridica del trattamento dei dati, l'anonymizzazione, il *secondary use*.

Sul primo EFPIA si discosta in parte dall'orientamento dell'EDPB nel citato parere n. 3/2019, ravvisando che alle sperimentazioni cliniche eseguite in conformità alla CTR (*Clinical Trial Regulation*) andrebbe applicata la stessa base giuridica in tutta l'Unione europea (salve normative nazionali esplicitamente divergenti), senza distinguere tra finalità della ricerca e finalità di salute e sicurezza. Con due possibili opzioni: quella che riconduce alla citata CTR e alla disciplina delle AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) in linea con gli articoli 6.1 c)<sup>4</sup> e 9.2 i)<sup>5</sup> del GDPR; quella degli interessi commerciali in combinazione con la deroga per la ricerca scientifica, ai sensi degli articoli 6.1 f)<sup>6</sup> e 9.2 j)<sup>7</sup> del GDPR. Per entrambi i casi si prevede che la normativa nazionale possa richiedere, come necessario, il consenso.

In tema di anonymizzazione il *Code* conferma l'impegno dei sottoscrittori alla corretta applicazione delle disposizioni di cui alla Policy 0070 e alle linee guida operative di EMA.<sup>8</sup> Ciò in base all'assunto che i dati non consentano l'identificazione dei partecipanti al trial, e che quindi gli stessi dati siano effettivamente anonimi.

Sul *secondary use*, il legislatore UE nel GDPR, come noto, in considerazione della peculiarità della sperimentazione clinica ha riconosciuto maggiore flessibilità alla disciplina del consenso, prevedendo, altresì, che i dati personali legittimamente raccolti per uno scopo primario possano essere riutilizzati per la ricerca scientifica senza necessità di una nuova base giuridica.

Il *Code* individua due basi giuridiche per l'uso secondario, entrambe parimenti valide. La prima, dispone che l'uso secondario sia relativo a scopi di ricerca scientifica e sia altresì consentito dalla legge dello Stato di appartenenza o dall'art. 5.1 b)<sup>9</sup> del GDPR, previa individuazione di garanzie dei diritti e delle libertà dell'individuo. La seconda, anch'essa percorribile, prevede il consenso basato su specifica informativa, in linea con quanto disposto dagli artt. 13 e 14 del GDPR.

La garanzia del rispetto del *Code* dovrebbe essere affidata a un *Monitoring Body* indipendente, nominato dal *Board EFPIA*, dotato di risorse finanziarie e struttura operativa idonea a espletare le funzioni attribuitegli, nonché a erogare sanzioni non di natura finanziaria. Il *Code*, comunque, non avrà nelle previsioni un carattere mandatorio, né costituirà requisito essenziale per l'adesione a EFPIA: i propri associati potranno infatti decidere se aderirvi o meno. Inoltre, potranno aderire al *Code* non solo le imprese farmaceutiche che trattano dati nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e le relative associazioni rappresentative, ma anche i soggetti che non sono membri EFPIA, quelli che aderiscono ad associazioni rappresentative diverse da EFPIA o che non aderiscono ad alcuna associazione rappresentativa.

Sotto il profilo procedurale, è prevista la negoziazione tra EFPIA e le autorità Garanti nazionali, negoziazione che consta di una fase informale e una formale. Attualmente ci si trova nel terzo stage della fase informale. In ogni fase EFPIA sottopone una versione del *Code* e le autorità comunicano i loro commenti. Nei primi due stages sono stati evidenziati circa cento commenti. L'ultima versione è stata presentata il 15 dicembre 2021.

Una volta completata la fase informale, la fase formale prevede la presentazione del *Code* all'EDPB per la valutazione e l'approvazione. In una visione ottimistica, la negoziazione con le autorità nazionali potrebbe concludersi entro la metà del 2022 per poi proseguire nella menzionata fase formale. Sarebbe un passo importante anche per dare concreto seguito e riconoscimento al ruolo dell'autoregolamentazione, come voluta e delineata dal legislatore europeo con l'art. 40 del GDPR.

A tal proposito, la citata recentissima esperienza dell'Autorità garante spagnola (AEPD) che ha approvato il codice di condotta per il trattamento dei dati personali nel campo

della sperimentazione clinica<sup>10</sup> può rappresentare un punto di riferimento per tutti Garanti nei singoli Paesi.

Quanto ivi indicato in merito agli obblighi dei promotori degli studi clinici e delle CRO (*Contract Research Organization*) e le garanzie accordate ai soggetti dei trial appare, infatti, costituire una buona mediazione tra le esigenze e gli interessi sopra menzionati e quindi, in definitiva, favorire un positivo riscontro anche da parte dei pazienti e dell'opinione pubblica.

Rimane l'auspicio che nel frattempo possano essere già individuati degli elementi precursori che possano garantire il mantenimento e, se possibile, l'incremento dei trial clinici nel nostro Paese.

## Note e bibliografia di riferimento

1. Regolamento UE 2016/679. <https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/6264597>
2. [https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb\\_opinionctrq\\_a\\_final\\_it.pdf](https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_opinionctrq_a_final_it.pdf)
3. GDPR, art. 40, codici di condotta. “1. Gli Stati membri, le autorità di controllo, il comitato e la Commissione incoraggiano l'elaborazione di codici di condotta destinati a contribuire alla corretta applicazione del presente regolamento, in funzione delle specificità dei vari settori di trattamento e delle esigenze specifiche delle micro, piccole e medie imprese. 2. Le associazioni e gli altri organismi rappresentanti le categorie di titolari del trattamento o responsabili del trattamento possono elaborare i codici di condotta, modificarli o prorogarli, allo scopo di precisare l'applicazione del presente regolamento [...] 7. Qualora il progetto di codice di condotta si riferisca alle attività di trattamento in vari Stati membri, prima di approvare il progetto, la modifica o la proroga, l'autorità di controllo che è competente ai sensi dell'articolo 55 lo sottopone, tramite la procedura di cui all'articolo 63, al comitato, il quale formula un parere sulla conformità al presente regolamento del progetto di codice, della modifica o della proroga o, nel caso di cui al paragrafo 3 del presente articolo, sulla previsione di adeguate garanzie.”
4. GDPR, art. 6, licetità del trattamento. “1. Il trattamento è licito solo se e nella misura in cui ricorre almeno una delle seguenti condizioni: [...] c) il trattamento è necessario

per adempiere un obbligo legale al quale è soggetto il titolare del trattamento.”

5. GDPR, art. 9, trattamento di categorie particolari di dati personali. “2. Il paragrafo 1 non si applica se si verifica uno dei seguenti casi: [...] i) il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell’assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell’Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell’interessato, in particolare il segreto professionale.”
6. GDPR, art. 6, liceità del trattamento. “1. Il trattamento è lecito solo se e nella misura in cui ricorre almeno una delle seguenti condizioni: [...] f) il trattamento è necessario per il perseguimento del legittimo interesse del titolare del trattamento o di terzi, a condizione che non prevalgano gli interessi o i diritti e le libertà fondamentali dell’interessato che richiedono la protezione dei dati personali, in particolare se l’interessato è un minore.”
7. GDPR, art. 9, trattamento di categorie particolari di dati personali. “2. Il paragrafo 1 non si applica se si verifica uno dei seguenti casi: [...] j) il trattamento è necessario

a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici in conformità dell’articolo 89, paragrafo 1, sulla base del diritto dell’Unione o nazionale, che è proporzionato alla finalità perseguita, rispetta l’essenza del diritto alla protezione dei dati e prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell’interessato.”

8. External Guidance on the implementation of Policy 0070 (europa.eu). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/external-guidance-implementation-european-medicines-agency-policy-publication-clinical-data\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/external-guidance-implementation-european-medicines-agency-policy-publication-clinical-data_en-1.pdf)
9. GDPR, art. 5, principi applicabili al trattamento di dati personali. “1. I dati personali sono: [...] b) raccolti per finalità determinate, esplicite e legittime, e successivamente trattati in modo che non sia incompatibile con tali finalità; un ulteriore trattamento dei dati personali a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici non è, conformemente all’articolo 89, paragrafo 1, considerato incompatibile con le finalità iniziali («limitazione della finalità»).”
10. <https://www.aepd.es/es/documento/codigo-conducta-farmaindustria-cc-0007-2019.pdf>



## LA DIGITALIZZAZIONE AL CENTRO DELLA VISIONE STRATEGICA DI RINNOVAMENTO DELLA SANITÀ

**Gianluca Polifrone**, Esperto di Sanità Digitale, Dirigente AIFA

La recente pandemia da COVID-19 ha messo in risalto, ancora una volta, come l'attuale assetto della sanità del nostro Paese sia estremamente inadeguato, non solo nell'ottica di gestione delle emergenze sanitarie. Tale inadeguatezza può e deve essere risolta eseguendo un'attenta valutazione che sia mirata a cogliere la stretta correlazione esistente tra diverse criticità e, soprattutto, favorendo una svolta innovativa che riguarda l'intero "sistema salute" del nostro Paese.

Durante l'emergenza sanitaria che abbiamo appena vissuto, la parte scientifica della sanità italiana è stata in grado di fornire risposte e soluzioni soddisfacenti, ma questo non è sempre avvenuto per quanto riguarda la parte organizzativa. È proprio all'interno di questo discorso che si inserisce la digitalizzazione della sanità e la realizzazione di un sistema con caratteristiche di completa interoperabilità informatica, in modo che qualsiasi struttura possa dialogare con un'altra attraverso la condivisione di dati sanitari, sul territorio nazionale e magari anche in ambito europeo.

Da diverso tempo, si discute sulla necessità di un'evoluzione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) – documento "individuale" promosso dal legislatore nel 2012 – al fine di valorizzare i dati in esso contenuti e migliorarne la leggibilità e la fruibilità in tutti i sistemi sanitari regionali. Tuttavia, va compreso che quest'evoluzione deve essere basata su una visione strategica olistica che consenta, in prima istanza, uno snellimento dei processi gestionali in ambito sanitario.

Oggi, si sta tentando di centralizzare le piattaforme sia del FSE sia della telemedicina, ovvero dei due principali sistemi di aggregazione di dati sanitari che non sono ancora in grado di comunicare tra loro. A tale riguardo, è importante sottolineare che la vera telemedicina non può essere ridotta a un consulto che avviene tramite WhatsApp, oppure a una visita medica basata sull'impiego di App dei grandi

"player" dell'*Information Technology*. È infatti necessario comprendere che la telemedicina va collocata in un approccio più ampio, che prevede la reingegnerizzazione dei processi organizzativi, fortemente ancorati a processi analogici che, proprio di recente nel corso dell'emergenza sanitaria legata alla diffusione di SARS-CoV-2, hanno dimostrato il loro fallimento. Il rinnovamento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) non può prescindere dalla rimozione di procedure altamente analogiche ancora presenti al suo interno.

È un dato di fatto che il mercato dell'innovazione tecnologica è talmente dinamico e veloce che lo Stato italiano rischia di non essere più competitivo se non viene attuata una semplificazione all'interno del SSN. Innanzitutto, bisognerebbe evitare la raccolta di dati anagrafici che avviene ogni volta che un paziente accede a una struttura ospedaliera oppure a un Pronto Soccorso, introducendo l'utilizzo della Carta d'Identità Elettronica (CIE) come unico sistema di identificazione del paziente e di aggregazione di dati clinici e sanitari, sostituendo tutti gli altri sistemi attualmente in uso. Pertanto, si dovrebbe distribuire la CIE a tutti i cittadini italiani e costruire sul "microchip" della CIE anche i servizi sanitari, abolendo la Tessera Sanitaria e la Carta Nazionale dei Servizi (CNS). In altri termini, sarebbe opportuno operare una semplificazione e un'aggregazione dei dati, anche di quelli sanitari, tramite l'infrastruttura della CIE. È prevedibile che attraverso tale strategia si possa finalmente riuscire ad alimentare sia la piattaforma del FSE sia la piattaforma della telemedicina.

Un importante aspetto su cui lavorare è la rimozione dell'approccio che si è diffuso, ormai da alcuni anni nel nostro Paese, spingendo alcune Regioni italiane a costruire sulla Tessera Sanitaria alcuni servizi, che tuttavia sono regionali e conseguentemente anche le aggregazioni dei

dati sanitari diventano esclusivamente regionali. È dunque necessario snellire gli aspetti organizzativi, burocratici e uniformare gli approcci prendendo spunto ed esempio anche da quanto è stato realizzato, all'inizio dell'anno Due-mila, nella Pubblica Amministrazione per quanto riguarda le questioni di tipo previdenziale e fiscale: si è arrivati alla realizzazione di un sistema di trattamento dei dati fiscali e previdenziali che è coordinato a livello centrale e diffuso su tutto il territorio nazionale.

I tempi sono maturi per un cambio di paradigma: operate una iniziale semplificazione per essere in grado di beneficiare appieno dell'innovazione tecnologica offerta dal mercato in ambito sanitario. Infatti, per introdurre la vera innovazione nel SSN, lo Stato deve avere una visione molto chiara che parta da una semplificazione intrinseca dei propri processi e sia finalizzata a un reale rinnovamento. Il SSN dovrà essere in grado di gestire, in modalità digitale, il dato sanitario e il dato amministrativo, sovrapponendo l'uno all'altro, aggregandoli, destrutturandoli e conservandoli in sicurezza in una struttura tecnologica.

Attraverso un'aggregazione di dati coordinata a livello centrale, si potrebbe disporre di una mole di dati da impiegare nelle sperimentazioni cliniche con un approccio diverso da quello dei trial clinici controllati, in quanto basato sull'impiego di dati di *real-life*.

Operativamente, lo Stato italiano può favorire l'innovazione all'interno del SSN attraverso l'implementazione di un'unica infrastruttura tecnologica e la definizione di specifici criteri per la creazione di un Albo certificato in cui inserire le App sanitarie, con la finalità ultima di continuare a utilizzare l'innovazione tecnologica prodotta dal mercato ma facendolo in maniera sicura e garantita. I dati raccolti attraverso queste App saranno di proprietà esclusiva dello Stato, in quanto costruttore della suddetta infrastruttura. L'auspicio è dunque che lo Stato italiano diventi il "business owner" dei propri dati sanitari. In questo modo, lo Stato potrà richiedere alle aziende interessate di fare parte della gestione dei dati dei cittadini italiani (per esempio la Apple, che con i suoi devices sta aggregando una mole enorme di dati), di certificarsi agli Albi dell'Unione europea e di sottoscrivere un contratto di outsourcing in cui includere anche la data di scadenza di tale gestione.

In sanità, è necessaria una rivoluzione digitale guidata dallo Stato che è chiamato ad assumere un ruolo decisivo nel

coordinamento informatico, in base anche a quanto è stabilito dalla Costituzione italiana (all'articolo 117 r). Lo Stato italiano deve, al tempo stesso, svolgere un ruolo di ente coordinatore dei processi informatici e gestire in sicurezza i *big data* sanitari dei propri cittadini. Inoltre, è importantissimo che tutte le Regioni abbiano la stessa facilità di accesso ai dati sanitari dei pazienti e di utilizzo di tali dati.

Questa strategia consentirebbe sia di rendere il mercato più competitivo e più protetto all'innovazione sia di usufruire dei massimi vantaggi offerti dal mercato. Non può essere trascurato, infatti, un importante aspetto: quando il libero mercato impatta sugli interessi del cittadino, lo Stato deve avere la presunzione, attraverso una strategia chiara, di essere l'azionista di maggioranza di quel mercato in quanto in tal modo difende l'interesse pubblico. In definitiva, lo Stato deve finalmente coordinare l'innovazione tecnologica attraverso un approccio centrale: deve fornire un indirizzo per realizzare una infrastruttura tecnologica omogenea, con l'obiettivo finale di consentire un'offerta di servizi sanitari che sia omogenea su tutto il territorio nazionale.

Sarebbe auspicabile l'intervento del legislatore, affinché emani una legge ordinaria che consenta l'eliminazione della Tessera Sanitaria e l'abilitazione della CIE a unico sistema di identificazione del paziente e di aggregazione di dati clinici e sanitari. La CIE, allo stato attuale, è diventata una sorta di documento utile giusto per fare i check-in negli alberghi o in aeroporto. L'identità digitale è invece "garantita" dallo SPID (Sistema Pubblico di Identità Digitale) o dalla CNS. Allora sarebbe intuitibile pensare che, stante la crisi mondiale delle materie prime per la produzione dei microchip, è diventata una priorità superare il modello attuale a favore di una diffusione massiva della CIE, che riportando su di sé il Codice Fiscale, potrebbe prendere il posto della Tessera Sanitaria. Operata questa prima semplificazione, utilizzando un'unica infrastruttura tecnologica, gli sforzi si dovrebbero poi concentrare nella realizzazione di servizi omogenei su tutto il territorio nazionale. Proprio su quel "chip", oggi vuoto, dovrebbero essere inserite "password e username" di ogni cittadino/utente a cui andrebbe attribuito un domicilio digitale e superare anche lo SPID. Questa diverrebbe l'infrastruttura tecnologica centrale, oltretutto già esistente, che si alimenterebbe proprio attraverso quella CIE oggi inutilizzata e che con un po' di visione strategica da parte del decisore pubblico potrebbe

diventare l'asse portante di quella rivoluzione ferma al palo oramai da troppi anni.

Digitale dovrebbe voler dire semplice e immediato. Nel nostro Paese, non è così. Dobbiamo chiederci, allora, se il problema sono i cittadini o i decisori che, sembra persino impossibile, scelgono sempre la strada più tortuosa. È necessario gestire una fase transitoria attraverso una visione chiara e strategica. Volendo fare un'analogia, si può pensare che, come in Italia è stata costruita l'Autostrada

del Sole negli anni Sessanta, allo stesso modo oggi devono essere realizzate le "strade" digitali del domani e lo Stato deve possedere la titolarità di questa innovativa infrastruttura.

L'auspicio è che i fondi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che sono stati erogati dopo l'emergenza pandemica, assicurano lo stanziamento di una ingente quantità di denaro che dovrebbe essere speso in progetti mirati a raggiungere gli obiettivi che abbiamo indicato.





# IL RUOLO DEL DATO PER LO SVILUPPO DELLA CONCORRENZA E DELLA COMPETITIVITÀ

**Paolo Belardinelli**, Research Fellow Istituto Bruno Leoni

**Carlo Stagnaro**, Direttore ricerche e studi Istituto Bruno Leoni

La produzione, raccolta, organizzazione e studio dei dati sono alla base dell'attuale fase di transizione digitale. Lo riconosce lo stesso programma "NextGenerationEU" che attraverso il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) intende promuovere non solo la crescita del PIL (Prodotto Interno Lordo) dopo la crisi provocata dal COVID-19, ma anche la trasformazione digitale dell'economia nel suo complesso. Per questa ragione il PNRR italiano dedica oltre otto miliardi di euro alla digitalizzazione della sanità. Tale investimento è calato in una logica pianificatoria – comprensibile forse all'interno dei vincoli dello strumento – che tuttavia rischia di apparire riduttiva. Le potenzialità delle nuove tecnologie in ambito sanitario, infatti, vanno colte e sfruttate sotto almeno tre dimensioni: la domanda di servizi sanitari, l'offerta e la ricerca scientifica. Tali frontiere non vanno viste come una serie di traguardi lungo un sentiero predeterminato ma, piuttosto, come un terreno inesplorato da dissodare attraverso un processo competitivo *bottom-up*.

Oggi, i dati rilevanti ai fini sanitari provengono da una pluralità di fonti. Si tratta di strutture pubbliche e private afferenti al Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ma anche di dispositivi utilizzati dalle persone. A loro volta, tali strumenti possono essere impiegati sia a fini medici (per esempio, quelli che monitorano la camminata e la pressione esercitata dal piede dei malati di Alzheimer) sia a fini di svago (come i bracciali "Fitbit" e altri devices). I dati non sono né raccolti né organizzati o lo sono soltanto in piccola parte, e raramente vengono utilizzati per creare valore individuale e sociale. Anche limitandoci ai dati strettamente clinici derivanti dalle misurazioni e dalle attività di medici, ospedali e cliniche private, il patrimonio dei dati teoricamente a disposizione del Paese è drammaticamente sottoutilizzato. Ciò dipende, certamente, da un diseguale grado di diffusione della tecnologia e del suo effettivo utilizzo a livello

territoriale e di singola struttura. Ma ha anche un'origine normativa. Infatti, le leggi nazionali ed europee in materia di protezione dei dati personali sono spesso concepite con un'ottica unicamente (e, per certi versi, giustamente) protettiva: ma in tal modo rischiano di impedire l'utilizzo lecito e non invasivo delle informazioni per creare conoscenza utile a migliorare la condizione dei singoli e della collettività.

Che la questione non sia più prorogabile è emerso in maniera clamorosa durante l'esperienza della pandemia da COVID-19: ancora oggi l'analisi di quanto accaduto è insufficiente. Eppure, sarebbe possibile dedurne conseguenze di estrema utilità non tanto per puntare il dito contro questo o quello, quanto per disegnare una più efficace organizzazione del sistema sanitario e delle sue articolazioni regionali. Problema, questo, ancora più rilevante alla luce del percorso di riforma e investimento disegnato dal PNRR, che prevede forti innovazioni nella sanità territoriale e implica investimenti spesso utili, ma anche suscettibili di generare spesa addizionale. Questo impone, ovviamente, estrema cautela e l'imperativo morale di fare un utilizzo dei denari pubblici finalizzato a miglioramenti quantitativi e qualitativi del servizio.

In che modo i dati potrebbero essere utilizzati e sotto quali vincoli? In primo luogo, noi oggi abbiamo una conoscenza solo approssimativa della domanda di servizi sanitari, che spesso si forma quando la situazione dei pazienti si è cronizzata e richiede un intervento ospedaliero. È a quel punto, per esempio, che si innesca il fenomeno del cosiddetto turismo sanitario, in virtù del quale migliaia di cittadini ogni anno si spostano verso Regioni diverse da quelle di residenza per soddisfare le proprie esigenze. Ora, questo solleva almeno due questioni che meriterebbero di essere affrontate e che, purtroppo, non possono trovare risposta in assenza di un approfondito esame dei dati. Da un lato, in

quale misura il decorso clinico delle patologie avrebbe potuto essere prevenuto, con minori costi per i pazienti e per il sistema, attraverso interventi più tempestivi? Fino a che punto gli stili di vita e la mancata prevenzione o comunque i ritardi nella diagnosi sono responsabili di una spesa sanitaria spesso male allocata? Dall'altro lato, la migrazione sanitaria viene spesso vista come un problema da risolvere, ma è in realtà una misura – per quanto indiretta – della qualità dei diversi sistemi regionali e delle singole strutture. Se i pazienti si muovono dalla Regione A alla Regione B o evitano la struttura X preferendo i servizi della struttura Y, sovente è perché le prime offrono un servizio inadeguato (o che è percepito come tale). Cogliere le determinanti delle scelte dei cittadini può aiutare a meglio comprenderne le esigenze e a indirizzare gli investimenti e il disegno del sistema, sia quando la mobilità dipende da una oggettiva superiorità delle prestazioni nella Regione o nella struttura di destinazione sia quando è invece frutto di una percezione non del tutto giustificata.

Questo ci porta alla seconda funzione dei dati: contribuire a una migliore organizzazione dell'offerta. Nella maggior parte delle Regioni italiane l'offerta di servizi sanitari deriva da scelte effettuate dall'alto, secondo criteri più o meno razionali, ma comunque generalmente (e inevitabilmente) piuttosto rozzi. Da questo modello si differenziava parzialmente il sistema sanitario lombardo, che si fondava – almeno nella versione emersa dalle riforme degli anni Novanta – sull'idea che il finanziamento delle singole strutture dovesse seguire le scelte effettive dei pazienti, e che pertanto il ruolo delle ASL (Azienda Sanitaria Locale) andasse distinto nettamente da quello delle aziende ospedaliere. Non è obiettivo di questo scritto ripercorrere le vicissitudini di quel modello, i suoi cambiamenti e le ragioni che ne hanno determinato le profonde revisioni tuttora in atto. E non è neppure nostra intenzione difendere le ragioni del “passato” contro il “presente” o viceversa. Ci interessa, però, sottolineare come il modello lombardo abbia rappresentato un tentativo di disegnare l'offerta di servizi sanitari sulla base della domanda, anziché costringere questa a adeguarsi a quelli. Indubbiamente vi sono stati errori e malfunzionamenti, ma un aspetto di quel modello merita di essere ripreso e valorizzato: e proprio l'uso più sistematico dei dati può contribuire a colmarne le lacune informative e i guasti che hanno determinato i cambiamenti successivi. In sostanza, il dibattito sull'organizzazione del sistema sanita-

rio non dovrebbe restare fermo al tipo di approccio emerso negli anni Novanta e nei primi Duemila, ma dovrebbe trarre vantaggio dalle nuove tecnologie e dalle nuove modalità di acquisizione della conoscenza e di valorizzazione di ciò che sappiamo. Peraltro, diversi interventi normativi a livello nazionale – dal d.lgs. n. 33 del 2013 alla Legge n. 24 del 2017 (Legge Gelli-Bianco) – spingono verso una maggiore trasparenza delle prestazioni (e dei costi) delle strutture sanitarie. Ma questi obblighi si scontrano inevitabilmente non solo con la disciplina relativa alla riservatezza dei dati, ma prima ancora con l'inadeguatezza degli strumenti con cui i dati sono anzitutto raccolti e organizzati.

Infine, i dati relativi alle prestazioni sanitarie e alla condizione clinica dei pazienti contengono un enorme valore inespresso dal punto di vista della ricerca. Ciò riguarda, in primo luogo, la letteratura medica e clinica, che potrebbe avvantaggiarsi di campioni molto più estesi e di informazioni assai più dettagliate rispetto a quelle normalmente a disposizione, con l'obiettivo di meglio individuare i fattori di rischio, i possibili effetti collaterali e le *best practices*. A livello internazionale stanno emergendo casi di indagini che fanno leva sulla disponibilità di *big data*. Un Paese che ha le caratteristiche dell'Italia – sia di differenza tra i diversi contesti socioeconomici e sanitari territoriali sia di invecchiamento della popolazione – offre vaste opportunità di migliore comprensione delle dinamiche biologiche che potrebbero contribuire a progressi sostanziali nella qualità della vita delle persone. Ma la ricerca non riguarda solo la dimensione medica e clinica: vi è una potenzialità altrettanto rilevante, e forse ancor più inespressa, per quanto riguarda la letteratura economica e manageriale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e altre Istituzioni, pubbliche e private, pubblicano con regolarità delle “classifiche” dei diversi sistemi sanitari, ma esse si basano (ancora una volta inevitabilmente) su indicatori macro, spesso incapaci di catturare le enormi variabilità interne. La disponibilità di microdati relativi alle singole strutture e ai singoli pazienti può consentire sia di intercettare elementi di inefficienza nel disegno del sistema sia storie di successo da replicare. E, in quest'ultimo caso, può aiutare a comprendere le ragioni sottostanti, evitando così di trapiantare un'esperienza di per sé positiva in un contesto dove non può attecchire o dove in ogni caso rischia di sortire effetti diversi da quelli attesi se non addirittura negativi.

Tutte queste opportunità presuppongono la raccolta sistematica dei dati e la loro messa a disposizione anzitutto dei *policy makers*, e poi della comunità degli studiosi più in generale. Naturalmente, ciò non significa necessariamente che, nel nome di un qualche bene superiore, vadano attenuati i presidi a difesa della riservatezza dei dati o della privacy dei pazienti. Tuttavia, esistono e sono comunemente utilizzate in molti ambiti svariate tecniche di anonimizzazione o di protezione o criptazione dei dati, che ne rendono tracciabile l'utilizzo o che rendono impossibile identificare le specifiche persone a cui i dati stessi si riferiscono. Accampare motivazioni tecniche come pretesto per non consentire lo studio (e, a monte, la raccolta e l'organizzazione dei dati) appare davvero come un sacrificio ingiustificabile di conoscenza e opportunità. E, a ogni modo, tale problema può essere affrontato evitando di porre barriere invalicabili, ma fissando criteri prestazionali – differenziati a seconda della tipologia del dato – come condizione per l'accesso al dato stesso.

C'è anche un altro aspetto, che non ha a che fare con l'utilizzo dei dati per produrre conoscenza "consapevole" e centralizzata, al fine esplicito di migliorare le prestazioni, l'efficienza e la qualità della sanità italiana. Per quanto il nostro sistema sanitario abbia un forte radicamento pubblicistico e centralizzato, sarebbe ingenuo ignorare la presenza di innumerevoli strutture private che intervengono a supporto della qualità delle prestazioni in generale e che contribuiscono ad alleviare la pressione sulle strut-

ture pubbliche o a specializzarsi su specifiche casistiche liberando tempo e risorse pubbliche. Sarebbe ancora più ingenuo negare che le stesse strutture pubbliche sono, entro certi limiti, in competizione le une con le altre: la competizione non riguarda solo l'allocazione dei fondi o l'attrazione di pazienti, ma anche – ancora una volta – la specializzazione produttiva (per usare un termine forse estraneo al settore ma utile a collocare l'analisi nella giusta prospettiva). Dunque, consentire sia alle strutture sia agli osservatori terzi (ricercatori, pazienti e *policy makers*) di osservare le *performances* sotto una visuale sfaccettata e articolata, anziché collassata su indicatori unidimensionali, può rappresentare un importante *driver* di efficienza anche attraverso processi competitivi e *bottom-up*. Insomma, non solo una migliore pianificazione, ma anche un più efficace cammino decentralizzato di miglioramento prestazionale. In breve, non si tratta solo di correggere (dall'alto) le scelte relative al disegno del sistema, ma anche di favorire un continuo aggiustamento (dal basso) nell'"organizzazione" delle singole strutture, favorendo in ciascuna di esse una migliore conoscenza di sé prima e più che una migliore conoscenza da parte di terzi.

Anche nel caso della sanità, insomma, efficienza e qualità sono due sentieri paralleli che possono essere meglio battuti attraverso l'utilizzo dei dati. Ogni ritardo o rinuncia equivale a un sacrificio non solo di efficienza economica ma anche, e soprattutto, di qualità del servizio.





# LA TRASPARENZA DEI RAPPORTI TRA OPERATORI SANITARI E INDUSTRIA FARMACEUTICA E LA GESTIONE DEI DATI PERSONALI

**Stefano Svetoni**, Direzione Legale, Fiscale e Compliance Farmindustria

La trasparenza è forse il termine più usato (e abusato) nel dibattito pubblico attuale. È un termine semplice, che deriva dal latino *trans* + *inspicio* che vuol dire “guardare dentro”, quasi a voler significare un moto dell’anima che faccia partecipe ogni interlocutore di una verità rivelata ed eviti conflitti di interesse o comunque renda esplicite le cointeressenze. Non a caso il termine è entrato in modo così prepotente nella discussione politica, in una fase in cui la moralizzazione dell’agire sociale voleva rappresentare la vera esigenza di rinnovamento di un Paese i cui demeriti venivano in gran parte ascritti alla mancanza di legalità e di conoscenze delle vere relazioni tra i gruppi di potere e le sfere di influenza.

In questa spinta, a suo modo rivoluzionaria, hanno preso forma proposte di regolamentazione dei rapporti con i funzionari pubblici. Si pensi, a mero titolo semplificativo, alla Legge 6 novembre 2012, n. 190 che ha previsto disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell’illegalità nella Pubblica Amministrazione, oppure al d.lgs. 14 marzo 2013, n. 33 con il quale sono state riordinate in un unico corpo normativo le disposizioni riguardanti gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni.

Ma il vero mutamento epocale è ancora in divenire. Si tratta della disposizione, recentemente approvata in via definitiva dal Parlamento il 24 maggio 2022, in materia di cd. “Sunshine Act”, un intervento normativo, che si pone già in premessa di garantire, per finalità di prevenzione e contrasto della corruzione e del degrado dell’azione amministrativa, il diritto alla conoscenza dei rapporti aventi rilevanza economica o di vantaggio intercorrenti tra le imprese produttrici di farmaci, strumenti, apparecchiature, beni e

servizi, anche non sanitari, e i soggetti che operano nel settore della salute o le organizzazioni sanitarie.

Un provvedimento “monstre”, almeno nelle dimensioni e nella numerosità delle informazioni, che dovrebbe consentire in un unico Registro pubblico telematico, liberamente accessibile per la consultazione e provvisto di funzioni che permettono la ricerca e l'estrazione dei dati, la pubblicazione di ogni trasferimento economico tra tutti tali soggetti, consultabili peraltro per cinque anni dalla data della pubblicazione. Una vera e propria “bocca della verità” che non dovrebbe più consentire rapporti oscuri ma immediatamente tagliare la mano del “malfattore”!

Una rivoluzione copernicana, certamente benevola negli intenti, ma che – sarebbe scorretto per l’Autore sottacollo – potrebbe portare una forte violazione del principio di riservatezza e porre la classe medica e scientifica di fronte al dilemma di rinunciare alla segretezza delle proprie legittime relazioni, anche economiche, oppure al naturale desiderio di non sottrarre il proprio contributo al progresso del pensiero per la crescita della civiltà. Riservatezza che viene fortemente compromessa dall’obbligo legale del consenso alla pubblicazione dei dati, portato a conoscenza di un pubblico che potrebbe anche non capirne le sfumature o coglierne gli aspetti meritevoli.

A onor del vero, nel settore farmaceutico non si avvertiva in alcun modo l’esigenza di arrivare a una tale e stringente regolamentazione. Risale, infatti, all’anno 2015 l’entrata in vigore nel Codice deontologico della cosiddetta *disclosure*, con una serie di disposizioni nate a livello di EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), la Confederazione europea dei farmaci, che impone di dare pubblicità sui siti aziendali a tutti i trasferi-

menti di valore a medici, operatori sanitari e organizzazioni sanitarie. È stato previsto l'obbligo di pubblicazione senza limiti di valore ma condizionato, nel caso degli operatori sanitari, alla sola prestazione del consenso, quale condizione qualificante per la pubblicazione individuale del dato, altrimenti indicato in modo aggregato.

Farmindustria non si è limitata a recepire le disposizioni previste dal Codice EFPIA. Ha cercato di fare molto di più, sostenendo e incoraggiando le imprese a raccogliere il consenso degli operatori sanitari e agenda con le principali autorità (dal Garante della privacy all'ANAC) e con gli *stakeholders* di riferimento (dall'Ordine dei medici alle società scientifiche) per un reale cambio culturale, ponendosi l'obiettivo strategico di conciliare la trasparenza (e come diremo più innanzi la verità con il rispetto per la riservatezza del dato personale), raggiungendo così un corretto punto di equilibrio tra due diversi interessi.

Tutte le spese di partecipazione a convegni e congressi, con riguardo alle spese di iscrizione, viaggio e ospitalità, trovano, quindi, tracciatura nei website aziendali, superando uno dei rischi avvertiti dall'opinione pubblica più elevati di relazioni con la classe medica, incentrate non sulla scientificità ma sulle relazioni personali e ludiche. Elementi che vengono ulteriormente corroborati nel Codice deontologico, con una serie di limitazioni sui luoghi di svolgimento delle attività congressuali nelle località e nei periodi di interesse turistico, e nella sobrietà dell'offerta scientifica.

Così come trovano trasparente dichiarazione tutte le spese di consulenza e prestazioni professionali, spesso tacciate di condizionare l'evoluzione scientifica, in base a interessi che talvolta, addirittura, impedirebbero la messa a disposizione di terapie e farmaci a tutela della salute.

Inoltre, non può essere sotaciuto l'obbligo di rendere pubbliche tutte le donazioni e i contributi, nonché i finanziamenti diretti o indiretti alle organizzazioni sanitarie, senza necessità peraltro della preventiva richiesta del consenso, rendendo pertanto esplicativi rapporti, relazioni ed esigenze con il variegato mondo delle associazioni, anche degli stessi pazienti.

In pratica, il mondo delle aziende farmaceutiche, a livello europeo, ha deciso di autoregolamentarsi e di entrare in un'ottica di verità, senza necessità di interventi legislativi ma contribuendo, insieme a scienziati e medici, a un

cambio di mentalità e di prospettiva. E ciò già dal 2015, ben prima dell'intervento legislativo del Sunshine Act, attuando così il principio che Michela Marzano, nota filosofa contemporanea, evidenziava parlando della differenza tra trasparenza e verità, quando sottolineava come queste due nozioni siano state erroneamente ritenute coincidenti, quando in realtà è sempre necessario distinguere sia tra verità e trasparenza sia tra nozioni di menzogna e di segreto.

Concetti che già il padre della filosofia moderna Immanuel Kant, nel *La Metafisica dei costumi*, aveva ben teorizzati quando affermava che ogni uomo ha dei segreti che ha diritto di tenere per sé e distingueva tra franchezza, ossia trasparenza, e verità. Un Codice deontologico, in sintesi, di "Verità".

Qualcuno, non senza anche delle ragioni, potrebbe sostenere che, almeno in teoria, la richiesta del consenso potrebbe favorire gli operatori sanitari con limitati rapporti con le aziende farmaceutiche, nascondendo in realtà alla visione collettiva tutti gli operatori che ricevono trasferimenti di valore consistenti e rilevanti nella qualità e negli ammontari.

Tuttavia, l'esperienza di questi sette anni di *disclosure* dimostra, in realtà, esattamente il contrario. Il consenso alla pubblicazione, almeno nel nostro Paese, è stato sempre superiore al 70%. Gli operatori sanitari non hanno avuto alcun problema a dichiarare la verità dei loro rapporti economici, talora hanno ritenuto, legittimamente, di lasciarli riservati. Ma il sistema volontaristico ha portato alla crescita del consenso, perché ha comportato la crescita della stima e della credibilità di categorie centrali per la cura e la salute dei pazienti.

Il sistema ha consentito alle aziende di "porre in essere" procedure che richiedessero fortemente il consenso. E ciò si è realizzato, senza aderire al principio autoritario del "no consent, no contract" che qualcuno, anche a livello europeo, aveva in qualche modo caldeggiato. La libertà ha spinto gli operatori sanitari a responsabilizzarsi, a selezionare le iniziative più meritevoli, ad aprirsi alla relazione con le aziende, senza tuttavia essere spinti in una gabbia di burocrazia e di sospetto.

Quali le prospettive delle novità legislative e della scelta di "Verità" da parte delle aziende e degli operatori sanitari?

Il mondo delle relazioni tra aziende e operatori sanitari si trova ora di fronte a un bivio, lo stesso che viene spesso a trovarsi l'assiduo camminatore di fronte al sentiero di montagna che può portarlo al rifugio oppure al burrone. Ed è una scelta che cambia la prospettiva. Da un lato, aderire a una novità legislativa, che impone regole di pubblicazione, lasciando la vecchia strada di libertà, ciò anche al fine di evitare raddoppi e appesantimenti nella trasmissione delle informazioni. Dall'altro, mantenere il doppio sistema: aderire all'adempimento obbligatorio, ma al contempo lasciare inalterata la propria scelta di "Verità". Certo sarebbe un appesantimento, ma sarebbe anche uno stimolo a relazioni volutamente reali e trasparenti.

Naturalmente, è una scelta che dovrà essere ponderata e valutata a livello aziendale e delle Istituzioni europee e su cui l'Autore non ritiene abbia la competenza di pronunciarsi. Tuttavia, una riflessione appare opportuna, per non fare come quel bambino che per trasgredire all'ordine del suo papà si fece male e non capì che forse era meglio far sua l'amorevole indicazione per non sbagliare più.

Vale davvero la pena abbondonare un sistema efficiente e ben voluto per una previsione più autoritaria o burocratica?



# PROFILI ETICI

**Epistemologia, etica, privacy e società nell'era dei dati**

*Gilberto Corbellini*

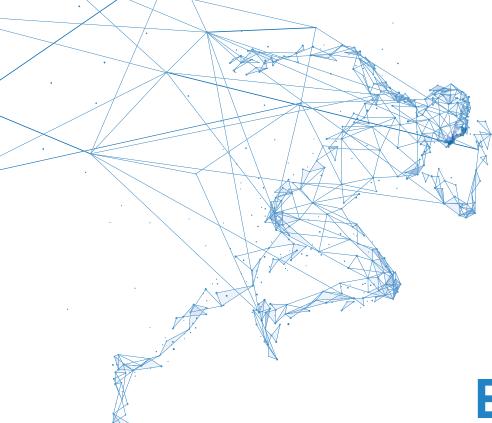
**Aspetti etici della gestione dei dati. La ricerca biomedica**

*Chiara Mannelli; Carlo Petrini*

**Oltre i dati: l'intelligenza artificiale e l'intelligenza emotiva**

*Ilaria Durosini; Gabriella Pravettoni*





## EPISTEMOLOGIA, ETICA, PRIVACY E SOCIETÀ NELL'ERA DEI DATI

Gilberto Corbellini, Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma

La discussione sui *big data* sta mettendo l'enfasi soprattutto sulle caratteristiche (fisiche e funzionali) e sul potenziale dei dati, piuttosto che su come interrogarli e usarli in modi affidabili in contesti di spiegazioni scientifiche e decisionali. Da soli, i dati non dicono niente. Se letti secondo qualche schema o modello statistico possono diventare informazione, cioè indicare qualche correlazione tra variabili. Ma le correlazioni non implicano cause. Per evolvere in conoscenze, i dati si devono confrontare con aspettative, cioè teorie, ovvero diventare elementi a supporto o confutazione di qualche ipotesi causale.

Questo quadro epistemologico, che una precedente generazione di analisti di dati cresciuti studiando anche un po' di scienza aveva molto chiaro, diventa più sfumato per gli attuali attori della cosiddetta *data science* – una locuzione che alcuni della vecchia generazione irridono perché si dovrebbe parlare di *data assisted science*, ovvero *computer-assisted-statistics*. Non di “scienza dei dati”, che è quasi un non senso.<sup>1</sup> Invece, qualcuno specula sulla “fine della teoria”, ovvero che i *big data* produrrebbero direttamente predizioni a partire da un trattamento statistico delle osservazioni, senza passare attraverso le teorie, rendendo praticamente obsoleto il metodo scientifico così come lo conosciamo.<sup>2</sup>

L'*Artificial Intelligence* (AI), cioè gli algoritmi di *machine* o *deep learning*, attualmente estraggono informazioni dai dati in modi che sono spesso opachi, senza scoprire cause o spiegazioni e riproducendo “bias” sociali umani, come quelli di genere o razziali, perché degli algoritmi, benché progettati per essere neutrali, non possono fare altro che imparare tutto quello che è traducibile in regole per la categorizzazione. Anche quelle implicite e che sono fuorvianti sul piano conoscitivo.

L'etica della ricerca e dell'innovazione assume senso ed efficacia se supportata da un'epistemologia scientifica per quanto riguarda i processi di produzione e validazione dei

dati. Gli uomini, in alcune parti del mondo, sono migliorati sotto il profilo etico, e hanno introdotto e applicato norme nelle pratiche professionali, istituzionali e pubbliche, grazie alla diffusione della scienza e del pensiero critico. Un ricorso sempre più massiccio ai dati richiede più pensiero critico, più metodo scientifico. Non meno.

L'uso dei dati migliorerà le capacità decisionali e di spiegare i fatti, senza ledere i diritti alle libertà personali e l'interesse comune di vedere ridotte le diseguaglianze e vivere in comunità più armoniose, se non ci si arennerà nelle secche dell'empirismo e si continuerà a coltivare la ricerca di spiegazioni scientifiche o causali che sono la prima garanzia di un uso appropriato dei dati. Allo stato attuale, i dati (o *big data*) costituiscono una sfida per i presidi etici e legali che negli anni sono stati posti a tutela dei diritti e delle libertà personali.

Si conoscono diversi esempi di violazioni etiche e di situazioni o progetti che implicano l'uso di dati, potenzialmente in grado di causare danni alle libertà delle persone, alla loro privacy e alle aspirazioni sociali di ridurre le diseguaglianze fra le persone e tra le comunità.

Ogni volta che entriamo in un negozio e ne usciamo con un prodotto acquistato, veniamo profilati, così come a seguito di acquisti in rete e quando ci registriamo per fruire di un qualunque servizio o partecipare a un evento/attività su qualunque piattaforma. Le informazioni anagrafiche o altri dati personali (preferenze, tratti somatici ecc.) diventano pubbliche, e veniamo di conseguenza bersagliati da offerte o messaggi pubblicitari, ovvero categorizzati da algoritmi e inseriti in qualche banca dati funzionale. I nostri dati sono costantemente triangolati, cioè scambiati e analizzati tra diverse banche dati e con algoritmi che ne estraggono informazioni diverse. I dati possono essere raccolti per qualche progetto mirato, ma le conseguenze dell'uso di quei dati o la loro migrazione in altri progetti non sono prevedibili da nessuno. Neppure da chi li raccoglie e nemmeno se

raccolti sotto vincoli rigidi di riservatezza. Per cui possono rivelarsi fonte di discriminazioni (dal loro uso traggono vantaggio alcune parti sociali più benestanti e subiscono danni altre), oppure possono essere oggetto di stratificazioni che enfatizzano informazioni potenzialmente strumento di pregiudizio (età, colore della pelle, genere, preferenze sessuali, dove abitiamo, il reddito, l'orientamento politico, una malattia ecc.), che apparivano neutrali al momento in cui le abbiamo fornite.<sup>3</sup> Dopotutto la raccolta dei dati non è mai randomizzata ma, per esempio, si possono trovare nelle banche dati sproporzioni di rappresentanza etnica, di genere ecc. e, quindi, gli algoritmi ne estraggono predizioni che sono “biased”.<sup>4</sup> La ricerca sui dati può provare a estrarre caratteristiche potenzialmente oggetto di stigma, come l'orientamento sessuale, una malattia genetica, un disturbo mentale o dati assemblati per indirizzare l'assunzione di dipendenti, che di fatto sono stati estratti da banche dati raccolte per altri scopi. Diversi casi nel mondo reale e discussi dagli esperti illustrano questi problemi. Le banche dati genetiche sono certamente le più rilevanti in prospettiva. Per esempio, dal 2006 “23andMe Genomics” ha raccolto dati genetici su oltre 26 milioni di persone – questo l'ordine di grandezza dei campioni raccolti fino al 2020 – e dopo alcuni anni di negoziazione con FDA (*Food and Drug Administration*), dal 2015 l'azienda sta offrendo alle persone che hanno inviato il materiale biologico e dati personali diversi test di predisposizione per malattie. Dal 2016 il consenso informato autorizza l'impresa a condividere i dati con case farmaceutiche e assicurazioni, mentre richiede un mandato legalmente valido sull'autorità giudiziaria per fornire dati all'autorità giudiziaria. Alcuni studi dedicati dimostrano che solo l'1% o solo il 9% dei consumatori, a seconda dello studio, ha letto i termini e le condizioni del consenso.<sup>5</sup>

Lo scenario sommariamente tratteggiato crea problemi, in primo luogo, sul fronte del consenso informato, nel senso che l'informazione per dare un consenso valido secondo i criteri tradizionali, nel mondo dei *big data*, quasi manca del tutto. Il consenso dovrebbe essere a garanzia della libertà di scelta, cioè dell'autodeterminazione, sulla base dei valori personali, delle persone capaci di decisioni autonome e se non è possibile prevedere l'uso che sarà fatto dei dati raccolti, il consenso non sarà informato. Alcuni hanno proposto di passare a un “consenso aperto” o allargato, che può essere pensato anche nella forma di negare il consen-

so a qualche uso immaginabile qui e ora, e per il quale vi è una contrarietà di principio. Chiaramente nel momento in cui i dati entrano nel circuito informativo, garantire che non saranno usati, per esempio, per fare delle profilazioni o per studiare questioni particolari (come predisposizioni alla sociopatia o qualunque ricerca che potrebbe favorire fenomeni di stigma), è irrealistico.<sup>6</sup>

Le promesse di “de-identificazione” dei dati, vale a dire che i dati sarebbero raccolti in forme anonime, sono una presa in giro. Decine di casi hanno dimostrato non solo che le codifiche e i criptaggi sono espugnabili con grande facilità dagli *hacker*, ma che è molto facile, anche per i non esperti, triangolare dati contenuti in diverse banche o piattaforme, arrivando a una precisa identificazione delle persone a cui i dati appartengono. Lo scenario è inquietante per la privacy, se giudichiamo importante per la nostra vita personale non essere invasi con informazioni o proposte non richieste o tracciati nelle nostre identità e attività private o sorvegliati e intercettati con il rischio di subire, per esempio, ingiustificate indagini giudiziarie.

La sfida delle nostre società complesse è che quanti più dati abbiamo a disposizione e se li sappiamo usare in modi scientifici, tanto più saremo capaci di capire le cause di malattie e disfunzioni, ovvero riusciremo anche a migliorare le nostre decisioni in quanto basate su conoscenze e non su mere correlazioni. Ma in un mondo diseguale, i dati che si raccolgono presso comunità marginali sono spesso usati per migliorare la vita di chi è più benestante, e quindi la forchetta della disuguaglianza in un modo guidato dalla scienza dei dati si allargherà. Nel caso tipico dei dati che si raccolgono presso le popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, salvo casi particolari, i dati non sono usati per quelle popolazioni innanzitutto per mancanza di infrastrutture. Anche per quanto riguarda la salute, la medicina di precisione, basata essenzialmente sui dati, favorisce la componente sociale più benestante e che può accedere economicamente a tecnologie e a farmaci più costosi.<sup>7</sup>

Che fare? In primo luogo, abbandonare l'aspirazione alla segretezza dei dati, ma rafforzare legalmente il vincolo che i dati raccolti con il consenso delle persone nell'ambito di una specifica attività non devono essere trasmessi con qualche traccia che ne permetta l'identificazione, a meno che i titolari siano d'accordo nel fornire un consenso aperto. Le informazioni condivise con agenzie medico-sanita-

rie, finanziarie, di locazione ecc. devono essere gestite con la riservatezza tecnicamente possibile e migliore, e queste agenzie devono rispondere di come l'informazione viene trattata. I clienti devono poter accedere in modi trasparenti e gestire il flusso delle informazioni private che passa attraverso i sistemi analitici. I dati non devono interferire con le libertà personali e sistemi di *data analytics* dovrebbero essere in qualche modo vincolati a ricorrere a una consulenza etica che metta in evidenza l'eventuale impatto negativo sui comportamenti come conseguenza di certe predizioni e inferenze. Gli algoritmi di *machine learning* dovrebbero essere immunizzati contro i "bias" iniqui e prevedibili che tendono ad assorbire nelle fasi di apprendimento.<sup>8</sup>

### Bibliografia di riferimento

1. Pearl J, Mackenzie D. *The book of why. The new science of cause and effects.* Basic Books, New York, 2018.
2. Anderson C. *The end of theory: The data deluge makes the scientific methods obsolete.* Wired, 2008.
3. Howe II EG, Elenberg F. Ethical challenges posed by Big Data. *Innov Clin Neurosci* 2020;17(10-12):24-30.
4. Lipworth W, Mason PH, Kerridge I, Ioannidis JPA. Ethics and epistemology in Big Data research. *J Bioeth Inq* 2017;14(4):489-500.
5. Raz AE, Niemiec E, Howard HC, et al. Transparency, consent and trust in the use of customers' data by an online genetic testing company: An exploratory survey among 23andMe users. *New Genetics and Society* 2020;39(4):459-82.
6. Ball MP, Bobe JR, Chou MF, et al. Harvard Personal Genome Project: Lessons from participatory public research. *Genome Med* 2014;6(2):10. <https://doi.org/10.1186/gm527>
7. Collmann J, Matei SA. *Ethical reasoning in Big Data: An exploratory analysis.* Springer, New York, 2016.
8. Martens D. *Data Science Ethics: Concepts, Techniques, and Cautionary Tales.* Oxford University Press, New York, 2022.





## ASPETTI ETICI DELLA GESTIONE DEI DATI. LA RICERCA BIOMEDICA

**Chiara Mannelli**, Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità

**Carlo Petrini**, Direttore Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità; Presidente Centro Coordinamento Nazionale Comitati Etici Territoriali; Presidente Comitato Etico Nazionale degli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e altri Enti Pubblici a carattere nazionale

L'impiego dei dati ha permesso uno sviluppo senza precedenti in ambito sanitario, con ricadute tangibili in termini di ricerca, prevenzione, diagnosi e cura. La progressiva digitalizzazione dei dati sanitari li ha resi analizzabili e confrontabili in misura sempre maggiore, offrendo la possibilità di attingere da una quantità crescente di risorse, con risultati promettenti in tutta la filiera sanitaria. L'immenso potenziale dischiuso dall'utilizzo dei dati sanitari solleva, tuttavia, ripercussioni di natura etica che, in questo breve contributo, verranno analizzati principalmente in relazione all'ambito della ricerca biomedica.

Ai fini della presente riflessione, si possono ricondurre le criticità relative ai dati in ambito sanitario a due dimensioni intese in senso lato: la raccolta dei dati e, successivamente, il loro impiego. Da una prospettiva di etica, tali criticità sono ampiamente analizzate in letteratura in riferimento al principio di autonomia dell'individuo e al diritto di autodeterminarsi nelle scelte che lo riguardano. Infatti, le implicazioni che emergono in relazione alla raccolta del dato, in qualsiasi forma si presenti – per esempio, come immagine, campione biologico, informazione genetica – coinvolgono notoriamente la sfera dell'informazione, della consapevolezza e del consenso dell'individuo dal quale il dato proviene. Ma non è stato sempre così.

Fino a pochi decenni fa, prelevare materiale biologico da un paziente senza un'adeguata informazione e consenso per impiegarlo nella ricerca non era prassi inusuale. La storia di Henrietta Lacks<sup>1</sup> è emblematica a tale riguardo: ricoverata nel 1951 all'ospedale Johns Hopkins per una forma particolarmente aggressiva di tumore alla cervice, subì il prelievo di un campione di tessuto che venne destinato alla ricerca senza che la paziente ne fosse consapevole. Le cellule prelevate da Henrietta si rivelarono dotate di caratteristiche particolarmente preziose nell'ambito degli espe-

rimenti in cui vennero coinvolte come protagoniste, tanto che diedero vita alla celebre linea cellulare HeLa – definita proprio a partire dalle sue iniziali – tuttora ampiamente utilizzata nei laboratori di tutto il mondo a insaputa della paziente e, inizialmente, dei suoi familiari.

Dalla metà degli anni Cinquanta, la sensibilità etica, giuridica e medica relativa alla raccolta del dato – e, successivamente, al suo impiego – in riferimento al principio di autonomia e autodeterminazione ha vissuto un profondo mutamento. Infatti, oggi un episodio come quello di Henrietta Lacks verrebbe percepito e perseguito come una grave violazione dei diritti dell'individuo. A tale riguardo occorre, però, evidenziare come, in riferimento ai principi citati, la percezione generale delle criticità etiche legate al prelievo del dato sia significativamente eterogenea e vari sensibilmente a seconda del contesto e della tipologia di dato trattato. Se, infatti, la percezione generale è profondamente mutata in relazione all'utilizzo di dati associati a materiale biologico, è doveroso evidenziare come altri dati personali, anche altrettanto sensibili, vengano forniti ogni giorno inconsapevolmente e senza indugi dagli utenti a software – come, per esempio, assistenti virtuali – senza aver ricevuto informazioni adeguate in merito all'impiego.

L'informazione e la consapevolezza dell'individuo, essenziali per la raccolta del dato, sono centrali al momento dell'impiego del dato. Occorre evidenziare quanto i dati biomedici siano caratterizzati da una forte apertura e da una ampia versatilità che renderebbe il loro impiego potenzialmente prezioso per attività di ricerca non prossime – in senso temporale, geografico e concettuale – al contesto nel quale gli stessi dati biometrici erano stati originariamente raccolti.<sup>2</sup> Tale flessibilità, resa possibile dall'ampia digitalizzazione del dato e dalla connessione tra basi di

dati, racchiude un potenziale particolarmente rilevante in termini di ricerca, prevenzione, diagnosi e cura ma, allo stesso tempo, solleva importanti implicazioni. Infatti, al contrario di quanto accade nell'ambito della normale pratica clinica, tra le principali implicazioni sollevate dall'impiego di dati biomedici nella ricerca è doveroso menzionare la difficoltà di ascrivere preventivamente, all'interno di confini precisi, le finalità per cui il dato raccolto possa essere utilizzato. Tale difficoltà è insita nella natura stessa della ricerca e, in molti casi, gli scopi e gli ambiti di ricerca per cui tali campioni potrebbero risultare preziosi possono essere esposti all'individuo al quale il dato viene raccolto solamente con un certo grado di approssimazione. A tale riguardo, l'importanza di informare l'individuo sulle modalità e sulle finalità dell'impiego dei propri dati ha messo in discussione la staticità propria del modello tradizionale di consenso informato, introducendo l'esigenza di renderlo maggiormente plastico e adattabile alla dinamicità della ricerca. Tra le possibili soluzioni proposte, che non potranno essere approfondite in questa sede, figura il concetto di consenso dinamico.<sup>3,4</sup>

Come è emerso nei paragrafi precedenti, le criticità etiche relative al principio di autonomia e autodeterminazione dell'individuo in merito alla raccolta e all'impiego di dati in ambito sanitario sono ampiamente dibattute, mentre ci si sofferma in misura minore sulle ripercussioni legate ai principi di giustizia e di equità. Tuttavia, i tipi di dati che vengono raccolti e impiegati nella ricerca biomedica possono incidere significativamente sulla generalizzabilità dei risultati e, dunque, sulla loro applicabilità a un ampio bacino di individui, con profonde implicazioni anche sul principio di beneficenza.

A tale riguardo, è doveroso menzionare la rappresentatività del campione in relazione ad aspetti quali sesso, genere<sup>5</sup>, etnia, condizioni di salute e altre caratteristiche. In un lavoro di recente pubblicazione<sup>6</sup>, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sottolinea come, nella ricerca oncologica, i pazienti coinvolti negli studi siano generalmente più giovani, più sani e meno diversificati da un punto di vista etnico e geografico rispetto alla popolazione che, nel contesto reale, necessita assistenza. La scarsa rappresentatività nella ricerca incide negativamente sulla possibilità di produrre conoscenza generalizzabile e, quindi, di favorire trattamenti accurati, sicuri ed efficaci

per tutti coloro che ne hanno bisogno. Se, infatti, i dati impiegati nella ricerca sono scarsamente inclusivi, hanno minore possibilità di fornire informazioni applicabili ad ampie porzioni di popolazione non rappresentate, con un potenziale discriminatorio.

Nella ricerca clinica, la scarsa diversificazione dei gruppi rappresentati può essere riconducibile a molteplici fattori, di natura biologica, sociale, economica, culturale, logistica e geografica, la cui analisi non potrà essere approfondita in questa sede. Sebbene siano auspicabili maggiori sforzi – alcuni già in atto – per rimuovere le barriere che impediscono un coinvolgimento ampio e diversificato nella ricerca, si ravvisano determinate criticità più complesse da superare in quanto legate alla significativa vulnerabilità di alcune categorie che, a causa delle condizioni in cui versano, vengono incluse nella ricerca con difficoltà. Se, infatti, per la popolazione pediatrica esistono studi dedicati, per altre categorie particolarmente vulnerabili, come donne in gravidanza, individui anziani, che abbiano subito trapianti di organi o che versino in condizioni di salute precarie, l'inclusione nella ricerca è problematica.<sup>7,8</sup> Ne consegue che i risultati degli studi non saranno applicabili a queste categorie con la stessa sicurezza ed efficacia.

La possibilità di impiegare dati in ambito sanitario rappresenta una risorsa particolarmente preziosa. Come brevemente discusso, a fronte dei numerosi e concreti benefici offerti, emergono rischi associati all'applicazione. La riflessione etica si è tradizionalmente soffermata in via prioritaria sulle criticità relative alla nozione di autonomia e autodeterminazione legate alla raccolta e all'impiego dei dati, evidenziando la centralità dell'informazione e del consenso dell'interessato. Nel ribadire la significatività dei citati principi per la ricerca biomedica, è doveroso ricordare come la raccolta e l'impiego dei dati abbiano ricadute non trascurabili anche sui principi di giustizia e di beneficenza. La disparità e l'asimmetria nella raccolta e nell'impiego dei dati utilizzati nella ricerca biomedica si ripercuotono, infatti, con conseguenze concrete sulle possibilità offerte a determinate categorie di popolazione di beneficiare dei risultati. Alla luce del grande potenziale dischiuso dall'impiego dei dati in ambito sanitario, è dunque doveroso tenere in adeguata considerazione tutti i principi brevemente esaminati, al fine di incoraggiare una ricerca consapevole, equa e inclusiva.

**Note e bibliografia di riferimento**

1. Skloot R. *The immortal life of Henrietta Lacks*. Pan Macmillan, London, 2011.
2. Marelli L, Testa G. Scrutinizing the EU General Data Protection Regulation. *Science* 2018;360(6388):496-98.
3. Kaye J, Whitley EA, Lund D, et al. Dynamic consent: A patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet* 2015;23(2):141-6.
4. Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med* 2015;372(9):855-62.
5. Nel presente testo, la parola “genere” va intesa come l’insieme di fattori, tra cui è doveroso menzionare quelli economici, sociali, culturali e relazionali che influiscono sullo stato di salute e di malattia di ciascun individuo.
6. Ministero della Salute. Piano per l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2860\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf)
7. Oyer RA, Hurley P, Boehmer L, et al. Increasing racial and ethnic diversity in cancer clinical trials: An American Society of Clinical Oncology and Association of Community Cancer Centers Joint Research Statement. *J Clin Oncol* 2022;40(19):2163-71.
8. Petrelli F, Inno A, Ghidini A, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients aged  $\geq 75$  years. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(6):1777-80.
9. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, et al. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: A meta-analysis. *Med Oncol* 2018;35(10):132.





## OLTRE I DATI: L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE E L'INTELLIGENZA EMOTIVA

**Ilaria Durosini**, Applied Research Division for Cognitive and Psychological Science, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano, Italia

**Gabriella Pravettoni**, Applied Research Division for Cognitive and Psychological Science, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano e Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Italia

Le nuove tecnologie stanno trasformando sempre di più il concetto di dato. I numerosi *devices*, sensori e strumenti che abbiamo a disposizione nella nostra vita ci permettono di rilevare innumerevoli quantità di dati dalle caratteristiche multiple, sfuggenti e dinamiche, difficilmente analizzabili da un essere umano (*big data*).

In questo scenario, l'Intelligenza Artificiale (IA) sta acquistando sempre più importanza. Grazie ai suoi algoritmi è in grado di analizzare elevate quantità di dati con forme e contenuti differenti e in tempi relativamente brevi (o comunque nettamente inferiori rispetto a un analista umano). Proprio per queste incredibili capacità, le IA sono oggi spesso utilizzate anche nell'area della salute. Generalmente, in questo contesto, l'IA può essere un supporto nell'identificazione della diagnosi. I dispositivi di *machine learning* sono addestrati a classificare i dati sulla base di specifici esempi iniziali: le IA possono riconoscere diverse tipologie di tumore partendo dai dati disponibili nella letteratura scientifica e comparandoli con i dati raccolti sul singolo paziente (per esempio, risultati di esami medici, immagini di lesioni cutanee, osservazioni cliniche). Tuttavia, anche se la diagnosi è riconosciuta come l'area principale per l'implementazione dell'IA in medicina, a oggi sono state identificate anche altre possibili aree di utilizzo. Per esempio, l'IA può essere utilizzata per identificare il trattamento più idoneo in base alle caratteristiche della persona malata e promuovere linee di intervento personalizzate. L'IA potrebbe anche aiutare a identificare interventi precoci per ritardare l'insorgenza di patologie croniche (nell'ottica di una medicina preventiva). Inoltre, l'utilizzo ormai sempre più diffuso di *e-Health*, *Ambient Intelligence* e *Digital Therapeutics* può permettere all'IA di raccogliere numerose quantità di dati sullo stato di salute dei pazienti (per esempio, dati fisiologici, attività fisica, alimentazione,

altre informazioni comportamentali rilevanti per l'aderenza alla terapia, come l'avvenuta assunzione di farmaci) e, sulla base di questi, fornire delle indicazioni all'utente/paziente sulla tipologia ideale di attività da svolgere in ottica di promuovere una sempre maggiore assistenza quotidiana. Infine, l'IA può essere utilizzata in ambito organizzativo per analizzare e testare modelli organizzativi e fornire indicazioni sui possibili miglioramenti da adottare (per esempio, in termini di allocazione di risorse o semplificazione delle procedure). Quindi, gli ambiti di applicazione della IA sono oggi sempre più vasti e ricchi.<sup>1,2</sup> Tuttavia, questo non è esente da sfide di natura psicologica e sociale connesse alla sua implementazione nei contesti.<sup>3</sup>

Un ambito di grande importanza è lo sviluppo di interfacce per le IA del futuro. Una “interfaccia” è tutto ciò che si pone tra un utente e un sistema, e ha tre funzioni principali, ovvero:

- rendere visibili i contenuti virtuali;
- rappresentare le funzioni della tecnologia all'interno di un modello;
- facilitare (se possibile promuovere) l'interazione con la tecnologia.

Nel corso del loro sviluppo, tutte le tecnologie vanno incontro a una fase evolutiva che consiste nella generazione di una interfaccia condivisa, che consente loro di essere utilizzate anche da utenti non altamente specialistici (si pensi al *personal computer* e alle tecnologie *mobile*, che hanno dovuto evolversi da “informative” a “esperienziali” nei termini dell’interfaccia; sviluppando interfacce grafiche e modalità intuitive di interazione, hanno potuto imporsi come strumenti di larghissimo consumo e non più soltanto come complessi strumenti di laboratori avanzati).

Nel contesto della IA, lo sviluppo di un'interfaccia va oltre l'aspetto puramente estetico o “semplicemente” interattivo, e si riferisce alla necessità di superare il noto problema della *black box*. In altre parole, i complessi processi di analisi ed elaborazione delle IA non sono trasparenti agli utenti, i quali sono chiamati a prendere delicate decisioni (come quelle dell'ambito salute) sulla base di *output* non immediatamente comprensibili. Questo può rendere difficile prefigurare il comportamento e l'atteggiamento dei professionisti che utilizzano le IA. Talvolta, prendere delle decisioni sulla base dei risultati elaborati dagli algoritmi di *machine learning* non è facile, in quanto “i dati non sono spiegazioni”. A livello di interfaccia, le IA non sono ancora in grado di spiegare i propri processi di elaborazione e ragionamento. Questo porta automaticamente a delle difficoltà da parte dell'utente a stabilire un rapporto di fiducia con la IA e, quindi, a utilizzare gli *output* all'interno del processo diagnostico in modo parziale. È importante che la XAI (*eXplainable Artificial Intelligence*), disciplina specialistica che si occupa di rendere spiegabile le IA, sviluppi delle risorse innovative allo scopo di rendere comprensibili all'essere umano i processi di analisi.<sup>4,5</sup>

Questo aspetto acquista ancora più importanza nel contesto medico, dove l'IA può essere utilizzata non solo come un semplice strumento, ma come una vera e propria “entità” con cui dialogare e che partecipa alla relazione tra medico e paziente. Tuttavia, che effetto psicologico può avere la IA su questa relazione?

È possibile ipotizzare che queste nuove forme di tecnologia intelligente diventino una sorta di “terzo incomodo” nel rapporto tra medico e paziente.<sup>3,6,7</sup> Prendendo come riferimento alcuni fenomeni già noti alla psicologia della salute, è possibile fare alcune previsioni su questo “effetto”, identificando tre possibili influenze:

- l'IA può paralizzare o ritardare le decisioni cliniche quando le informazioni incluse negli *output* forniti sono di difficile comprensione da parte del medico o da parte del paziente;
- l'inserimento di dati all'interno delle classificazioni predefinite della IA potrebbe portare a una semplificazione o travisamento dei sintomi riportati dal paziente;
- l'IA potrebbe creare confusione nel paziente sulle responsabilità e ruoli all'interno del processo di cura (“chi mi sta curando davvero?”), portando anche a un man-

cato riconoscimento del fondamentale contributo del medico e, conseguentemente, della sua autorità.

Nonostante l'importante ruolo delle macchine, infatti, il “medico umano” è una figura unica e insostituibile nel panorama della cura. L'IA può eccellere e persino primeggiare nei compiti analitici del lavoro sanitario, ma esistono delle competenze specifiche dell'uomo che sono fondamentali nel processo di cura e che caratterizzano la relazione medico-paziente, come l'intelligenza emotiva.<sup>8</sup> L'intelligenza emotiva è la capacità di riconoscere, regolare e gestire le proprie emozioni e di connettersi emotivamente con l'altro.<sup>9,10</sup> Questa competenza acquista ancora più importanza in un contesto di cura e malattia, dove la sofferenza, il dolore e il lutto possono esporre le persone a un elevato carico di emozioni. È proprio grazie a questa abilità che il medico potrà porsi come insostituibile e unico nel suo operato, sfruttando al massimo le proprie competenze per promuovere una relazione positiva con il suo assistito. Coerentemente a quanto sostenuto da Eric Topol, noto medico incaricato dal Governo britannico per la supervisione dell'informatizzazione dei processi sanitari, la IA potrà costituire una rivoluzione positiva per la medicina solo se si farà carico dei compiti primariamente tecnici, fornendo ai medici la possibilità di “recuperare il tempo perduto” e migliorare la qualità della relazione con i pazienti.<sup>11</sup>

Le tecnologie oggi disponibili possono quindi essere utilizzate a vario titolo nel mondo della salute. Il flusso sempre maggiore di dati recuperabili da *devices*, sensori e strumenti hanno permesso di cambiare il concetto stesso di dato, esaltandone le caratteristiche multiple, sfuggenti e dinamiche. Le IA utilizzano i *big data* per promuovere sempre di più una medicina personalizzata e di precisione, capace di individuare soluzioni di cura e di diagnosi sulla base delle caratteristiche uniche della persona malata. Tuttavia, la figura del medico rimane fondamentale nel processo di cura e nella relazione con i pazienti. È proprio grazie a un'integrazione tra tecnologia, medicina e psicologia che sarà possibile esplorare sempre di più l'interazione uomo-macchina per garantire alle tecnologie intelligenti di ottenere un ruolo desiderabile nei processi di cura.

## Bibliografia di riferimento

1. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. *Stroke Vasc Neurol* 2017;2(4):230-43.
2. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J* 2019;6(2):94-8.
3. Pravettoni G, Triberti S. Il medico 4.0. Come cambia la relazione medico-paziente nell'era delle nuove tecnologie. Edra, Milano, 2019.
4. Adadi A, Berrada M. Peeking inside the black-box: A survey on explainable artificial intelligence (XAI). *IEEE access* 2018;6:52138-60.
5. Miller T. Explanation in artificial intelligence: Insights from the social sciences. *Artificial Intelligence* 2019;267:1-38.
6. Triberti S, Durosini I, La Torre D, et al. Artificial intelligence in healthcare practice: How to tackle the “human” challenge. In: Lim CP, Chen YW, Vaidya AD, et al. *Handbook of artificial intelligence in healthcare*. Springer, Cham, 2022; pp. 43-60.
7. Triberti S, Durosini I, Pravettoni G. A “third wheel” effect in health decision making involving artificial entities: A psychological perspective. *Front Public Health* 2020;8:117.
8. Durosini I, Triberti S, Ongaro G, Pravettoni G. Validation of the Italian version of the Brief Emotional Intelligence Scale (BEIS-10). *Psychol Rep* 2021;124(5):2356-76.
9. Goleman D. Intelligenza emotiva. Che cos’è e perché può renderci felici. Rizzoli, Milano, 1999.
10. Mayer JD, Caruso DR, Salovey P. Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence* 1999;27(4):267-98.
11. Topol E. Deep medicine: How Artificial Intelligence can make healthcare human again. Basic Books, New York, 2019.



# LA SALUTE DATA-ENABLED

**Il Data Act e la nuova strategia europea sui dati**

*Elena Lizzi*

**Il valore dei dati di *real-world* per il futuro della salute**

*Gianluca Trifirò; Salvatore Crisafulli*

**La ricerca biomedica 4.0 tra RWE e Big Data**

*Luca Pani*

**Il dato per la ricerca clinica, dalla carta al metaverso**

*Sergio Scaccabarozzi; Giuseppe Oteri; Gualberto Gussoni*

**Registri di monitoraggio AIFA e RWE:  
il binomio di una scelta che ha guardato al futuro**

*Pierluigi Russo*

**HTA in Italia: il valore dei dati  
a supporto dei processi decisionali**

*Francesco Saverio Mennini*

**Valorizzare gli esiti riferiti dal paziente: opportunità e sfide**

*Oriana Ciani*

**L'importanza della generazione di evidenze  
e la voce del paziente**

*Salvo Leone*

**Nuove strategie di sanità integrativa:  
dati, empowerment e sostenibilità**

*Paola Corna Pellegrini*

**La salute viaggia a 5G**

*Alessandro Picardi*





## IL DATA ACT E LA NUOVA STRATEGIA EUROPEA SUI DATI

**Elena Lizzi**, Europarlamentare, Relatrice ombra del regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio riguardante norme armonizzate sull'accesso equo ai dati e sul loro utilizzo (Data Act)

Con la risoluzione riguardante la “Strategia europea per i dati”, il Parlamento europeo nel 2021 ha sollecitato la Commissione europea a presentare un regolamento sui dati (*Data Act*) per il loro accesso e utilizzo nell’ambito di un quadro di governance intersetoriale che sia più ampio ed equo in tutti i settori, al fine di incoraggiare e agevolare un flusso di dati B2B (*Business to Business*), B2G (*Business to Government*), G2B (*Government to Business*) e G2G (*Government to Government*). La strategia della Commissione in materia si declina nei regolamenti: *Data Governance Act* (DGA), *Digital Markets Act* (DMA), *Digital Services Act* (DSA) e *Data Act* (DA). Attraverso queste disposizioni, la Commissione riconosce il valore strategico dei dati e la necessità di un quadro di riferimento tecnologico e normativo, per garantire un mercato unico europeo dei dati e, conseguentemente, la loro libera circolazione tra i vari settori, a vantaggio delle imprese, dei ricercatori e delle pubbliche amministrazioni. Naturalmente per “libera circolazione” si intende quella possibile nel rispetto del GDPR (Regolamento generale sulla protezione dei dati), in forma aggregata e anonimizzata.

Da molto tempo si sente la necessità di creare “strutture” nazionali ed europee sicure, in cui le aziende e i cittadini possano conferire e custodire dati a condizioni sicure. Oggi molti di questi rimangono inutilizzati, per il timore che vengano illecitamente intascati, o sono conferiti comunque a piattaforme sconosciute che li potrebbero usare per scopi sconosciuti. Questo è stato il tema affrontato in qualità di relatrice ombra della proposta di Regolamento relativa alla governance dei dati (DGA), nella quale è risultato lapalissiano che la produzione dei dati possa essere considerata una miniera di informazioni che non deve essere sprecata, ma protetta e utilizzata in forme nobili. Il DGA incoraggia un più ampio riutilizzo dei dati detenuti dagli enti pubblici tramite intermediari accreditati. Il DA, in aggiunta, spinge la condivisione dei dati a una fase suc-

cessiva a livello europeo e nazionale, oltre che per gli enti locali e regionali.

Il lettore comprenderà bene che i dati sanitari sono nelle mani delle Regioni e del Ministero della Salute e rappresentano un tesoro di raggardevole valore. I miliardi di dati che vengono generati e non utilizzati o condivisi con terzi hanno un grande valore se utilizzati e scambiati nella ricerca e nell’innovazione, o per rispondere alle emergenze.

“L’economia dei dati” è, inoltre, stimata in un valore di circa 900 miliardi di euro a cinque anni. L’innovazione basata sui dati può comportare significativi e concreti benefici per i cittadini, per esempio attraverso il miglioramento della medicina personalizzata. Nello specifico, in ambito sanitario, lo scambio di conoscenze e dati tra varie organizzazioni, anche situate in diversi Stati membri, può essere di forte aiuto nelle cure. Vogliamo fare l’esempio dell’Endometriosi? Al momento non sono presenti raccolte di dati europei di riferimento per la sua diagnosi e cura. La Commissione europea, rispondendo a una nostra interrogazione, ha sottolineato che per iniziare una strategia per combattere la malattia servono dati che al momento non sono disponibili. La conseguenza reale è che il 10% (?) della popolazione femminile non può avvalersi di una diagnosi precoce e resta ostaggio di grandi sofferenze ed esposta a un possibile rischio tumore!

La Commissione europea intende creare uno spazio comune europeo dei dati sanitari<sup>1</sup>, essenziale per compiere progressi nella prevenzione, diagnosi, individuazione della cura delle malattie, utile per affrontare le sfide comuni in ambito sanitario. Ma non è “solo” questione di volontà; in questo contesto si deve tenere conto della base giuridica. La sanità pubblica viene considerata dai trattati

<sup>1</sup> [https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space\\_it](https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_it)

europei materia di riservato dominio degli Stati membri, mentre all'Unione europea (UE) rimane una competenza di tipo sussidiario, come stabilito nell'art. 168 TFUE<sup>2</sup>. Questa specificità rende il diritto alla salute una "zona grigia" nell'ambito delle competenze dell'Unione europea e ne depotenzia i margini di operabilità. Ma ogni orizzonte può essere affrontato, nel rispetto dei ruoli degli Stati membri e con finalità comuni. La condivisione e l'interscambio dei dati tra tutti gli Stati membri è un'esigenza non procrastinabile, come dimostrato dall'esperienza della pandemia da COVID-19.

L'Unione europea si può candidare a un ruolo di coordinamento in sede di ricerca e prevenzione nel settore sanitario, con la definizione del perimetro di azione, grazie alla possibilità in futuro di interscambio di dati, come proposto dal DA. A tal riguardo, in caso di emergenza o di necessità eccezionale, come le crisi sanitarie o le catastrofi naturali, il DA impone l'obbligo per le imprese di condividere i dati con le autorità pubbliche, con l'obiettivo di aumentare la resilienza alle crisi future o la capacità di rispondere su tematiche di priorità condivisa (evochiamo ancora l'Endometriosi?). Nella proposta deve essere definito chiaramente cosa si intenda per "emergenza" o "evento straordinario" e che uso verrà fatto dei dati da parte dell'autorità pubblica, nell'interesse collettivo ed esclusivo di prevenire e risolvere una situazione emergenziale.

A differenza di altri Stati, in Italia l'accesso al sistema sanitario è di tipo universalistico. La ricerca si muove in questo scenario. L'Unione europea sostiene le proprie competenze e la ricerca clinica indipendente con i programmi quadro come Horizon Europe, che presenta un patrimonio di 95,5 miliardi di euro. Nello specifico, sono stati creati progetti di ricerca in campo medico, sovvenzionate partnership di tipo pubblico-privato o pubblico-pubblico, supportate start-up tramite EIC (*European Innovation Council*) e, non ultimo, finanziata la ricerca pura, grazie a ERC (*European Research Council*). Queste azioni confluiranno in

<sup>2</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A12008E168>

un contenitore europeo di dati volto a restituire alla funzione pubblica i risultati raggiunti? Da un punto di vista internazionale, la complessità del DA risiede nella capacità di risolvere altre criticità a cui sinora non si è trovata una soluzione efficace. La percezione attuale è che il quadro normativo non fornisca una spinta sufficiente all'equa condivisione e al riutilizzo dell'immensa varietà di dati che vengono prodotti quotidianamente. La maggior parte di essi rimane infatti inutilizzata, con l'aggravante che il loro valore sia concentrato nelle mani di un numero limitato di grandi società, forse per la maggior parte cinesi e americane, evidenziando la sfida che l'Europa dovrà affrontare con il "distacco" dalla rete globale.

Gli emendamenti presentati hanno lo scopo di migliorare la nuova proposta, soprattutto per quanto riguarda le definizioni. È necessario spiegare *in primis* quali dati saranno condivisi, a chi apparterranno e l'uso che ne verrà fatto da chi li riceverà. L'aspetto dell'interoperabilità internazionale sarà inoltre la chiave di volta del regolamento, in quanto la stessa dovrà essere facilitata da una standardizzazione e uniformazione inclusiva.

In aggiunta, il DA dovrebbe garantire una maggiore protezione alle imprese europee da una possibile condivisione di dati con competitori o autorità pubbliche extra-UE, oltre a tutelare la proprietà intellettuale, i brevetti e i segreti industriali delle nostre imprese, compresi quelli del settore sanitario.

In conclusione, la nuova proposta di DA rappresenta una summa di numerosi elementi chiave, strettamente funzionale al completamento della strategia europea dei dati e che aprirà la strada alla continua evoluzione tecnologica all'interno dell'ordinamento giuridico europeo, al fine di creare uno spazio e un mercato unico europeo dei dati. Come in tanti ambiti, l'azione dell'Unione europea sarà efficace se saprà far coincidere, pur osando, le legittime aspirazioni di superare in forma collettiva qualsiasi ostacolo comune con l'altrettanta legittima rivendicazione degli Stati di non dover per questo abdicare al proprio ruolo e alla propria sovranità. Il successo dell'iniziativa risiede quindi nell'arte del rispetto e della diplomazia.

### Bibliografia di riferimento

- [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS\\_BRI\(2022\)730351](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_BRI(2022)730351)
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020PC0767>
- [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS\\_STU\(2021\)698827](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_STU(2021)698827)
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=COM%3A2020%3A842%3AFIN>
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=COM%3A2020%3A825%3AFIN>
- <https://www.salute.gov.it/portale/donna/detttaglio-ContenutiDonna.jsp?id=4487&area=Salute%20donna&menu=patologie>





## IL VALORE DEI DATI DI *REAL-WORLD* PER IL FUTURO DELLA SALUTE

**Gianluca Trifirò**, MD, PhD, FISPE, FISOP, Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

**Salvatore Crisafulli**, Dottorando in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

La Food and Drug Administration (FDA) definisce i *Real-World Data* (RWD) come i dati relativi allo stato di salute del paziente e all'erogazione di servizi sanitari che vengono raccolti quotidianamente da diverse fonti durante la normale pratica clinica. L'evidenza scientifica generata dall'analisi dei RWD sui potenziali benefici e rischi associati all'utilizzo dei farmaci nella reale pratica clinica prende il nome di *Real-World Evidence* (RWE).<sup>1</sup>

La quantità di RWD è aumentata considerevolmente nel corso dell'ultimo decennio e la possibilità di accedere e integrare questi dati permette di fornire un'ampia panoramica sullo stato di salute dei pazienti per lunghi periodi di *follow-up*. I RWD possono essere prospetticamente raccolti *ex novo*, oppure è possibile il cosiddetto uso secondario di dati già raccolti per differenti finalità, che includono archivi sanitari elettronici di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, flussi correnti (altrimenti noti come banche dati amministrative, che comprendono numerosi sorgenti di dati quali ospedalizzazioni, dispensazioni farmaceutiche ecc.), cartelle cliniche informatizzate, registri di patologia e registri per la sorveglianza post-marketing dei farmaci. Tutti questi dati potrebbero essere potenzialmente "linkati" tra di loro, ovviamente tramite l'adozione di tutte le misure per garantire la protezione dei dati sensibili in accordo al Regolamento generale sulla protezione dei dati (Figura 1). Sebbene questi dati siano raccolti per finalità assistenziali o amministrative, sono sempre più frequentemente utilizzati anche a scopo di ricerca in ambito sanitario e a supporto dei processi regolatori.

Tradizionalmente, i RWD sono stati estensivamente e da alcuni decenni già ampiamente utilizzati per la generazione di evidenze post-marketing sul profilo beneficio-rischio dei

farmaci, complementari alle evidenze generate nella fase pre-marketing. Questi dati, infatti, sono in grado di fornire risposte tempestive e affidabili a quesiti relativi all'utilizzo dei farmaci su ampia scala (per esempio, appropriatezza prescrittiva) e alla loro *comparative effectiveness* e sicurezza nella pratica clinica quotidiana. I RWD sono anche particolarmente utili per produrre evidenze relative all'uso dei farmaci in popolazioni speciali quali i bambini, gli anziani, le donne in gravidanza e i pazienti affetti da malattie rare, che sono generalmente esclusi dai trial clinici.

L'analisi dei RWD ricopre un ruolo strategico anche nella fase di sviluppo pre-marketing del farmaco, specialmente nel caso dei farmaci orfani. Infatti, l'utilizzo dei RWD viene sempre più spesso proposto per fornire evidenze complementari a supporto dei processi decisionali, principalmente per la valutazione di tutti quei farmaci che vengono autorizzati sulla base di schemi di *accelerated approval*, che si basano sulla produzione parziale di evidenze sul loro profilo beneficio-rischio nel "setting pre-marketing" e che devono essere integrate con evidenze derivate dal loro uso nel *real-world setting*. Inoltre, questi dati possono essere utilizzati per valutare l'epidemiologia delle malattie, fornire informazioni sul *burden of disease* e identificare gli *unmet clinical needs*.

La RWE può avere, infatti, un impatto considerevole sui processi regolatori, in quanto permette di:

- ottenere informazioni sull'epidemiologia e sulla storia naturale della malattia, oltre che sugli *unmet clinical needs* per la sua gestione; tali dati sono fondamentali soprattutto per le patologie rare per comprendere il *burden of disease*, le modalità della progressione della malattia e i *biomarker* da utilizzare nei trial clinici come *endpoint* surrogati;

- contestualizzare i risultati di trial clinici non controllati;
- descrivere in dettaglio le potenziali popolazioni *target* e valutare il numero di pazienti eleggibili per un nuovo trattamento, prima della sua immissione in commercio.

Inoltre, sebbene ancora in fase sperimentale, numerosi studi hanno mostrato che tramite l'applicazione di tecniche di *machine learning*, i RWD potrebbero essere utilizzati per sviluppare algoritmi predittivi di diagnosi che possono essere utili sia ai medici di medicina generale e/o pediatri di libera scelta sia ai medici specialisti per identificare più facilmente la malattia, riducendo così anche il ritardo diagnostico. Le tecnologie di intelligenza artificiale rappresentano un valido strumento per interpretare i RWD, soprattutto nell'ambito delle malattie rare. La corretta identificazione di pazienti affetti da queste patologie tramite l'applicazione di algoritmi identificativi validati in banche dati amministrative è fondamentale per generare RWE in questo contesto e per utilizzare le tecniche di *machine learning* in maniera efficace. Gli studi di validazione, volti a valutare l'accuratezza diagnostica degli algoritmi identificativi di una patologia, costituiscono un elemento essenziale per dimostrare la validità dell'utilizzo dei RWD per scopi di ricerca e permettono di valutare l'entità di potenziali misclassificazioni e stimarne l'impatto sui risultati dello studio.

L'Italia è ricca di dati sanitari in formato elettronico, sia a livello loco-regionale sia nazionale, provenienti da diverse fonti dati.<sup>2</sup> La maggior parte dei centri di ricerca italiani coinvolti in studi di farmacoepidemiologia tramite utilizzo di RWD appartengono al Network Europeo dei Centri di Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, ENCePP), coordinato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), con l'obiettivo di facilitare la conduzione di studi osservazionali post-autorizzativi di elevata qualità e definire metodologie di ricerca standard nell'ambito di queste discipline.

L'integrazione dei dati provenienti da diverse fonti (*record linkage*) è un requisito fondamentale per la conduzione della maggior parte degli studi nel *setting* di *real-world* e può essere eseguita preservando la privacy del paziente tramite l'utilizzo di codici identificativi totalmente anonimizzati. Il valore scientifico delle banche dati amministrative aumenta significativamente quando vengono integrate con database clinici, quali, per esempio, quelli contenenti i ri-

sultati degli esami di laboratorio, dei test radiologici e delle valutazioni geriatriche. Tuttavia, il *linkage* tra le banche dati amministrative e altre fonti di RWD (per esempio, record sanitari elettronici o registri clinici) presenta diverse criticità, tra cui la necessità di armonizzare in modo accurato e completo non solo le metodologie da applicare, ma anche l'identificazione di covariate come gli eventi clinici.

Un numero crescente di studi farmacoepidemiologici ricorre alla creazione di network distribuiti di database contenenti dati spesso provenienti da Paesi diversi per generare RWE. Il raggruppamento di diversi database consente di valutare la generalizzabilità dei risultati e può migliorare l'accuratezza delle analisi. Alcuni di questi network sono basati su contratti a lungo termine con partner selezionati e sono molto ben strutturati (per esempio, *Sentinel*, *Vaccine Safety Datalink* [VSD] o il *Canadian Network for Observational Drug Effect Studies* [CNODES]), mentre altri sono costituiti da collaborazioni più flessibili basate sul principio di comunità aperta, come *Observational Health Data Sciences and Informatics* (OHDSI).

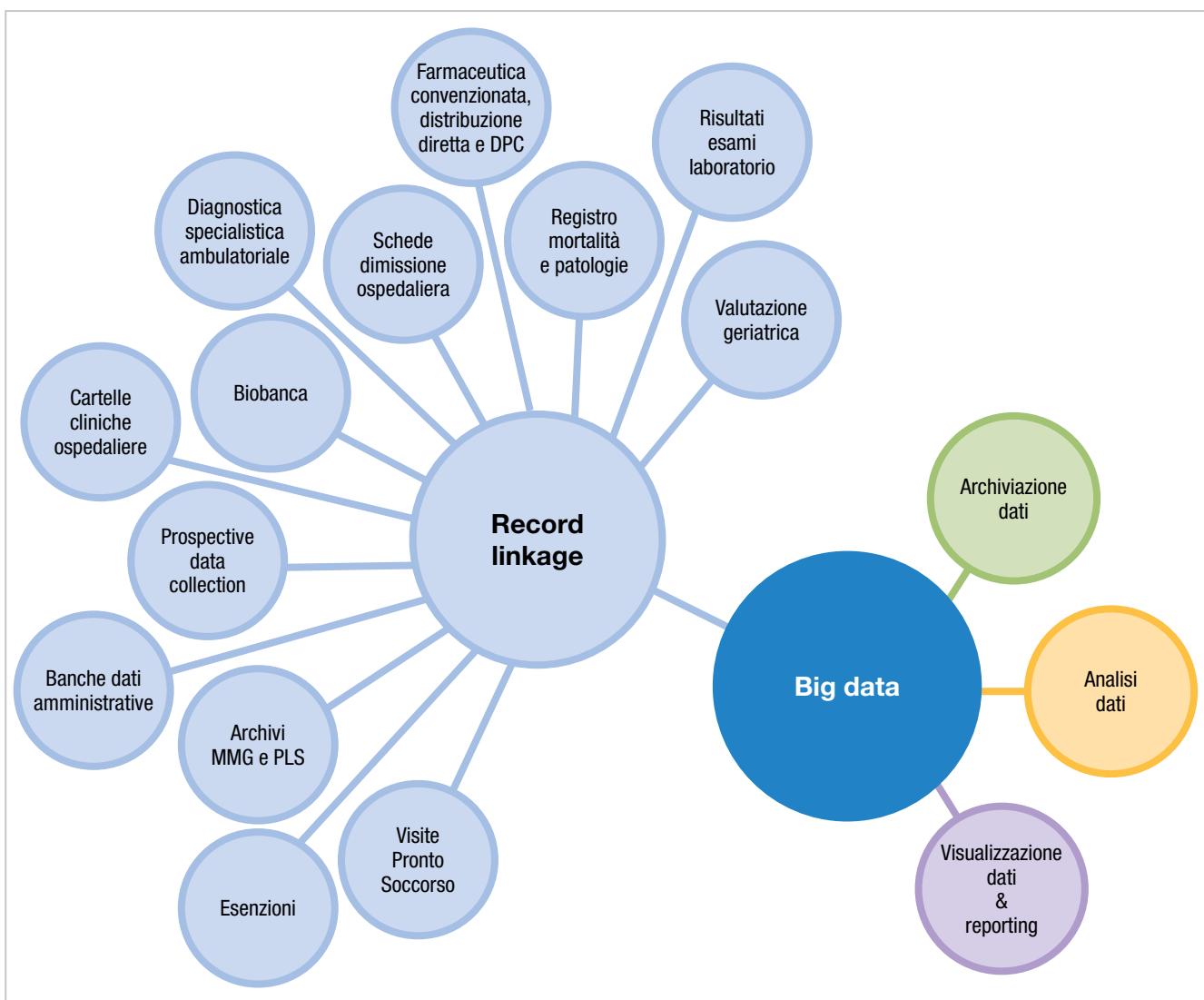
La creazione di network distribuiti di database a livello nazionale offre nuove opportunità per rispondere sia alle necessità della ricerca sia ai requisiti normativi, ed è utile anche per fornire informazioni clinicamente rilevanti sul profilo beneficio-rischio dei farmaci. La conduzione di studi farmacoepidemiologici tramite l'utilizzo di questi network di banche dati è particolarmente vantaggioso per valutare esiti rari e per generare evidenze in maniera tempestiva e con una robusta validità interna. A questo proposito, il progetto "VALORE" è un buon esempio di come la creazione di un network distribuito di database possa avere un notevole potenziale per la conduzione di studi sulla sorveglianza post-marketing dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, in pazienti affetti da patologie infiammatorie immuno-mediate.<sup>3</sup> Inoltre, la possibilità di generare RWE dai network distribuiti di database amministrativi è particolarmente utile in contesti di emergenza sanitaria. Il network italiano "ITA-COVID19" e il network inglese "OpenSAFELY" sono due esempi virtuosi di come questi network distribuiti siano stati in grado di fornire evidenze robuste durante la pandemia da COVID-19.

Un altro aspetto da considerare, per quanto concerne le opportunità future relative alla RWE, riguarda la possibilità di utilizzare strumenti di *digital health* come sorgenti

di RWD. Le App (o Web App) e i dispositivi indossabili promuovono stili di vita salutari e supportano gli utenti nel perseguire obiettivi di benessere, e generano dati sanitari che possono contribuire alle attività di ricerca e alla pratica clinica. Nella maggior parte dei casi, si tratta di App finalizzate a promuovere l'aderenza alle terapie farmacologiche, favorire la comunicazione tra paziente e medico, offrire strumenti per il monitoraggio della malattia e, più in generale, promuovere il coinvolgimento del paziente nella gestione quotidiana della propria salute. L'utilizzo di questi dispositivi potrà sempre più in futuro generare evidenze da

integrare con i risultati dei trial clinici, soprattutto nel campo delle malattie croniche.<sup>4</sup>

La RWE è essenziale per supportare i processi di *decision-making* a livello regolatorio, clinico e organizzativo. Le evidenze provenienti dall'analisi dei RWD sono complementari a quelle derivate dai trial clinici e possono essere utili per colmare il divario di conoscenze in tutte le fasi del ciclo di vita del prodotto. Ciò può rappresentare un vantaggio sia per i pazienti nel corso della pratica clinica quotidiana sia per la sostenibilità del sistema sanitario.



**FIGURA 1.** I RWD e le loro principali applicazioni. Modificata da Figura 1 in (5).

## Bibliografia di riferimento

1. U.S. Food and Drug Administration. Real-World Evidence [Internet]. 2018. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence#:~:text=Real%2Dworld%20data%20are%20the,Product%20and%20disease%20registries>
2. Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, et al. The role of European Healthcare Databases for post-marketing drug effectiveness, safety and value evaluation: Where does Italy stand? *Drug Saf* 2019;42(3):347-63.
3. Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, et al. Large-scale postmarketing surveillance of biological drugs for immune-mediated inflammatory diseases through an Italian distributed multi-database healthcare network: The VALORE project. *BioDrugs* 2021;35(6):749-64.
4. Crisafulli S, Santoro E, Recchia G, Trifirò G. Digital Therapeutics in Perspective: From Regulatory Challenges to Post-Marketing Surveillance. *Front Drug Saf Regul* 2022. doi: 10.3389/fdsfr.2022.900946.
5. Trifirò G, Sultana J, Bate A. From Big Data to smart data for pharmacovigilance: The role of healthcare databases and other emerging sources. *Drug Safety* 2018;41:143-9.



## LA RICERCA BIOMEDICA 4.0 TRA RWE E BIG DATA

**Luca Pani**, Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia;  
Professore Ordinario di Psichiatria Clinica, Università di Miami, Miami, USA

Le innumerevoli sfide in ambito sanitario, dalla pandemia da SARS-CoV-2 alla ricerca e sviluppo di terapie innovative (ma costose), passando per la transizione verso l'assistenza sanitaria universale e davvero solidale sino alla necessità di fornire *outcomes* ottimali per i pazienti rispettando i vincoli di spesa, solo per citarne alcune – unite alla crescente complessità dell'assistenza sanitaria – hanno portato in primo piano la richiesta di strategie globali basate anche sulla *Real-World Evidence* (RWE) per alimentare quelli che vengono definitivi i nuovi paradigmi della *Health Economics and Outcomes Research* (HEOR), ovvero quegli strumenti di farmacoeconomia e ricerca sui risultati clinici che si vogliono e che si devono ottenere.

A questo proposito, nella consapevolezza che i sistemi sanitari mondiali stanno già rischiando di diventare insostenibili in assenza di interventi politici e normativi basati su solide evidenze tecnico-scientifiche, l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), tra le altre Istituzioni, sta da tempo lavorando allo sviluppo di prassi e strategie globali basate proprio sulla RWE.<sup>1</sup> L'obiettivo è quello di ottenere un quadro completo che consenta di comprendere la complessità delle sfide sociosanitarie e generare delle solide evidenze per ottimizzare tutte le decisioni in ambito sanitario, comprese quelle di *policy and market access*. Un adeguato processo decisionale può, infatti, contribuire a migliorare la salute globale e gli *outcomes* dell'assistenza sanitaria a beneficio di tutti e della società.

Un numero consistente di evidenze in questo campo dimostrano che i sistemi sanitari dovrebbero spostare concretamente (e non a parole come fatto sinora) la loro attenzione sui risultati rilevanti per il paziente; includere la prospettiva dei pazienti nello sviluppo di farmaci e supportare l'accesso, lo scambio e l'impiego di informazioni sanitarie elettroniche, senza interruzioni e in modo sicuro.

È oramai unanime il parere secondo cui il contributo del paziente, che costituisce allo stesso tempo la "sorgente

primaria" e "l'utente finale" di dati, tecnologie e servizi sanitari, dovrebbe essere preso in maggiore considerazione nella ricerca biomedica. Sebbene il concetto di "patient-centered research" sia ampiamente accettato, in realtà non viene quasi mai impiegato in modo precoce ed efficace nel processo di ricerca, trascurando il fatto che studi altamente digitalizzati e incentrati sul paziente potrebbero eliminare o ridurre alcuni aspetti critici legati alla partecipazione a una sperimentazione clinica tradizionale.<sup>2</sup> Inoltre, uno studio clinico incentrato su ogni singolo paziente (moltiplicato per N necessario dall'analisi *intention-to-treat*) potrebbe migliorare il reclutamento dei partecipanti, i quesiti clinici e la diffusione dei risultati.<sup>3</sup>

La crescente abbondanza e ricchezza di dati reali (*Real-World Data*, RWD) nei sistemi sanitari di tutto il mondo ha un grande potenziale per aiutare a migliorare la disponibilità e l'erogazione dell'assistenza sanitaria, facendo luce su molte domande rilevanti per il trattamento che non hanno trovato o non possono trovare, risposta negli studi controllati randomizzati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) classici. Tuttavia, questo potenziale per l'uso della RWD rimane limitato a causa delle preoccupazioni sulla privacy, sulla qualità dei dati, sulla capacità di discernere la causalità e sulla trasparenza e riproducibilità del processo di ricerca. Sebbene siano stati compiuti eccellenti progressi in ognuna di queste aree da parte della ricerca sull'economia della salute e sugli esiti (appunto gli HEOR) e degli scienziati che utilizzano la RWD, tali progressi non hanno ancora portato a buone pratiche che diventino comuni o a una più ampia comprensione di quali circostanze e per quali scopi le prove derivate dalla RWD possano essere attendibili. A questo proposito, gli attuali progressi possono essere migliorati da alcuni sforzi specifici per:

- sviluppare criteri per valutare e divulgare la ricerca di banche dati del mondo reale per scopi regolatori e di HEOR, compresa l'affidabilità dei collegamenti tra le banche dati che migliorano le loro capacità di ricerca.

In alcune aree in cui esistono delle lacune, in particolare nei Paesi a basso e medio reddito, gli sforzi dovrebbero concentrarsi sullo sviluppo di nuove risorse RWD;

- condurre ulteriori ricerche su quali – e in quali circostanze – tecniche di inferenza causale, comprese quelle che utilizzano approcci di *deep learning*, possano replicare o prevedere in modo affidabile i risultati degli RCT, e quando possono essere utilizzate per estrapolare i risultati degli RCT;
- consentire (attraverso il miglioramento dell'infrastruttura) e incentivare i ricercatori a seguire più abitualmente le buone pratiche per la registrazione dei protocolli degli studi RWD e la loro riproducibilità.

Personalmente, in qualità di ex regolatore, i documenti di riferimento che dovrebbero essere utilizzati sono sempre gli stessi, ossia le linee guida delle Agenzie più importanti come la FDA, l'EMA e la PMDA e quelle del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Nel contesto attuale, quando si parla di scelta e contesto degli endpoints, farei riferimento integrale alla linea guida ICH E8,<sup>4</sup> che ha incorporato i più recenti concetti di buona pratica clinica, tra cui la qualità dei dati adatta allo scopo, gli approcci *quality by design* e i disegni di studio ampliati, i fattori critici per la qualità e le considerazioni sulla fonte dei dati. In quella sede, e cito, dove vengono descritte le cosiddette variabili di risposta e alcune considerazioni sono pertinenti al tema di cui trattiamo.

Una variabile di risposta viene definita come un attributo di interesse soggettivo che può essere influenzato da un prodotto medicinale. La variabile di risposta può riguardare la farmacocinetica, la farmacodinamica, l'efficacia, la sicurezza o l'uso del farmaco dopo l'approvazione, compresa la conformità alle misure di minimizzazione del rischio. Gli endpoints dello studio sono le variabili di risposta scelte per valutare gli effetti del farmaco. La scelta dell'endpoint primario è fondamentale per la qualità dello studio. L'endpoint primario deve essere quella variabile di risposta in grado di fornire le prove più rilevanti clinicamente e convincenti direttamente correlate all'obiettivo primario dello studio, tenendo conto delle considerazioni di fattibilità (ICH E9). Le variabili secondarie sono misure di supporto relative all'obiettivo primario o misure di effetti relativi agli obiettivi secondari.

Secondo la ICH, la scelta degli endpoints deve essere significativa per la popolazione prevista e deve prendere in considerazione le opinioni dei pazienti. La definizione di ciascun endpoint dello studio deve essere specifica. La specificità deve includere il modo in cui viene accertato e in quale momento del ciclo di trattamento del farmaco e del follow-up del soggetto viene accertato. I metodi utilizzati per accettare gli endpoints devono essere di sufficiente accuratezza, precisione, reattività (ovvero devono aver dimostrato sensibilità al cambiamento), riproducibilità, affidabilità e validità. Gli studi pragmatici possono utilizzare i dati esistenti dei sistemi sanitari per ottenere le variabili di risposta, piuttosto che attraverso la raccolta di dati specifici dello studio, in maniera simile al modo in cui i dati sanitari possono essere utilizzati per selezionare la popolazione dello studio.

La conoscenza del farmaco, il contesto clinico e lo scopo di un determinato studio influenzano le variabili di risposta da raccogliere. Per esempio, uno studio *Proof of Concept* può impiegare surrogati a breve termine piuttosto che esiti clinici oggettivi. I risultati clinici verrebbero poi utilizzati per confermare un effetto clinicamente significativo in uno studio multicentrico di conferma su larga scala (Fase 3). In altri casi, per esempio uno studio post-approvazione in cui il profilo di sicurezza del farmaco è ben caratterizzato, l'entità della raccolta dei dati sulla sicurezza può essere adattata agli obiettivi dello studio mediante dati di evidenza reale.

Un aspetto che abbiamo discusso in altri incontri è la possibilità che tali dati reali possano essere applicati anche agli endpoints di efficacia. È interessante notare che qualche anno or sono sono stati pubblicati dati reali a sostegno dell'efficacia di un inibitore della chinas (palbociclib) anche in pazienti maschi con tumore al seno positivo al recettore ormonale (HR) e negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2).<sup>5</sup> Ciò costituisce un precedente, poiché in questo studio retrospettivo è stato dimostrato che, in 2888 partecipanti, ci sono stati dei miglioramenti significativi nella sopravvivenza globale nel gruppo con la terapia combinata rispetto a quello che ha ricevuto il solo inibitore dell'aromatasi.

Misure accurate e significative degli outcomes e delle preferenze del paziente sono fondamentali per numerose decisioni durante lo sviluppo di un prodotto, la ricerca clinica, la regolamentazione, la valutazione tecnologica e

l'erogazione dell'assistenza sanitaria. Sebbene negli ultimi due decenni siano stati compiuti progressi considerevoli in molte malattie e *setting* sanitari, esistono ancora grandi lacune nella disponibilità di *endpoints* clinici standardizzati che siano significativi per i pazienti e/o *outcomes* riportati dai pazienti (*patient reported outcomes* = PRO) che producono evidenze rilevanti per il processo decisionale. Esistono carenze nelle metodologie utilizzate per valutare i PRO (e gli *outcomes* riportati tramite *proxy*, come quelli riportati dal medico). Per esempio, le metodologie standard non sono ottimali per valutare le preferenze e gli *outcomes* riferiti dai pazienti per popolazioni speciali, come i pazienti pediatrici e le persone con disabilità croniche.

Sono dunque necessari ulteriori sforzi volti alla definizione di metodologie che consentano di tradurre gli *outcomes* in elementi utili per valutazioni più ampie e complesse, che sono necessarie per guidare appropriatamente le decisioni in ambito sanitario.

La recente pandemia da COVID-19 ha messo in luce importanti diseguaglianze nell'assistenza sanitaria evidenziando la necessità, non più procrastinabile, di cambiamenti di vasta portata, per garantire un accesso sostenibile da parte dei pazienti a un'assistenza sanitaria di elevata qualità. È dunque quanto mai urgente l'implementazione di modelli cosiddetti "cross-stakeholder", prevalentemente digitali e basati su RWD, alla luce del ruolo che la RWE riveste a livello sia clinico sia regolatorio.

Finora, le enormi potenzialità legate all'impiego della RWE e dei RWD nei sistemi sanitari di tutto il mondo sono state limitate dalle preoccupazioni sulla qualità dei dati e sulla trasparenza e riproducibilità dei processi di ricerca. In particolare, le preoccupazioni comunemente espresse sugli studi di RWD includono l'incertezza sulla loro validità interna, la registrazione imprecisa degli eventi sanitari, i dati mancanti e il report incompleto della condotta dello studio e dei risultati dell'analisi.

La RWE impiega dati del mondo reale, relativi allo stato di salute del paziente e all'erogazione di servizi sanitari che vengono raccolti di routine da diverse fonti durante la normale pratica clinica. I RWD sono utili sia nelle fasi pre-marketing dei farmaci, per quanto riguarda le informazioni su *burden of disease* e *unmet clinical needs*, sia nelle fasi post-marketing, in cui si possono generare evidenze scientifiche su *uptake* dei farmaci, appropriatezza

prescrittiva, comparative *effectiveness research*, sicurezza a breve e lungo termine dei farmaci, nonché implementazione e impatto di misure di minimizzazione del rischio in pratica clinica. In particolare, la commercializzazione di nuovi farmaci e terapie innovative, quali *advanced therapy medicinal products*, farmaci oncologici *mutation-driven* e *digital therapeutics*, richiedono sia dei processi innovativi di valutazione di prezzo e rimborso sia una rivalutazione post-marketing del profilo-beneficio del rischio di tali interventi terapeutici attraverso la generazione di RWE.

È importante esplorare nuove soluzioni e utilizzare nuove strategie di pagamento, unificando alcuni degli accordi di ingresso al mercato (*risk and cost sharing and payment by/at results*) gestiti in modo evoluto, correlando il rimborso farmaceutico a risultati e prezzi basati sul reale valore misurabile in termini di costi evitati certificati dalla RWE.

Una delle pietre miliari della valutazione economica sanitaria, QALY (*Quality Adjusted Life Years*), coglie i principali benefici del trattamento, vale a dire il miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita. Tuttavia, il QALY è stato ultimamente criticato per non aver colto adeguatamente alcuni aspetti che si aggiungono al vantaggio di una tecnologia sanitaria, come l'equità, l'avversione al rischio e altri fattori personali e sociali. Sono dunque necessarie nuove metodologie per misurare tali fattori e includerli nella valutazione. Di conseguenza, il rapporto costo-efficacia (e/o QALY) o qualsiasi altro metodo tradizionale basato sulla modellizzazione classica sta perdendo il suo significato dovendosi necessariamente trasformare in un *Managed Entry Agreements* (MEAs) basati su accordi di costo/valore predefiniti, ma dinamicamente modificabili nel tempo, in base ai risultati provenienti da database popolati individualmente con RWD "certificati". Indipendentemente dal modello di accordo utilizzato, tali database, attraverso la fenotipizzazione digitale e l'esteso impiego di *electronic Patient Reported Outcomes* (ePROs), dovranno raccogliere RWD per dimostrare la capacità del nuovo prodotto di produrre non solo l'efficacia prevista, ma anche un notevole risparmio in costi altrimenti inevitabili, associati ai migliori standard di cura esistenti.

In conclusione, riferendosi oggi ai sistemi sanitari sarebbe più appropriato utilizzare la definizione di "ecosistemi". Gli ecosistemi sanitari dovrebbero essere costruiti su tre livelli: infrastrutture, *intelligence* e coinvolgimento. Il livel-

Io dell'infrastruttura è basato su un'efficace acquisizione, cura, gestione, archiviazione e interoperabilità dei dati che consente di creare un set di dati comune su cui l'ecosistema sanitario, come qualunque altro ecosistema, possa operare.<sup>6</sup>

La liquidità dei dati, ovvero la capacità di accedere, acquisire e manipolare set di dati standardizzati, è necessaria affinché il livello dell'infrastruttura funga da base per tutte le informazioni e le decisioni prese nell'ecosistema. Questa liquidità dei dati consente all'ecosistema di creare valore e rimuove i silos, consentendo alle parti interessate di operare sugli stessi set di dati con un maggiore coordinamento. La liquidità dei dati consentirà probabilmente un'assistenza più coordinata e accelererà l'innovazione.

La corretta conversione dei dati dal livello dell'infrastruttura in informazioni dettagliate nel livello dell'*intelligence* richiede analisi avanzate. Le analisi avanzate, incluso l'apprendimento automatico, l'intelligenza artificiale e l'analisi dei *big data*, è fondamentale per ottenere informazioni utili per guidare le parti interessate attraverso gli ecosistemi.

Infine, il livello di coinvolgimento richiede piattaforme digitali condivise, esperienze di consumo convincenti e nuovi modelli di pagamento. In questo livello, l'infrastruttura e la liquidità dei dati sosterranno le terapie digitali avanzate e l'assistenza coordinata attraverso modelli assistenziali tradizionali e innovativi, che si basano su informazioni, riguardanti i pazienti, aggiornate e complete.

## Bibliografia di riferimento

1. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/article/ispor-science-strategy>
2. Reaping the benefits of patient-centered clinical research. Trial Mix: Food for Thought. <https://powerfulpatients.org/2018/03/02/reaping-the-benefits-of-patient-centered-clinical-research/>
3. Heath S. 3 principles for patient-centered research design, clinical trials. PharmaNewsIntelligence. <https://pharmanewsintel.com/news/3-principles-for-patient-centered-research-design-clinical-trials>
4. ICH E8. General considerations for clinical studies. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies>
5. Pfizer Offers Real-World Data on Ibrance in Metastatic Breast Cancer. <https://www.fdanews.com/articles/207751-pfizer-offers-real-world-data-on-ibrance-in-metastatic-breast-cancer>
6. The next wave of healthcare innovation: The evolution of ecosystem. <https://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/the-next-wave-of-healthcare-innovation-the-evolution-of-ecosystems>



## IL DATO PER LA RICERCA CLINICA, DALLA CARTA AL METAVERSO

**Sergio Scaccabarozzi**, Già Head of Clinical Operations - Roche S.p.A., Monza; Già Responsabile della gestione operativa della Ricerca – Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia

**Giuseppe Oteri**, IT Manager Fondazione FADOL, Milano

**Gualberto Gussoni**, Direttore Scientifico FADOL, Milano

Il mondo della ricerca in ambito biomedico ha subito una grande trasformazione negli ultimi anni, e tale trasformazione sta proseguendo con una accelerazione esponenziale. Le evoluzioni già in atto e quelle che potrebbero realizzarsi in un futuro prossimo rappresentano sfide di grande rilevanza da un punto di vista concettuale, operativo e regolatorio, che danno ragione dell'intenso dibattito in corso nella comunità scientifica su opportunità, criticità e prospettive per la ricerca biomedica.

Un elemento fondamentale da considerare nella ricerca è il "dato". L'encyclopedia Treccani ne riporta questa definizione: *"Ciò che è immediatamente presente alla conoscenza, prima di ogni forma di elaborazione"*.<sup>1</sup> A prescindere dal valore generato dalle aggregazioni/elaborazioni/analisi, il dato si può quindi considerare come un'unità elementare di informazione, che genera conoscenza per sé. In altri termini, il dato si può paragonare a un bene disponibile in natura, che viene prodotto/generato, raccolto, conservato, trasformato, elaborato e restituito in varie modalità che contribuiscono al progresso delle conoscenze.

Chi ha avuto l'opportunità di occuparsi di ricerca biomedica, e di ricerca clinica in particolare, negli ultimi decenni, ha potuto vivere la rapida evoluzione delle traiettorie di generazione e gestione del dato, che è andata di pari passo con l'accelerazione dello sviluppo scientifico e con i progressi in ambito tecnologico e informatico.

Fino agli anni Settanta, il dato osservato veniva generalmente raccolto in "tabelle cartacee", su grandi fogli o quaderni, dove una riga rappresentava un paziente, e le colonne i parametri oggetto di osservazione. Non esistendo ancora, in quel periodo, il principio della *Good Clinical Practice* (GCP) come lo intendiamo ora, non si conosceva il concetto di *source document*, e la qualità dei dati e

della loro raccolta era di fatto nelle mani di un operatore (studente, medico, specializzato, biologo) che aveva in capo il progetto e che conservava gelosamente il suo set di dati. Per l'analisi dei dati raccolti, i più fortunati si appoggiavano, con il supporto di esperti matematici o statistici, a centri di calcolo. Per esempio, per chi operava in Lombardia, in quegli anni ci si poteva appoggiare al CILEA (Consorzio Interuniversitario Lombardo per l'Elaborazione Automatica), fondato nel 1974 e che da luglio 2013 è stato incorporato nel Consorzio Interuniversitario CINECA.

Per essere processati, i dati dovevano essere presentati in un formato particolare, e necessitavano di una codifica che prevedeva per ogni record (generalmente corrispondente a un paziente) una lunga stringa di numeri che rappresentavano i dati codificati manualmente per essere "digeriti" da un sistema che per l'epoca offriva un'elevata potenza di calcolo. Nonostante i ripetuti controlli che venivano effettuati, un piccolo errore nella codifica di questa matrice comportava il rischio di risultati dell'analisi non corretti, con le ovvie implicazioni scientifiche.

Gli anni Novanta sono stati caratterizzati dalla rivoluzione epocale rappresentata dalla progressiva diffusione dei *personal computer*, ciò che ha portato a una necessità di alfabetizzazione informatica e ha in un certo senso forzato l'introduzione di un approccio più sistematico e rigoroso.

Parallelamente, sempre in quegli anni, veniva consolidata e trovava importanti declinazioni regolatorie la necessità di un maggiore rigore metodologico e di una standardizzazione dei processi collegati alla gestione della ricerca clinica, con l'obiettivo di realizzare un approccio etico alla ricerca che garantisse, da un lato, la tutela dei soggetti coinvolti e, dall'altro, l'affidabilità/riproducibilità dei dati e dei risultati delle ricerche.<sup>2</sup>

Questo percorso culturale e procedurale trovava i suoi presupposti nel Codice di Norimberga del 1947, nella Dichiarazione di Helsinki formulata in prima versione nel 1964, nelle *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* del 1982, e sfociava nella definizione, in diversi contesti geografici, delle norme di “GCP”. La progressiva globalizzazione della ricerca clinica ha peraltro reso necessario un ulteriore sforzo di standardizzazione procedurale, che superasse eterogeneità e incongruenze fra i vari Paesi nell'applicazione delle GCP. Da qui, nel 1996, la pubblicazione delle linee guida della “International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use” (ICH), linee guida successivamente aggiornate e attualmente in fase di ulteriore revisione.

Facendo specifico riferimento ai dati, il decimo dei 13 principi guida delle GCP recita *“Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica devono essere registrate, gestite e archiviate in modo da consentirne la segnalazione, l'interpretazione e la verifica accurata”*. Si tratta, come facilmente intuibile, di un passaggio fondamentale, che presuppone che debbano essere messe in atto adeguate procedure per garantire l'affidabilità del dato dalla sua produzione (*source document*) alla trascrizione, verifica, analisi e reporting.

Come ha reagito il mondo della ricerca clinica a questi requisiti? Lo ha fatto mettendo in atto degli accorgimenti per ottimizzare la gestione dei dati, rendendone efficiente e accurata la raccolta (minimizzando i rischi di errori o frodi) e controllandone la congruità attraverso sistemi di verifica interna ed esterna (monitoraggio): il tutto utilizzando la tecnologia in quel momento disponibile.

Si è così partiti dall'utilizzo di schede raccolta dati *Case Report Form* (CRF), in “carta chimica” a più fogli di vari colori, autocopianti, ognuno da fornire in fase di raccolta e archiviazione ai vari attori dello studio (sperimentatore, statistico, data manager, promotore ecc.). Ovviamente, anche la gestione di eventuali correzioni o delle *queries* doveva seguire lo stesso processo con moduli dedicati e procedure definite (la correzione a penna non doveva occultare il dato erroneo precedentemente inserito e risultare tracciabile attraverso data e firma di chi l'aveva apportata).

A questa fase è poi succeduta, negli anni Novanta, la raccolta mediante CRF nella quale per ogni pagina era pre-

sente un “codice a barre” che specificava lo studio, il centro e il paziente, e che poteva essere inviata via fax a un numero verde che provvedeva all'archiviazione e inoltro ai vari attori della ricerca (per esempio, il data manager). In altre situazioni o in aggiunta a quanto sopra riportato, nella gestione dei dati si utilizzavano tecnologie di riconoscimento ottico dei caratteri (OCR), che di fatto risultavano però a volte non particolarmente affidabili. Questa gestione richiedeva spesso una verifica della correttezza dell'inserimento dei dati nel database tramite controllo dei singoli record o ricorso a un doppio data entry con *cross-check* dei due database, segnalazione delle discrepanze e correzione manuale.

Come già sopra ricordato, un significativo passaggio nelle dinamiche di gestione dei dati delle ricerche cliniche è stato determinato dalla disponibilità e progressiva diffusione dei *personal computer*. Mentre, almeno in una prima fase, nella ricerca clinica accademica questa opportunità è stata essenzialmente valorizzata per la creazione di database centro- o istituzione-specifici per data management, analisi statistiche e archiviazione, la ricerca sponsorizzata da aziende farmaceutiche (e quasi sempre con valenza regolatrice) si è rapidamente orientata verso l'adozione della “CRF elettronica”. La mancanza nelle strutture di ricerca di connessioni veloci aveva inizialmente comportato la necessità di fornire per ogni studio un laptop dedicato. La conseguenza era che in centri con molti studi attivi e collaborazioni con molte aziende, ci si trovava con numerosi laptop, spesso con CRF elettroniche con struttura e modalità operative diverse, e con la necessità di connessione periodica a database centrali, tramite linea telefonica analogica, per la sincronizzazione e quindi il trasferimento dati al *repository* centrale. Meritano una menzione in questa fase le problematiche contrattuali, legali, tecniche legate alla fornitura dei laptop: comodato d'uso, uso esclusivo per le finalità dello studio bloccando altri utilizzi affinché il laptop non venisse percepito come un benefit fornito all'ospedale, coinvolgimento dell'ingegneria clinica per le verifiche di compatibilità/sicurezza. A volte ci si trovava nella necessità di dover installare, a cura dello sponsor industriale, delle linee telefoniche dedicate o di dover quantificare i costi di connessione per il rimborso degli stessi nel caso di utilizzo di connessioni ospedaliere.

Fortunatamente questa fase ha avuto una durata limitata. L'affermazione di Internet e la disponibilità negli ospedali di

connessioni web sufficientemente performanti hanno portato alla progressiva diffusione della “CRF web-based”. L’applicazione estensiva di questa modalità è stata promossa da una serie di opportunità a essa correlate, fra le quali:

- maggior controllo della congruità della registrazione dei dati in CRF, attraverso filtri di compilazione che segnalano in tempo reale l’eventuale inserimento di dati incongrui;
- possibilità di eseguire, da parte di data manager/project manager, una verifica centralizzata e in tempo reale dell’accuratezza e completezza dei dati raccolti, così da permettere l’emissione di *queries* o interventi correttivi tempestivi, adottare modelli di monitoraggio *risk-based* e tendenzialmente ridurre la necessità di monitoraggio *on-site* (con relativo risparmio economico);
- favorire una standardizzazione nella raccolta di alcune informazioni (in particolare quelle testuali, per esempio patologie anamnestiche o concomitanti, farmaci assunti ecc.) attraverso la disponibilità in CRF di specifici dizionari;
- agevolare e sistematizzare alcune fasi della raccolta dati (per esempio, attraverso menu a tendina);
- facilità di implementazione di modifiche/integrazioni alla CRF eventualmente necessarie.

La “progressiva digitalizzazione” che caratterizza il mondo attuale non poteva non avere un impatto anche sulla sanità in generale, e sulla ricerca clinica in particolare. Una delle sfide attuali è quella di ottimizzare la generazione e la gestione dei dati in formato digitale, e di permettere il trasferimento a database studio-specifici senza la necessità di trascrizioni e verifiche. Questo sarebbe tecnicamente possibile per i dati di laboratorio o alcuni dati strumentali, mentre è più complesso per dati non strutturati, quali, per esempio, i referti. C’è da augurarsi che la necessità di diffusa digitalizzazione in sanità, sostenuta dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), possa far superare le attuali inadeguatezze infrastrutturali e disomogeneità presenti nelle nostre strutture sanitarie, sia in termini di copertura della digitalizzazione sia nel formato dei dati, delle cartelle cliniche elettroniche, dei fascicoli sanitari, con fragilità e frammentazioni che rendono attualmente difficile, se non impossibile, l’aggregazione e l’interoperabilità.

A rendere più praticabile lo scenario di un trasferimento in modalità continua e automatica dei dati originali ai database per analisi e archiviazione, può significativamente con-

tribuire il sempre più diffuso utilizzo di dispositivi elettronici indossabili (*wearables*, basti pensare allo *smartwatch*) sia per motivi clinici e di ricerca o perché parte di strumenti di uso comune come “*smartphone*” o strumenti per monitorare l’attività fisica con finalità di fitness/wellness.

La possibilità di generare dati sanitari in modo automatico tramite dispositivi indossabili, la disponibilità di applicazioni che consentono al paziente di raccogliere autonomamente alcuni dati (per esempio, parametri vitali, sintomatologia, assunzione del farmaco ecc.) e di indirizzarli direttamente alla *dashboard* del ricercatore, la presenza di piattaforme di telemedicina che permettono visite e colloqui a distanza fra personale sanitario e paziente, sono elementi che potrebbero contribuire alla diffusione degli “Studi Clinici Decentralizzati” (DCT). Si tratta di una relativamente nuova modalità di conduzione degli studi, con una prospettiva di crescita esponenziale nei prossimi anni, che prevede il trasferimento di almeno parte delle procedure dal centro di ricerca ospedaliero al domicilio del paziente, riducendo per quest’ultimo disagi e costi e favorendone quindi arruolamento, permanenza e partecipazione attiva negli studi. Rispetto al tema della gestione del dato, per il quale vanno sempre garantite l’integrità e la qualità, nel caso dei DCT si aggiungono ulteriori aree di complessità e di rischio che necessitano di attenzione, almeno fino a che l’esperienza non consentirà di arrivare al punto di poter standardizzare i processi (accettando nel frattempo anche un approccio *learning by doing*), e le linee guida e le normative non daranno un indirizzo univoco rispetto alla conduzione di questo tipo di studi.

La digitalizzazione dei dati sanitari e la loro condivisione hanno la potenzialità di rivoluzionare il modo di fare ricerca clinica. L’analisi con approccio *big data* e l’applicazione di tecniche di “intelligenza artificiale” (*machine learning*, *deep learning*) hanno la possibilità di generare conoscenza sostituendo almeno in parte gli studi osservazionali come ora li conosciamo, e di ridurre alcune delle fasi onerose e a basso valore aggiunto della “gestione” del dato, quali la trascrizione e la verifica. Occorre, tuttavia, prestare attenzione ad alcuni aspetti, quali la qualità dei dati e la protezione dei dati personali/privacy. Quest’ultimo tema è particolarmente sentito in Italia, dove un’interpretazione tendenzialmente restrittiva mette in difficoltà la possibilità di condivisione dei dati tra Istituzioni, perdendo l’opportunità che tale condivisione comporta e minando la pos-

sibilità di analisi su larga scala e condizionando lo stesso progresso della conoscenza.

Per ovviare a tale problematica, si stanno affacciando modelli di “condivisione senza condividere”, tecnicamente definiti come “approccio federato alla condivisione e analisi dei dati”. Con questo approccio, database indipendenti e dispersi da un punto di vista geografico, possono essere in qualche modo parte di un network tale da poter essere considerati nel loro insieme come un singolo database virtuale. In tale contesto, delle *queries* possono essere generate da un *federated query service* che le indirizza a tutti i database federati, senza che il gestore del singolo database ceda il controllo dei propri dati e senza che i dati stessi escano dalla propria struttura, tutelando gli aspetti di sicurezza e privacy.<sup>3</sup>

Un approccio ancor più sofisticato è quello di avere in fase di analisi una anonimizzazione completa tramite criptazione dei dati di ogni singola struttura, rendendo possibile la condivisione e l’analisi sul set di dati completo.<sup>4</sup> L’adozione di tali approcci potrebbe finalmente rendere possibile l’implementazione della *Real-World Evidence* (RWE) su ampi e distribuiti set di dati clinici, e non limitatamente, come è ora, a dati di singole Istituzioni o a raccolte dati dedicate, come negli studi osservazionali classici.

Gli scenari sopra descritti configurano, dunque, una dimensione della sanità e della ricerca già complessa e ricca di prospettive da approfondire ed eventualmente implementare, ma una nuova significativa sfida/opportunità sembra affacciarsi all’orizzonte: il “metaverso”.<sup>5</sup>

Metaverso non è un termine nuovo, essendo stato coniato nel 1992 dallo scrittore Neal Stephenson per descrivere l’ambiente virtuale nel quale, grazie alle tecnologie immersive, vive l’avatar digitale del protagonista del romanzo “Snow Crash”, e dove ogni persona può realizzarne in 3D ciò che desidera. In questi trent’anni il concetto di metaverso ha influenzato la letteratura e la cinematografia fantascientifica (basti pensare al celeberrimo film “Matrix”), ma ha definitivamente conquistato le luci della ribalta quando a fine ottobre 2021 Mark Zuckerberg, fondatore di Facebook, ha annunciato che sarebbe stata denominata “Meta” la holding che aggregava la piattaforma da lui creata, Instagram e WhatsApp. Da quel momento tutte le big del tech, tra cui Microsoft, hanno annunciato progetti sul metaverso.

Il segreto del successo del metaverso risiede probabilmente nella sua componente di mistero, capace di sprigionare altissime aspettative per quanto riguarda le sue potenzialità. Il metaverso è un fenomeno tanto affascinante quanto controverso, come spesso accade quando si carica di elevate attese qualcosa che non è però pronto a livello tecnologico ed esperienziale. Tuttavia, le potenzialità del metaverso sembrano enormi e molti lo indicano addirittura quale possibile successore di Internet.

Ma che cos’è il metaverso e perché si trova sotto i riflettori globali? In un servizio del giugno 2021, Fast Company ha raccolto ben 28 differenti visioni di metaverso rilasciate da altrettanti importanti protagonisti del mondo tecnologico.<sup>6</sup> La difficoltà che si incontra nel dare una definizione univoca al concetto di metaverso risiede probabilmente nel fatto che la sua stessa natura non lo permette o almeno non con la medesima semplicità con cui si possono definire altre tecnologie, siano esse fisiche o virtuali.

Sforzandoci comunque di definirne una identità, possiamo innanzitutto dire che il termine metaverso viene associato con estrema frequenza a una grande varietà di situazioni in cui siano presenti alcune delle seguenti caratteristiche:<sup>7</sup>

- mondi virtuali in 3D e avatar personalizzabili;
- esperienze immersive, create utilizzando tecnologie di realtà virtuale e realtà aumentata;
- varietà di interazioni sociali *person-to-person* e di *community*;
- logiche a disposizione degli utenti che possono creare i contenuti originali che popolano i mondi virtuali, come gli accessori per personalizzare gli avatar, le costruzioni, l’interior design, nonché l’organizzazione di eventi;
- aziende che producono contenuti ed eventi brandizzati per promuovere i loro prodotti presso le *community* dei mondi virtuali;
- sistemi di monetizzazione per i contenuti creati.

Sulla base di tali caratteristiche emerge un primo elemento dell’identikit: non esiste, a oggi, un singolo tipo di metaverso universale, ma piuttosto una varietà di metaversi, ognuno realizzato e specializzato per raggiungere lo scopo per il quale è stato pensato. I report che ci informano che tra pochi anni il business del metaverso sarà di x o di y miliardi di dollari, si riferiscono evidentemente alla via attualmente

intrapresa, costituita da tanti singoli metaversi brandizzati, quei mondi virtuali 3D autonomi dove le aziende troveranno terreno fertile per estendere i loro business grazie alle nuove esperienze digitali.

Pensando alle caratteristiche sopra elencate però, potremmo giustamente affermare che esse appartengono già da decenni a un altro “luogo” tecnologico: Internet. Il parallelismo fra le due dimensioni appare pertinente, sia perché la materia del metaverso, al pari di Internet, è composta dai dati e dalle informazioni sia perché il suo scopo, almeno quello che conosciamo a oggi, è quello di rappresentare una evoluzione di Internet per ciò che già le persone fanno mediante quest’ultimo, ma in un insieme di esperienze immersive migliorate (secondo elemento dell’identikit).

Quello delle tecnologie necessarie per garantire l’esperienza nel metaverso, come la realtà virtuale e la realtà aumentata<sup>8</sup>, risulta essere il terzo elemento dell’identikit: senza un hardware adeguato e dedicato, oltre che attualmente ancora immaturo e indisponibile per l’utilizzo di massa, non è al momento possibile apprezzare il valore aggiunto rispetto a tecnologie consolidate come Internet.

Sicuramente il metaverso segnerà un profondo cambiamento nella gestione dei dati, per come verranno condivisi e utilizzati. Ma gli scenari possibili sono quasi infiniti e le evoluzioni tecnologiche troppo suscettibili a cambiamenti per poter fare previsioni certe in tale prospettiva. Se le tecnologie esperienziali e i modelli di applicazione richiedono ancora qualche salto evolutivo, è invece già realtà la tecnologia che potrebbe garantire la vera svolta nelle dinamiche di utilizzo all’interno dei metaversi, attuali e futuri, e che si candida a essere probabilmente la chiave di svolta per fare il salto evolutivo di Internet stessa: la “blockchain”.

La blockchain nasce come registro contabile condiviso e immutabile, al quale possono accedere solo membri autorizzati, che facilita il processo di registrazione delle transazioni e la tracciabilità dei beni (tangibili o intangibili) in una rete commerciale, riducendo rischi e costi per tutti gli interessati, e generando nuove opportunità in termini di efficienza.<sup>9</sup>

Sinteticamente, i possibili vantaggi dell’utilizzo di una rete blockchain possono essere così declinati:

- **maggior fiducia** → i dati ricevuti sono accurati e tempestivi, e i record confidenziali sono condivisi solo con i membri autorizzati della rete;

- **maggior sicurezza** → il consenso sull’accuratezza dei dati è richiesto per tutti i membri della rete, e tutte le transazioni convalidate sono immutabili perché vengono registrate in modo permanente;

- **maggior efficienza** → grazie alla presenza di un registro distribuito condiviso tra i membri della rete, che rende inutili le riconciliazioni di record, e grazie a un set di regole, il cosiddetto “smart contract”, che può essere memorizzato sulla blockchain ed eseguito automaticamente.

Una rete blockchain può essere costruita e applicata a tutti i modelli operativi, sia business sia organizzativi, con diversi possibili livelli di organizzazione, estensione e tutela, nelle forme di reti blockchain *pubbliche, private, con autorizzazioni o consortili*.

Da queste pur sintetiche note traspare come la tecnologia blockchain risulti essere un elemento di svolta in tutti quei settori, come quello sanitario, in cui la gestione del dato si presenta come una sfida continua in termini di sicurezza, validità e certificazione. E tornando al metaverso, la sua integrazione con la blockchain potrebbe realizzare un binomio tecnologico capace di creare un sistema pienamente decentralizzato e portatore dei vantaggi visti precedentemente. Ma prima di affermare se ciò possa rappresentare o meno il futuro della gestione del dato in settori come quello sanitario in generale o della ricerca in particolare, o una valida risorsa da affiancare alle tecnologie già consolidate, dobbiamo soffermarci a riflettere su un aspetto meno tecnico ma ugualmente se non più importante per le evoluzioni del mondo digitale: la *governance*.<sup>10</sup>

Sappiamo bene quanto, almeno nel nostro Paese, uno dei più grandi problemi nella gestione e condivisione dei dati in sanità a fini assistenziali e di ricerca sia, oltre alla sicurezza, quello della frammentazione, della difficoltà di “collegamento” fra strutture sanitarie e conseguente complessità nella centralizzazione. Se il metaverso volesse quindi candidarsi per rappresentare il salto evolutivo nella gestione dei dati, e nello specifico di quelli sanitari, dovrebbe, innanzitutto, avere le caratteristiche per essere “l’unico” metaverso in grado di porre rimedio alla frammentazione degli attuali sistemi. Occorrerebbe in prima istanza definire un consorzio comune, come è avvenuto nel 1994 con il W3C per gestire la regolamentazione dei servizi della rete Internet. Un “ente super partes”, capace di definire standard, protocolli di comunicazione e tutti gli

aspetti utili a garantire la corretta interoperabilità dei servizi, consentendo a chiunque di accedere alla nuova dimensione con la garanzia e i benefici proposti. Allo stato attuale, a fronte del principio secondo il quale “il metaverso sarà di tutti”, ognuno fa la corsa per sviluppare il proprio, le big tech dall’alto della loro posizione dominante sono fortemente impegnate a creare nuove piattaforme di business e vantaggi competitivi, mentre i quadri normativi risultano ancora una volta in ritardo rispetto alla velocità della tecnologia. Sarà dunque necessario trovare prima possibile una condizione di equilibrio affinché il metaverso diventi per tutti una concreta occasione di sviluppo, soprattutto in quei settori dov’è in gioco non un avatar ma la vita “reale” delle persone.

Nella “piccola” realtà del nostro Paese, il periodo che stiamo attraversando sarà fondamentale per la capacità di cogliere, e governare, le opportunità offerte da un lato dalla tecnologia e dall’altro dalla possibilità di investimenti per la digitalizzazione anche in ambito sanitario, come previsto dal PNRR. Bisogna fare bene, e possibilmente in fretta, per non accumulare disfunzioni e ritardi, rischiando ancora una volta di derubricare a “futuro” ciò che in altri contesti geografici e culturali è già “presente” o lo sta per diventare.

Il metaverso potrà davvero diventare un “universo parallelo” dove possono esistere avatar di individui e ospedali che rendono possibile svolgere attività di ricerca, raccogliere e gestire dati e dove è possibile una valorizzazione per la generazione, la condivisione, l’analisi e l’utilizzo commerciale dei dati tramite NFT (*Non-Fungible Token*)? E che, come prima accennato, potrà integrare la dimensione Internet che ha radicalmente trasformato il modo di fare ricerca clinica negli ultimi decenni, e con quali modalità?

Sarà questo lo scenario dominante con il quale anche la ricerca clinica dovrà confrontarsi, oppure, come successo in altri settori della vita (basti pensare al ritorno all’agricoltura biologica rispetto a quella intensiva e degli OGM), verrà un tempo nel quale si apprezzerà una ricerca fatta in un “universo normale”? Forse, ragionevolmente, queste diverse dimensioni impareranno a convivere.

Nel frattempo, quello che certamente possiamo, anzi forse dobbiamo fare, è approfondire la conoscenza di ciò che si muove intorno a noi, analizzarne criticamente pregi e limiti, senza timori pregiudiziali. A circa ottant’anni dalla formu-

lazione da parte di Isaac Asimov delle leggi della robotica, qui sotto riportate, è ipotizzabile che si arrivi alla formulazione delle “leggi del metaverso”, che regolamentino l’uso etico e virtuoso di questa entità che dobbiamo ancora in gran parte comprendere?

Il rispettare le leggi però, è un altro discorso...

## LE TRE LEGGI DELLA ROBOTICA

1. Un robot non può recar danno a un essere umano né può permettere che, a causa del suo mancato intervento, un essere umano riceva danno.
2. Un robot deve obbedire agli ordini impartiti dagli esseri umani, purché tali ordini non vadano in contrasto alla Prima Legge.
3. Un robot deve proteggere la propria esistenza, purché la salvaguardia di essa non contrasti con la Prima o con la Seconda Legge.

## Bibliografia di riferimento

1. <https://www.treccani.it/vocabolario/dato/>
2. Vijayananthan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J* 2008;4(1):e5.
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285998/>
4. Froelicher D, Troncoso-Pastoriza JR, Raisaro JL, et al. Truly privacy-preserving federated analytics for precision medicine with multiparty homomorphic encryption. *Nat Commun* 2021;12(1):5910.
5. Thomason J. MetaHealth - How will the metaverse change health care? *Journal of Metaverse* 2021;1(1):13-6.
6. [https://www.fastcompany.com/90678442/what-is-the-metaverse?es\\_id=161906bdc4](https://www.fastcompany.com/90678442/what-is-the-metaverse?es_id=161906bdc4)
7. <https://www.theverge.com/22701104/metaverse-explained-fortnite-roblox-facebook-horizon>
8. <https://www.pmf-research.eu/realta-aumentata-e-realita-virtuale-differenze-e-prospettive/>
9. <https://www.ibm.com/it-it/topics/what-is-blockchain>
10. Reddy S, Allan S, Coghlan S, Cooper P. A governance model for the application of AI in health care. *J Am Med Inform Assoc* 2020;27(3):491-7.



# REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA E RWE: IL BINOMIO DI UNA SCELTA CHE HA GUARDATO AL FUTURO

**Pierluigi Russo**, Direttore Ufficio Registri di monitoraggio e dell'Ufficio Valutazioni Economiche AIFA\*

La storia dei Registri di monitoraggio AIFA viene da lontano e ha avuto una rilevante evoluzione nel tempo che li ha portati a diventare una delle esperienze di governo dell'assistenza farmaceutica tra le più avanzate in ambito europeo.

L'idea di introdurre dei meccanismi di monitoraggio dei trattamenti farmacologici a livello nazionale, dopo l'autorizzazione di un medicinale, risale all'istituzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2004. Infatti, è allora che vengono inizialmente sviluppati dei protocolli di studio osservazionale su farmaci ammessi al rimborso per il trattamento della malattia di Alzheimer (progetto CRONOS), della psoriasi a placche (progetto Psocare) e dell'artrite reumatoide (progetto Antares). L'obiettivo generale di questi progetti può essere sintetizzato sulla base di "conoscenze ancora parziali sugli effetti terapeutici e tossici [dopo gli studi registrativi, N.d.R.] si è ritenuto opportuno provvedere a una raccolta di dati clinici omogenei e rigorosi con l'obiettivo principale di valutare l'impiego di questi farmaci sulla popolazione (*outcome post-trial*) in termini di efficacia e tollerabilità".

A ben vedere, come hanno ricordato recentemente John Concato e Jacqueline Corrigan-Curay della *Food and Drug Administration* (FDA), quello dei *Real-World Data* (RWD) non è affatto un concetto nuovo, ciò che è nuova è solo la modalità con la quale vengono acquisite queste informazioni che, grazie all'evoluzione tecnologica e alla digitalizzazione delle nostre società, oggi è molto più capillare e consistente.<sup>1</sup> In effetti, i progetti iniziali di AIFA, pur con l'intento di generare delle *Real-World Evidence* (RWE) post-autorizzazione, non erano ancora dei registri di monitoraggio propriamente detti, ma dei protocolli di studi os-

servazionali sviluppati secondo i canoni classici della ricerca clinica (protocollo, scheda cartacea di acquisizione dei dati ecc.), con l'obiettivo preminente di armonizzare le procedure di presa in carico e di trattamento dei pazienti tra i diversi Centri coinvolti nella cura delle malattie. D'altronde, è opportuno anche considerare che quelli erano gli anni nei quali iniziavano ad arrivare le prime terapie biologiche, che stavano iniziando a determinare un primo gradino, con un rilevante incremento dei costi di trattamento farmacologico rispetto a quelli con cui eravamo abituati a confrontarci fino a quel momento.

I primi Registri di monitoraggio AIFA nascono, dunque, nella seconda metà del 2005 con il registro di bevacizumab nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico, che rappresenta l'emblema dell'inizio del percorso dei Registri di monitoraggio AIFA non solo per la rilevanza dell'indicazione terapeutica, ma anche perché è stato il primo esempio di registro associato a un meccanismo economico di rimborsabilità condizionata basata sul monitoraggio degli esiti clinici. Questi accordi di accesso alla rimborsabilità in Italia rappresentano le prime applicazioni in Europa di quelli che diversi anni dopo sono stati poi denominati *Managed Entry Agreements* (MEA).

Il contesto prescrittivo dei primi anni Duemila era quello di un uso dei medicinali sovente fuori indicazione (*off-label*) o comunque, anche quando era *on-label*, non sempre era effettuato nei pazienti per i quali le evidenze scientifiche erano più solide, soprattutto nell'area oncologica. Pertanto, l'esigenza regolatoria era essenzialmente quella di vincolare il medico alla dichiarazione del percorso diagnostico-terapeutico del paziente a cui intendevano prescrivere il nuo-

\* La visione e i punti di vista espressi nel presente manoscritto sono personali dell'Autore e non possono essere intesi o citati come svolti per conto, o che riflettono, la posizione dell'Agenzia Italiana del Farmaco o di uno dei suoi comitati o gruppi di lavoro.

vo medicinale oncologico e, quindi, ridurre i potenziali usi di medicinali ad alto costo in indicazioni *off-label*, a favore delle indicazioni *on-label*, basate su dati solidi. Tuttavia, a distanza di qualche anno iniziarono a emergere anche le criticità della prima piattaforma dei Registri di monitoraggio AIFA: il monitoraggio non era in grado di esercitare un adeguato controllo di tipo amministrativo sull'attività prescrittiva e di gestione del trattamento.

In parallelo, a una problematica di architettura della piattaforma dei registri di monitoraggio, si andava sviluppando anche una rilevante evoluzione dei percorsi autorizzativi a livello europeo. Infatti, la ricerca e sviluppo stava iniziando a portare sul mercato medicinali di natura sempre meno chimica e sempre più biologica/biotecnologica. Ciò ha avuto un impatto regolatorio importante, sia rispetto al disegno della sperimentazione clinica a supporto della valutazione del profilo rischio-beneficio da parte delle agenzie regolatorie (per esempio studi a braccio singolo) sia rispetto ai percorsi di autorizzazione poi seguiti dalle agenzie regolatorie di questi medicinali (per esempio autorizzazione condizionata o il PRIME dell'*European Medicines Agency [EMA]* relativo alle medicine prioritarie in condizioni con *unmet medical need*). In definitiva, i medicinali iniziano ad arrivare sempre più precocemente all'autorizzazione, spesso per il trattamento di malattie rare e con evidenze preliminari oppure ottenute su esiti molto precoci di malattia o ancora su un sottogruppo molto selezionato di pazienti.

Ciò ha rappresentato e rappresenta una sfida importante per i singoli contesti nazionali in ambito europeo ed extraeuropeo che devono successivamente gestire l'accesso per il paziente nei singoli contesti assistenziali sanitari (per esempio, nel caso specifico dell'Italia, definizione della rimborsabilità e fissazione del prezzo a carico del Servizio Sanitario Nazionale [SSN]).

## L'evoluzione della piattaforma dei registri

Sulla base degli elementi finora descritti si è resa necessaria una reingegnerizzazione della piattaforma dei registri di monitoraggio, che è stata introdotta dal 31 dicembre del 2013. Tale piattaforma, attualmente ancora in esercizio, è stata concepita per comporre e garantire una catena di responsabilità amministrative e professionali, in relazione alla presa in carico

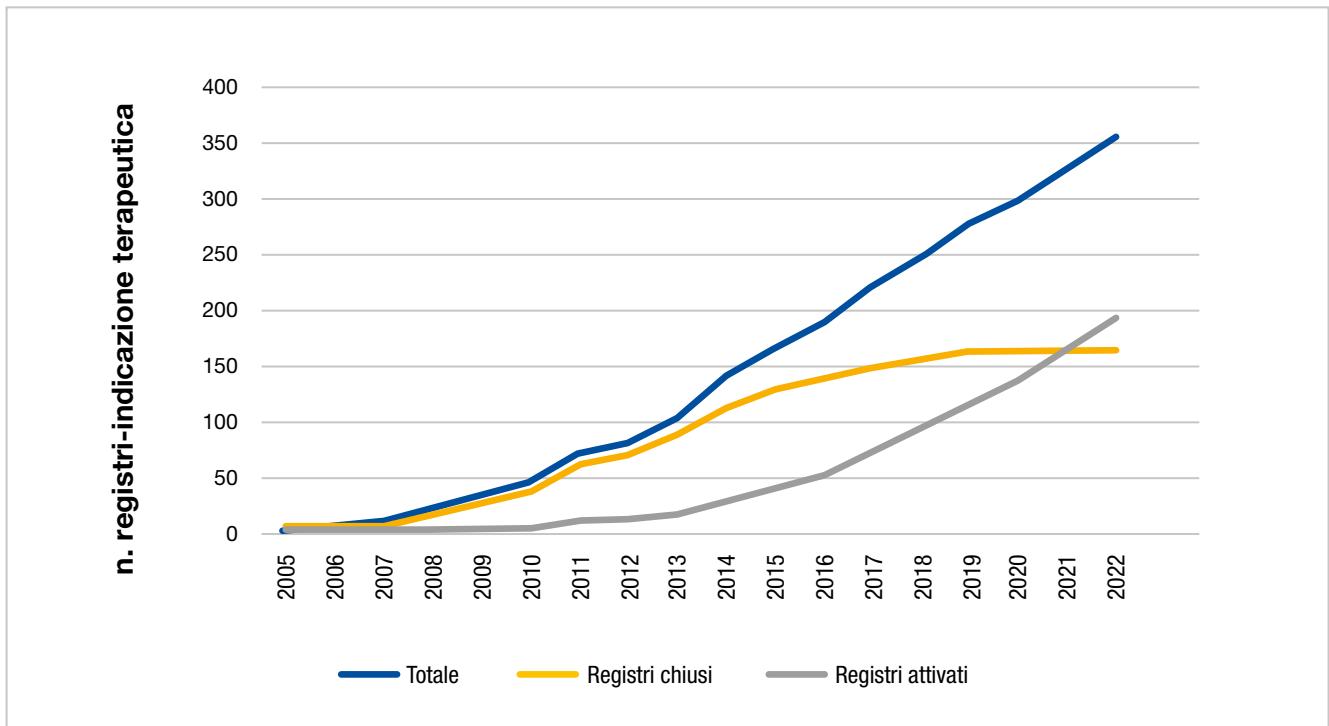
di un trattamento ad alto costo. Tali responsabilità partono dall'AIFA e arrivano al singolo medico autorizzato ad accedere alla piattaforma, passando per il livello decisionale regionale, poi ai direttori sanitari delle singole strutture in cui il medico stesso opera e il farmacista, che dispensa il medicinale.

Il miglioramento della piattaforma dei registri ha determinato un ricorso crescente negli anni successivi a questo strumento di governo dell'accesso a farmaci innovativi, prioritari nella tutela della salute o ad alto costo (Figura 1). Di fatto, tutti i registri di monitoraggio attivati nella prima versione della piattaforma sono stati ormai chiusi, anche quando transitati attraverso quella attuale.

La nuova piattaforma consente alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA di circoscrivere l'accesso alla rimborsabilità non solo sulla base dell'indicazione terapeutica autorizzata, ma anche in specifiche categorie di pazienti che hanno mostrato un maggior beneficio al trattamento o di specifiche limitazioni regolatorie dell'EMA presenti nella scheda tecnica del medicinale. Un ulteriore elemento rilevante è rappresentato dall'opportunità per le Regioni di gestire l'abilitazione delle proprie singole strutture sanitarie alla prescrizione del medicinale soggetta a monitoraggio tramite registro AIFA e, di conseguenza, di coordinare i propri medici abilitati alla prescrizione.

Pur tralasciando, per il momento, le virtuose implicazioni di questo sistema sul versante del governo della spesa farmaceutica, è da sottolineare che a partire dal 2015 è stato avviato un percorso, che è ormai strutturalmente consolidato sul piano organizzativo, che permette la restituzione di dati alla CTS e al Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) di AIFA per istruire i propri percorsi decisionali (esiti del trattamento, incidenza/prevalenza di trattamento, durata del trattamento, mantenimento o meno del monitoraggio, valutazione dell'impatto economico di un MEA ecc.).

In aggiunta, i Registri di monitoraggio AIFA concorrono in modo importante alla trasparenza dell'operato delle pubbliche amministrazioni, a fronte della restituzione di servizi alle aziende farmaceutiche che prevedono l'esposizione – tramite reportistiche specifiche – dei dati ai titolari dei medicinali soggetti a monitoraggio AIFA; reportistiche definite nell'ambito di apposito protocollo d'intesa tra AIFA e le associazioni di categoria delle aziende farmaceutiche, in ossequio alla normativa sulla privacy e tutela dei dati personali. Le Regioni hanno a disposizione molteplici strumenti e reportistiche di



**FIGURA 1.** Frequenza annuale nel periodo 2005-2022 del numero di registri attivi e dei registri chiusi. Il numero indica il binomio dato dal medicinale a monitoraggio e dall'indicazione/i soggetto a monitoraggio (fonte dati: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>).

consultazione dei dati dei registri di monitoraggio, da quelle relative all'efficienza nella compilazione dei registri da parte delle proprie strutture sanitarie, a quelle relative ai farmaci dichiarati innovativi dalla CTS (che sono soggetti a una disciplina specifica in termini di finanziamento).

Inoltre, i Registri di monitoraggio AIFA rappresentano un efficace strumento di informazione istituzionale diretta al cittadino, come nel caso emblematico della distribuzione alle Regioni degli anticorpi monoclonali (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, tixagevimab/cilgavimab) e degli antivirali per il COVID-19 (remdesivir, molnupiravir e nirmatrelvir/ritonavir) acquistati dalla struttura commissariale del Governo nell'ambito della gestione dell'emergenza pandemica, con la pubblicazione periodica di report con i dati di monitoraggio dell'impiego in ogni Regione (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/uso-degli-anticorpi-monoclonali> e <https://www.aifa.gov.it/web/guest/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19>).

Da ultimo, ma non per importanza, i Registri di monitoraggio AIFA garantiscono l'accesso omogeneo e alle medesime condizioni ai farmaci rimborsati dal SSN in tutte le Regioni italiane, senza alcuna distinzione di natura regolatoria, a eccezione delle differenze derivanti dalle eventuali scelte prescrittive dei medici e di natura organizzativa delle Regioni.

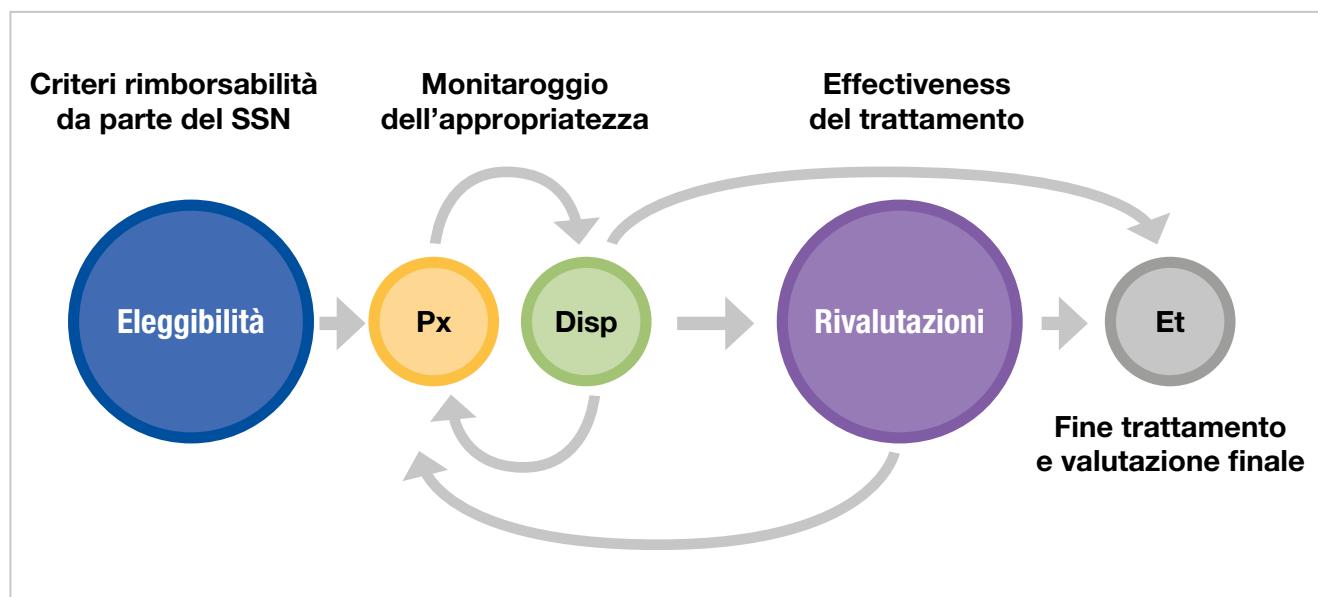
Senza dubbio, i registri di monitoraggio rappresentano un carico di lavoro per gli operatori sanitari e amministrativi, ma tenuto conto che la piattaforma dei Registri di monitoraggio AIFA è stata riconosciuta come l'esperienza più avanzata in Europa, ed è al momento lo strumento più efficace nella gestione dell'appropriatezza prescrittiva e nel governo dell'assistenza farmaceutica, nonché uno strumento in grado di armonizzare l'impiego di un medicinale su tutto il territorio nazionale, l'alternativa – per altro non possibile sul piano giuridico – sarebbe solo l'inefficienza gestionale ed economica.

## Modello organizzativo dei Registri di monitoraggio AIFA

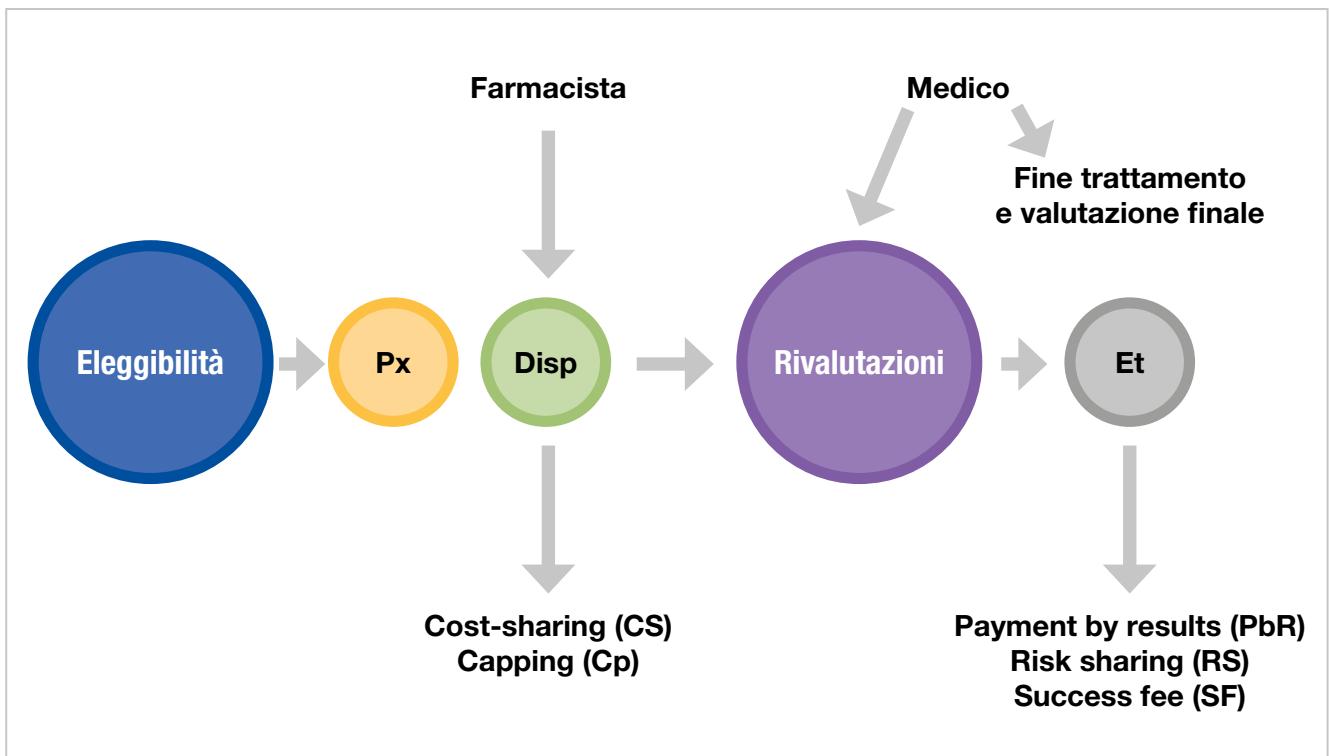
I Registri di monitoraggio AIFA vengono avviati dalle prime fasi del percorso di definizione della rimborsabilità e del prezzo dei farmaci in Italia. In funzione delle caratteristiche del medicinale e, in particolare, della sua innovatività terapeutica vengono individuati gli elementi informativi rilevanti da sottoporre a monitoraggio, dalla prescrizione del medicinale, alla sua dispensazione, fino alla conclusione del trattamento (Figura 2A). L'ufficio Registri di monitoraggio è la struttura di AIFA responsabile di questa attività e nello sviluppo del singolo registro si tiene conto di una serie di fattori. In primo luogo, la tipologia di monitoraggio: il “registro” propriamente detto, che si riferisce al monitoraggio dell'intero percorso di cura con uno specifico medicinale, in una specifica indicazione terapeutica; il “piano terapeutico” web-based, uno strumento di monitoraggio generalmente focalizzato sull'atto prescrittivo del medico e sul rispetto delle condizioni d'uso del medicinale; infine, recentemente sono stati introdotti i “Registri multifarmaco semplificati”, ovvero uno strumento di continuità nel monitoraggio d'uso dei medicinali, molto più semplice e rapi-

do nella compilazione rispetto a un registro standard, che coinvolge più medicinali afferenti alla medesima area terapeutica (per esempio, registro dei farmaci anti-VEGF per il trattamento intravitreale della degenerazione maculare).

Tenuto conto del posizionamento in terapia di prodotti nella medesima area terapeutica o della sua evoluzione nel tempo, si individua la tipologia di monitoraggio e, quindi, la struttura di base del monitoraggio in piattaforma AIFA. I singoli elementi informativi da richiedere nell'ambito del registro di monitoraggio sono generalmente individuati sulla base di precedenti registri nella medesima indicazione terapeutica e, quindi, adattati sulla base di eventuali criteri di inclusione/esclusione presenti nella sperimentazione clinica registrativa del medicinale in questione. In altre circostanze, in cui non è disponibile una precedente esperienza, si ricorre a esperti clinici (ciò accade soprattutto nel caso di registri di monitoraggio di medicinali per il trattamento di malattie rare o ultra-rare). Un passaggio delicato nello sviluppo di un registro di monitoraggio è quello dell'individuazione dei criteri di eleggibilità al trattamento. In realtà, il termine “criteri di eleggibilità”, che deriva nella struttura di base della piattaforma dei Registri di monitoraggio AIFA dalla denominazione della relativa scheda di



**FIGURA 2A.** Fasi del monitoraggio tramite registro AIFA di una terapia farmacologica: dalla prescrizione del medico (Px), alla dispensazione del medicinale da parte del farmacista (Disp), fino alla conclusione del trattamento (End-of-treatment - Et).



**FIGURA 2B.** Fasi del monitoraggio tramite registro AIFA in corrispondenza delle quali le scelte degli operatori sanitari (medico e farmacista) producono degli effetti economici derivanti dall'applicazione di diversa tipologia di accordo collegata alla reimborsabilità del medicinale (*Managed Entry Agreements, MEA*).

monitoraggio, ha assunto una diversa connotazione rispetto a quella presente una decina di anni fa, individuando a tutti gli effetti i criteri di limitazione dell'accesso alla reimborsabilità da parte del SSN. Inizialmente, il problema era quello di registrare l'accertamento da parte del medico degli elementi diagnostici che portavano alla selezione del paziente, affinché l'indicazione d'uso del medicinale nella pratica clinica riflettesse effettivamente l'indicazione terapeutica autorizzata dall'EMA. Attualmente non è più presente solo questo obiettivo, ma in alcune circostanze vengono inseriti anche dei criteri che limitano la reimborsabilità ad alcune tipologie di pazienti (cosiddetti criteri bloccanti), differenziando così l'indicazione ammessa al rimborso da parte del SSN rispetto a quella autorizzata dall'EMA. Tuttavia, il registro può contenere anche altri elementi di controllo bloccanti, che generalmente provengono da disposizioni regolatorie contenute nella scheda

tecnica definita dall'EMA e incidono sulla prescrizione o sulla dispensazione del medicinale al paziente.

La struttura complessiva di un registro di monitoraggio viene portata alla valutazione e approvazione definitiva da parte della CTS di AIFA, viene quindi condivisa con l'azienda farmaceutica titolare del medicinale soggetto a monitoraggio e, in assenza di eventuali controdeduzioni, diventa la configurazione definitiva (salvo eventuali inserimenti di criteri informatici per la gestione MEA da registro, previsti in fase di negoziazione del prezzo da parte del CPR, Figura 2B). Una volta completato questo iter, nelle more del passaggio alle successive fasi del procedimento di fissazione della reimborsabilità e del prezzo, viene avviato e completato lo sviluppo informatico del registro, che viene quindi infine rilasciato on-line in seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determinazione AIFA di autorizzazione del medicinale.

A questo le Regioni, per il tramite dei propri referenti designati per la gestione dei registri di monitoraggio, hanno la possibilità di procedere nell'ambito di una propria profilazione di accesso alla piattaforma AIFA, con l'abilitazione delle strutture sanitarie regionali che sono autorizzate alla prescrizione del medicinale soggetto a monitoraggio. Infine, i direttori sanitari di tali strutture abilitano i propri medici e farmacisti coinvolti nel percorso di cure con lo specifico medicinale soggetto a monitoraggio. Gli adempimenti legali, *in primis* di medici e farmacisti, nella compilazione del Registro di monitoraggio AIFA sono puntualmente riportati al seguente indirizzo web: <https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-su-compilazione-dei-registri-di-monitoraggio-aifa>.

## Registri di monitoraggio e accordi di rimborsabilità condizionata

I MEA sono un insieme eterogeneo di accordi economici sottoscritti tra gli organismi regolatori (AIFA in Italia) e le aziende farmaceutiche, con i quali viene gestito l'accesso a un medicinale da parte dei pazienti, a carico del soggetto pagatore nello specifico Paese (SSN in Italia).<sup>2</sup> Sebbene la negoziazione con le aziende farmaceutiche di una scontistica coperta da confidenzialità, pur rientrando tra i MEA, sia una tipologia di accordo preesistente e diffusamente impiegato in tutti i Paesi sviluppati,<sup>3</sup> le prime modalità di rimborso cosiddetto “condizionato” dei medicinali sono state introdotte in Italia. Ciò si deve, in particolare, alla disponibilità in Italia della piattaforma dei registri di monitoraggio che ha consentito una flessibilità – in funzione delle caratteristiche del medicinale e della malattia – nella progettazione e gestione degli accordi economici con le aziende farmaceutiche, che altrimenti non sarebbe possibile. Per questo motivo, i MEA da registro rappresentano un'eccellenza del nostro Paese, un'esperienza che diversi Paesi europei stanno cercando di replicare, sebbene con una portata ancora molto limitata.

La possibilità di condizionare la rimborsabilità di un medicinale al raggiungimento di uno specifico obiettivo di miglioramento della malattia, ovvero la possibilità di non sostenere un costo (soprattutto se molto elevato) di un medicinale il cui trattamento fallisce, rappresenta una rilevante opportunità di efficienza nella tutela della salute e nella

gestione della spesa pubblica. La piattaforma dei registri di monitoraggio ha pertanto rappresentato lo strumento attraverso il quale è stato possibile costruire diversi modelli di condizionamento della rimborsabilità dei medicinali, vincolandone all'interno della piattaforma stessa anche la gestione delle eventuali compensazioni economiche a carico dell'azienda farmaceutica in caso di fallimento del trattamento.

I MEA da registro di monitoraggio rappresentano, pertanto, uno strumento molto utile, in quanto non solo consentono la restituzione di soldi da parte di un'azienda farmaceutica (in caso di fallimento di una terapia farmacologica), ma offrono rilevanti vantaggi di tipo finanziario legati all'applicazione di sconti e, conseguentemente, ai risparmi per il SSN.

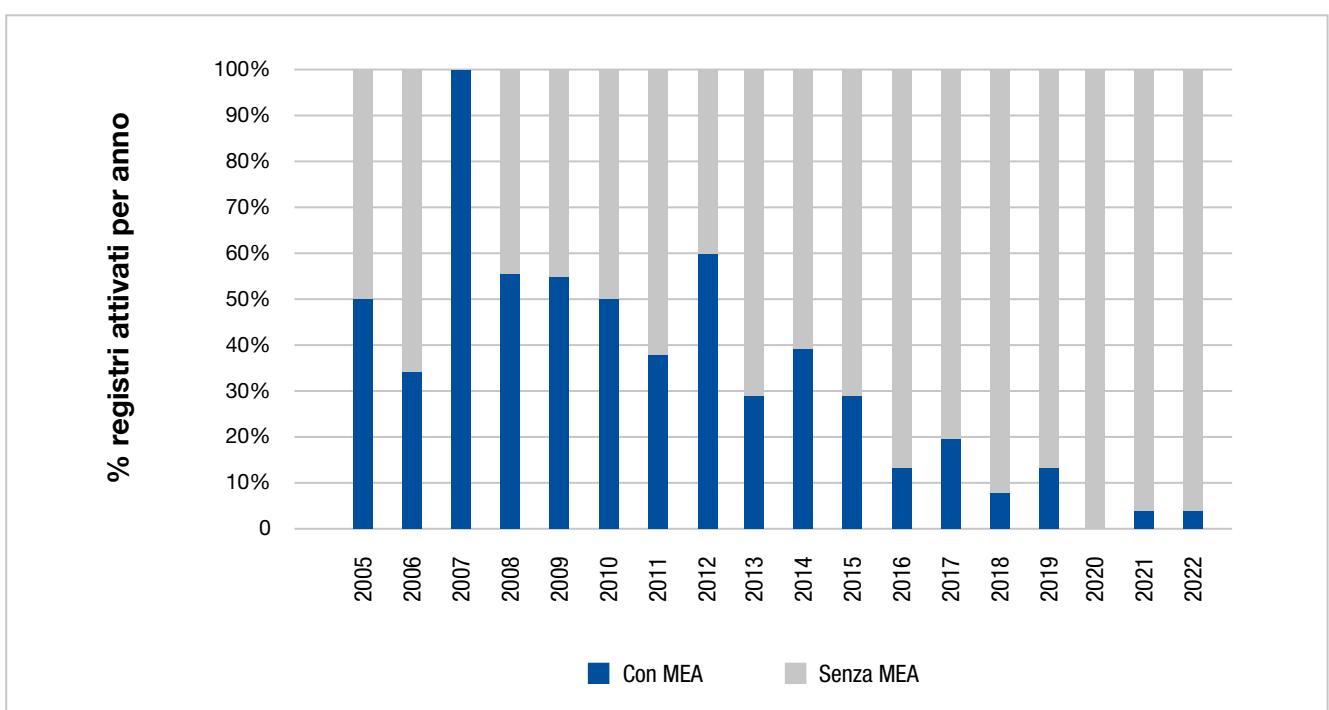
Nella Tabella 1 sono descritte le diverse tipologie di MEA sviluppati in Italia. Questa tabella è da considerarsi solo come esemplificativa dei principali schemi di rimborso nel tempo sviluppati; tuttavia, sono stati introdotti anche modelli che combinavano insieme schemi di rimborso differenti (per esempio, *cost-sharing + payment-by-result*) all'interno di un singolo registro di monitoraggio.

Un'implicazione dei MEA nell'ambito dei registri di monitoraggio è data dalla possibilità di gestire in modo differenziato l'accordo economico di un medicinale in diverse indicazioni terapeutiche. Questa opportunità non è affatto secondaria, sia perché la probabilità di fallimento di un medicinale nella pratica clinica non è certo che possa corrispondere con quella osservata nell'ambito della sperimentazione clinica registrativa sia perché la probabilità di fallimento potrebbe non essere la medesima nelle diverse indicazioni terapeutiche del medicinale, tenuto conto anche delle rispettive alternative terapeutiche disponibili.

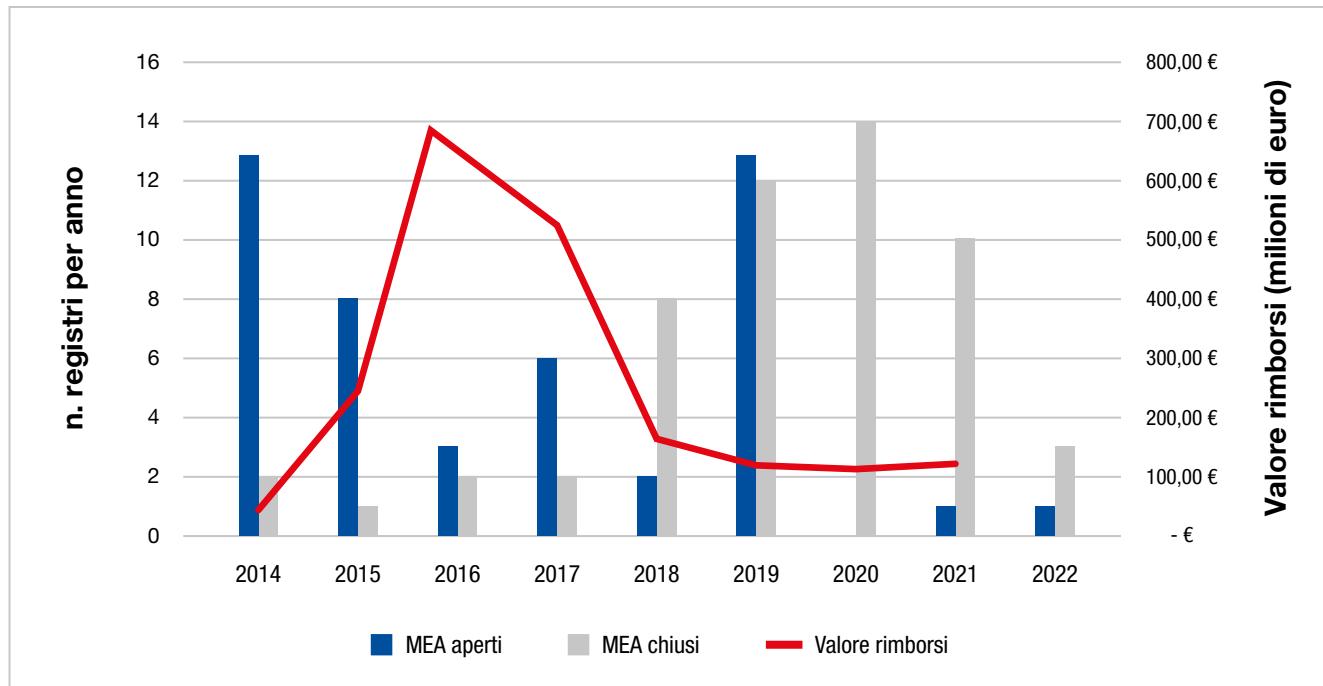
Purtroppo, il numero dei registri attivati con un MEA si è bruscamente andato a ridurre dopo il 2015 (Figura 3A) e, inoltre, il numero di MEA con registro avviati si è progressivamente ridotto, quasi azzerato, dopo il 2018 a fronte di un forte incremento nei medesimi anni di quelli che venivano chiusi (Figura 3B); a ciò ha tuttavia corrisposto anche una rilevante riduzione del valore delle restituzioni che sono passate dal picco di circa 700 milioni di euro del 2016, al valore di poco più di un centinaio di milioni di euro negli ultimi anni.

Tassonomia in Italia			
Tipo di MEA	Basato sul registro	Modello di accordo	Definizione
MEA non basati sui risultati	Sì	Cost sharing (CS)	Per il ciclo di trattamento (iniziale) viene concesso uno sconto riservato al SSN per tutti i pazienti idonei.
	No	Prezzo-volume	La riduzione del prezzo aumenta progressivamente al raggiungimento di volumi predefiniti di consumo di farmaci.
	No/Sì	Ceiling cup/Capping	Spesa annuale oltre la quale è richiesto un rimborso da parte dell'azienda farmaceutica. Anche il numero massimo di confezioni rimborsate o il n. di cicli ecc.
MEA basati sui risultati	Sì	Pagamento in base ai risultati (PbR)	Rimborso completo da parte della casa farmaceutica per tutti i "non rispondenti".
	Sì	Success fee (SF)	Rimborso completo da parte del SSN solo per i "rispondenti".
	Sì	Condivisione del rischio (RS)	Per i pazienti che non hanno risposto alla terapia è previsto uno sconto riservato al SSN per il ciclo (iniziale) di trattamento.

**TABELLA 1.** Tassonomia dei *Managed Entry Agreements* (MEA) in Italia (adattata da Wenzl e Chapman, 2019)<sup>2</sup>.



**FIGURA 3A.** Frequenza annuale percentuale nel periodo 2005-2022 del numero di registri attivi con un *Managed Entry Agreements* (MEA), o senza MEA (fonte dati: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>).



**FIGURA 3B.** Frequenza annuale nel periodo 2005-2022 del numero di registri attivi con un *Managed Entry Agreements* (MEA) e valore annuale delle restituzioni corrisposte dalle aziende farmaceutiche al SSN (fonte dati: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1> e rapporto OsMed “L’uso dei farmaci in Italia”, <https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed>).

Su questa tematica è necessaria un’approfondita valutazione tecnica e di politica farmaceutica e sanitaria al fine di non disperdere il patrimonio di esperienza accumulato dall’Italia nell’ambito del monitoraggio della pratica clinica, rispetto ad altri Paesi sviluppati, oltre alle opportunità nella tutela della salute per i pazienti del SSN.

### Sviluppo scientifico dei dati dei registri di monitoraggio

I dati sanitari raccolti nel contesto della pratica clinica stanno guadagnando una crescente rilevanza per le implicazioni che derivano dalla loro analisi, sui percorsi decisionali della valutazione tecnico-scientifica e regolatoria dei medicinali. Nell’universo dei dati sanitari registrati in una qualche modalità informatizzata, i dati da registro presentano dei vantaggi ulteriori che derivano dalla standardizzazione

della valutazione clinica e del *timing* con cui viene effettuata. Per queste motivazioni i dati raccolti dalla piattaforma dei Registri di monitoraggio AIFA assumono un valore di rilievo, sia allo scopo di restituire informazioni alla comunità dei clinici italiani coinvolti nell’attività prescrittiva dei medicinali monitorati, ma anche nel contesto scientifico internazionale utile a valorizzare l’assistenza sanitaria in Italia.

A tale riguardo, nel 2019 è stato avviato un percorso di sviluppo scientifico dei dati raccolti nei Registri di monitoraggio AIFA, che ha previsto il coinvolgimento delle società scientifiche, con un modello che coinvolge in modo collaborativo e condiviso i diversi soggetti (Figura 4). Questo modello ha portato alla realizzazione già di diversi sviluppi scientifici basati sui dati di registri di monitoraggio di medicinali in molteplici aree terapeutiche: COVID-19<sup>4</sup>, leucemia mieloide cronica<sup>5-7</sup>, prevenzione cardiovascolare<sup>8</sup>, ipercolesterolemia, scompenso cardiaco congestizio<sup>9</sup>, amiloidosi<sup>10</sup>, sarcomi<sup>11</sup>, cancro del colon.



**FIGURA 4.** Restituzione agli operatori sanitari del SSN delle evidenze nella pratica clinica in Italia, derivanti dai dati raccolti nell'ambito dei Registri di monitoraggio AIFA: percorso dello sviluppo scientifico.

## Bibliografia di riferimento

1. Concato J, Corrigan-Curay J. Real-World Evidence - Where Are We Now? *N Engl J Med* 2022;386(18):1680-2.
2. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers No. 115*. OECD 2019. <https://dx.doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>
3. Russo P, Carletto A, Németh G, Habl C. Medicine price transparency and confidential managed-entry agreements in Europe: Findings from the EURIPID survey. *Health Policy* 2021;125(9):1140-5.
4. Russo P, Tacconelli E, Olimpieri PP, et al. Mortality in SARS-CoV-2 Hospitalized Patients Treated with Remdesivir: A Nationwide, Registry-Based Study in Italy. *Viruses* 2022;14(6):1197. <https://doi.org/10.3390/v14061197>
5. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S, et al. Management of chronic myeloid leukaemia patients treated with ponatinib in a real-life setting: A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). *Br J Haematol* 2022. <https://doi.org/10.1111/bjh.18359>
6. Breccia M, Celant S, Olimpieri PP, et al. Mortality rate in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective analysis by the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). *Ann Hematol* 2021;100(2):481-5. doi: 10.1007/s00277-021-04406-1.
7. Breccia M, Olimpieri PP, Olimpieri O, et al. How many chronic myeloid leukemia patients who started a front-line second-generation tyrosine kinase inhibitor have to switch to a second-line treatment? A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian medicines agency (AIFA). *Cancer Med* 2020;9(12):4160-5. doi: 10.1002/cam4.3071.
8. Onder G, Olimpieri PP, Celant S, et al. Under-prescription of direct oral anticoagulants for treatment of non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism in the COVID-19 lockdown period. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(4):e149-e152. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab096>
9. Rosano GMC, Celant S, Olimpieri PP, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on prescription of sacubitril/valsartan in Italy. *Eur J Heart Fail* 2022;24(5):855-60. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2490>
10. Palladini G, Celant S, Milani P, et al. A nationwide prospective registry of bortezomib-based therapy in light chain (AL) amyloidosis. *Leuk Lymphoma* 2022;63(1):205-11. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2021.1971215>
11. Vincenzi B, Napolitano A, Comandone A, et al. Trabectedin use in soft-tissue sarcoma patients in a real-world setting: Data from an Italian national drug-access registry. *Int J Cancer* 2022. <https://doi.org/10.1002/ijc.34309>





# HTA IN ITALIA: IL VALORE DEI DATI A SUPPORTO DEI PROCESSI DECISIONALI

**Francesco Saverio Mennini**, Professore di Microeconomia ed Economia Sanitaria, Research Director Economic Evaluation and HTA (EEHTA) del CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”; Institute of Leadership and Management in Health, Kingston University, London; Presidente SiHTA

Nei sistemi sanitari solidaristici avanzati, è ormai un obbligo morale, procedurale, economico e scientifico registrare, monitorare e misurare le attività caratterizzanti l’assistenza sanitaria e sociale. Appare quindi ineludibile, ai fini di una corretta programmazione e pianificazione sociosanitaria, proporre e realizzare un sistema in cui tutti gli interlocutori possano interagire e attingere alle informazioni (dati) per le rispettive funzioni. Il sistema dovrebbe, quindi, essere dotato di un *tool* di reportistica predefinito multidimensionale così da analizzare sistematicamente i dati disponibili, in un’ottica di condivisione delle informazioni utili a un processo di ottimizzazione delle risorse sanitarie.

Negli ultimi anni, infatti, lo scenario della sanità pubblica in Italia è mutato in modo rilevante: il progresso scientifico, la ricerca, lo sviluppo di nuove tecnologie e di farmaci e dispositivi medici hanno determinato un netto miglioramento della qualità e aspettativa di vita dei pazienti. Tutto questo, però, non è stato accompagnato da uno “sviluppo” digitale adeguato. L’innovazione della sanità in chiave digitale può e deve rappresentare uno degli obiettivi necessari del nostro sistema Paese, così da determinare un vero e proprio cambiamento strutturale.

Le nuove tecnologie stanno completamente scardinando i punti fondamentali per lo sviluppo e valutazione di un farmaco o di un dispositivo medico. Questo implica che sia i processi di valutazione (*Health Technology Assessment*, HTA) sia di regolazione devono necessariamente cambiare.<sup>1</sup> Il vero vantaggio delle nuove tecnologie terapeutiche (per esempio, le terapie genetiche o i nuovi sistemi di monitoraggio) potrebbe essere evidente con regole diverse da quelle stabilite in un contesto regolatorio ben preciso.<sup>2</sup> Consideriamo, per esempio, l’importanza di eseguire una valutazione clinica ed economica adeguata delle nuove alternative terapeutiche digitali/informatiche (come le applicazioni per

migliorare l’aderenza dei pazienti alle cure). Il Politecnico di Milano, nel 2019, ha riscontrato una crescita del 37% per le sperimentazioni di telemedicina e telemonitoraggio, e del 35% per le televisite. Ancora, molti dei costi elevati in sanità legati alle nuove tecnologie sono spesso compensati fuori dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e riguardano risparmi in altri comparti di spesa pubblica, quali la spesa sociale, la spesa a carico del sistema previdenziale nonché quella collegata alla perdita di produttività.<sup>3</sup> I modelli più tradizionali di costo-efficacia limitati all’effetto sul sistema sanitario spesso non sono in grado di valutare l’impatto nella sua interezza; oggi esistono delle modellistiche che permettono di superare questi limiti.<sup>4</sup> In questo ambito, il digitale è sia un potenziale mercato di prodotti da valutare con l’HTA sia uno strumento per aiutare i sistemi sanitari a valutare terapie e altre tecnologie. Il digitale ci aiuta a comprendere meglio le conseguenze delle terapie dal punto di vista dei costi diretti sanitari e dell’impatto sociale (costi indiretti e previdenziali).<sup>5</sup>

Sistemi digitali più potenti, inoltre, possono facilitare la raccolta e analisi di grandi quantità di dati (che consentirebbero di approfondire lo studio delle conseguenze economiche di interventi terapeutici). Gli studi economici di *real-word*, poi, che possono essere specificatamente disegnati per raccogliere in modo prospettico quantità sostanziali di dati sugli esiti e sui costi, rappresentano un altro esempio di una pratica che può essere facilitata dalla digitalizzazione dei sistemi informativi e della base dati.

## Metodi di valutazione: dati e generazione delle evidenze

La pandemia da COVID-19 ha fatto emergere, in maniera dirompente, la necessità di una trasformazione digitale

della sanità che non sia intesa esclusivamente come una mera digitalizzazione dei servizi esistenti, ma soprattutto come una innovazione medica, clinica e culturale dell'intero processo di assistenza sanitaria. Soluzioni in grado di connettere con rapidità i pazienti con gli operatori sanitari: si è infatti assistito a un improvviso aumento di domanda di soluzioni digitali per una serie di prestazioni, dall'assistenza al monitoraggio, dalla diagnosi, alla prescrizione delle cure.

I vantaggi di questo approccio sono riconosciuti a tutti i livelli anche in un'ottica di sostenibilità e sviluppo del sistema nella sua globalità, a patto che si utilizzino strumenti e metodi, anche di valutazione, in grado di garantire una decisione informata basata su evidenze certe e robuste.

Negli ultimi anni, come sottolineato in un recente *position paper* dell'*Health Policy Forum* della SiHTA<sup>6</sup>, l'HTA ha acquisito progressivamente il ruolo di strumento a supporto delle scelte per l'introduzione di tecnologie sanitarie costo-efficaci e appropriate. Nell'ambito, quindi, della definizione dei metodi a supporto delle attività regolatorie di HTA, una sfida riguarda la definizione delle tipologie di evidenze necessarie alla valutazione delle tecnologie sanitarie stesse.

I trial clinici randomizzati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) sono convenzionalmente considerati il metodo più affidabile per stimare l'efficacia comparativa delle tecnologie sanitarie, ma possono presentare limitazioni importanti legate, principalmente, ai tempi lunghi, all'impossibilità di randomizzazione in cieco e anche alle problematiche di natura etica. Ancora, come dimostrato da recenti studi<sup>7</sup>, anche in caso di disponibilità di evidenza sperimentale, questa può risultare differente (a volte molto differente) da quella osservata nella reale pratica clinica. Nello specifico, la complessità dei regimi terapeutici, l'eterogeneità clinica e demografica dei pazienti e la durata di molte terapie spiegano la distanza tra le evidenze generate nell'ambiente controllato, tipico degli RCT, e il loro effettivo impatto nel cosiddetto mondo reale.

In questo contesto, i *Real-World Data* (RWD) possono rappresentare una fonte informativa fondamentale per supportare i decisori pubblici nelle loro scelte, a complemento dei dati sperimentali, ove disponibili, o in loro sostituzione quando assenti. Le definizioni di RWD sono molteplici e non sempre consistenti. Il *Policy Forum* dell'*Health Tech-*

*nology Assessment International* (HTAi) definisce i RWD come "dati amministrativi e osservazionali che forniscono informazioni sui servizi erogati e sullo stato di salute della popolazione". L'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), definisce i RWD come caratterizzati dal fatto "che vengono raccolti fuori dagli studi clinici controllati interventistici tradizionali nelle circostanze di vita reale". I RWD, come interpretati generalmente, consentono di misurare l'efficacia e i costi delle nuove tecnologie così come riscontrati nella pratica sanitaria reale, con popolazioni (e non campioni selezionati) di pazienti reali e negli ospedali reali, ovvero nei contesti assistenziali quotidiani, tipicamente non in grado di discriminare se gli effetti misurati conseguono alla tecnologia, alle modalità del suo uso, alle condizioni organizzative o a specifiche caratteristiche dei pazienti trattati.<sup>6</sup>

Le evidenze sperimentali (RCT) e quelle osservazionali (RWD) rappresentano fonti informative complementari. Mentre gli RCT consentono di raccogliere informazioni di buona validità su campioni di pazienti "ottimizzati" per la ricerca, ma non sempre facilmente generalizzabili alla popolazione di pazienti "ordinari" assistiti nella reale pratica clinica, i RWD consentono di registrare informazioni potenzialmente applicabili a larga parte della popolazione, ma difficilmente attribuibili con certezza a qualche specifico fattore.<sup>8</sup>

In accordo con quanto definito dall'ISPOR, mentre i dati RWD sono semplici materie prime da sole non informative, l'evidenza RWE (*Real-World Evidence*) presuppone l'organizzazione dei dati stessi e il loro trattamento secondo un piano di ricerca predefinito (protocollo) e la conseguente presentazione e interpretazione dei metodi e dei risultati in un documento (report). L'utilizzo delle RWE rappresenta un imprescindibile supporto alle valutazioni HTA e alle decisioni di adozione delle tecnologie sanitarie innovative nell'intero ciclo di vita, anche se in letteratura non c'è un chiaro consenso sul valore aggiunto di RWE nel contesto dell'HTA.<sup>9</sup>

Per quanto attiene l'utilizzo di RWE da parte degli organismi HTA, solitamente queste informazioni vengono utilizzate, così come da parte delle agenzie regolatorie, per confermare o integrare i risultati degli RCT sugli effetti del trattamento dei farmaci. Tuttavia, gli organismi di HTA preferiscono i dati RCT e nel caso di utilizzo dei RWD richiedo-

no una giustificazione esplicita del loro utilizzo, nonché una discussione sui potenziali “bias” e sulle conseguenze delle stime applicate agli “outcome” del trattamento.<sup>9</sup> L’utilizzo dei RWD richiede una collaborazione efficace tra tutti gli *stakeholders* del sistema al fine di guidare lo sviluppo e l’uso ottimali delle RWE a supporto del *decision making*, unitamente all’applicazione di alcune strategie che permettano il superamento di alcune problematiche come la qualità dei dati, la loro accessibilità e infine la loro trasferibilità.<sup>6</sup>

I Registri di monitoraggio dell’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) possono rappresentare, alla luce delle recenti innovazioni di gestione degli stessi, un esempio paradigmatico. La piattaforma dei registri, infatti, può e deve rappresentare un fondamentale supporto alle valutazioni HTA e alle decisioni di adozione dei farmaci innovativi nell’intero ciclo di vita (da un punto di vista del *target* clinico, ma anche in termini di gestione degli aspetti economici legati all’accesso a quella terapia).

Adeguare (se non costituire *ex novo*), quindi, tutta la rete informatica e digitale del nostro SSN così da permettere un corretto utilizzo dei *big data* fondamentali in ambito di una corretta programmazione sanitaria, mediante un’integrazione e interoperabilità dei database nazionali già esistenti (*database linkage*), sembra proprio essere un’esigenza imprescindibile al fine di garantire una prospettiva di sostenibilità ed efficienza del sistema nel lungo periodo.

Dovrebbero, comunque, essere rispettati alcuni principi chiave in materia di politica sanitaria, tra i quali la pianificazione degli investimenti nel medio e lungo periodo, per consentire una corretta e razionale allocazione delle risorse (che devono essere adeguate al fabbisogno reale), elemento essenziale per la costruzione di un sistema digitale “reciprocamente sostenibile”. Si pensi al contributo della digitalizzazione all’aumento dell’efficacia e sicurezza dei farmaci e dei dispositivi medici, della qualità della vita e della produttività degli operatori sanitari e dei cittadini. Se si investisse sulle tecnologie digitali disponibili attualmente, sarebbe possibile risparmiare ogni anno circa 6,8 miliardi per il SSN e anche circa 7,6 miliardi di produttività per i cittadini, derivanti da un miglior utilizzo del tempo (15 miliardi l’anno che l’Italia sta sprecando).<sup>10</sup>

Non bisogna, infine, dimenticarsi di quanto siano importanti i dati e le informazioni ai fini di un corretto ed efficace monitoraggio. Il monitoraggio si basa su misure di esito

sulla salute e/o di processi (inclusi quelli *proxy* di esito) per ricavare informazioni, che consentono di valutare l’impatto dei piani e programmi, in particolare confrontando risultati attesi e risultati effettivi.

Attualmente, con l’eccezione dei Registri di monitoraggio dell’AIFA, assistiamo alla mancanza di un sistema di analisi, monitoraggio e misurazione a livello di sistema. Questo problema può essere superato attraverso l’implementazione di soluzioni digitali, che possono facilitare e velocizzare lo scambio di informazioni, e favorire l’analisi sistematica dei “preziosi” dati disponibili, purché si riescano a superare alcune criticità legate prevalentemente alla scarsa tracciabilità delle tecnologie (farmaci, dispositivi medici ecc.), alla difficoltà nell’effettuare un valido *database linkage*, alle differenze e disomogeneità tra Regioni in termini di sistemi informativi e di raccolta dati e agli aspetti normativi (privacy).

È necessario quindi cercare di migliorare il trasferimento dei risultati delle valutazioni HTA ai decisori per cercare di riempire il *gap* tra scienza e autorità, così da favorire le decisioni basate sulle evidenze e avere strumenti affidabili in un’ottica di corretto utilizzo delle risorse disponibili.

## Bibliografia di riferimento

1. Mennini FS, Nardone C, Simonelli C. Sanità e svolta tecnologica, un impegno europeo. Benefici e costi per il Sistema Sanitario Nazionale. Il ruolo dell’HTA. In: Barnini C. Da Ippocrate a Bill Gates. Mason & Partners, Roma, 2021.
2. Motore Sanità. HTA e farmaci: più digitalizzazione, collaborazione e integrazione, così riorganizziamo il sistema salute post Covid. 18 giugno 2020. <https://www.motoresanita.it/hta-e-farmaci-piu-digitalizzazione-collaborazione-e-integrazione-così-riorganizziamo-il-sistema-salute-post-covid/>
3. Mennini FS. L’intervento. Occasione per scongiurare crisi future. Il Sole 24 Ore, 3 giugno 2020.
4. Panorama della Sanità. E-Health: con l’HTA l’innovazione può diventare LEA. 10 maggio 2019. <https://www.panoramasanita.it/2019/05/10/e-health-con-lhta-innovazione-puo-diventare-lea/>
5. Miserendino M. Sanità verso le nuove tecnologie: webinar Edra su gare farmaci, HTA e studi clinici su “big data”. Farmacista33, 5 novembre 2020. <http://www.farmacista33.it/2020/11/05/sanita-verso-le-nuove-tecnologie-webinar-edra-su-gare-farmaci-hfa-e-studi-clinici-su-big-data/>

- macista33.it/sanita-verso-le-nuove-tecnologie-webinar-edra-su-gare-farmaci-hta-e-studi-clinici-su-big-data-politica-e-sanita/news--54988.html
- 6. Cicchetti A, Marchetti M, Fiore A, et al. HTA e nuova programmazione sanitaria. KOS Editrice, Roma, 2021.
  - 7. Corrao G, Mugelli A, Rossi F, Lanati LP. Real World Data e Real World Evidence: Considerazioni e proposte da un network di società scientifiche. 2017. [https://www.chrp.it/wp-content/uploads/documento-rwe-2017\\_-vfinale.pdf](https://www.chrp.it/wp-content/uploads/documento-rwe-2017_-vfinale.pdf)
  - 8. Cabina di Regia del Programma Nazionale HTA, Documento finale del Gruppo di lavoro 2 “Metodi, Formazione e Comunicazione”. SG5, 2019.
  - 9. Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Trowman R. How to Deal with the Inevitable: Generating Real-World Data and Using Real-World Evidence for HTA Purposes - From Theory to Action. Int J Technol Assess Health Care 2019;35(4):346-50.
  - 10. Buono M, De Marco A, Javidi T, Attanasio V. Sanità 4.0. Motore Sanità, 2018.



## VALORIZZARE GLI ESITI RIFERITI DAL PAZIENTE: OPPORTUNITÀ E SFIDE

**Oriana Ciani**, PhD, Associate Professor of Practice, SDA Bocconi School of Management, Government, Health & Not-for-profit Division, Health Economics & HTA, Milano

Negli ultimi anni abbiamo assistito a livello globale a un'enfasi progressiva posta sul coinvolgimento dei pazienti nella ricerca clinica e sanitaria, sulla loro partecipazione nelle decisioni di salute e trattamento e sulla coproduzione di evidenze. Ascoltare la “voce dei pazienti” e “misurare ciò che conta” per loro è fondamentale per migliorare la qualità delle cure e ottimizzare l'erogazione di servizi nella direzione di incontrare le esigenze reali di chi inizia un percorso di prevenzione, diagnosi e trattamento.

Una delle modalità note per permettere ai pazienti di esprimersi e per misurare ciò che conta dal loro punto di vista è quella di raccogliere misure di esito riferite dai pazienti (*Patient-Reported Outcome Measures*, PROMs).

Un PROMs è un questionario, una scala o una misura utilizzato per valutare gli effetti della malattia o del trattamento (o di entrambi) su sintomi, funzionamento o qualità della vita correlata alla salute (costrutti che sono comunemente indicati come *Patient-Reported Outcome*, PRO), chiedendo direttamente al paziente. Le misure di esito riportate dai pazienti completano il bagaglio di informazioni biologiche, genetiche, strumentali, cliniche tradizionalmente raccolto fornendo valutazioni standardizzate che provengono esplicitamente dal paziente e dalla sua prospettiva privilegiata circa la percezione del proprio stato di salute.

Questi strumenti possono essere specifici per malattia o generici, e quindi applicabili a cavallo di aree terapeutiche e su individui sani. Entrambi hanno vantaggi e svantaggi. Le misure specifiche sono più sensibili rispetto a dimensioni critiche per un certo sottogruppo di pazienti, ma non forniscono valutazioni di qualità della vita comparabili tra popolazioni diverse. La modalità di raccolta si basava inizialmente su questionari cartacei o anche su interviste con il paziente. Tuttavia, con l'avvento delle tecnologie digitali, sempre più spesso la raccolta di questi dati avviene con di-

spositivi elettronici dedicati, tipo “mobile app”, oppure su piattaforme “web-based”, tanto che si sente oggi spesso parlare di ePRO (*electronic PRO*).

I PRO vengono sempre più utilizzati da una serie di soggetti interessati all'assistenza sanitaria, con un utilizzo che potrebbe ricondursi a livello dell'interazione tra clinico e paziente, a livello di processi organizzativi e gestione, fino alla dimensione regolatoria o di politica sanitaria.<sup>1</sup>

L'evidenza suggerisce come tra il 2007 e il 2013 ci sia stato un incremento sostanziale di protocolli di studio clinico che considerano una di queste misure, soprattutto in ambito oncologico dove le stime parlano di circa l'85% dei protocolli registrati su ClinicalTrials.gov.<sup>2</sup>

L'uso dei PROMs nella pratica clinica è invece molto più lento e frammentato ed è documentato in pochi luoghi di eccellenza senza una diffusione omogenea sul nostro territorio nazionale. Recentemente, la società scientifica europea ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ha pubblicato le linee guida per l'utilizzo dei PROMs nel continuum dell'assistenza a pazienti oncologici, dalla fase di trattamento attivo a quella di monitoraggio da remoto e *follow-up*.<sup>3</sup> Le raccomandazioni estese sono incoraggianti, ma resta ora da osservare il livello di implementazione che ne seguirà soprattutto nel nostro Paese.

In uno studio recente abbiamo mostrato come proprio la componente di esito riferita dal paziente sia quella meno rappresentata nelle fonti di dati *real-world* (per esempio, database amministrativi, registri, cartelle cliniche elettroniche), caratterizzate dal fatto di essere routinariamente raccolte nella quotidianità dell'erogazione dell'assistenza.<sup>4</sup>

In termini di sviluppo dei farmaci, le autorità di regolamentazione hanno mostrato negli anni un'attenzione crescente rispetto alla possibilità di catturare in modo rigoroso il pun-

to di vista del paziente. In effetti, la prima e più comune definizione di PRO è quella fornita dalla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti nel 2009.<sup>5</sup> Da allora i risultati riferiti dai pazienti si ritrovano nell'informativa dei farmaci per supportare i pazienti e gli operatori nel processo decisionale terapeutico. A livello di agenzie di *Health Technology Assessment* (HTA) o terzi pagatori, i PROMs possono essere utilizzati per informare la valutazione delle tecnologie sanitarie nell'ambito particolare delle valutazioni economiche di costo-utilità. Questo approccio consiste in una tecnica di valutazione economica completa che si focalizza su benefici espressi in termini di aspettativa di vita (quantità) ponderata per la qualità della vita (un indicatore numerico compreso tra 0 e 1). La misura di esito è il QALY (*Quality Adjusted Life Years*, anni di vita pesati per la qualità), una misura composita di salute valida a cavallo di condizioni e patologie diverse, che cattura, allo stesso tempo, guadagni in qualità di vita e riduzione della mortalità (guadagno in quantità). Per la derivazione dei QALY, gran parte delle agenzie raccomandano l'uso di strumenti multi-attributo, come, per esempio, il questionario generico di misurazione della qualità di vita EQ-5D-5L.

Un'agenda di politiche sanitarie e riforme a sostegno della raccolta su larga scala, quindi nella ricerca clinica e nell'assistenza quotidiana, di PROMs valutati in modo standardizzato, continuativo e integrato con altre sorgenti informative, è opportuna. Ovviamente, le sfide da affrontare riguarderebbero l'interoperabilità, la "governance dei dati", la "privacy" e altri aspetti etici, al fine di consentire l'aggregazione a livello locale, regionale e nazionale. La realtà dei *big data*, tra cartelle cliniche elettroniche, dati amministrativi, i registri della sanità pubblica, i sensori biometrici, le applicazioni di "mHealth" e molto altro, potrebbe potenziare notevolmente l'importanza della voce, delle preferenze e dell'esperienza dei pazienti nei processi di funziona-

mento del servizio sanitario. Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) potrebbe rappresentare un'occasione irripetibile di creare l'infrastruttura tecnologica necessaria a questo scopo, tuttavia, il ruolo della "raccolta di input" riferiti direttamente dal paziente nell'architettura informativa del sistema sanitario è ancora scarsamente discussa.

Gli esiti riferiti dai pazienti possono contribuire a guidare una revisione radicale dell'assistenza sanitaria incentrata sul paziente, ma abbiamo bisogno di una maggiore consapevolezza e di un approccio coordinato più efficiente alla valutazione, se vogliamo realizzare appieno i benefici per i pazienti, per i vari attori e per la società nel complesso.

## Bibliografia di riferimento

1. Ciani O, Federici CB. Value lies in the eye of the patients: The why, what, and how of patient-reported outcomes measures. *Clin Ther* 2020;42(1):25-33.
2. Vodicka E, Kim K, Devine EB, et al. Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov (2007-2013). *Contemp Clin Trials* 2015;43:1-9.
3. Di Maio M, Basch E, Denis F, et al; ESMO Guidelines Committee. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2022;S0923-7534(22)00691-3.
4. Meregaglia M, Ciani O, Banks H, et al. A scoping review of core outcome sets and their 'mapping' onto real-world data using prostate cancer as a case study. *BMC Med Res Methodol* 2020;20(1):41.
5. U.S. Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in medical product development to support labeling claims. 2009.



## L'IMPORTANZA DELLA GENERAZIONE DI EVIDENZE E LA VOCE DEL PAZIENTE

**Salvo Leone**, Direttore generale di AMICI ETS, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

La ricerca scientifica è il motore del progresso e dello sviluppo del singolo e della società. È utile per crescere, per guardare al futuro e per dare una risposta alle richieste dei pazienti e dei loro familiari che chiedono cure sempre più efficaci e migliori condizioni di vita. Non è un qualcosa che interessa solo gli addetti ai lavori, ma rappresenta un fondamento della nostra società. Contribuire al suo sviluppo vuol dire guardare al futuro e partecipare concretamente alla sua costruzione. Questo ne fa un settore chiave nell'agenda politica di un Paese, perché poter garantire a una popolazione un alto standard di cure significa determinare la salute, quindi la forza, di quella nazione.

La salute è un interesse totalmente trasversale a concetti quali sesso, religione, nazionalità, età, stato sociale. La salute interessa tutti, sempre, dovunque, comunque.

Per raggiungere questo obiettivo, per garantire la salute ai nostri cittadini, non solo a coloro che sono affetti da una patologia, abbiamo bisogno di dati e di evidenze, soprattutto in questo momento storico in cui siamo solo all'inizio della più grande rivoluzione tecnologica della storia della medicina. Predire il futuro della sanità nell'era della rivoluzione tecnologica non è facile, e proprio per cercare di anticipare necessità e tendenze, è sempre più comune da parte degli analisti lo studio dei cosiddetti *megatrend*, ovvero previsioni di tendenze che andranno ad affermarsi in un tempo medio-lungo. Prendendo le previsioni relative al 2030, un futuro che non è poi così lontano, si scoprono alcune cose che avranno un impatto decisamente molto forte. Si stima che nel 2030 la popolazione mondiale crescerà ancora, arrivando a circa 8,5 miliardi di persone. E la gestione della salute di 8,5 miliardi di persone avrà un costo nettamente più alto rispetto a quella attuale: un incremento di costi che renderà insostenibile la forma e il livello attuale di cure. Per questo motivo, fin da adesso, è necessario mettere in pratica delle politiche sanitarie che permettano di farsi trovare pronti ma che soprattutto ga-

rantiscono la sostenibilità di un sistema che già oggi non ha risorse illimitate.

Evoluzione della scienza e personalizzazione della cura saranno le nuove frontiere con le quali ci dovremo confrontare in futuro per assistere i pazienti. Sarà necessario offrire la giusta soluzione, a ogni paziente, nel giusto tempo e fornire un'assistenza multidisciplinare, coordinata e tempestiva, focalizzata alla condizione della persona con patologia cronica. Tutto questo con le risorse economiche che avremo a disposizione.

La medicina di oggi è quasi tutta impostata su interventi successivi a un evento: il medico parte dall'anamnesi, dal ricordo di quanto sia avvenuto. La medicina del futuro, al contrario, dovrà essere preventiva. Poiché basata sull'analisi di dati e di predisposizioni, la medicina di domani non dovrà correggere qualcosa che non funziona o che si è guastato, ma preoccuparsi di migliorare la nostra qualità di vita e ritardare o provare non far insorgere tutta una serie di patologie.

Oggi la medicina è ancora basata sull'osservazione del paziente e di quanto possa essergli capitato. In un futuro che non è poi così tanto lontano, invece, ogni persona potrà collezionare in maniera automatica o semiautomatica, anche attraverso la tecnologia indossabile, una grande mole di dati che la riguardano, e fare in modo che questi vengano analizzati in tempo reale, in modo da segnalare qualunque variazione significativa. Già adesso, con la letteratura medica, si collezionano risultati e storie mediche dedicate a tutte le patologie. Ma al momento del trattamento di un paziente si fa riferimento soltanto a lui, alla sua specifica situazione. Il quadro della situazione, invece, potrebbe essere più completo se, grazie alla consultazione e al filtraggio di dati omogenei universalmente raccolti, fosse possibile accedere in tempo reale a migliaia di situazioni analoghe.

Nei prossimi anni sarà sempre più semplice e incredibilmente meno costosa l'analisi genetica. Non saranno più necessarie le domande sulla salute di genitori e parenti per cercare di avere un'intuizione legata alla storia clinica del paziente e della sua famiglia. Con il progredire della genomica, sarà molto semplice sapere a quale tipo di patologie siamo predisposti, e quindi mettere in atto strategie per fare prevenzione. E laddove una patologia si dovesse rivelare inevitabile a causa della nostra estrema predisposizione, avremo una serie di informazioni per comprendere e gestire al meglio il problema.

Dalla raccolta di questi dati, e dal renderli disponibili, si andrà verso un cambiamento che impatta su nodi legali ed etici, che andranno affrontati e risolti. Non dovremo più dire al paziente "dacci i tuoi dati perché già li stai fornendo a delle piattaforme social a tua insaputa". È importante spiegare che i dati riguardanti un paziente saranno in mano al paziente stesso. Sostanzialmente perché sarà direttamente lui a raccoglierli e conservarli. Dopo di che consentirà l'accesso ai propri dati a un medico, a un ospedale, a più medici. Si creerà un team di cura che si occuperà di lui facendogli notare eventuali errori o comportamenti diversi rispetto a una popolazione di riferimento con uno stato di buona salute, e guidandolo a preservare lo stato di buona salute il più a lungo possibile. Il coinvolgimento del paziente fornirà dei feedback sul processo di cura piuttosto che sui suoi effetti, concentrandosi su questioni come la comunicazione con gli operatori sanitari, l'informazione, il coinvolgimento nelle decisioni, il comfort fisico, il supporto emotivo e le transizioni di cura. Certamente, anche con un approccio digitale alla salute, sarà importante il tema della fiducia nel rapporto tra il paziente e ogni esponente del gruppo di cura: fiducia nelle capacità del professionista, ma anche nel tipo di relazione che si mette in atto.

Per quel che riguarda la raccolta delle evidenze, sostenendo l'impegno e la responsabilizzazione dei pazienti si può aggiungere un importante contributo al lavoro dei medici. Se da una parte il medico porta con sé la sua indubbia formazione professionale e l'esperienza clinica acquisita con gli anni, i pazienti possono testimoniare in maniera altrettanto efficace la loro esperienza di vita, le loro motivazioni più intime, le loro competenze e una diversa prospettiva sulle esigenze e le priorità. Questo non vuol dire essere

contrapposti al medico, né che il paziente possa sostituirlo nelle decisioni riguardo le terapie. Ma nemmeno che medico e paziente sono sullo stesso livello. Si tratta piuttosto di un rapporto di partecipazione imprescindibile, perché se la "medicina" ignora la voce degli assistiti, non può raggiungere la sua massima espressione. Parallelamente, anche il paziente più preparato non può negare il valore dell'esperienza clinica che possiede il medico. Un modello di assistenza nuovo e più efficiente potrebbe nascere dall'unione della conoscenza medica, esperienza clinica e volontà e feedback del paziente.

Un primo importantissimo passo verso questa nuova concezione di assistenza sanitaria è quello di rendere direttamente disponibili ai pazienti le informazioni sanitarie delle cartelle cliniche, creando così una nuova dinamica nel modo in cui le informazioni sono consegnate, rese accessibili e usate. Questa enorme mole di dati dovrà essere trattata con una delicatezza e un'attenzione da raffinare. La parte legale e la parte etica sono completamente nuove.

Sarà necessario chiedersi se il paziente debba avere la possibilità, in qualsiasi momento, di premere un bottone e in modo sicuro entrare in possesso, dal fascicolo sanitario, di tutti i suoi dati, anche di quelli che in genere i vari professionisti della salute tengono riservati, per ovvi motivi. Ma poiché la cartella clinica informa, potrebbe essere aperta a tutte le organizzazioni che ne richiedono la consultazione. Bisognerà trovare un punto d'equilibrio tra le varie posizioni, ma è anche vero che, per avere la possibilità di gestirle e utilizzarle nello sviluppo di soluzioni che vadano nel verso del bene comune, si dovrà fare in modo che gran parte delle informazioni importanti debbano essere disponibili e aperte, nel rispetto delle regole e dell'utilizzo che di questi dati viene fatto.

La scienza è la conoscenza che abbiamo e per raggiungere dei risultati abbiamo bisogno di dati, di evidenze, ma anche di tempo. Non sarà una trasformazione immediata, ma avverrà probabilmente a macchia di leopardo e non sarà arrestabile. L'innovazione digitale sta trasformando la salute da un semplice "stato" a una prassi quotidiana che passa attraverso strumenti digitali. Sta a noi cogliere questa opportunità per guidare la sanità verso un futuro migliore.



# NUOVE STRATEGIE DI SANITÀ INTEGRATIVA: DATI, EMPOWERMENT E SOSTENIBILITÀ

**Paola Corna Pellegrini**, Presidente AICEO, Associazione Italiana CEO

Per quanto rappresenti uno dei migliori sistemi sanitari a livello mondiale per diversi aspetti, il nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN) è caratterizzato da numerose fragilità che sono evidenti già da tempo ma che sono state enfatizzate dall'emergenza sanitaria legata alla pandemia da COVID-19, iniziata nel 2020 e ancora non realmente conclusa. Le cause di tali fragilità sono, sicuramente, da ritrovare anche nella riduzione di risorse e nei disinvestimenti economici che sono stati effettuati nel corso degli anni nel nostro Paese, determinando un forte impatto sulla sanità pubblica italiana: il SSN è oggi in un momento di notevole affanno non riuscendo più a rispondere in maniera rapida ed efficace alle richieste di assistenza sanitaria dei cittadini/pazienti che, di contro, hanno sviluppato una maggiore consapevolezza sulle tematiche relative alla salute e, soprattutto, sull'importanza di avere a disposizione un network di cure solido.

L'inadeguatezza di risorse economiche, medici, infermieri e strutture sanitarie si è inevitabilmente tradotta nell'evidente ritardo, che si sta verificando ormai da alcuni anni in Italia, nell'erogazione delle cure con un notevole allungamento delle liste d'attesa.

Il calo dei posti letto negli ospedali e i problemi legati alle assunzioni di nuovi operatori sanitari, insieme con la rallentata crescita economica del Paese, rischiano di creare sempre maggiori problemi all'efficienza del nostro sistema sanitario in quanto, nel corso dell'ultimo decennio, le necessità assistenziali sono profondamente cambiate in relazione al mutato scenario epidemiologico, all'inversione della piramide demografica, con conseguente aumento dell'età media e invecchiamento della popolazione. È dunque richiesta una continuità di cure per la gestione di pazienti cronici con pluripatologie al fine di garantire una qualità di vita accettabile a tali pazienti.

In definitiva, i diversi fenomeni sinora citati, quali il disinvestimento in ambito sanitario, l'invecchiamento della popo-

lazione con il conseguente aumento della complessità delle cure nonché le criticità legate alla diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 con cui si dovrà continuare a convivere, sottolineano l'importanza di identificare e implementare soluzioni organizzative innovative. In particolare, le nuove soluzioni necessarie per affrontare le sfide crescenti, spesso drammatiche e impreviste come quelle legate alla recente pandemia, rendono ineludibile perseguire una logica di sempre maggiore collaborazione e sinergia tra le forze e le risorse disponibili, siano esse di carattere pubblico o privato, individuando le modalità perché questo possa avvenire. A tale riguardo, mentre in Italia è stato realizzato ancora molto poco, esistono alcuni Paesi in cui l'interazione tra sanità pubblica ed enti privati è resa possibile attraverso un modello di collaborazione che è al tempo stesso efficace e sostenibile. Infatti, soprattutto all'estero, è stata da tempo compresa la rilevanza del contributo del privato per fronteggiare le richieste di sostenibilità economica del sistema sanitario di un Paese.

L'auspicio è anche che la disponibilità di nuove fonti di risorse e finanziamenti, previsti nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) per la sanità pubblica italiana, venga sfruttata al meglio attraverso l'implementazione di una strategia che tarda a partire, nonostante sia ampiamente condivisa da tempo, e che riguarda il potenziamento della medicina del territorio. Questa strategia dovrà necessariamente essere ottimizzata anche mediante la creazione di un modello di collaborazione che garantirà al SSN di essere affiancato da attività e risorse messe a disposizione dalle strutture sanitarie private e dalle aziende farmaceutiche.

A proposito di farmaci, è fondamentale che lo Stato investa per dare maggiore velocità di accesso a tutti i pazienti a cure innovative, evitando discriminazioni geografiche tra Paesi europei o addirittura tra Regioni all'interno dello stesso territorio nazionale. Oggi, in Italia servono mediamente 15 mesi per l'approvazione nazionale di farmaci

già approvati dall'EMA, a cui vanno aggiunti 11 mesi per il recepimento a livello regionale. In aggiunta, il sistema di *pay-back* penalizza pesantemente l'innovazione e obbliga le aziende a comprimere gli investimenti.

Pertanto, la logica è quella di realizzare una sinergia tra i diversi *stakeholders* dell'ecosistema salute, che deve essere basata sulla condivisione dell'enorme patrimonio di dati relativi ai pazienti e che è fondamentale per la creazione di soluzioni finalizzate all'ottimizzazione delle cure e dell'assistenza sanitaria. L'ecosistema salute è costituito da sanità pubblica, sanità privata, compagnie assicurative, aziende farmaceutiche, aziende che sviluppano soluzioni digitali di telemedicina, telemonitoraggio, aziende dotate di centrali operative per la ricezione sia di parametri biomedici, raccolti attraverso dispositivi *wearables* e non solo, sia di allarmi in grado di segnalare il superamento di determinate soglie da parte di questi parametri e, quindi, di consentire l'attivazione di prestazioni mediche da remoto o di servizi di emergenza.

Affinché tutto questo possa essere concretamente realizzato, si dovrebbe attuare, innanzitutto, un cambio di paradigma per accompagnare il *patient journey* attraverso un nuovo approccio. In questa prospettiva, è necessaria la creazione di un modello che metta al centro il paziente e punti alla prevenzione, contribuendo all'adozione di comportamenti sani e virtuosi e alla diagnosi precoce. Diventano dunque fondamentali, da un lato, la partecipazione attiva e consapevole da parte di tutti i protagonisti dell'ecosistema salute a tutte le fasi relative a un percorso di cura e, dall'altro, l'educazione e il coinvolgimento del paziente nei programmi di prevenzione e monitoraggio dei parametri biomedici.

Nel caso, per esempio, di interventi chirurgici, si tratta dunque di progettare nuovi percorsi integrati che, grazie soprattutto alla valorizzazione degli aspetti legati alla prevenzione, possano offrire le giuste garanzie per la preparazione ottimale del cittadino/paziente e, conseguentemente, l'ottimizzazione dei tempi di recupero postoperatori, la riduzione della durata delle ospedalizzazioni, il miglioramento degli *outcomes* di salute e in definitiva l'abbattimento dei costi sanitari.

Per alleggerire il carico sulle strutture sanitarie, è ormai evidente quanto sia fondamentale lavorare per consentire di tenere i pazienti a casa il più possibile, sia nelle fasi di dia-

gnosi, terapia e *follow-up* terapeutico sia di deospedalizzazione precoce. Questo richiede, da una parte, lo sviluppo e la diffusione sul territorio in modo omogeneo e integrato di soluzioni digitali di telemedicina e di un database unico dei pazienti e, dall'altra, il potenziamento dell'assistenza domiciliare e delle reti di prossimità, che permettano ai pazienti di ricevere un sostegno continuativo nelle cure, nel monitoraggio e nel recupero, per un rapido ritorno allo svolgimento delle attività di vita quotidiana. Allargando la prospettiva, è oggi necessario operare un cambio strategico nel mondo della salute, che preveda valutazioni più ampie e complete di quelle a cui si è ricorso finora. Infatti, tali valutazioni consentirebbero anche di dimostrare che, investendo in modo mirato su alcuni servizi socioassistenziali, si potrebbe ridurre il costo complessivo del *patient journey* e i costi socioeconomici complessivi della malattia che impatta anche sul costo del lavoro.

In definitiva, in Italia, sembra esserci terreno fertile per lo sviluppo di veri e propri ecosistemi sanitari (digitali e non) che consentano di superare la frammentazione e la mancanza di coordinamento tra i diversi attori del sistema salute, così come è avvenuto, per esempio, in Germania, promuovendo reali collaborazioni tra "pubblico e privato". Tuttavia, per collaborare efficacemente, è necessario rimuovere gli ostacoli normativi/istituzionali alla condivisione dei dati e interoperabilità di sistema e, soprattutto, indirizzare un'evoluzione culturale e organizzativa verso un ecosistema più fluido, nel quale ogni *player* sia disposto a essere orchestratore di un singolo segmento della catena del valore.

Secondo una visione strategica molto ampia, l'auspicio è quello di promuovere l'implementazione di un ecosistema europeo, con la finalità di creare fruttuose sinergie tra Paesi europei attraverso la condivisione delle migliori esperienze in ambito sanitario.

L'integrazione delle *best practices* sviluppate nel nostro Paese con quelle adottate oltre i confini nazionali rappresenta un'opportunità da cogliere, nel breve/medio termine, con l'obiettivo di migliorare e consolidare le competenze tecnico-amministrative e, in ultima analisi, rispondere in maniera adeguata e adattabile alla continua evoluzione delle richieste di assistenza sanitaria da parte dei cittadini/pazienti europei.



## LA SALUTE VIAGGIA A 5G

**Alessandro Picardi**, Presidente Esecutivo Olivetti

La digitalizzazione sta ridisegnando il futuro della medicina e, più in generale, l'orizzonte di quel settore sempre più esteso che va sotto il nome di "Life Sciences & Healthcare".

La storia ci insegna che la tecnologia ha sempre rivestito un ruolo centrale in questo campo, in special modo a partire dagli anni Sessanta con l'arrivo degli elaboratori elettronici e il progressivo rinnovo della strumentazione tecnica.

Tuttavia, appare alquanto evidente come presto *big data*, reti mobili 5G, intelligenza artificiale, realtà virtuale, nanotecnologia e robotica, *Internet of Things* (IoT) cambieranno in modo radicale lo scenario, portando il sistema sanitario e il mercato della salute verso un nuovo grande salto.

Una trasformazione tecnologica, in verità, particolarmente attesa da cittadini, Istituzioni e imprese, perché foriera di entusiasmanti novità e di un'importante promessa: dare forma a modelli di sanità in grado di generare nuovi vantaggi, più opportunità di sviluppo e maggiore valore per la collettività. Il paziente e le sue necessità saranno al centro di un sistema sempre più avanzato di servizi digitali che avrà alla base la gestione di dati (*Health Big Data*).

La sanità del futuro sarà infatti *data driven*, ovvero caratterizzata da un bisogno sempre crescente di sistemi e apparati in grado di raccogliere, trasmettere, gestire e archiviare – in maniera efficiente – un'enorme quantità di dati. Si pensi, per esempio, alle informazioni necessarie per la costruzione di specifiche cure e farmaci, per implementare una più fedele diagnostica per immagini, sviluppare nuovi dispositivi medici, elaborare cartelle cliniche e fascicoli sanitari elettronici più precisi, e così via. La salute e il benessere delle persone, così come le condizioni critiche dei pazienti, saranno sempre più condizionate dalla disponibilità di dati, nonché dalle funzionalità di un'intelligenza artificiale in grado di gestirli. Le macchine intelligenti andranno infatti a operare a più livelli e su tutta la catena del valore: dalle reti ad alta velocità come il 5G fino all'analisi in *real-time* e alle modalità di archiviazione (*storage*) di quella grande massa di informazioni che,

quotidianamente, deve essere gestita da ogni struttura sanitaria (per esempio, informazioni cliniche, genomiche, epidemiologiche e molecolari ecc.).

Da qualche tempo, i dispositivi connessi, ossia gli oggetti "IoT-based", sono divenuti elementi determinanti anche nel settore sanitario e si stima una loro ingente crescita nei prossimi anni.

Nel 2018, "Allied Market Research" ha dichiarato un'installazione pari a 3,7 milioni di dispositivi connessi e sostenuto che il mercato globale, valutato 113,7 miliardi di dollari nel 2019, fosse destinato a raggiungere i 332,6 miliardi di dollari entro il 2027, con un tasso medio di crescita annuo del 13,2%.<sup>1</sup>

L'*Internet of Healthcare Things* (IoHT) è un sistema connesso di dispositivi medici e di applicazioni che può consentire, infatti, la raccolta, l'elaborazione di dati e la loro condivisione con i sistemi sanitari attraverso reti informatiche. In particolare, lo sviluppo di IoHT è basato sull'utilizzo di sensori, attuatori e altri dispositivi integrati che raccolgono e trasmettono informazioni sull'attività in tempo reale all'interno della rete stessa. I dati sono raccolti in forma analogica dai sensori e da altri elementi del sistema e, quindi, devono essere aggregati e convertiti in forma digitale per essere ulteriormente analizzati, standardizzati e trasferiti nel *data center* o nel *cloud*. Alla fine di questo processo, i dati generati sono gestiti e analizzati al livello richiesto: l'analisi avanzata, applicata a questi dati, offre informazioni utili per processi decisionali efficaci all'interno di ospedali e altre strutture sanitarie. In particolare, gli IoHT possono produrre rilevanti vantaggi in ambito sanitario, da un punto di vista clinico-organizzativo, consentendo di:

- migliorare la presa in carico e i percorsi di cura dei pazienti, offrendo prestazioni sanitarie che sono guidate dai dati;
- ottimizzare i processi, sviluppando nuovi servizi e soluzioni che aumentano l'efficienza e riducono i costi operativi;

- acquisire nuove conoscenze sui bisogni e le preferenze dei pazienti, consentendo l'erogazione di cure e interventi più personalizzati;
- rendere le reti ospedaliere più intelligenti, monitorando in modo proattivo le infrastrutture critiche e automatizzando l'implementazione e la gestione dell'infrastruttura di rete.

Tuttavia, è importante sottolineare anche alcune criticità: l'IoT produce flussi di dati senza precedenti, presentando molte sfide in termini di *performance*, funzionamento e gestione per l'infrastruttura di rete, oltre a maggiori rischi di sicurezza da tutti gli *endpoint*. Per affrontare questi aspetti critici, i *design* di rete tradizionali devono essere adattati per fornire nuovi livelli di intelligenza, automazione e sicurezza.

Appare evidente che ci muoviamo verso una medicina più personalizzata, che porterà a terapie e diagnosi più esatte. E tutto ciò assieme a una riduzione dei costi della spesa pubblica, perché non vi sarà più necessità di affollare strutture e uffici pubblici, specialmente per piccoli consulti o semplici operazioni. L'analisi di dati sanitari sarà fondamentale anche in altri campi come, per esempio, per predirne e prevenire eventuali future pandemie o per rendere interoperabili sistemi e tecnologie oggi in uso presso le tante e diverse organizzazioni attive nel settore.

Questa prospettiva porta con sé una consapevolezza del tutto nuova riguardo al valore dei dati che ognuno di noi è potenzialmente in grado di produrre, condividere e donare. Ma la vera sfida è in ogni modo rappresentata dall'evoluzione delle infrastrutture e dall'individuazione di un nuovo e più corretto equilibrio tra *big data* e valori come la privacy.

Stiamo entrando nel mondo dell'*e-Health* (la salute digitale), ambito dove si studiano e sviluppano nuove soluzioni informatiche e servizi di telecomunicazione a vantaggio della salute umana. In questo quadro, appare fondamentale, innanzitutto, lo sviluppo della quinta generazione delle reti mobili.

Grazie all'altissima velocità di trasmissione e alla bassissima latenza, la cosiddetta "tecnologia 5G" avrà un impatto

notevole su tutte le attività cliniche e mediche, dalla telemedicina alla chirurgia a distanza, fino al monitoraggio continuativo dei pazienti. È facile in tale contesto immaginarsi i benefici per chi vive, in ipotesi, in zone decentrate o è magari impossibilitato a spostarsi e ha bisogno di un monitoraggio in tempo reale. Il 5G viene giustamente definito come una tecnologia abilitante e fondamentale per la salute digitale, ma appare strategica anche per lo sviluppo dell'interoperabilità di tutti i più moderni dispositivi medici. Questo sistema ci permette, infatti, di immaginare quello che solo pochi anni fa era considerata pura fantascienza, ovvero un rapido sviluppo di ambiti e procedure particolarmente innovative in campo medico. Si pensi alla telechirurgia eseguita attraverso sistemi di realtà aumentata e virtuale, effettuata con dispositivi indossabili, dove chirurghi esperti potranno operare a distanza in sale operatorie dotate di telecamere ad alta definizione e con l'impiego di "robot chirurgici" (una vera rivoluzione per la cosiddetta chirurgia di emergenza). Oppure al cosiddetto *predictive monitoring*, attraverso il quale sarà possibile monitorare il decorso di una malattia e i parametri vitali di un paziente come respirazione e frequenza cardiaca, limitare in tempo utile effetti negativi indesiderati e persino intervenire in tempo reale con dispositivi indossabili dal paziente e azioni assolutamente non invasive (evitando quindi ospedalizzazioni e altri interventi).

Dobbiamo, quindi, guardare con fiducia al futuro, perché la tecnologia è sicuramente in grado di migliorare in maniera significativa la qualità della vita delle persone. Occorre, tuttavia, non dimenticare che la tecnologia ha, di per sé, poco valore quando non è sostenuta da corrette politiche pubbliche, oppure non è opportunamente indirizzata da una visione etica in grado di dare pieno significato e valore a ogni forma di innovazione.

## Bibliografia di riferimento

1. <https://www.alliedmarketresearch.com/iot-healthcare-market>

# GLI ATTUALI MODELLI APPLICATIVI

**La digitalizzazione della “Value Based Healthcare”  
per la valutazione integrata delle cure**

*Massimo Riccaboni*

**FSE, dati e l'integrazione ospedale-territorio  
nelle cure di prossimità**

*Gianni Amunni; Pierfranco Conte*

**Digitalizzazione dei percorsi di cura**

*Andrea Belardinelli*

**Dati e strategie sanitarie:  
bisogni informativi, criticità, prospettive**

*Giovanni Corrao*



# LA DIGITALIZZAZIONE DELLA “VALUE-BASED HEALTHCARE” PER LA VALUTAZIONE INTEGRATA DELLE CURE

**Massimo Riccaboni**, Scuola IMT Alti Studi Lucca

Il paradigma della *Value-Based Healthcare* (VBHC) si fonda su una radicale riconfigurazione del servizio sanitario: dall'attuale sistema in cui i costi sono definiti sulla base del volume di prestazioni erogate verso un sistema che pone il paziente al centro e che definisce schemi di rimborso basati sul valore dei servizi per i pazienti, inteso come rapporto tra qualità e costo delle prestazioni erogate. Già nella formulazione originaria della VBHC, sviluppata da Michael E. Porter, lo sviluppo di una piattaforma IT integrata rappresenta un fattore abilitante di primaria rilevanza quando presenta le seguenti caratteristiche:<sup>1</sup>

- A. è incentrata sul paziente e ne segue il percorso di cura;
- B. usa una nomenclatura standard e condivisa delle prestazioni erogate garantendo l'interoperabilità;
- C. integra l'intero insieme di dati e informazioni del paziente;
- D. le informazioni sono accessibili da parte di tutti i soggetti interessati, incluso il personale sanitario e i pazienti;
- E. le informazioni sono fruibili attraverso un cruscotto che permetta di monitorare l'efficacia e i costi delle prestazioni;
- F. l'architettura del sistema facilita l'estrazione di informazioni di interesse e garantisce al paziente la possibilità di documentare in itinere il suo stato di salute.

Nonostante il vasto interesse suscitato in ambito accademico e l'enorme potenziale della prospettiva VBHC di favorire la qualità dei servizi garantendo nel contempo la sostenibilità della spesa sanitaria, a oggi pochi sono i progressi ottenuti sul piano attuativo in ambito europeo.<sup>2</sup> I ritardi nell'attuazione di modelli VBHC sono ascrivibili a una serie di fattori che ne ostacolano l'implementazione. Tra i fattori limitanti l'adozione di una prospettiva VBHC più spesso citati in letteratura, in questo breve contributo

ci soffermeremo su tre elementi di particolare rilevanza nel contesto europeo e nazionale:<sup>3</sup>

1. la definizione di standard ampiamente condivisi per la misurazione dei risultati e delle *performance* basati sulla *Real-World Evidence* (RWE) a cui ancorare sistemi differenziali di rimborso delle prestazioni;
2. la predisposizione di piattaforme digitali aperte, sicure e interoperabili;
3. una profonda riforma degli schemi di rimborso dagli attuali sistemi basati sul modello *fee-for-service* (DRG) verso un modello *value-based*.

Sul versante della solidità delle evidenze attualmente raccolte tramite modelli di RWE, l'insoddisfazione rispetto allo stato dell'arte è diffusa. Alcune problematiche riguardano la tracciabilità, il libero accesso ai dati da parte della comunità di esperti e di ricercatori, e più in generale la riproducibilità dei risultati che limitano l'utilizzo da parte delle autorità sanitarie e delle agenzie regolatorie della RWE. Tali elementi ricadono principalmente nel secondo fattore limitante (manca predisposizione di piattaforme digitali aperte). Su questo ordine di fattori, un recente contributo del centro studi del Parlamento europeo<sup>4</sup> identifica alcune azioni necessarie per l'applicazione dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario, tra le quali la costituzione dello "spazio europeo dei dati sanitari" (*European Health Data Space*) rappresenta un passaggio di fondamentale importanza.<sup>5</sup> Sul nucleo tematico centrale del primo punto, riguardante la definizione di standard condivisi per la raccolta e l'utilizzo della cosiddetta RWE, il NICE ha da poco pubblicato le proprie linee guida.<sup>6</sup> Al centro del dibattito metodologico rimane la qualità delle evidenze prodotte attraverso la RWE, giudicata di livello inferiore rispetto agli studi clinici randomizzati, in quanto soggetta a una serie di potenziali "bias" (*selection bias, information bias, time-related bias, publication bias*,

*confounding, reverse causation ecc.)* in grado di pregiudicare l'attendibilità delle evidenze prodotte (su questo aspetto si veda anche ENCePP<sup>7</sup>). Occorre tuttavia rilevare come, sul piano metodologico, il gap tra gli studi clinici randomizzati e controllati e la RWE si stia progressivamente riducendo in taluni ambiti a causa del crescente numero di casi in cui le agenzie regolatorie hanno autorizzato l'immissione in commercio di farmaci e tecnologie sulla base di studi a braccio singolo, e dei recenti sviluppi della ricerca all'intersezione tra intelligenza artificiale e apprendimento statistico che hanno permesso di incrementare la qualità della RWE attraverso il ricorso ad approcci quasi sperimentali, quali studi controllati sul campo (*field experiments*) e l'uso di controlli sintetici. A tal fine, il NICE raccomanda fortemente il ricorso a metodi analitici finalizzati alla mitigazione dei potenziali "bias" e alla caratterizzazione dell'incertezza, fornendo ampia evidenza di casi studio e soluzioni metodologiche disponibili in letteratura. La possibilità di raccogliere evidenze robuste attraverso RWE presuppone l'identificazione di una domanda di ricerca, la definizione di uno studio *ad hoc* e una chiara giustificazione del motivo per cui si è optato per uno studio non randomizzato. Queste condizioni mal si coniugano con l'utilizzo di dati storici raccolti attraverso studi osservazionali o *convenience sample*.

Tornando alla VBHC, appare pertanto evidente come la definizione di un rapporto costo/beneficio più favorevole a cui associare schemi di rimborso differenziali non possa che fondarsi su elevati standard di qualità di produzione della RWE in termini di trasparenza, riproducibilità e rigore metodologico. Questo passaggio chiave presuppone, nel contesto italiano, una chiara definizione del ruolo della RWE nella valutazione dei farmaci e delle altre tecnologie sanitarie, e delle condizioni di ammissibilità della RWE nella determinazione del valore terapeutico aggiunto. La recente esperienza europea e internazionale mostra come l'integrazione della RWE a corredo degli studi clinici possa concorrere a una valutazione più completa delle tecnologie e dei servizi sanitari durante il loro naturale ciclo di vita.

Un ulteriore fattore limitante il ricorso alla VBHC, ossia il passaggio da un modello quantitativo (*fee-for-service*) a un modello qualitativo (*value-based*), sembra di gran lunga quello di più difficile attuazione su larga scala. Esso comporta, infatti, una radicale trasformazione dei modelli di rimborso delle prestazioni e l'integrazione di flussi informativi incentrati sul paziente. Se il compito sul piano

regolatorio e organizzativo appare particolarmente arduo, l'unica possibilità di successo è legata a una profonda trasformazione culturale nel sistema di valutazione delle performances che accetti e promuova schemi di rimborso e prezzi differenziati sulla base della qualità. Su questo piano, il vivace confronto sui vantaggi e limiti dei registri terapeutici e dei *Managed Entry Agreements* (MEAs) e il perdurare di modelli di valutazione improntati su di una concezione a silos della spesa sanitaria non lascia presupporre rapidi progressi verso la VBHC, se non limitatamente a sperimentazioni su determinati casi studio. La speranza è che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) offra l'occasione per una più radicale riforma dei modelli di valutazione delle *performance* in ambito sanitario e dei conseguenti schemi di rimborso.

## Bibliografia di riferimento

1. Porter ME, Lee T. The strategy that will fix healthcare. Harvard Business Review, Boston, 2013.
2. Cossio-Gil Y, Omara M, Watson C, et al. The roadmap for implementing Value-Based Healthcare in European University Hospitals - Consensus report and recommendations. Value Health 2022;25(7):1148-56.
3. Kimpen J. Here's how to make "value-based healthcare" a reality. World Economic Forum, 2019. <https://www.weforum.org/agenda/2019/02/here-s-how-to-make-value-based-healthcare-a-reality>
4. European Parliamentary Research Service (EPRS). Artificial intelligence in healthcare: Applications, risks, and ethical and societal impacts. Scientific Foresight Unit (STOA), Brussels, 2022.
5. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the European Health Data Space. 2022. [https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:dbfd8974-cb79-11ec-b6f4-01aa75ed71a1.0007.02/DOC\\_1&format=PDF](https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:dbfd8974-cb79-11ec-b6f4-01aa75ed71a1.0007.02/DOC_1&format=PDF)
6. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. Corporate document, 2022. <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>
7. EMA. The European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 10). EMA/95098/2010, 2022.



# FSE, DATI E L'INTEGRAZIONE OSPEDALE-TERRITORIO NELLE CURE DI PROSSIMITÀ

**Gianni Amunni**, Coordinatore Rete Oncologica Toscana, Presidente Associazione Periplo

**Pierfranco Conte**, Coordinatore Rete Oncologica Veneto, Presidente Fondazione Periplo

La “Rete Oncologica” è a oggi il modello in grado di rispondere meglio ai bisogni dei pazienti e ai profondi cambiamenti in essere nella prevenzione e cura dei tumori.

Gli obiettivi fondanti della Rete Oncologica sono quelli della prossimità, dell’equità, dell’omogeneità dell’offerta, del governo del diritto all’innovazione, dell’integrazione ospedale-territorio, della produzione di dati di esito dei percorsi diagnostico-terapeutici applicati nella pratica clinica e della sostenibilità. Ciascuno di questi obiettivi richiede non solo visione ma anche, e soprattutto, una governance forte, legittimata ed efficace.

La disponibilità di dati e la loro facile trasmissione e utilizzo sono la fase per azioni efficaci per ciascuno degli obiettivi citati.

L’acquisizione di questi dati deve rispondere a determinati requisiti:

1. derivare da database regionali e non da singole Istituzioni;
2. avere valore clinico e non solo amministrativo e/o gestionale;
3. essere riproducibili per tutte le patologie oncologiche, in diverse realtà regionali e in diversi archi temporali;
4. essere verificabili ad audit esterni.

Una delle sfide più importanti per l’oncologia del futuro è quella di una nuova organizzazione capace di realizzare una vera integrazione tra ospedale e territorio.

Abbiamo, a oggi, 3.600.000 casi prevalenti oncologici: si tratta di un numero enorme di persone in varie fasi della loro malattia (in trattamento, in follow-up, con malattia cronizzata) che presentano bisogni molto diversi, da quelli ad alta intensità assistenziale (CAR-T) a quelli con preva-

lenza di problematiche sociali (reinserimento dopo la malattia). Nella nostra organizzazione tutta questa domanda, così diversa e articolata, fa riferimento alla sola oncologia ospedaliera, creando un collo di bottiglia difficilmente superabile. Occorre, quindi, ripensare il percorso del paziente oncologico mettendo a disposizione dei curanti nuovi *settings* assistenziali, alcuni dei quali opportunamente posti al di fuori delle mura ospedaliere.

Nella fase della pandemia da COVID-19 si sono sviluppate esperienze emergenziali di delocalizzazione che ora costituiscono un patrimonio di conoscenza da valorizzare.

Nel nuovo scenario appare subito evidente come alcune attività debbano da subito trovare una più accurata localizzazione territoriale: psico-oncologia, riabilitazione, supporto nutrizionale, parte rilevante del *follow-up*, sono alcune delle prestazioni che fortemente contribuiscono alla qualità della vita del paziente e che definiscono una presa in carico extraospedaliera più appropriata.

Occorre però andare oltre e ipotizzare anche la possibilità di delocalizzare alcuni trattamenti a basso impegno assistenziale, tenuto conto che il 20-30% di pazienti in trattamento eseguono terapia orale.

I *settings* extraospedalieri possono essere molteplici e vanno da quelli degli ospedali di comunità, ai letti di cura intermedia, fino al domicilio attrezzato e protetto del paziente. In questa nuova prospettiva si viene a creare un “team allargato” di presa in carico che coinvolge competenze e professionalità diverse e afferenti a diverse Istituzioni sanitarie.

Un’infrastruttura telematica adeguata può consentire relazioni importanti tra paziente e curante e, soprattutto, tra curanti provenienti da diversi settori. Le opportunità del

la telemedicina (televisita, teleconsulto, telemonitoraggio ecc.) sono una chiave di svolta di questo nuovo modello e devono essere sfruttate con facilità, tempestività e accuratezza.

Ancora una volta emerge il valore della conoscenza e della trasferibilità dei dati (individuali e collettivi) per poter disegnare un'organizzazione in grado di garantire una presa in carico più efficace e più efficiente di quella attuale. I dati collettivi devono essere fruibili e soprattutto certi, e questo non è sempre così scontato.

Da valutare l'opportunità di prevedere un consenso informato per tutti i pazienti oncologici, che preveda la condivisione dei dati sanitari tra tutti gli operatori delle Reti Oncologiche, bypassando così l'attuale limite che demanda la responsabilità della protezione dei dati ai direttori generali delle singole aziende sanitarie e precludendo, tranne specifiche approvazione di Comitati Etici, l'accesso ai dati degli operatori sanitari al di fuori della propria azienda di appartenenza.

I dati individuati devono essere accessibili a tutta la filiera dei "curanti" e circolare in maniera efficace all'interno dei "nuovi team", spesso composti da figure con diverse competenze professionali e diverse affiliazioni. Ci deve essere tracciabilità dei diversi momenti di presa in carico, anche quando questi avvengono in luoghi di cura che afferiscono a strutture sanitarie diverse.

Abbiamo, attualmente, oggettive difficoltà che si sovrappongono a modelli di cura multidisciplinari e diversificati secondo la complessità:

- i cosiddetti dati correnti spesso non esprimono l'effettiva realtà della cosa e inducono a non banali errori di valutazione;

- prestazioni fondamentali, a cui non corrisponde una tariffa, spesso non sono tracciabili (per esempio, Gruppi Oncologici Multidisciplinari "senza" presenza dei/delle pazienti, consulenze dei *Molecular Tumor Board*);
- codifiche non descrittive delle caratteristiche molecolari delle neoplasie.

La comunicazione di dati "sensibili" di ciascun paziente trova frequentemente ostacoli per motivi che poco hanno a che fare con l'obiettivo di "conoscere tutto per curare meglio". La protezione della privacy deve essere garantita, ma deve essere riconosciuta la priorità del bene comune. Procedure di anonimizzazione dei dati sono oramai codificate e per studi osservazionali di esito dovrebbe essere sufficiente la comunicazione ai Comitati Etici, senza richiedere un consenso informato retrospettivo.

La ricostruzione della storia clinica di un paziente si compone di elementi che di solito provengono da database differenti e talvolta non dialoganti tra di loro. Si ha, quindi, la percezione che tra gli ostacoli per la realizzazione di nuovi modelli organizzativi ci siano quelli legati a una effettiva conoscenza di informazioni molteplici.

Appare opportuno quindi porsi come obiettivi, irrinunciabili, le seguenti azioni:

- norme sulla privacy rispondenti ai bisogni informativi del Servizio Sanitario Nazionale;
- accesso ai database regionali da parte delle Reti Oncologiche;
- inclusione nei database di indicatori di valore clinico;
- rendere tracciabili gli indicatori essenziali di appropriatezza ed esito.



## DIGITALIZZAZIONE DEI PERCORSI DI CURA

**Andrea Belardinelli**, Direttore Sanità digitale e innovazione; Direzione Salute, Welfare e Coesione sociale, Regione Toscana

I dati sanitari rappresentano, da sempre, il vero patrimonio di un'azienda sanitaria e con la recente pandemia sono stati per così dire "riscoperti" in quanto è stato compreso che, grazie all'impiego di tecnologie digitali, sono possibili raccolte e analisi semplificate di un'ampia mole di dati con la conseguente disponibilità di informazioni di elevata qualità, che possono essere utilizzate per fini di cura e di supporto alle decisioni, in termini di governo e programmazione a livello regionale, a maggior ragione in un contesto emergenziale.

L'utilizzo adeguato dei dati amministrativi e clinici permette infatti di indirizzare, in maniera efficace, le decisioni in qualsiasi ambito legato alla gestione delle aziende sanitarie e ospedaliere, ma comporta anche una importante ricaduta sul ridisegno dei servizi sanitari ai cittadini, per esempio nei percorsi cosiddetti *patient journey*. I dati consentono di verificare e ottimizzare sia l'organizzazione interna dei processi di una struttura sanitaria, migliorando l'impiego strategico delle risorse umane, tecnologiche ed economiche e la riduzione dei rischi e degli sprechi, sia l'offerta di servizi sanitari a beneficio dei pazienti. L'adozione di sistemi gestionali innovativi, da parte del Servizio Sanitario Regionale, si traduce dunque anche nel miglioramento dell'esperienza dei pazienti, i quali possono usufruire di "servizi online dedicati", come nel nostro progetto SANITÀ (CENTO PER CENTO) DIGITALE che offre ormai da tempo numerose opportunità: il servizio di prenotazione prestazioni sanitarie unico regionale, il servizio di consultazione e alimentazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), il servizio di gestione digitale della Celiachia, il servizio di prenotazione per prelievi ed esami di Laboratorio Analisi, il servizio di Televisita e Teleconsulto e il servizio di orientamento e accesso alle cure nei servizi sanitari territoriali, per gli stranieri presenti nel territorio toscano.

La recente pandemia da COVID-19 ha messo in evidenza in modo chiaro e dirompente che, per governare un'emergenza sanitaria, è fondamentale raccogliere i dati in maniera centralizzata in quanto soltanto attraverso questa modalità è possibile sfrutarne appieno il valore e l'utilità, ovvero quella di supporto alle decisioni, per rispondere, rapidamente e adeguatamente, alle necessità contingenti. In maniera più ampia, una delle riflessioni maggiormente condivise dai vari *stakeholders* del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rispetto agli effetti della pandemia e alla necessità indispensabile di ripensare l'organizzazione del SSN, in particolare a livello territoriale, sfruttando le opportunità legate alle nuove tecnologie, è quella che digitalizzazione e interconnessione/interoperabilità dei sistemi informativi, con la possibilità di analisi dei dati in tempo reale, sono gli ingredienti essenziali di sistemi gestionali innovativi.

Nel corso degli anni è stata creata nelle aziende, infatti, una grande ricchezza, ma anche una grande eterogeneità di sistemi informativi, attivati a volte in modo indipendente uno dall'altro, con organizzazione e strutture dissimili e sistemi di codifica delle informazioni non perfettamente identici. La capacità di condividere, correlare, comparare e utilizzare dati provenienti da fonti eterogenee dipende dalla possibilità che tali informazioni abbiano sistemi di riferimento comuni. La Regione Toscana, per esempio, aveva compreso già da tempo l'importanza di puntare sulla digitalizzazione dei percorsi di cura e sullo sviluppo di un sistema informativo unico integrato.

L'emergenza sanitaria legata alla pandemia è diventata l'opportunità per mettere a regime una strategia ottimale con la finalità di disporre di informazioni che fossero complete, univoci e utilizzabili da tutti i vari attori del processo di gestione dell'epidemia. Sono stati sviluppati importanti componenti di integrazione per mettere in comunicazione i sistemi gestionali presenti negli ospedali e nei laboratori di microbiologia e virologia. Su tutto il territorio toscano, le strutture sanitarie, pubbliche e private, coinvolte nell'esecuzione e nella refertazione dei tamponi sono state "messe

in rete” attraverso una piattaforma unica regionale. Questo approccio ha sia velocizzato la consultazione dei risultati, direttamente all’interno delle aziende sanitarie ordinanti, sia centralizzato l’analisi dei dati su scala interaziendale, agganciando in tempo reale le informazioni a tutto il sistema di *big data* della Regione Toscana. In definitiva, sono state sviluppate soluzioni innovative di comunicazione, standardizzazione e centralizzazione dei dati, che sono poi state trasformate in servizi innovativi per operatori e cittadini, attraverso l’implementazione di specifiche piattaforme digitali di fruizione.

I risultati ottenuti attraverso la digitalizzazione della sanità toscana sono davvero importanti e testimoniano che l’organizzazione è risultata adeguata ed efficiente in quanto è stata costruita intorno alle esigenze dei cittadini e degli operatori per creare servizi orientati ai bisogni delle persone. Il focus della Regione Toscana è stato, infatti, quello di rendere più efficace la programmazione e l’erogazione dei servizi, snellire la comunicazione tra le strutture sanitarie (ma anche tra strutture e cittadini), semplificare il sistema di accesso ai servizi, liberare risorse preziose e ridurre le differenze tra i territori.

È oggi quindi evidente che l’approccio alla salute può essere semplificato grazie all’introduzione del digitale: i cittadini del nostro Paese devono poter utilizzare una molteplicità di strumenti che li avvicini maggiormente alla sanità, garantendo un rapido ed equo accesso e una migliore qualità ed efficacia dei servizi.

Tutto ciò non può prescindere dall’implementazione di progetti di alfabetizzazione informatica, soprattutto per le fasce di età che hanno meno confidenza con la tecnologia. In tal senso la Regione Toscana ha avviato un importante progetto denominato *Connessi in buona compagnia* con il supporto e co-progettazione delle associazioni e sindacati dei pensionati, dei Comuni e delle Botteghe della Salute.

Più in generale, la partecipazione pubblica è fondamentale, e l’auspicio è che anche il processo di digitalizzazione della sanità veda i cittadini e gli operatori partecipare attivamente alla determinazione delle priorità e all’individuazione di soluzioni utili al miglioramento degli obiettivi di salute e alla promozione della qualità di vita. A una nuova e partecipata consapevolezza dei cittadini, circa le potenzialità offerte dalla digitalizzazione, dovrebbe corrispondere una sempre più idonea formazione e alfabetizzazione informatica, in al-

cuni casi anche degli operatori sanitari. È necessario, infatti, sviluppare e diffondere a tutti i livelli, fin dai corsi di studio universitari, quelle competenze avanzate nell’utilizzo di canali di comunicazione, strumenti e dati indispensabili per una corretta valorizzazione delle nuove tecnologie. A tale riguardo, è possibile prevedere che anche la gestione della formazione venga centralizzata e correttamente pianificata sui bisogni informativi reali dei professionisti.

I risultati della strategia e delle numerose iniziative digitali attuate in Toscana mostrano come il *design* di servizi sanitari digitali, l’impiego di piattaforme e strumenti digitali per la raccolta, l’analisi e la condivisione dei dati, insieme all’alfabetizzazione di cittadini e operatori sanitari, non siano più un miraggio, ma un piano perseguitabile che produce frutti concreti, soprattutto in termini di ottimizzazione dei servizi sanitari. Certo è un percorso che deve prevedere un miglioramento e una revisione continua, ma la strada è ormai tracciata.

Un rilancio digitale della sanità italiana passa, dunque, dalla omogeneizzazione degli standard e dalla costruzione di architetture organizzative e dati coerenti, che consentano una piena integrazione e interoperabilità. L’auspicio è che, grazie anche alle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), si riesca a realizzare iniziative di trasformazione digitale profonda. Gli investimenti devono mirare a un reale rafforzamento dell’infrastruttura tecnologica e degli strumenti per la raccolta, l’elaborazione, l’analisi dei dati e la simulazione. Tra le azioni concrete si deve prevedere la piena integrazione di tutti i documenti sanitari e tipologie di dati, la creazione e implementazione di un archivio centrale, l’interoperabilità e piattaforma di servizi, la progettazione di un’interfaccia utente standardizzata e la definizione dei servizi che il FSE dovrà fornire, l’integrazione dei documenti da parte delle Regioni all’interno del FSE, il supporto tecnologico per i fornitori accreditati di servizi sanitari per l’aggiornamento della loro infrastruttura tecnologica e compatibilità dei dati, il supporto finanziario alle Regioni che adotteranno la piattaforma FSE, il supporto in termini di capitale umano e competenze per realizzare i cambiamenti infrastrutturali e di dati necessari per l’adozione del FSE.

Le risorse economiche stanziate dovrebbero realmente essere destinate al potenziamento dell’infrastruttura tecnologica e applicativa delle Regioni e del Ministero della Salute; al miglioramento della raccolta, del processo e del-

la produzione di dati del NSIS (Nuovo Sistema Informativo Sanitario) a livello locale; allo sviluppo di strumenti di analisi avanzata per studiare fenomeni complessi e scenari predittivi al fine di migliorare la capacità di programmare i servizi sanitari e rilevare malattie emergenti, e alla creazione di piattaforme uniche dove domanda e offerta di servizi di telemedicina, forniti da soggetti accreditati e certificati, possano incontrarsi.

Iniziative e interventi mirati sono, dunque, necessari perché ci sia davvero la possibilità di contribuire al ridisegno di una “sanità sostenibile e personalizzata”, a patto che gli *stakeholders* coinvolti ai diversi livelli sappiano sfruttare al massimo le opportunità di collaborazione intersetoriale e siano disposti ad attuare le riforme prospettate all’interno di una cornice di *governance* chiara e di una normativa snella.





# DATI E STRATEGIE SANITARIE: BISOGNI INFORMATIVI, CRITICITÀ, PROSPETTIVE

**Giovanni Corrao**, Professore Ordinario di Statistica Medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Direttore del Centro Interuniversitario di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Presidente Advanced School of Public Health

## Premessa

Le soluzioni a molti dei difficili problemi che la sanità pubblica deve affrontare richiedono la raccolta e l'accesso a dati di adeguata qualità. L'Italia ha sviluppato alcune delle banche dati sanitari più informative del mondo, insieme a competenze di ricerca uniche e grandi talenti nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nelle università e negli altri enti di ricerca. La combinazione sinergica di dati e competenze può offrire al nostro Paese l'opportunità di promuovere l'innovazione in sanità, necessaria per tutelare e migliorare la salute dei cittadini secondo i principi costituzionali.

## Quali dati

La questione che stiamo ponendo è complementare al grande tema della digitalizzazione e delle progettualità che ne derivano.<sup>1</sup> La gestione clinica del paziente attraverso la digitalizzazione delle informazioni sanitarie che lo riguardano, e l'opportunità che tali informazioni siano disponibili al paziente e al suo medico curante, in altri termini la costruzione del cosiddetto Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)<sup>2</sup>, produrrà un'importante fonte di dati, che si aggiungerà a quelle già esistenti e immediatamente utilizzabili. A fianco del FSE, progetto complesso e quindi dal lento avvio, è da considerare la promozione e il supporto dell'uso rigoroso e sistematico dei cosiddetti dati sanitari correnti, già immediatamente disponibili e che riguardano gli assistiti del SSN; si pensi, per esempio, ai flussi del SSN direttamente gestiti dalle Regioni per la gestione del sistema e il rimborso delle prestazioni erogate, quali l'anagrafe assistiti, il flusso sulle prestazioni farmaceutiche in regime convenzionato e in distribuzione diretta e per conto, i flussi delle schede di dimissione ospedaliera, dell'assistenza in emergenza-urgenza, dell'assistenza ambulatoriale, dell'assi-

stenza al parto e dell'assistenza erogata dai servizi di salute mentale.<sup>3</sup> Infine, noi siamo ormai immersi in un ambiente basato sui dati che, sebbene non strutturati e codificati, potenzialmente rappresentano preziose fonti informative. Si pensi, per esempio, alle cartelle cliniche, alle immagini radiodiagnostiche, alle sequenze "omiche" (genomiche, proteomiche ecc.), ai social media da cui, anche grazie alle tecniche di intelligenza artificiale, siamo in grado di estrarre segnali potenzialmente fruibili per completare il patrimonio informativo disponibile.<sup>4</sup>

## A cosa servono i dati

Questi dati, se correttamente gestiti, hanno fornito consistenti prove di essere importanti per indirizzare le politiche sanitarie. La logica sottesa è banale. Impariamo a osservare correttamente la pratica clinica corrente e lasciamoci guidare dai dati che ne derivano per ridurre l'incertezza legata a ogni processo decisionale, incertezza sempre presente, ma soprattutto in agguato quando le nostre conoscenze sono ridotte (e in questo l'attuale pandemia ci ha insegnato molto)<sup>5</sup>. Proviamo a definire i quattro *items* che delineano il campo di utilizzo dei dati tratti dal mondo reale per indirizzare le politiche di sanità pubblica (Figura 1).

Iniziamo con il riquadro azzurro (Figura 1), che rappresenta il più convenzionale campo di azione per un corretto uso di dati generati dal mondo reale: il monitoraggio dell'assistenza. L'adozione di linee guida basate sull'evidenza deve essere verificata per misurare se e come diventano la pratica clinica corrente, ovvero l'adeguatezza dei trattamenti prescritti e l'aderenza alle prescrizioni mediche devono essere entrambe monitorate con metodi robusti e replicabili.<sup>6</sup>

In secondo luogo, le potenzialità dei dati generati dal mondo reale devono riferirsi alla "valutazione" dell'impatto



**FIGURA 1.** Campo di utilizzo dei dati tratti dal mondo reale.

dell'assistenza (riquadro giallo della Figura 1). Poiché la maggior parte delle azioni mediche è supportata da prove non sufficientemente mature, anche la pratica clinica deve essere valutata per verificarne l'impatto sulla prevenzione dell'esito clinico.<sup>7</sup> La sostenibilità economica delle singole cure e organizzativa del sistema nel suo complesso non deve essere sottovalutata in questo contesto. Oggi si punta a una sanità basata sul valore (*Value-Based Healthcare*, VBHC), imperniata sui principi della massimizzazione dei benefici per i pazienti e della minimizzazione dei costi a carico del SSN.<sup>8</sup> L'invecchiamento della popolazione e l'innovazione terapeutica sono i principali fattori a mettere a dura prova la sostenibilità del sistema stesso. Le terapie

innovative, essendo spesso approvate sulla base di sperimentazioni accelerate, in carenza dunque di prove mature su efficacia e sicurezza, comportano benefici per pochi pazienti e costi per tutti coloro che vi si sottopongono. Misurarne l'impatto è necessario per contenere i costi e rendere il sistema sostenibile.

Terzo *item*, l'implementazione dei servizi e delle azioni mediche (riquadro verde della Figura 1), la loro disponibilità, accessibilità e integrazione in modo da garantire una pratica sicura, efficace, e sostenibile includendo un particolare focus sugli aspetti organizzativi, sui modelli di presa in carico, sulla realizzazione delle reti di patologia, sulla gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali.<sup>9</sup>

Infine, la “stratificazione” della popolazione per l’identificazione dei bisogni assistenziali è un ulteriore campo che giustifica il tema che stiamo trattando (riquadro rosso della Figura 1), ed è forse il tema più dibattuto in questo momento, quello su cui si stanno concentrando gli sforzi delle componenti tecniche dei Ministeri e delle agenzie da esse vigilate, nonché della comunità scientifica. La segmentazione dei bisogni in funzione dei livelli di assistenza riguarda:

- la popolazione generale (tutti i beneficiari del SSN in un sistema universalistico come il nostro), in modo da verificare quante persone hanno bisogno di cure intensive, quante di essere prese in carico e attentamente monitorate per garantirne l’aderenza alle cure raccomandate, quante, infine, rappresentano il bersaglio degli interventi di promozione della salute;<sup>10,11</sup>
- di nuovo la popolazione generale, per identificare le persone più fragili da sottoporre a interventi protettivi durante le emergenze epidemiche;<sup>10</sup>
- i pazienti affetti da patologie verso le quali sono state messe a punto terapie personalizzate.<sup>12</sup>

La medicina di precisione<sup>13</sup> e l’assistenza sanitaria personalizzata<sup>14</sup>, le nuove ondate della medicina moderna, necessitano di metodi solidi per identificare i pazienti che beneficeranno di terapie mirate e per personalizzare la strategia del percorso sanitario in base alle caratteristiche cliniche, demografiche e socioeconomiche individuali. Questo approccio gioverebbe, innanzitutto, ai cittadini attraverso cure personalizzate. Non è più sufficiente sapere come “in media” i pazienti reagiscono alle terapie, ma quali pazienti hanno più probabilità di rispondere alle terapie. Inoltre, il processo di cura deve essere adattato alle peculiari caratteristiche del paziente e del contesto socio-economico-assistenziale nel quale le cure stesse vengono erogate.

Tutto questo aiuta a capire che il tradizionale paradigma della *evidence-based medicine* stia gradualmente facendo posto al cosiddetto “VBHC”. Ma se si modifica (evolve) il nostro approccio verso la medicina, necessariamente deve modificarsi (evolvere) il modo di fare ricerca clinica e di sanità pubblica, riuscire, cioè, ad affiancare (non sostituire) alle convenzionali evidenze desunte dai trial clinici randomizzati evidenze tratte dall’osservazione del cosiddetto mondo reale (*Real-World Evidence*<sup>9</sup>).

## Alcune criticità

Quando si prospetta la possibilità di utilizzare dati sanitari per fini di ricerca sanitaria, non direttamente legati all’immediata gestione clinica del paziente, si entra in un ambito complesso e scivoloso. Si considerino, per esempio, gli aspetti legati alla problematica del trattamento dei dati personali sanitari. È atteso che l’Autorità garante per la protezione dei dati personali e gli uffici legali delle Istituzioni responsabili della raccolta e utilizzo di questi dati pongano una particolare attenzione alla minimizzazione del rischio che l’identità del singolo e le informazioni sanitarie che lo riguardano siano svelate. Si consideri anche il ruolo delle agenzie di sanità pubblica, interessate ai dati sanitari correnti come fonte per l’osservazione pianificata del mondo reale per l’analisi dei bisogni di salute e la valutazione delle risposte sanitarie, parte integrante della pratica sanitaria e strumento di supporto al decisore. Infine, il principale focus delle università e degli altri enti di ricerca è il miglioramento delle nostre conoscenze a supporto della salute dei cittadini attraverso l’accesso e l’uso rigoroso dei dati disponibili.

Questi diversi punti di vista hanno l’obiettivo comune di operare per la tutela dell’individuo e devono essere integrati armonicamente. Si dovrebbero, quindi, intraprendere e potenziare azioni volte a fornire strumenti validi condivisi che considerino tutti i sopraccitati aspetti, ovvero le due componenti che caratterizzano i vincoli etici legati all’utilizzo di dati sensibili come quelli sanitari. Il primo, che potremmo considerare un “vincolo etico individuale”, è quello legato alla riservatezza. Non c’è dubbio che le informazioni sensibili sulle malattie di cui i singoli cittadini soffrono devono essere tutelate dal principio della riservatezza. Tuttavia, sono ormai entrati in pratica strumenti e tecniche in grado di tutelare ogni singolo cittadino dal rischio di divulgazione dei dati personali. La “privacy by design”<sup>15</sup> è ora parte integrante di qualsiasi protocollo di studio che utilizzi dati di questo tipo e l’applicazione universale di questa regola dovrrebbe diventare un *must* per qualsiasi futura ricerca basata sul mondo reale. Il secondo, che potremmo considerare un “vincolo etico collettivo”, è quello legato all’utilizzo dei dati per raggiungere un risultato di interesse collettivo (sociale), nel nostro caso il miglioramento della conoscenza. Si dovrebbe considerare che la disponibilità, l’accessibilità e l’interconnettività dei dati generati dall’osservazione del

mondo reale non garantiscono “di per sé” il miglioramento della conoscenza (cioè, la generazione di prove credibili), anche se la fonte dei dati è di buona qualità. Questo perché se alcune regole di base non vengono rispettate, anche dati di buona qualità possono dare un’immagine distorta della realtà. Due immagini ci potranno aiutare a intuire di cosa stiamo parlando. La prima è quella della cosiddetta spedizione di pesca.<sup>16</sup> Buttando l’amo nel pescosissimo mare dei dati qualcosa riusciremmo a pescare. Ma noi non stiamo cercando generiche correlazioni statistiche, bensì nessi causali che ci aiutino a migliorare il sistema sanitario. La seconda è quella che gli statistici chiamano tortura dei dati.<sup>17</sup> Se, nel saggiare un’ipotesi su, per esempio, l’effetto di un trattamento, i dati vanno in una direzione inattesa, potremmo essere tentati di rianalizzare gli stessi dati fino a quando non riusciremmo a ottenere risultati per noi plausibili. Sfidiamo chiunque a considerare “scientificamente rigoroso” un approccio di questo tipo che, in assenza di regole, è purtroppo la norma nella pratica della ricerca osservazionale con dati secondari.

In sintesi, io cittadino sono disponibile a mettere a disposizione i dati che mi riguardano, ma a due condizioni:

1. che venga rispettato il diritto alla riservatezza, ovvero che nessuno possa essere messo nelle condizioni di associare le mie condizioni sanitarie con la mia persona;
2. che i dati siano utilizzati per migliorare le conoscenze, indirizzare i decisori verso le scelte migliori, e in generale curare meglio le persone che si ammaleranno dopo di me.

## Sfide e proposte

Come agire, dunque, per trarre dai dati sanitari le più solide risposte che indirizzino le migliori scelte possibili? Due riflessioni conclusive, cosciente che devono essere interpretate più come l’auspicio di un inguaribile ottimista, che come indirizzi sulle azioni da intraprendere per un più razionale governo dei dati.

Primo, dovremmo liberarci della fastidiosa e diffusa idea che la disponibilità, accessibilità e interconnettibilità dei dati sia la soluzione a tutti i nostri bisogni conoscitivi. Il dato è condizione necessaria, ma non sufficiente per gene-

rare conoscenza. Il paradigma della ricerca clinica basato sulla esplicita formulazione di un quesito, sul disegno dello studio e dell’analisi dei dati (ovvero di un piano formale di osservazione consistente con il quesito e da sottoporre a un comitato di valutazione), e sull’interpretazione dei risultati (inclusi i limiti insiti nel piano di analisi), non è superato e non può essere sacrificato sull’altare della illimitata fiducia nella sofisticatezza tecnologica. Per non essere frainteso, i problemi che stiamo affrontando certamente necessitano di metodologie innovative. Ma a condizione che queste ultime siano inquadrata nel paradigma della ricerca clinica. Come sempre, dall’integrazione tra saperi e metodi, può realizzarsi un armonico processo in grado di rendere i dati funzionali al miglioramento continuo della qualità delle cure.

Secondo, dovremmo orientarci verso il governo dell’accessibilità ai dati, che sappia armonizzare e integrare i due vincoli etici sopra discussi. Ovvero, all’Autorità garante per la protezione dei dati personali, indiscusso riferimento per tutto ciò che riguarda i vincoli sopra definiti nell’ambito dell’etica individuale, dovremmo affiancare un tavolo interistituzionale, che sappia valorizzare le ragioni dei cosiddetti vincoli etici collettivi in grado di:

- realizzare una camera di compensazione per la diffusione delle migliori pratiche nella raccolta e gestione dei dati sanitari in Italia – incluse le banche dati del SSN, i dati genomici e molecolari, i dati socioeconomici, i dati relativi ai cosiddetti *patient-centered outcomes*, e altri ancora – consentendone un accesso rapido ed efficiente per la ricerca innovativa su larga scala;
- unire le competenze e facilitare il partenariato tra le strutture del SSN, altri produttori di dati sanitari, enti di ricerca, associazioni dei pazienti e altre parti interessate a favorire la ricerca finalizzata alla generazione di evidenze scientificamente solide di supporto al governo della salute;
- promuovere progetti e azioni formative indirizzate alla generazione, all’analisi e all’interpretazione di dati sanitari secondo un approccio metodologicamente rigoroso e attento all’innovazione tecnologica.

Non stiamo inventando nulla di nuovo in quest’ambito. La “UK Health Data Research Alliance”<sup>18</sup> è un’alleanza indipendente di importanti organizzazioni sanitarie e di ricerca, unite per stabilire le migliori pratiche per l’uso etico dei dati

sanitari del Regno Unito per la ricerca su larga scala. In Italia, è stato recentemente firmato dalle principali agenzie governative focalizzate ai dati (Istituto Nazionale di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), di intesa con i Ministeri della Salute e per la Pubblica Amministrazione, un protocollo di intesa per l'istituzione di un organismo analogo (Alleanza per la RicerCA con dati sanitari, ARCA). Ci auguriamo che questa iniziativa possa realizzarsi e possa trovare le condizioni per affrontare il tema dell'utilizzo dei dati per promuovere l'innovazione in sanità, necessaria per tutelare e migliorare la salute dei cittadini.<sup>19</sup>

## Bibliografia di riferimento

1. Wise MEJ. Guidelines for digital healthcare. BMJ 2016;353:i1867.
2. <https://www.fascicolosanitario.gov.it/>
3. Corrao G. Real World Evidence. Buone pratiche della ricerca basata sull'osservazione del mondo reale. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2019.
4. Moscatelli M, Manconi A, Pessina M, et al. An infrastructure for precision medicine through analysis of big data. BMC Bioinformatics 2018;19(Suppl 10):351.
5. Corrao G, Bertolaso G, Pavesi G, Moratti L. Eight good reasons for careful monitoring and evaluation of the vaccine campaign against COVID-19: Lessons learned through the Lombardy experience for dealing with next challenges. Int J Environ Res Public Health 2022;19(3):1073.
6. Cohn JN. Monitoring adherence to guidelines. Circ Heart Fail 2008;1(2):87-8.
7. Corrao G, Mancia G. Research strategies in treatment of hypertension: value of retrospective real-life data. Eur Heart J 2022;ehab899.
8. Cossio-Gil Y, Omara M, Watson C, et al. The roadmap for implementing Value-Based Healthcare in European University Hospitals - Consensus report and recommendations. Value Health 2022;25(7):1148-56.
9. Gallant NL, Hadjistavropoulos T, Stopyn RJN, Feere EK. Integrating technology adoption models into implementation science methodologies: A mixed-methods pre-implementation study. Gerontologist 2022;gnac098.
10. Corrao G, Rea F, Carle F, et al; "Monitoring and Assessing care Pathways (MAP)" working group of the Italian Ministry of Health. Stratification of the risk of developing severe or lethal Covid-19 using a new score from a large Italian population: a population-based cohort study. BMJ Open 2021;11(11):e053281.
11. Rea F, Corrao G, Ludergnani M, et al. A new population-based risk stratification tool was developed and validated for predicting mortality, hospital admissions, and health care costs. J Clin Epidemiol 2019;116:62-71.
12. Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. Lancet Oncol 2016;17(2):e81-e86.
13. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
14. Chawla NV, Davis DA. Bringing big data to personalized healthcare: a patient-centered framework. J Gen Intern Med 2013;28(Suppl 3):S660-5.
15. Kum HC, Ahalt S. Privacy-by-Design: Understanding data access models for secondary data. AMIA Jt Summits Transl Sci Proc 2013;2013:126-30.
16. <https://www.datasciencecentral.com/avoid-the-fishing-expedition-approach-to-analytics-projects/>
17. Mills JL. Data torturing. N Engl J Med 1993;329(16):1196-9.
18. <https://ukhealthdata.org/>
19. Corrao G, Franchi M, Mancia G. Knocking on heaven's door: The gap between health institutions and academies in generating knowledge utilizing real-world data. Front. Public Health 26 October 2022. Sec. Public Health Policy. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1002910>





# I DATI. IL FUTURO DELLA SANITÀ. STRUMENTI PER UNA REALE INNOVAZIONE

Quanto vissuto negli ultimi anni ha reso evidente il valore che la salute ha nelle politiche di un Paese sottolineando l'importanza strategica di investirvi: la ricerca biomedica può diventare il motore di sviluppo – economico, scientifico e sociale – dell'Italia. Inoltre, è stato chiaramente percepito quanto il mondo sia interconnesso, non solo dal punto di vista economico e ambientale, ma anche da quello sociale e sanitario, e di quanto sia quindi necessario studiare soluzioni globali e condivise per il benessere dell'umanità.

Il costante e rapido incremento di “dati” generati dai singoli cittadini, unito ai cambiamenti tecnologici riguardanti le modalità di conservazione ed elaborazione dei dati, rappresentano una potenziale fonte di crescita e innovazione che ogni Paese europeo deve essere in grado di sfruttare. L'innovazione guidata dai dati può generare benefici enormi per la salute dei cittadini, contribuendo soprattutto allo sviluppo della medicina personalizzata. Si tratta di un passo in avanti necessario per rispondere in maniera più adeguata alle esigenze dei pazienti permettendo ai professionisti sanitari di prendere decisioni basate sui dati.

È dunque rilevante migliorare le strutture di *governance* per la gestione dei dati e ampliare i pool di dati di qualità disponibili per l'utilizzo e il riutilizzo, sviluppando un modello di riferimento per una società che, grazie ai dati, dispone di strumenti per adottare decisioni migliori, a livello di settore sia privato sia pubblico.

L'auspicio è che questo volume possa contribuire a far riflettere in maniera approfondita sul “potenziale valore del dato” nel sistema sanitario, a beneficio di tutti gli interessi coinvolti, che includono il rafforzamento del Servizio Sanitario Italiano, la migliore assistenza per i pazienti e i vantaggi per le imprese.

La riflessione deve riguardare anche l'urgente necessità di trovare e intraprendere, nel nostro Paese, una strada per equilibrare il flusso e l'ampio utilizzo dei dati mantenendo, allo stesso tempo, alti livelli di rispetto della privacy, sicurezza, protezione e norme etiche. Rendere disponibile un maggiore numero di dati e migliorarne le modalità di impiego è infatti fondamentale per riuscire a fronteggiare le sfide sociali attuali, contribuendo allo sviluppo di una società più prospera, più sostenibile e più sana.