



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Presidente: Prof. Franco Locatelli

Segretario generale: Dott.ssa Daniela Rodorigo

Sezione I

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola

Segretario tecnico: Dott. Stefano Moriconi

“Percorsi di adozione della In Silico Medicine in Italia”



Coordinatore: Prof. Claudio Cobelli

Co-coordinatore: Prof. Marco Viceconti

15 maggio 2020

INDICE

1. SOMMARIO ESECUTIVO	3
2. RACCOMANDAZIONI	4
3. INTRODUZIONE	
3.1 La Medicina in Silico.....	5
3.2 Obiettivi del documento.....	6
4. PERCHE' SUPPORTARE LA MEDICINA IN SILICO	
4.1 Il contesto generale.....	7
4.2 Impatto delle tecnologie Digital Patient.....	8
4.3 Impatto delle tecnologie In Silico Trials.....	10
5. LA MEDICINA IN SILICO: BARRIERE ALL'ADOZIONE	
5.1 Introduzione.....	12
5.2 Barriere tecnologiche.....	13
5.2.1 Riutilizzo dei dati clinici.....	13
5.2.2 Supporto alla decisione clinica.....	13
5.2.3 Sperimentazione in Silico.....	14
5.3 Barriere giuridiche.....	14
5.3.1 Riutilizzo dei dati clinici.....	14
5.3.2 Supporto alla decisione clinica.....	15
5.3.3 Sperimentazione in Silico.....	15
5.4 Barriere industriali.....	16
6. APPENDICE 1: ESEMPI DI USO DELLA MEDICINA IN SILICO	
6.1 Immunofarmaci preventivi e terapeutici.....	18
6.2 Stent endovascolari riassorbibili.....	19
6.3 Tecnologie per gestione del diabete mellito.....	20
6.3.1 Delivery dell'Insulina.....	21
6.3.2 Monitoraggio del Glucosio (CGM)	21
6.3.3 Sistemi Automatici di delivery dell'Insulina (AID)	23
6.3.4 Sviluppo e valutazione <i>in Silico</i> di nuove tecnologie per il diabete.....	25
6.4 Patologia Digitale.....	27
7. APPENDICE 2: NUOVO MODELLO DI CONSENSO INFORMATO	29
7.1 Informativa.....	31
7.2 Consenso informato.....	36
8. GRUPPO DI LAVORO CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'	38

1. SOMMARIO ESECUTIVO

Storicamente lo studio degli organismi viventi, a causa della loro complessità, ha sempre richiesto approcci distinti rispetto a quelli usati per lo studio della materia inanimata. La biologia e la medicina hanno sviluppato metodi diversi da quelli usati in fisica e ingegneria per indagare la natura. Ma negli ultimi decenni questa distinzione si sta sfumando sempre più. Lo sviluppo dei metodi computazionali consente di gestire livelli di complessità inusitata, e nuove tecnologie di sequenziamento, di diagnostica per immagini, ed in generale **le nuove strumentazioni biomediche consentono di misurare in modo non invasivo dettagliate informazioni sulla fisiologia e la patologia di singoli individui**. Grazie a questi sviluppi, negli ultimi 20 anni è diventato sempre più facile lo sviluppo di modelli computerizzati in grado di predire, a partire da queste sofisticate misure, quantità di uno specifico paziente che sarebbe impossibile, o molto difficile, misurare direttamente, ma che consentono al medico di prendere la migliore decisione possibile rispetto alla gestione di quel paziente. Pertanto, così **come lo studio su organismi viventi è detto in vivo e quello in colture cellulari è detto in vitro**, per analogia **oggi si parla per queste tecnologie di “Medicina In Silico” con riferimento al silicio usato nei microprocessori**. La *Medicina In Silico* utilizza tecnologie allo stato dell’arte per la creazione di modelli computerizzati di soggetti individuali in grado di assistere nella diagnosi, predire la prognosi, e simulare l’effetto delle terapie disponibili al fine di personalizzare il trattamento. Queste tecnologie possono essere utilizzate per supportare la decisione medica per un paziente individuale (*Digital Patient*), o per assicurare la sicurezza ed efficacia di nuovi prodotti medici riducendo l’impiego della sperimentazione animale e umana (*In Silico Trials*). L’emergenza di queste tecnologie dirompenti (cioè che crea nuovi mercati e nuove catene del valore che prima della sua introduzione non esistevano) rispetto a cui l’Italia può contare su competenze di fama mondiale, offre una straordinaria opportunità per il sistema-paese che richiede comunque:

- i) Condizioni che favoriscano la rapida adozione di queste innovazioni nel Servizio Sanitario Nazionale;
- ii) Sviluppo di infrastrutture quali il calcolo ad alte prestazioni, lo storage ad alta capacità, il 5G, 100 Gbit/s, ecc., che possano supportare efficientemente l’introduzione delle tecnologie in silicio;
- iii) Sviluppo di collaborazioni pubblico-private precompetitive attorno a queste innovazioni radicali;
- iv) Sostegno alle startup che operano in questo settore.

La *Medicina in Silico* consentirà di rispondere all’aumento di richiesta di assistenza sanitaria con innegabili vantaggi economici e una migliore qualità delle cure.

Le sole tecnologie *Digital Patient* potrebbero consentire risparmi di oltre il 30% sul costo di percorsi di medicina avanzata favorendone la diffusione con modesti costi marginali. Le tecnologie *In Silico Trials* potrebbero ridurre il costo di sviluppo e valutazione regolatoria mediamente di 150 M Euro per nuovo farmaco, favorendo una maggiore e migliore competizione a livello internazionale delle small pharma italiane. Da un punto di vista della ricerca accademica, infatti, l’Italia riveste un ruolo internazionale di primo piano nella *Medicina In Silico*. Basti pensare che le prime roadmap Europee sull’*In Silico Medicine* sono state

tutte coordinate da organizzazioni italiane ed il primo sistema al mondo di *In Silico* Trials approvato da un ente regolatorio (FDA) è stato sviluppato dall'Università di Padova, già nel 2008. Da allora grazie a tali tecnologie, la sperimentazione animale è stata sostituita in gran parte dalla *In Silico* Trials consentendo studi sperimentali innovativi nell'uomo (es. diabete) con risultati qualitativamente superiori rispetto agli studi condotti con terapie tradizionali. Proprio in virtù di competenza scientifico-tecnologica straordinaria che ha caratterizzato l'Italia in tutto questo periodo, **il CSS ritiene di porre in evidenza una serie di azioni specifiche, sotto forma di Raccomandazioni, finalizzate ad offrire soluzioni qualitativamente innovative adottabili nel nostro sistema sanitario.**

2. RACCOMANDAZIONI

- R1. Introdurre il concetto di **“donatore di dati clinici ad uso esclusivo della ricerca”** e un **nuovo modello di consenso informato** che autorizzi, indefinitamente o fino a revoca di detto consenso, l'uso dei dati clinici del donatore in database di ricerca. (Appendice 2)
- R2. **Invitare il Comitato Nazionale per la Bioetica ad elaborare un Parere**, sul piano etico e giuridico, sul tema della **“donazione dei dati”**, alla luce dei nuovi orientamenti della ricerca digitalizzata.
- R3. **Adozione di strategie *in Silico* che riducano:**
- disomogeneità geografica e di censo all'accesso ed alla qualità delle cure;
 - costi della ricerca e sviluppo di nuovi trattamenti;
 - sperimentazione animale con il miglioramento del benessere animale e la messa a disposizione delle risorse destinate alla rinuncia alla sperimentazione animale.
- R4. **Finanziare progetti pilota finalizzati allo sviluppo e trasferimento clinico di tecnologie** Digital Patient da adottare a livello nazionale offrendo in tal modo una migliore azione diagnostica/prognostica facilitando la scelta terapeutica personalizzata (medicina di precisione) soprattutto in relazione alle malattie di rilevanza sociale (ad es. malattie croniche - oncologia - malattie rare).
- R5. **Finanziare progetti pilota finalizzati all'*In Silico* trials per la valutazione di sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci e dispositivi medici** riducendo in tal modo la sperimentazione animale e rendendo più sicura la sperimentazione sull'uomo con innegabili benefici, anche economici.
- R6. **Promuovere uno standard di interoperabilità per la creazione di un unico sistema informativo per la gestione del fascicolo sanitario elettronico** (standard HL7 FHIR)
- R7. **Creare uno scenario di integrazione totale dei dati clinici digitali dove ogni cittadino possa accedere o dare accesso al personale curante alla totalità dei suoi dati medici**, dalla nascita ad oggi. Questo livello di integrazione totale, pur molto ambizioso è già' attivo in alcuni paesi dell'UE, e riteniamo vada assolutamente esplorato.

3. INTRODUZIONE

3.1. La Medicina in Silico

Lo studio degli organismi viventi, a causa della loro complessità, ha sempre richiesto approcci distinti rispetto a quelli usati per lo studio della materia inanimata. La biologia e la medicina hanno sviluppato metodi per indagare le natura diversi da quelli usati in fisica e ingegneria. Ma negli ultimi decenni questa distinzione sta scomparendo. La raffinatezza dei metodi computazionali consente di gestire livelli di complessità inusitata, e nuove tecnologie di sequenziamento, di diagnostica per immagini, ed in generale **le nuove strumentazioni biomediche consentono di misurare in modo non invasivo molte grandezze relative alla fisiologia e alla patologia di singoli individui**. Grazie a questi sviluppi, negli ultimi 20 anni è diventato sempre più facile lo sviluppo di modelli computerizzati in grado di predire, a partire da queste misure dettagliate, parametri clinici di uno specifico paziente che sarebbe impossibile o quantomeno molto difficile misurare direttamente, ma che consentono al medico di poter prendere la migliore decisione possibile rispetto alla gestione di quello specifico paziente.

Così come **lo studio su organismi viventi è detto *in vivo*, e quello in colture cellulari è detto *in vitro*, per analogia oggi si parla per queste tecnologie di “*medicina in silico*”, con riferimento al silicio usato nei microprocessori**. Le tecnologie per la medicina *in silico* si possono dividere in due grandi categorie:

- Tecnologie ***Digital Patient*** dove i modelli computerizzati sono usati a supporto della decisione medica nel processo di diagnosi, prognosi o pianificazione del trattamento;
- Tecnologie ***In Silico Trials*** dove i modelli computerizzati sono usati nella valutazione della sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci e nuovi dispositivi medici, al fine di ridurre i costi, la durata di questi studi, e la sperimentazione animale.

A dispetto dell'enorme potenziale offerto da queste tecnologie, la loro adozione è ancora lenta. Questo perché si tratta di *innovazioni dirompenti*, che possono cioè creare reti di valore interamente nuove ma che richiedono una modifica profonda delle procedure correnti. Forse il modo più semplice di evidenziare questa lentezza è di vedere i tempi con cui le principali autorità regolatorie del mondo (ad esempio l'Americana Food and Drug Administration (FDA) e l'Europea European Medicine Agency (EMA)) hanno riconosciuto queste evoluzioni: nonostante già dal 2007 in Europa sia stata riconosciuta una nuova classe di dispositivi medici detta “software come dispositivo medico” (software as medical device) che include le tecnologie Digital Patient, è solo nel 2016 che è stata definita una valutazione clinica sistematica di queste nuove tecnologie. Per le tecnologie *In Silico Trials* è solamente nel 2016, dopo che il Congresso degli Stati Uniti e il Parlamento Europeo hanno fatto specifiche raccomandazioni in questo senso, che le agenzie regolatorie iniziano a prendere in considerazione l'idea. Ma ora finalmente sta aparendo sul mercato una nuova generazione di tecnologie per la medicina che potrebbero rivoluzionare il settore nei prossimi anni. Questo crea un'opportunità per il sistema-paese che a nostro avviso l'Italia non può non cogliere.

3.2. Obiettivi del documento

La costituzione nell'ambito delle attività del Consiglio Superiore di Sanità del Gruppo di Lavoro "Percorsi di adozione della Medicina *in Silico* in Italia" nasce dall'opportunità di coniugare un vantaggio competitivo del nostro paese con alcune sue difficoltà strutturali che questo approccio potrebbe alleviare.

Da un punto di vista della ricerca accademica l'Italia ha un ruolo internazionale nella medicina *in Silico* ben superiore a quello che il nostro paese normalmente presenta nella ricerca scientifica. Le prime roadmap Europee sull'*in Silico* medicine^{1,2} sono state tutte coordinate da organizzazioni italiane. Il primo sistema al mondo di *In Silico* Trials approvato da un ente regolatorio (FDA) è stato sviluppato dall'Università di Padova, nel lontano 2008. Esistono gruppi di ricerca a livello mondiale su questo argomento in diverse università italiane ed in alcuni IRCCS. Il sistema-paese può quindi esprimere su questo tema una competenza scientifico-tecnologica straordinaria.

Secondo dati ONU del 2017, l'Italia è il secondo paese al mondo, dopo il Giappone, in termini di invecchiamento della popolazione.³ Questo porterà inevitabilmente ad un aumento della domanda di sanità. Secondo Eurostat nel 2016 l'Italia ha speso l'8,9% del PIL in sanità, con una spesa pro-capite attestata attorno ai € 2.450. Tutti gli analisti concordano che per evitare questa "tempesta perfetta" (per citare il libro del 2015 di Atella, Cricelli, Ricciardi e Serra sul tema) ogni soluzione passa per un'adozione massiva delle tecnologie digitali, di una medicina più personalizzata, e di una sostanziale riduzione dei prezzi per nuovi farmaci e dispositivi medici. Una rapida ed efficace adozione delle tecnologie *in Silico* sia nella pratica clinica che nel percorso regolatorio per nuovi prodotti medici accelererebbe questo processo.

Questo documento, che scaturisce dall'attività del suddetto gruppo di lavoro, fornisce una prima stima dell'impatto socioeconomico che la piena adozione di queste tecnologie potrebbe avere per l'Italia, e specifiche raccomandazioni per:

- a) Creare nel Sistema Sanitario Nazionale le condizioni per una rapida ed efficace adozione di queste tecnologie, e per favorire la ricerca e sviluppo di nuove tecnologie *in Silico* rispondenti alle esigenze specifiche del nostro paese;
- b) Sviluppare una collaborazione precompetitiva tra agenzie regolatorie, esperti nelle Università, negli istituti di ricerca e negli IRCCS, ed industria biomedica nazionale per una rapida adozione di metodiche di *in Silico* trials nella certificazione di nuovi prodotti medicali, con l'obiettivo di una sostanziale riduzione dei prezzi di tali prodotti, senza alcuna riduzione dei livelli di sicurezza del processo regolatorio;

¹ https://www.vph-institute.org/upload/step-vph-roadmap-printed-3_5192459539f3c.pdf

² <https://tinyurl.com/y5nldmba>

³ United Nations. World Population Prospects: the 2017 Revision

c) Sostenere l'ecosistema delle aziende, anche start-up, focalizzate nello sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici innovativi e dispositivi medici consentendo l'accesso a know-how evoluti che rappresentino un'accelerazione nei processi di ideazione ed innovazione aumentando la competitività e la potenziale attrattività per investimenti di capitale di rischio nazionale ed internazionale in aziende start-up, spin off e società con necessità di growth capital.

4. PERCHÉ SUPPORTARE LA MEDICINA IN SILICO

4.1. Il contesto generale

Nel 2017 l'Italia la spesa sanitaria è stata di €114,1 mld (miliardi) e tutti gli analisti concordano che **la richiesta di spesa sanitaria** è destinata a continuare a crescere nei prossimi anni per una serie di motivi, primo fra tutti l'invecchiamento della popolazione. Il Regno Unito, l'unico paese Europeo che ha contenuto aggressivamente la spesa sanitaria negli ultimi anni, osserva ora per la prima volta dalla metà dell'800 una riduzione dell'aspettativa di vita media alla nascita⁴, un dato molto preoccupante. Bisogna aumentare la quantità di assistenza sanitaria erogata, ma bisogna anche trovare un modo per ridurre significativamente i costi di questa assistenza.

Una frazione importante di questa spesa sanitaria è destinata alle **malattie croniche**. Secondo il rapporto Osservasalute 2017 dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane⁵, le malattie croniche interessano oltre il 40% della nostra popolazione (con un aumento del 12,1% dal 2012 al 2016), e comportano una spesa sanitaria stimata di €66,7 mld.

Lo stesso rapporto evidenzia anche un altro problema: una considerevole **disomogeneità nella qualità delle cure**, che il regionalismo differenziato rischia di amplificare. Il primo fattore è geografico: ad esempio, nella PA autonoma di Trento lo screening preventivo per il tumore del colon retto raggiunge una copertura del 72% della popolazione, mentre nella regione Puglia la copertura degli screening preventivi per questo tumore arriva appena al 13%; la mortalità precoce per malattie croniche nel 2015 è stata 205 per 10,000 in Umbria, e 297 per 10,000 in Campania. Altri fattori di disomogeneità sono il ceto sociale (i poveri sono curati peggio dei ricchi) e l'urbanizzazione (chi vive in campagna è curato peggio di chi vive in città).

Un altro fattore importante è **l'eccessivo costo dei prodotti medicali**. Di quei €114 mld che l'Italia ha speso nel 2017, la spesa farmaceutica contribuiva per circa €18 mld, e quella per i dispositivi medici di circa €6 mld. In altre parole, più del 20% della spesa sanitaria in Italia è dovuta all'acquisto di prodotti medici. Quando sono accusate di imporre prezzi eccessivi ai loro prodotti, le aziende medicali si difendono indicando costi

⁴<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/articles/changingtrendsinnortality/acrossukcomparison1981to2016>

⁵ <https://www.osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2018/10/ro-2017.pdf>

stellari ed in costante crescita per lo sviluppo e l'approvazione regolatoria di nuovi prodotti, che secondo un rapporto del 2016 del Tufts Center for the Study of Drug Development⁶ è salito esponenzialmente negli ultimi vent'anni, fino a raggiungere per i farmaci la cifra esorbitante di \$2.87 mld. Anche se questo rapporto è stato criticato da alcuni autori che ritengono le valutazioni del Tufts Center eccessive, è indiscutibile che il costo per portare un nuovo farmaco sul mercato è enorme, e questo incide in maniera significativa sui prezzi di vendita. I costi di sviluppo e approvazione regolatoria per i dispositivi medici sono storicamente inferiori, ma la nuova Medical Device Regulation (EU 2017/745), che entrerà in vigore a partire dal Maggio 2020, secondo tutti gli analisti farà levitare nei prossimi anni i costi di approvazione regolatoria, portandoli, per i dispositivi a più elevata classe di rischio (tipica di quasi tutti i dispositivi medici impiantabili quali protesi d'anca, stent endovascolari, ecc.) a valori comparabili a quelli dei farmaci. D'altra parte, la pressione dell'opinione pubblica per livelli sempre più elevati di sicurezza sui prodotti medici è considerevole, come ha dimostrato la recente iniziativa del International Consortium of Investigative Journalists denominata *Implant Files*⁷. Bisogna trovare urgentemente un modo di ridurre i costi di sviluppo e approvazione regolatoria, senza per questo ridurre i livelli di sicurezza garantiti e percepiti per la salute pubblica.

La Medicina *in Silico* ha il potenziale di affrontare tutti questi problemi. Le tecnologie *in Silico* possono essere usate per supportare la decisione medica su di un dato paziente (Digital Patient), o per ridurre la sperimentazione umana ed animale associata alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza di prodotti medici (*In Silico* Trials). Le tecnologie Digital Patient possono rispondere all'aumento della richiesta di cura con un aumento moderato della spesa; possono offrire supporto alla standardizzazione del processo terapeutico, aiutando a ridurre le disomogeneità geografiche, di censo, e di urbanizzazione; possono offrire da subito una medicina più personalizzata, favorendo una gestione più efficace delle malattie croniche. Le tecnologie *In Silico* Trials possono ridurre drasticamente il costo di sviluppo dei nuovi farmaci e dei nuovi dispositivi medici.

4.2. Impatto delle tecnologie Digital Patient

Per quanto riguarda le applicazioni **Digital Patient**, una completa valutazione costo-beneficio è stata condotta per una delle prime soluzioni che hanno raggiunto il mercato, la cosiddetta "Virtual *Fractional Flow Reserve*" (vFFR). Riteniamo che questa sia rappresentativa dell'impatto medio che ci si può aspettare da queste tecnologie quando usate per supportare la decisione medica e personalizzare il trattamento. Per funzionare il muscolo cardiaco deve essere costantemente irrorato di sangue ossigenato, trasportato da

⁶ DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016 May; 47:20-33. Doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.

⁷ <https://www.icij.org/investigations/implant-files/>

arterie dette *coronarie*. A volte per una serie di motivi una di queste coronarie si restringe (stenosi coronarica), il cuore non riceve abbastanza ossigeno, e si ha un infarto. Esistono evidenze conclusive⁸ che il modo migliore che un cardiologo ha di decidere come trattare una stenosi coronarica è conoscere la cosiddetta FFR. Questa misura richiede una procedura invasiva che è rischiosa, costosa, e può essere eseguita solo negli ospedali attrezzati. Come risultato, nonostante sia la linea guida, molti pazienti vengono trattati senza questa preziosa informazione. A partire da una Tomografia Computerizzata Angiografica (una diagnostica per immagini di routine in questo tipo di pazienti), è possibile costruire un modello personalizzato della circolazione coronarica del paziente che predice la FFR con una precisione superiore al 95%. Questa tecnologia Digital Patient, detta *vFFR* o *FFR_{CT}*, comporta costi non significativamente diversi da quelli del trattamento di pazienti trattati senza FFR, ed **un risparmio netto di oltre il 30% per pazienti trattati con FFR**⁹. Questo caso specifico è in realtà rappresentativo dei possibili impatti delle tecnologie Digital Patient: il primo è di riduzione del costo, o comunque di un rapporto costo-beneficio positivo rispetto a procedure diagnostico-prognostiche complesse; il secondo è di fornire un sostanziale miglioramento beneficio a fronte di un aumento marginale dei costi. Queste tecnologie possono a seconda dei casi, o ridurre i costi, o migliorare i benefici per il paziente aumentando di poco i costi. In settori dove gli esiti di cura sono considerati ancora insoddisfacenti (ad esempio oncologia, cardiologia, neurologia) o dove l'eterogeneità della malattia rende difficile la standardizzazione del percorso terapeutico (la maggior parte delle malattie croniche) ci si deve aspettare miglioramenti del rapporto costi-benefici senza un aumento significativo dei costi. Per malattie dove gli esiti sono buoni ma i costi sono troppo elevati le tecnologie Digital Patient possono offrire opportunità di riduzione dei costi.

Le tecnologie Digital Patient possono ridurre drasticamente la disomogeneità dell'assistenza sanitaria nel nostro paese. L'esempio della stenosi coronarica è esemplare: negli ospedali meno attrezzati o periferici è più improbabile che si possa fare un esame FFR; senza FFR il cardiologo deve basarsi molto di più sulla sua esperienza, creando notevole disparità tra i centri di riferimento dove gli specialisti hanno casistiche molto ampie e gli ospedali più piccoli e periferici. La tecnologia *vFFR* richiede solo una TAC, disponibile praticamente in ogni ospedale, offrendo una base oggettiva alla scelta del trattamento anche agli specialisti meno esperti.

Anche se le prime tecnologie Digital Patient indirizzano principalmente percorsi terapeutici ospedalieri, esistono **enormi opportunità nel fornire all'assistenza sanitaria di base strumenti di supporto alla decisione, in particolare per la gestione di pazienti con malattie croniche.** Un esempio lampante è la

⁸ Enezate T, et al. Fractional flow reserve versus angiography guided percutaneous coronary intervention: An updated systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018 Jul;92(1):18-27. doi: 10.1002/ccd.27302. Epub 2017 Oct 5.

⁹ Hlatky MA, et al. Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve with Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 1;66(21):2315-2323. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.051. Epub 2015 Oct 14.

gestione dei pazienti diabetici insulinodipendenti, dove il medico di base deve prendere decisioni molto complesse in tempi molto brevi, e dove una tecnologia Digital Patient potrebbe fornire una personalizzazione del protocollo terapeutico basata su evidenza.

Le misure per la rapida adozione di queste tecnologie richiede anche un'attenta valutazione costo-beneficio e rischio-beneficio per assicurare un impiego appropriato. La recente formazione di una "Cabina di Regia" nazionale per il coordinamento delle attività di Health Technology Assessment (HTA), fornisce un'eccellente opportunità in questo senso; nel seno di questa iniziativa, **raccomandiamo la formazione di un gruppo di lavoro dedicato alla valutazione HTA delle tecnologie Digital Patient.**

4.3. Impatto delle tecnologie In Silico Trials

Fin dal 2007, molti analisti di mercato, quali ad esempio Price, Waterhouse, & Cooper¹⁰, hanno segnalato l'anomalia del settore medicale, ormai unico settore industriale ad elevato valore aggiunto che non faccia un uso massiccio della modellazione computerizzata nello sviluppo e valutazione regolatoria di nuovi prodotti. È oggi evidente che il modo più efficace di ridurre i costi dei prodotti medicali è l'adozione massiccia di tecnologie *in Silico*. Di seguito riportiamo delle analisi approfondite per alcune famiglie di prodotti medicali, analisi che dimostrano l'enorme potenziale della medicina in silico nella riduzione dei costi. Nel caso degli *In Silico Trials*, dato che le prime adozioni sperimentali di queste tecnologie stanno avvenendo solo adesso, non esistono ancora dati precisi di impatto. Si possono però fare alcune considerazioni sulla base dei primi risultati emersi da queste sperimentazioni. La prima è che il settore biomedicale, e in particolare quello farmaceutico è considerato dagli economisti come "high-fixed low-marginal cost". Questo vuol dire che il costo di ricerca, sviluppo e certificazione è di gran lunga più grande del costo di produzione del prodotto. Quindi, è ragionevole pretendere che la riduzione dei costi di sviluppo e certificazione comporti una proporzionale riduzione dei prezzi di vendita.

Le tecnologie *In Silico Trials* possono essere usate in molti modi; quelle per le quali abbiamo già qualche evidenza sono quattro:

- a) Uso di modelli nel processo di "drug discovery";
- b) Uso di modelli per la valutazione preclinica di sicurezza ed efficacia;
- c) Uso di modelli per la predizione dell'esito a lungo termine;
- d) Uso di modelli per la riduzione parziale del numero di pazienti arruolati.

Storicamente la simulazione computerizzata trova un uso sistematico nella fase di concezione di nuovi farmaci. Tecniche di chimica computazionale basate su dinamica molecolare sono usate normalmente per la cosiddetta "lead optimisation", dove il principio attivo del farmaco viene valutato nelle sue varie forme molecolari per massimizzarne l'efficacia e l'affinità per il target terapeutico. Più recentemente si osserva

¹⁰ https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/pharma2020_virtualrd_final2.pdf

anche l'uso di modelli computerizzati nelle attività di farmacometrica, quali la farmacocinetica e la farmacodinamica.

Da un punto di vista preclinico, è ben nota la scarsa affidabilità dei modelli animali. Secondo la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, di cinque molecole che passano con successo i test preclinici, quattro falliranno per motivi di sicurezza, o più spesso, per motivi di efficacia, durante la sperimentazione clinica. Questo vuol dire che i test preclinici oggi hanno un'accuratezza del 20%. Le tecniche *in Silico* consentono di simulare l'effetto del nuovo prodotto tenendo conto dell'anatomia e della fisiologia umane, e quindi possono essere molto più accurate dei modelli umani. Primi studi sistematici su modelli per predire il rischio di aritmogenicità dovuta ad un nuovo farmaco un'accuratezza nel predire la risposta su gli umani almeno dell'80%¹¹. Assumendo che in generali questi modelli presentino un'accuratezza del 50%, questo vorrebbe dire risparmiare il costo di tre sperimentazioni cliniche per ogni farmaco che entra sul mercato. Anche assumendo un costo medio molto conservativo¹², questo vuol dire una riduzione media di oltre €50 mil. per ogni nuova molecola introdotta sul mercato.

Esistono alcune sperimentazioni in corso dove modelli *in Silico* sono usati per prevedere la risposta a lungo termine ad un nuovo farmaco; ad esempio nel progetto UE Strituvad¹³ l'obiettivo è quello di accorciare da 24 mesi a soli 12 mesi la sperimentazione clinica per nuovi vaccini terapeutici per il trattamento della tubercolosi in pazienti con ceppi antibiotico-resistenti. Non c'è accordo tra gli autori sul rapporto tra costo di uno studio clinico e la sua durata; assumendo conservativamente che metà dei costi siano fissi (indipendenti dalla durata) e che la durata media sia tre anni, questo porterebbe ad un risparmio medio di circa €3 Mil. Ma dato che lo sviluppo di un farmaco richiede una capitalizzazione, il costo più importante è quello degli oneri finanziari. Secondo Praxis la perdita di utili per farmaci di nicchia può arrivare a €500,000 al giorno di ritardo; assumendo un range tra €100,000 e €500,000 al giorno, la riduzione di 12 mesi sul time-to-market potrebbe comportare utili aggiuntivi tra i €36.5 Mil. e i €182.5 Mil.

L'obiettivo più ambizioso è quello dei cosiddetti "in silico augmented clinical trials". Già impiegati nel settore dei dispositivi medici¹⁴ questi studi usano i modelli in silico per generare "pazienti virtuali" su cui viene testato il prodotto medicale in parallelo ad un gruppo di pazienti fisici. In questo scenario il fattore determinante è il numero di pazienti virtuali che si possono inserire nello studio per ogni paziente fisico arruolato. Le

¹¹ Passini E, et al. Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity. *Front Physiol.* 2017 Sep 12; 8:668. doi: 10.3389/fphys.2017.00668. eCollection 2017.

¹² Moore TJ, et al. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med.* 2018 Nov 1;178(11):1451-1457. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3931.

¹³ <https://www.strituvad.eu/>

¹⁴ Haddad T, et al. Incorporation of stochastic engineering models as prior information in Bayesian medical device trials. *J Biopharm Stat.* 2017;27(6):1089-1103. doi: 10.1080/10543406.2017.1300907. Epub 2017 Mar 21.

sperimentazioni in corso suggeriscono un range tra i 10 ed i 100. Assumendo conservativamente un valore di 10, un trial di fase III dove sono arruolati 2,000 pazienti potrebbe essere sostituito da un trial con 200 pazienti arruolati, e 1,800 simulati. Secondo Praxis il costo medio per paziente arruolato in fase III è di €25,000; in questo caso il risparmio potrebbe essere di €45 Mil.

Complessivamente è ragionevole **aspettarsi un impatto economico medio, in termini di riduzione dei costi e dei tempi di sviluppo attorno ai €150 mil. per ogni nuovo farmaco**. A questo va aggiunto l'impatto sociale di ridurre la sperimentazione sugli animali e del numero di pazienti coinvolti in una sperimentazione clinica, con tutti i rischi che questo comunque comporta.

L'aspetto più rilevante per il sistema socioeconomico italiano, caratterizzato da imprese di medie dimensioni, è la riduzione netta della capitalizzazione necessaria per lo sviluppo di uno nuovo prodotto medico. L'adozione massiccia di metodi *in Silico* potrebbe consentire anche a startup con modesta capitalizzazione di portare nuovi farmaci sul mercato globale.

5. LA MEDICINA *IN SILICO*: BARRIERE ALL'ADOZIONE

5.1. Introduzione

La medicina *in Silico* è una tecnologia **dirompente**, cioè che crea nuovi mercati e nuove catene del valore che prima della sua introduzione non esistevano. Mentre è facile immaginare che quest'evoluzione tecnologica avrà a lungo termine un profondo impatto rinnovatore sull'organizzazione dei processi sanitari e dell'industria della salute, è molto difficile immaginare ora in dettaglio tali trasformazioni. Ma alcuni elementi di base sono già evidenti: riutilizzo dei dati clinici digitali, supporto alla decisione clinica, accelerazione dell'innovazione per i prodotti medici, sperimentazione *in Silico*.

Prima che la medicina *in Silico* possa sviluppare appieno il suo impatto positivo, è indispensabile completare la rivoluzione digitale dell'informazione clinica. Questo richiede tre passi:

- Il completamento della digitalizzazione dell'informazione anche attraverso la creazione di infrastrutture adeguate;
- L'interoperabilità tra sistemi informativi attraverso l'implementazione obbligatoria di standard tecnici;
- La possibilità di uso secondario (cioè diverso dall'uso primario per cui i dati furono raccolti) per scopi di ricerca e innovazione di questi dati clinici in formato digitale, nel rispetto delle leggi vigenti su privacy e proprietà del dato sanitario.

L'uso di tecnologie *in Silico* come sistemi di supporto alla decisione clinica richiede per la sua adozione su larga scala una definizione normativa dei processi di esternalizzazione dei servizi di analisi dati e simulazione, ma anche meccanismi che ne incentivino la rapida adozione.

L'uso di tecnologie *in Silico* per accelerare l'innovazione dei prodotti biomedicali è un aspetto industrialmente importante. La sperimentazione *in Silico* promette durante lo sviluppo di un nuovo prodotto medicale di ridurre la sperimentazione animale, ma anche di ridurre i costi, i tempi, e i rischi associati alla

sperimentazione clinica. Esistono però barriere regolatorie, specie per le piccole e medie imprese italiane, che seppur in via di superamento rallentano in questo momento l'adozione.

Nel seguito sono descritte le attuali barriere all'adozione per ciascuno di questi scenari di impiego, distinguendo gli aspetti tecnologici, giuridici e industriali.

5.2. Barriere tecnologiche

5.2.1. Riutilizzo dei dati clinici

Le principali fonti di dati sono quelle cliniche e di laboratorio, quelle generate dalla diagnostica per immagini, dalla strumentazione biomedica, e più recentemente dai dati di sequenziamento. In termini di interoperabilità il livello più alto è assicurato per la diagnostica per immagini, dove lo standard DICOM ormai supportato universalmente, assicura un ottimo scambio di dati tra ospedali e centri di ricerca. Per la strumentazione biomedica e per i dati di sequenziamento non sono ancora disponibili standard tecnici universalmente accettati.

Ma la situazione più problematica è quella dei dati clinici e di laboratorio, normalmente archiviati nella Fascicolo Sanitario Elettronico. Qui esiste uno standard internazionale ampiamente accettato per l'interoperabilità e lo scambio di dati (HL7, FHIR e R4) che però in Italia è ancora oggi scarsamente supportato, nonostante il lavoro encomiabile di organizzazioni come HL7 Italia. **In particolare, è necessario rendere obbligatorio il supporto di questi standard per ogni nuovo sistema informativo acquistato nel SSN**, ed accelerare la definizione esaustiva della Clinical Document Architecture (CDA) in lingua italiana.

Più in generale, è necessario rendere omogenei gli applicativi per i fascicoli sanitari elettronici gestiti a livello regionale per garantire massima interoperabilità e ampio utilizzo dei dati a scopi di ricerca e rendere le statistiche e le correlazioni robuste e predittive.

Inoltre, è necessario considerare la creazione di una infrastruttura nazionale all'avanguardia per il calcolo ad alte prestazioni e l'archiviazione dati digitali ad alta capacità al fine di incentivare la digitalizzazione della sanità e la medicina *in Silico*.

5.2.2. Supporto alla decisione clinica

La principale barriera all'adozione di sistemi di medicina *in Silico* per il supporto della decisione clinica è legata alla necessità di trasferire temporaneamente i dati del paziente ad un servizio esterno che svolga le necessarie simulazioni computerizzate, per poi ritornare il risultato al clinico richiedente. Esistono già questi flussi di informazione, ad esempio dove immagini TAC o RMN sono usate per la realizzazione di dispositivi medici su misura (Custom-made), ma non esiste una modalità standardizzata che definisca dal punto di vista tecnico e normativo i requisiti che i fornitori di servizi di medicina *in Silico* devono soddisfare affinché i loro servizi possano essere integrati nei flussi clinici ospedalieri. **Si raccomanda di finanziare alcuni progetti pilota** che coinvolgano università, aziende sanitarie, ditte fornitrici di tali servizi, società specializzate nella

cybersecurity e comitati etici, e da cui emergano specifiche raccomandazioni tecniche e normative da adottare a livello nazionale.

5.2.3. *Sperimentazione in Silico*

La principale barriera all'uso di metodi *in Silico* nel processo di valutazione regolatoria della sicurezza ed efficacia di prodotti medici è in questo momento la loro qualificazione. Prima che un metodo possa essere usato nella certificazione di un nuovo farmaco e di un nuovo dispositivo medico, quel metodo deve essere qualificato dall'autorità regolatoria (la European Medicine Agency in Europa) o accettato dagli organismi notificati (Notified Body sulla base della nuova direttiva MDR (EU 2017/745)). È ragionevole attendere che le prime richieste di qualificazione di metodi *in Silico* saranno oggetto di uno scrutinio molto approfondito, dato che queste prime decisioni costituiranno un precedente per quelle successive. Ma in questo momento gli organi competenti non hanno al loro interno esperti di medicina *in Silico*, e per buona parte la metodologia regolatoria necessaria a stabilire la "credibilità" di ciascuna di queste tecnologie è ancora in via di definizione. **Si raccomanda il finanziamento di progetti di ricerca finalizzata che abbiano come obiettivo la qualificazione di metodi *in Silico* per la valutazione di sicurezza o efficacia di nuovi farmaci e dispositivi medici.**

5.3. Barriere giuridiche

5.3.1. *Riutilizzo di dati clinici*

Esistono due barriere al riutilizzo dei dati sul piano normativo:

- Il vincolo di anonimità,
- La definizione ristretta del consenso informato che rende molto complesso il riutilizzo dei dati clinici per scopi di ricerca.

L'argomento è critico e la normativa relativa in evoluzione, e solo pochi mesi fa la European Data Protection Board ha prodotto una opinione¹⁵ sul complesso rapporto tra la Regolamentazione Europea Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) e la regolamentazione Europea sulla sperimentazione Clinica (CTR).

Rispetto al vincolo di anonimità, nello spirito della normativa vigente, riteniamo che l'approccio più corretto sia di mantenere tutti i dati sensibili sanitari all'interno delle reti sicure del SSN, replicando nei database dedicati le informazioni che possono essere usate per scopi di ricerca (in modo da non interferire con i sistemi di gestione dati usati negli ospedali), e limitare l'accesso a questi dati replicati solo a personale addestrato al trattamento di dati sensibili, e dopo un opportuno processo di audit sullo scopo della ricerca. Questo approccio (i dati restano, i ricercatori si spostano) è già in uso in diversi paesi Europei, ad esempio il servizio

¹⁵ https://edpb.europa.eu/sites/edpb/files/files/file1/edpb_opinionctrq_a_final_en.pdf

Data Access Request Service¹⁶ fornito da NHS Digital nel Regno Unito. Esperienze avanzate in questa direzione sono presenti anche in Svezia e Finlandia, dove è stata recentemente introdotta una nuova legislazione sull'uso dei dati clinici per scopi di ricerca (new Finnish Act on Secondary Use of Health and Social Data 552/2019) che completa la GDPR, fornendo un quadro normativo chiaro ed univoco. Va anche menzionato il recentissimo lancio ufficiale da parte del Ministro della Salute francese Agnès Buzyn del Health Data Hub nazionale, che raccoglierà tutti i dati clinici e sanitari francesi in una grande base dati centralizzata al servizio della ricerca.

La creazione di questi database duplicati dei dati clinici per scopo di ricerca risulterebbe relativamente semplice in regioni che hanno già integrato la rete informatica sanitaria (ad esempio la Regione Emilia-Romagna con il servizio Lepida o la Lombardia con il servizio SISS). La creazione di un servizio nazionale avrebbe considerevoli vantaggi, ma comporterebbe una notevole complessità.

Rispetto alla questione del consenso informato, l'articolo 9(2) (j) della GDPR (processing for scientific research) riconosce la possibilità per i paesi membri di introdurre specifiche legislazioni. **Si raccomanda si esplorare la possibilità di introdurre nella legislazione italiana il concetto di “donatore di dati clinici”**, un tipo di consenso informato che autorizzi, indefinitamente o fino a revoca di detto consenso, a copiare i dati clinici del donatore in database di ricerca, dove potranno essere usati per ogni futuro scopo di ricerca senza ulteriore consenso del paziente.

5.3.2. *Supporto alla decisione clinica*

Come riportato al punto 4.2.2, non esiste una modalità standardizzata che definisca dal punto di vista normativo i requisiti che i fornitori di servizi di medicina *in Silico* debbano soddisfare affinché i loro servizi possano essere integrati nei flussi clinici ospedalieri. Tale definizione consentirebbe un quadro normativo certo entro il quale i servizi sanitari utilizzatori, e le aziende fornitrici di servizi *in Silico* potrebbero operare. Oltre a finanziare specifici progetti pilota che valutino gli aspetti tecnici e normativi, come raccomandato al punto 4.2.2, **si raccomanda la creazione di un tavolo pubblico-privato che partendo dai risultati di progetti pilota, produca una proposta di normazione che possa essere adottata a livello nazionale.**

5.3.3. *Sperimentazione in Silico*

Come indicato al punto 4.2.3 la principale barriera all'adozione di metodi *in Silico* per la sperimentazione di nuovi farmaci o dispositivi medici è la qualificazione di questi metodi presso le agenzie regolatorie.

Per quanto riguarda i dispositivi medici, esiste ora un percorso accettato per sottomettere all'FDA americana evidenze di sicurezza o efficacia ottenute *in Silico*. Oltre ad una linea guida pubblicata già nel 2016¹⁷

¹⁶ <https://digital.nhs.uk/services/data-access-request-service-dars>

¹⁷ <https://www.fda.gov/media/87586/download>

nell'autunno del 2018 è stato approvato uno standard tecnico¹⁸ che definisce il processo di valutazione della credibilità di un modello computerizzato quando usato in questo contesto. **Si raccomanda che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), possibilmente in collaborazione con altri organismi notificati, avvii (prima in Europa) una sperimentazione sull'adozione di approcci simili nella dichiarazione di conformità dei dispositivi medici.**

Per quanto riguarda invece i farmaci e gli altri prodotti di competenza EMA, data la prominenza scientifica dell'Italia in questo settore, **raccomandiamo che sia stabilito presso L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) un gruppo di lavoro permanente sugli aspetti regolatori della sperimentazione in Silico**, che sia in grado di esprimere alcuni esperti italiani di fama internazionale sul tema nel "Scientific Advice Working Party" dell'EMA, e che possa iniziare con le aziende italiane una sperimentazione sull'uso di queste tecnologie per velocizzare e semplificare il processo regolatorio per nuovi farmaci.

5.4. Barriere Industriali

Il mondo delle start-up, degli spin-off e delle società che puntano ad una dimensione internazionale in ambito Lifescience necessariamente deve essere visto in prospettiva diversa rispetto alle altre società. Tale differenza è in buona parte legata alle necessità di capitale e supporto per lo sviluppo con diversi ordini di grandezza superiori alle start-up e aziende che operano in altri settori, con un'eccezione per aziende nel settore finance e automotive. L'intensità di capitale necessario è molto elevata ed è giustificata dalla complessità del settore oltre che dai risultati economici che progetti di successo possono generare. Un esempio è rappresentato dalle Emerging BioPharma.

Le Emerging BioPharma (EBP)¹⁹ sono un segmento che sta guidando una parte importante dell'innovazione e sviluppo in ambito Lifescience. Le EBP sono definite come aziende con meno di \$200 milioni l'anno di investimenti in ricerca e sviluppo e meno di \$500 milioni in ricavi a livello globale. Le aziende Emerging BioPharma ormai stanno portando avanti il 73% delle ricerche in stadio avanzato, in crescita dal 52% in 2003 superando oramai in maniera significativa le aziende cosiddette Big Pharma ed hanno l'opportunità di diventare i prossimi protagonisti del settore grazie alla loro capacità di innovare. Negli Stati Uniti, le EBP contribuiscono significativamente all'innovazione essendo i produttori del 29% dei brevetti delle top 100 drug che generano il 40% delle vendite nel 2018 per una spesa complessiva nell'ordine dei \$400 miliardi. Sempre le EBP hanno generato il 42% dei nuovi farmaci lanciati nel 2018 in crescita rispetto al 26% del 2017. In Italia sono diverse le aziende di questo tipo, mentre non ci sono aziende classificabili come Big Pharma a differenza di Germania con Bayer e Merck, Francia con Sanofi e UK con Astra Zeneca, GSK ad esempio. Le EMB italiane stanno già generando significativi benefici dal punto di vista economico ed occupazionale

¹⁸ <https://www.asme.org/products/codes-standards/v-v-40-2018-assessing-credibility-computational>

¹⁹ Emerging Biopharma's Contribution to Innovation – IQVIA Giugno 2019

rappresentando un caso di successo per stimolare la nascita di nuove realtà di questo tipo. Tale sviluppo però non può prescindere da due aspetti: la forte predisposizione del sistema pubblico-privato sanitario e collaborazione nelle attività di ricerca e accesso ai dati, sulla base di quanto già descritto in precedenza e un aumento significativo nella disponibilità di capitale di Venture Capital che necessita di forme di incentivo fiscale e soprattutto di accesso al mercato. Avere dei percorsi di co-sviluppo, ad esempio pensando ad un premio per le attività degli IRCCS condotte in collaborazione con un'azienda start-up o PMI innovativa o con una quota dei budget di spesa che in piccola percentuale siano indirizzate a programmi di innovazione con collaborazioni con Start-up e/o PMI innovative rappresenterebbe una forte spinta allo sviluppo di tali soggetti. L'1% dei budget per i farmaci o i dispositivi medici sopra indicati rappresenterebbero, ad esempio, €160m per farmaci o €60m per dispositivi medici innovativi.

A livello di Venture Capital in Italia, per quanto in crescita, nel 2018 siamo poco meno della metà della Spagna (1,4 miliardi) mentre nel 2017 avevamo un mercato a un quinto delle dimensioni di quello iberico; o ancora, siamo un settimo di quello della Germania (4,4 miliardi), che prima era 14 volte più grande.

Sostenere questo settore è fondamentale per il sistema paese e riteniamo debba essere l'approccio corale di più soggetti a renderlo possibile per consentire alla capacità innovativa nazionale di esprimersi a livello internazionale non solamente con l'incipit di nuove idee ma anche con la realizzazione di progetti industriali significativi.

6. APPENDICE 1: ESEMPI DI USO DELLA MEDICINA IN SILICO

6.1. Immunofarmaci preventivi e terapeutici

I vaccini sono il miglior esempio di immunofarmaci capaci di prevenzione primaria di molte malattie infettive devastanti quali l'epatite B (HBV), il tetano, il morbillo, la poliomelite, e più recentemente, le infezioni da Papillomavirus (HPV) e quelle causate da forme batteriche pneumococciche e meningococciche. Alcuni vaccini non mirano solo a prevenire le malattie infettive, ma anche le neoplasie che a volte ad esse si accompagnano, così che fra i migliori esempi di prevenzione primaria oncologica troviamo il vaccino contro HBV che previene il tumore del fegato e il vaccino contro HPV che previene il tumore della cervice uterina e dell'area testa-collo. Nonostante si sia tentato di sviluppare molti vaccini terapeutici che attivassero il sistema immunitario contro tumori già presenti nell'organismo, i risultati sono stati molto limitati e ad oggi vi è un solo vaccino terapeutico, il Provenge della Dendreon, che è stato approvato negli Stati Uniti (ma non in Europa) ed ha ottenuto una limitata efficacia per il trattamento di un sottotipo di tumore metastatico della prostata.

L'immunoterapia oggi sta vivendo un'età dell'oro soprattutto per i tumori e le malattie autoimmuni. Fra i farmaci immunoterapeutici i più efficaci in oncologia sono rappresentati da linfociti T modificati geneticamente (CAR-T) e da anticorpi monoclonali contro checkpoint inhibitors.

I CAR-T sono linfociti T ottenuti da un campione di sangue del paziente, modificati geneticamente *in vitro* con l'inserimento sulla membrana di un frammento anticorpale che riconosce un antigene presente su cellule tumorali (ad es: CD20 su linfomi B), così da ottenere dei Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T) che conferiscono a questa cellula CAR-T la capacità di riconoscimento di un linfocito B e la funzione effettrice di un linfocita T. Queste cellule CAR-T vengono espanse in laboratorio e poi re-infuse nel paziente per riconoscere e uccidere quelle cellule tumorali che esprimano l'antigene contro cui è diretto il frammento anticorpale ingegnerizzato sulla membrana dei linfociti T.

Gli anticorpi monoclonali contro i checkpoint inhibitors bloccano i segnali negativi sull'attivazione linfocitaria e così facendo recuperano quelle risposte effettrici antitumorali che popolano il microambiente tumorale di quelle neoplasie molto mutate, risposte effettrici che i tumori tendono a sopprimere appunto attraverso l'espressione di leganti dei checkpoint inhibitors. Quando queste proteine vengono bloccate da anticorpi monoclonali, i "freni" sul sistema immunitario vengono rilasciati e le cellule T sono allora in grado di uccidere le cellule tumorali. L'immunoterapia è generalmente meno tossica della chemioterapia, anche se comunque presenta dei rischi di seri eventi avversi di tipo autoimmune.

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali contro molecole presenti su cellule del sistema immunitario o importanti per la migrazione e il funzionamento di cellule immunitarie ha importanti applicazioni anche al di fuori dell'oncologia. Infatti è efficacemente usata nel trattamento di malattie autoimmuni come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il morbo di Chron.

Nonostante l'immunoterapia in oncologia sia abbastanza efficace nei tumori più mutati (es: melanoma, polmone, rene, vescica), essa è costosa in termini di sviluppo clinico e costosissima in termini di prezzo finale; tanto da porre dei seri problemi di sostenibilità ai sistemi di sanità pubblica.

L'applicazione delle tecnologie avanzate di *in Silico* trials potrebbe abbassare i tempi di sviluppo (e quindi anche i costi finali) delle immunoterapie agendo sia sulla pipeline di individuazione dei migliori bersagli terapeutici che sulla precoce individuazione di effetti collaterali che un trial clinico standard non sarebbe in grado di rilevare.

6.2. Stent endovascolari biorisorbibili

Il Rapporto sulla spesa rilevata dalle strutture sanitarie pubbliche del SSN per l'acquisto di dispositivi medici - Anno 2017 del Ministero della Salute²⁰ riporta una spesa per i dispositivi medici intorno ai 6 miliardi di euro. Le categorie a maggior spesa sono quelle relative ai dispositivi protesici impiantabili e prodotti per osteosintesi (20% della spesa rilevata pari a 882 milioni di euro e con un aumento percentuale del 2% rispetto all'anno precedente) e ai dispositivi per apparato cardiocircolatorio (11,9%, pari a 523 milioni di euro e con un aumento percentuale del 4% rispetto all'anno precedente). All'interno dei dispositivi per apparato cardiovascolare per le protesi vascolari e cardiache, fra cui si annoverano anche gli stent endovascolari, il costo si aggira intorno ai 325 milioni di euro. Scendendo ancora più nel dettaglio relativamente alle endoprotesi vascolari e cardiache l'aumento percentuale dei consumi in alcune regioni come il Trentino nel 2017 rispetto al 2016 è intorno al 21%.

Relativamente agli stent endovascolari si assiste oggi ad un aumento dell'incidenza di patologie cardiocircolatorie in soggetti giovani, fatto dovuto ad uno stile di vita non ottimale, alla riduzione dell'attività fisica, ad alimentazione non sana, all'obesità infantile, all'uso del tabacco, il tutto associato anche all'invecchiamento della popolazione. Tutto questo evidenzia come il mercato globale di questi dispositivi, ed in particolare quello degli stent riassorbibili, sia in rapido aumento con previsioni di crescita considerevoli. In particolare per la sottoclasse degli stent riassorbibili il mercato globale è stimato sopra i 400 milioni di dollari nel 2022 con un aumento rispetto al 2017 di circa il 70%²¹. Aumento legato anche al fatto che i processi regolatori FDA e soprattutto CE presentano meno ostacoli rispetto al passato, e che le tecnologie consentono di ottenere dispositivi con migliori prestazioni meccaniche, grazie per esempio alla ridotta presenza di materiale, che consente di ottenere dei dispositivi molto sottili.

Gli stent²² biorisorbibili, infatti, rappresentano oggi un'attraente soluzione al trattamento delle patologie coronariche, soprattutto per i pazienti più giovani. L'idea che un dispositivo possa essere utilizzato solo per

²⁰ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2806_allegato.pdf

²¹ <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/bioabsorbable-stent-market-40983380.html>

²² <http://www.salute.gov.it/portale/temi/SceltaStrutturaDispositivi.jsp?cod=P070402&liv=4>

il tempo necessario scomparendo nel momento in cui l'effetto della sua presenza non è ritenuta più necessaria è considerata la soluzione migliore. La prima generazione di stent polimerici biorassorbibili ha mostrato alcune falle legate soprattutto alla trombosi, all'eccessivo spessore delle maglie dello stent stesso, alla difficoltà di una inserzione ottimale, e alla diminuzione della flessibilità e forza radiale nel tempo. Tutto questo ha portato al ritiro dal mercato di alcuni dispositivi per mancanza di domanda ma la ricerca in questo campo non si è arrestata.

Per verificare le proprietà meccaniche e di stabilità del ricoprimento polimerico caricato di farmaco bisogna realizzare migliaia di prototipi, con costi considerevoli; gran parte di questi costi potrebbe essere evitata se almeno parte di queste prove di laboratorio fossero sostituite dalle simulazioni computerizzate. Altrettanto dicasi per la sperimentazione animale che potrebbe essere drasticamente ridotta. Un esempio di *in Silico* trial per gli stent biorassorbibili è al momento in corso nel progetto InSilc²³. La variabilità anatomica e patologica del singolo paziente può influenzare l'esito dell'impianto di stent e *in Silico* è possibile prevedere facilmente il comportamento del dispositivo quando inserito in un'arteria specifica. Non solo, ma anche l'effetto dell'inserimento di uno stent con un design differente, così come uno stesso stent impiantato in anatomie differenti e con condizioni emodinamiche differenti sono aspetti che possono essere valutati nel dettaglio con tecnologie IST sempre nell'ottica finale di aumentare la sicurezza e efficacia del trattamento per il paziente.

6.3. Tecnologie per gestione del diabete mellito

Il diabete è uno dei maggiori problemi sanitari dei paesi economicamente evoluti e la sua prevalenza è in rapida crescita a livello mondiale come risultato dell'invecchiamento della popolazione, dell'urbanizzazione e del cambiamento dello stile di vita ad esso associato²⁴. Nel periodo dal 1980 al 2017 il numero di persone con diabete è più che raddoppiato raggiungendo 425 milioni a livello mondiale e la proiezione al 2045 è di 629 milioni²⁵. Circa l'85-90% delle persone ha il diabete di tipo 2 (T2D) e il 10-15% ha il diabete di tipo 1 (T1D) in cui il pancreas non è in grado di secernere insulina. I pazienti T1D e circa il 20% dei pazienti T2D necessitano della terapia sostitutiva con insulina. Nel 2013 l'American Diabetes Association ha pubblicato dei dati che mostrano che il costo totale delle diagnosi di diabete in USA è salito a \$245 mld nel 2012 da \$174 mld nel 2007, un incremento del 41% in 5 anni; il 43% dei costi è legato ai giorni di ospedalizzazione e alle cure di emergenza. La sola provata terapia del diabete è il mantenimento dei livelli di glucosio nel sangue entro un target range.

²³InSilico Trials for drug-eluting bioabsorbable vascular scaffold (BVS) development and evaluation: <https://insilc.eu/>

²⁴Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; 8: 228-36.

²⁵International Diabetes Federation, 2017, IDF Diabetes Atlas, 8th ed, available at <http://diabetesatlas.org/>

In Italia la prevalenza del diabete nel 2018 è del 5,3%: è quasi raddoppiata negli ultimi 30 anni a causa sia dell'invecchiamento della popolazione che ad altri fattori, tra cui l'aumento delle diagnosi e la ridotta mortalità dei pazienti con diabete (-20% in tutte le classi di età negli ultimi 10 anni). La prevalenza varia da regione a regione passando dal 3,2% nella Provincia Autonoma di Trento al 7,9% in Calabria. I casi di T1D costituiscono il 10% del totale, con un numero di pazienti stimato essere uguale a 320.500 nel 2018, dei quali 34.500 nella fascia di età 0-18 anni. In Italia, la spesa per la gestione del diabete è causa del 10% dei costi dell'assistenza sanitaria, il costo medio per paziente di Euro 2900 definito attraverso le tariffe del sistema dei DRG²⁶ e' largamente sottostimato: considerando una degenza media di 11,2 giorni, con un costo medio per ogni giornata di degenza di 750 euro, la voce della spesa per ogni ricovero sale mediamente a 8400 euro (quasi il triplo di quanto calcolato con le tariffe DRG). Il costo complessivo per il monitoraggio e la cura è, infatti, più che doppio nelle persone con diabete, rispetto a quanto speso in assenza di diabete. Tale incremento risulta legato in larga parte ai costi delle ospedalizzazioni: la composizione della spesa è quindi attualmente per il 49% ai ricoveri, per il 17% alla specialistica, per il 30% ai farmaci, e per il 4% ai dispositivi; la spesa per le visite diabetologiche rappresenta circa l'1% della spesa totale. I costi del diabete sono, pertanto, fortemente associati con le complicanze dovute ad uno scarso controllo glicemico. Il costo attribuibile alle complicanze e alle comorbidità costituisce il 90% del costo totale della malattia, mentre la gestione del problema metabolico costa solo il 10%. A ciò sia accompagnano anche i costi indiretti associati con la perdita di produttività del paziente e dei loro caregiver, la qualità della vita correlata alla salute, e la mortalità prematura.

Il diabete è quindi un esempio di un enorme problema sanitario la cui unica soluzione è l'integrazione di tecnologie avanzate che permettano la personalizzazione del trattamento e l'interazione sinergica di farmaci e dispositivi medici al fine di ripristinare la compromessa funzionalità della secrezione insulinica. Il trattamento del diabete insulino-dipendente (T1D e 20% del T2D) ha visto cambi sostanziali negli ultimi 25 anni, in particolare con riferimento all'adozione di una terapia insulinica intensiva quale standard di riferimento dopo la pubblicazione dei risultati del Diabetes Control and Complication Trial (DCTT) nel 1993. Gli avanzamenti tecnologici nel delivery dell'insulina, nel monitoraggio del glucosio, nei sistemi di supporto alla decisione e nei sistemi automatici di controllo del glucosio (pancreas artificiale) hanno decisamente consentito un miglior controllo glicemico del diabete insulino-dipendente²⁷. Le strategie *in Silico* sono di cruciale importanza per l'impiego ottimale di tali tecnologie.

²⁶Osservatorio ARNO Diabete, Il profilo assistenziale della popolazione con diabete Rapporto 2017. Volume XXX. Collana "Rapporti ARNO". 2017.

²⁷ Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of Type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 (in press).

6.3.1 Delivery dell'Insulina.

La maggior parte dei soggetti ricevono l'insulina o tramite iniezioni sottocutanee o mediante infusioni sottocutanee continue (terapia insulinica in pompa). La terapia insulinica in pompa ha visto numerosi miglioramenti inclusa la possibilità di programmare diversi pattern di infusione, incorporazione di suggeritori di bolo, possibilità di scaricare i dati della pompa su un tablet o pc per integrarli con i dati di glucosio e facilitare la gestione del diabete. L'uso delle pompe è in crescita nella maggior parte dei paesi. Il dato più recente si riferisce al Diabetes Prospective Follow-up su 96,547 pazienti T1D in Germania e Austria nel periodo 1995-2017 con una crescita dal 1 al 53%, con l'incremento maggiore in bambini e adolescenti < 15 anni²⁸. Un' altro dato proviene dal T1D Exchange Clinical Registry, USA²⁹ su un data base di > 22,000 pazienti T1D e riporta che nel periodo 2010-2012 e 2016-2018 l'uso è cresciuto dal 57 al 63%. In altri paesi europei siamo sul 20%, mentre in Italia siamo sul 3.5-4% ma i dati si riferiscono al 2013. La maggiore efficacia della terapia in pompa in termini di livelli di HbA1C ed episodi di ipoglicemia è un dato consolidato³⁰. Molti i pazienti usano in alternativa una penna monouso o riusabile per iniettarsi l'insulina contenuta in una cartuccia. La tecnologia delle penne è in rapida evoluzione e sono disponibili smart pen capaci di offrire una connessione wireless alle app di un cellulare o al cloud per registrare dosi, tempi dell'insulina iniettata, calcolo dei boli.

6.3.2 Monitoraggio del Glucosio.

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM, Continuous Glucose Monitoring) consente di misurare facilmente la glicemia durante il giorno ed e', tra tutti gli avanzamenti tecnologici per la gestione del T1D, certamente quella che ha avuto il maggiore impatto. I primi sistemi CGM sono stati forniti all'inizio degli anni 2000 da Medtronic, Dexcom e Abbott Diabetes Care, tutti con un trasmettitore esterno attaccato a un sensore con un piccolo filamento elettrodo inserito nello spazio sottocutaneo. Tutti e tre i sistemi sono stati utilizzati nel primo importante studio di efficacia del CGM, il Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) CGM Randomized Clinical Trial pubblicato nel 2008³¹, che ha dimostrato il beneficio del CGM nel ridurre HbA1c e l'ipoglicemia negli adulti e in quegli adolescenti che avevano usato il CGM per 6 o più giorni durante la settimana. Da allora, la tecnologia del sensore è migliorata e con una nuova generazione di sensori si è

²⁸ van den Boom L, et al. Temporal trends and contemporary use of insulin pump therapy and glucose monitoring among children, adolescents, and adults with Type 1 diabetes between 1995 and 2017. *Diabetes Care* (ahead of print, September 5, 2019)

²⁹ Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2)

³⁰ Beato-Vibora P, Yeoh E, Rogers H, Hopkins D, Amiel SA, Choudhary P. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(11): 1453-9

³¹ The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1464-76

raggiunta un'accuratezza maggiore, i sensori sono divenuti più piccoli con una durata maggiore, e, molto importante, sono diventati più facili da usare. Recenti (2017-2018) trial randomizzati negli USA e Svezia hanno dimostrato, rispetto al primo studio JDRF CGM del 2008, un uso molto più prolungato del sensore, una maggior soddisfazione del paziente come pure una migliore qualità di vita. L'uso del CGM è in continua crescita: Il Diabetes Prospective Follow-up¹⁷ riporta una crescita in Germania ed Austria nel periodo 2006-2017 dal 3 al 38% con l'incremento maggiore nei pazienti T1D più giovani; il T1D Exchange Registry, USA¹⁸ riporta nel periodo dal 2010-2012 al 2016-2018 un aumento nell'impiego del CGM dal 7 al 30% con crescita esponenziale nel periodo 2013-14. Non ci sono dati disponibili sull'uso del CGM in Italia. I sensori CGM real-time disponibili includono Dexcom G6, Medtronic Guardian Sensor 3, e Senseonics Eversense System. I primi due sono sottocutanei ed hanno una durata dichiarata di 10 e 7 giorni, rispettivamente, l'ultimo viene totalmente impiantato sotto la pelle ed ha una durata di 90-180 giorni. Una variazione dei sistemi CGM real-time è l'Abbott FreeStyle Libre, in cui le misure di glucosio di 14 giorni sono memorizzate dal sensore e possono essere viste retrospettivamente quando il soggetto scansiona un ricevitore o il cellulare sul sensore per trasferire i dati di glucosio. Questo sensore è definito come intermittently scanning CGM (isCGM). Fino al 2018 la tecnologia CGM era approvata solo come una guida aggiuntiva ai glucometri, in particolare il dosaggio dell'insulina ai pasti e la correzione delle ipo-glicemie richiedeva una misura della concentrazione di glucosio. Recentemente, evidenze *in Silico* e di un trial randomizzato hanno consentito ai sensori Dexcom, e Abbott Libre di ricevere l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) e della Conformite Europeene (CE) Mark di poter essere usati in sostituzione delle misure con il glucometro per dosare l'insulina. Un altro importante risultato riguarda la calibrazione dei sensori CGM che storicamente richiedevano una misura del glucosio almeno due volte al giorno. Oggi i sensori Dexcom G6 e Abbott Freestyle Libre sono factory-calibrated. Invece sia il sensore Medtronic che Eversense richiedono almeno due misure di glucosio al giorno. Infine, un ulteriore avanzamento riguarda la documentazione dei dati CGM che consente una migliore visualizzazione da parte del paziente e del diabetologo. Ad es. l'Amblulatory Glucose Profile riporta le principali metriche CGM, in particolare la percentuale di valori di glucosio nei vari range in uno specifico intervallo di tempo e i range raccomandati per ogni range CGM. Sono stati pubblicati dei consensus paper sulle metriche CGM da riportare e sui target per valutare il controllo del glucosio da raggiungere³².

6.3.3 Sistemi Automatici di Delivery dell'Insulina.

I sistemi automatici per il delivery dell'insulina vanno sotto vari nomi: l'inglese Automated Insulin Delivery (AID), controllo in catena chiusa del glucosio (closed-loop), pancreas artificiale. Questi sistemi consistono di un sensore CGM che misura la concentrazione del glucosio (intersitiziale), di una pompa di insulina e di un

³²Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631-40.

algoritmo di controllo che sulla base della concentrazione di glucosio misurata e della storia precedente del delivery dell'insulina regola la somministrazione di insulina. Negli ultimi 10 anni i sistemi si sono evoluti con funzionalità sempre migliori³³ fino allo sviluppo di un primo pancreas artificiale commerciale. Il primo sistema automatico di delivery dell'insulina è stato disponibile negli USA nel 2017 e in Europa nel 2018. Questo sistema (Medtronic 670G). Non è completamente automatico e per questo si parla di un sistema hybrid closed-loop (HCL), nel senso che il paziente deve indicare il tempo e la quantità di carboidrati del pasto per attivare il bolo di insulina. Al 1 gennaio 2019, il Medtronic 670G è l'unico HCL AID sistema commerciale disponibile, ed ha ottenuto l'approvazione regolatoria negli USA e il marchio CE in Europa per il suo impiego in pazienti di età maggiore o eguale a 7 anni. I risultati clinici pubblicati con il sistema Medtronic 670G si sono limitati ad uno studio non randomizzato con il solo scopo di raccogliere dati sufficienti sulla sicurezza del sistema³⁴. Un sistema HCL AID sviluppato in un progetto EU, Diabeloop, che usa una pompa patch Kaleido e il sensore Dexcom G6, ha ricevuto il marchio CE nel 2018, e dovrebbe essere disponibile in un prossimo futuro. Un' altro sistema con pompa di insulina Tandem X2, sensore Dexcom G6 e Control-IQ Technology³⁵ è stato presentato a giugno 2019 al congresso dell'American Diabetes Association con risultati soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza in un trial multi-centrico di 6 mesi randomizzato su 168 pazienti. Altri sistemi AID che si basano su altri algoritmi di controllo HCL sono in corso di sperimentazione, in particolare si ricorda quello sviluppato all'Università di Cambridge³⁶, e quello sviluppato a Padova, Montpellier e Amsterdam³⁷. Sono anche in via di sviluppo sistemi AID bi-ormonali, in cui il glucagone è usato insieme all'insulina per consentire un delivery più aggressivo dell'insulina al fine di minimizzare le iperglicemie senza aumentare il rischio di ipoglicemie³⁸. Infine, è importante notare che un certo numero di sistemi "fai da te", generalmente indicati come "do-it-yourself (DIY)" sono stati sviluppati da individui per il loro uso personale e poi usati da

³³Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 1036-43.

³⁴Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients with Type 1 Diabetes. *JAMA* 2016; 316(13): 1407-8.

³⁵Brown S, Raghinaru D, Emory E, Kovatchev B. First Look at Control-IQ: A New-Generation Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2634-6.

³⁶Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392(10155): 1321-9.

³⁷Renard E., Farret A., Kropff J., et al.: Day-and-night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: results of a single-arm 1-month experience compared with a previously reported feasibility study of evening and night at home. *Diabetes Care* 39(7):1151-60, 2016

³⁸Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemc control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 313-25.

altri, in cui sensori CGM e pompe di insulina in commercio dialogano usando un algoritmo open-source, ad es. OpenAPS.org³⁹.

6.3.4 Sviluppo e valutazione in Silico di nuove tecnologie per il diabete.

Le tecnologie per il diabete sono in rapidissima evoluzione ma la loro valutazione clinica richiede studi con numerosi pazienti, molto tempo e investimenti importanti. Le strategie *in Silico* possono essere di grande aiuto nello sviluppo di nuove tecnologie, dispositivi medici e farmaci per il diabete, specie ora che ci sono stati importanti progressi nel descrivere accuratamente il metabolismo del diabete. In particolare, l'accettazione da parte di FDA nel 2008 del simulatore Università di Padova-Università di Virginia come sostituto della sperimentazione pre-clinica (animale) per testare trattamenti insulinici del diabete insulino-dipendente, incluso il pancreas artificiale, su un orizzonte di mesi^{40,30,31}. Grazie a questi sviluppi anche nel diabete si può ora ricorrere a prototipi virtuali, come in altri settori industriali dove il costo di riduzione del rischio per prodotti mission-critical è un problema. La motivazione di sostituire uno studio clinico con uno *in Silico* non è solamente legata al rischio o costo dello studio, ma alla capacità dello studio *in Silico* di fornire una risposta più affidabile sulla sicurezza ed efficacia di una nuova tecnologia o farmaco non altrimenti ottenibile. Uno dei fattori limitanti è la numerosità, intesa come numero di pazienti coinvolti nello studio, o meglio la sua relazione con il livello di un rischio accettabile. Anche se la probabilità di un effetto avverso è bassa, anche una piccola percentuale diviene inaccettabile se l'effetto avverso è serio. Alcune importanti linee di ricerca *in Silico* sono:

a) Nuove insuline. Testare le potenzialità di nuove formulazioni insuliniche in vivo risulta estremamente complesso a causa della variabilità fisiologica intrinseca dei pazienti in un contesto di vita reale. Tale variabilità infatti, renderebbe impossibile, a parità di protocollo, riprodurre esattamente le stesse condizioni sperimentali, a meno di non studiare una popolazione di pazienti molto numerosa, con implicazioni economiche importanti. Ciò è particolarmente importante per le piccole biotech companies che non possono certo sostenere i costi di una sperimentazione tipica delle di pharma companies. In particolare: i) nuove insuline basali (long-acting), ad es. schemi di dosaggio - tempi, dosi - e titolazione; confronto head-to head di

³⁹Lewis D, Leibrand S, Open APSC. Real-World Use of Open Source Artificial Pancreas Systems. J Diabetes Sci Technol. 2016; 10(6): 1411

⁴⁰Kovatchev B.P., Breton M.D., Dalla Man C., Cobelli C.: In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. J. Diabetes. Sci. Technol. 3:44-55, 2009.

³⁰Visentin R., Campos-Náñez E., Schiavon M., et al.: The UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator Goes From Single Meal to Single Day. J Diabetes Sci Technol. 12(2):273-281, 2018.

³¹Toffanin C., Visentin R., Messori M., et al.: Toward a Run-to-Run Adaptive Artificial Pancreas: In Silico Results. IEEE Trans Biomed Eng. 65(3):479-488, 2018.

insuline basali competitors; ii) nuove insuline prandiali, ad es. insulina inalata - dose singola pre-pasto, durante pasto (a che tempo), dose splittata (come); insulina sottocutanea ultrafast - tempi, dosi; confronto *head-to head* di insuline competitors.

b) Nuovi sensori e multi-sensori. Sono disponibili, e in corso di sviluppo, nuovi sensori dell'attività fisica e di altri metaboliti, ad es lattato, che consentirebbero di avere in ingresso all'algoritmo di controllo, in aggiunta alla misura CGM, altri segnali fisiologici. Ciò è di particolare importanza per i sistemi ADS e AID discussi sotto. La caratterizzazione di questi sensori richiede lo sviluppo di modelli matematici del loro funzionamento, in particolare dell'errore di misura. Inoltre, è necessario uno studio *in silico* per capire il miglioramento del controllo della glicemia portato da questi segnali addizionali.

c) Predizione del malfunzionamento del set di infusione di insulina della pompa. È considerato il punto debole della terapia insulinica in pompa ed è impossibile da investigare in vivo. È cruciale lo sviluppo di algoritmi di predizione del malfunzionamento del set di infusione prima dello sviluppo di un'importante chetoacidosi sulla base di dati del sensore CGM e del delivery dell'insulina.

d) Sistemi Automatici di Supporto alla Decisione (Automated Decision Support, ADS). Questi sistemi si stanno diffondendo – e uno è stato approvato da FDA nel giugno 2018– in quanto come ad es. riportato in³², l'incremento massiccio di sensori e pompe nel periodo 2010-2012 e 2016-2018 non ha portato ad un significativo miglioramento del controllo glicemico: anche se i pazienti hanno sempre più crescenti quantità di dati a disposizione, essi non li usano in maniera completa per ottimizzare la terapia – il 51% di pazienti con CGM e il 60% di pazienti in pompa non scarica i dati fuori dallo studio del medico. È quindi naturale pensare a dei sistemi automatici di supporto alla decisione basati su tecniche di intelligenza artificiale che possano fornire un feedback ai pazienti o ai clinici. Un sistema ADS può fornire raccomandazioni per il setting della pompa, mentre per i pazienti con le smart pen potrebbe suggerire variazioni nell'insulina basale e nei rapporti carboidrati-insulina per i pasti. Sono già disponibili alcuni sensori dell'attività fisica e di altri metaboliti, ad es lattato, che consentirebbe di avere un ADS multi-sensore. Sarebbe molto importante uno studio clinico sull'efficacia dei sistemi AD, ma potrebbe essere non conclusivo a meno di non studiare una popolazione di pazienti molto numerosa, con implicazioni economiche importanti. Uno studio *in Silico* appare un prerequisito.

e) Sistemi Automatici di Delivery dell'Insulina o Pancreas Artificiale (Automated Insulin Delivery, AID). I sistemi AID di 2° generazione necessitano di nuove strategie di controllo, che consentano, in particolare, sia di personalizzare l'algoritmo di controllo - ogni individuo è diverso - che di renderlo adattativo - ogni individuo cambia nel tempo. È anche molto sentita l'esigenza di rendere l'algoritmo di controllo sicuro anche in casi in individui "rari ma non troppo", che appartengano cioè alle code delle distribuzioni inter-individuali. Un'altro aspetto importante è il confronto di varie strategie di controllo in closed-loop. Inoltre, i sistemi AID devono essere fault-tolerant sia rispetto al malfunzionamento del sensore che della pompa. Va inoltre valutato il beneficio di una seconda pompa di infusione di glucagone per un migliore controllo delle ipoglicemie, ad esempio durante esercizio, e di agenti terapeutici addizionali, ad es. pramlintide e inibitori sodio/glucosio

(SGLT), per un migliore controllo della glicemia post-prandiale. Poiché è impensabile affrontare questi problemi in studi clinici, il naturale terreno di elezione per questi sviluppi è l'ambiente *in Silico*.

f) Sistemi Do-It-Yourself (DIY). A causa della poca disponibilità di AID rispetto alla richiesta dei soggetti con T1D si sta diffondendo un nuovo fenomeno che potremmo definire di "medicina fai da te": prototipi di pancreas artificiale DIY ideati e progettati dalle Community di pazienti con diabete e loro familiari con competenze tecnologiche. Al momento attuale non esistono clinical trial atti a dimostrare la sicurezza ed efficacia di questi dispositivi, che quindi non hanno approvazione dagli organi regolatori. Ulteriori problematiche sono: le persone che usano sistemi DIY sono soggetti super-esperti nell'ambito della tecnologia; essi però offrono sistemi a tutti, anche a pazienti senza nessuna abilità o familiarità con la tecnologia, che quindi potrebbero usarli in maniera incongrua; il collegamento CSII-CGM avviene tra strumenti non studiati né progettati per comunicare tra di loro; gli algoritmi di controllo non sono o sono poco documentati e non sono stati studiati adeguatamente; gli aspetti medico legali sono particolarmente critici, particolarmente nei minori di età infantile. Nonostante tutte queste incertezze, il movimento DIY si sta rapidamente diffondendo tanto che la JDRF sta supportando la diffusione di protocolli aperti che garantiscano però la sicurezza dei pazienti. Anche alcune aziende si stanno muovendo in questa direzione offrendo i propri strumenti per l'utilizzo in open. La sperimentazione *in Silico* dei controllori dei sistemi DIY offre un nuovo paradigma per garantire sicurezza ed efficacia di questi sistemi.

6.4. Patologia Digitale

Per patologia digitale si intende sia il processo di digitalizzazione dei vetrini di istopatologia utilizzando degli scanner sia l'analisi delle immagini scansionate da vetrino usando degli approcci computazionali.

L'intelligenza artificiale (AI) ha un significato piuttosto vasto e si riferisce al ramo dell'informatica in cui si sviluppano degli approcci computazionali con cui si tenta di fare una predizione emulando quello che farebbe un essere umano nella stessa situazione. L'AI comprende sia l'approccio di machine learning (ML) che implica l'apprendimento da parte della macchina di dati che sono forniti ad essa per fare una predizione, ma anche il Deep learning (DL) o meglio apprendimento approfondito, che si riferisce ad una sottocategoria fondamentale del Machine Learning, che permette la creazione di modelli di apprendimento su più livelli, che permette l'apprendimento di dati che non sono forniti dall'uomo, ma che sono appresi grazie all'uso di algoritmi di calcolo statistico. Una delle prime applicazioni del learning è nata per comprendere il funzionamento del cervello umano per poi interpretare le immagini e il linguaggio. In particolare, il termine "digital pathology" è stato inizialmente coniato per indicare il processo di digitalizzazione delle immagini su vetrino utilizzando tecniche avanzate di scansione, ma ora si riferisce anche alla detezione, segmentazione, diagnosi e analisi delle immagini digitalizzate.

Il primo grosso studio multicentrico di comparazione della performance diagnostica utilizzando la patologia digitale o la microscopia convenzionale è stato uno studio comprensivo che includeva 1992 campioni di

pazienti con diversi tipi di tumori analizzati da 16 patologi⁴¹. Questo studio ha dimostrato che performance diagnostica con la patologia digitale non era inferiore a quella fatta con le tecniche di microscopia tradizionale.

Lo sviluppo di nuovi approcci di analisi di immagine basati su AI in patologia e oncologia si basa sul lavoro sia di ingegneri informatici sia di bioinformatici per l'analisi dei dati, i quali sviluppano e trasferiscono gli strumenti dell'AI per una serie di applicazioni come, ad es., migliorare l'accuratezza della diagnosi o per identificare nuovi approcci per l'oncologia di precisione. Questi algoritmi automatici potrebbero aiutare i patologi sia accelerando lo screening di routine nei reparti di anatomia patologica dei centri oncologici di riferimento e sia per eseguire una diagnosi personalizzata più efficace e sensibile di un determinato paziente. Il settore dei patologi è stato, purtroppo, molto lento nella digitalizzazione delle scansioni. Al momento, i patologi, non sono ancora in grado di convertire normalmente vetrini di vetro in immagini digitali e di utilizzare queste immagini per visualizzare interamente un campione di tessuto. Tuttavia, la branca della patologia digitalizzata offre un enorme potenziale per migliorare l'accuratezza e la velocità di interpretazione, come indicato da recenti risultati. Alcuni esempi sono riportati di seguito.

Il primo studio prospettico per testare l'accuratezza di un algoritmo che classifica i vetrini di patologia digitale in un contesto clinico reale è stata una valutazione dell'identificazione della presenza di micro-metastasi nei linfonodi in pazienti affetti da cancro al seno in vetrini da parte di sei patologi rispetto a un algoritmo, testato retrospettivamente. La combinazione di patologi e algoritmo ha portato alla massima accuratezza e l'algoritmo ha accelerato notevolmente la revisione dei vetrini⁴². Un algoritmo di deep learning su immagini digitali patologiche di cancro del polmone è stato in grado di classificare accuratamente i tumori, ma è anche stato addestrato a rilevare il pattern di diverse mutazioni specifiche del driver genomico che altrimenti non sarebbero discernibili dai patologi se non con l'utilizzo di analisi molecolari⁴³.

Per quanto riguarda il valore prognostico, la patologia digitale mediante un approccio deep learning è stata utilizzata per predizioni di prognosi in pazienti di cancro al seno⁴⁴.

⁴¹ Mukhopadhyay, S. et al. Whole slide imaging versus microscopy for primary diagnosis in surgical pathology: a multicenter blinded randomized noninferiority study of 1992 cases (Pivotal Study). *Am. J. Surg. Pathol.* 42, 39–52 (2018).

⁴² Steiner DF et al., Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *Am J Surg Pathol.* 2018 Dec; 42(12):1636-1646.

⁴³ Coudray et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med* 2018;24:1559-67.

⁴⁴ Dongdong Sun et al, A Multimodal Deep Neural Network for Human Breast Cancer Prognosis Prediction by Integrating Multi-Dimensional Data, *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics (TCBB)*, Volume 16 Issue 3, May 2019 Page 841-850

Bera et al. hanno recentemente pubblicato una review completa delle applicazioni della digital pathology in diversi contesti⁴⁵.

7. APPENDICE 2: NUOVO MODELLO DI CONSENSO INFORMATO

Le prospettive di regolazione nel contesto dei diritti umani necessitano di nuovi riferimenti etici o di nuove interpretazioni dei valori e principi tradizionali.⁴⁶ È necessario coinvolgere la società e che il pubblico percepisca gli sviluppi della scienza, al fine di offrire differenti prospettive tecno-scientifiche in base ai non più futuribili scenari scientifici e tecnologici che caratterizzano l'attuale progresso.

Nel passato la ricerca scientifica si basava sul paradigma “basic research to translational/clinical research”; mentre l'approccio rivoluzionario degli ultimi anni è caratterizzato dalla valutazione clinica della patologia per poi passare alla sua definizione molecolare ed infine alla verifica clinica dei dati di laboratorio.⁴⁷

L'obiettivo consiste nel passaggio da uno studio riduttivistico (gene per gene) ad uno olistico (pathway del gene) per ricercare eventuali farmaci “intelligenti” in grado di modificare, ad esempio, l'espressione di una funzione cellulare, implicando la necessità di studiare i segnali delle cellule ed i relativi tessuti.

Con lo sviluppo delle nuove tecnologie, i cosiddetti “scarti operatori”, cioè il materiale biologico prodotto durante le operazioni chirurgiche, sono divenuti ambite fonti di informazione biologica e genetica. Le biobanche sono al centro del processo di collezione dei campioni biologici umani e sono ulteriormente differenziate in *biobanche cliniche*, finalizzate al supporto degli studi clinici, e *biobanche di ricerca*, il cui scopo primario è la ricerca preclinica.

- Spesso i campioni biologici sono accompagnati da una serie di informazioni cliniche e di esami diagnostici (compresa la diagnostica per immagini), che concorrono a formare la biobanca. In alcuni casi sono proprio questi dati, archiviati in formato digitale, in alcuni casi anche non associati ad un campione biologico, a formare la biobanca. Nel caso di collezioni di dati clinici senza provini biologici, useremo qui il termine biobanche digitali, per distinguerle da quelle fisiche, dove sono archiviati provini biologici. Quanto segue vale per entrambi i tipi di biobanche.
- Il processo di acquisizione del consenso relativo all'uso dei bio-campioni per la ricerca si è tradizionalmente svolto in tre tappe: permesso al contatto, intervista preliminare per accertare l'interesse, discussione finalizzata all'acquisizione del consenso con firma del modulo di consenso. La

⁴⁵ Bera K et al., Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Nov;16(11):703-715

⁴⁶ Palazzani (CDBI) Modelli giuridici: trasformazioni della biogiuridicae del biodiritto

⁴⁷ Le BIOBANCHE: aspetti normativi, etici e medico-legali – (Cannovo N.) Università degli Studi di Napoli Federico II

Dichiarazione sui dati genetici umani dell'UNESCO stabilisce che i dati genetici possono essere raccolti ed utilizzati solo previo consenso del donatore. Anche la Convenzione di Oviedo, all'art. 11, detta che la raccolta, lo stoccaggio e l'utilizzo dei tessuti umani ai fini di ricerca possano essere effettuati solo con il consenso informato del soggetto al quale sono stati prelevati, tenendo presente il monito che non si possano trarre vantaggi economici dal corpo o dalle sue parti (art. 21). La Raccomandazione del 2016/6 on research on biological materials of human origin del Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa prevede e ribadisce la proibizione di ogni guadagno economico:

- i materiali biologici di origine umana non dovrebbero, in quanto tali, dare origine a guadagno finanziario" (art. 6);
- la necessità di consenso informato anche per gli usi futuri della ricerca; confidenzialità (art. 7);
- la possibilità di ritirare il consenso o autorizzazione all'uso dei campioni;
- la trasparenza della governance; la tracciabilità dei materiali biologici.

Qualora si intenda utilizzare i campioni in dotazione per ricerche che esulino dai limiti del consenso precedentemente espresso dall'avente diritto, non potendo ricontattare gli interessati a fronte di ragionevoli tentativi, il materiale biologico può essere impiegato, secondo la Raccomandazione, solo se sono soddisfatti i seguenti requisiti:

1. La ricerca è finalizzata ad un importante scopo scientifico;
2. Il risultato della ricerca non può essere ottenuto utilizzando materiale biologico per il quale è già stato ottenuto il consenso;
3. Non esiste alcun elemento che lasci presupporre che la persona coinvolta si sarebbe espressamente opposta a tale tipo di ricerca. Chiaramente, il donatore può revocare il consenso prestato o negare il permesso all'utilizzo del suo campione in ogni momento. Nel caso che il materiale non sia più identificabile, è possibile effettuare ricerche aggiuntive solo se sono in linea con le eventuali restrizioni poste dal donatore in sede di prelievo.

I tessuti e i dati raccolti nelle biobanche possono essere utilizzati per acquisire informazioni sullo stato di salute del soggetto, la sua predisposizione a specifiche malattie, potendo di conseguenza lederne la privacy o vessarlo con discriminazioni. Tali peculiarità hanno dato vita a quel filone culturale conosciuto in letteratura come genetic exceptionalism, secondo il quale, per le intrinseche caratteristiche del patrimonio genetico, tutte le informazioni reperite sul DNA devono essere particolarmente tutelate, costituendo una categoria separata dalle comuni informazioni deducibili dall'anamnesi familiare. Il DNA, infatti, costituisce "il patrimonio più profondo ed essenziale della persona umana", perché è condiviso con altri individui della nostra specie; potrebbe predire futuri eventi o la possibilità che si verifichino; può essere facilmente acquisito; può essere interessante per terze persone (ad es. assicurazioni, datori di lavoro).

Con l'attuale disciplina (provvedimento del Garante del 22/2/07) è previsto che le ricerche compiute mediante l'utilizzo dei dati genetici siano effettuate secondo le metodologie proprie del pertinente settore disciplinare, sulla base di progetti che indichino le specifiche misure da adottare nel trattamento dei dati per

garantire il rispetto dell'autorizzazione e, più in generale, della normativa sulla riservatezza. La normativa in materia di attività dei Comitati Etici non prescrive esplicitamente che gli studi effettuati sul materiale genetico siano soggetti alla loro valutazione preventiva.

In particolare, per quanto riguarda la *Medicina in Silico*, il Gruppo di lavoro, pur non esistendo un modello sul tema specifico relativo alla “donazione dei dati”, tema di attuale dibattito a livello internazionale, e su cui il GdL ritiene che debba essere elaborata una riflessione specifica tanto da avere proposto nelle Raccomandazioni (R2) l'invito al **Comitato Nazionale per la Bioetica (CDBI) ad elaborare un Parere** su tale tema, alla luce dei nuovi orientamenti della ricerca digitalizzata, si ritiene opportuno formulare una **proposta di un modello di informazione e consenso informato (Raccomandazione R1)** al fine di permettere, senza necessità di ulteriori sottoscrizioni e in relazione all'eccellenza del carattere scientifico della ricerca trattata nel documento ed agli innegabili vantaggi offerti da tale progresso tecnologico che tra cui, tra l'altro, la riduzione di ogni sperimentazione animale ed una più sicura sperimentazione umana.

**INFORMATIVA SULLA PARTECIPAZIONE ALLA RACCOLTA E CONSERVAZIONE
DI MATERIALE BIOLOGICO PER SCOPI DI RICERCA**

Gentili Signori,

prima che esprimiate liberamente la volontà a conservare nella Biobanca di Ricerca il materiale biologico e/o dati clinici, compresi eventuali i profili genetici/genomici predittivi, è Vostro diritto ricevere alcune informazioni sulle finalità, i servizi e il regolamento secondo cui opera il servizio di Biobanca di Ricerca.

Attività della Biobanca di Ricerca

La Biobanca di Ricerca raccoglie, conserva e distribuisce alla comunità scientifica il materiale biologico e/o i dati clinici di pazienti e controlli che a (nome struttura), secondo standard qualitativi a garanzia della completa tracciabilità delle attività a cui il campione è stato sottoposto e delle informazioni clinico-scientifiche ad esso collegate. Queste risorse biologiche e questi dati clinici sono resi fruibili per lo sviluppo della ricerca scientifica (spiegare le finalità).

Benefici e rischi della partecipazione alla raccolta e conservazione di materiale biologico

Lei può acconsentire alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico per la conduzione di studi correlati alla malattia per la quale è stato necessario il prelievo del campione o l'acquisizione del dato clinico (ricovero del paziente/intervento chirurgico/percorso clinico-assistenziale/partecipazione a un progetto di ricerca o a uno studio clinico) e può scegliere di fare conservare il materiale biologico e/o i dati clinici per la conduzione di studi su malattie non correlate al motivo del prelievo. I dati risultanti dalle ricerche scientifiche condotte sul materiale biologico e sui dati clinici potrebbero non avere alcun beneficio diretto per il partecipante. Qualora il partecipante non ottenesse benefici diretti dalle ricerche scientifiche condotte sul materiale biologico e sui dati conservati, potreste venire a conoscenza di eventuali risultati inattesi di interesse diretto per la sua salute.

Il campione biologico conservato e/o i dati clinici potrebbero essere risorse fondamentali per tutelare la salute e le scelte procreative di una terza persona appartenente alla stessa famiglia biologica. Voi potrete decidere se trasferire il materiale biologico e/o i dati clinici alla terza persona.

La partecipazione alla raccolta e alla conservazione di parte del materiale biologico alla Biobanca di Ricerca non comporta alcun rischio ed è sempre subordinata al prelievo di materiale biologico sufficiente per

assicurare il normale processo diagnostico/terapeutico/assistenziale o la conduzione del progetto di ricerca/sperimentazione clinica alla quale si è deciso di partecipare.

Le informazioni acquisite dagli studi svolti con il materiale biologico e/o con i dati clinici conservati potranno essere condivise, senza possibilità alcuna di risalire all'identità del partecipante, in forma anonima, con altri ricercatori per finalità di ricerca medico-scientifica; divulgate, in forma anonima e aggregata, in pubblicazioni scientifiche; impiegate per lo sviluppo di farmaci, terapie e strumenti diagnostici, in generale brevetti in ambito biotecnologico. Il codice della proprietà industriale consente di sviluppare brevetti a partire dai materiali biologici solo con il consenso del partecipante, che non può vantare alcun diritto sulle invenzioni brevettate.

Valutazione dell'impiego del materiale conservato nella Biobanca di Ricerca

Tutte le attività sul materiale biologico e/o sui dati clinici (e sulle informazioni ad esso associate) conservate nella Biobanca di Ricerca sono vincolate da criteri di accesso e di impiego trasparenti e descritti all'interno del "Regolamento della Biobanca di Ricerca". Ogni decisione di impiego è sottoposta alla valutazione del Comitato Etico. Le attività svolte sul materiale biologico conservato nella Biobanca di Ricerca (e sulle informazioni ad esso associate) sono senza scopo di lucro, in un'ottica di solidarietà e cooperazione allo sviluppo della ricerca scientifica.

Gestione del materiale biologico e dei dati associati

I campioni, i dati clinici, e gli altri dati ad essi associati sono conservati all'interno della Biobanca di Ricerca sita presso XXXX, sotto la responsabilità del Responsabile della Biobanca di Ricerca che esercita anche la responsabilità del trattamento dei dati personali del partecipante, fino all'eventuale revoca di consenso all'impiego da parte del partecipante; i campioni sono conservati fino ad esaurimento, salva diversa richiesta del partecipante.

I campioni ed i dati clinici sono registrati e conservati nella Biobanca di Ricerca, corredati di dati relativi all'identità, alla storia clinica e all'evoluzione dello stato di salute (ove possibile) del partecipante, in una modalità di Archiviazione in modalità pseudo-anonimizzata: il dato archiviato non può essere più attribuito a uno specifico soggetto senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e soggette a misure tecniche e organizzative intese a garantire che tali dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile (art. 4 Regolamento UE 2016/679 del 27/04/16).⁴⁸

Il Responsabile della Biobanca di Ricerca chiederà al partecipante il consenso alla conservazione e all'impiego dei campioni biologici e/o dei dati clinici già raccolti ed eventualmente ancora presenti presso la Biobanca di Ricerca. Il partecipante potrà quindi decidere di revocare il consenso in qualunque momento lo desideri, senza fornire spiegazioni e senza che questo costituisca ragione di pregiudizio, specificando se desidera che i campioni e/o i dati clinici siano resi irreversibilmente anonimi e continuino ad essere conservati, o se desidera che i campioni e tutti i dati ad essi associati siano distrutti.

I dati personali si definiscono particolari perché rivelano informazioni che potrebbero esporre il partecipante a discriminazioni: per tutelare la riservatezza delle informazioni, i campioni, i dati clinici, e gli altri dati correlati saranno trattati esclusivamente da personale autorizzato dal Responsabile della Biobanca di Ricerca, mentre l'accesso ai sistemi informatici ed ai locali dove essi sono custoditi è controllato mediante idonee misure di sicurezza e secondo procedure conformi al Regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali (Regolamento UE 2016/679). Soltanto il Responsabile della Biobanca di Ricerca e il personale espressamente delegato possono collegare l'identità al campione e le informazioni associate al campione ai dati particolari del partecipante.

⁴⁸ Regolamento Ue 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation) – relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento e alla libera circolazione dei dati personali

I campioni biologici, i dati clinici e i dati ricavati da essi nella conduzione della ricerca scientifica potrebbero essere trasferiti ad altri centri di ricerca, istituti universitari, ospedali o ad aziende coinvolti nelle ricerche scientifiche, non soltanto per gli scopi scientifici previsti nel consenso informato ma anche per la ricerca indirettamente correlata, come la *Medicina In Silico*, che contribuisce in modo specifico alle ricerche utilizzando tecnologie allo stato dell'arte per la creazione di modelli computerizzati di soggetti individuali in grado di assistere nella diagnosi, predire la prognosi, e simulare l'effetto delle terapie disponibili al fine di personalizzare il trattamento evitando la sperimentazione animale e riducendo la fase sperimentale sull'Uomo: si precisa che tale trasferimento non consente in alcun modo la possibilità di associare le informazioni trasmesse all'identità del partecipante.

Gli Enti di ricerca che ricevono il campione e i dati associati diventano responsabili della conservazione del materiale, alla stregua della Biobanca di Ricerca. Nel caso di trasferimento dell'intera quantità di campione biologico a un Ente di ricerca terzo, la Biobanca di Ricerca non avrà più alcuna responsabilità sul campione biologico, né sarà incaricata di ricontattare il partecipante minorenni una volta raggiunta la maggiore età.

In caso di aliquote rimanenti dei campioni trasferiti ad un Ente terzo ma non impiegati interamente, il suddetto Ente è tenuto a trasferire nuovamente la rimanenza del campione alla Biobanca di Ricerca, salvo diverse disposizioni da valutare caso per caso.

La Biobanca di Ricerca non darà comunicazione dell'esaurimento del campione, tuttavia il partecipante (o il suo rappresentante legale) potrà sempre contattare la Biobanca per avere informazioni sul materiale biologico conservato.

Identificazione/anonimizzazione/pseudoanonimizzazione

Precisare se i campioni e/ o i dati clinici saranno:

- identificabili (ossia con la possibilità di risalire all'identità);
- anonimizzati in modo totale (senza possibilità di risalire all'identità);
- pseudo anonimizzati (ossia codificati, con protezione della riservatezza ma possibilità di risalire all'identità in caso di informazioni con rilevanza clinica sul piano diagnostico, preventivo, terapeutico o per scelte riproduttive).

Spiegare le conseguenze delle diverse scelte, in particolare, la scelta di codificazione e anonimizzazione:

- La scelta di codificazione comporta la possibilità di risalire alla identità (per informazioni di rilevanza clinica), ma anche la non completa tutela della riservatezza
- La scelta di anonimizzazione totale comporta la donazione irreversibile del campione e dei dati clinici alla ricerca, dissociando radicalmente il campione o i dati clinici dai dati del soggetto, senza possibilità di risalire alla sua identità (e dunque senza possibilità di conoscere informazioni eventuali di rilevanza clinica) ma con la totale tutela della riservatezza.

Informazioni aggiuntive ai sensi dell'art. 13 del Regolamento 679/2016/UE

1) Titolare del trattamento ed altri soggetti partecipanti alla sperimentazione

Ai sensi e per gli effetti dell'Articolo 13 del Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio Europeo del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, si informa che i dati personali afferenti al campione biologico o ai dati clinici conservati nella Biobanca di Ricerca, di cui alla presente informativa, sono trattati da XXX (nome della struttura) in qualità di titolare del trattamento.

La suddetta struttura garantisce che il trattamento dei dati personali si svolge nel rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali, nonché della dignità dell'Interessato, con particolare riferimento alla riservatezza, all'identità personale e al diritto alla protezione dei dati personali, nel rispetto delle prescrizioni del Regolamento 679/2016/UE, del D.lgs. 196/2003 (come modificato dal D.Lgs 101/2018) e dei provvedimenti dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali in materia.

2) Data Protection Officer (DPO)/Responsabile della Protezione dei dati (RPD) (Art. 13.1.b Regolamento 679/2016/UE)

Il Data Protection Officer/Responsabile della Protezione dei dati individuato da è il seguente soggetto:
(indicare reperibilità)

3) Natura dei dati trattati

I dati trattati da nell'ambito della conservazione del campione all'interno della Biobanca sono di natura personale, comune/identificativa ed anche appartenenti a categorie particolari quali:

- dati genetici
- dati relativi alla salute.

(o precisare quale tipo di dati)

Si comunica all'Interessato che il conferimento dei dati personali e particolari oggetto della presente informativa è facoltativo.

I dati dell'Interessato saranno trattati attraverso un codice che verrà attribuito a ciascun paziente. Il Titolare del trattamento adotta tutte le misure tecnico-organizzative per garantire il rispetto del principio di minimizzazione come disposto dall'art. 89 del Regolamento (UE) 2016/679 e dai provvedimenti dell'Autorità Garante approvati in materia.

4) Finalità del trattamento dei dati personali (Art. 13.1.c Regolamento 679/2016)

Tutti i dati personali e particolari comunicati dal soggetto interessato, sono trattati dal Titolare del trattamento sulla base di uno o più dei seguenti presupposti di liceità:

- Espressione del consenso dell'interessato (Art. 6.1, lett. a) e Art. 9.2, lett. a) Reg. 679/2016);
- Salvaguardare gli interessi vitali dell'interessato e/o della collettività (Art. 6.1, lett. d) Reg. 679/2016);
- 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 (Art. 9.2, lett. i) Reg. 679/2016);
- Il trattamento è necessario ai fini di archiviazione nel pubblico interesse, della ricerca scientifica o storica, o ai 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 (Art. 9.2, lett. j) Reg. 679/2016).
- In elenco, le finalità per cui i dati personali dell'interessato verranno trattati:
- Inserimento nei database informatici aziendali;
- Utilizzo del campione ai fini di ricerca scientifica sviluppata in proprio dalla struttura XXX o da Enti terzi che richiedano il campione (che lo riceveranno in forma totalmente anonima);
- Rendicontazione nei confronti degli Enti ai quali la normativa riconosce poteri di monitoraggio e controllo nei confronti della struttura
- Ottemperare a specifiche richieste dell'Interessato.

5) Eventuali destinatari o eventuali categorie di destinatari dei dati personali (Art. 13.1, lett. e) Reg. 679/2016)

I dati personali dell'Interessato, nei casi in cui risultasse necessario, potranno essere comunicati (con tale termine intendendosi il darne conoscenza ad uno o più soggetti determinati):

5.1 Ai soggetti terzi svolgenti attività di ricerca che richiedano un campione il quale, nonostante il processo di anonimizzazione sviluppato da XXX, per le sue peculiarità specifiche consente l'identificazione indiretta dell'interessato. In tale caso il soggetto richiedente il campione agirà in qualità di titolare autonomo e provvederà a sviluppare in proprio tutte le prescrizioni di cui al Regolamento 679/2016/UE.

I dati personali relativi allo stato di salute, la vita sessuale, i dati genetici ed i dati biometrici non vengono in alcun caso diffusi (con tale termine intendendosi il darne conoscenza in qualunque modo ad una pluralità di soggetti indeterminati).

6) Trasferimento dati verso Paesi extra UE (Art. 13.1, lett. f) Reg. 679/2016/UE)

Non è previsto un trasferimento dei dati in modalità identificativa fuori dal territorio dell'UE se non negli eventuali casi di cui al precedente punto 5.1. Qualora tale ipotesi si renda necessaria, il trasferimento sarà lecito esclusivamente sulla base di un apposito consenso prestato dall'interessato all'interno del presente modulo. Sarà in ogni caso facoltà dell'interessato richiedere informazioni aggiuntive inerenti il luogo in cui i dati sono stati resi disponibili.

7) Criteri utilizzati al fine di determinare il periodo di conservazione (Art. 13.2, lett. a) Reg. 679/2016)

... dichiara che i dati personali afferenti al campione saranno conservati per il periodo di permanenza del campione all'interno della Biobanca e/o fino ad esaurimento dello stesso. Una volta esaurito il campione i dati collegati saranno ulteriormente conservati: indefinitivamente, per i dati raccolti durante le attività svolte dal personale della Biobanca; per il periodo di conservazione specifico previsto per la documentazione clinica/scientifica all'interno della quale i dati risultino comunque essere presenti, secondo le indicazioni in essere presso XXX.

8) Modalità del trattamento

I dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, saranno diffusi in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici.

9) Diritti dell'interessato (Art. 13.2, lett. b) Reg. 679/2016)

Si comunica che, in qualsiasi momento, l'Interessato può esercitare:

- Diritto di revoca del consenso in qualsiasi momento senza pregiudicare la liceità del trattamento basata sul consenso prestato prima della revoca, ex Art. 7, par. 3 Regolamento 679/2016/UE;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 15 Regolamento 679/2016/UE, di potere accedere ai propri dati personali;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 16 Regolamento 679/2016/UE, di potere rettificare i propri dati personali, ove quest'ultimo non contrasti con la normativa vigente sulla conservazione dei dati stessi e con la necessità di tutelare in caso di contenzioso giudiziario i professionisti sanitari che li hanno trattati;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 17 Regolamento 679/2016/UE, di potere cancellare i propri dati personali, ove quest'ultimo non contrasti con la normativa vigente sulla loro conservazione e con la necessità di tutelare, in caso di contenzioso giudiziario, i professionisti sanitari che li hanno trattati;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 18 Regolamento 679/2016/UE, di potere limitare il trattamento dei propri dati personali;
- Diritto di opporsi al trattamento, ex Art. 21 Regolamento 679/2016/UE;

- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, solo nei casi previsti all'art. 20 del Regolamento 679/2016/UE, che vengano trasmessi i propri dati personali ad altro operatore sanitario in formato leggibile.

10) Diritto di presentare reclamo (Art. 13.2, lett. d) Reg.679/2016)

Il soggetto Interessato ha sempre il diritto di proporre un reclamo all'Autorità Garante per la protezione dei dati personali per l'esercizio dei suoi diritti o per qualsiasi altra questione relativa al trattamento dei propri dati personali.

La presente SCHEDA INFORMATIVA è parte integrante del modulo di CONSENSO INFORMATO alla partecipazione alla raccolta e conservazione del materiale biologico per la Biobanca di Ricerca.

<p>CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE ALLA RACCOLTA E CONSERVAZIONE</p> <p>DI MATERIALE BIOLOGICO PRESSO LA BIOBANCA DI RICERCA</p>

Io sottoscritto	
sono stato informato dal Dottor	
della possibilità di partecipare alla raccolta e conservazione di campioni biologici, dati clinici, e i dati ad essi associati alla Biobanca di Ricerca di..... per finalità di ricerca direttamente correlata o anche indirettamente correlata.	

In particolare, sono stato informato della possibilità di partecipare alla raccolta e alla conservazione dei campioni biologici e/o dei dati clinici raccolti o durante lo svolgimento di attività cliniche o durante la partecipazione ad un progetto di ricerca/studio clinico, per le seguenti finalità:

- Ricerca sulla malattia che ha motivato il percorso clinico-assistenziale e sulle eventuali patologie correlate,
- Ricerca non riguardante la malattia che ha motivato il percorso clinico-assistenziale, ma volta all'ampliamento delle conoscenze dei meccanismi alla base di ricerche anche indirettamente correlate, di cui si otterrà informazione solo nel caso di risultati futuri rilevanti per la salute.

I campioni e/o i dati clinici raccolti saranno conservati con tecniche idonee presso la Biobanca di Ricerca di - le cui finalità, caratteristiche e organizzazione sono riportate nell'allegata scheda informativa - e potranno essere archiviati con le seguenti modalità:

- CODIFICA: rendendo il campione anonimo ma con la possibilità di risalire alla persona a cui è stato prelevato⁴⁹;
- PSEUDO-ANONIMATO: il campione è anonimo, attribuibile all'identità solo come previsto dal Reg. UE 2016/679.

Tutto ciò premesso,

acconsento

non acconsento

⁴⁹ Si precisa che anche in caso di consenso alla conservazione dei campioni con modalità codificata, l'eventuale divulgazione dei risultati delle ricerche garantirà il trattamento dei dati personali e particolari nel rispetto della *privacy*.

Alla partecipazione alla raccolta e conservazione di campioni biologici prelevati

- durante il percorso clinico-assistenziale in data
- nel corso della partecipazione a un progetto di ricerca/a uno studio clinico⁵⁰
- altro (specificare)

E all'effettuazione di ricerche

sulla malattia sulla malattia che ha motivato il percorso clinico-assistenziale e sulle eventuali patologie correlate.

e/o

su malattie non correlate alla malattia che ha motivato il percorso clinico-assistenziale.

Acconsento all'archiviazione dei dati:

in modo codificato

in pseudo-anonimato

Sono stato informato che ci saranno comunicati i risultati rilevanti sullo stato di salute del partecipante, ottenuti dalle ricerche condotte mediante il materiale biologico, i dati clinici, e i dati associati conservati alla Biobanca di Ricerca.

Nel caso di decisione di revoca del consenso, senza obbligo di motivazione, contatteremo direttamente la Biobanca di Ricerca specificando se desidero che i campioni siano resi irreversibilmente anonimi e continuino ad essere conservati, o se desidero che i campioni e tutti dati ad essi associati siano distrutti.

Data: ___/___/___

Firma del medico/ricercatore

Firma

Firma di eventuale interprete

⁵⁰ Il medico/ricercatore - che vi ha informato sulla partecipazione alla raccolta e conservazione del materiale biologico alla Biobanca di Ricerca - provvede a trasferire il presente modulo di consenso alla raccolta e conservazione presso la Biobanca di Ricerca, specificando il progetto di ricerca/studio clinico a cui state partecipando.

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Sezione I

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola

Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

Gruppo di lavoro “Percorsi di adozione della Medicina *In Silico* in Italia”

Prof. Claudio Cobelli *Coordinatore GdL - Consigliere Sezione I CSS*

Professore Emerito di Bioingegneria, Dipartimento di Ingegneria dell'informazione (DEI), Università degli Studi di Padova

Prof. Marco Viceconti *Co-coordinatore GdL*

Professore ordinario di Biomeccanica Computazionale, Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università di Bologna

Dr. Stefano Moriconi *Segretario tecnico GdL*

Dirigente medico, Coordinatore e Direttore della Struttura tecnica di Segreteria della Sezione I del CSS, Direzione generale Organi Collegiali Tutela della salute, Ministero della salute

Prof. Bruno Dallapiccola *Presidente Sezione I CSS*

Professore Ordinario di Genetica Medica - Direttore scientifico IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Componente del Comitato Nazionale per la Bioetica (Presidenza Consiglio dei Ministri)

Prof. Sergio Abrignani *Consigliere Sezione I CSS*

Professore ordinario di Patologia generale – Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano. Direttore scientifico dell'Istituto Nazionale di Genetica Molecolare “Romeo ed Enrica Invernizzi”, Milano.

Prof. Francesco Longo *Consigliere Sezione I CSS*

Professore Associato in Management pubblico, Dipartimento Analisi delle politiche e management Pubblico, Università Bocconi di Milano

Prof. Sara Cabodi

Professore associato di Biologia Applicata. Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino.

Prof.ssa Maria Chiara Carrozza

Professore Ordinario di Bioingegneria Industriale - Istituto di Biorobotica della Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa. Presidente del Gruppo Nazionale di Bioingegneria (Associazione Gruppo Nazionale di Bioingegneria)

Prof. Andrea Cavalli

Professore ordinario di Chimica Farmaceutica presso il Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie dell'Università di Bologna. Direttore di Ricerca presso la Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia di Genova.

Dott. Luca Emili

Imprenditore, co-fondatore e CEO di sicurezza informatica con Emaze Networks e creatore del primo portale per in *InSilico Trials*

Prof. Francesco Migliavacca

Professore Ordinario di Bioingegneria Industriale e coordinatore sezione Ingegneria biologica, Dipartimento Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica 'Giulio Natta', Politecnico di Milano.

Prof.ssa Laura Palazzani

Professore Ordinario di Filosofia del Diritto e Biogiuridica, Presidente del Comitato Etico per la Ricerca Scientifica (CERS) della LUMSA. Vice Presidente del Comitato Nazionale per la Bioetica (CDBI). Componente dell'European Group of Ethics in Science and New Technologies (EGE) del Presidente della Commissione Europea su questioni etiche per la regolazione di nuove tecnologie. Membro del Comitato Internazionale di Bioetica dell'Unesco e delegata italiana presso il Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa.

Prof. Francesco Pappalardo

Professore associato di Informatica. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Catania

Dott. Raffaele Tuccillo

Magistrato amministrativo, Tar Lazio

Dott.ssa Federica Miragliotta *Sezione I CSS*

Collaboratore amministrativo, Segreteria tecnica Sezione I CSS, D.G. Organi Collegiali tutela della Salute, Ministero della Salute

Il Coordinatore:

Prof. Claudio Cobelli

Il Co-coordinatore:

Prof. Marco Viceconti

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE I

Dr. Stefano Moriconi

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE I

Prof. Bruno Dallapiccola