

CANCER REAL WORLD - V Edizione - PROMOZIONE E TUTELA DELLA SALUTE TRA DATA PROTECTION E SOLIDITA' DELLE EVIDENZE

Nota della dr.ssa Susanna Conti

EXECUTIVE SUMMARY

il 19 dicembre 2023 si è svolto a Milano il V Convegno di "Cancer Real World", la cui prima sessione è stata dedicata alla tematica "Promozione e tutela della salute tra Data Protection e solidità delle evidenze". Hanno partecipato qualificati esperti della materia, di livello internazionale.

Sono state affrontate le tematiche specifiche dell'uso dei dati Real World nella ricerca in campo oncologico in ambito nazionale ed internazionale, con l'illustrazione di esempi; si sono evidenziati i punti di vista dei Ricercatori e di Farmindustria; non è mancato un intervento specifico sulla Privacy a cura di un esponente del Collegio del Garante per la Protezione dei Dati Personali.

KEY WORDS: Real World Data, Ricerca Clinica, Oncologia, Agenzie Regolatorie, Privacy

I co-chairmen del Convegno sono stati i Professori **Pierfrancesco Conte** (oncologo medico, Direttore Scientifico del San Camillo Hospital IRCCS, Coordinatore Regionale Attività Oncologica) e **Giovanni Corrao** (Direttore Centro Interuniversitario Healthcare Research & Farmacoepidemiology, Professore Ordinario di Statistica Medica, Università di Milano-Bicocca).

Il Convegno è iniziato con una breve introduzione del Prof. Conte: l'ambiente Real World (RW) e la condivisione dei dati sono ormai alla base della ricerca clinica; in particolare, poiché molti farmaci sono approvati sulla base di studi clinici condotti su gruppi specifici di pazienti, anche non italiani, con abitudini e stili di vita lontani dai nostri, si rende utile ed anzi necessario usare i Real World Data (RWD); vi sono però criticità rispetto all'applicazione in questo ambito delle normative relative alla protezione dei Dati Personali, e su di esse si è discusso nel presente Convegno.

Il primo relatore, **il Professor Corrao**, ha richiamato alcuni documenti fondamentali che guidano la ricerca clinica, ad iniziare dal Codice di Norimberga (1949) e dalla Dichiarazione di Helsinki (1964) per giungere ad un testo fondamentale del 1996, "*Good Clinical Practice: fundamental of design for major random control trials*", in esteso "*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline for Good Clinical Practice (GCP)*" che è uno standard su cui vi è accordo internazionale, che assicura qualità scientifica ed etica nel disegno e conduzione degli Studi Clinici Controllati (Randomized Controlled Trial, RCT). Nel considerare i dati personali relativi agli studi clinici, occorre tener presente che vanno conciliati il diritto individuale ed il cd "altruismo comunitario". Entrando nella tematica dei RWD, il Prof. Corrao ne ha evidenziato l'importanza, poiché essi vanno a sopperire alle difficoltà che si incontrano nel condurre i RCT che spesso hanno una lunga durata (circa 6,7 anni) e talvolta mancano di dati clinici articolati, di dati istologici/biomolecolari, di dati sugli stili di vita.

Nell'evolversi degli studi si è passati dunque dalla *Evidence Based Medicine* alla *Value Based Health Care* che si avvale della "*RW Framework*" [Corrao G, Franchi M, Mancina G. Knocking on heaven's door: The gap between health institutions and academies in generating knowledge utilizing real-world data. Front Public Health. 2022 Oct 26;10:1002910].

Il Prof. Corrao ha citato il Progetto ARCA, (Alleanza per la RicerCA) da lui coordinato, che vede partecipare nove Agenzie Governative (tra cui AIFA, ISTAT, ISS, INM) e si propone di avvalersi dei dati sanitari disponibili in Italia per promuovere la ricerca finalizzata alla generazione di evidenze scientificamente solide di supporto al governo clinico della sanità pubblica, mediante un approccio etico, rispettoso delle norme per la tutela

della privacy e attento alle buone pratiche della ricerca in questo settore. Gli obiettivi principali possono essere identificati in 1) disciplinare e governare la produzione, gestione e utilizzo di banche di dati sanitari, 2) definire e condividere requisiti e strumenti per ottenere sistemi informativi regionali armonizzati e di qualità comparabile, 3) individuare regole chiare e uniformi sul territorio nazionale per l'accesso alle banche dati di, 4) identificare, sviluppare, promuovere e diffondere le migliori pratiche nella gestione dei dati sanitari in Italia, considerati nella accezione più ampia (database amministrativi, dati dalle biobanche genetiche e molecolari, dati socioeconomici, database clinici ed epidemiologici, ecc.), consentendone un accesso più rapido ed efficiente per la ricerca innovativa su larga scala. Nell'ambito del Progetto ha particolare interesse la tematica della Protezione dei Dati Personali.

DATA PROTECTION E RICERCA NELLA UE – PAOLO CASALI (Direttore SDCU Oncologia Medica 2, Fondazione IRCCS INT, Professore Ordinario di Oncologia Medica, Università degli Studi di Milano)

Il relatore ha ricordato che la problematica della protezione dei dati personali nell'ambito della ricerca oncologica è stata oggetto di un *Position Paper* pubblicato su *Annals of Oncology* 25: 8 (2014) *“Risk of the new EU data protection regulation: an ESMO (European Society for Medical Oncology) Position Paper, endorsed by the European Oncology Community*.

Il Prof. Casali ha evidenziato in particolare due punti critici: la deroga al consenso per i Registri Tumore ed il cd *“One Time Consent”*: informato, revocabile dal paziente, *“patient tailored”*.

Il Prof. Casali ha richiamato inoltre i contenuti di due *“Considerando”* del General Data Protection Regulation (GDPR): i numeri 157 e 33.

NOTA SUI “CONSIDERANDO” - Il testo del Regolamento (UE) 2016/679 inizia con *“Il Parlamento Europeo e il Consiglio dell’Unione Europea visto [una serie di norme] considerando quanto segue [seguono 173 proposizioni] Hanno adottato il presente Regolamento” [seguono i veri e propri Articoli]*; dunque queste proposizioni che precedono gli articoli vengono denominate appunto *“Considerando”*; come vedremo nell'intervento al Convegno del rappresentante del GPDP, secondo quest'ultimo i Considerando non hanno lo stesso valore giuridico degli Articoli veri e propri, che costituiscono per l'appunto le Regole.

Considerando 157: *Combinando informazioni provenienti dai Registri, i ricercatori possono ottenere nuove conoscenze di grande utilità, relativamente a patologie diffuse come le malattie cardiovascolari, il cancro e la depressione. Avvalendosi dei Registri, i risultati delle ricerche possono acquistare maggiore rilevanza, dal momento che si basano su una popolazione più ampia. Nell’ambito delle scienze sociali, la ricerca basata sui Registri consente ai ricercatori di ottenere conoscenze essenziali sulla correlazione a lungo termine tra numerose condizioni sociali, quali la disoccupazione e il livello di istruzione e altre condizioni di vita. I risultati delle ricerche ottenuti dai Registri formano conoscenze solide e di alta qualità, che possono costituire la base per l’elaborazione e l’attuazione di politiche basate sulla conoscenza e migliorare l’efficienza dei servizi sociali. Al fine di facilitare la ricerca scientifica, i dati personali possono essere trattati per finalità di ricerca, fatte salve condizioni e garanzie adeguate previste dal Diritto dell’Unione e degli Stati membri.*

Considerando 33: *In molti casi è possibile individuare pienamente la finalità del trattamento dei dati personali a fini di ricerca scientifica al momento della raccolta dati. Pertanto, dovrebbe essere consentito agli interessati di prestare il proprio consenso a taluni settori della ricerca scientifica, laddove vi sia rispetto delle norme deontologiche riconosciute per la Ricerca Scientifica. Gli interessati dovrebbero avere la possibilità di prestare il loro consenso soltanto a determinati settori di ricerca o parti di progetti di ricerca nella misura consentita dalla finalità prevista.*

Infine, il relatore ha sottolineato come sia importante, poiché la UE sta *“scommettendo”* sul Networking tra istituzioni scientifiche che si occupano di ricerca, in particolare oncologica, che operano in vari stati membri

della UE, che il GDPR, in particolare sul tema del “consenso specifico”, sia applicato uniformemente in tutta Europa.

IL PUNTO DI VISTA DEL GARANTE DELLA PRIVACY. GUIDO SCORZA, Avvocato, componente del Collegio del GPDP

Il componente del Collegio del Garante ha iniziato facendo presente che occorre prendere atto che non esistono diritti assoluti, né alla Privacy, né alla Salute: i diritti vanno compressi/limitati nella misura minima necessaria; peraltro, l'attuale Collegio ha avuto il suo “battesimo del fuoco” nel 2020, nella vicenda della Pandemia con la coesistenza di due diritti fondamentali, appunto privacy e salute.

A proposito di coesistenza dei diritti, è importante Il “Considerando” 4 nell'enunciare che il diritto alla privacy non è assoluto, infatti recita:

“Il trattamento dei dati personali dovrebbe essere al servizio dell'uomo. Il Diritto alla protezione dei dati di carattere personale non è una prerogativa assoluta, ma va considerato alla luce della sua funzione sociale e va temperato con altri diritti fondamentali, in ossequio al principio di proporzionalità. Il presente regolamento rispetta tutti i diritti fondamentali e osserva le libertà e i principi riconosciuti dalla Carta, sanciti dai trattati, in particolare il rispetto della vita privata e familiare, del domicilio e delle comunicazioni, la protezione dei dati personali, la libertà di pensiero, di coscienza e di religione, la libertà di espressione e di informazione, la libertà di impresa, il diritto ad un ricorso effettivo e ad un giudice imparziale, nonché la diversità culturale, religiosa e linguistica.”

Il relatore ha precisato il significato ed il ruolo dei “Considerando”, che sono una guida all'interpretazione degli articoli, mentre sono le Regole, espresse appunto negli Articoli, ad essere vigenti; il considerando 33 ad esempio, non è poi accompagnato da Regole.

Il Prof. Scorza ha rilevato che è importante tenere presente che, se nel titolo completo del GDPR si parla di “Circolazione dei Dati”, è pur vero che in Europa vi sono varie interpretazione del Regolamento.

Per quanto riguarda le basi giuridiche dei trattamenti, il relatore ha osservato che è un errore considerare il Consenso come unica base giuridica, inoltre, il “Consenso Ampio” rischia di essere troppo articolato e dunque non consapevole e non costituire una solida base giuridica.

Il relatore ha terminato facendo presente che per venire incontro alle esigenze della ricerca, in particolare su un tema importante come quello della Salute, occorre collaborare per apportare cambiamenti in sede legislativa e ridimensionare la centralità del consenso a favore di condizioni generali riguardanti le esigenze pubbliche.

RWD SI POSSONO DAVVERO USARE TRA ITALIA ED EUROPA? – GENNARO CILIBERTO (Direttore Scientifico IRCCS IFO, INT Regina Elena, Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma)

Il relatore ha descritto a grandi linee un'importante esperienza internazionale : DIGICORE (DIGital Institute for Cancer Outcomes REasearch) un consorzio internazionale Pubblico/Privato - a cui peraltro non partecipano Case Farmaceutiche - che include 40 Centri Oncologici, situati in 17 paesi europei (in Italia 12 Centri) che ha lo scopo di migliorare la ricerca sui Tumori attraverso la digitalizzazione (*“international consortium that aims to transform and digitalise cancer outcomes research in Europe”*)

Punti rilevanti evidenziati dal relatore sono stati: l'elaborazione di un Minimum Data Set, l'esame della “maturità digitale” nei vari centri; la *compliance* con il GDPR, con adattamento alle basi legali vigenti nei singoli centri/ospedali.

La presentazione completa del dr. Ciliberto si trova in:

https://www.sharewithme.it/fileshare/Cancer_realworld/CILIBERTO

UTILIZZO DEI RWD NEL PERCORSO DI RICERCA E SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

Il punto di vista dell'Industria - Marco Zibellini (Direttore Tecnico – Scientifico di Farindustria)

Il relatore ha affermato che i RWD sono in grado di generare info in vari ambiti rilevanti per gli studi sui farmaci, per citarne alcuni: l'epidemiologia, il *burden* della malattia (inteso come impatto della malattia sul paziente, sulla società e sulle strutture sanitarie), il profilo di efficacia clinica e di sicurezza degli interventi terapeutici, con un ruolo di complementarità rispetto a quello dei dati generati dagli Studi Clinici Controllati, lo sviluppo di indicatori relativi al processo assistenziale, ai relativi costi ed esiti, lo sviluppo di integratori di appropriatezza delle terapie, la considerazione dei pazienti con multi morbidità, la possibilità di definire nuovi quesiti di ricerca e scelte di cura.

Gli RWD danno anche luogo a sfide: relative alla Normativa sulla Protezione dei Dati Personali, alla Standardizzazione dei Dati, alle competenze tecniche specifiche in ambito di analisi dei dati.

Farindustria ha elaborato in proposito dell'uso dei RWD un Documento Strategico:

"Real World Evidence: uno strumento innovativo per migliorare la governance sanitaria", Farindustria, Novembre 2022, consultabile in:

<https://www.farindustria.it/app/uploads/2022/11/RWE-Farindustria-Final-002.pdf>

La presentazione completa del dr. Zibellini si trova in:

https://www.sharewithme.it/fileshare/Cancer_realworld/ZIBELLINI

Il punto di vista dei Ricercatori – Maria Carmela Piccirillo (Dirigente Medico, Istituto Pascale)

La relatrice ha evidenziato che RWD possono essere alternativi o integrativi rispetto agli RCT e che è utile un approccio inclusivo.

Da RCT a RWE: i RCT sono considerati il *gold standard* per stabilire la relazione causale tra un intervento e l'*outcome* di pazienti ad esso esposti, ma sono costosi e richiedono molto tempo, sono spesso ristretti ad una popolazione di pazienti selezionata; inoltre, per le malattie rare reclutare un numero sufficiente di pazienti in RCT potrebbe essere assai difficoltoso o addirittura impossibile, infine, per condizioni letali con nessun trattamento disponibile, l'assegnazione randomizzata ad un trattamento promettente potrebbe essere non etico.

Le Agenzie Regolatorie hanno espresso apprezzamento per l'utilizzo dei RWD: già nel 2015 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel "*21st Century Cure Act*" incoraggiava l'uso di RWE basata su dati "*derived from sources other than RCT*" per il processo decisionale regolatorio ed anche secondo l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) "*occorre compiere uno sforzo per anticipare la disponibilità di informazioni tratte dalla vita reale già dalla Fase 1 alla Fase 3 e metterle al servizio degli Enti Regolatori*" (Report EMA del 2023).

La relatrice propone un possibile approccio: considerare la RWE post RCT, tenendo conto che comunque la RWE può trovare spazio in tutte le fasi di sviluppo di un farmaco; infine, vanno affrontati i problemi di qualità/affidabilità della RWE.

La presentazione completa della dr.ssa Piccirillo si trova in:

https://www.sharewithme.it/fileshare/Cancer_realworld/PICCIRILLO

L'esperienza francese: Suzette Delaloge, Dipartimento di Medicina Oncologica, Gustave Roussy, Parigi

La relatrice ha portato un importante esempio di utilizzazione di RWD in campo oncologico, attuato nel suo Paese; esso si colloca nell'ambito del Programma ESMÉ ("Épidémio-Stratégie Médico-Economique"), che è un'iniziativa accademica indipendente – lanciata nel 2014 da Unicancer R&D e supportata da tutti i Centri i Oncologici Francesi - che ha come scopo la centralizzazione dei RWD dei pazienti trattati per cancro in Francia, allo scopo di migliorarne la gestione ("*Patient management*") e l'approccio terapeutico.

Sono state fino ad ora realizzate tre piattaforme, riguardanti rispettivamente il cancro alla mammella metastatico (CMM), il cancro all'ovaio ed il cancro al polmone. Come si può vedere nella presentazione originale della relatrice, https://www.sharewithme.it/fileshare/Cancer_realworld/DELALOGE è stato riportato l'esempio di utilizzo dei RWD nello studio del CMM. Solo per avere un'idea, si tratta di uno studio che ha arruolato oltre 32 mila pazienti in cura per CMM presso 19 Centri Tumori situati in Francia, pari al 30% di tutti i CMM della Francia.

La presentazione è terminata con la citazione di un documento espressamente dedicato agli studi oncologici basati sui RWD: Castelo Branco L. et al: *ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence (GROW)*; Ann Oncol 2023;34: 10.1016/J.annonc.2023.10.001 and ESMO Real World Data, Digital Oncol 2023;1:10.1016/j.esmorw.2023.10.001.

SIGNIFICATO DEGLI ACRONIMI UTILIZZATI

ARCA Alleanza per la RicerCA

EMA Agenzia Europea per i Medicinali

ESMO European Society for Medical Oncology

FDA Food and Drug Administration

GCP Good Clinical Practice

GPDP Garante della Protezione dei Dati Personali

GDPR General Data Protection Regulation – Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati, Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento e del Consiglio, 27 aprile 2016, applicato in tutta la UE dal 25 maggio 2018

RCT Randomized Controlled Trial

RWD Real World Data

RWE Real World Evidence