



REAL WORLD DATA E REAL WORLD EVIDENCE:

considerazioni e proposte da un network di società scientifiche

APRILE 2017

AUTORI

Prof. Giovanni Corrao

Past President, Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC); Professore Ordinario di Statistica Medica, Università di Milano-Bicocca

Prof. Alessandro Mugelli

Presidente eletto, Società Italiana di Farmacologia (SIF); Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze

Prof. Francesco Rossi

Past President, Società Italiana di Farmacologia (SIF); Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"

Dott.ssa Elena Paola Lanati

Segretario, ISPOR Italy - Rome Chapter

COMITATO SCIENTIFICO

Dott. Luigi Cavanna

Direttore, Dipartimento di Oncologia -Ematologia, Azienda USL di Piacenza

Prof. Americo Cicchetti

Direttore, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS); Professore Ordinario di Organizzazione Aziendale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Presidente, Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA)

Dott. Luigi Collarini

Direttore, Laboratorio di Fisiopatologia delle Attività Motorie ASST Lodi - ASSC Casalpuusterlengo

Dott. Gualberto Gussoni

Direttore Scientifico, Fondazione Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Roma

Prof. Giuseppe Mancia

Coordinatore della Consulta delle Società Scientifiche per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare (CSCV), Milano

Prof. Francesco Saverio Mennini

Professore di Economia Sanitaria, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Presidente ISPOR Italy - Rome Chapter

Prof. Leandro Provinciali

Presidente, Società Italiana di Neurologia (SIN); Direttore, Clinica Neurologica e Dipartimento di Scienze Neurologiche, Ospedali Riuniti di Ancona

Avv. Giorgio Calesella

Partner Studio Canelutti, Milano



INDICE

PARTE I - Inquadramento generale	Pag.	3
1. Valutazione degli interventi medici	Pag.	3
2. Valutazione dell'assistenza sanitaria	Pag.	3
3. Valutazione dei percorsi nel mondo reale	Pag.	3
PARTE II - Dati ed evidenze dal mondo reale	Pag.	5
4. Dati e fonti dal mondo reale	Pag.	5
5. Interconnessione tra le fonti	Pag.	6
6. Dai dati alle evidenze	Pag.	6
PARTE III - Criticità	Pag.	7
7. Sensibilità dei dati personali	Pag.	7
8. Accessibilità ai dati	Pag.	8
9. Adeguatezza dei dati	Pag.	10
10. Considerazioni sul protocollo e sul suo iter approvativo	Pag.	10
PARTE IV - La proposta delle Società Scientifiche	Pag.	12
11. Razionale	Pag.	12
12. Obiettivo	Pag.	13
13. La proposta	Pag.	13
14. Punti di forza	Pag.	15
15. Sulla realizzabilità della proposta	Pag.	15

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

AIC | Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA | Agenzia Italiana del Farmaco
ASL | Azienda Sanitaria Locale
ATC | Sistema di classificazione dei farmaci su base Anatomico, Terapeutico e Chimico
CE | Comitato Etico
CEDAP | Certificato di assistenza al parto
CRO | Organizzazione di ricerca a contratto (Contract Research Organization)
CVN | Comitato di Valutazione Nazionale
CVR | Comitato di Valutazione Regionale
DBA | Database amministrativi
DEA I / II | Dipartimenti di emergenza/accettazione di primo e secondo livello
DWH | DataWareHouse
DWHC / DWHC_R | DataWareHouse Certificato / DataWareHouse Certificato Regionale
ENCePP | European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
HTA | Health Technology Assessment
ICD-9-CM | Sistema di classificazione internazionale delle malattie (International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification)
INAIL | Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro
INPS | Istituto Nazionale Previdenza Sociale
ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ISS | Istituto Superiore di Sanità
ISTAT | Istituto Nazionale di Statistica
LEA | Livelli Essenziali di Assistenza
PDTA | Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale
PET | Tomografia ad emissione di positroni (Positron Emission Tomography)
RCT | Trial clinico controllato randomizzato (Randomized Controlled Trial)
RMN | Risonanza Magnetica Nucleare
RWD | Real World Data
RWE | Real World Evidence
SSN | Servizio Sanitario Nazionale
TC | Tomografia Computerizzata
UE | Unione Europea



PARTE I INQUADRAMENTO GENERALE

L'inquadramento dell'argomento che stiamo trattando passa dal tentativo di armonizzare due approcci ambedue tesi alla valutazione della qualità delle cure mediche. Il primo, che chiameremo valutazione degli interventi, prende spunto dal paradigma dei trial clinici e dalle norme di buona pratica ad essa connesse. Il secondo, si riferisce al tipico bagaglio di metodologie che le istituzioni in cui è articolato il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) usano per valutare la qualità dell'assistenza fornita ai beneficiari del SSN. Entrambi gli approcci contribuiscono allo sviluppo della base di evidenze scientifiche utili al supporto delle decisioni a livello organizzativo e di sistema nella prospettiva dell'Health Technology Assessment (HTA). Dalle criticità di questi due approcci, ovvero dalla loro incapacità di colmare tutti i nostri bisogni conoscitivi sulla qualità delle cure, nasce la proposta qui delineata.

1. VALUTAZIONE DEGLI INTERVENTI MEDICI

Esiste un peculiare accordo tra comunità scientifica e quadro normativo di riferimento nel definire il trial clinico controllato randomizzato (RCT) come il metodo più affidabile per generare evidenze credibili sull'efficacia degli interventi medici, primi fra tutti i presidi farmaceutici.

Da alcuni decenni tuttavia, si sta facendo strada l'idea che gli RCT non siano del tutto sufficienti per la guida del processo decisionale in quanto intrinsecamente inadatti a cogliere l'impatto delle cure nella pratica clinica corrente.

La complessità dei regimi terapeutici, l'eterogeneità demografica e clinica dei pazienti in trattamento, il protrarsi nel tempo di molte terapie, e la spesso discutibile aderenza dei prescrittori alle linee guida basate sulle evidenze, oltre che dei pazienti alle raccomandazioni dei medici, spiegano la distanza tra le evidenze generate nell'ambiente controllato, ma fittizio, tipico degli RCT, e la loro effettiva generalizzabilità nel cosiddetto mondo reale.

2. VALUTAZIONE DELL'ASSISTENZA SANITARIA

Il tipico approccio alla valutazione dell'assistenza è quello che ha come unità di osservazione il singolo erogatore di servizi e prestazioni, e che quindi chiameremo approccio *service-centered*. Esso è basato sul confronto tra erogatori valutandone le performance in modo da individuare le migliori pratiche (*best practices*) alle quali ispirarsi per crescere e migliorare come sistema.

Il sistema di valutazione e confronto delle performance dei servizi dedicati a un'unica categoria di prestazioni (e.g., i risultati ottenuti dalle divisioni di cardiologia regionali in termini di riammissione ospedaliera entro un anno dalla dimissione indice per infarto al miocardio) rappresenta uno strumento di governo insostituibile del Sistema Sanitario Regionale. L'identificazione, la condivisione, la periodica revisione e la validazione dei requisiti, degli indicatori e degli standard di base, rappresentano punti chiave per valutare adeguatamente il complesso sistema di erogazione. Questo sistema di valutazione è fondamentale anche per attivare i processi di innovazione permettendo, attraverso il confronto delle performance tra le aziende sanitarie, di individuare le migliori pratiche, di far crescere e migliorare il sistema, valorizzandone i risultati ottenuti dai migliori.

Questo approccio tuttavia, seppure intrinsecamente utile al processo decisionale, ha molte e riconosciute criticità, la principale delle quali il fatto che, in un'ottica di sistema, non è del tutto accettabile valutare l'attività di ogni servizio come indipendente dall'attività degli altri. In altri termini, valutare i frammenti di un mosaico, che nel complesso costituisce l'intero percorso assistenziale di un paziente, non consente al singolo erogatore di rispondere alla seguente domanda: è utile quello che sto facendo?

3. VALUTAZIONE DEI PERCORSI NEL MONDO REALE

Nel processo di valutazione della qualità delle cure, ognuno dei due approcci ora delineati dovrebbe quindi essere considerato necessario, ma ambedue non sono sufficienti a coprire i bisogni informativi degli stakeholder istituzionali.

Necessari perché:

- 1) per la registrazione di un nuovo presidio terapeutico l'ente regolatorio deve necessariamente

richiedere il sostegno di solide evidenze di efficacia e sicurezza, e in questo gli RCT non trovano valide alternative;

II) per l'accreditamento e la valutazione di un ente erogatore, il SSN deve necessariamente accertarne la qualità misurandone caratteristiche strutturali e di processo.

Insufficienti perché:

- I) gli RCT non sono in grado di prevedere l'impatto degli interventi terapeutici nella pratica clinica
- II) oltre che la qualità del singolo erogatore, l'attenzione del SSN deve essere rivolta al cittadino (il beneficiario del SSN) preso in carico perché portatore di un bisogno, valutando l'appropriatezza dell'intero percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA), la sua utilità (per il paziente) e sostenibilità (per il SSN).

L'approccio innovativo in grado di armonizzare la valutazione degli interventi medici e dell'assistenza sanitaria e di colmare le lacune conoscitive degli stakeholder istituzionali (Ministero della Salute, Direzioni Sanitarie Regionali, AIFA) prende spunto dal fatto che la salute di ogni beneficiario del SSN, non è solo funzione del singolo presidio terapeutico, né delle prestazioni erogate dai singoli servizi accreditati, ma del progetto complessivo che lo coinvolge in quanto portatore di bisogni, talvolta complessi, e che necessita di una stretta integrazione tra servizi sanitari (e talvolta sociali).

La valutazione dei percorsi nel mondo reale, così come ora delineata:

- non è certamente alternativa, bensì complementare sia alla valutazione degli interventi medici mediante RCT che alla valutazione dell'assistenza centrata sui servizi;
- è centrata sul cittadino (*patient-centered*) implicando l'analisi dell'intera storia dei contatti (PDTA) di ogni singolo cittadino con le prestazioni fornite dal SSN;
- offre un certo grado di versatilità
 - I) adattandosi alla valutazione della singola cura, così come dell'intero PDTA,
 - II) declinando la valutazione in termini di appropriatezza del processo terapeutico erogato, così come di impatto del percorso sui benefici clinici osservati,
 - III) riconoscendo come implicito riferimento la sostenibilità economica del sistema.

Tali caratteristiche suggeriscono che l'approccio in esame deve essere inquadrato nelle seguenti tre parole chiave:

1. ricerca clinica, in quanto implica che l'unità di osservazione è il singolo cittadino, e l'approccio consiste nello studio dell'efficacia (*effectiveness*) e la sicurezza delle cure: ciò prevede che, in analogia alla valutazione degli interventi medici, l'approccio sia teso a fornire ulteriori conoscenze sugli effetti attesi di un presidio terapeutico somministrato nella pratica clinica o ancora sul più opportuno percorso diagnostico-terapeutico da prescrivere a un paziente con certe caratteristiche anagrafiche e cliniche;

2. sanità pubblica, in quanto strumento di governo per assumere decisioni *evidence based* che sappiano conciliare salute del cittadino e sostenibilità del sistema; ciò implica che, in analogia alla valutazione dell'assistenza sanitaria, l'approccio è teso a fornire al decisore sufficienti elementi (ad esempio sull'organizzazione dei sistemi di cura, sul rimborso di un presidio terapeutico, o ancora su nuovi e innovativi sistemi di rimborso basati su percorsi ed esiti) in grado di ridurre l'incertezza insita in ogni decisione incrementandone la robustezza grazie al corretto coinvolgimento degli *stakeholder*;

3. real world evidence (RWE), in quanto, basandosi sull'esperienza passata dei pazienti in termini di cure ricevute ed esiti osservati nel mondo reale, è in grado di produrre evidenze "credibili" sul modo migliore per trattare i pazienti nel futuro. Ma per produrre RWE è necessario disporre di dati tratti dal mondo reale (d'ora in avanti RWD da *Real World Data*). Pertanto, tenuto in considerazione la complessità dei nuovi farmaci nonché gli elevati costi degli stessi così come delle altre tecnologie, la RWE, unitamente alla conduzione di una valida ricerca clinica, rappresenta uno dei pilastri fondamentali per una corretta *governance*.



PARTE II DATI ED EVIDENZE DAL MONDO REALE

4. DATI E FONTI DAL MONDO REALE

Le definizioni di RWD sono molteplici e non sempre consistenti. Ad esempio, 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".¹

Questa definizione include un'ampia serie di possibili fonti tra le quali:

- **Trial clinici pragmatici**, ovvero studi clinici randomizzati che, con l'obiettivo di mimare le condizioni di vita reale, utilizzano criteri di inclusione/esclusione dei pazienti meno rigidi rispetto ai convenzionali RCT preregistrativi, e considerano esiti il cui impatto clinico sia più vicino possibile a quello osservato nella pratica clinica;
- **Dati osservazionali da studi di coorte prospettici** che, rispetto agli RCT, non prevedono la randomizzazione dei pazienti ma, per il resto ne conservano principi, metodi ed obiettivi.

Tali fonti hanno due caratteristiche: presuppongono la raccolta prospettica dei dati (ovvero quando lo studio è pianificato non si sono ancora verificati né l'esposizione alle cure né gli esiti di interesse) e sono **fonti primarie** (ovvero i dati sono raccolti per rispondere ad uno specifico quesito clinico). Sotto ambedue i punti di vista, tali fonti non comportano alcun elemento innovativo rispetto alle convenzionali ed ampiamente accettate norme di buona pratica della ricerca clinica, ovvero degli standard internazionali di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani.

Diverso è il discorso per le altre fonti di RWD quali:

- **Flussi correnti propri del SSN** (i cosiddetti database amministrativi, di seguito DBA), che includono i flussi con i quali regioni e province autonome amministrano il sistema di rimborsi ai servizi accreditati dal SSN che erogano le cure; ad esempio il database su:
 - I) la farmaceutica territoriale (che riporta tra l'altro i codici ATC e AIC dei farmaci in classe A distribuiti dalle farmacie territoriali);
 - II) le prestazioni di assistenza farmaceutica in distribuzione diretta (anch'esso riporta i codici ATC e AIC dei farmaci direttamente erogati per il tramite delle strutture ospedaliere e dei presidi delle Aziende Sanitarie Locali);
 - III) le schede di dimissione ospedaliera (che riporta tra l'altro i codici ICD-CM-9 delle cause primarie e secondarie (e relative prestazioni) dei ricoveri effettuati in regime ordinario e di day-hospital in ospedali pubblici, equiparati e privati convenzionati);
 - IV) gli accessi in pronto soccorso (anch'esso riporta tra l'altro i codici ICD-CM-9 delle cause di accesso in pronto soccorso e nei dipartimenti di emergenza/accettazione di primo e secondo livello (rispettivamente DEA I e DEA II) sia generali che specialistici (ad esempio oftalmici, odontoiatrici, pediatrici, ...) di istituti pubblici, equiparati o privati accreditati);
 - V) le prestazioni ambulatoriali (che riporta i codici delle prestazioni specialistiche (ad esempio visite, esami di laboratorio) e di diagnostica strumentale (ad esempio TC, RMN, PET) previste dal Nomenclatore Tariffario Nazionale in vigore erogate ai cittadini, italiani e non, dagli ambulatori specialistici ospedalieri ed extraospedalieri pubblici e privati accreditati);
 - VI) altri, tra i quali l'assistenza al parto (scheda CEDAP), le vaccinazioni e ogni altra forma di assistenza garantita dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA);
 - VII) i flussi relativi ai dispositivi medici nell'ambito della Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici
- **Altre fonti istituzionali** tra le quali:
 - I) registri AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio;
 - II) *surveys* ISTAT (indagini multiscopo, indagini sullo stato di salute, censimento di popolazione);

1. <https://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp>

III) registri e *surveys* gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità (registri patologie, indagini sullo stato di salute);

IV) database curati/gestiti da INAIL, INPS;

- **Fonti non istituzionali** tra le quali registri di patologia con base di popolazione, ambulatoriale o ospedaliera, *surveys* campionarie, *networks* di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta, ecc.

Tali fonti hanno tre caratteristiche:

1. sono **fonti retrospettive**², ovvero quando lo studio è pianificato, e/o i relativi dati vengono elaborati, si sono già verificati sia l'esposizione alle cure che gli esiti di interesse;
2. sono **fonti secondarie**, ovvero i dati sono raccolti per ragioni diverse da quelle legate alla produzione di evidenze, ovvero per scopi gestionali (del SSN, dei pazienti, ecc.);
3. sono **fonti interconnettibili**, ovvero prendendo spunto dal fatto che le prestazioni (così come le altre forme di registrazione elencate) sono riconducibili all'individuo che le riceve (o a cui sono riferite) attraverso un codice identificativo univoco, è, almeno potenzialmente, possibile riconoscere e ricostruire l'intero percorso sperimentato dai beneficiari del SSN, nonché le loro caratteristiche strutturali, cliniche, antropometriche e le loro abitudini di vita.

5. INTERCONNESSIONE TRA LE FONTI

I flussi correnti propri del SSN rappresentano l'insieme di interesse la cui interconnessione già da sola giustifica il corrente documento. Tali flussi possono essere interconnessi con altre fonti, istituzionali e non, per rispondere a ben definiti quesiti. Questo consente di qualificare l'approccio che si inizia a delineare con una ulteriore caratteristica di rilevante interesse nel contesto in esame. In altri termini, l'interconnessione tra flussi correnti propri del SSN, per definizione basati sulla popolazione dei beneficiari del SSN (ovvero consentono di identificare i caratteri di interesse, quali ad esempio prescrizione di farmaci, ricoveri ospedalieri, ecc.) e altre forme di registrazione (ad esempio quelle di registri ambulatoriali, ospedalieri, o anch'essi di popolazione) consente di identificare e ben caratterizzare ampie e non selezionate popolazioni rappresentative del mondo reale.

L'insieme di tali caratteristiche, comportando un cambio epocale del modo di affrontare la ricerca osservazionale, giustifica l'innovazione insita nell'utilizzo di un approccio basato su RWD quale strumento per affrontare le nuove sfide della sanità pubblica. La realizzazione del processo delineato, tuttavia, comporta una importante e condivisa revisione delle norme in materia.

6. DAI DATI ALLE EVIDENZE

È del tutto scontato che, anche ammettendo di disporre di una massa di informazioni riferite alle prestazioni mediche che ogni beneficiario del SSN riceve nel corso di un lungo periodo di osservazione (ovvero dei PDTA definiti nel precedente paragrafo come componenti essenziali dei RWD), il problema non marginale che dovremmo affrontare è quello di "tradurre" tali dati in evidenze in grado di orientare le decisioni.

In accordo cioè ancora una volta con ISPOR³, mentre i dati (RWD) sono semplici materie prime da sole non informative, l'evidenza (RWE) 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*).

Ciò che si sta sottolineando è che le norme di buona pratica della ricerca clinica, ampiamente accettate e condivise nel *setting* sperimentale, e in quello osservazionale prospettico, devono necessariamente essere adattate al contesto dei RWD e della RWE se si vuole dare credibilità all'approccio in esame (ovvero fornire al decisore evidenze credibili emerse dall'osservazione "pianificata" dei percorsi sperimentati dai beneficiari del SSN). Ciò, come vedremo, è allo stato attuale tutt'altro che scontato.

2. Anche se il termine retrospettivo riferito alla situazione prospettata è entrato nella terminologia corrente, e come tale verrà utilizzato nel documento, si dovrebbe considerare che in realtà nella terminologia epidemiologica il disegno retrospettivo si riferisce alla direzione dell'osservazione inversa rispetto alla storia naturale della malattia; in altri termini il disegno retrospettivo presuppone che l'osservatore parta dall'esito (verificatosi o meno, e quindi dai casi e controlli) per poi misurare "retrospettivamente" l'esposizione

3. https://www.ispor.org/workpaper/RWD_TF/RWTFManuscript.pdf



Le quattro criticità cui faremo riferimento riguardano i potenziali ostacoli al processo che dalla disponibilità di (e accessibilità ai) RWD, conducono alla generazione di RWE affidabili. La prima criticità, è inquadrata nella natura dei RWD, per definizione sensibili, e quindi da sottoporre a doverose cautele che tutelino il cittadino salvaguardandone il diritto alla riservatezza. La seconda criticità, direttamente connessa alla precedente, riguarda la difficoltà di muoversi tra le norme che regolano l'accesso ai RWD. La terza criticità è inquadrabile nell'utilizzo di dati spesso carenti di informazioni cliniche, per generare evidenze sufficientemente solide e trasferibili ai pazienti. La quarta criticità, infine, riguarda le già ricordate norme di buona pratica della ricerca clinica, la cui applicazione nel contesto in esame non sempre è così scontata.

7. SENSIBILITÀ DEI DATI PERSONALI

Il Garante italiano per la protezione dei dati personali definisce **identificativi** i dati personali che permettono l'identificazione diretta di un individuo (come i dati anagrafici, il codice fiscale, ecc.); se inoltre essi forniscono dettagli sulle sue caratteristiche (ad esempio convinzioni religiose, opinioni politiche, abitudini, stile di vita, stato di salute, ecc.) sono anche definiti **sensibili**⁴. Lo stesso Garante definisce trattamento ogni operazione sui dati personali di un individuo (ad esempio: raccolta, conservazione, elaborazione, comunicazione e diffusione a terzi). I soggetti che procedono al trattamento dei dati personali altrui, soprattutto se sensibili, devono adottare particolari misure per garantire il corretto e sicuro utilizzo dei dati.

Tutto ciò premesso, è doveroso richiamare l'attenzione allo specifico oggetto del corrente documento che auspica la promozione del trattamento dei dati personali, per finalità non direttamente legate alla cura del singolo beneficiario del SSN, ma pur sempre nell'ambito dello svolgimento di funzioni istituzionali del SSN, in particolare alla ricerca finalizzata al miglioramento continuo della qualità delle cure. La ricerca medica si basa su due principi etici, entrambi irrinunciabili in un moderno stato di diritto. Il primo, che potremmo annoverare nell'ambito della cosiddetta etica individuale, si traduce in una serie di norme tese a garantire che il singolo cittadino sia informato, volontariamente offra il proprio consenso e sia tutelato dai rischi conseguenti alla ricerca. Il secondo, basato sulla cosiddetta etica collettiva, è anch'esso espressione di un diritto, quello dell'avanzamento della conoscenza finalizzata al continuo miglioramento delle cure. La storia ha insegnato che il diritto debba sempre basarsi sull'equilibrio tra questi due principi. La protezione del singolo individuo è da salvaguardare, non c'è dubbio. Ma anche l'etica collettiva è un valore. Il privato cittadino dovrebbe partecipare a che i dati che lo riguardano vengano utilizzati per migliorare le conoscenze direttamente rivolte a curare in modo sempre più adeguato chi si ammalerà in futuro della sua stessa malattia. L'esercizio di questo principio, tuttavia, dovrebbe misurarsi con altre garanzie. La più importante è che i risultati della ricerca consentano effettivamente di migliorare le nostre conoscenze. Il rischio dal quale ognuno di noi dovrebbe essere tutelato è quello di partecipare a studio mal disegnato e/o che dietro il vessillo della ricerca si nascondano finalità di promozione di questo o quel farmaco (promozione del mercato piuttosto che protezione della salute)⁵. Questi principi, a nostro avviso, dovrebbero guidare la definizione dei vincoli di utilizzo dei RWD.

Consistentemente, il Garante si è recentemente espresso in materia di semplificazione degli adempimenti per l'effettuazione di studi e ricerche in campo medico, biomedico e epidemiologico senza diminuire il livello di tutela per i pazienti. In particolare, l'Autorità ha recentemente emanato l'autorizzazione generale⁶ con la quale *università, enti e istituti di ricerca e società scientifiche* sono autorizzate al trattamento dei dati anche in assenza del consenso degli interessati, quando sussistono

4. <http://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/diritti/cosa-intendiamo-per-dati-personali>

5. <http://www.consulta-cscv.it/news/comitato-unico-di-bioetica>

6. Garante per la protezione dei dati personali. Doc. web n. 5805552. Autorizzazione n. 9/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 15 dicembre 2016 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 303 del 29 dicembre 2016). Registro dei provvedimenti. n. 531 del 15 dicembre 2016

le seguenti condizioni:

- il trattamento dei dati è necessario per la conduzione di studi, non aventi significativa ricaduta personalizzata sull'interessato, effettuati con dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca;
- gli studi riguardano le relazioni tra i fattori di rischio e la salute umana, o mirano a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci o di dispositivi medici nella pratica clinica, o a verificare l'appropriatezza prescrittiva, oppure vertono su eventi sanitari di tipo diagnostico, terapeutico o preventivo, ovvero sull'utilizzazione di strutture socio-sanitarie;
- motivi di impossibilità organizzativa, rendono impossibile contattare, per informarli, tutti i soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, ad. es. in casi di patologia con elevata mortalità o in casi di studi che riguardino dati riferiti a prestazioni erogate molto tempo prima (caso questo che sistematicamente si realizza nel *setting* dei dati retrospettivi, cfr. par. 4).

Qualcuno obietta, di contro, che nella stessa autorizzazione, il Garante obbliga all'acquisizione del consenso per tutti i pazienti che risultino reperibili nel momento in cui lo studio viene avviato. Bisognerebbe tuttavia considerare che la rigida interpretazione di tale obbligo impedirebbe di fatto qualsiasi trattamento di dati riferiti ad ampie coorti di pazienti (spesso con numerosità di qualche centinaia di migliaia di unità), reclutate almeno due anni prima dell'avvio dello studio (e tra le quali qualche individuo è certamente deceduto o trasferito). In queste condizioni, non solo per oggettive impossibilità organizzative, ma anche per l'introduzione di errori sistematici da selezione (lo studio verrebbe limitato agli individui vivi che offrono il consenso), si finirebbe per rendere impraticabile gran parte degli studi che utilizzano RWD.

Piuttosto, l'interpretazione qui adottata da una parte prescinde dall'obbligo del consenso (almeno nel caso dei flussi istituzionali) ma dall'altra obbliga ad adottare specifiche misure per:

- impedire che i dati trattati siano direttamente riconducibili ai pazienti;
- garantire che i risultati della ricerca contribuiscano al miglioramento del sistema di cure mediante l'adozione di specifiche norme di buona pratica della ricerca.

8. ACCESSIBILITÀ AI DATI

Il quadro normativo che attiene le sperimentazioni cliniche, le RWE e l'accesso ai dati subisce l'influenza di molteplici interessi ed attori, tanto da risultare al momento estremamente frammentario e poco omogeneo: i capisaldi possono essere individuati nelle *"Good Clinical Practice"*, che disciplinano la corretta gestione degli studi clinici, ed in particolare la protezione degli esseri umani in quanto soggetti di studi clinici, nelle *"Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici"*, che per prime hanno disciplinato la struttura ed il funzionamento dei Comitati Etici, ed infine nella disciplina del Garante per la protezione dei dati personali (ndr. Garante della Privacy), che impone i criteri per il corretto accesso ai dati sanitari, nel rispetto dei diritti dei pazienti. Importanti stratificazioni si sono poi susseguite nel tempo, sino alla diversificazione -tra le molteplici- degli studi *"profit"* rispetto ai *"no profit"*, degli studi su sostanze medicinali rispetto a quelli riguardanti i dispositivi medici.

In punto di aggiornamento normativo, si segnala come siano in corso quattro consultazioni pubbliche, indette dalla Commissione Europea, in vista dell'entrata in vigore del nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica dei medicinali (*EU Regulation 536/2014 on Clinical Trials*), atteso per ottobre 2018.

Tale Regolamento è di fondamentale importanza per una pluralità di motivi spazianti dall'aspetto legale a quello tecnico-operativo. Quanto al primo aspetto, va sottolineato che l'Unione Europea emanerà un Regolamento abrogativo e innovativo di tutta la precedente disciplina: il Regolamento, per sua natura *self-executing* ed uniformemente valido per tutti i membri dell'UE, sarà peraltro applicabile a tutti i test clinici avviati prima della sua entrata in vigore e ancora in corso dopo tre anni.

Ad oggi il trattamento dei dati sanitari incontra ancora delle criticità che ci si augura potranno essere

superate con il recepimento del Regolamento previsto per il 2018. Tali criticità sono essenzialmente rappresentate:

- I) dall'accesso incompleto ai dati,
- II) dalla necessità di sviluppo di tecniche efficaci in ambito HTA (*Health Technology Assessment*),
- III) da ritardi sugli studi,
- IV) dalla disomogeneità in tema di investimenti.

Dal punto di vista tecnico-operativo, il nuovo Regolamento comporterà l'omologazione dei mezzi a disposizione della ricerca: è prevista, infatti, la costituzione del portale unico per la sperimentazione clinica europea, al quale avranno accesso tutti gli operatori del settore; saranno inoltre implementati degli *workspace* settoriali, collegati al portale, dedicati agli sponsor ed alle autorità.

L'idea è, dunque, quella di implementare un data base globale europeo ove tutti gli operatori potranno accedere per condividere informazioni dal quale potranno attingere i dati.

Tra le implicazioni si possono sicuramente annoverare l'innalzamento degli standard di sicurezza e qualitativi della sperimentazione, nonché la diffusione di un metodo efficace per evitare l'inutile duplicazione di test e/o raccolte dati già eseguiti in altre strutture nazionali o estere.

A livello europeo esistono molteplici iniziative finalizzate a supportare l'utilizzabilità dei dati RWE: sono stati istituiti dei registri che raccolgono i dati dei pazienti (tra i vari, *PARENT Joint Action*, *European Network of Cancer Registries*), registri di raccolta dei dati sanitari telematici, piattaforme di condivisione dei dati (tra i vari, *ENCePP - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*).

Si riscontra inoltre, come diversi stati europei abbiano creato iniziative nazionali volte ad armonizzare l'accesso ai dati RWE e la loro condivisione: tra questi spiccano i sistemi implementati da Danimarca, Finlandia e Svezia.

In futuro, si auspica la realizzazione di un sistema globale non solo di *sharing* dei dati, ma di condivisione delle *best practices* anche al fine di migliorare l'efficienza dei sistemi sanitari dei singoli stati, sulla base delle esperienze oltre-confine. Naturale corollario sarà poi la promozione della collaborazione tra gli stati e del supporto dei *cross-stakeholder*.

Un ruolo chiave nella condivisione dei dati verrà naturalmente assunto dalle nuove tecnologie ovvero dai mezzi di comunicazione a distanza e su larga scala, quali *web search* e sistemi di condivisione dei dati (ad es. con il proprio medico curante).

La fine dei lavori del progetto europeo è fissata al mese di ottobre 2018. Ad oggi, gli studi clinici "*no profit*" vengono disciplinati in Italia dal D.M. 17 dicembre 2004 il quale fornisce utili indicazioni per l'individuazione degli elementi peculiari, e dunque delle caratteristiche di colui che svolge il ruolo di "Promotore", delle finalità dello studio, del coinvolgimento di "Sponsor" e "CRO".

Nell'ampio quadro appena rappresentato, in un clima di costante concorrenza tra legislazione europea e nazionale, spicca la Delibera n. 2017 del 1/7/2014 della Giunta Regionale Lombardia: l'atto rappresenta il primo tentativo di regolamentare l'accesso ai dati del *DataWarehouse* (DWH) appartenenti all'omonima Regione da parte di enti esterni. Il documento consente di individuare criteri e modalità di accreditamento al *DataWarehouse*, oltreché le regole concernenti l'utilizzo dei risultati. Nello specifico, definisce gli obiettivi della collaborazione da parte degli Enti esterni (valutare e confrontare -tra gruppi di popolazione o tra strutture- l'appropriatezza, l'efficacia e l'efficienza dell'assistenza erogata, anche con riferimento a specifiche patologie o problematiche sanitarie e anche attraverso la caratterizzazione dell'esposizione a fattori di rischio, la ricostruzione dei percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali e l'analisi e il confronto degli esiti di salute). Il documento definisce

chiaramente i requisiti degli Enti esterni per poter essere accreditati: dalla residenza sul territorio regionale alle capacità documentate di analisi di data set amministrativi sanitari e di valutazione, ad esempio, della performance dei servizi sanitari. Infine, viene data la possibilità agli Enti accreditati di svolgere propri progetti di ricerca rientranti negli ambiti annualmente definiti da Regione Lombardia.

9. ADEGUATEZZA DEI DATI

Bisognerebbe considerare che gran parte delle fonti (secondarie) di RWD sono disegnate ed alimentate principalmente per ragioni diverse dalla ricerca clinica, ad esempio per gestire i rimborsi alle prestazioni (DBA), per monitorare l'appropriatezza prescrittiva (file F e registri ALFA, per la gestione dei pazienti dei medici di medicina generale, ecc.. La ricerca clinica, tutt'al più, è un uso secondario dei RWD. Questo giustifica le seguenti due considerazioni.

La prima considerazione è sulla qualità dei dati. In riferimento ai DBA, che qui consideriamo come la fonte principale di RWD, si dovrebbe considerare che una prestazione rimborsabile dal SSN, effettivamente erogata a un cittadino, è difficilmente omessa dal sistema di registrazione, perché questo comporterebbe il mancato rimborso al servizio che l'ha erogata. D'altro canto, la possibilità che prestazioni non erogate vengano registrate dovrebbe essere considerata eccezionale in quanto comporta implicazioni penali.

Ciò comporta che la qualità dei dati, sebbene da verificare e monitorare, non sembra generare distorsioni così importanti da giustificare il citato scetticismo. Tutt'al più, l'adozione di comportamenti opportunistici da parte degli erogatori (ad esempio la sistematica tendenza a registrare il codice della patologia, e delle procedure ad essa associate, che garantisce una più onerosa tariffa, piuttosto che la condizione che giustifica la prestazione medica) dovrebbero essere prese in considerazione.

La seconda considerazione si riferisce alla completezza dei dati di ogni prestazione con le ragioni che ne hanno giustificato l'erogazione. Se, come sopra richiamato, i DBA sono funzionali a documentare l'erogazione della prestazione, non c'è ragione perché essi riportino informazioni sulla malattia alla base della prestazione erogata, la sua severità/stadio, le malattie concomitanti, il dosaggio dei farmaci prescritti, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa, i valori degli esami di laboratorio, le abitudini di vita, ecc.. La più seria criticità è dunque la carenza di dati, piuttosto che la loro qualità. La ricerca clinica basata sui RWD è spesso costretta a ricorrere a grezze approssimazioni (ad esempio sul dosaggio prescritto di un farmaco) e ad accettare assunti non direttamente verificabili (ad esempio sul ruolo dei fattori non misurati nello spiegare la relazione osservata). La vera sfida nell'utilizzo di RWD per generare evidenze credibili, in grado di orientare le decisioni, passa dalla nostra capacità di affrontare questi elementi di vulnerabilità con adeguati strumenti.

Per questo motivo, noi riteniamo che la vera sfida non sia tanto tecnologica, legata cioè alla nostra capacità di disporre di strumenti per l'archivio, l'aggiornamento e l'analisi di enormi quantità di dati, quanto quella propria del metodo scientifico, legata cioè all'utilizzo di robusti piani osservazionali e adeguate metodologie di analisi in grado di tener nella corretta considerazione la complessità dei fenomeni e generare credibili evidenze.

Pertanto, solo una corretta acquisizione e gestione dei RWD consentirà di produrre valide evidenze che possano essere di supporto nel processo decisionale. In tal senso, i *big data* si evolvono a *smart data*, ovvero dati che consentono l'assunzione di decisioni accreditate.

10. CONSIDERAZIONI SUL PROTOCOLLO E SUL SUO ITER APPROVATIVO

È insita nel metodo scientifico al quale ci ispiriamo la necessità di partire sempre con un ben definito quesito (rilevante sul piano clinico e sulle sue implicazioni in sanità pubblica) che sfoci in un ben costruito protocollo di ricerca in cui vengano rese esplicite le regole con cui lo studio verrà effettuato, i dati verranno raccolti e trattati e i risultati interpretati.

Questo modo di procedere, parte integrante e non rinunciabile di qualsiasi studio sperimentale (e

osservazionale prospettico), accettato dall'intera comunità scientifica, nonché attentamente normato⁷, dovrebbe essere utilizzato anche nel contesto in esame, e la conseguente normativa ad esso adattata. Adattata, non rigidamente applicata, perché il contesto è sostanzialmente diverso. Stiamo cioè parlando di studi non interventistici che non comportano rischi aggiuntivi per la salute dei pazienti, essendo oltretutto l'intervento medico parte integrante della pratica clinica, ovvero frutto di una scelta terapeutica indipendente dallo studio. E stiamo anche parlando di dati già disponibili (retrospettivi secondo la terminologia corrente), e di pazienti non oggettivamente rintracciabili, al momento dell'avvio dello studio. È noto che questa tipologia di studi in Italia è normata dalle *"Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci"*⁸. In breve, la normativa comporta che l'avvio di uno studio osservazionale richieda la formale approvazione al Comitato Etico (CE) solo se lo studio sia di coorte prospettico, nel quale cioè i pazienti sono inclusi in base all'assunzione di un determinato farmaco e seguiti nel tempo per la valutazione degli esiti. Al contrario, per gli studi osservazionali retrospettivi, quali quelli discussi in questo documento, è sufficiente la notifica ai CE.

La domanda che dovremmo porci è la seguente: il rilassamento della normativa corrente verso gli studi basati su un sistema di flussi correnti (qui definiti BDA) è giustificata dalle caratteristiche sopra elencate di tali studi? A nostro avviso solo in parte. Perché, sebbene tali studi non comportino rischi aggiuntivi per il paziente e non richiedano il consenso dei pazienti, essi sono comunque in grado di produrre risultati/evidenze che modificano la pratica clinica e orientano le decisioni. L'istituzione di un registro nazionale degli studi osservazionali previsto dalla normativa ha la finalità di migliorare la trasparenza della ricerca: ma chi verifica, controlla, accerta che la ricerca sia effettuata secondo le regole di buona pratica della ricerca osservazionale? Spesso non i CE, visto che la normativa ne prevede la semplice notifica, piuttosto che richiederne il parere. D'altro canto, non siamo così sicuri che il CE sia l'organismo più adeguato per il contesto in esame. Per molte ragioni. Innanzitutto, la ricerca osservazionale sulle prestazioni non si limita ai farmaci e ai dispositivi medici, ma è più in generale estesa ai percorsi preventivi, diagnostici, terapeutici e riabilitativi sperimentati dai beneficiari del SSN. In secondo luogo, una buona parte dei RWD ai quali stiamo facendo riferimento sono generati, custoditi e amministrati dalle regioni e province autonome, così l'iter di approvazione dei protocolli basati su tali dati potrebbe trovare una più diretta responsabilità presso l'amministrazione regionale e nazionale. Infine, mentre sono relativamente diffuse, consolidate e solide le competenze in grado di esprimersi sugli aspetti metodologici della ricerca sperimentale, il settore di cui ci stiamo occupando è ancora un oggetto poco esplorato per gran parte dei ricercatori clinici.

7. M 15 luglio 1997, D.lgs. n. 211 del 24 giugno 2003, D. lgs. n. 200 del 6 novembre 2007 e del DM 21/12/2007

8. <http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.88758.1186138046156a0be.pdf>



PARTE IV LA PROPOSTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

11. RAZIONALE

Date queste premesse, le Società Scientifiche firmatarie del corrente documento concordano sulla necessità e l'urgenza di procedere alla razionalizzazione della materia oggetto di questo documento. Necessità ed urgenza che derivano dalla presa d'atto che l'Italia si trova nella favorevole situazione di disporre:

- di un SSN che, vista la necessità di gestire il complesso sistema delle prestazioni inquadrabili nei LEA, e di monitorarne l'effettiva ed equa erogazione su tutto il territorio nazionale, ha da tempo attivato un sistema di BDA, la cui struttura e il cui funzionamento sono omogenei in tutte le Regioni e province autonome;
- di una serie di fonti gestite da istituzioni pubbliche (ISTAT, AIFA, ISS, INAIL, INPS) il cui immenso contenuto informativo è in grado di fornire un prezioso contributo alla conoscenza;
- di innumerevoli e non censite fonti elettroniche non istituzionali (registri, archivi, banche dati, survey) sparse a macchia di leopardo sul territorio nazionale e che coprono aree cliniche e tipologie di trattamento tra loro molto eterogenee.

La parcellizzazione nella gestione delle fonti informative e le già ricordate criticità ascrivibili da una parte ai vincoli della privacy, dall'altra a un sostanziale scetticismo sulla solidità delle evidenze che ne derivano, rendono il processo qui delineato di non semplice realizzazione.

Eppure, le esigenze connesse ad un razionale utilizzo delle fonti secondarie disponibili sono cogenti. Si pensi ad esempio:

- alla necessità che il **Ministero della Salute** implementi un sistema di "valutazione della qualità delle cure e dell'uniformità dell'assistenza sul territorio nazionale ai fini del monitoraggio costante dell'efficacia e dell'efficienza dei servizi" nonché di "garanzie per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria"⁹; e che questo sistema venga concordato con le **Regioni** (che di fatto gestiscono le politiche sanitarie) anche assicurando che i risultati siano confrontabili;
- al cambiamento epocale in atto in Europa in merito alla valutazione accelerata ai medicinali destinati a esigenze mediche ancora insoddisfatte e all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata¹⁰; che mette le **agenzie regolatorie e quelle di HTA**, d'intesa con le aziende del settore, di fronte alla necessità di un attento monitoraggio dell'impatto clinico (sicurezza ed efficacia) ed economico (profilo costo-efficacia) dei medicinali e dei dispositivi medici; monitoraggio che, comunque, dovrebbe essere garantito non solo per i farmaci che godono di una corsia preferenziale di autorizzazione in commercio, ma per tutti i prodotti medicinali, soprattutto quelli rimborsati dal SSN (si pensi ad esempio alla necessità di affrontare in modo razionale la complessa questione dei generici e biosimilari);
- al contributo che l'**Accademia**, gli Enti di ricerca e i centri studi di Società Scientifiche possono fornire al miglioramento continuo del sistema di cure proprio del SSN attraverso l'osservazione pianificata dell'esperienza passata dei beneficiari del SSN; ovvero a generare evidenze in grado di orientare il processo decisionale.

Esiste tuttavia un sostanziale gap tra governo della sanità, immaginato troppo complesso per adattarsi al rigore del metodo scientifico, e quello della speculazione scientifica tipicamente accademica. Le attività di monitoraggio e valutazione dell'efficacia dei trattamenti sanitari erogati e di valutazione dell'appropriatezza e della qualità dell'assistenza, sono finalizzate a due contesti di riferimento. Il primo, per così dire pragmatico, è legato alle funzioni istituzionali di tutela della salute dei cittadini esercitate dal SSN attraverso le sue articolazioni territoriali (Regioni e Province autonome, innanzitutto) e istituzionali (ad esempio l'AIFA). Il secondo, per così dire speculativo, è legato alla produzione di evidenze sui trattamenti e sui percorsi terapeutici che garantiscano maggiore efficacia e con costi sostenibili. Pragmatismo e speculazione riconoscono tuttavia un terreno comune di confronto, la

9. Intesa tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano del 10 Luglio 2014, concernente il Patto per la salute per gli anni 2014-2016 (repertorio n. 82/CSR) e l'aggiornamento del decreto del 12 dicembre 2001, di cui all'art. 9, comma 1 del D.lgs n.56/2000

10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/07/WC500190556.pdf



generazione di evidenze così solide da orientare le scelte (ottica del decisore) e indirizzare la ricerca (ottica del ricercatore). Indipendentemente dall'ottica di riferimento tuttavia, non si può prescindere dal metodo utilizzato per generare l'evidenza. Ed è il metodo, esigenza comune del decisore e del ricercatore, che noi proponiamo come ponte tra pragmatismo e speculazione.

12. OBIETTIVO

Mettere a disposizione degli interlocutori istituzionali (Ministero, Regioni e Province autonome, AIFA, Agenas, Accademia, Enti di ricerca) una piattaforma utilizzabile ogniqualvolta l'unità statistica di interesse è il singolo individuo, beneficiario del SSN, e le prestazioni fornite a carico totale o parziale del SSN, rappresentino la base informativa per generare evidenze su:

- lo stato di salute della popolazione,
- il carico di malattia,
- i profili di salute e i comportamenti salutari che prevengono le malattie cronico degenerative,
- i percorsi diagnostico, terapeutico, assistenziali sperimentati dai pazienti affetti / presi in carico,
- la loro appropriatezza rispetto a standard clinici accettati dalla comunità scientifica di riferimento (linee guida basate su evidenze),
- la loro aderenza e la persistenza alle raccomandazioni del medico,
- i loro profili di sicurezza, efficacia e costo-efficacia.

In generale, evidenze utili per orientare le scelte e le politiche tese al miglioramento continuo della qualità delle prestazioni, delle cure, degli interventi e dei servizi.

13. LA PROPOSTA

I flussi correnti propri del SSN (le BDA) rappresentano l'insieme di interesse la cui interconnessione già da sola giustifica il corrente documento. Tali flussi possono essere sporadicamente o sistematicamente interconnessi con altre fonti, istituzionali e non, per rispondere a ben definiti quesiti, ancorché per rendere disponibile una piattaforma più ricca e completa.

L'interconnessione viene effettuata in "ambienti" protetti certificati (d'ora in avanti *DataWarehouse* Certificato, DWHC). Analogamente alla normativa sulle biobanche, la certificazione e l'accreditamento istituzionale dei DWHC necessitano di una specifica normativa in grado di definire e rendere trasparenti

- I) le procedure per garantire il diritto alla riservatezza;
- II) le regole sulle condizioni di anonimato, anonimizzazione, identificabilità e identificazione¹¹;
- III) le regole sulla proprietà dei dati e dei risultati desunti dal loro trattamento;
- IV) le procedure di controllo della qualità dei dati.

Il gestore del DWHC è un ente pubblico, di norma la Regione, che genera i flussi e routinariamente li utilizza almeno per garantire i rimborsi a chi eroga le prestazioni (*DataWarehouse* Certificato Regionale DWHC_R); alcuni DWHC generali o tematici, possono essere allocati presso enti pubblici competenti (ad esempio Ministero, AIFA, ISS, ecc.).

Oltre che il gestore, possono accedere al DWHC enti di ricerca qualificati ed accreditati. L'accreditamento viene rilasciato dal gestore del DWHC sulla base della documentata esperienza dell'ente nella generazione di solide evidenze dal trattamento di dati derivanti da fonti secondarie. Con scadenza annuale il gestore provvederà a un aggiornamento dell'elenco degli enti accreditati.

L'accreditamento, condizione necessaria ma non sufficiente per l'accesso, consente all'ente di presentare al gestore del DWHC un dettagliato protocollo di ricerca che chiaramente indichi, oltre ai dati e ai campi ai quali l'ente chiede di accedere, le basi scientifiche, gli obiettivi, le fonti, il

11. Anonimi: sono dati raccolti e subito identificati solo con un codice. I dati dell'individuo non vengono registrati; non è pertanto possibile risalire alla fonte. Anonimizzati: i dati anagrafici dell'individuo vengono rimossi dopo l'attribuzione del codice e successivamente non è più possibile alcun collegamento. Identificabili: sono campioni identificabili tramite un codice, noto solo al gestore. La possibilità di risalire all'origine dell'individuo si attua, in caso di finalità scientifiche di utilità per l'individuo, sulla base di decisioni espresse nel consenso informato scritto. È opportuno osservare che qualora detti dati vengano utilizzati per scopi scientifici, la possibilità di risalire dell'individuo non viene quasi mai esercitata, in quanto né utile né necessaria per la presentazione dei risultati. Identificazione completa: il dato è identificabile da nome e indirizzo. Questa opzione è possibile solo su esplicita richiesta e/o autorizzazione dell'interessato o degli aventi diritto (ad esempio magistrato)

disegno, l'analisi della potenza sulla base della numerosità attesa, le analisi statistiche e gli strumenti di controllo delle fonti di errore sistematico. Qualora lo studio sia finanziato da un ente esterno, l'ente accreditato deve anche presentare la convenzione con lo sponsor e sottostare a regole predefinite di pubblicazione dei risultati. In altri termini, le società scientifiche auspicano l'adozione di norme di buona pratica della ricerca osservazionale (un adattamento delle convenzionali norme della ricerca clinica al particolare contesto descritto in questo documento) e offrono la disponibilità a coordinarsi per la loro stesura.

Il gestore del DWHC_R (ovvero ogni Regione e Provincia autonoma) deve dotarsi di un comitato scientifico (**Comitato di Valutazione Regionale - CVR**), che:

- I) sovrintenda alla consistenza del DWHC con le norme che ne regolano l'istituzione e il funzionamento e alla qualità dei dati in esso contenuti ed aggiornati;
- II) garantisca l'interconnessione delle BDA con altre fonti (istituzionali e non) qualora ne ravveda l'opportunità per il raggiungimento delle finalità conoscitive regionali;
- III) si esprima sulla richiesta di certificazione di repertori di dati derivanti da fonti non istituzionali (ad esempio registri di cartelle cliniche) i cui dati sono custoditi presso strutture ed enti con sede presso la Regione;
- IV) assicuri non solo l'accessibilità, ma anche la fruibilità dei dati da parte dell'autorità sanitaria regionale mediante la predisposizione di cruscotti per la valutazione della qualità dell'assistenza;
- V) esamini la documentazione (protocollo) presentata da un ente accreditato, autorizzando o meno l'accesso ai dati sulla base della qualità scientifica del progetto, nonché della sua coerenza con le finalità programmatiche e valutative regionali;
- VI) istituisca ed aggiorni il registro degli studi basati sui RWD regionali; ovvero non solo quelli basati sulle BDA, ma più in generale su fonti non istituzionali (ad esempio repertori di cartelle cliniche) i cui dati sono custoditi presso strutture ed enti che ne chiedono la certificazione da parte della Regione;
- VII) esamini il report finale di ogni progetto approvato valutandone la consistenza con il protocollo, e mettendolo a disposizione dell'autorità sanitaria regionale;
- VIII) provveda al monitoraggio della pubblicazione dei progetti approvati e all'aggiornamento del registro di cui al punto (VI).

Le stesse funzioni dei CVR devono essere assicurate dagli enti pubblici che gestiscono DWHC tematici (ad esempio presso AIFA, ISS, ecc.).

Bisognerebbe prevedere l'istituzione di un **Comitato di Valutazione Nazionale (CVN)** che:

- I) assicuri il coordinamento dei CVR (e di quelli tematici), sovrintendendo alla verifica della confrontabilità della qualità dei dati, supportandone le attività e promuovendo iniziative formative;
- II) garantisca il funzionamento dei DWHC nazionali (ad esempio quello direttamente gestito dal Ministero della Salute alimentato dall'invio periodico di un sottoinsieme dei dati dalle Regioni e Province autonome¹²) assicurando tutte le funzioni previste per i CVR;
- III) valuti i sistemi di monitoraggio e i progetti di ricerca che coinvolgano più Regioni o l'intero territorio nazionale, procedendo a confronti, e dove opportuno alla integrazione dei dati aggregati, mettendo i risultati a disposizione delle autorità sanitarie nazionali;
- IV) assicuri la rappresentanza italiana ai tavoli internazionali sui sistemi informativi sanitari.

L'istituzione di un CVN si rende, altresì, necessaria come punto di collegamento e supporto nel rapporto tra i singoli CVR, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e il Ministero della Salute ed i suoi Programmi Nazionali.

Tale Comitato, oltre che con AIFA e il Ministero della Salute, svolgerà i suoi compiti in collaborazione con l'ISS.

Pertanto, garantendo che i dati di RWE possano essere utilizzati dalle varie istituzioni regionali e nazionali, l'obiettivo prioritario del CVN sarà assicurare una più idonea politica sul farmaco e sulle

12. Decreto sulle procedure per l'interconnessione a livello nazionale dei sistemi informativi su base individuale del Servizio Sanitario Nazionale, anche quando gestiti da diverse amministrazioni dello Stato (in corso di emanazione)

tecnologie sanitarie in genere sia per quel che concerne l'approvazione da parte di AIFA e del Ministero della Salute, per quanto riguarda i dispositivi medici, sia per le scelte terapeutiche effettuate a livello nazionale e regionale.

14. PUNTI DI FORZA

Il modello principale su cui si basa la proposta consiste nell'individuare nelle Regioni e Province autonome gli organismi che, avendo il mandato di gestire ed alimentare il complesso sistema delle BDA, dovrebbero garantirne la qualità, la custodia, la sicurezza e l'eventuale interconnessione con altre fonti, ma nello stesso tempo dovrebbero essere messi nelle condizioni di sfruttarne il potenziale informativo. Questo modello ha numerosi punti di forza:

- 1.** consente di salvaguardare il principio in base al quale bisognerebbe evitare la circolazione dei dati regionali (principio questo affermato nel Regolamento (UE) 2016/679 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati¹³);
- 2.** le Regioni sono stimolate all'utilizzo dei propri dati, il che va nella direzione che la qualità degli stessi è destinata a migliorare se adeguatamente utilizzati;
- 3.** le Regioni sono altresì stimolate a censire basi di dati e sistemi di registrazione potenzialmente utili a generare conoscenza per migliorare i servizi;
- 4.** in una logica di economia di scala e di attuazione del principio di sussidiarietà, le Regioni sono altresì stimolate a stabilire accordi scientifici con l'Accademia, gli enti di ricerca e le società scientifiche per lo sfruttamento del potenziale informativo insito nei RWD in un'ottica di ricerca epidemiologica traslazionale, ovvero basata sul trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica della sanità pubblica e delle politiche socio-sanitarie.

La lettura multiregionale (nazionale) dei fenomeni di interesse è compatibile con la proposta attraverso due vie non alternative. La prima via è che i risultati derivanti dal trattamento dei dati regionali sono confrontabili purché siano stati ottenuti con le stesse procedure da parte delle Regioni. Così ad esempio, nell'ottica del Ministero della Salute, il confronto tra Regioni della qualità delle cure per una data condizione può essere effettuato utilizzando gli stessi criteri di inclusione, esclusione, costruzione degli indicatori di processo ed esito entro ogni Regione, ovvero concordando a priori un unico protocollo che le Regioni sono tenute a seguire. Analogamente, la valutazione post-registrativa del profilo costo-efficacia di un farmaco può essere effettuata mediante l'assemblamento dei risultati regionali mediante comuni tecniche meta-analitiche (purché entro ogni Regione i risultati siano stati ottenuti con lo stesso protocollo). La seconda via è che bisognerebbe prevedere che determinati fenomeni possano essere sottoposti a registrazione in un unico DWHC nazionale (cfr. punto (II) cap. 13), ad esempio il Registro Nazionale Malattie Rare.

15. SULLA REALIZZABILITÀ DELLA PROPOSTA

La realizzazione della proposta così formulata, volutamente poco dettagliata, necessita di una robusta cabina di regia che coinvolga gli stakeholder istituzionali (conciliandone le esigenze), oltre che gli organi competenti in materia.

Le Società Scientifiche firmatarie del corrente documento auspicano che possa realizzarsi un robusto ed efficace coordinamento tra le istituzioni pubbliche interessate al tema che, con il coinvolgimento di rappresentanti dell'Accademia e delle Società Scientifiche con documentata esperienza nel settore, sappia promuovere l'istituzione della:

CABINA DI REGIA PER LA RAZIONALIZZAZIONE DEI SISTEMI INFORMATIVI SANITARI

con mandato di avviare il processo insito nella proposta sopra formulata, anche attraverso il contributo tecnico alla stesura della normativa e delle linee guida che ne garantiscano la realizzazione e la sperimentazione di modelli organizzativi.

13. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/ALL/?uri=celex:32016R0679>

CON IL SOSTEGNO DI:

Società Italiana di Farmacologia (SIF)
Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC)
Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)
ISPOR Italy - Rome Chapter
Consulta delle Società Scientifiche per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare (CSCV)
Società Italiana di Reumatologia (SIR)
Società Italiana per l'Ipertensione Arteriosa
Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa (SIIA)
Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA)

SOSTEGNO RICHIESTO (IN ATTESA DI CONFERMA) A:

Società Italiana di Cardiologia (SIC)
Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)
Società Italiana di Neurologia (SIN)
Società Italiana di Pediatria (SIP)
Società Italiana di Telemedicina (SIT)
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
Società Italiana di Cardiologia e Ospedalità Accreditata (SICOA)
Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)
Società Italiana di Pneumologia / Italian Respiratory Society (SIP/IRS)
Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)
Associazione Medici Diabetologi (AMD)
Società Italiana di Diabetologia (SID)
Società Italiana di Nefrologia (SIN)
Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)
Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi (SISA)



