

Memorie del Dipartimento di Giurisprudenza  
dell'Università di Torino  
23/2022

7522184220



Memorie del Dipartimento di Giurisprudenza  
dell'Università di Torino



P. AURUCCI **IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI  
NELLA RICERCA BIOMEDICA**

PAOLA AURUCCI

**IL TRATTAMENTO  
DEI DATI PERSONALI  
NELLA RICERCA BIOMEDICA  
PROBLEMATICHE ETICO-GIURIDICHE**

Questo volume, sprovvisto del  
talloncino a fronte, è da consi-  
derarsi copia saggio gratuito  
esente da IVA (art. 2, c. 3, lett. d,  
DPR 633/1972)

€ 48,00



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO

Edizioni  
Scientifiche  
Italiane



PAOLA AURUCCI  
Il trattamento dei dati  
personali nella ricerca  
biomedica  
ESI



MEMORIE DEL DIPARTIMENTO DI GIURISPRUDENZA  
DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO  
23/2022

*Comitato scientifico delle Memorie del Dipartimento di Giurisprudenza*

Raffaele Caterina (coordinatore), Alessandra Algostino, Roberto Cavallo Perin, Elena D'Alessandro, Paolo Gallo, Enrico Grosso, Michele Graziadei, Edoardo Greppi, Daniela Izzi, Pier Giuseppe Monateri, Ugo Pagallo, Anna Maria Poggi, Michele Rosboch, Dario Tosi, Michele Vellano, Ilaria Zuanazzi.

PAOLA AURUCCI

Il trattamento  
dei dati personali  
nella ricerca biomedica

*Problematiche etico-giuridiche*



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO

Edizioni  
Scientifiche  
Italiane



Opera finanziata con il contributo del Dipartimento di Giurisprudenza dell'Università di Torino.

Il presente volume è stato preliminarmente sottoposto a un processo di referaggio anonimo, nel rispetto dell'anonimato sia dell'Autore sia dei revisori (*double blind peer review*). La valutazione è stata affidata a esperti del tema trattato, nominati dal Comitato Scientifico della Collana in conformità al Regolamento delle pubblicazioni del Dipartimento di Giurisprudenza dell'Università di Torino.

I revisori hanno formulato un giudizio positivo sull'opportunità di pubblicare il presente volume.

AURUCCI, Paola

Il trattamento dei dati personali nella ricerca biomedica. Problematiche etico-giuridiche  
Memorie del Dipartimento di Giurisprudenza dell'Università di Torino - 23/2022  
Napoli-Torino: Edizioni Scientifiche Italiane - Università degli Studi di Torino

© 2022 by Edizioni Scientifiche Italiane s.p.a.  
80121 Napoli, via Chiatamone 7  
[www.edizioniesi.it](http://www.edizioniesi.it)  
[info@edizioniesi.it](mailto:info@edizioniesi.it)

pp. XXVI+298; 24 cm  
ISBN: 978-88-495-5088-7

Prima edizione: giugno 2023  
un volume in lingua italiana



Quest'opera è distribuita con Licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale Non opere derivate 4.0 Internazionale

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

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4 della legge 22 aprile 1941, n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

© 2022 Università degli Studi di Torino  
10124 Torino, Via Verdi 8  
[www.collane.unito.it/oa/](http://www.collane.unito.it/oa/)  
[openaccess@unito.it](mailto:openaccess@unito.it)

ISBN: 9788875902445

*A Riccardo*



# Sommario

<i>Abbreviazioni e acronimi rilevanti</i>	XI
<i>Introduzione</i>	XV
CAPITOLO I	
<i>Dai dati alla conoscenza, profili metodologici e giuridici</i>	
Introduzione	1
1. Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali	3
2. Le fasi della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e la normativa sulla farmacovigilanza	15
2.1. Dallo sviluppo del farmaco all'immissione in commercio	20
3. Storia dell'evoluzione della disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche e criticità etiche ad essa connesse	28
4. La normativa comunitaria sulle sperimentazioni cliniche: il reg. UE n. 536/2014	38
4.1. Reg. UE n. 536/2014: definizione normativa di sperimentazione clinica	44
4.2. Reg. UE n. 536/2014: procedura di autorizzazione all'esecuzione di una sperimentazione clinica e ruolo dei Comitati etici	45
4.3. Reg. UE n. 536/2014: consenso informato	49
5. Limiti dei <i>Randomized Clinical Trial</i> e il ricorso alla <i>Real World Evidence</i>	54
6. Definizione giuridica ambigua di studio osservazionale e lacuna normativa nella disciplina nazionale	59
6.1. Consenso informato per l'utilizzo di materiale biologico umano per finalità di ricerca	62



## CAPITOLO II

*Uso massivo dei dati, sistemi di apprendimento automatico e medicina personalizzata: problematiche etiche*

Introduzione	69
1. Dall' <i>Evidence Based Medicine</i> alla rivoluzione genetica e post-genetica	74
2. Criticità di ordine tecnico ed epistemico	86
3. Sfide metodologiche	88
3.1. Traslazione clinica dei test genomici: nuovi criteri per la valutazione del rapporto costo-efficacia	90
3.2. Valutazione dell'efficacia di terapie innovative: nuovi approcci metodologici, statistici e regolatori	91
4. Le peculiarità della ricerca <i>data-intensive</i>	94
5. Crisi del consenso informato e nuovi strumenti per la valutazione dell'impatto etico-sociale della ricerca <i>data intensive</i>	96
6. Equità nell'accesso alle cure mediche e sostenibilità	112
7. Qualità dei dati e opacità degli algoritmi: l'uso dell'intelligenza artificiale nella ricerca e sviluppo del farmaco	121

## CAPITOLO III

*Il trattamento dei dati personali nella ricerca medica nel quadro normativo europeo e nazionale*

Introduzione	129
1. Agevolazioni per la finalità di ricerca scientifica nel Regolamento	138
2. Utilizzo secondario di dati personali per finalità di ricerca scientifica: deroghe al principio di trasparenza	159
2.1. <i>Broad consent?</i> L'interpretazione restrittiva da parte del Comitato del <i>considerando</i> 33	168
3. Basi giuridiche per il trattamento di dati sanitari per finalità di ricerca scientifica nel quadro normativo europeo	174
3.1. Orientamento europeo sulla tutela dei dati personali nelle sperimentazioni cliniche condotte ai sensi del reg. UE n. 536/2014	184
4. Trattamento dei dati personali nella ricerca clinica ai sensi del Codice della Privacy: le novità del d.lg. n. 101/2018	191
4.1. Disciplina italiana dei trattamenti di dati personali nelle ipotesi del loro utilizzo "primario" e "secondario" per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica	198
4.2. Interesse pubblico rilevante e interesse pubblico nel settore della sanità pubblica come condizioni di liceità del trattamento di categorie particolari di dati per fini di ricerca clinica	219

4.3. Disciplina italiana dei trattamenti di dati personali nell'ipotesi del loro utilizzo secondario – da parte di terzo – a fini di ricerca. Sfide e un modello di <i>governance</i> per gli IRCCS	223
CAPITOLO IV	
<i>Caso di studio: l'uso secondario di dati personali per fini di ricerca biomedica nel sistema giuridico inglese. Dal caso care.data al nuovo General Practice Data for Planning and Research system</i>	
Introduzione	233
1. Obbligo di riservatezza e uso dei dati dei pazienti nel <i>National Health Service</i>	236
2. L'uso dei dati dei pazienti NHS: quel pasticciaccio brutto del programma <i>care.data</i>	243
3. De-identificazione: può un dato pseudonimizzato essere considerato anonimo?	263
<i>Considerazioni conclusive</i>	273
<i>Bibliografia</i>	279



## Abbreviazioni e acronimi rilevanti

ATMP	<i>Advanced therapy medicinal product</i>
Carta UE	Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea
CCNCE	Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici
CEDU	Convenzione europea dei diritti dell'uomo
CGUE	Corte di giustizia dell'Unione europea
Codice della Privacy	d.lg. del 30 giugno 2003, n. 196 recante il Codice in materia di protezione dei dati personali
Comitato	Comitato europeo per la protezione dei dati personali
CPI	<i>Confidential patient information</i>
CTR	Regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE (acronimo: " <i>Clinical Trial Regulation</i> ")
DGA	Regolamento (UE) 868/2022 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 maggio 2022 relativo alla <i>governance</i> europea dei dati e che modifica il Regolamento (UE) 2018/1724 (acronimo: " <i>Data Governance Act</i> ")
Direttiva	Direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995 sulla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati

DPIA	<i>Data protection impact assessment</i>
EHDS	Spazio europeo dei dati sanitari (acronimo: “ <i>European Health Data Space</i> ”)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EWAS	<i>Exome wide association studies</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSE	Fascicolo sanitario elettronico
Garante	Garante per la protezione dei dati personali
GP	<i>General practitioner</i>
GPDPR	<i>General Practice Data for Planning and Research</i>
GWAS	<i>Genome wide association studies</i>
HSCIC	<i>Health and Social Care Information Centre</i>
IA	Intelligenza artificiale
ICO	<i>Information Commissioner’s Office</i>
ICT	Tecnologie dell’informazione e della comunicazione (acronimo: “ <i>Information and Communications Technology</i> ”)
IoT	<i>Internet of Things</i>
IRCCS	Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico
Linee guida per le sperimentazioni cliniche	Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali, emanate dal Garante il 24 luglio 2008 con Deliberazione del 24 luglio 2008, n. 52 [doc. web n.1533155]
NDG	<i>National Data Guardian</i>
NDOO	<i>National Data Opt-Out</i>
NHS	<i>National Health System</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>

Prescrizioni per i dati genetici	Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016) contenute nell'Allegato 1 del Provvedimento del Garante della protezione dei dati personali n. 146 del 5 giugno 2019 [doc. web n. 9124510]
Prescrizioni per la ricerca scientifica	Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016) contenute nell'Allegato 1 del Provvedimento del Garante della protezione dei dati personali n. 146 del 5 giugno 2019 [doc. web n. 9124510]
RWD	<i>Real World Data</i>
RWE	<i>Real World Evidence</i>
Regolamento	Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la Direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)
Regole deontologiche per la ricerca	Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica pubblicate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lg. 10 agosto 2018, n. 101 - 19 dicembre 2018
RPD	Responsabile della protezione dei dati
TFUE	Trattato sul funzionamento dell'Unione europea
UK GDPR	<i>UK general data protection Regulation</i>



## Introduzione

Negli ultimi venticinque anni, l'invenzione, lo sviluppo e la diffusione delle ICT digitali hanno ampliato enormemente la portata della produzione, raccolta, conservazione e condivisione di dati<sup>1</sup>. Anche dati digitali sempre più ampie e sistemi computazionali dalla potenza sempre più elevata hanno portato all'ascesa del c.d. *dato-centrismo*<sup>2</sup>, che ha enormi implicazioni su come la ricerca scientifica «viene condotta, organizzata, governata e valutata»<sup>3</sup>. Entrando nello specifico, ciò che davvero cambia rispetto al passato, in seguito alla proliferazione di dispositivi atti alla registrazione digitale di dati in ambienti eterogenei, è che essa permette di avere continuamente un'immagine digitale in tempo reale di diversi sistemi – sia sociali che tecnici – su scala globale e con un'alta risoluzione dei comportamenti individuali. Questa nuova capacità di misurazione degli esseri umani si accompagna a nuove ambizioni di comprendere tali sistemi e controllarli. Non a caso, tra le immediate conseguenze della variazione di scala della numerosità della popolazione contattabile e misurabile nell'ambito delle scienze mediche, vi è uno straordinario sviluppo della ricerca osservazionale su dati *real world*<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Cfr. U. PAGALLO, *Il diritto nell'età dell'informazione*, Torino 2014, p. 174.

<sup>2</sup> Cfr. L. FLORIDI, *The 4th revolution: how the infosphere is reshaping human reality*, Oxford 2014, p. 96.

<sup>3</sup> Cfr. S. LEONELLI, *La ricerca scientifica nell'era dei Big Data*, Sesto San Giovanni-Milano 2018, p. 31.

<sup>4</sup> Nonostante il valore dei *Real World Data* per la ricerca biomedica sia riconosciuto a livello planetario, non esiste una definizione universalmente condivisa degli stessi. Nella presente monografia con questo termine si fa riferimento a dati «che vengono raccolti fuori dagli studi clinici controllati e randomizzati». Cfr. L.P. JR GARRISON *et al.*, *Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report*, in *Value in Health*, 2007, X, p. 326. Per una ricognizione delle varie definizioni presenti in letteratura di *Real World Data* si veda A. MAKADY *et al.*, *What is Real-World Data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews*, in *Value Health*, 2017, XX, p. 859 ss.



Tali studi osservazionali su grandi moli di dati, grazie alla disponibilità di modelli computazionali avanzati, hanno permesso anche di esplorare la migliore combinazione delle variabili disponibili in un contesto controllato per predire un determinato esito (es.: studi che mirano all'identificazione dei pazienti che hanno una più elevata probabilità di beneficiare di uno specifico trattamento).

La sfera sanitaria, in particolare, è stata particolarmente toccata dalla rivoluzione digitale<sup>5</sup>. Il tasso di crescita dei dati elettronici in tale contesto è, infatti, superiore alla media. Questo avviene in virtù di quattro importanti fenomeni: (i) la digitalizzazione della diagnostica per immagini; (ii) la digitalizzazione di cartelle cliniche e fascicoli sanitari; (iii) l'esplosione dell'*Internet of Things* (di seguito "IoT"), categoria in cui rientrano i dispositivi indossabili, (iv) la diffusione delle applicazioni di *mHealth*, (v) di piattaforme digitali<sup>6</sup>, (vi) di biobanche e (vii) lo sviluppo di tecniche di sequenziamento di *Next Generation Sequencing* (di seguito "NGS"), anche dette di *Second Generation Sequencing* o *High-throughput Sequencing*. Queste ultime sono impiegate nel campo delle cosiddette scienze «omiche» e permettono, con tempi ridotti ed elevata sensibilità analitica, di acquisire un enorme quantitativo di dati relativi ai diversi livelli gerarchici di complessità biologica (DNA, mRNA, proteine, metaboliti ecc.)<sup>7</sup>. Il ricorso a tali tecniche ha permesso di fornire una visione globale dei processi cellulari e molecolari che caratterizzano gli individui contribuendo a rivoluzionare lo studio dei sistemi complessi (si parla di "biologia dei sistemi"), che attraverso modalità integrative e modelli computazionali avanzati mira a rispondere a quesiti biologici complessi come la patogenesi, la storia naturale e l'evoluzione delle malattie<sup>8</sup>. Que-

<sup>5</sup> Per una disamina approfondita e particolarmente chiara dell'impatto dell'innovazione digitale sulla sfera sanitaria/assistenziale si veda M. CORRALES COMPAGNUCCI, M. FENWICK, M. WILSON, N. FORGÓ e T. BÄRNIGHAUSEN, *Mapping the digital healthcare revolution*, in M. CORRALES COMPAGNUCCI, M. WILSON, M. FENWICK, N. FORGÓ e T. BÄRNIGHAUSEN (a cura di), *AI in eHealth: Human Autonomy, Data Governance and Privacy in Healthcare*, Cambridge 2022, pp. 1-163.

<sup>6</sup> In M. SHABANI e S. YILMAZ, *Lawfulness in secondary use of health data. Interplay between three regulatory frameworks of GDPR, DGA & EHDS*, in *Technology and Regulation*, 2022, *Special Issue*, p. 128.

<sup>7</sup> Per un approfondimento sulle scienze «omiche» si veda l'Intesa Stato Regioni del 16 ottobre 2017 sul documento *Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche*, pubblicata in G.U. Serie Generale n. 13 del 17 gennaio 2018.

<sup>8</sup> Sul punto si consulti il documento *Trasferimento delle Tecniche Omiche nella pratica clinica* redatto dal Consiglio Superiore di Sanità, Sezione I, del 14 luglio 2020, pp. 37 e 38. Reperibile sul sito internet: [www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=3093](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3093).

sto enorme quantitativo di dati diversi, prodotti da fonti eterogenee, che vengono raccolti e aggiornati per ragioni in gran parte diverse da quelle legate alla ricerca clinica ed epidemiologica, se non analizzato ed integrato correttamente, rischia di trasformarsi in un *handicap* nel momento in cui si desidera tradurli in nuove scoperte scientifiche. Per fortuna, la disponibilità di tali dati rappresenta anche un'opportunità unica per addestrare sistemi computazionali di Intelligenza Artificiale (di seguito "IA") e in particolare algoritmi di apprendimento automatico (in inglese "*machine learning*"), da utilizzare per la prevenzione delle malattie, la diagnostica e lo sviluppo di nuovi farmaci. Difatti, l'analisi di questo *novel data stream* attraverso le tecniche di IA, e in particolare il *machine learning*, permette di identificare automaticamente delle correlazioni a partire dalle quali sarà possibile esprimere delle "predizioni" con ragionamenti di tipo induttivo e formulare delle ipotesi. Il ricorso al *machine learning* per l'integrazione dell'enorme quantitativo di dati «omici», prodotto dalle tecniche di sequenziamento di seconda e terza generazione in studi di associazione tra genotipo e fenotipo detti anche *Genome Wide Association Studies* (di seguito "GWAS") e *Exome Wide Association Studies* (di seguito "EWAS"), ha permesso di identificare varianti genetiche germinali o somatiche (sia polimorfismi che mutazioni), associati a malattie complesse – che trovano interesse come biomarcatori genomici per definire la patogenesi di queste condizioni morbose e come indicatori della risposta terapeutica – bersagli molecolari e nuove vie metaboliche<sup>9</sup>.

Il cancro, per esempio, è una malattia genetica causata dall'accumulo progressivo di alterazioni o mutazioni in geni di una cellula tumorale, che le conferiscono caratteristiche "vincenti" quali la capacità di proliferare in maniera incontrollata o quella di sfuggire ai meccanismi di eliminazione da parte del nostro sistema immunitario. In ambito oncologico, quindi, l'identificazione di alterazioni geneti-

<sup>9</sup> Il ricorso a metodi statistici lineari in studi GWAS permette di analizzare solo un polimorfismo di singolo nucleotide (di seguito "SNP") per volta, senza poter considerare adeguatamente il suo contesto genetico e ambientale. Sistemi di ML permettono l'analisi simultanea di più SNP, di rilevare velocemente alterazioni genetiche causali (si parla di epistasi) e altre combinazioni di variabili di interesse, prescindendo da ipotesi di partenza. Di conseguenza, il loro utilizzo in GWAS potrebbe permettere di catturare le complesse interazioni tra geni, i loro prodotti e l'ambiente predittive dell'insorgenza e/o dello sviluppo di una patologia. Per una panoramica generale sulle possibili applicazioni di ML in studi GWAS si veda D.O. ENOMA *et al.*, *Machine learning approaches to genome-wide association studies*, in *Journal of King Saud University - Science*, 2022, XXXIV, p. 2.

che delle cellule tumorali<sup>10</sup>, soprattutto quelle a carico degli oncogeni, è importante in termini di diagnosi, prognosi e scelta della terapia. In particolare, oggi molti sforzi vengono rivolti alla *targeted therapy* orientata allo sviluppo di farmaci volti a esercitare un'azione inibitoria mirata (si parla di “farmaci *targeted*”) sulle proteine alterate o iperespresse prodotte da un oncogene attivato o sull'oncogene stesso, quali ad esempio *Imatinib* (inibitore di *tirosin kinasi*) nella leucemia mieloide cronica, *Trastuzumab* e *Pertuzumab* (anticorpi anti-HER2) nel carcinoma mammario, *Cetuximab* e *Panitumumab* nel carcinoma del colon RAS *wild type*, *Gefitinib* e altri TKI nell'adenocarcinoma del polmone con mutazione di EGFR<sup>11</sup>.

Ciò ha portato ad una classificazione dei tumori non più solo basata su criteri anatomici o istologici, ma anche sul loro profilo molecolare, ovvero sulla presenza di mutazioni dette *driver*. La disponibilità di *test* molecolari per un numero elevato di mutazioni ha determinato la segmentazione delle neoplasie in numerosi sottotipi molecolari in cui rientrano sottogruppi di pazienti poco numerosi (la suddivisione di pazienti in sottopopolazioni a seconda del sottotipo della malattia viene indicata con il termine “stratificazione”). Le sperimentazioni cliniche relative ai nuovi farmaci a bersaglio molecolare, o al riposizionamento di quelli esistenti, sono perciò difficili da condurre attraverso i classici disegni degli studi clinici controllati, data la difficoltà di reclutare pazienti. Ne consegue la necessità di progettare nuovi disegni di *trials* come i “*Basket trials*” e gli “*Umbrella trials*”<sup>12</sup>, nei quali i pazienti vengono reclutati sulla base delle

<sup>10</sup> È importante sottolineare che, a differenza delle altre patologie, in ambito oncologico sono le caratteristiche genetiche della cellula tumorale, e non quelle del paziente, ad avere importanza diagnostica, prognostica e a fungere da indicatrici della scelta terapeutica. Si veda T.N. SCHUMACHER, C. KESMIR e M.M. VAN BUUREN, *Biomarkers in cancer immunotherapy*, in *Cancer Cell*, 2015, XXVII, pp. 12-14.

<sup>11</sup> CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ (a cura di), *Trasferimento*, cit., p. 23.

<sup>12</sup> Nel primo, i pazienti con un tipo di tumore (cioè con lo stesso organo d'origine) sono esaminati per la presenza di una serie di biomarcatori e su questa base allocati ai bracci di trattamento con i farmaci corrispondenti (ciascun farmaco è accoppiato allo specifico biomarcatore). Nel secondo, i pazienti sono reclutati solo sulla base delle caratteristiche molecolari, e quindi anche tumori che hanno origine in organi diversi ma che esprimono la stessa mutazione possono essere allocati negli stessi bracci di trattamento ed essere trattati con lo stesso farmaco. Cfr. G. COLLECHIA e R. DE GOBBI, *Intelligenza artificiale e medicina digitale. Una guida critica*, Roma 2020, p. 138. Per un approfondimento sui vari tipi di *trial* oggi disponibili grazie al progresso delle biotecnologie e sull'evoluzione del *design* degli studi clinici si veda E. FOUNTZILAS, A.M. TSMBERIDOU, H.H. VO, R. KURZROCK, *Clinical trial design in the era of precision medicine*, in *Genome Medicine*, 2022, XIV, p. 1 ss.

caratteristiche genetiche e molecolari della neoplasia, con lo scopo di somministrare un trattamento solo ai pazienti potenzialmente più responsivi, riducendo così l'utilizzo di farmaci inefficaci/tossici, nonché i tempi di sviluppo di nuove terapie e i costi associati. Portato all'estremo questo processo condurrà a una progressiva segmentazione delle neoplasie – si pensi che già adesso tumori frequenti sono trattati come malattie rare – e allo sviluppo dei cosiddetti “*one person trial*” dove ogni studio sarà focalizzato su singoli pazienti. Relativamente alla metodologia clinica si parla quindi di passaggio dall'approccio *one fits for all*, incentrato sull'individuazione delle strategie terapeutiche e preventive valide per il paziente medio, ad uno *patient-centered*, ovvero “tagliato e cucito” sul singolo paziente, che si concentra su una serie composta di variabili in grado di condizionare le risposte individuali elettivamente dipendenti dalle caratteristiche genetiche del singolo. Ed è proprio su questi approcci che sono andate progressivamente sviluppandosi le dinamiche sempre più emergenti della *medicina personalizzata* volta ad individuare la strategia preventiva, diagnostica, terapeutica e di monitoraggio per il paziente sulla base delle sue caratteristiche genetiche<sup>13</sup>.

Un'ulteriore progressione concettuale può essere individuata nella *medicina di precisione*, definita dal *National Institute of Health*

<sup>13</sup> Nel 1999 il genetista statunitense Francis Collins – al tempo a capo del progetto di ricerca internazionale denominato *Human Genome Project* che mirava a produrre una mappa completa (fisica e genetica) del patrimonio genetico umano – sostenne che negli anni avvenire il genoma umano sarebbe stato il punto di partenza per prevedere, prevenire e curare le malattie. Si veda F.S. COLLINS, *Shattuck lecture - medical and societal consequences of the Human Genome Project*, in *The New England Journal of Medicine*, 1999, CCCXLI, pp. 28-37. Nei due decenni successivi, gli enormi sviluppi della biologia molecolare, trainati dalla disponibilità delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione, hanno permesso di dimostrare che tra genotipo e fenotipo individuale si interpongono numerosi derivati molecolari – quali il trascrittoma, il proteoma, il metaboloma – che contribuiscono a determinare l'espressione genetica. La comunità scientifica si è quindi distaccata dall'ipotesi del determinismo genetico, a favore di una concezione “*post-genomica*” e “*olistica*” del corpo umano, che considera la variabilità individuale dipendente non solo dal nostro genoma, ma anche dalla sua interazione con l'ambiente in cui viviamo, compresi i nostri stili di vita. Tra le condizioni principali per lo sviluppo della ricerca *post-genomica* vi sono la raccolta, l'accesso, l'utilizzo e la condivisione di campioni biologici e di dati personali – sia clinici che genetici, appartenenti a soggetti sia sani che malati – e lo sviluppo di sistemi computazionali in grado di processare e archiviare l'enorme quantitativo di dati prodotti dalle piattaforme di sequenziamento. Per un approfondimento sulle caratteristiche della ricerca *post-genomica* si veda COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, Roma 2020, pp. 3 e 6.

statunitense (di seguito “NIH”) come «un approccio emergente di trattamento e prevenzione delle malattie che tiene conto della variabilità individuale di geni, ambiente e stili di vita»<sup>14</sup>. Il successo di questo approccio dipenderà dalla possibilità di unire enormi quantità di dati prodotti grazie all’uso di tecniche ad alta processività per la caratterizzazione molecolare dei pazienti, insieme ad una altrettanto enorme quantità di dati fisiologici, clinici e ambientali ricavati da tecnologie multicanali come gli *smartphone* e sensori indossabili (oltre che dalle informazioni ottenute tramite la frequentazione compulsiva di *social media*) e dalla loro analisi tramite strumenti di apprendimento automatico.

La *medicina di precisione*, in sostanza, tiene in sé il concetto di *medicina delle 4P*<sup>15</sup>. La possibilità di avere a disposizione una carta dei rischi personalizzati genetici, nonché dei rischi legati a fattori personali e ambientali del paziente di riferimento, potrà, infatti, comportare l’evoluzione dell’assistenza clinica, che passerà dall’essere meramente curativa a predittiva, preventiva, personalizzata e persino partecipativa, visto che per raggiungere i suoi obiettivi necessita del contributo informativo di pazienti e cittadini.

Nonostante nell’ultimo decennio la ricerca clinica “di precisione” abbia conosciuto uno sviluppo senza precedenti, e nonostante un progresso ancora più rapido sia atteso nel prossimo futuro, fino ad oggi i risultati sono deludenti rispetto alle enormi aspettative, sia relativamente alle prove di efficacia e sicurezza (si parla di efficacia teorica, o *efficacy*) derivanti da *randomized clinical trial* (di seguito

<sup>14</sup> Cfr. PRECISION MEDICINE INITIATIVE WORKING GROUP, *The Precision Medicine Initiative Cohort Program. Building a research foundation for 21st century medicine*, 2015, reperibile sul sito internet: [www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf](http://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf). La locuzione medicina di precisione viene spesso usata come sinonimo di medicina personalizzata, basti pensare che il Consiglio dell’Unione europea definisce quest’ultima come «un modello medico che usa la caratterizzazione dei fenotipi e genotipi degli individui (ad esempio la definizione del profilo molecolare, l’imaging biomedico, i dati sullo stile di vita) per elaborare in modo mirato la strategia terapeutica giusta per la persona giusta al momento giusto, e/o per determinare la predisposizione alla malattia e/o praticare una prevenzione tempestiva e mirata». In *Conclusioni del Consiglio su una medicina personalizzata per i pazienti*, in GUUE n. C 421(03) del 17 dicembre 2015, punto 8, pp. 2-6.

<sup>15</sup> Per un approfondimento sul concetto di Medicina della 4P si veda, *ex multis*, L. HOOD, S.H. FRIEND, *Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine*, in *Nature Review of Clinical Oncology*, 2013, VIII, pp. 184-187; M. FLORES *et al.*, *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*, in *Personalized medicine*, 2013, X, pp. 565-576.

“RCT”), sia dalla traduzione di queste in benefici realisticamente ottenibili e sostenibili nella pratica clinica quotidiana (*effectiveness* e *cost-effectiveness*). Probabilmente, un impatto significativo di queste nuove conoscenze si avrà nel momento in cui saremo in grado di integrare realmente le informazioni biologiche a nostra disposizione con gli stili di vita, l'alimentazione e tutto ciò che concerne la persona nella sua totalità, fatto che non è finora avvenuto<sup>16</sup>.

Siamo quindi soltanto all'inizio di un processo che potrebbe tradursi in una rivoluzione epocale della pratica clinica e dell'assistenza sanitaria, che trovano nella ricerca *data intensive* l'elemento cruciale che propone, solleva e crea una serie di criticità e questioni inedite. Oltre alle problematiche di ordine epistemologico, relative ad esempio alla reale affidabilità delle evidenze prodotte dall'analisi di dati eterogenei, e tecnico, legate allo sviluppo di sistemi in grado di processare e analizzare un enorme mole di dati in maniera sicura, le criticità più recalcitranti sono di ordine etico e giuridico. E ciò vale sia per le classiche ricerche osservative retrospettive su dati dal “mondo reale”, sia per le indagini nell'ambito della medicina di precisione che prevedono l'utilizzo sistematico – spesso da parte di diversi centri di ricerca – di dati personali di natura sensibile e ultrasensibile (come i dati genetici) per finalità ulteriori rispetto a quelle per cui furono inizialmente raccolti (si parla di “uso secondario di dati”)<sup>17</sup>. Considerando, infatti, la proliferazione di sistemi di registrazione digitale, dispositivi mobili e *wearable* in ambiente sanitario, nonché l'insito

<sup>16</sup> Studi clinici controllati e randomizzati hanno evidenziato un miglioramento marginale della sopravvivenza dei pazienti se trattati con terapie a bersaglio molecolare in aggiunta ai regimi chemioterapici tradizionali, a fronte di un elevato incremento dei costi totali associati al loro utilizzo. Si veda, *inter alia*, M. BIZZARRI, V. FEDELI, N. MONTI *et al.*, *Personalization of medical treatments in oncology: time for rethinking the disease concept to improve individual outcomes*, in *EPMA Journal*, 2021, XII, pp. 545-558; H. LIU, Y. SHI e F. QIAN, *Opportunities and delusions regarding drug delivery targeting pancreatic cancer-associated fibroblasts*, in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, CLXXII, pp. 37-51. È, infatti, opportuno sottolineare che il tumore può resistere al farmaco mutando ulteriormente i suoi geni che fungono da bersaglio della terapia, rendendola così inefficace, o trovando una nuova via per continuare a crescere aggirando l'azione del farmaco. Cfr. ISTITUTO SUPERIORE DELLA SANITÀ, *Terapie mirate antitumorali*, 2021, reperibile sul sito internet: [www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/t/terapia-mirate-antitumorali#link-approfondimento](http://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/t/terapia-mirate-antitumorali#link-approfondimento).

<sup>17</sup> Nella presente monografia le frasi “uso secondario di dati” e “trattamento ulteriore di dati personali” sono interscambiabili. Entrambe si riferiscono al trattamento di dati personali (sia comuni che particolari) per finalità specifiche “diverse” rispetto a quelle per cui furono inizialmente raccolti.



valore di ricerca dei dati sanitari e genetici, l'affermarsi della ricerca *data-driven*, implica, come sottolineato da Brent Mittelstadt e Luciano Floridi, «l'impossibilità di prevedere al momento della raccolta tutti i futuri usi che si faranno dei dati»<sup>18</sup>. Ciò mette in crisi il ricorso al consenso come base giuridica per il trattamento di questi dati, visto che esso per essere valido deve essere informato e specifico, cioè riferito a uno o più fini determinati. Tutto ciò non è possibile dal momento che tali dati probabilmente necessitano di essere riutilizzati, condivisi e aggregati ad altri per fini di ricerca. In questi casi, ri-contattare ogni singolo paziente per informarlo sul nuovo scopo di ricerca risulta eccessivamente costoso, organizzativamente impossibile, o potrebbe mettere a repentaglio il conseguimento delle finalità della ricerca. Tali finalità sono addirittura ignote al momento del trattamento dei dati nelle ricerche osservazionali basate sull'utilizzo di sistemi di apprendimento automatico, capaci di fare un uso trasformativo delle informazioni, ovvero di identificare correlazioni invisibili ad occhio nudo al ricercatore, neanche astrattamente prevedibili prima dell'analisi dei dati. Queste ricerche sono, infatti, finalizzate a identificare l'ipotesi di studio – non testarla – e mettono duramente alla prova l'approccio basato sul consenso.

La presente monografia si apre, quindi, con un'analisi degli scenari che potremmo definire "classici" in cui si articola la ricerca medica. Si possono distinguere, sia in ricerca biomedica che epidemiologica, gli studi sperimentali da quelli osservazionali, a cui corrisponde un uso diverso di dati personali (primario e secondario), e diversi profili di criticità relativi alla loro protezione.

Il secondo capitolo analizza come la trasformazione digitale e il ricorso a modelli analitici predittivi impatti sulla metodologia della ricerca clinica, sulla tassonomia delle malattie e persino sulla finalità della medicina stessa, non più incentrata sulla cura del paziente medio ma volta al trattamento e alla prevenzione delle malattie sulla base della variabilità individuale (personalizzazione). Prosegue poi con una valutazione delle problematiche epistemiche ed etiche collegate a questi nuovi scenari di ricerca, quali la mancanza di controllo dei pazienti sui propri dati, la stratificazione della popolazione in base al rischio terapeutico, e le scelte di percorsi di cura affidate alle cosiddette *black box*.

<sup>18</sup> Cfr. B.D. MITTELSTADT e L. FLORIDI, *The ethics of Big Data: Current and foreseeable issues in biomedical context*, in B.D. MITTELSTADT e L. FLORIDI (a cura di), *The ethics of biomedical Big Data*, in *Law Governance and Technology Series*, 2016, XXIX, p. 454.

Il terzo capitolo è dedicato alla cornice normativa del trattamento dei dati personali per finalità di ricerca biomedica nella disciplina europea e nazionale. Sotto la spinta della rivoluzione tecnologica in atto l'Unione europea ha, infatti, deciso di porre nuovamente mano alla regolamentazione del trattamento dei dati personali, rivedendo la direttiva del 1995 e dando alla luce un nuovo regolamento in materia (reg. UE n. 2016/679, di seguito "Regolamento"). Sebbene esso preveda una serie di deroghe alla disciplina in materia di protezione dei dati in favore delle attività scientifiche, al fine di bilanciare l'interesse collettivo al progresso della medicina e quello individuale alla riservatezza del dato personale, i suoi sforzi vengono limitati dalla disciplina nazionale, a cui il Regolamento stesso rimanda una serie di competenze chiave in alcuni settori nevralgici, come il trattamento dei dati sanitari e per finalità di ricerca scientifica<sup>19</sup>. Relativamente alla regolamentazione del «*data reuse*», di enorme rilevanza pratica dato l'affermarsi della ricerca biomedica e sanitaria ad alta intensità di dati, essa presenta anche alcuni profili di criticità sia di ordine interpretativo, sia per quanto concerne la compatibilità con il Regolamento. Il Codice della Privacy novellato, infatti, oltre a rimanere ancorato al consenso come base giuridica del trattamento, ripropone l'assetto antecedente al Regolamento prevedendo un continuo interpello dell'Autorità nazionale di controllo, che conserva persino il potere di autorizzare trattamenti ulteriori di determinati soggetti terzi per finalità di ricerca scientifica. In sintesi, il margine di discrezionalità lasciato al legislatore nazionale ha dato luogo, nell'ambito della ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, ad una regolamentazione frammentata, di difficile interpretazione e applicazione, che ostacola l'uso secondario dei dati sanitari e la loro condivisione con soggetti terzi che vogliono utilizzarli per condurre nuovi studi. Tale approccio è poco compatibile con lo spirito europeo in tema di *Scienza Aperta* e con gli obiettivi della Commissione Europea delineati nella comunicazione "Una strategia europea per i dati". Quest'ultima disegna un piano di sfruttamento dei dati finalizzato sia allo sviluppo economico che al perseguimento del bene comune e nello specifico di «miglioramenti in materia di salute e benessere, ambiente, amministrazione trasparente e servizi pubblici convenienti».

Infine, anche in vista della futura istituzione dello *Spazio Euro-*

<sup>19</sup> Cfr. U. PAGALLO, *The legal challenges of Big Data: putting secondary rules first in the field of EU Data Protection*, in *European Data Protection Law Review*, 2017, I, p. 7.



peo dei Dati Sanitari<sup>20</sup> (meglio conosciuto con la locuzione inglese *European Health Data Space*, di seguito “EHDS”), il quarto capitolo affronterà il caso di studio, il fallimento del programma di *data pooling*<sup>21</sup> britannico chiamato *care.data*, e delle sue successive rielaborazioni, volto alla continuativa “estrazione” e successiva centralizzazione di dati clinici contenuti nei *database* dei medici di base nell’ambito del sistema sanitario nazionale (il *National Health Service*, di seguito “NHS”). L’obiettivo era quello di facilitare l’accesso del paziente ai propri dati sanitari e lo scambio di questi ultimi, non solo per sostenere l’erogazione dei servizi assistenziali, ma anche a fini di ricerca e per l’elaborazione di nuove politiche sanitarie. La mancanza di trasparenza su chi potesse avere accesso o ricevere i dati archiviati nel *database* centralizzato, e per quali finalità (ulteriori rispetto alla «cura diretta» del paziente), intaccò fortemente la fiducia dei cittadini britannici nel programma. Tale mancanza di *social licence*<sup>22</sup> nei confronti di *care.data* venne affiancata, e per certi

<sup>20</sup> In data 3 maggio 2022 è stata depositata la Proposta di Regolamento sullo Spazio Europeo dei Dati Sanitari [COM(2022)197 final]. L’EHDS è un ecosistema dedicato all’ambito sanitario – che comprende infrastrutture digitali (una per sostenere la condivisione transfrontaliera e una per l’uso secondario dei dati sanitari elettronici), regole, norme, pratiche comuni e una struttura di governo – volto a: (i) migliorare l’accesso delle persone fisiche ai loro dati sanitari elettronici personali e il loro controllo su tali dati nel contesto dell’assistenza sanitaria (si parla di “uso primario di dati sanitari elettronici”); (ii) garantire un quadro giuridico uniforme costituito da meccanismi di *governance* affidabili e da un ambiente di trattamento sicuro, per promuovere l’utilizzo di dati per finalità di cui beneficerebbe la società in generale – quali la ricerca scientifica nel settore sanitario o dell’assistenza, l’erogazione di un’assistenza sanitaria personalizzata, la definizione delle politiche sanitarie, attività di addestramento, prova e valutazione degli algoritmi, anche nell’ambito di dispositivi medici, sistemi di IA e applicazioni di sanità digitale (si parla di “uso secondario dei dati sanitari elettronici”) – (iii) oltre che a migliorare il funzionamento del mercato unico per i sistemi di cartelle cliniche elettroniche, i dispositivi medici pertinenti e i sistemi di intelligenza artificiale ad alto rischio. Reperibile sul sito internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A52022PC0197>.

<sup>21</sup> Sulle problematiche tecniche, economiche e giuridiche connesse ai programmi di *data pooling* si vedano M. MATTIOLI, *The Data-Pooling problem*, in *Berkeley Technology Law Journal*, 2017, XXXII, pp. 179-236; B. CARBALLA-SMYKOWSKI, B. DUCH, B. MARTENS [JOINT RESEARCH CENTRE (SEVILLE SITE)], *To pool or to pull back? An economic analysis of health data pooling*, in *JRC Working Papers on Digital Economy*, 2021, IV, pp. 1-70.

<sup>22</sup> Per un approfondimento sul concetto di *social licence* si veda P. CARTER, G.T. LAURIE. CARTER, G.T. LAURIE e M. DIXON-WOODS, *The social licence for research: why care.data ran into trouble*, in *Journal of Medical Ethics*, 2015, XMV, pp. 404-409; S.H.A. MULLER et al., *The social licence for data-intensive health research: towards co-creation, public value and trust*, in *BMC Medical Ethic*, 2021, XXII, pp.

versi fomentata, da numerosi profili di criticità sul fronte giuridico, in particolare inerenti a cosa debba intendersi per “dato reso anonimo”. Tali problematiche persistono anche nel nuovo programma *National Data Opt-Out*<sup>23</sup> e nel recentissimo (e presto abbandonato) nuovo sistema di gestione dei dati sanitari raccolti dai medici di base denominato *General Practice Data for Planning and Research*<sup>24</sup>, che rappresentano l’ennesimo esempio di come iniziative chiamate di *Biomedical Big Data* non possano raggiungere i risultati sperati se non vengano affrontate preliminarmente importanti questioni regolatorie di natura etica e giuridica.

1-9. In particolare, CARTER *et al.* con questo termine si vogliono riferire al soddisfacimento delle aspettative della società in merito alla condotta di aziende/istituzioni, che spesso vanno oltre al mero rispetto delle disposizioni normative.

<sup>23</sup> Si veda NHS DIGITAL, *National Data Opt-Out*, reperibile sul sito internet: [www.digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out](http://www.digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out) (ultimo accesso, 28 agosto 2022).

<sup>24</sup> Cfr. NHS, *General Practice Data for Planning and Research*, reperibile sul sito internet: [www.digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out](http://www.digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out) (ultimo accesso, 28 agosto 2022). Il Decreto ministeriale recante la disciplina del sistema di gestione dei dati in oggetto è stato revocato in data 1° marzo 2022. Si veda, NHS DIGITAL, *General Practice Data for Planning and Research revocation letter*, reperibile sul sito internet: [www.digital.nhs.uk/about-nhs-digital/corporate-information-and-documents/directions-and-data-provision-notice/secretary-of-state-directions/general-practice-data-for-planning-and-research-revocation-letter](http://www.digital.nhs.uk/about-nhs-digital/corporate-information-and-documents/directions-and-data-provision-notice/secretary-of-state-directions/general-practice-data-for-planning-and-research-revocation-letter) (ultimo accesso, 28 agosto 2022).



## CAPITOLO I

# Dai dati alla conoscenza: profili metodologici e giuridici

SOMMARIO: Introduzione. – 1. Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali. – 2. Le fasi della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e la normativa sulla farmacovigilanza. – 2.1. Dallo sviluppo del farmaco all'immissione in commercio. – 3. Storia dell'evoluzione della disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche e criticità etiche ad essa connesse. – 4. La normativa comunitaria sulle sperimentazioni cliniche: il reg. UE n. 536/2014. – 4.1. Reg. UE n. 536/2014: definizione normativa di sperimentazione clinica. – 4.2. Reg. UE n. 536/2014: procedura di autorizzazione all'esecuzione di una sperimentazione clinica e ruolo dei Comitati etici. – 4.3. Reg. UE n. 536/2014: consenso informato. – 5. Limiti dei *Randomized Clinical Trial* e il ricorso alla *Real World Evidence*. – 6. Definizione giuridica ambigua di studio osservazionale e lacuna normativa nella disciplina nazionale. – 6.1. Consenso informato per l'utilizzo di materiale biologico umano per finalità di ricerca.

### *Introduzione*

La presente monografia inizia prendendo in considerazione quello che può essere definito come l'approccio «classico» seguito dalla ricerca in campo biomedico per fornire delle risposte a quesiti rilevanti dal punto di vista clinico. Tale approccio, in linea con il metodo scientifico, implica la formulazione di una soluzione ad un fenomeno inspiegato (ipotesi) – derivante dall'osservazione empirica – che viene sottoposta a verifica in sperimentazioni cliniche e studi osservazionali. Tali studi devono essere condotti in base criteri e regole prestabiliti che rendono possibile il controllo intersoggettivo dei risultati e delle conclusioni, garantendone quindi l'oggettività scientifica. Così, si cerca di ottenere una conoscenza della realtà oggettiva, affidabile e verificabile, non influenzata dal pensiero del singolo. Operativamente, in linea con le norme di buona pratica clinica della ricerca, per saggiare una ben definita ipotesi si deve procedere con la pianificazione di un adeguato disegno di studio, definito in

dettaglio in uno specifico protocollo, in cui vengano rese esplicite le regole in base alle quali lo studio verrà effettuato, i dati verranno raccolti/trattati e i risultati interpretati. I risultati di tali studi, in particolare le prove di efficacia di interventi sanitari (es.: uso di farmaci, di dispositivi medici, tecniche chirurgiche e piani organizzativi di sanità pubblica) prodotte da “sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate” vanno ad orientare non solo le scelte diagnostiche e terapeutiche del medico per la cura del singolo paziente, ma anche quelle di regolatori e istituzioni responsabili nei settori dei prodotti e dei servizi di sanità digitale, secondo il *modus operandi* razionale ed analitico tipico dell’*Evidence based medicine* (di seguito “EBM”)<sup>1</sup>. Il presente capitolo ha lo scopo di mostrare, in primo luogo, come la normativa comunitaria e quella nazionale disciplinano i procedimenti autorizzativi volti a garantire la solidità metodologica e l’eticità delle sperimentazioni cliniche e degli studi osservazionali.

Relativamente a questi ultimi studi, è doveroso menzionare che l’aumento esponenziale della produzione di dati elettronici – in grado di fornire preziose informazioni sulle prestazioni mediche, sulla loro efficacia e sui costi effettivi nel mondo reale della normale pratica clinica – raccolti dal Sistema Sanitario Nazionale (di seguito “SSN”) per fini gestionali o da professionisti sanitari per la migliore cura del paziente – ha portato un equivalente incremento del ricorso alla ricerca osservazionale. Gli studi osservazionali sono finalizzati a generare conoscenze che, se integrate alle evidenze provenienti dagli studi sperimentali, possono orientare il processo decisionale di medici e istituzioni, intrinsecamente teso al miglioramento continuo della qualità delle cure e della loro sostenibilità da parte del sistema sanitario. Proprio per le importanti ricadute che possono avere i risultati di tali studi nella pratica clinica corrente, è di fondamentale importanza che, nello svolgimento degli stessi, venga utilizzata una metodologia valida e rigorosa da sottoporre preliminarmente a un adeguato controllo di verifica, così da saggiare il rispetto degli *standard* etici e scientifici riconosciuti.

Tuttavia, per questo tipo di studi, il quadro giuridico di riferimento presenta importanti lacune, specie per quanto concerne la disciplina delle ricerche osservazionali che non riguardino i farmaci (es.: studi epidemiologici, su integratori alimentari/alimenti a fini medici speciali, procedure chirurgiche e, soprattutto, studi di farmacogeno-

<sup>1</sup> Sull’approccio attuale alla pratica clinica tipico dell’EBM si veda T.M. ATTARDO, *Metodologia clinica e EBM: vantaggi e limiti nel mondo reale dei pazienti complessi - Il mondo reale*, in R. NARDI *et al* (a cura di), *Metodologia clinica oggi nel paziente inter-nistico complesso*, in *Quaderni dell’Italian Journal of Medicine*, 2020, VIII, pp. 37-45.

mica e farmacogenetica da svolgersi su dati genetici estratti da campioni biologici conservati nelle biobanche<sup>2</sup>). Inoltre, l'odierna disciplina si rivela del tutto inadeguata per regolamentare i nuovi sviluppi della ricerca osservazionale sempre più orientata verso il ricorso a disegni innovativi, basati su protocolli interconnessi e aperti, che implicano l'utilizzo di dati "secondari" (si tratta di dati raccolti originariamente per scopi diversi dalla ricerca), provenienti da banche dati o fonti complesse, e che contengono dati non strutturati, la cui analisi è affidata a strumenti predittivi basati su tecnologie computazionali innovative, che nel complesso rientrano nel filone dell'IA. Sono proprio tali studi ad aprire la strada ad intere nuove branche della ricerca, facendo ben sperare in una evoluzione verso il nuovo paradigma della «medicina di precisione», un modello di medicina che si propone di tener conto della variabilità individuale di geni, ambiente e stili di vita per la customizzazione totale dell'intervento sanitario<sup>3</sup>.

Su queste basi, un ulteriore scopo di questo capitolo è illustrare come a diverse metodologie di indagine corrispondano implicazioni etiche e utilizzi di dati personali diversi.

### 1. *Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali*

La ricerca biomedica è in continua evoluzione. In termini molto generali, essa può essere definita come una ricerca di carattere multidisciplinare che ricorre sempre di più ad approcci integrati che si servono di nozioni e apporti metodologici complementari – tipici di diverse discipline scientifiche – per comprendere meccanismi fisiologici, patologici e farmacologici<sup>4</sup>.

In termini descrittivi, la ricerca biomedica si divide, in via preliminare, in ricerca preclinica (ricerca che non si conduce sugli esseri

<sup>2</sup> Con il termine "biobanca", sebbene non esista una definizione universalmente condivisa, si intende un ente, al servizio di una struttura sanitaria, chiamato a svolgere «la specifica attività di stoccaggio di materiale biologico (organi, tessuti, sangue, cellule e fluidi aventi una quantità di DNA o RNA tale da permettere analisi di carattere genetico) nonché il trattamento e l'elaborazione delle informazioni che a tali materiali si relazionano (dati anagrafici, genealogici, clinici) per finalità di cura e di ricerca». In M. MACIOTTI, *Le biobanche di ricerca. Studio comparato sulla "zona grigia" tra privacy e proprietà*, Trento 2013, p. 3.

<sup>3</sup> Cfr. G. CORRAO, *Real world evidence. Buone pratiche cliniche della ricerca basata sull'osservazione del mondo reale*, Roma 2019, p. 211.

<sup>4</sup> Per un'analisi approfondita dell'evoluzione della definizione di ricerca biomedica si veda A. VESTRI, *Studio clinico: quale confine tra "interventistico" e "osservazionale?"*, in *Atti della Accademia Lancisiana*, 2019, LXIII, pp. 82-85.

umani) e ricerca clinica (che si conduce sugli esseri umani)<sup>5</sup>. La naturale evoluzione della ricerca preclinica sono le sperimentazioni cliniche sugli esseri umani, anche se, a volte, può essere finalizzata a comprendere alcuni processi emersi nelle sperimentazioni cliniche<sup>6</sup>. La ricerca preclinica è condotta attraverso metodi *in silico* (anche detti di “*dry lab*”)<sup>7</sup>, basati sull’utilizzo del computer e dell’informatica, e metodi biologici (detti anche di “*wet lab*”). Questi ultimi sono a loro volta distinti in modelli *in vitro*, condotti, ad esempio, su culture cellulari e molecole purificate, *in vivo* condotti su organismi “interi” ed *ex vivo* condotti su organi isolati e perfusi<sup>8</sup>.

La ricerca clinica, invece, è condotta direttamente sull’uomo (sia sano che malato) ed è finalizzata allo studio diretto della malattia, al fine di sviluppare nuovi trattamenti efficaci di prevenzione, di diagnosi, di riabilitazione/assistenza e di cura. Il “trattamento”, quindi, può avere sia natura terapeutica che no, con un impatto specifico e diretto sul paziente. Con il termine “malattia”, invece, si intende l’alterazione dello stato di benessere o una condizione capace di provocare nel tempo tale alterazione. Essa può essere universalmente accettata come tale (es.: il diabete o una frattura) o percepita come tale da gruppi circoscritti di individui (es.: la calvizie)<sup>9</sup>.

<sup>5</sup> Sulla differenza tra ricerca clinica e preclinica si veda GRUPPO DI LAVORO “BIOETICA COVID-19” DELL’ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici*, Roma 2020, reperibile sul sito internet: [www.iss.it/rapporti-covid-19](http://www.iss.it/rapporti-covid-19).

<sup>6</sup> Come si vedrà nel cap. II, grazie al formidabile sviluppo di tecniche di sequenziamento di NGS, la ricerca preclinica si occupa sempre di più dell’analisi dei dati generati dalle varie piattaforme di «-omics», del controllo della loro qualità, della loro integrazione, interpretazione e della successiva validazione. I professionisti che lavorano in questo contesto non sono più soltanto biologi e chimici farmaceutici, ma anche medici, epidemiologi, così come altri esperti in grado di gestire la grande quantità di dati che viene generata (es.: i bioinformatici). L’integrazione di discipline differenti è fondamentale per massimizzare la conoscenza in campo biomedico. Per far questo, è necessario sostenere e finanziare un sistema bidirezionale che vada non solo “dal laboratorio al letto del malato”, secondo l’impostazione classica, ma anche “dal letto del malato al laboratorio”. Si veda MINISTERO DELLA SALUTE, *Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità, Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS 2020-22*, reperibile sul sito internet: [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it).

<sup>7</sup> Per un primo approfondimento sulla ricerca “in silico” e sulla sostenibilità di tale metodo si veda V.M. ALVES *et al.*, *Curated data in - trustworthy in silico models out: the impact of data quality on the reliability of Artificial Intelligence models as alternatives to animal testing*, in *Altern. Lab. Anim.* 2021, XLIX, pp. 73-82.

<sup>8</sup> M. MANICHINCHERI, voce: *Progettazione dei farmaci*, in *Treccani*, 2010, reperibile sul sito internet: [www.treccani.it](http://www.treccani.it).

<sup>9</sup> A. BACCHIERI e G. DELLA CIOPPA, *Fondamenti di ricerca clinica*, Milano 2004, p. 6.

La ricerca clinica si basa su vari tipi di studi che si avvalgono sia della metodologia sperimentale che di quella osservazionale. Gli studi sperimentali possono consentire la determinazione diretta dell'effetto di un intervento nell'ambito di un sistema regolato<sup>10</sup>. Tali ricerche richiedono un intervento attivo da parte del ricercatore, che agisce direttamente sui predittori (attraverso un farmaco, un intervento chirurgico o un particolare dispositivo medico) che influenzano un *end-point* o *outcome*, al fine di analizzare gli effetti di tale intervento sui gruppi di soggetti in studio. Un elemento caratterizzante gli studi sperimentali è la comparabilità di questi gruppi – si pensi al confronto tra il gruppo dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale, con quello dei non trattati (o trattati con una diversa terapia). La randomizzazione, cioè l'assegnazione casuale dei soggetti partecipanti ai gruppi in comparazione, garantisce, poi, che i diversi fattori dell'intervento, che potrebbero influenzare i risultati dello studio, vengano distribuiti equamente fra i soggetti assegnati all'intervento sperimentale o a quello di confronto, permettendo così una migliore comparabilità<sup>11</sup>. Per questo, tra i vari studi a disegno sperimentale, lo studio sperimentale controllato e randomizzato (in inglese "*randomized clinical trial*", di seguito "RCT") è considerato quello a maggiore validità scientifica<sup>12</sup>

<sup>10</sup> F. ROSMINI e L. FERRIGNO, *Aspetti etici della ricerca epidemiologica*, in *Rapporti ISTISAN dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2015, XLIV, pp. 1-32.

<sup>11</sup> Gli studi sperimentali possono essere condotti su disegni diversi. Si può parlare, quindi, anche di "studi sperimentali controllati non randomizzati" – che non garantiscono la stessa confrontabilità di quelli randomizzati e sono sconsigliati in contesto farmaceutico – e "studi non controllati", nei quali tutti i soggetti eleggibili per lo studio ricevono l'intervento sperimentale e l'efficacia dell'intervento stesso viene riportata in termini di beneficio assoluto (es.: guarigione per il 50% dei soggetti). Gli studi sperimentali possono, poi, essere classificati anche per il tipo di popolazione che coinvolgono. Quindi, oltre agli studi sperimentali, in cui la popolazione studiata è composta da soggetti affetti da una determinata malattia, ci sono gli "studi di campo", in cui la popolazione è costituita da soggetti sani a rischio e l'intervento ha lo scopo di prevenire la malattia (es.: valutazione dell'efficacia di un vaccino su più di un milione di minori), gli "studi sperimentali su comunità" in cui l'insieme di soggetti che riceverà un intervento preventivo, terapeutico o "sociale-organizzativo" è rappresentata da un'intera comunità. L'effetto dell'intervento viene misurato confrontando le comunità che sono state o meno oggetto dell'intervento, non gruppi di individui (es.: studio sull'effetto della fluorizzazione dell'acqua potabile per la prevenzione delle carie). Si veda A. CASUCCIO, M. MACALUSO, e W. MAZZUCCO, *Metodologia epidemiologica*, in F. VITALE e M. ZAGRA, *Igiene, epidemiologia e organizzazione sanitaria orientate per problemi*, Milano 2012, p. 30.

<sup>12</sup> La validità scientifica di uno studio viene valutata in termini di livello di generalizzabilità dei risultati o di piena confrontabilità dei gruppi analizzati. Negli RCT la confrontabilità è garantita (si parla di "validità interna"), mentre la generalizzabi-



ed è anche il metodo più affidabile per generare evidenze sperimentali sull'efficacia e, anche se in misura minore, sulla sicurezza degli interventi sanitari, primi tra tutti i presidi farmaceutici<sup>13</sup>. In tali studi a ciascun soggetto partecipante, in maniera casuale, viene assegnato o non assegnato l'intervento sperimentale. Successivamente si rilevano gli effetti dell'intervento durante un periodo di osservazione sufficientemente lungo per il verificarsi di eventi d'interesse. Se il numero di eventi positivi tra i trattati è significativamente diverso da quello dei non trattati, si conclude che il trattamento è efficace<sup>14</sup>.

Anche gli studi classificati come osservazionali prevedono di stabilire un confronto tra gruppi, con la differenza che il fenomeno in studio non è l'effetto di un intervento sperimentale, ma di "un'esposizione" a un fattore di rischio o protettivo<sup>15</sup>. Quest'ultima è di natura spontanea, non è, quindi, condizionata dal ricercatore, il quale si limita ad osservare ciò che si verifica nel contesto indagato, non agendo sulla condizione studiata, né assegnando il paziente a un gruppo in modo casuale, né modificando la stessa rispetto, ad esempio, alla normale pratica clinica o comportamentale<sup>16</sup>. I soggetti

lità non si ottiene la stessa sicurezza (si parla di "validità esterna"). Si veda F. ROSMINI e L. FERRIGNO, *Aspetti*, cit., p. 11; G. ONDER, *Gli studi osservazionali: vantaggi e limiti*, in *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2013, XIV, pp. 35-39.

<sup>13</sup> G. CORRAO et al., *Real world data e real world evidence: considerazioni e proposte da un network di società scientifiche*, 2017, reperibile sul sito internet: [www.chrp.it/real-world-data-real-world-evidence/](http://www.chrp.it/real-world-data-real-world-evidence/).

<sup>14</sup> L'NIH ritiene esistono sei tipi differenti di *trial* clinici, classificati in base allo scopo perseguito: «*trial* preventivi» che hanno lo scopo di individuare il modo migliore per prevenire la malattia in persone che non hanno l'hanno mai avuta (si parla di prevenzione primaria). Questo approccio può includere la sperimentazione di farmaci, vaccini, vitamine, minerali o di cambiamenti dello stile di vita; «*trial* di *screening*» che valutano i metodi di prevenzione secondaria (es: diagnosi precoce di una malattia in soggetti a rischio che non manifestano sintomi); «*trial* diagnostici» condotti per trovare migliori *test* o procedure per diagnosticare una particolare malattia o condizione morbosa; «*trial* terapeutici» che testano trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci e nuovi approcci di terapia chirurgica o radiante; «*trial* sulla qualità della vita (o *supportive care trial*)» che esplorano il modo di migliorare il *comfort* e la qualità della vita per individui affetti da una malattia cronica; «*trial* a uso compassionevole» che forniscono terapie sperimentali prima che abbiano raggiunto l'autorizzazione alla commercializzazione. Sono diretti a pazienti per i quali altre terapie sono risultate fallimentari. In NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, *The Basics*, Bethesda 2017, reperibile sul sito internet: [www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics](http://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics).

<sup>15</sup> F. ROSMINI e L. FERRIGNO, *Aspetti*, cit., p. 17.

<sup>16</sup> L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia diagnostica, terapeutica, assistenziale o l'esposizione ad una situazione, fattore di rischio non sono con-

di ricerca sono inseriti nei gruppi a confronto sulla base delle caratteristiche personali o di loro esperienze non condizionate dallo studio. Il metodo osservazionale si è sviluppato prevalentemente nella ricerca epidemiologica. L'Epidemiologia (dal Greco *επι*, «sul»; *δημος*, «popolo», e *λόγος*, «studio») è «lo studio della distribuzione e dei determinanti delle situazioni o degli eventi collegati alla salute in una specifica popolazione, e l'applicazione di questo studio al controllo dei problemi di salute»<sup>17</sup>. Dalla stessa definizione si evince che la ricerca epidemiologica ha la funzione di descrivere la distribuzione della salute e delle malattie in seno alle popolazioni, e di individuare i fattori che spiegano tale distribuzione (es.: le cause o i fattori di rischio che determinano/influenzano l'insorgenza di malattie<sup>18</sup>). Scopo ultimo dell'Epidemiologia è tradurre le conoscenze prodotte dai suoi studi in azioni volte a promuovere, proteggere e ripristinare la salute, in poche parole, il miglioramento della salute della popolazione. Diversamente dalla ricerca clinica, quindi, l'Epidemiologia prende in considerazione non solo le malattie, ma anche le condizioni sanitarie più positive e le modalità per migliorare lo stato di salute generale. L'oggetto della ricerca, poi, è una popolazione, non i singoli pazienti. Sebbene la popolazione che più comunemente si utilizza in Epidemiologia sia quella che risiede in una data area, o paese, in un dato intervallo di tempo, il termine popolazione, in questo contesto, è da intendersi in senso statistico non meramente demografico. Si tratta quindi dell'insieme delle unità che sono oggetto dello studio. Tali unità devono presentare almeno una caratteristica comune. Oltre all'appartenenza ad una determinata area geografica, questa caratteristica comune potrebbe essere, ad esempio, l'appartenenza a un gruppo di persone accomunate da aspetti sociali o professionali (es.: gli operai di una fabbrica) o l'esposizione ad una patologia specifica nella popolazione generale (es.: gruppo di pazienti affetti da una specifica malattia). La popolazione costituisce la base per definire alti sottogruppi in base al sesso, alle classi di età, all'etnia e così via<sup>19</sup>.

L'Epidemiologia ricorre alla metodologia osservazionale per rag-

dizionate dal ricercatore ma rientrano nella normale pratica clinica o comportamentale. Cfr. GRUPPO DI LAVORO "BIOETICA COVID-19" DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *o.u.c.*, p. 2.

<sup>17</sup> M. PORTA (a cura di), *A Dictionary of Epidemiology (6th ed.)*, Oxford 2016, voce: *epidemiologia*.

<sup>18</sup> Scopo dell'epidemiologia non è solo quello di rispondere alle domande "chi ha un problema di salute", "quando lo ha avuto" e "in che luogo si è manifestato", ma anche "perché si è verificato?"

<sup>19</sup> R. BEAGLEHOLE *et al.*, *Epidemiologia di base*, Torino 1993, p. 4.

giungere obiettivi diversi in sanità pubblica. Si parla, infatti, di Epidemiologia descrittiva, che altri non è che la ricerca che mira a misurare la distribuzione o la frequenza di un evento morboso, altri eventi di rilevanza sanitaria o l'esposizione a determinanti di salute (fattori di rischio o fattori protettivi), in una popolazione, in un determinato periodo di tempo. Essa si pone l'obiettivo di rispondere ai seguenti interrogativi: "chi è malato o sano? Dove? Quando?" e non vuole dare informazioni circa la causalità degli eventi studiati<sup>20</sup>. Tuttavia, in alcuni casi, come ad esempio il rilevamento della frequenza insolitamente alta o bassa di una malattia in specifici gruppi di soggetti, le inferenze tratte da studi descrittivi possono essere utilizzate per avanzare ipotesi di studio sui determinanti di quella malattia da indagare. Questi determinanti vanno studiati in sede di Epidemiologia analitica<sup>21</sup>. Quest'ultima, infatti, ha come finalità quella di verificare le relazioni causa-effetto tra i determinanti e uno stato di salute (e con quest'ultimo si intende l'insorgenza dello stato di malattia o il permanere dello stato di salute). Gli epidemiologi sono sempre più coinvolti nel valutare l'efficienza delle attività dei servizi sanitari. In tale contesto è nata l'Epidemiologia valutativa, che non ha ad oggetto solo attività strettamente terapeutiche o preventive (es.: programmi di *screening* o profilassi), ma riguarda anche quelle di natura economica, amministrativa e organizzativa.

In termini operativi, sia l'osservazione descrittiva<sup>22</sup>, sia quella ana-

<sup>20</sup> A una considerazione superficiale, potrebbe sembrare che il tipo di informazioni e di inferenze ricavabili da un tale approccio sia limitato. In realtà, la conoscenza del quantitativo di malattia nelle popolazioni è fondamentale per le autorità sanitarie, che hanno a disposizione risorse limitate e devono utilizzarle per ottenere il miglior risultato possibile. L'identificazione delle priorità nei bisogni di salute della popolazione e in sottogruppi di popolazione è infatti indispensabile per sviluppare programmi sanitari e di ricerca rivolti alla prevenzione (es.: pianificare programmi di *screening*) e alla cura delle malattie. ID., *o.u.c.*, p. 5.

<sup>21</sup> Per questo motivo, tali indagini rappresentano un substrato prezioso per gli studi analitici che spesso precedono. È opportuno richiamare il caso di Domenico Rigoni-Stern, un medico di Verona che nel 1842, osservando che il tumore del collo dell'utero era più frequente nelle donne sposate, mentre quello della mammella lo era tra le donne nubili, in particolare nelle suore, aveva ipotizzato che l'attività sessuale poteva essere collegata al carcinoma del collo dell'utero, mentre i fattori riproduttivi erano rilevanti nell'epidemiologia del tumore della mammella, poiché le donne non sposate – e quindi più frequentemente nullipare – avevano un rischio elevato di contrarlo. C. LA VECCHIA, *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*, Torino 1991, p. 3; D.A. RIGONI-STERN, *Fatti statistici relativi alle malattie cancerose*, in *Giornale per servire ai progressi della Patologia e della Terapia*, 1842, II, pp. 507-517.

<sup>22</sup> Gli studi descrittivi si suddividono in ecologici e serie di casi. I primi descrivono le caratteristiche di una popolazione (o parte di essa) rispetto a una determi-

litica possono essere effettuate secondo diversi disegni di studio. Per essere più precisi, nell'ambito della Epidemiologia analitica gli studi osservazionali hanno diversi tipi di disegno in base al momento in cui vengono raccolti i dati oggetto dello studio. Si parla, quindi, di studio retrospettivo, quando tutti i dati sono stati raccolti nel passato. Questo implica che, quando lo studio ha inizio, si sono già verificati sia l'esposizione ai fattori di studio, che gli eventi di interesse. Lo studio invece è prospettico quando la raccolta dei dati parte dal presente e continua con il passare del tempo. Un altro elemento che concorre a distinguere un disegno di uno studio da un altro, è l'esistenza o meno di un periodo di osservazione tra l'esposizione ai fattori studiati e l'evento atteso. Si avranno, quindi, studi longitudinali in cui la misurazione dell'esposizione prosegue per un periodo di attesa che si suppone necessario per il verificarsi dell'evento, e studi trasversali in cui l'esposizione e la condizione sanitaria di interesse sono misurate nello stesso momento. Questi studi possono essere molto utili in Epidemiologia descrittiva, perché sono in grado di stabilire la rilevanza e le dimensioni di problemi sanitari e sociali che necessitano di interventi risolutivi. Al contrario, si rivelano meno utili quando vengono utilizzati nell'ambito dell'Epidemiologia analitica per appurare l'esistenza di un nesso di causalità tra variabili (es.: la correlazione tra il fumo e l'insorgenza di malattie cardiovascolari).

Un esempio di studio longitudinale prospettico sono gli studi di coorte, chiamati anche studi di *follow-up* o di incidenza. La selezione dei gruppi di confronto è effettuata in funzione dell'esposizione o meno al fattore di studio. I due gruppi sono osservati per un dato periodo di tempo per calcolare se sussista una differenza di incidenza riguardo all'evento sanitario atteso e – di conseguenza – se l'esposi-

nata qualità o malattia, a partire dai registri di popolazione esistenti. Economici e di facile esecuzione poiché utilizzano dati raccolti *routinariamente* e costantemente aggiornati (esempi di fonti di dati usate in questo studio sono le statistiche correnti, i registri delle patologie, le schede di morte e di dimissione e i registri tumori). Talora rappresentano l'unico approccio disponibile per eseguire indagini sugli effetti dei determinanti ambientali sulla salute, che non possono, essere indagate facilmente a livello individuale (es.: il rapporto tra mortalità e reddito) nonché di studiare l'effetto di esposizioni che variano fortemente tra differenti popolazioni, ma poco all'interno di un medesimo gruppo. Le serie di casi raccolgono informazioni di ciò che è già accaduto a più pazienti accomunati da qualche elemento peculiare/nuovo di valore clinico. Nella ricerca sui farmaci, le serie di casi di particolare rilevanza sono quelle relative agli eventi avversi non riportati nel bugiardo, quindi non emersi durante la fase sperimentale. G. DE RUI *et al.*, *Come pianificare uno studio clinico*, in *Giornale dell'Associazione Medici Diabetologi*, 2013, XVI, pp. 377-383.

zione a uno specifico fattore aumenta la possibilità di sviluppare la condizione di interesse (e quindi esista un'associazione tra l'esposizione e la condizione di interesse). Per verificare tale differenza, i dati vengono raccolti dal momento dell'inizio dello studio (che coincide con la verifica dell'esposizione a un fattore di rischio), per proseguire durante il periodo di *follow-up* che si ritiene necessario per il verificarsi dell'evento atteso (detto anche *outcome*). Sono quindi studi longitudinali, in quanto i dati si riferiscono a momenti diversi nel tempo, ma anche prospettici, in quanto la raccolta dei dati parte dal presente e continua con il passare del tempo. Gli studi di coorte, tuttavia, possono essere anche retrospettivi. Questi vengono definiti studi di coorte storici e utilizzano dati raccolti nel passato. Sono longitudinali perché viene ricostruita l'esposizione avvenuta nel passato lontano da parte di un gruppo di soggetti, mentre la raccolta delle informazioni sugli esiti, ovvero sui casi concreti, è avvenuta in tempi più vicini all'inizio dello studio (passato prossimo). Lo studio retrospettivo più importante rimane, in ogni caso, quello caso-controllo. Le differenze principali tra i due studi stanno principalmente nel processo di selezione dei gruppi di confronto. Tale selezione è effettuata in base alla ricostruzione dell'esposizione (esposti/non esposti) per gli studi di coorte storici, mentre per quelli caso-controllo viene fatta sulla ricostruzione dell'esito, ad esempio la presenza o l'assenza della malattia. Questa distinzione concettuale è basilare per comprendere la differenza di disegno e di scopo dei due tipi di studio. Nel caso degli studi di coorte storici si cerca di ricostruire l'esposizione del soggetto ad uno specifico fattore di studio per vedere se esso possa essere associato alla possibilità più elevata di sviluppare la condizione di interesse. Gli studi caso-controllo, invece, partono dall'esito per risalire al fattore di rischio (o fattore protettivo). Lo studio indaga se, in passato, i soggetti appartenenti al gruppo dei casi, caratterizzati quindi da una determinata condizione sanitaria, sono stati esposti in modo differente rispetto ai soggetti appartenenti al gruppo dei controlli, definiti come soggetti non caratterizzati da quella condizione sanitaria (es.: non affetti dalla malattia). Il confronto può essere quantitativo (es.: il numero di sigarette fumate ogni giorno) o qualitativo (es.: il fattore è presente o assente). Un'associazione tra condizione di interesse e fattore di rischio o protettivo è presente quando una percentuale degli esposti tra i casi è significativamente maggiore di quella degli esposti nel gruppo di controllo. Gli studi caso-controllo non consentono il calcolo diretto del rischio, in quanto non è possibile effettuare un *follow-up* della popolazione studiata. Sono quindi utili per la stima del rischio relativo attraverso il calcolo

dell'*odds ratio* (di seguito "OR")<sup>23</sup> e nella valutazione del ruolo di singoli fattori di rischio e della loro eventuale interazione.

Infine, nel novero dei vari disegni di studi utilizzati nell'ambito dell'Epidemiologia analitica rientrano anche gli studi trasversali. In tale specifico contesto vengono chiamati anche studi di prevalenza. Sono usati soprattutto per verificare l'associazione tra una sostanza o attività e un evento da investigare (in corso e non solo nuovi casi). In questi studi ciascun caso funge anche da rispettivo controllo di sé stesso. Facendo un esempio, se in una popolazione il tumore al polmone colpisce con una percentuale più alta i fumatori, rispetto a coloro che non fumano, ciò supporta l'ipotesi che il tumore polmonare sia correlato con il fumo. Tali disegni sono particolarmente convenienti da realizzare ma non vengono utilizzati nel dimostrare il nesso di causalità tra un'esposizione ed un evento. Questi, infatti, sono misurati nello stesso momento, non è quasi mai possibile distinguere se l'esposizione precede o meno l'avvento della condizione di interesse. Pertanto, il principale inconveniente di tali studi consiste nel fatto che la relazione temporale tra l'esposizione e l'esito non può essere direttamente identificata<sup>24</sup>.

Come già accennato, la metodologia osservazionale si sviluppa prettamente nell'ambito dell'Epidemiologia di base, volta a indagare la distribuzione e la frequenza delle malattie e di eventi di rilevanza sanitaria nella popolazione, nonché il ruolo di uno o più fattori di rischio nell'insorgere di una malattia. La ricerca osservazionale è stata considerata per lungo tempo una ricerca minore rispetto a quella sperimentale<sup>25</sup>. Nell'ambito della ricerca clinica, sono gli RCT da considerarsi lo strumento d'elezione per dimostrare l'efficacia (e solo in parte la sicurezza) di un determinato intervento sanitario.

<sup>23</sup> Con il termine *odds ratio* ci si riferisce all'indice che definisce il rapporto di causa-effetto tra due fattori. Il calcolo dell'*odds ratio* prevede il confronto tra le frequenze di comparsa dell'evento (es.: malattia) rispettivamente nei soggetti esposti e in quelli non esposti al fattore di rischio in studio. Cfr. A. CASUCCIO, M. MACALUSO, e W. MAZZUCCO, *o.u.c.*, p. 32.

<sup>24</sup> Per un approfondimento sui vantaggi e gli svantaggi della ricerca osservazionale si veda A. BACCHIERI e G. DELLA CIOPPA, *Fondamenti di ricerca clinica*, Milano 2004, pp. 62-67. Sul rapporto e sulle differenze che intercorrono tra i registri sanitari (sistemi organizzati atti alla raccolta e conservazione di dati per uno più scopi) e gli studi osservazionali (che si basano su dati raccolti in vari ambiti) si veda P. BRUZZI, *Registri sanitari: aspetti metodologici*, in *Recenti prog. med.*, 2015, CVI, pp. 436-443.

<sup>25</sup> Cfr. L. TAVAZZI, *L'evoluzione della ricerca clinica. Con il variare della domanda di salute e l'incorporazione della tecnologia informatica stanno cambiando disegni degli studi, raccolta e analisi dei dati*, in *Recenti prog. med.*, 2015, CVI, p. 487.

Gli RCT sono necessari per l'integrazione di tale intervento nella pratica clinica e guidano, perciò, la scelta del medico nel processo decisionale relativo alla scelta degli interventi per il miglioramento della salute. Tuttavia, gli RCT forniscono l'evidenza dell'efficacia di tali interventi in gruppi di individui in condizioni "ideali", non sempre sovrapponibili alla realtà della pratica clinica quotidiana. Inoltre, aspetti come la sicurezza a lungo termine, l'appropriatezza prescrittiva e valutazioni di tipo farmaco-economico non possono essere valutati con un disegno sperimentale, ma solo attraverso l'osservazione e l'analisi di quello che accade nel "real world".

Per questo motivo studi osservazionali descrittivi e analitici, storicamente usati in epidemiologia, vengono ora utilizzati anche in ricerca clinica per valutare il profilo di sicurezza, efficacia e costo-efficacia di un intervento sanitario o di percorsi diagnostico-terapeutici sperimentali in popolazioni ampie, eterogenee – che non vengono selezionate in base a rigidi criteri di inclusione ed esclusione tipici degli RCT – e che verranno anche osservate per un lungo periodo di tempo<sup>26</sup>. Ciò è stato reso possibile grazie alla diffusione delle ICT digitali, che hanno ampliato enormemente la portata della produzione, della raccolta e dell'immagazzinamento di dati digitali relativi alle cure erogate a vaste e non selezionate popolazioni, e dei corrispondenti costi sostenuti dall'SSN per l'erogazione dell'assistenza medica. Tali dati vengono raccolti e salvati routinariamente in banche dati informatizzate – come cartelle cliniche elettroniche, *database* clinici creati per scopi di ricerca o amministrativi progettati per garantire il rimborso delle prestazioni sanitarie erogate durante la normale pratica clinica – e vengono indicati con il termine *real world data* (di seguito "RWD")<sup>27</sup>. Tali dati vanno organizzati in accordo a un processo logico formale che si realizza nella definizione di un piano osservazionale (disegno) con cui condurre lo studio. Tale piano va confermato in dettaglio in uno specifico protocollo di studio e i dati vanno esaminati seguendo un'appropriata metodologia di analisi. Quest'ultima deve essere in grado di tenere nella corretta considerazione la complessità

<sup>26</sup> G. CORRAO *et al.*, *o.u.c.*, p. 5.

<sup>27</sup> Per un elenco esaustivo delle "fonti" di RWD da utilizzare in studi osservazionali si vedano: COMITATO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI, *Criticità etiche e normative nel trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale*, pubblicato il 6 aprile 2023, pp. 5,6. Reperibile sul sito internet: [www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita\\_etiche\\_ricerca\\_osservazionale\\_06.04.2023.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita_etiche_ricerca_osservazionale_06.04.2023.pdf); M. DURANTE, *Potere computazionale: dalle informazioni ai dati*, in M. DURANTE e U. PAGALLO, *La politica dei dati. Il governo delle nuove tecnologie tra diritto, economia e società*, Sesto San Giovanni 2022, p. 63.



dei fenomeni e le innumerevoli fonti di debolezza del metodo osservazionale per poter dare risposte ai quesiti con evidenze credibili (si parla di *real-world evidence*, di seguito “RWE”)<sup>28</sup>.

I risultati di tali studi, se opportunamente integrati con le evidenze sperimentali disponibili, consentono di orientare il processo decisionale sia di medici, interessati al miglioramento continuo delle cure, sia delle istituzioni responsabili delle politiche sanitarie che cercano di utilizzare risorse limitate per ottenere il miglior risultato possibile a costi sostenibili per l’SSN<sup>29</sup>.

Tuttavia, il ricorso a RWD per produrre evidenze su sicurezza, efficacia e costo-efficacia degli interventi sanitari pone due maggiori criticità. La prima è relativa alla reale possibilità di accedere a tali dati, data la mancanza di interoperabilità giuridica, semantica e tecnica esistente a livello europeo, come evidenziato recentemente nella Proposta di Regolamento elaborata dalla Commissione per lo Spazio europeo dei dati sanitari<sup>30</sup>. Infatti, questo tipo di studi si basa su categorie particolari di dati personali, cioè dati relativi alla salute o genetici, spesso raccolti prima dell’inizio dello studio (e immagazzinati in banche dati amministrative, sanitarie, registri di patologia ecc.<sup>31</sup>)

<sup>28</sup> Si definisce *real-world evidence* (RWE) qualsiasi prova clinica sull’uso e i potenziali benefici e rischi di un determinato prodotto medico, derivanti da RWD. Cfr. G. TRIFIRÒ e Y. INGRASCIOTTA, *Real World Evidence vs. Real World Data: definizioni e razionale*, in G. TRIFIRÒ (a cura di), *Real World Evidence e farmaci*, Torino 2019, p. 14.

<sup>29</sup> Studi descrittivi consentono di misurare i bisogni e la domanda di assistenza medica, riescono ad indirizzare i responsabili delle politiche sanitarie verso una pianificazione di servizi e assistenza adeguati. Gli studi analitici, consentendo di verificare l’impatto delle strategie terapeutiche sulla salute (*effectiveness*) e sui costi (*cost-effectiveness*) nel mondo reale, sono chiaramente rivolti al miglioramento continuo della qualità delle cure. Cfr. G. CORRAO *et al.*, *o.u.c.*, p. 12.

<sup>30</sup> Tra gli obiettivi della “Strategia europea per i dati” elaborata nel 2020 dalla Commissione vi è anche l’istituzione di “spazi comuni europei” di dati specifici per dominio. Si veda COMMISSIONE EUROPEA, *Una strategia europea per i dati*, [COM(2020)66], p. 25. Il già citato spazio europeo dei dati sanitari è il primo di questi spazi ad essere stato proposto ed è volto a creare «uno spazio comune in cui le persone fisiche possano facilmente controllare i propri dati sanitari elettronici. Consentirà inoltre a ricercatori, innovatori e responsabili delle politiche di utilizzare tali dati sanitari elettronici in un modo affidabile e sicuro che tuteli la privacy». In Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sullo spazio europeo dei dati sanitari, Com(2022)197, p. 1.

<sup>31</sup> È opportuno sin da ora sottolineare, che le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali prospettici sono condotti su dati raccolti direttamente dal soggetto di studio e per raggiungere le finalità specifiche dello stesso (si parla di «utilizzo primario»). COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*



per finalità diverse dalla generazione di evidenze (si parla di utilizzo secondario o “trattamento ulteriore” di dati personali<sup>32</sup>). L’uso secondario di dati personali pone criticità relative al rispetto di principi fondamentali, come quello di limitazione della finalità e trasparenza, previsti dal reg. UE 679/2016 che va a tutelare i diritti delle persone fisiche sui loro dati, compresi i dati sanitari, come si vedrà nel cap. III della presente monografia. È sufficiente per ora solo anticipare che, a livello generale, esiste un disallineamento fra il contesto di dominio nel quale gli studi clinici sono progettati e condotti e quello nel quale le norme per il trattamento dei dati personali vengono elaborate e interpretate. Basti pensare che il succitato Regolamento assimila il trattamento di dati personali per finalità di ricerca clinica a quello finalizzato alla conduzione di studi storici, statistici, o di archivio che sfruttano dati in chiaro, consolidati e ormai “immobili”. Inoltre, il margine di discrezionalità lasciato agli Stati membri nell’ambito della protezione dei dati sanitari dal regolamento, ha creato disomogeneità normativa e interpretativa con conseguente incertezza giuridica, che ostacola l’utilizzo secondario dei dati sanitari elettronici. A livello nazionale, in particolare, la normativa che disciplina il trattamento dei dati personali non sembra finora aver generato risposte univoche circa l’accessibilità ai dati del “mondo reale” da parte dei ricercatori in senso lato, comprendendo in tale categoria quelli che operano in aziende private, nell’ambito dell’SSN (es.: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, di seguito “IRCCS”, di cui si parlerà approfonditamente nel cap. III) e nei centri di ricerca (es.: università e Consiglio Nazionale delle Ricerche, di seguito “CNR”).

La seconda criticità riguarda la produzione di evidenze credibili. Ciò può accadere solo se norme di buona pratica della ricerca clinica – ovvero requisiti minimi di etica e qualità scientifica riconosciuti a livello internazionale per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani – ampiamente accettate e condivise nel *setting* sperimentale, e in quello osservazionale prospettico, siano rispettate (ed eventualmente adattate) anche nel contesto degli studi osservazionali retrospettivi condotti su banche dati informatiche. L’applicazione di tali regole volte a garantire qualità scientifica e solidità etica degli studi osservazionali, come si

*sul trattamento dei dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica nel contesto dell'emergenza legata al COVID-19, adottate il 21 aprile 2020, par. 3.3, nota 11, p. 5. Reperibile sul sito internet: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-032020-processing-data-concerning-health-purpose\\_it](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-032020-processing-data-concerning-health-purpose_it).*

<sup>32</sup> O.l.u.c.

vedrà nel par. § 6, è ostacolata, in primo luogo, da una definizione giuridica di studio osservazionale che ha sollevato non poche criticità interpretative. In secondo luogo, anche da una disciplina normativa nazionale lacunosa nel regolare le fattispecie di ricerca in ambito osservazionale che non riguardino i farmaci (esempio: studi osservazionali su integratori alimentari/alimenti a fini medici speciali, procedure chirurgiche, indagini cliniche su dispositivi medici, studi epidemiologici e soprattutto studi su campioni biologici e su dati genetici). Tale quadro normativo si rivela perciò del tutto inadeguato per regolare i nuovi sviluppi della ricerca osservazionale che, come si vedrà nel cap. II, implicano sempre di più l'utilizzo di dati complessi prodotti dalla nostra interazione con dispositivi elettronici, piattaforme, oggetti di uso quotidiano connessi alla rete, mezzi di trasporto e strumenti atti alla misurazione di eventi naturali<sup>33</sup>.

## 2. *Le fasi della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e la normativa sulla farmacovigilanza*

La valutazione dell'effetto di un trattamento (sia terapeutico che non) sul decorso di una malattia nell'uomo è un processo di lunga durata. In particolare, il processo di sviluppo di un trattamento farmacologico è ad alto rischio<sup>34</sup>, costoso<sup>35</sup>, e si articola in più fasi successive<sup>36</sup>.

<sup>33</sup> Cfr. P. GUARDA, *Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica*, Napoli 2021, pp. 25-26.

<sup>34</sup> Il rischio per la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica è principalmente imputabile all'uso da parte del ricercatore di un medicinale sperimentale del quale non si sa esattamente quale sarà l'effetto sul paziente. Gli interventi di natura diagnostica o di monitoraggio, che possono essere eseguiti anche durante gli studi osservazionali, sono chiamati nei due contesti di ricerca procedure "aggiuntive", in quanto non facenti parte della normale pratica clinica per il partecipante alla ricerca. Sul calcolo del rischio associato agli studi clinici si veda F. ROSMINI e L. FERRIGNO, *o.u.c.*, p. 15.

<sup>35</sup> Gli investimenti necessari per realizzare un presidio farmaceutico sono talmente ingenti che, di fatto, rendono impossibile che tale processo avvenga al di fuori della filiera industriale. La spesa per portare a termine lo sviluppo di un farmaco è incrementata notevolmente negli ultimi anni e questo prevalentemente dovuto al fatto che la crescente consapevolezza circa i limiti associati agli RCT, ha portato le autorità sanitarie a richiedere accertamenti sulla sicurezza del prodotto sempre più accurati e complessi. Si veda G.F. FERRARI e F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute politiche sanitarie*, Bari 2015, p. 93. È stato calcolato che tra il 2014 e il 2018 in media il 92% dei finanziamenti diretti proveniva da privati (aziende farmaceutiche) per studi profit. Si veda FONDAZIONE FADOI e FONDAZIONE ROCHE, *Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia*, in G. GUSSONI (a

Entrando nello specifico, il lungo percorso di sviluppo del farmaco inizia con l'identificazione di una molecola chimica, di origine naturale o sintetica, indicata con il termine inglese *lead* (in italiano "prototipo"), e dotata di promettenti proprietà farmacologiche. Tale molecola, negli studi preclinici, anche chiamati di "Fase 0", che hanno in genere una durata di 2-4 anni, viene sottoposta ad una serie di test "*in vitro*" per verificare le proprietà terapeutiche che le sono state attribuite teoricamente, la tossicità ed eventualmente procedere con variazioni strutturali mirate ad aumentare l'efficacia (ottimizzazione). Solo quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici si può passare agli studi "in vivo" che hanno lo scopo di confermare l'efficacia della sostanza su modelli animali di malattie umane. Tali studi hanno anche lo scopo di fornire dati preliminari di farmacocinetica, relativi cioè all'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione della molecola, e di dimostrare l'effettiva sicurezza prima di iniziare la sperimentazione sull'uomo.

Una volta che la molecola è stata ottimizzata in fase preclinica e giudicata adatta ad essere utilizzata come farmaco sperimentale, questa viene sottoposta a diverse prove cliniche sull'uomo – indicate come Fase I - farmacologia clinica, Fase II - studio di efficacia, Fase III - studio multicentrico. L'esito positivo eventualmente raggiunto alla fine di questa sequenza di valutazioni, permette la presentazione della domanda di registrazione, che è prodromica all'ottenimento

cura di), *Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale*, Roma 2019, p. 4. Reperibile sul sito internet: [www.fondazione-roche.it/libro-bianco-per-la-ricerca-indipendente](http://www.fondazione-roche.it/libro-bianco-per-la-ricerca-indipendente).

<sup>36</sup> L'idea di suddividere la sperimentazione dei nuovi farmaci in fasi successive è stata introdotta per la prima volta nel 1962, grazie ad un emendamento al *Food, Drug and Cosmetic Act* statunitense fortemente voluto da Oren Harris ed Estes Kefauver (conosciuta anche come "Legge Harris-Kefauver") a seguito del drammatico caso legato alle malformazioni fetali connesse con l'utilizzo di Talidomide, conseguenza non prevista nelle sperimentazioni preliminari di tale farmaco. Cfr. M. MAGGINI e R. RASCHETTI, *Sperimentazioni pre-registrative: una conoscenza provvisoria?*, in *Recenti Progressi in Medicina*, 2013, CIV, pp. 223-224. Nel tempo, poi, le procedure sono state definite nuovamente e ottimizzate allo scopo di tutelare meglio i destinatari finali dei farmaci stessi, cioè i pazienti-consumatori, e di preservare i ricercatori coinvolti dalle possibili contestazioni sui metodi utilizzati. Attualmente, l'iter per la "registrazione" di un prodotto farmaceutico ai fini commerciali è standardizzato e suddiviso in fasi *pre-marketing* e *post-marketing*. In media, la raccolta di prove cliniche necessarie per la registrazione di un farmaco richiede da otto a dieci anni, a seconda del tipo di azione farmacologica coinvolta. Ciò significa che passano dieci/quindici anni dal momento dell'individuazione della molecola che si vuole sperimentare, all'uso del farmaco nella pratica clinica. Cfr. G.F. FERRARI e F. MASSIMINO, *o.u.c.*, p. 93.

dell'autorizzazione all'immissione in commercio (di seguito "AIC") dei medicinali da parte delle autorità competenti (l'Agenzia europea per i medicinali, di seguito "EMA", o l'Agenzia italiana del farmaco, di seguito "AIFA"). Una volta iniziata la commercializzazione, si può procedere con gli studi di Fase IV – detti anche "studi *post-marketing*" o "studi post-registrativi" – che coinvolgono un numero di pazienti più ampio rispetto alle altre fasi e in piena osservanza di quanto contenuto nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto"<sup>37</sup> (di seguito "RCP"). Questi studi possono avere un obiettivo terapeutico, e sono quindi rivolti a "gruppi *target*" di pazienti selezionati e trattati come accade nella Fase III (che vanno da poche centinaia di arruolati, a migliaia di soggetti inclusi nei c.d. "*mega-trial*"). Nella maggior parte dei casi, invece, sono studi osservazionali di farmacovigilanza. Questo termine si riferisce alla disciplina rappresentata dall'insieme delle attività volte alla rapida rilevazione, valutazione e comprensione di qualunque aspetto che incida sul profilo di sicurezza di un medicinale, al fine di adottare misure adeguate a gestire il problema e assicurare, per tutti i farmaci in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole, garantendo così la salute pubblica e dei pazienti<sup>38</sup>.

Come verrà approfondito nei paragrafi successivi, gli studi pre-registrativi mirano a dimostrare che un farmaco abbia raggiunto un livello di efficienza, qualità e sicurezza idoneo per la sua commercializzazione. Difficilmente possono considerarsi conclusivi in merito alle prerogative del medicinale, che tendono, invece, a rivelarsi gradualmente con la loro somministrazione nella pratica clinica quotidiana.

Occorre poi tenere a mente che, per svariate ragioni, gli studi clinici *pre-marketing* non sono informativi sulla sicurezza del farmaco quanto lo sono sulla sua efficacia. Nello specifico, non riescono a fornire dati rilevanti sulle reazioni gravi avverse rare, sulla tossicità cronica, sull'utilizzo del farmaco in popolazioni speciali (bambini, anziani o donne in gravidanza) o sulle conseguenze di interazioni tra più farmaci. Questi dati emergono solo con l'esperienza d'uso del farmaco nella fase *post-marketing* e in condizioni di vita reale. Le agenzie regolatorie del farmaco procedono, fin da subito dopo l'inizio della commercia-

<sup>37</sup> Cfr. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La sperimentazione clinica dei farmaci*, reperibile al sito internet: [www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci](http://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci) (ultimo accesso 27 settembre 2022).

<sup>38</sup> Cfr. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Farmacovigilanza*, Roma novembre 2017, reperibile presso il sito internet: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/pubblicato-il-decreto-che-recepisce-le-direttive-di-farmacovigilanza](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pubblicato-il-decreto-che-recepisce-le-direttive-di-farmacovigilanza) (ultimo accesso 27 settembre 2022).

lizzazione, a un monitoraggio continuo dei rischi associati ai medicinali<sup>39</sup>. Tale attività si concretizza nella raccolta in apposite banche dati di informazioni sui rischi dei medicinali, in particolare informazioni relative alle reazioni avverse nell'uomo (in inglese “*adverse drug reaction*”, indicate con l'acronimo “ADR”), ricavate dalle segnalazioni spontanee dell'operatore sanitario o del paziente a seguito della somministrazione del medicinale nella pratica clinica e da studi aggiuntivi osservazionali, sia volontari, che imposti al titolare dell'AIC.

Lo scopo della farmacovigilanza è quindi quello di prevenire i danni causati da reazioni avverse e di promuovere l'uso sicuro ed efficace dei medicinali, fornendo tempestivamente informazioni sulla sicurezza degli stessi ai pazienti, agli operatori sanitari, oltre che al pubblico in generale (attraverso il portale *web* dell'AIFA o la modifica dell'RCP).

A causa del ritiro di numerosi farmaci dal mercato per problemi connessi alla loro sicurezza, la normativa in materia di farmacovigilanza è stata ampiamente modificata nel 2010<sup>40</sup> e nel 2012<sup>41</sup>. La nuova disciplina, oltre ad introdurre una nuova definizione di «reazione avversa»<sup>42</sup>, mira a ridefinire le responsabilità dei vari soggetti coinvolti

<sup>39</sup> L'autorità competente per la farmacovigilanza in Italia è l'AIFA. Quest'ultima gestisce il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza finalizzato a «raccolgere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica». Le regioni, singolarmente o d'intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza. È prevista poi una stretta collaborazione tra l'AIFA e i Centri regionali di farmacovigilanza relativamente allo sviluppo di azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali e alle attività di identificazione di nuove segnalazioni di sospette reazioni avverse. Si veda sul punto il d.m. del 30 aprile 2015, Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013), in G.U. n.143 del 23 giugno 2015. In particolare, gli artt. 14 comma 1 e 4, 31 comma 2.

<sup>40</sup> Si vedano, reg. UE n. 1235/2010 del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il reg. CE n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il Regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate, in GUUE n. L 348 del 31 dicembre 2010, p. 1 ss.; direttiva 2010/84/UE che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, in GUUE n. L 348 del 31 dicembre 2010, p. 74 ss.

<sup>41</sup> Si vedano, reg. UE n. 1027/2012 che modifica il Regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto riguarda la farmacovigilanza, in GUUE n. L 316 del 14 novembre 2012, p. 38 ss.; Direttiva 2012/26/UE che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza, in GUUE n. L 299 del 27 ottobre 2012, p. 1 ss.

<sup>42</sup> Ai sensi della Direttiva 2010/84/UE per «effetto collaterale negativo» si intende una «reazione nociva e non voluta ad un medicinale». Tale definizione permette

nel sistema di farmacovigilanza dell'UE, tutto al fine di migliorare le procedure decisionali all'interno di un quadro di gestione e minimizzazione dei rischi proattivo e proporzionato. Tali norme puntano, inoltre, a creare un legame sempre più forte tra valutazioni di sicurezza del presidio farmaceutico e azioni regolatorie, oltre che ad un coinvolgimento maggiore da parte dei pazienti, anche attraverso la segnalazione diretta, nonché ad un rafforzamento della comunicazione e della trasparenza in materia di sicurezza dei medicinali, indispensabile per la raccolta di dati di alta qualità.

Sempre al fine di ridurre il numero di ritiri dal mercato di farmaci di recente commercializzazione, a causa di problemi connessi alla loro sicurezza, la nuova normativa europea introduce la possibilità per l'autorità competente di imporre al titolare dell'AIC studi *post-registrativi* sulla sicurezza (in inglese *Post authorization safety study*, di seguito "PASS") o sull'efficacia (in inglese *Post authorization efficacy study*, di seguito "PAES") del farmaco. Questi ultimi possono essere imposti al momento dell'autorizzazione – ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale che possono essere risolte solo dopo l'immissione in commercio del medesimo – o dopo l'autorizzazione, qualora la conoscenza della patologia o la metodologia clinica indicano che le precedenti valutazioni sull'efficacia potrebbero essere riviste in modo significativo. Per quanto riguarda gli studi PASS, questi possono essere svolti volontariamente dal titolare dell'AIC, o imposti come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio, o come specifico obbligo per l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali. Lo svolgimento di questi studi risponde appieno a diverse esigenze: valutare il reale profilo di sicurezza, che può essere misurato solo quando i medicinali saranno impiegati in condizioni di *real life*, oltre a misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi e l'adeguatezza prescrittiva.

Le novità introdotte in tema di farmacovigilanza dalle succitate normative europee investono anche l'elenco di medicinali sottopo-

un allargamento dell'ambito di segnalazione spontanea che ora può avere ad oggetto anche reazioni avverse derivanti da: (i) errore terapeutico; (ii) abuso, uso improprio e sovradosaggio del farmaco, (iii) uso *off label* del medicinale – termine che si riferisce alla somministrazione del farmaco al di fuori delle condizioni autorizzate, (iv) esposizione professionale al medicinale pericoloso. Questa nuova definizione di reazione avversa – in linea con il principio di precauzione – da un lato mira ad allargare le fattispecie di monitoraggio dall'altra permette di identificare l'intero spettro di prescrizione del medicinale nella prassi clinica (sia *on-label* che *off-label*). Si veda il *considerando* 5 della direttiva 2010/84/CE.

sti «monitoraggio addizionale»<sup>43</sup>. L'applicazione del monitoraggio addizionale è obbligatoria per i nuovi medicinali biologici e per i medicinali che contengono una nuova sostanza attiva. A queste due categorie nel 2012 vanno aggiunti anche i medicinali che sono soggetti a taluni obblighi post-autorizzazione, vale a dire prodotti per i quali, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio o dopo il rilascio di un'autorizzazione, è stato richiesto un PASS; prodotti per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata o prodotti autorizzati in circostanze eccezionali (vedi *infra* par. § 2.1); prodotti autorizzati soggetti ad obblighi più rigorosi relativi alla registrazione/al monitoraggio delle sospette ADR. Questi medicinali soggetti a monitoraggio addizionale sono inseriti in un elenco pubblico dall'EMA, che provvede anche ad aggiornarlo mensilmente. Dal 2013 tali medicinali vengono contrassegnati da un triangolo nero (anche chiamato "*black triangle*") e una nota esplicativa. Il *black triangle* ha una duplice funzione: da una parte quella di stimolare operatori sanitari e pazienti a segnalare prontamente ogni sospetta reazione avversa, e dall'altra indicare al paziente di chiedere al medico informazioni aggiuntive sulla terapia, in modo che sia garantito appieno il diritto di autodeterminazione al trattamento sanitario, riconosciuto dall'ordinamento italiano dal combinato disposto degli artt. 2, 13 e 32 della Costituzione.

### 2.1. *Dallo sviluppo del farmaco all'immissione in commercio*

Partendo dagli studi di Fase I, essi durano in media 1-2 anni durante i quali il futuro farmaco viene somministrato per la prima volta a soggetti umani, con l'obiettivo di condurre una precoce valutazione sulla sicurezza d'impiego del principio attivo (si parla di *safety*) e accertare la tolleranza dell'organismo rispetto ad esso. Questi studi sono condotti su un piccolo numero di soggetti volontari sani (di solito in un numero < di 100) e per i quali è documentata la non predi-

<sup>43</sup> Il monitoraggio addizionale mira a migliorare la segnalazione delle reazioni avverse ai medicinali per i quali la base di evidenze cliniche relative al profilo di sicurezza deve essere ulteriormente sviluppata. L'obiettivo è quello di fornire ulteriori indicazioni sull'uso sicuro ed efficace del farmaco e, al contempo, rafforzare la possibilità di identificazione del segnale. Un segnale di sicurezza è un'informazione relativa a un evento avverso, nuovo o già noto, che potrebbe essere causato da un farmaco e richiede ulteriori indagini. Si veda l'art. 10 del reg. UE n. 520/2012 del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, in GUUE n. L 159 del 20 giugno 2012, pp. 5-25.



sposizione a malattie. Questi soggetti vengono suddivisi in gruppi ai quali, sotto rigoroso controllo medico, vengono somministrate dosi diverse del farmaco al fine di individuare i diversi effetti indesiderati della sostanza in relazione alla quantità somministrata. Inoltre, in questa fase, possono essere anche avviati studi di farmacocinetica, i cui risultati vanno integrati con quelli svolti in fase preclinica, per fornire una prima indicazione di come il principio attivo venga assorbito, metabolizzato ed eliminato nell'organismo umano. Sono escluse dalla sperimentazione su volontari sani alcune categorie di farmaci, come gli antitumorali o gli immunosoppressori, i cui effetti indesiderati sono talmente rilevanti da non essere accettabili se non in vista di un apprezzabile beneficio<sup>44</sup>.

Negli studi di Fase II, il farmaco sperimentale viene somministrato direttamente ai pazienti affetti dalla patologia per la quale il principio attivo viene proposto, col fine di determinare l'effetto terapeutico del potenziale farmaco e la dose di somministrazione in grado di produrre tale effetto. Questi studi durano in media 1-2 anni, vengono condotti su un numero limitato di soggetti (qualche centinaio) e seguono uno schema comparativo, ossia il trattamento sperimentale viene paragonato ad una sostanza di "controllo" (chiamato trattamento attivo di confronto o, quando è eticamente ammissibile, il placebo, che rappresenta una specie di "zero farmacologico"). Le modalità secondo cui possono essere condotti tali studi vengono chiamate: in "cieco", quando il paziente non sa se esso stesso stia assumendo il farmaco o il controllo, oppure in "doppio cieco", quando nemmeno il medico sa se stia somministrando l'uno o l'altro. Lo scopo di questi due metodi è di evitare che le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza del farmaco vengano influenzate a priori, non solo dal condizionamento psicologico del paziente, ma anche da quello dello stesso medico che sta effettuando la ricerca.

Negli studi di Fase III si aumenta il numero di pazienti su cui viene testato il farmaco e si utilizzano criteri di inclusione meno stringenti al fine di: confermare l'efficacia del trattamento su casistiche più ampie (fino a 3000 persone), verificare se il farmaco sperimentale ha qualche beneficio in più rispetto a quelli simili già in commercio e, infine, quale sia il suo rapporto tra rischio e beneficio. Il numero di soggetti coinvolti varia da qualche centinaio a qualche migliaio, a seconda che si tratti di uno studio monocentrico o multicentrico.

<sup>44</sup> Si veda G.F. FERRARI e F. MASSIMINO, *u.o.c.*, p. 93-94; AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La sperimentazione clinica dei farmaci*, reperibile sul sito internet: [www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci](http://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci).



È proprio in quest'ultima fase di sperimentazione sull'uomo che si ricorre agli studi clinici randomizzati e controllati, condotti – di solito – in doppio cieco con confronto rispetto a un altro farmaco attivo *standard* per la patologia di interesse. Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione aspetti relativi alla sicurezza a lungo termine, in particolare l'insorgenza, la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati, collaterali e derivanti dalle *drug interaction* (ossia dall'interazione tra i differenti farmaci che il paziente può assumere). In sintesi, gli studi di Fase III stabiliscono il profilo terapeutico del nuovo trattamento sperimentale e quindi la posologia, le controindicazioni, gli effetti secondari e le indicazioni d'uso. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura dei mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso anche a 3-5 anni.

Terminata positivamente questa fase di sperimentazione<sup>45</sup>, il promotore<sup>46</sup> può procedere con la richiesta dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale all'autorità competente. A tal proposito è opportuno sottolineare che, a far data dall'inizio degli anni '60, lo scandalo collegato alla somministrazione del Talidomide per calmare le nausee gravidiche, i cui studi sperimentali preliminari non avevano messo in luce i suoi effetti teratogeni (cioè la capacità di provocare malformazioni fetali se somministrato a donne in gravidanza), l'immissione in commercio dei farmaci è oggetto di regolamentazione da parte del diritto europeo e dei principali paesi occidentali. In particolare, il "Caso Talidomide" persuase gli allora sei stati membri fondatori della CEE (Francia, Germania, Italia, Belgio, Olanda e Lussemburgo) a emanare la direttiva 65/1965/CEE<sup>47</sup>

<sup>45</sup> Le fasi di sviluppo del farmaco *pre-marketing* di cui ci si è appena occupati sono finalizzate all'acquisizione di dati essenziali sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale. Spetterà poi a soggetti dotati di indipendenza e competenza idonee – tramite un processo di analisi metodologicamente certe e scevro di conflitti di interesse – di verificare che i livelli qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco siano adeguate alla immissione in commercio e che il rapporto di rischio/beneficio del medicinale sia idoneo a consentirne la commercializzazione. *Id.*, *o.u.c.*, p. 118.

<sup>46</sup> Con il termine «promotore», in base alla normativa che disciplina attualmente le sperimentazioni cliniche (vedi *infra* par. § 3) si intende persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento.

<sup>47</sup> Direttiva 65/65/CEE del Consiglio del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali, in GUCÉ n. 22, del 9 febbraio 1965, p. 369 ss.

che per la prima volta stabiliva che nessun medicinale potesse essere messo in commercio senza una preventiva autorizzazione, e forniva una disciplina giuridica in materia di produzione e di distribuzione delle specialità medicinali che aveva come obiettivo essenziale la tutela della salute pubblica. Gli Stati membri dovevano quindi adottare una procedura di autorizzazione volta alla verifica, da parte dell'autorità competente, dell'esistenza di requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia idonei all'immissione del farmaco nel mercato<sup>48</sup>. Tale verifica si concretizza attraverso un'attenta valutazione scientifica dei dati presentati nel *dossier* di registrazione. A inizio degli anni '2000 viene poi pubblicata la direttiva 2001/83/CE<sup>49</sup> volta a garantire la sicurezza del paziente e ad eliminare gli ostacoli alla libera circolazione dei farmaci all'interno dell'Unione<sup>50</sup>. Questa direttiva viene chiamata anche «Codice comunitario dei medicinali per uso umano» perché pone le basi giuridiche in ambito europeo circa l'autorizzazione

<sup>48</sup> Tale direttiva contiene anche tutti i requisiti e le indicazioni di base, a cui il responsabile dell'immissione in commercio doveva attenersi per presentare una domanda di Autorizzazione all'Autorità competente dello Stato membro.

<sup>49</sup> Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, in GUCE n. L 311 del 28 novembre 2001, p. 67 ss.

<sup>50</sup> Nel 2000 l'accresciuta consapevolezza circa il rischio connesso agli studi clinici ha suggerito al legislatore comunitario – che fino ad allora si era limitato a prendere atto di norme secondarie redatte da organizzazioni e associazioni internazionali contenenti le regole di «buona pratica clinica» – di integrare queste *soft law* in norme primarie attraverso direttive che richiedevano il recepimento formale all'interno degli ordinamenti giuridici nazionali. Sono stata così approvate la direttiva n. 2001/20/CE del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, in GUCE n. L 121 del 1° maggio 2001, p. 34 ss., e la direttiva n. 2005/28/CE che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali, in GUCE n. L 91 del 9 aprile 2005, p. 13 ss. Tali direttive sono state attuate in Italia rispettivamente dal d.lg. n. 211/2003, Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico, in G.U. n. 184 del 9 agosto 2003, e dal d.lg. n. 200/2007, Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali, un G.U. n. 261 del 9 novembre 2007, suppl. ord. Si veda, per completezza, anche il d.m. del 15 luglio 1997, n. 1405600, Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, in G.U. n. 191 del 18 agosto 1997.

all'immissione in commercio, articolata attraverso le procedure di mutuo riconoscimento<sup>51</sup>, decentrata<sup>52</sup> e – quando previsto dal reg. CE n. 726/2004 – centralizzata<sup>53</sup>, che si vanno quindi ad affiancare alla procedura di autorizzazione nazionale «pura»<sup>54</sup>. La procedura centralizzata prevede che la domanda di autorizzazione venga presentata all'EMA. Il comitato per i medicinali per uso umano (di seguito «CHMP») o il comitato per i medicinali veterinari (di seguito «CVMP») interno all'Agenzia effettua una valutazione scientifica sulla domanda e fornisce alla Commissione europea un parere sul rilascio dell'AIC. Se quest'ultima verrà rilasciata dalla Commissione, sarà valida in tutti gli Stati membri dell'UE. L'AIC può essere rilasciata anche in circostanze eccezionali<sup>55</sup>, essere condizionata<sup>56</sup> o rilasciata a seguito di una procedura accelerata<sup>57</sup>. La prima può essere richiesta quando il promotore può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sul medicinale, in quanto i pazienti sono estremamente rari, o il grado di sviluppo della scienza

<sup>51</sup> La procedura di mutuo riconoscimento permette alle aziende che dispongono di un medicinale autorizzato in uno degli Stati membri di richiedere il riconoscimento di tale autorizzazione in altri paesi dell'UE. Lo Stato membro che ha rilasciato l'AIC è detto Stato di riferimento (indicato spesso con il termine inglese *Reference Member State*) ed è tenuto a predisporre il rapporto di valutazione scientifica da sottoporre all'autorità competente degli altri Paesi nel cui mercato il richiedente vuole immettere il proprio farmaco. Si veda l'art. 28, par. 2 della direttiva 2001/83/CE.

<sup>52</sup> La procedura decentrata permette all'azienda farmaceutica di presentare domanda per l'autorizzazione per l'immissione in commercio di un medicinale simultaneamente in più di uno stato membro dell'UE nel caso in cui il medicinale non sia ancora stato autorizzato in alcun paese dell'UE e non rientri in quelli per cui è richiesta la procedura centralizzata. Si veda art. 28, par. 3 della direttiva 2001/83/CE.

<sup>53</sup> Reg. (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, in GUCE n. L 136 del 30 aprile 2004, p. 1 ss. Tale norma va a sostituire il precedente reg. CE n. 2309/1993 che aveva istituito l'Agenzia europea dei medicinali (che allora veniva chiamata EMEA, mentre con il reg. del 2004 è indicata con l'acronimo «EMA»). Per l'elenco dei farmaci che necessitano di essere autorizzati attraverso la procedura centralizzata si rimanda all'Allegato I del regolamento.

<sup>54</sup> La direttiva 2001/83/CE così come nel tempo emendata, viene attuata a livello nazionale dal d.lg. del 24 aprile 2006 n. 219 (e successive modifiche) che all'art. 6 prevede che «nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1394/2007».

<sup>55</sup> Si veda l'art. 14, par. 8, del reg. CE n. 726/2004.

<sup>56</sup> Si veda l'art. 14, par. 7, del reg. CE n. 726/2004.

<sup>57</sup> Si veda l'art. 14, par. 9, del reg. CE n. 726/2004.

non permette di produrre dati completi, o ancora quando i principi di deontologia medica vietano di raccogliere tali informazioni. In questo caso, l'AIC viene rilasciata subordinatamente all'istituzione di meccanismi di controllo e riscontro sulla sicurezza del medicinale ed alla predisposizione di un programma di studi ulteriori (es.: obbligo di condurre PASS) che consenta una successiva rivalutazione del rapporto rischio/beneficio. La conferma dell'AIC è condizionata al riesame annuale di tali condizioni. L'AIC condizionata può invece venire concessa per (i) medicinali orfani<sup>58</sup>, (ii) quelli destinati al trattamento, alla diagnosi e alla cura di malattie potenzialmente invalidanti, (iii) medicinali da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica, riconosciute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (di seguito "OMS") o dall'Unione. L'AIC condizionata è rilasciata prima che tutti i dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale siano disponibili purché: (a) il rapporto rischio/beneficio del medicinale<sup>59</sup> risulti positivo; (b) è probabile che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi; (c) il medicinale risponde ad esigenze mediche insoddisfatte<sup>60</sup>; (d) i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superano il rischio inerente al fatto che occorranza ancora dati supplementari. L'approvazione in questo caso viene subordinata a specifici obblighi, a carico del titolare dell'AIC, che sono relativi allo svolgimento o al completamento di determinati studi volti a confermare che il rapporto rischio/beneficio rimanga positivo e a risolvere qualsiasi dubbio relativo alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del prodotto. Tale autorizzazione ha durata annuale con possibilità di rinnovo (sempre annuale) a fronte di risultati degli studi che confermino che i benefici restano superiori ai rischi ed in generale il rispetto

<sup>58</sup> Ai sensi dell'art. 3 del reg. CE n. 141/2000, un farmaco può essere qualificato come orfano qualora il suo *sponsor* sia in grado di dimostrare: (i) che tale farmaco sia indicato per una patologia che mette in pericolo la vita o che sia debilitante in modo cronico; (ii) che tale patologia sia qualificabile come rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello di Unione Europea; (iii) che non siano disponibili trattamenti validi o, nel caso siano già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco rappresenti un beneficio clinico significativo.

<sup>59</sup> Si veda l'art. 1, par. 28 *bis*, della direttiva 2001/83/CE.

<sup>60</sup> Ai sensi dell'art. 4, par. 2 del reg. CE n. 507/2006 con «esigenze mediche insoddisfatte» si intende «una patologia per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzato nella Comunità o, anche qualora tale metodo esista, in relazione alla quale il medicinale in questione apporterà un sostanziale vantaggio terapeutico a quanti ne sono affetti».

degli obblighi imposti al titolare. Essa non è tuttavia destinata a rimanere condizionata a tempo indeterminato. L'autorizzazione viene infatti rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili, motivo per cui quando essi verranno forniti può essere possibile sostituirla con un'autorizzazione all'immissione in commercio non condizionata ed è proprio su questo aspetto che si differenzia dall'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali descritta sopra<sup>61</sup>.

Ai sensi dell'art. 14, comma 9, per medicinali di elevato interesse per la salute pubblica, in particolare con riferimento all'innovazione terapeutica, l'art. 14, comma 9, consente poi al richiedente di presentare all'EMA un'istanza motivata per ottenere una valutazione accelerata. Ove il CHMP accolga la richiesta, il termine procedurale è ridotto da duecentodieci a centocinquanta giorni. Infine, è opportuno segnalare che nel 2014 l'EMA ha avviato il progetto pilota *adaptive license*<sup>62</sup> – successivamente rinominato *adaptive pathways* – volto a massimizzare l'impatto dei farmaci innovativi sulla salute pubblica, bilanciando l'accesso tempestivo per i pazienti con la necessità di fornire adeguate informazioni sui rischi e i benefici del farmaco in base al suo impiego in *real world setting*. Denominato anche “approvazione sfalsata” o “licenza progressiva”, tale progetto prevedeva l'autorizzazione anticipata di un farmaco e, di conseguenza, un precoce utilizzo dello stesso in una popolazione ristretta di pazienti e proseguiva con una serie di fasi iterative di raccolta di informazioni e adattamento all'autorizzazione all'immissione in commercio per ampliare l'accesso al farmaco a popolazioni più ampie. In altre parole, la procedura di *adaptive licensing* prevedeva che il numero di soggetti in studio si riducesse nella fase pre-marketing a vantaggio di studi osservazionali basati su *real world data*. Il processo di approvazione è quindi prospettico con un aumento progressivo dei pazienti trattati e osservati. L'*adaptive licensing* si basa su processi normativi esistenti di cui intende estendere il perimetro di utilizzo, come l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, utilizzando come elemento di supporto i registri e gli strumenti di farmacovigilanza che consentono la raccolta di RWD, come ad esempio il *Risk management plan* (di seguito, “RMP”).

<sup>61</sup> Come precisato dal *considerando* 6 del reg. CE n. 507/2006, per le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in circostanze eccezionali «non sarà invece mai possibile, in linea di massima, costituire un fascicolo completo per un'autorizzazione».

<sup>62</sup> Si veda EMA, *Pilot project on adaptive licensing*, Londra 2014, reperibile sul sito internet: [www.ema.europa.eu/en/documents/other/pilot-project-adaptive-licensing\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pilot-project-adaptive-licensing_en.pdf).

Conclusosi nel 2016, il progetto ha fornito alcuni importanti spunti di riflessione, in particolare: (i) tale procedura doveva essere utilizzata solo per i farmaci per i quali appare complesso fornire evidenze solide nella fase pre-marketing, come ad esempio vaccini contro le malattie infettive; (ii) tale procedura deve focalizzarsi su farmaci che rispondono a patologie per le quali non esiste una scelta terapeutica. È opportuno, infine, rilevare che nel 2020, al fine di accelerare le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini, indispensabili per dare una risposta appropriata alla minaccia per la salute pubblica rappresentata dalla pandemia di Covid-19, l'EMA si è avvalsa di procedure di esame accelerate (chiamate "revisioni cicliche" o "*rolling review*") che le consentono, in caso di emergenza sanitaria, di iniziare a valutare i dati relativi a medicinali o vaccini promettenti non appena vengano resi disponibili, anziché attendere la fine di tutte le fasi di sperimentazione. Tale procedura ha permesso di ridurre notevolmente i tempi normali di valutazione, continuando a garantire i principi di qualità, sicurezza ed efficacia. Inoltre, la valutazione così svolta dall'EMA è stata prodromica al rilascio da parte della Commissione di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata a cui, come visto, è stato possibile ricorrere data la situazione di emergenza rappresentata dalla pandemia e che ha permesso agli sviluppatori di presentare dati supplementari sul vaccino anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. La combinazione di queste due procedure previste dalla disciplina europea applicabile in situazioni di emergenza, insieme alla riduzione dei termini di iter amministrativi relativi alla consultazione con gli Stati Membri, ha consentito alla Commissione l'immissione in commercio in tempi molto celeri dei vaccini messi a punto da BioNTech e Pfizer (21 dicembre 2020) e per quello di Moderna (6 gennaio 2021)<sup>63</sup>.

<sup>63</sup> Il 22 dicembre del 2020 la Commissione Europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il vaccino "Comirnaty" anti-COVID-19 messo a punto da BioNTech e Pfizer. L'autorizzazione, avallata dagli Stati membri, fa seguito ad una rigorosa valutazione da parte del CHMP dell'EMA che l'ha raccomandata in quanto «sono ora disponibili dati sufficientemente solidi sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia» del vaccino, e ha aggiunto che l'autorizzazione «fornirà un quadro controllato e solido per sostenere le campagne di vaccinazione a livello dell'UE e proteggere i cittadini dell'UE». È opportuno precisare, che già dal 6 ottobre l'EMA ha iniziato a valutare i dati sulla sicurezza, sull'efficacia e sulla qualità del vaccino e i risultati degli studi di laboratorio e delle sperimentazioni cliniche, attraverso un processo di "revisioni cicliche" (in inglese "*rolling review*") dello studio. Questa procedura prevede che i dati vengano forniti all'Agenzia man mano che si rendevano disponibili, e che vengano esaminati mentre gli studi sono ancora in cor-

### 3. Storia dell'evoluzione della disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche e criticità etiche ad essa connesse

Nel 2014 è stato approvato il reg. UE n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano<sup>64</sup> (di seguito “CTR”) che

so. Grazie a tale revisione progressiva e all'esame della domanda di autorizzazione condizionata, l'EMA è riuscita a trarre rapidamente le sue conclusioni sulla sicurezza, sull'efficacia e sulla qualità del vaccino. Perciò, ha raccomandato di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, in quanto il beneficio della disponibilità immediata del vaccino è chiaramente superiore al rischio connesso alla disponibilità ancora parziale di dati. Una volta ricevuta la raccomandazione dell'EMA, la Commissione ha poi proceduto a rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio in tempi molto brevi. In più, le aziende hanno deciso di scommettere e rischiare, producendo i vaccini prima dell'autorizzazione, in modo da renderli da subito disponibili per la popolazione. Poiché si tratta di una AIC condizionata, il titolare di quest'ultima continuerà a fornire i risultati dello studio principale per altri due anni. Studi aggiuntivi sono poi previsti per raccogliere informazioni: sulla durata della protezione del vaccino, sulla capacità di questo di prevenire la forma grave di COVID-19, su quanto realmente il vaccino protegge le persone immunocompromesse, i bambini, le donne in gravidanza, e sulla capacità di prevenire i casi asintomatici. In aggiunta, studi indipendenti sui vaccini COVID-19, coordinati dalle autorità dell'UE, forniranno informazioni aggiuntive sulla sicurezza a lungo termine del vaccino e sui relativi benefici per la popolazione in generale. L'azienda produttrice condurrà inoltre studi per fornire ulteriori garanzie sulla qualità farmaceutica del vaccino, a mano a mano che la produzione continuerà ad aumentare. Infine, saranno applicate misure aggiuntive di sicurezza per “Comirnaty” in conformità al “Piano di monitoraggio della sicurezza dell'UE per i vaccini COVID-19”, per garantire la raccolta e l'analisi tempestive delle nuove segnalazioni. Per un approfondimento si vedano: EMA, *Comirnaty (vaccino a mRNA contro COVID-19 [nucleoside modificato]*, 2020, reperibile sul sito internet: [www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview\\_it.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_it.pdf); EMA, *EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU*, 2020, reperibile sul sito internet: [www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu](http://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu); EMA, *Domande e risposte - Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei vaccini anti COVID-19 nell'UE*, reperibile sul sito internet: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/qanda\\_20\\_2390](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/qanda_20_2390).

<sup>64</sup> Reg. UE n. 536/2014 del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, in GUUE n. L 158 del 27 maggio 2014, p. 1 ss. Per un'analisi approfondita della disciplina relativa alle sperimentazioni cliniche prevista dal “nuovo” regolamento, si veda M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei paesi dell'UE, in Responsabilità civile e previdenza*, 2016, II, p. 702 e ss; A. CARMÌ, A. ANZANI, C. BUCCELLI e C. DONISI, *Sperimentazione clinica di medicinali, comitati etici e regolamento UE n. 536/2014*, in *Rivista italiana di medicina legale e del diritto in campo sanitario*, 2017, II, p. 921 e ss. E. POLUZZI e C. IACONO, *Il ruolo dei Comitati Etici in Italia: ambiti di competenza e impatto del Regolamento Europeo 536/14*, in *Rivista di BioDiritto*, 2022, IV, pp. 243-245.



abroga e sostituisce la direttiva 2001/20/CE<sup>65</sup>. Come si evince dal *considerando* 1 del regolamento in analisi, il suo scopo è quello di stabilire regole di buona pratica in grado di «tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti» ma, allo stesso tempo, garantire che con questi studi vengano prodotti dati affidabili e robusti. Benché il CTR sia entrato in vigore il 16 aprile 2014, ha trovato piena applicazione solo il 31 gennaio 2022, data in cui si sono verificate le condizioni previste dall'art. 99, comma 2: lo scadere dei sei mesi dalla pubblicazione da parte della Commissione dell'avviso di piena funzionalità del *Clinical Trial Information System* (di seguito "CTIS"), il portale UE in cui confluiranno i dati relativi alle sperimentazioni svolte nell'Unione europea. Era questo un passo necessario del legislatore comunitario, non solo per garantire una disciplina uniforme delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione, ma, soprattutto, per risolvere le criticità inerenti alla disciplina attuale, nonché per andare incontro alle richieste da parte degli *stakeholder* dell'industria del farmaco, interessati alla riduzione delle tempistiche e a snellire le procedure per la revisione delle domande di autorizzazione per la sperimentazione.

Prima di procedere con la disamina dettagliata delle principali novità introdotte dal CTR, è importante analizzare come, nel corso della storia si è cercato di bilanciare l'esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti in studio, con la necessità di garantire che queste ricerche vengano effettuate per permettere il progresso della scienza medica e un rapido accesso al farmaco. Come anticipato nel paragrafo precedente, per garantire questo bilanciamento, sia a livello internazionale che comunitario, si è ricorso inizialmente all'elaborazione e all'adozione di *soft law*. Benché prive di efficacia giuridica vincolante, queste forme di "diritto soffice" sono utili a regolamentare fenomeni ancora privi di riferimenti normativi. Tali strumenti giuridici di natura autoritativa mirano a definire principi generali o *standard* etici e tecnici di riferimento che – specie se raggiungono un alto livello di riconoscimento da parte della comunità scientifica – potranno essere poi recepiti nell'ordinamento in modo vincolante, attraverso l'emanazione di norme primarie che ne sanciscono l'obbligatorietà<sup>66</sup>. Relativamente, invece, al contenuto

<sup>65</sup> Direttiva n. 2001/20/Ce del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, in G.U. n. L 121 del 1° maggio 2001, p. 34 ss.

<sup>66</sup> H.L.A. HART, *The concept of law*, Oxford 1994, p. 51.



di tale disciplina, essa ha riguardato in un primo momento aspetti relativi all'etica della ricerca<sup>67</sup>, in particolare la protezione del soggetto partecipante allo studio. L'intento è stato innanzitutto quello di definire le condizioni in base alle quali un'attività scientifica che potrebbe comportare seri rischi e pesanti oneri per il soggetto di studio possa considerarsi lecita/giustificabile. L'esigenza di stabilire tali condizioni divenne evidente a livello internazionale al Processo di Norimberga (1945-47) in cui un gruppo di medici ricercatori nazisti furono imputati di crimini efferati compiuti durante lo svolgimento di esperimenti medico-scientifici sui prigionieri dei campi di concentramento (ma anche sui malati psichiatrici e soggetti affetti da disabilità intellettiva). I giudici del Tribunale Militare Internazionale di Norimberga, spinti a impedire che non si ripetessero le atrocità che vennero chiamati a giudicare, specie dopo aver ascoltato un argomento della difesa riguardante la mancanza di regole universali atte a stabilire il discrimine tra sperimentazione lecita e illecita, elencarono, nella loro sentenza, dieci principi sul «giusto» esperimento, presto qualificati e denominati con il termine «Codice di Norimberga»<sup>68</sup>. Questo può essere considerato il primo codice deontologico della storia che: (i) stabilì gli *standard* etici minimi applicabili alla ricerca sperimentale che coinvolgesse soggetti umani, (ii) tracciò una precisa linea di distinzione tra sperimentazione lecita e tortura, (iii) pose le basi per il riconoscimento di uno *standard* universale di responsabilità medica e (iv) introdusse alcuni pilastri dell'etica della ricerca, primo fra tutti il «consenso informato», su cui si tornerà in seguito.

Benché il contenuto del Codice fosse fortemente innovativo, il documento era però implicitamente limitato alla protezione di soggetti sani, adulti e nella piena capacità d'intendere e di volere. Situazione non sempre compatibile con gli scenari tipici della ricerca clinica, che si svolge, in genere, su soggetti malati e a volte incapaci di esprimere un consenso informato. Solo diversi anni dopo, con la Dichiarazione di Helsinki redatta dall'Associazione medica mondiale (di seguito «AMM»), in occasione della sua XVIII assemblea tenutasi nel 1964<sup>69</sup>,

<sup>67</sup> L'etica della ricerca è una disciplina eterogenea che si avvale dell'apporto di scienza, filosofia e diritto. Si veda G. DELVECCHIO, *Comitati, etica e medicina*, in *Tendenze nuove*, 2012, III, pp. 311-22.

<sup>68</sup> Il «Codice di Norimberga» venne pubblicato in *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law*, Washington, D.C. 1949, pp. 181-182.

<sup>69</sup> AMM, *Dichiarazione di Helsinki. Principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani*, adottata dalla XVIII Assemblea generale dell'Associazione Medica Mondiale, Helsinki 1964, come emendata nel 1975, 1983, 1989, 1996,

venne attenuato il principio di volontarietà personale nella partecipazione alla ricerca, stabilendo che nel caso di minori e adulti fisicamente incapaci, il consenso potesse venire rilasciato dal rappresentante legale, in accordo naturalmente alla legislazione nazionale specifica. Nata in ambito medico come mera lista di raccomandazioni, la Dichiarazione di Helsinki è stata periodicamente rivista e aggiornata grazie a consultazioni interne estese alla comunità scientifica internazionale, medica e no. Si può quindi definire una dichiarazione di principi etici *in progress* che mirano a orientare la ricerca medica che coinvolge soggetti umani. Tale Dichiarazione, sebbene priva di valore vincolante, è oggi riconosciuta a livello internazionale come base etica di riferimento per la ricerca clinica, tanto da assumere il rango di norma consuetudinaria nei casi giudiziari<sup>70</sup>.

Già le prime versioni della Dichiarazione di Helsinki pongono in rilievo l'esistenza di un possibile conflitto fra gli obiettivi della ricerca e i rischi per chi vi si sottopone, regolando la fattispecie (nell'ultima versione del 2013) secondo il principio per cui la ricerca medica che coinvolga soggetti umani può essere condotta solo se la «rilevanza dell'obiettivo è maggiore dei rischi e degli oneri per i soggetti coinvolti nella ricerca»<sup>71</sup>. La Dichiarazione parla genericamente di «obiettivi», ma è necessario fare una distinzione nel caso in cui essi si concretizzino in un beneficio personale per il soggetto di studio, oppure rappresentino un avanzamento delle conoscenze a vantaggio della società in generale. Nel primo caso i rischi che il soggetto corre per ottenere determinati benefici non devono essere superiore a tali benefici. Nel secondo caso, invece, vale il principio per cui l'interesse di qualsiasi soggetto di ricerca deve avere la precedenza sui possibili benefici per la scienza e la società<sup>72</sup>. Viene poi stabilito il principio

2000, 2002 (aggiunta nota esplicativa), 2004 (aggiunta nota esplicativa), 2008 e 2013. Reperibile in inglese sul sito internet: [www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/](http://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/).

<sup>70</sup> Si veda *Abdullahi v. Pfizer*, US Court of Appeals 2d Cir. 2009 US App., 30 gennaio 2009 (*Lexis Nexis*).

<sup>71</sup> Punto 16 della Dichiarazione di Helsinki [versione del 2013].

<sup>72</sup> Fino al 2000 la Dichiarazione di Helsinki prevedeva anche una distinzione tra ricerca terapeutica e non terapeutica su soggetti sani. *Standard* etici più permissivi erano previsti per la ricerca terapeutica, in quanto i rischi per il soggetto malato vengono in essa bilanciati da un possibile miglioramento della sua salute, a differenza di quanto avvenga nella ricerca non terapeutica, dove i benefici vanno alla collettività sotto forma di nuove conoscenze, ed è quindi più difficile giustificare la partecipazione allo studio del soggetto di ricerca. Tale distinzione non ha retto per molto. Questo perché, da una parte, escludeva gli studi di patogenesi o patofisiologia, dove soggetti malati sono sottoposti a ricerche non terapeutiche. Dall'altra, tale

per cui il disegno e l'esecuzione di ogni procedura sperimentale che coinvolga soggetti umani debbano essere chiaramente descritti in un protocollo di sperimentazione da sottoporre, prima della sua messa in opera, al vaglio di un comitato indipendente appositamente istituito per la valutazione dei rischi prevedibili e dei benefici attesi. Viene quindi, per la prima volta, introdotto il concetto di «protocollo» e quello di «comitato etico indipendente», come da allora in poi verrà denominato.

Infine, la Dichiarazione, già dalle prime versioni, riconosceva l'esistenza di soggetti vulnerabili a cui spetta una speciale protezione. Veniva quindi raccomandato di non includere i soggetti incapaci e vulnerabili in una ricerca, a meno dell'ottenimento di un consenso di un rappresentante autorizzato, e sempre che esista un'alta probabilità di beneficio diretto per il soggetto in questione.

Dopo la Dichiarazione di Helsinki, altri documenti autoritativi si sono occupati di raccomandare principi di riferimento e *best practice* per la ricerca biomedica, spesso a causa dell'emergere di episodi di ricerche condotte in modo "selvaggio" o per lo meno discutibili sul piano etico. Queste esperienze hanno portato l'aggiornamento degli strumenti di tutela della sicurezza, dei diritti e del benessere dei soggetti di studio. Per fare qualche esempio di studi altamente lesivi della dignità e dei diritti dei suoi partecipanti, non si può non nominare lo studio (osservazionale) di *Tuskegee* (Alabama, USA) sulla sifilide – che nel 1972 venne interrotto, visto che sui giornali americani venne riportato che per trent'anni, centinaia di afroamericani affetti da quella patologia e ad esso partecipanti, non furono curati (benché gli venisse fatto credere il contrario) così da poter studiare il decorso naturale della malattia<sup>73</sup>. Per via dello scandalo, il Congresso

distinzione poneva problemi di classificazione, interni alla ricerca terapeutica, per i gruppi trattati con il placebo. Cfr. R.J. LEVINE, *The need to revise the declaration of Helsinki*, in *N Engl J Med*, 1999, CCCXMI, pp. 531-34; F. ROSMINI, *Punti di vista a confronto per la V revisione della Dichiarazione di Helsinki*, in *Ann Ist Super Sanità*, 2012, XXXVIII, pp. 169-174.

<sup>73</sup> Cfr. V. GAMBLE, *Under the shadow of Tuskegee: African Americans and health care*, in *Am J Public Health*, 1997, LXXXVII, p. 1773. Per un approfondimento sull'impatto che il caso *Tuskegee* ha avuto sulla fiducia degli afroamericani nei confronti del sistema sanitario degli Stati Uniti, ma anche del processo di coinvolgimento sociale e di sensibilizzazione condotto da medici e ricercatori che a tale caso fece seguito, al fine di ridurre la discriminazione nell'accesso alle cure e alle sperimentazioni, si veda D.T. BRANDON, L.A. ISAAC e T.A. LAVEIST, *The legacy of Tuskegee and trust in medical care: is Tuskegee responsible for race differences in mistrust of medical care?*, in *J Natl Med Assoc*, 2005, XCVII, pp. 951-956.

degli Stati Uniti, a seguito e come risultato del *National Research Act* del 1974, istituì la *National commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research* con l'obiettivo di stabilire le basi per la protezione dei partecipanti alla ricerca biomedica e comportamentale. Occorreranno cinque anni per arrivare al documento finale intitolato *The ethical principles and guidelines for the protections of human subjects of research* e presto ribattezzato *Belmont report*. In primo luogo, nel *Belmont report* vengono delineati i confini tra «pratica clinica» (attività volta ad aumentare il benessere di una persona) e «ricerca» (attività volta a saggiare ipotesi). Inoltre, nel documento vengono stabiliti i quattro principi etici che dovrebbero guidare la ricerca sui soggetti umani: (i) il rispetto della persona (da intendersi come riconoscimento della dignità personale e autonomia degli individui e speciale protezione delle persone con diminuita autonomia); (ii) la beneficenza (intesa non economicamente, ma come «beneficenza», cioè l'obbligo di proteggere la persona da danni fisici o morali, massimizzando i benefici e riducendo i possibili rischi); (iii) non maleficenza (intesa come l'importanza di non causare danno al paziente) e (iv) la giustizia (cioè imparzialità nella distribuzione dei benefici della ricerca e degli oneri<sup>74</sup>).

Il 1982 è poi l'anno della prima versione delle *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*, redatte dal *Council for international organizations of medical sciences* (di seguito "CIOMS") e dall'Organizzazione mondiale della sanità (di seguito "OMS") e più volte modificate<sup>75</sup>. Frutto di un lavoro iniziato nel 1976, tali linee guida si ispirano sia alla Dichiarazione di Helsinki, che al *Belmont report*, e stabiliscono gli *standard* etici a cui si dovrebbe conformare la ricerca sugli esseri umani, in particolar modo quella multicentrica o transazionale. Nello specifico, in esse viene riconosciuta l'inscindibilità della revisione scientifica ed etica

<sup>74</sup> Come evidenziato dal gruppo di esperti di alto livello coinvolti nell'iniziativa *AI4people* – promossa da *Atomium European Institute for Science, Media and Democracy* e volta a identificare le opportunità e i possibili usi impropri e illeciti dell'IA, così come i principi etici che dovrebbero sostenerne lo sviluppo, questi quattro pilastri della bioetica (beneficenza, non maleficenza, autonomia e giustizia) si adattano molto bene per affrontare le sfide etico-giuridiche poste dall'intelligenza artificiale. A tali principi va però aggiunto quello della "spiegabilità". L. FLORIDI *et al.*, *AI4People - An ethical framework for a good AI society: opportunities, risks, principles, and recommendations*, in *Minds and Machines*, 2018, XXVIII, pp. 689-707.

<sup>75</sup> CIOMS-OMS, *International ethical Guidelines for biomedical research involving human subjects*, Geneva 2002, *Guideline 4*, p. 32. Reperibile sul sito internet: [www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf).

della ricerca. Viene infatti sottolineato come una ricerca scientificamente infondata che coinvolga esseri umani sia *ipso facto* immorale: la ricerca non può esporre gli individui a rischio inconvenienti senza scopo alcuno. Anche nel caso in cui non ci siano rischi di lesioni, si tratterebbe di uno spreco di tempo per pazienti e ricercatori. Di conseguenza, per la valutazione etica di un protocollo di ricerca, il competente Comitato etico dovrà vagliare anche gli aspetti scientifici dei problemi sotto esame, in particolare l'idoneità del protocollo a fornire risposte al quesito di studio. Inoltre, è necessario sottolineare che l'epidemia di AIDS iniziata a partire dalla seconda metà degli anni '80 sollevò nuove problematiche di matrice etica che resero necessaria la revisione di tali linee guida. Queste ultime, nella versione del 1993 e del 2002, si occupano specificamente della protezione delle popolazioni più vulnerabili da sperimentazione ingiustamente subite e della responsabilità dei medici ricercatori in merito alle sperimentazioni condotte nei paesi in via di sviluppo. Al tempo furono, infatti, numerose le sperimentazioni – controllate con *placebo* e volte a valutare l'efficacia di nuovi farmaci relativi alla riduzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV – che vennero condotte in paesi sottosviluppati o in via di sviluppo, in cui gli *standard* etici di riferimento erano meno rigorosi rispetto a quelli dei paesi che sponsorizzano la ricerca.

Negli anni '90, l'espansione del ruolo dell'industria farmaceutica privata, favorita anche da politiche neoliberiste, porterà alla pubblicazione delle Linee guida internazionali di *Good Clinical Practice* (di seguito "GCP"), che hanno riguardato in un primo momento esclusivamente la sperimentazione clinica dei farmaci. Le GCP vennero redatte nel 1995 a cura dell'*International Conference on Harmonization* (di seguito "ICH")<sup>76</sup> – un ente di cooperazione tra le autorità regolatorie dell'Unione Europea, del Giappone e degli Stati Uniti ed i rappresentanti dell'industria farmaceutica – con lo scopo di armonizzare le procedure di sperimentazione e facilitare la mutua accettazione dei risultati di studi farmacologici da parte delle autorità regolatorie dei principali paesi produttori di farmaci (e ovviare alle complicazioni che nascono dall'applicazione di procedure diverse, incluse quelle di tutela etica). Definitivamente approvate nel 1996, le GCP, prendendo spunto alla Dichiarazione di Helsinki, stabiliscono standard internazionali di etica e qualità scientifica di riferimento per

<sup>76</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, *Guideline for Good Clinical Practice*, IV versione, giugno 1996.

le aziende di settore per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. Il rispetto di tali standard è una condizione essenziale per garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti/pazienti in studio, e al contempo, assicurare l'attendibilità dei dati in esso prodotti.

Parallelamente alla formulazione delle Linee guida internazionali di GCP, il Consiglio d'Europa ha provveduto a fornire il suo contributo per la tutela dei diritti dell'uomo nella ricerca biomedica, con la Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e la Biomedicina. Approvata dal Consiglio d'Europa nel novembre 1996, la Convenzione è stata firmata da tutti gli Stati membri ad Oviedo il 4 aprile 1997. Alla Convenzione di Oviedo sono stati aggiunti nel tempo quattro protocolli. Il primo, adottato a Parigi nel 1998, vieta la clonazione umana. Il secondo, adottato a Strasburgo nel 2001, ha per oggetto l'adozione di regole per il trapianto di organi e tessuti umani. Il terzo, adottato sempre a Strasburgo nel 2005, riguarda la ricerca biomedica. Infine, il quarto protocollo, adottato ancora una volta a Strasburgo nel 2008, è dedicato ai test genetici a fini sanitari.

Le Linee guida internazionali di GCP hanno assunto forza cogente – grazie al loro recepimento in specifiche norme primarie – in Giappone, Stati Uniti, Australia e Canada, e vengono riconosciute dall'OMS. A livello comunitario sono state adottate, inizialmente, da parte dall'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (al tempo "EMEA") nella seduta plenaria del Comitato permanente per i medicinali per uso umano (di seguito "CPMP") del 17 luglio 1996. Le GCP pubblicate dall'EMEA vennero recepite in Italia con d.m. del 15 luglio 1997. Oltre a prevedere norme tecnico-procedurali di riferimento per la conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, il d.m. definiva i ruoli e le responsabilità dei vari soggetti coinvolti nella sperimentazione (es.: *sponsor*, sperimentatore e ispettore), stabiliva i requisiti del consenso informato, formalizzava l'istituzione dei Comitati etici di riferimento, definendone anche le attività e i requisiti minimi di composizione e, infine, contenevano un esauriente glossario della terminologia tecnica in uso tra i ricercatori, indispensabile per una uniformità lessicale e per garantire la certezza del diritto.

Nel 2000 è stato necessario porre di nuovo mano alla Dichiarazione di Helsinki. Il progresso scientifico e l'esperienza di sperimentazioni discutibili dal punto di vista etico portarono esperti di etica della ricerca e scienziati a riprendere, approfondire e chiarire alcuni punti irrinunciabili. La discussione sugli emendamenti da apportare alla Dichiarazione è durata tre anni e ha comportato un confronto



acceso, ma anche proficuo, all'interno dell'MMA tra chi sostenne che i principi etici devono essere seguiti sempre, anche a costo di ostacolare il progresso scientifico, e chi, al contrario, pensava fosse necessario un bilanciamento caso per caso tra interessi contrastanti. In particolare, venne sollevato il problema della protezione dei paesi in via di sviluppo dall'essere i fori privilegiati dai paesi più ricchi per condurre sperimentazioni cliniche, insieme al dibattito legato al «giusto confronto», definito dagli eticisti "*clinical equipoise*". Quest'ultima «condizione» si ottiene, nello specifico contesto della valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci sperimentali, quando il trattamento in studio è confrontato con il miglior trattamento esistente e per il quale vi sono delle evidenze che lo fanno ritenere di efficacia almeno equivalente. L'assenza di *clinical equipoise* comporterebbe una disparità di rischi e benefici tra i gruppi a confronto, che è da considerarsi eticamente riprovevole.

Partendo da un esempio, si consideri lo specifico caso dell'uso del *placebo* al posto della terapia *standard* nelle sperimentazioni di trattamenti antiretrovirali, semplificati e condotti in paesi poveri, gravati dal più alto carico di casi annui di trasmissione di HIV da madre a figlio. Vi era, all'interno dell'AMM, chi difendeva lo *status quo* e chi chiedeva venissero garantite eccezioni e, conseguentemente, l'ampliamento della possibilità di ricorso al *placebo* come medicinale di controllo a determinate condizioni. Vinse la coalizione più intransigente. Nella V revisione della Dichiarazione di Helsinki venne, da una parte, affermato il principio per cui «*La ricerca medica è giustificata solamente se c'è la ragionevole probabilità che le popolazioni in cui la ricerca è svolta si trovano nella posizione di poter trarre beneficio dai risultati della ricerca*» (punto § 19). D'altra parte, venne poi ribadita la necessità di garantire il confronto tra gruppi per valutare l'efficacia del trattamento sperimentale. Il punto § 29 prevedeva che «*[i]benefici, i rischi, il carico di inconvenienti e l'efficacia pratica di un nuovo metodo devono essere verificati rispetto ai migliori metodi profilattici, diagnostici o terapeutici*». Ciò, ovviamente, non esclude l'impiego di *placebo*, o l'assenza di trattamento, negli studi dove non esistono metodi comprovati di prevenzione, diagnosi o terapia. Inoltre, a seguito della V Revisione della Dichiarazione di Helsinki si è giunti al superamento della distinzione tra ricerca terapeutica e non terapeutica, ritenuta dall'autorevole dottrina<sup>77</sup> fonte di ambiguità, e

<sup>77</sup> R.J. LEVINE, *The need to revise the Declaration of Helsinki*, in *The New England Journal of Medicine*, 1999, CCCXMI, pp. 531-534.

all'allargamento dell'applicazione dei principi etici in essa elencati anche a studi basati solo su dati personali e su materiale umano identificabile. Tale ampliamento della sfera di applicazione dei principi etici, contenuti nella Dichiarazione, ha suscitato perplessità relativamente alla fattibilità delle ricerche, tenuto conto dell'imposizione di procedure complicate e non economicamente sostenibili. Infine, la Dichiarazione evidenzia ancora una volta l'indispensabile ruolo di garanzia svolto dal Comitato etico, basato sul presupposto della sua indipendenza e competenza. In particolare, l'oggetto dell'indagine valutativa del Comitato non riguarda soltanto l'esistenza di rischi e oneri sproporzionati per il soggetto di ricerca, oppure la valutazione della validità scientifica dello studio, ossia la capacità di provare l'ipotesi in studio con rigore e precisione, oltre al rispetto delle normative degli Stati in cui la ricerca verrà svolta. In realtà, il Comitato etico dovrà fare attenzione al fatto che alcune scelte metodologiche (es.: il tipo di popolazione indagata, la terapia destinata al gruppo di controllo, la scelta di *end-point* surrogati) – sebbene scientificamente valide – non comportino scelte morali dubbie. In aggiunta, il Comitato è anche tenuto a controllare che i cittadini-pazienti siano inclusi in ricerche che mirano a produrre risposte innovative per bisogni inevasi, e non a promuovere gli interessi delle aziende produttrici dei farmaci.

La revisione della Dichiarazione di Helsinki del 2008 contiene ulteriori emendamenti in merito: al consenso informato e alla trasparenza relativa alla registrazione delle sperimentazioni, (punto § 19), alla diffusione dei risultati (punto § 30), ai conflitti di interessi (punti § 14, 24, 30) e al concetto di vulnerabilità (punti § 5, 9, 17). Viene ribadito, in particolar modo, che vulnerabile non è solo chi non può dare o rifiutare il consenso, ma anche chiunque possa subire una qualche forma di pressione; dunque, anche una popolazione o una comunità (punti § 9 e 17). In questi casi la ricerca è giustificata solo se risponde ai bisogni di salute e alle priorità della popolazione/comunità coinvolta e se è verosimile che questa benefici dei risultati della ricerca (punto § 17). Inoltre, al punto § 5 è stabilito che alle popolazioni sottorappresentate nella ricerca medica (es.: bambini, anziani e donne in gravidanza) «dovrebbe essere assicurata un'adeguata opportunità di partecipare alla ricerca»

La conferma delle restrizioni sull'uso del *placebo* nella revisione della Dichiarazione del 2008 ha portato la *Federal Drug Administration* (di seguito "FDA") a dichiarare che per gli studi eseguiti fuori dagli USA avrebbe sostituito la Dichiarazione di Helsinki con le GCP. Queste ultime sono "linee guida consolidate" che, come detto



in precedenza, erano principalmente rivolte ad armonizzare le procedure amministrative di registrazione e a garantire la mutua accettazione dei risultati da parte dei principali paesi produttori di farmaci, più che a difendere e promuovere il diritto dei cittadini-pazienti ad essere inclusi in ricerche etiche e volte a produrre risposte innovative per bisogni inevasi. Una riconciliazione tra FDA e Dichiarazione si è raggiunta solo a seguito della sua ultima revisione (nel 2013), per cui il ricorso a un qualsiasi trattamento che non sia il migliore provato o l'impiego di *placebo* per determinare l'efficacia o la sicurezza del farmaco in sperimentazione sono giustificati solamente quando non esista nessun trattamento provato alternativo, oppure risulti necessario in base a ragioni metodologiche convincenti e scientificamente fondate. Sempre però a condizione che i pazienti non siano assoggettati ad ulteriori rischi di danni gravi o irreversibili conseguenti alla mancata cura con la migliore terapia.

Infine, non si può non menzionare che a partire dagli anni '2000 il legislatore europeo ha sancito l'obbligatorietà delle GCP con la direttiva 2001/20/CE, che rappresenta un primo tentativo di armonizzazione delle procedure regolatorie delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'UE. Purtroppo, l'eccessiva burocratizzazione e la persistente frammentazione normativa hanno portato, nel tempo, a una serie di risvolti negativi, tra cui l'aumento vertiginoso dei costi e dei tempi necessari ad avviare uno studio. Tutto ciò si è tradotto in una drastica diminuzione delle richieste di autorizzazione delle sperimentazioni all'interno dell'Unione. Da qui la necessità di introdurre un regolamento che preveda norme mirate ad alleggerire ed ottimizzare l'iter regolatorio di approvazione delle sperimentazioni.

#### 4. *La normativa comunitaria sulle sperimentazioni cliniche: il reg. UE n. 536/2014*

Tornando ora al contenuto del CTR, la prima criticità di cui si occupa il legislatore europeo è quella nominale, e già al *considerando* 3 riconosce che sia necessario chiarire la definizione di sperimentazione clinica presente nella direttiva 2001/20/CE<sup>78</sup>. In particolare, per

<sup>78</sup> L'art. 2, par. 1, lett. *a* della direttiva in oggetto definisce la sperimentazione clinica come «qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a stu-

definire in maniera più precisa il concetto di sperimentazione clinica il regolamento in oggetto introduce quello più ampio di «studio clinico», di cui gli studi sperimentali rappresentano una sottocategoria, che va definita sulla base di criteri specifici<sup>79</sup>. Il CTR procede poi con una classificazione delle sperimentazioni cliniche in base al tipo di intervento sanitario in studio, e, in particolare, introduce il concetto di «sperimentazione clinica a basso livello di intervento», in cui il medicinale oggetto di sperimentazione è riconosciuto dalle autorità responsabili, e può essere usato secondo i termini dell'AIC o sulla base di evidenze scientifiche pubblicate/documentate<sup>80</sup>, in accordo a procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive che mirano a minimizzare i rischi per il paziente rispetto alla normale pratica clinica. L'obiettivo del legislatore è probabilmente quello di far rientrare nell'ambito di applicazione del regolamento le sperimentazioni *off-label*<sup>81</sup> o gli studi comparativi tra farmaci già autorizzati, ma che prevedono procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive, privi fino ad oggi di un chiaro inquadramento normativo.

In secondo luogo, la scelta dello strumento giuridico del regolamento è finalizzata a ridurre al minimo gli ambiti di autonomia normativa che la vecchia direttiva garantiva agli Stati membri, che ostacolano la conduzione delle sperimentazioni cliniche multicentriche (cioè condotte in più Stati), sempre più spesso utilizzate per la sperimentazione dei farmaci di nuova generazione<sup>82</sup>. Al fine di favorire la cooperazione transfrontaliera indispensabile per la realiz-

diarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia».

<sup>79</sup> Si veda il *considerando* n. 3 del CTR.

<sup>80</sup> Si veda l'art. 2, par. 2, comma 3 del CTR.

<sup>81</sup> Per un approfondimento sugli studi *off-label* e su come la decretazione d'urgenza nazionale su questo tipo di sperimentazioni durante la pandemia di COVID-19 abbia impattato sull'architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti protagonisti nello svolgimento delle sperimentazioni cliniche, si veda E. BELLOMO, *Analisi dell'architettura giuridica delle responsabilità in materia di sperimentazione di farmaci. La decretazione d'urgenza punta sui modelli off-label in tempo di emergenza sanitaria Covid-19*, in *Diritto dell'economia*, 2021, I, p. 291 ss.

<sup>82</sup> Come si vedrà più approfonditamente nel cap. II della presente monografia, la caratterizzazione dei processi biologici correlati a fenotipi di malattie complesse ha portato la segmentazione delle stesse in numerosi sottotipi, in cui rientrano sottogruppi di pazienti poco numerosi, identificati mediante specifiche informazioni genetiche. Come evidenziato nello stesso CTR al *considerando* 4, le sperimentazioni si orientano, quindi, sempre di più verso popolazioni di pazienti più specifiche. Di conseguenza, «per coinvolgere un numero sufficiente di pazienti [...] può risultare necessaria la partecipazione di molti o di tutti gli Stati membri».

zazione di studi internazionali, il CTR introduce la sottomissione elettronica della sperimentazione clinica su portale unico europeo (il succitato “CTIS”) – grazie al quale il promotore presenta il fascicolo di domanda per l’autorizzazione a tutti gli Stati membri coinvolti – e una procedura unica e centralizzata di autorizzazione e gestione amministrativa per gli studi clinici multicentrici. Secondo la nuova procedura, la valutazione dello studio sarà poi coordinata da una singola autorità competente nazionale che farà da referente («stato membro relatore»<sup>83</sup>) – designata dal promotore oppure da parte degli Stati membri interessati sulla base di un previo accordo – e che sarà responsabile di redigere una prima relazione di valutazione incentrata sul rapporto rischio/beneficio sulla base della quale le autorità competenti degli altri Stati membri forniranno i propri commenti (si parla di valutazione congiunta). Parallelamente è prevista una valutazione degli aspetti intrinsecamente nazionali ed etici del protocollo, che ogni Stato membro interessato svolge singolarmente, dopodiché ciascuno di essi notificherà al promotore tramite il CTIS se la sperimentazione è autorizzata, anche in modo condizionato, o rigettata<sup>84</sup>.

In terzo luogo, in aggiunta a queste misure che possono essere definite di semplificazione, il CTR si propone di incrementare la trasparenza sullo svolgimento degli studi, dalla procedura di autorizzazione fino alla pubblicazione dei risultati. Tale obiettivo viene raggiunto tramite la centralizzazione della procedura di autorizzazione alla sperimentazione clinica – di cui si è appena parlato – e tramite l’istituzione della Banca dati europea, contenente tutte le informazioni pertinenti relative alle sperimentazioni cliniche presentate attraverso il CTIS. Sarà, poi, obbligatorio per il promotore trasmettere, entro un anno dalla conclusione della sperimentazione, una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica alla Banca dati europea, che sarà consultabile da parte di tutti gli enti di ricerca interessati, pubblici e privati.

Per ultimo, ma non da ultimo, questo regolamento vuole andare incontro alle richieste dei diversi *stakeholder* del farmaco su due

<sup>83</sup> Si veda l’art. 5, par. 1 del CTR.

<sup>84</sup> Per le sperimentazioni «a basso livello di intervento», il promotore individua come «Stato membro relatore», uno degli Stati membri in cui si sono state prodotte le evidenze di impiego del medicinale in fase sperimentale e la procedura di valutazione è più rapida. In caso di sperimentazione clinica condotta in un solo Stato membro, il ruolo di relatore è ovviamente ricoperto da questo stesso Stato, mentre la valutazione della domanda viene condotta da organismi interni secondo modalità e tempi previsti dal CTR.

principali necessità: quella di snellire le procedure di valutazione sull'attivazione delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione per ridurre i costi e quella di assicurare l'efficienza, la misurabilità e la prevedibilità dei tempi di quest'ultime, in modo da attirare gli investimenti delle multinazionali del farmaco a livello planetario. Ciò permetterebbe di rilanciare la competitività dell'industria farmaceutica europea e la sua capacità innovativa, generando così benefici sia per i pazienti, che potrebbero avvalersi di cure sempre più avanzate in tempi rapidi e con costi ridotti, sia per i sistemi sanitari nazionali, in termini di sostenibilità<sup>85</sup>.

Il CTR presenta, tuttavia, limiti relativamente alla regolamentazione delle valutazioni etiche delle sperimentazioni. Infatti, in primo luogo, lascia a ogni Stato membro la facoltà di definire il grado di coinvolgimento dei comitati etici nella valutazione della domanda (oltre alla possibilità di ridefinirne l'assetto e la loro composizione) e sembra, inoltre, puntare alla loro esclusione dalla valutazione degli aspetti "tecnico-scientifici" del progetto di ricerca, che continuano ad essere separati in modo artificioso dagli aspetti propriamente "etici" e di fattibilità locale, in linea con un orientamento internazionale la cui genesi risale agli anni '90 con l'emanazione delle *Linee guida internazionali di GCP*.

Prima di entrare nello specifico delle novità e dei limiti del CTR si segnala che a partire dal 31 gennaio del 2022, data in cui viene applicato, è iniziato, ai sensi dell'art. 98 dello stesso, un periodo di transizione della durata di tre anni, dal 2022 al 2025. In particolare, entro il 31 gennaio 2025, tutte le sperimentazioni in corso, anche quelle approvate secondo la "vecchia" direttiva, dovranno passare alla disciplina del CTR, mediante caricamento della documentazione rilevante sul CTIS.

<sup>85</sup> Ai sensi del CTR, come era per la direttiva, la sperimentazione deve sempre svolgersi conformemente ad un protocollo di ricerca, definito all'art. 2, par. 2, comma 22 come «un documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione» e alla buona pratica clinica, che ai sensi dell'art. 2 par. 2, comma 30 consiste in «una serie di precisi requisiti di qualità in campo etico e scientifico da osservare ai fini del disegno, conduzione, esecuzione, registrazione e analisi della sperimentazione clinica nonché delle comunicazioni in materia, atta a garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti, nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati sulla sperimentazione clinica». Il protocollo è successivamente sottoposto al vaglio del «comitato etico», un organismo indipendente «istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro [...] che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni».

Infine, sempre in questa sede preliminare è opportuno rilevare che in Italia, nel lontano 2018, il Parlamento con la l. n. 3 dell'11 febbraio (meglio conosciuta come “Legge Lorenzin”<sup>86</sup>) ha delegato al Governo l'adozione di uno o più decreti legislativi per la ridefinizione e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica. La Legge succitata prevedeva anche l'istituzione del Centro di Coordinamento dei Comitati Etici territoriali di seguito (“CCN-CE”), con sede presso l'AIFA, con funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione etica delle sperimentazioni (art. 2, comma 1) e il compito di fornire direttive di carattere generale e strumenti comuni per l'uniformità procedurale e l'ottimizzazione dell'attività dei comitati etici (art. 2, comma 3).

Sulla Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 2023 sono stati pubblicati gli ultimi quattro dei decreti attuativi della legge delega succitata, che non solo sono stati emanati con anni di ritardo rispetto alle previsioni iniziali ma, per certi versi, hanno anche di molto deluso le aspettative<sup>87</sup>.

In particolare, l'attesissimo d.m. del 30 novembre 2021, con cui il Ministero della Salute voleva facilitare e sostenere la realizzazione di studi osservazionali e di studi clinici di medicinali senza scopo di lucro, ha, da un lato, lasciato senza una regolamentazione compiuta gli studi osservazionali non farmacologici<sup>88</sup>. Il d.m. si limita ad informare della disponibilità del Registro degli studi osservazionali

<sup>86</sup> L. n. 3 dell'11 gennaio 2018, Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute, in G.U. n. 25 del 31 gennaio 2018.

<sup>87</sup> Per una timeline esaustiva dell'attività normativa di implementazione nell'ordinamento italiano del CTR, oltre che per un'analisi delle critiche mosse dai vari *stakeholder* della ricerca ai decreti attuativi, si veda: E. POLUZZI e C. IACONO, *Il ruolo*, cit., p. 247; AIFA, *Chiarimenti in merito alle modalità applicative del DM (Fase transitoria) e del DM (Individuazione dei 40 Comitati Etici Territoriali)* del 23 febbraio 2023, reperibile sul sito internet: <https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-in-merito-alle-modalita-applicative-del-dm-fase-transitoria-e-del-dm-individuazione-dei-40-comitati-etici-territoriali->.

<sup>88</sup> Relativamente agli studi osservazionali sui farmaci, il d.m. in oggetto, all'art. 6, comma 2, ha chiarito che per l'avvio di uno specifico studio osservazionale multicentrico non sia più necessaria l'approvazione di tutti i Comitati etici dei centri partecipanti, ma solo di quello coordinatore. Questa è una novità rispetto a quanto previsto dal par. § 10 delle *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci* contenute nella determinazione dell'AIFA del 20 marzo 2008, in G.U. n. 76 del 31 marzo 2008. In base a questo paragrafo, il promotore avrebbe dovuto sottoporre la documentazione dello studio a tutti i Comitati etici dei centri partecipanti, che avrebbero così potuto inviare eventuali osservazioni a quello coordinatore.

(in realtà non ancora operativo) e domanda poi all'AIFA l'emanazione di nuove linee guida per la classificazione e conduzione di quelli farmacologici<sup>89</sup>, che sebbene fossero attese nel termine di 30 giorni dall'entrata in vigore del decreto, risultano, ad oggi, ancora non pubblicate. Dall'altro, relativamente agli "studi clinici di medicinali senza scopo di lucro" ha previsto la possibilità di cessione dei dati raccolti in queste ricerche, e dei risultati delle stesse, a fini registrativi, senza occuparsi però di fornire chiarimenti circa gli obblighi in capo a promotore e cessionario derivanti dalla disciplina nazionale sulla protezione dei dati personali<sup>90</sup>.

<sup>89</sup> Questi studi vengono definiti all'art. 1, par. 4, lett. c del d.m. in oggetto riprendendo la definizione "per esclusione" di cui all'art. 2, par. 2, comma 4 del reg. UE n. 536/2014 («uno studio clinico diverso da una sperimentazione clinica») e aggiungendo che il protocollo debba avere ad oggetto lo studio di farmaci nell'ambito della normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate.

<sup>90</sup> Gli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro erano disciplinati dal d.m. del 17 dicembre 2004 che, oltre ad aver creato alcune difficoltà interpretative negli anni, di fatto impediva al promotore (ospedale o ente no *profit*) di cedere l'utilizzo dei dati dello studio ad altri soggetti per scopi registrativi. Il d.m. in analisi prevede, invece, all'art. 2, comma 2, lett. a, che «[è] consentita la cessione dei dati di sperimentazione senza scopo di lucro, nonché dei risultati delle stesse, sia in corso di sperimentazione, sia a sperimentazione conclusa, a fini registrativi». Questa cessione solleva alcune problematiche connesse alla necessità che essa avvenga nel rispetto della normativa sulla protezione dei dati. È infatti indubbio che oggetto di tale cessione saranno anche dei dati personali, comuni e particolari, quali i dati sanitari e genetici, e che la stessa vada ad integrare la fattispecie della comunicazione di dati personali fra due titolari, che deve essere eseguita in conformità con i principi del Regolamento e nel rispetto dei diritti degli interessati. Senza entrare nel merito in questa sede specifica, la conformità di tale trattamento con i principi di liceità e trasparenza, considerando anche che la decisione di cedere i dati a un'azienda terza possa avvenire diverso tempo dopo la raccolta degli stessi, e che queste sperimentazioni coinvolgono un alto numero di partecipanti, che dopo il lasso di tempo richiesto per condurre la ricerca potrebbero risultare non contattabili o non essere più in vita, può rivelarsi molto complicata. È auspicabile sul punto un intervento chiarificatore del legislatore o del Garante circa gli obblighi derivanti dal nuovo d.m. in capo al promotore e al cessionario. Per un approfondimento si veda C. CRISCUOLI, *Cambia la disciplina sulla cessione di dati di sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro* pubblicato il 5 maggio 2022 sulla rivista online *dirittoaldigitale.com*. Reperibile sul sito internet: <https://dirittoaldigitale.com/2022/05/05/sperimentazioni-cliniche-cessione-dati/>. Del resto, in questo campo, come sostenuto in dottrina, la protezione dei dati personali finisce spesso per intrecciarsi con il mondo delle obbligazioni e dell'autonomia negoziale, tanto che la modificazione dei rapporti soggettivi benché valida sul piano privatistico potrebbe risultare incompleta sul fronte della riservatezza. Si veda M. CIANCIMINO, *Circolazione "secondaria" di dati sanitari e biobanche. Nuovi paradigmi contrattuali e istanze personalistiche*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone*, 2022, I, p. 64.

#### 4.1. Reg. UE n. 536/2014: definizione normativa di sperimentazione clinica

A livello comunitario e nazionale, le norme volte a disciplinare la ricerca biomedica hanno classificato gli studi clinici in base alla cornice metodologica a cui si può ricondurre il disegno su cui questi si basano. Sfortunatamente, le definizioni di tali studi formulate dal legislatore europeo e recepite da quello nazionale sono risultate ambigue. Soprattutto per quanto riguarda gli studi osservazionali, la cui definizione operativa, che li qualifica come «studi non interventistici», non corrisponde a quella epidemiologica. Ciò ha sollevato molte criticità, connesse sia alla necessità di circoscrivere l'ambito di applicazione della disciplina a cui esse si riferiscono, sia alla valutazione da parte dei Comitati etici chiamati a vagliare la solidità etica e la validità scientifica di questi studi. Tali ambiguità non hanno risparmiato neanche la definizione di sperimentazione clinica che, come riconosciuto dallo stesso CTR al *considerando* 3 va chiarita, anche introducendo quella più ampia di «studio clinico», di cui la sperimentazione «rappresenta una sottocategoria che va definita sulla base di criteri specifici». La sperimentazione clinica viene quindi definita come uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni: (i) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato; (ii) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento e (iii) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

Il CTR poi introduce il concetto di sperimentazioni a basso livello di intervento, in cui i medicinali oggetto di sperimentazione hanno già ricevuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio, e vengono usati secondo i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (es.: studi comparativi di farmaci autorizzati) o sulla base di evidenze scientifiche pubblicate/documentate (es.: sperimentazioni *off-label*<sup>91</sup>). Il CTR procede a classificare gli studi in base al tipo di intervento sanitario, un approccio che tiene debitamente conto degli orientamenti internazionali, in particolare quello degli Stati Uniti, visto che da anni la disciplina statunitense sulla protezione dei soggetti di studi sperimentali prevede una classificazione di questi in base al livello di rischio. Come precisato dal *considerando* 11 del

<sup>91</sup> Si veda il *considerando* 11 del CTR.



CTR, infatti, la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica dipende principalmente da due fattori: il medicinale sperimentale e l'intervento. Le sperimentazioni a basso livello di intervento si distinguono dalle sperimentazioni cliniche "standard" in quanto prevedono un rischio aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti che vi ci partecipano rispetto alla normale pratica clinica. Tale tipologia di sperimentazioni cliniche dovrebbe essere soggetta a norme meno severe per quanto riguarda il monitoraggio, i requisiti applicabili al contenuto del fascicolo permanente e la tracciabilità dei medicinali sperimentali. Il problema sarà capire quando si è in presenza di *trial* che comportano effettivamente un rischio aggiuntivo minimo per i soggetti in studio. Valutazione che dovrà essere fatta caso per caso dal promotore dello studio, dallo sperimentatore e, anche, dall'organo collegiale competente per la revisione dello studio<sup>92</sup>.

#### 4.2. Reg. UE n. 536/2014: procedura di autorizzazione all'esecuzione di una sperimentazione clinica e ruolo dei Comitati etici

Le sperimentazioni cliniche sui farmaci mirano a valutare l'efficacia e (in misura minore) la sicurezza di un medicinale prima che sia immesso in commercio. Si configurano quindi quali strumenti di tutela del paziente nella successiva prassi clinica ordinaria, in una prospettiva di minimizzazione del rischio<sup>93</sup>. Ovviamente, anche il soggetto che partecipa alla sperimentazione di un farmaco – di cui, si ricorda, ancora non si conosce l'efficacia e l'effetto – è destinatario di una specifica protezione da parte dell'ordinamento. In linea con tale assunto e con quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki, il CTR riconosce, come principio generale, che una sperimentazione clinica possa essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti in studio sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi, e se progettata per generare dati affidabili e robusti. A garanzia di tali principi, una sperimentazione può essere autorizzata (e successivamente intrapresa) solo a seguito di una revisione scientifica ed etica. Tale attività di revisione è svolta dai Comitati etici, organismi indipendenti che in linea con quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki e la Convenzione di Oviedo sono chiamati a tutelare i diritti dei cittadini/pazienti e di una comunità, e a controllare che la ricerca/sperimentazione persegua davvero obiettivi rilevanti di conoscenza e

<sup>92</sup> Sulla valutazione del rischio associato alle sperimentazioni cliniche si veda E. BELLOMO, *o.u.c.*, pp. 293-296.

<sup>93</sup> G.F. FERRARI e F. MASSIMINO, *o.u.c.*, p. 104.



di cura<sup>94</sup> «sulla base di caratteristiche predefinite e a priori, valutate dallo sperimentatore in accordo con il promotore»<sup>95</sup>. I Comitati etici hanno anche il compito «di fornire pubblica garanzia di tale tutela», attraverso, ad esempio, la predisposizione di «pareri sul protocollo di sperimentazione, sull' idoneità della capacità tecnica e dell' esperienza degli sperimentatori, sull' adeguatezza delle strutture, e sui metodi e i documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il consenso informato»<sup>96</sup>.

I Comitati etici non venivano neanche menzionati nella Proposta di regolamento del 17 luglio 2012, e il loro ruolo, una volta inseriti nella versione definitiva del CTR approvata nel 2014, viene comunque ridotto a quello di meri organismi di controllo di requisiti burocratici e procedurali. Ciò lo si evince da due elementi: la separazione artificiosa di aspetti etici e scientifici nel processo di valutazione degli studi e la discrezionalità lasciata ai singoli Stati in materia di valutazione etica, che hanno quindi carta bianca circa il reale grado di coinvolgimento dei Comitati etici nella valutazione degli aspetti meramente scientifici della sperimentazione. Si può pertanto sostenere che esista una discrepanza interna al CTR tra principi e procedure idonee a garantirne l' attuazione.

Come accennato nel par. § 4 *supra*, il CTR prevede una centralizzazione della procedura di autorizzazione alla sperimentazione clinica e della sua gestione amministrativa, attraverso l' istituzione di un portale unico europeo. Il processo di valutazione di una domanda di sperimentazione clinica sul CTIS comprende tre fasi principali: convalida, valutazione e decisione. All' art. 5 del CTR è previsto che la domanda di autorizzazione debba essere fatta dal promotore, e che il fascicolo di domanda viene presentato diviso in due distinte sezioni, parte I e parte II. La prima include: stato delle conoscenze, quesito clinico, ipotesi da testare, rilevanza clinica, obiettivi, *endpoint*, misure di sicurezza e valutazione di rischi e benefici. La seconda comprende: consenso informato, lettera al medico curante, modalità di arruolamento, assicurazione, idoneità dello sperimentatore, del centro di sperimentazione, eventuali rimborsi, oltre a una dichiarazione che i dati saranno trattati conformemente al diritto nazionale in ma-

<sup>94</sup> Nel contesto giuridico italiano, il d.lg. n. 200/2007 va a definire il Comitato etico come un organismo indipendente, composto da personale sanitario e no, che ha il compito di «ritrovare ogni volta le ragioni della scienza da conciliare con il diritto e l'etica».

<sup>95</sup> In E. BELLOMO, *o.u.c.*, p. 296.

<sup>96</sup> *Id.*, *o.l.u.c.*

teria di protezione dei dati e una che i campioni biologici dei partecipanti alla ricerca saranno raccolti, conservati e usati conformità alle norme applicabili. Nel caso di sperimentazioni che coinvolgono più Stati membri, uno di questi sarà designato dal promotore – o dagli altri Stati membri interessati nella sperimentazione sulla base di un previo accordo – come «Stato membro relatore», responsabile di valutare l'ammissibilità del fascicolo di domanda e successivamente di redigere la valutazione relativa alla parte I del fascicolo di domanda, circa gli aspetti scientifici e tecnici della sperimentazione. Entrambe queste operazioni prevedono la preventiva consultazione di tutti gli Stati membri interessati, che tramite il CTIS possono quindi esprimere eventuali osservazioni sulla bozza di valutazione redatta dallo Stato membro relatore, di cui quest'ultimo deve tenere conto nell'esprimere la sua valutazione finale sulla parte I del fascicolo di domanda (che sarà, quindi, unica per tutti gli Stati partecipanti alla sperimentazione). Ciascuno Stato membro interessato, in relazione al proprio territorio, ha il compito di redigere la valutazione relativa alla parte II del fascicolo di domanda in quanto inerente ad «aspetti di carattere intrinsecamente nazionale». In caso di sperimentazione clinica condotta in un solo Stato membro, il ruolo di relatore è ovviamente ricoperto da questo stesso Stato e l'esame viene condotto da organismi interni secondo modalità e tempi previsti dal CTR.

Le valutazioni sulla parte I e II si svolgono in parallelo, perché le rispettive tempistiche sono calcolate a partire dalla convalida del fascicolo di domanda. È prevista, quindi, una «decisione unica amministrativa» che ciascuno Stato notifica al promotore mediante il CTIS. I risultati possibili di questa decisione sono: l'autorizzazione, l'autorizzazione condizionata e il rifiuto. Ogni Stato membro deve prevedere una procedura di ricorso avverso il rifiuto di autorizzazione (art. 8, par. 4 del CTR).

Il CTR, in base al procedimento autorizzativo appena descritto, sembra quindi proporre una netta distinzione tra revisione scientifica e revisione etica di una sperimentazione clinica, a cui si va ad aggiungere quella tra gli elementi della parte I, per i quali è prevista la «valutazione congiunta», e gli elementi della parte II, di stretta competenza nazionale. Queste distinzioni, in concreto però, non si sovrappongono, visto che la valutazione etica, come si evince dall'art. 4, non interessa solo la parte II, ma si potrebbe estendere anche agli aspetti pertinenti della parte I. L'art. 4 lascia quindi alla discrezionalità degli ordinamenti nazionali la possibilità di riservare ai Comitati etici il compito di procedere a una valutazione indipendente, estesa anche ad aspetti scientifici. Siamo però ben distanti dal poter affer-

mare che quanto scritto nell'art. 4 valga come riconoscimento di una inscindibilità (necessaria) tra revisione scientifica ed etica<sup>97</sup>.

Sul punto è da rilevare che la normativa nazionale attuativa del CTR si è orientata verso un approccio ibrido. Sfruttando il margine di discrezionalità offerto dal succitato art. 4 del CTR, il d.m. del 26 gennaio 2023 prevede all'art. 1, comma 2 che il Comitato etico territoriale (di seguito "CET") è sia competente in via esclusiva della valutazione la parte II della domanda di sperimentazione – per la quale deve presentare la relativa conclusione – che congiuntamente con AIFA per la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione, su cui può esprimersi<sup>98</sup>.

Si rileva poi che il CTR non ha nemmeno definito gli aspetti relativi alla composizione e all'organizzazione dei Comitati etici, rimessi anch'essi alla competenza dei singoli Stati, limitandosi a stabilire i requisiti minimi<sup>99</sup>.

Quello che è certo, è che l'organismo o gli organismi prescelti dallo Stato membro per valutare il fascicolo di domanda, avranno il compito di allineare le tempistiche e le procedure nazionali con

<sup>97</sup> L'inscindibilità della valutazione etica e scientifica viene richiamata dalla Dichiarazione di Helsinki (art. 23), dalla Convenzione di Oviedo (art. 16) e, in particolare, dal Protocollo Addizionale alla Convenzione di Oviedo sulla Ricerca Biomedica, che prevede che la valutazione dell'accettabilità etica di una ricerca deve essere condotta attraverso un esame multidisciplinare (art. 9, comma 2).

<sup>98</sup> Con d.m. del primo febbraio 2022 il Ministero della Salute ha individuato i tre Comitati etici a valenza nazionale [per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (entrambi presso l'AIFA), per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale (presso l'ISS)]. Con d.m. del 26 gennaio 2023 individua poi 40 Comitati etici territoriali, così da garantirne la presenza di almeno uno per regione. I CET oltre ad essere competenti per le valutazioni delle sperimentazioni cliniche nelle modalità descritte nel presente paragrafo, lo sono anche in via esclusiva per la valutazione di indagini cliniche sui dispositivi medici e di studi osservazionali farmacologici. I CET hanno, da una parte, la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione, di fornire pubblica garanzia di tale tutela e di rendere pareri, ai fini del CTR, che tengano conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare dei pazienti o delle loro organizzazioni. Dall'altra possono esercitare anche attività concernenti ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche nonché le funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività di ricerca clinica e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona, ove non già attribuite a specifici organismi. Infine, con d.m. del 30 gennaio 2023 sono stati definiti i criteri per la composizione dei CET. È interessante notare che tra le professionalità elencate non vi è un esperto in materia di protezione dei dati o in intelligenza artificiale.

<sup>99</sup> Si veda l'art. 9, i *considerando* 18 e 19 del CTR.

quelle indicate nel CTR. Ciò anche tenendo conto che il promotore di una sperimentazione avrà più interesse ad avviare la richiesta di autorizzazione di una sperimentazione in uno Stato che garantirà il rispetto delle tempistiche previste dal CTR. Sicuramente, l'intenzione del legislatore europeo era quella di creare una concorrenza virtuosa tra gli Stati membri. Purtroppo, il risultato finora è, da un lato, quello di non permettere ai Comitati etici di indagare correttamente il valore sociale della ricerca e il rispetto dei principi universalmente riconosciuti (quesito rilevante, disegno coerente, fattibilità, protezione del paziente e rispetto delle sue aspettative), separando artificiosamente la revisione scientifica da quella etica. Dall'altro, il c.d. *forum shopping* che porta i promotori a preferire Stati membri che prevedono controlli meno stringenti, ad esempio relegando la revisione dei Comitati etici alla sola parte II<sup>100</sup>.

#### 4.3. Reg. UE n. 536/2014: consenso informato

Il «consenso informato» a sottoporsi a una sperimentazione clinica è da considerarsi un principio etico imprescindibile per la salvaguardia dell'autonomia, dell'autodeterminazione, della dignità, del benessere, della sicurezza e dei diritti dei soggetti partecipanti a uno studio clinico, come riconosciuto dalle principali dichiarazioni internazionali in materia di etica della ricerca<sup>101</sup>. Con il tempo, l'obbligo di ottenere il consenso dai soggetti partecipanti ad una ricerca clinica è stato affermato da numerose norme internazionali<sup>102</sup> e nazionali<sup>103</sup> che hanno contribuito in modo sostanziale anche al riconoscimento del suo valore giuridico<sup>104</sup>. Il consenso informato viene definito dal

<sup>100</sup> La problematica è stata rilevata anche da A. MANTELERO, *Beyond Data*, The Hague 2022, pp. 117-119.

<sup>101</sup> In particolare, si vedano le già citate AMM, *Dichiarazione di Helsinki* (1964, fino a tredicesima revisione 2013) e WHO-CIOMS, *Linee guida etiche per le ricerche sull'uomo* (1982, fino a quarta revisione 2016).

<sup>102</sup> Tra le norme internazionali che riconoscono tale principio, con particolare riguardo a quello prestato nel contesto degli studi clinici, si ricorda la citata Convenzione di Oviedo, in cui il principio del consenso informato, libero, riferito a progetti determinati, espresso e revocabile trova la propria formulazione nell'art. 16.

<sup>103</sup> L'importanza del consenso informato è riconosciuta a livello nazionale dalla l. n. 219 del 22 dicembre 2017, Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento, in G.U. n. 12 del 16 gennaio 2018. Per un approfondimento sul consenso di soggetti incapaci si veda I. RAPISARDA, *Consenso informato e autodeterminazione terapeutica*, in *Nuove Leggi Civ. Comm.*, 2019, I, pp. 43-49.

<sup>104</sup> Sul tema si veda S. NEGRI, *Consenso informato, diritti umani e biodiritto internazionale*, in *Biodiritto*, 2012, I, pp. 97-126.

CTR «l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare»<sup>105</sup>.

Sulla scorta di ciò, al fine di evitare equivoci interpretativi, è opportuno distinguere, fin dall'inizio di questa monografia, il «consenso informato» dal «consenso dell'interessato» al trattamento dei dati personali, definito all'art. 4, par. 11 del reg. EU n. 679/2016 come «qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso manifesta il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, che i dati personali che lo riguardano siano oggetto di trattamento»<sup>106</sup>. Quest'ultimo consenso, di cui si parlerà ampiamente nel cap. III, può essere utilizzato come base giuridica idonea a legittimare esclusivamente il trattamento dei dati personali nella sperimentazione, e differisce concettualmente e operativamente dal consenso informato relativo alla partecipazione di un soggetto ad una ricerca (da cui, tra l'altro, non può essere desunto).

Il consenso informato alla partecipazione alla sperimentazione non rappresenta solo un presupposto etico o la condizione materiale per permettere al paziente di partecipare alla ricerca, ma, ai sensi dell'art. 28, par. 1, lett. *b* del CTR, è da intendersi come la condizione di liceità per la sperimentazione stessa. Come evidenziato dal *considerando* 27 del CTR, il consenso informato appronta infatti uno strumento indispensabile per garantire la tutela dei diritti alla dignità umana e alla integrità della persona – riconosciuti agli artt. 1 e 3 dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea – suscettibili di essere intaccati dalla partecipazione del soggetto alla sperimentazione<sup>107</sup>. In Italia, il consenso informato al trattamento medico-sanitario

<sup>105</sup> Si veda l'art. 2, par. 21 del CTR.

<sup>106</sup> Tale necessità appare tanto più opportuna in quanto il *considerando* 161 del Regolamento 679/2016 relativamente al «consenso alla partecipazione ad attività di ricerca scientifica nell'ambito di sperimentazioni cliniche» fa salva l'applicazione delle pertinenti disposizioni del CTR.

<sup>107</sup> Il consenso informato alla partecipazione alla sperimentazione non va quindi correlato alla tutela del diritto alla protezione dei dati personali riconosciuto come diritto fondamentale all'art. 8 della appena citata Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, e secondo il quale «ogni persona ha il diritto di accedere ai dati raccolti che la riguardano e di ottenerne la rettifica». L'ottenimento del consenso informato dei partecipanti alla sperimentazione clinica è da considerarsi un requisito etico e giuridico obbligatorio per la liceità dello studio, non è però pensato per il rispetto di obblighi in materia di protezione dei dati. Come si vedrà più nello

deve anche intendersi come il principio a presidio del diritto all'autodeterminazione della persona in ordine alla propria salute, come stabilito dalla Corte costituzionale<sup>108</sup>, in base al combinato disposto degli artt. 2, 13 e 32 della Costituzione<sup>109</sup>.

I requisiti di validità formale e sostanziale del consenso sono codificati nel CTR. In primo luogo, il consenso è valido se proviene da una persona che sia in possesso delle proprie facoltà e che abbia capacità giuridica, per questo nel caso di soggetti incapaci o minori, l'autorizzazione o l'accordo a includere questi nella sperimentazione deve essere dato dai rappresentanti legalmente designati. Il CTR demanda la definizione di "rappresentante legale" alla normativa in materia. In secondo luogo, esso deve essere libero e volontario, ossia deve risultare da un processo decisionale privo di elementi di forza, frode, inganno, minaccia o altra forma di costrizione o coercizione. Rilevano, poi, al fine della valutazione della libertà del consenso anche le condizioni di vulnerabilità nelle quali possono trovarsi gli individui – in particolare l'eventuale appartenenza a un gruppo economicamente o socialmente svantaggiato o una situazione di dipendenza istituzionale o gerarchica – suscettibili di essere sottoposti a forme di coercizione o influenza da parte del promotore/sperimentatore, tali da ostacolare la libera espressione del consenso. Inoltre, il consenso deve basarsi su una informativa adeguata (ossia esaustiva, concisa, chiara, pertinente) e comprensibile ai non addetti ai lavori in merito ai benefici, alle implicazioni, i rischi, agli inconvenienti, alle condizioni (compresa la

specifico nel cap. III, la scelta consenso dell'interessato come base legale del trattamento dei dati personali usati nella sperimentazione non è obbligata, ma soltanto una delle opzioni a disposizione dei titolari del trattamento (ossia il promotore della sperimentazione e/o il centro di sperimentazione dove opera lo sperimentatore).

<sup>108</sup> Corte costituzionale, sentenza 15 dicembre 2008, n. 438, pubblicata in *Giur. cost.*, 2008, p. 4945.

<sup>109</sup> La Corte afferma che la «circostanza che il consenso informato trova il suo fondamento negli artt. 2, 13 e 32 della Costituzione pone in risalto la sua funzione di sintesi di due diritti fondamentali della persona: quello all'autodeterminazione e quello alla salute, in quanto, se è vero che ogni individuo ha il diritto di essere curato, egli ha, altresì, il diritto di ricevere le opportune informazioni in ordine alla natura e ai possibili sviluppi del percorso terapeutico cui può essere sottoposto, nonché delle eventuali terapie alternative; informazioni che devono essere le più esaurienti possibili, proprio al fine di garantire la libera e consapevole scelta da parte del paziente e, quindi, la sua stessa libertà personale, conformemente all'art. 32, secondo comma, della Costituzione. Discende da ciò che il consenso informato deve essere considerato un principio fondamentale in materia di tutela della salute». Per un approfondimento si veda C. CASONATO, *Il principio della volontarietà dei trattamenti sanitari fra livello statale e livello regionale*, in *Le Regioni*, III-IV, 2009, pp. 636-665.

durata) della sperimentazione clinica e ai possibili trattamenti alternativi. Tale informativa deve essere presentata in maniera chiara, nel corso di un colloquio preliminare tenuto con un linguaggio di facile comprensione per il potenziale soggetto di studio.

Il consenso deve essere «meditato», non si dovrebbe quindi risolvere in un atto istantaneo; piuttosto, esso dovrebbe apparire come l'epilogo di una procedura durante la quale il soggetto riflette sulle informazioni a sua disposizione circa le finalità, rischi, benefici e possibili alternative della sperimentazione, sulla cui base maturare la propria decisione e comunicarla allo sperimentatore. In questo senso, al partecipante deve essere garantita la facoltà di porre domande e ricevere risposte, di disporre di un tempo adeguato affinché si possa soppesare la propria decisione e documentarla, essendo richiesta la forma scritta<sup>110</sup>. Da ultimo, tale consenso dovrebbe consentire alla persona interessata di operare un proprio “bilanciamento” fra i vari diritti costituzionali in gioco, quali quello alla salute, all'integrità fisica, alla dignità della persona, alla libertà di scelta, all'autodeterminazione. Il fatto di consentire al ricercatore di sperimentare sulla propria persona un trattamento non significa disporre (in senso tecnico) di alcun diritto, che non viene alienato o rinunciato, ma si tratta piuttosto di una scelta inerente alla libertà personale e alla dignità del soggetto. Scelta peraltro sempre modificabile, ancorché la revoca possa apparire contraria all'interesse della persona.

Una volta delineati sinteticamente i contorni e la portata del consenso informato per partecipare a una sperimentazione, è necessario anche considerare le legittime eccezioni e limitazioni alla regola generale. Regimi speciali di deroga sono infatti adottati in situazioni particolari oppure in relazione a categorie di pazienti particolarmente vulnerabili, per i quali è necessario garantire una tutela rafforzata e predisporre una disciplina giuridica appropriata. In tal senso vengono prima di tutto in rilievo le situazioni di emergenza. Esse si presentano qualora il paziente, a causa, ad esempio, di traumi multipli, ictus o infarto, improvvisamente versi in uno stato clinico critico che richiede un intervento medico immediato. In simili casi può essere opportuno arruolare il paziente clinico in una sperimentazione in corso, almeno quando la terapia in sperimentazione è potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto e clinicamente rilevante. In tali circostanze, non sarà possibile ottenere un consenso del paziente, a

<sup>110</sup> Il *considerando* 30 precisa che laddove il soggetto non sia in grado di scrivere il consenso, questo può essere registrato mediante appositi strumenti alternativi, ad esempio registrazioni audio o video.



causa dell'urgenza della situazione e dell'inderogabilità della decisione interventistica che toglie al soggetto il tempo di comprendere e riflettere sul rapporto rischio beneficio della proposta sperimentale e delle opzioni a disposizione. In tali situazioni il professionista clinico esperto può quindi decidere di includere il soggetto nella sperimentazione senza il consenso preventivo del soggetto, a condizione che detta decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, in conformità del protocollo (e preventivamente approvato in maniera documentata dal comitato etico) e che siano soddisfatte una serie di condizioni elencate all'art. 35, par. 1, lett. *a, b, c, d, e, f* (urgenza della situazione, beneficio diretto clinicamente rilevante per il paziente, impossibilità di informare il rappresentante legale, mancanza di conoscenza di obiezioni del soggetto a partecipare, rischi minimi per il paziente derivanti dalla sperimentazione, stretto legame tra la stessa e la condizione clinica). Tale decisione andrà successivamente confermata dal paziente, in caso di recupero, o dal rappresentante legale. Tale consenso differito si riferisce sostanzialmente alla possibilità di *follow up*. Per quanto riguarda invece l'utilizzo dei dati personali per fini di ricerca nel contesto delle sperimentazioni di emergenza, è opportuno sottolineare che, come visto, il consenso informato alla partecipazione alla sperimentazione non vale come base giuridica/condizione di liceità per il trattamento di questi dati. La fattispecie di legittimità utilizzabile per fornire al partecipante un trattamento sanitario d'emergenza e per registrare i suoi risultati, può essere rintracciata nella necessità di salvaguardare gli «interessi vitali dell'interessato» (art. 35 del CTR in combinato disposto con l'art. 6, par. 1 lett. *d* e con l'art. 9, par. 2, lett. *c* del reg. UE n. 679/2016). Per ogni successivo utilizzo dei dati del paziente valgono invece le basi legali dell'interesse pubblico o dell'interesse legittimo perseguito dal titolare del trattamento, in combinato disposto con gli artt. 9, par. 2, lett. *g* e *j*, quest'ultimo espressamente dedicato al trattamento di dati personali necessario per finalità di ricerca scientifica e che verrà approfonditamente analizzato nel par. 4.1 del cap. III<sup>111</sup>.

<sup>111</sup> Si vedano le DOMANDE E RISPOSTE SULL'INTERAZIONE TRA IL REGOLAMENTO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA E IL REGOLAMENTO GENERALE SULLA PROTEZIONE DEI DATI, pubblicate il 10 aprile 2019 dalla Commissione europea, Domanda n. 8, p. 9. Reperibili sul sito internet [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/qa\\_clinicaltrials\\_gdpr\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/qa_clinicaltrials_gdpr_en.pdf). Si ritiene poi che a livello nazionale, in caso di decesso del paziente, per continuare a utilizzare i dati del *de cuius* nello studio si dovrebbe procedere con l'*iter* previsto dal comma 2 dell'art. 110 del Codice della Privacy.



Alla luce dell'art. 35, par. 3 del CTR, nel caso in cui la partecipazione a una sperimentazione non sia legittimata dal consenso informato *ex-post*, prestato dal partecipante o dal suo rappresentante legale, il partecipante o il suo rappresentante legale devono essere informati del diritto di opporsi all'uso dei dati raccolti inizialmente. Tuttavia, se l'interessato conferma la sua partecipazione, i dati potranno essere ulteriormente trattati per le relative finalità di ricerca.

### 5. *Limiti dei Randomized Clinical Trial e il ricorso alla Real World Evidence*

Una volta completato l'esame della regolamentazione giuridica delle sperimentazioni cliniche, conviene ora soffermarsi brevemente sullo statuto epistemico degli studi clinici e, in particolare, degli studi clinici controllati e randomizzati. Sin dalla loro introduzione<sup>112</sup>, questi studi hanno assunto il ruolo di *gold standard*<sup>113</sup> della ricerca clinica, come visto nel par. § 1 *supra*. Essi, infatti, sono considerati

<sup>112</sup> Come già visto, la sperimentazione clinica consiste nel verificare l'effetto sull'uomo di un trattamento. In questo senso un primo studio (anche se non clinico), controllato e randomizzato è descritto già nella Bibbia, nel I Libro dei Re (18, 21-24). Ufficialmente, un costante progresso nella conduzione degli studi sperimentali è rintracciabile a partire dalla seconda metà del '700, mentre è il 1948 l'anno di nascita riconosciuto universalmente degli RCT in epoca moderna. In quell'anno, infatti, il *Medical Research Council* inglese finanziò uno studio di Bradford Hill che voleva usare il disegno sperimentale, per verificare l'efficacia della streptomycina per la cura della tubercolosi, si veda MEDICAL RESEARCH COUNCIL, *Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation*, in *British Medical Journal*, 1948, II, pp. 769-82. Il disegno in realtà venne suggerito tre anni prima da Ronald A. Fisher, che aveva proposto di estrarre a sorte il trattamento di ciascun soggetto partecipante (randomizzazione) allo studio per garantire un confronto dei gruppi trattati metodologicamente più efficiente. La randomizzazione venne eseguita da Bradford Hill per soddisfare, in realtà, questioni etiche piuttosto che metodologiche in quanto, non essendo disponibile il trattamento con streptomycina per tutti i pazienti, si decise di assegnarlo per sorteggio, ritenendola la procedura più equa, ad una parte dei soggetti in studio, stabilendo per i non estratti il ruolo di gruppo di controllo. Sulla storia degli studi clinici controllati e randomizzati si veda G. CECARELLI, *Problemi Etici Nella "Evidence Based Medicine" (EBM)*, in *Atti della Accademia Lancisiana*, 2018, LXII, pp. 41-63; F. ROSMINI e L. FERRIGNO, *o.u.c.*, p. 15.

<sup>113</sup> Sul punto si veda B. SIBBALD e M. ROLAND, *Understanding controlled trials: why are randomized controlled trials important?* in *British Medical Journal*, 1998, CCCXVI, p. 201; L.E. BOTHWELL *et al.*, *Assessing the gold standard-lessons from the history of RCTs*, in *The New England Journal of Medicine*, 2016, CCCMXXXIV, pp. 2175-2181.

il modo più affidabile per stabilire l'efficacia degli interventi sanitari – primi tra tutti i presidi farmaceutici – e sono anche la pietra miliare su cui poggia l'*evidence based medicine*<sup>114</sup>. L'EBM<sup>115</sup> è stata definita da David L. Sackett<sup>116</sup> come «un approccio alla pratica clinica in cui le decisioni terapeutiche sono il risultato dell'interazione tra l'esperienza del medico, l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, e le preferenze del paziente». Pertanto, le decisioni del medico sulla diagnosi e un conseguente trattamento, per essere appropriate, devono essere il frutto della simbiosi tra: competenza ed esperienza del clinico, analisi critica dei risultati delle migliori ricerche cliniche, svolta di solito affidandosi a raccolte sistematiche /sintesi di RCT esistenti su uno

<sup>114</sup> Il termine inglese “*evidence*” sta ad indicare “qualcosa che fornisce una testimonianza”. *Evidence based medicine* viene tradotto in italiano dall'ISS e da AIFA con “Medicina basata sulle evidenze”, mentre l'Enciclopedia della scienza e della tecnica lo traduce con “Medicina basata sulle prove di efficacia”, si veda ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Medicina basata sull'evidenza*, reperibile al sito internet: <https://www.iss.it/medicina-basata-sull-evidenza> (ultimo accesso 28 settembre 2022); AIFA, *Medicina basata sulle evidenze (EBM) e pratica clinica*, reperibile al sito internet: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/medicina-basata-sulle-evidenze-ebm-e-pratica-clinica> (ultimo accesso il 29 settembre 2022). Entrambe le definizioni, a parere di chi scrive risultano inesatte in quanto è chiaro che qualcosa che fornisce una testimonianza non è di per sé né una “verità manifesta” (evidenza) né una “prova”. Per questo motivo nella presente monografia non si ricorre alla traduzione italiana di “*evidence based medicine*” preferendo il più possibile l'utilizzo dell'acronimo EBM, ormai entrato nell'uso comune.

<sup>115</sup> L'origine dell'EBM si fa risalire a due serie di articoli su come usare la letteratura scientifica per la pratica medica, pubblicate negli anni '80 dall'università canadese McMaster sul *Canadian Medical Association Journal* e sull'*Annals of Internal Medicine*. Il termine EBM venne invece coniato da Guyatt nel 1990 per indicare un programma interno della McMaster e venne reso noto al pubblico da un articolo apparso sul *Journal of American Medical Association* nel 1992 da un *Working Group* della stessa università. L'EBM veniva definita come un «nuovo paradigma emergente per la pratica medica». Si veda EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, *Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine* in *JAMA*, 1992, CC-DXVIII, pp. 2420-25. Nell'articolo veniva affermato che l'esperienza e le conoscenze di base del medico erano considerate «necessarie ma non sufficienti» per prendere decisioni appropriate nella pratica clinica. Queste ultime dovevano invece basarsi anche su “evidenze”, cioè informazioni ricavate da ricerche metodologicamente valide, soprattutto da RCT. La capacità di ricercare e valutare criticamente le “evidenze” per poi applicarle a ogni nuovo paziente diventava la caratteristica distintiva della qualità del nuovo medico. Negli ultimi anni, questa posizione piuttosto estrema si è attenuata, ed è stato restituito un maggior peso alla competenza del professionista sanitario e alle preferenze dei pazienti come determinanti delle decisioni cliniche.

<sup>116</sup> Cfr. D.L. SACKETT, *Evidence-based medicine*, in *Seminars in Perinatology*, 1997, XXI, pp. 3-5.

stesso argomento (in base alle quali vengono costruite le linee guida e le raccomandazioni), e diritti e preferenze del paziente. Questo approccio, oltre che nella pratica clinica, può essere anche seguito dalle autorità regolatorie incaricate di definire politiche sanitarie, per prendere decisioni di sanità pubblica, identificare fattori di rischio, stabilire strategie di prevenzione e controllo delle malattie per popolazioni omogenee (in tal caso si parla di *Evidence-Based Health Care*, di seguito “EBHC”).

Da alcuni anni, tuttavia, si fa sempre più insistente il dubbio che gli RCT non siano del tutto sufficienti per guidare processi decisionali in sanità, sia per i limiti strutturali di tale disegno di studio, sia per l'applicazione distorta di tecniche metodologiche e statistiche da parte di alcuni attori dell'industria farmaceutica. Questi due fattori impediscono di traslare i risultati clinici ottenuti nel corso degli RCT alla popolazione generale nella pratica clinica corrente.

Partendo dai limiti che potremmo definire strutturali o intrinseci, gli RCT soffrono di discutibile «validità esterna». Con tale termine ci si riferisce alla «generalizzabilità» intesa come la trasferibilità dei loro risultati nella popolazione generale. Nello specifico, molti *clinical trial* per verificare statisticamente il nesso di causalità tra l'esposizione e il trattamento in studio, sono progettati in modo da eliminare molte potenziali fonti di confondimento, cioè fattori che potrebbero essere associati indipendentemente dall'effetto osservato. Per questo, in tali studi, viene selezionata una popolazione omogenea, definita da una serie di rigidi criteri di inclusione e di esclusione, volti a identificare e coinvolgere il paziente “medio”, potenzialmente in grado di trarre beneficio dal trattamento in studio. Lo scopo del ricercatore è garantire che il confronto tra soggetti trattati e non trattati sia più facile. Per tale ragione però, i risultati di tali studi non sono necessariamente generalizzabili per sottogruppi di pazienti caratterizzati da elementi variabili, quali diversa severità dei sintomi, “comorbidità”, trattamento con altri farmaci (si parla di “politerapia”) che costituiscono criteri di esclusione predefiniti. Si tende anche ad escludere sistematicamente dalla selezione i pazienti più vulnerabili agli effetti avversi del trattamento (come bambini, anziani e donne in gravidanza). Si può dunque dire che se da una parte gli RCT rappresentano il modo migliore per valutare l'efficacia di strategie di intervento in condizioni ideali, dall'altra non permettono di stabilire chi trarrà reali benefici dall'intervento stesso nel «mondo reale».

Un secondo limite intrinseco della sperimentazione clinica *pre-marketing* che ne diminuisce, in questo caso, la capacità di valutare la sicurezza dell'intervento in studio, riguarda la brevità del

*follow up*. A causa degli elevati costi, della loro complessità di esecuzione, e soprattutto, del fatto che pazienti e ricercatori non possono essere vincolati per periodi troppo lunghi, gli RCT sono caratterizzati da una durata relativamente breve, di certo non sufficiente per valutare gli esiti associati all'utilizzo sul lungo termine della terapia. Ciò limita o impedisce l'identificazione di reazioni avverse che insorgano dopo l'uso a lungo termine del farmaco.

La distanza tra le evidenze generate in ambiente fittizio tipico degli RCT e il reale beneficio apportato dal ricorso al trattamento nella pratica clinica è poi dovuta, anche, alla mancata aderenza da parte del medico delle linee guida contenenti raccomandazioni sull'uso del medicinale – che vanno dal dosaggio alle modalità di somministrazione, dalla frequenza alla durata del trattamento – e da parte del paziente alle indicazioni del medico. Inoltre, bisogna anche ricordare che le prescrizioni *off-label* dei medicinali, vengono effettuate proprio per le fasce di popolazioni normalmente escluse dai trial clinici.

Va poi detto, che circa i due terzi di tutti gli RCT pubblicati sulle maggiori riviste del settore sono finanziati dall'industria farmaceutica. Quest'ultima mira prevalentemente al profitto e ciascuna azienda si propone di dimostrare l'efficacia dei propri farmaci e i vantaggi di questi rispetto a quelli disponibili. Gli studi vengono quindi progettati in modo tale da garantire virtualmente che il farmaco sperimentale abbia la meglio su quello a confronto: ad esempio scegliendo una dose del farmaco a confronto troppo bassa per essere efficace, o così alta da produrre effetti collaterali intollerabili. L'esclusione o l'inclusione di *target* specifici di pazienti negli studi, il ricorso ingiustificato al placebo, o ad endpoint surrogati che non riflettono il reale beneficio clinico del paziente in termini di aumento e qualità della sopravvivenza, l'uso di aggiustamenti, la comunicazione selettiva dei risultati positivi e la non divulgazione dei risultati negativi (conosciuta come *bias* di pubblicazione), permettono poi di amplificare la valutazione degli effetti del farmaco, sottostimando la tossicità dei nuovi trattamenti e “barando” nella valutazione di misure di *outcome* correlate alla qualità della vita o legati al paziente.

Negli ultimi anni poi, relativamente ai farmaci innovativi, sia l'americana FDA che l'EMA (vedi *supra* par. § 2.1) hanno previsto procedure di autorizzazione accelerate. Farmaci autorizzati con procedure accelerate sono maggiormente soggetti a restrizioni d'uso, *alert*, o problemi di sicurezza rispetto ai farmaci autorizzati seguendo l'*iter standard*.

La limitata capacità degli studi sperimentali di misurare l'impatto di una cura nella pratica clinica reale ha determinato la spinta verso nuovi metodi per generare «prove scientifiche» che vadano ad inte-

grare quelle provenienti dagli RCT per rispondere a gap informativi ancora presenti al momento dell'accesso alla nuova terapia/intervento chirurgico/dispositivo medico nella pratica clinica e di conseguenza aiutano a orientare le scelte di medici tra le diverse alternative possibili in termini di qualità, efficacia, sicurezza e costi.

L'analisi osservazionale di dati *real world* rappresenta uno di questi nuovi metodi. Qui, i dati sono raccolti direttamente da volontari per scopi specifici di studio scientifico ("utilizzo primario") o sono già disponibili in archivi digitali sanitari in quanto raccolti per fini amministrativi o di cura del paziente ("utilizzo secondario"). I dati riguardano le cure erogate e gli esiti sperimentati, rispetto ad ampie e non selezionate popolazioni, fino ai corrispondenti costi sostenuti dal SSN. Questi dati, se organizzati in accordo a un predefinito piano di ricerca osservazionale e analizzati con adeguati modelli statistici, possono offrire valide evidenze (i) sulle fonti di eterogeneità dell'esposizione che influenzano l'esito, (ii) sui reali benefici (*effectiveness*), sulla sostenibilità (*cost-effectiveness*), sulla sicurezza (*safety*) di presidi terapeutici, interventi chirurgici e dispositivi medici nel «mondo reale», ma anche (iii) sull'efficacia e sostenibilità economica di piani di organizzazione sanitaria. Di conseguenza, da una parte, le *real world evidence* consentono di indirizzare il medico nella scelta del trattamento migliore, anche andando a modificare le evidenze sperimentali disponibili. Dall'altra, attraggono anche l'attenzione delle autorità sanitarie e assistenziali responsabili di scelte organizzative strategiche<sup>117</sup> e di piani di politica sanitaria e assistenziale a tutti i livelli: regionale, nazionale e internazionale. Infatti, anche decisioni regolatorie si dovrebbero aggiornare sulla base di una verifica continua delle prove emerse in ambito sperimentale<sup>118</sup>.

Tuttavia, anche il ricorso a questi nuovi metodi per generare evidenze non è privo di criticità. Oltre a quelle relative al rispetto della

<sup>117</sup> Un esempio particolare è rappresentato dai vaccini pandemici, dove solo l'analisi dei dati osservati nel mondo reale, una volta messo in commercio il medicinale, permette di stabilire l'effettiva efficacia e sicurezza del nuovo trattamento, indispensabili per i *policy makers* nel pianificare la strategia più adatta per il controllo e la prevenzione dell'infezione.

<sup>118</sup> I dati raccolti attraverso i flussi amministrativi e clinici rappresentano una fonte preziosa per comprendere (i) i bisogni di salute della popolazione così da individuare gli obiettivi di ricerca; (ii) fornire ulteriori indicazioni sull'uso sicuro ed efficace dei farmaci migliorando la qualità della cura; (iii) raccogliere informazioni sull'efficienza e sulla sostenibilità di strategie volte al controllo e la prevenzione di infezioni e *malattie* e (iv) sulla qualità dell'assistenza sanitaria offerta dal sistema pubblico, così da capire come migliorare la pianificazione delle strategie sanitarie e l'intervento statale.

disciplina del diritto alla protezione dei dati, vi sono quelle legate alla vulnerabilità degli studi osservazionali agli errori sistematici che portano a porre particolare attenzione alle fasi di pianificazione, di conduzione dello studio e di interpretazione dei dati, criticità di matrice tecnica legata cioè alla capacità di disporre di strumenti per l'archiviazione, l'aggiornamento e l'analisi di enormi quantità di dati; ma anche naturalmente di matrice etica, legate non solo alla violazione della riservatezza dell'individuo ma anche a scelte scientifiche e metodologiche che potrebbero influenzare la moralità dello studio.

6. *Definizione giuridica ambigua di studio osservazionale e lacuna normativa nella disciplina nazionale*

Come visto nel par. § 3, la disciplina giuridica della ricerca biomedica ha riguardato, in un primo momento, aspetti relativi all'etica della ricerca. In particolare, la salvaguardia dei diritti, del benessere e della sicurezza del soggetto partecipante allo studio. Nelle sperimentazioni cliniche il ricercatore agisce sui soggetti partecipanti allo studio con interventi i cui effetti, anche se presumibilmente benefici, non sono ancora stati dimostrati. Questa caratteristica rende questi studi potenzialmente problematici dal punto di vista etico, laddove il rischio di danno fisico e psicologico per i pazienti è da considerarsi evidente. Per questo motivo, in un primo momento, dichiarazioni e linee guida adottate dalle organizzazioni internazionali e tavoli di lavoro, impegnati anche nel settore della bioetica, miravano a stabilire vincoli legali ed espliciti obblighi morali a cui sottoporre i promotori e i responsabili delle sperimentazioni cliniche. A questo fine, il metro di giudizio di questi studi è definito dalla Dichiarazione di Helsinki nei seguenti termini: la ricerca medica che coinvolge soggetti umani può essere condotta soltanto a condizione che l'importanza degli obiettivi della ricerca superi i rischi e gli oneri a carico dei soggetti che vi sono coinvolti. A sua volta, il legislatore europeo ha sancito l'obbligatorietà delle GCP a partire dall'inizio degli anni '2000 con la direttiva 2001/20/CE.

Gli studi osservazionali, invece, per definizione, non prevedono un intervento sul partecipante alla ricerca (e di conseguenza rischi, danni, oneri per il paziente, ad esso potenzialmente connessi). Tali ricerche sono caratterizzate dall'assenza di intervento attivo da parte dei ricercatori, che non vanno a modificare il trattamento dei soggetti partecipanti allo studio, ma si limitano a registrare (osservare) quello che avviene nella normale pratica clinica.

Per molto tempo, quindi, tanto le organizzazioni internazionali, quanto il legislatore comunitario, hanno dato per scontato che i problemi etici connessi a questo tipo di studi fossero irrilevanti. La protezione dei soggetti coinvolti negli studi osservazionali si sarebbe, pertanto, raggiunta con la promozione della piena consapevolezza di tali soggetti circa la loro partecipazione ad un'impresa scientifica, e con la tutela dei dati personali analizzati dai ricercatori. Di conseguenza, da una parte, a far data dal 2000 la Dichiarazione di Helsinki ha esteso il suo ambito di applicazione alla ricerca su materiale umano identificabile o su altri dati identificabili. Dall'altra, come si vedrà nel cap. III, la protezione delle persone fisiche oggetto di ricerca, relativamente alla loro riservatezza e al trattamento dei loro dati personali, è oggetto di una severa regolamentazione, sia comunitaria che nazionale. In particolare, l'attenzione è rivolta agli studi osservazionali retrospettivi, quando implicino l'utilizzo di dati personali per finalità diverse da quelle per cui tali dati sono stati inizialmente raccolti.

Oggi, però, come visto *supra* nel par. § 5, la categoria degli studi osservazionali, oltre ad essere diventata estremamente ampia ed eterogenea, ha assunto sempre più importanza nella produzione di conoscenza. Ma, in termini operativi, continua a mancare, a livello comunitario e nazionale, una regolamentazione specifica per questo tipo di studi. Continuare ad applicare per analogia la normativa che regola attualmente i *trial* clinici agli studi osservazionali, comporterebbe solo un aggravio burocratico, amministrativo, di lavoro e di costi per i ricercatori e gli operatori di settore – che spesso non hanno accesso a finanziamenti significativi come avviene per le sperimentazioni cliniche – con il rischio di arrestare lo sviluppo della ricerca.

Un primo problema che si potrebbe risolvere attraverso un intervento regolatorio interamente pensato sulle caratteristiche degli studi osservazionali riguarda proprio le ambiguità relative alla loro definizione giuridica e, di conseguenza, la circoscrizione della disciplina ad essi applicabile. Il CTR, infatti, da una parte qualifica lo studio osservazionale come «non interventistico», e dall'altra ne fornisce una definizione “per esclusione”, facendo rientrare in questo gruppo tutti gli studi clinici diversi da una sperimentazione clinica. Una definizione così formulata di studio osservazionale si rivela problematica per due macro-motivi: non corrisponde a quella della teoria epidemiologica ed è incentrata sulle differenze con la sperimentazione clinica.

A livello nazionale, la situazione non è molto migliore. Il d.m. del 30 novembre 2021, riprende la definizione del CTR, ma aggiunge che il protocollo di tali ricerche debba avere per oggetto lo studio i farma-



ci prescritti nell'ambito della normale pratica clinica, secondo le indicazioni autorizzate. Questa definizione lascia esclusi dalla disciplina di riferimento tutti gli studi osservazionali che non prevedono alcuna prescrizione di farmaci. Non a caso, nel Documento pubblicato il 26 luglio 2022 dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici, viene evidenziato quanto la ricerca osservazionale sia eterogenea e comprensiva di studi che hanno come oggetto di indagine «persone sane o malate, farmaci, dispositivi medici, procedure diagnostiche, materiale biologico di origine umana, fattori prognostici e predittivi, geni coinvolti nelle malattie ereditarie, rischi professionali, cambiamenti della pratica clinica, appropriatezza delle procedure, ed altro».

Non si deve poi dimenticare, che gli studi osservazionali possono prevedere l'esecuzione da parte del ricercatore di «procedure aggiuntive» volte a stabilire le caratteristiche biologiche o psicologiche dei soggetti in studio, ma anche a rilevare l'evento atteso di interesse e a rispondere ai quesiti che lo studio si pone. Sarà quindi necessario ristabilire – attraverso linee guida destinate a Comitati etici, sponsor e ricercatori – criteri chiari per distinguere chiaramente gli studi che sono da considerarsi osservazionali da quelli che rientrano nelle c.d. «sperimentazioni a basso livello di intervento», a cui va applicato il CTR. Sul punto si ricorda che nelle *Linee guida dell'AIFA del 2008*, volte a definire i criteri di valutazione e a garantire la qualità scientifica ed etica degli studi osservazionali sui farmaci<sup>119</sup> (che si spera vengano presto rinnovate, vedi *supra* par. § 4) con evidente forzatura fanno rientrare nella definizione di «pratica clinica corrente»: «questionari, interviste, diari indagini di economia sanitaria e di farmaco-economia, valutazioni soggettive da parte del soggetto sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami ematochimici, il cui uso sia giustificato dal protocollo dello studio». Da tale elenco sono escluse diverse procedure diagnostiche e valutative aggiuntive ipotetiche, che oggi potrebbero far classificare uno studio, in realtà osservazionale, come «sperimentazione clinica a basso livello di intervento», con un notevole aggravio di costi e burocrazia. Un motivo in più per fare ulteriore chiarezza sui criteri da utilizzare per distinguere questi due tipi di studi.

Non si deve neanche dimenticare che le «procedure aggiuntive» possono andare a compromettere l'eticità dello studio, se particolarmente pericolose, dolorose o invasive. Le informazioni raccolte attraverso queste procedure non vanno neanche utilizzate per modificare i

<sup>119</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, Determinazione 20 marzo 2008. *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*, in G.U. n. 76 del 20 marzo 2008.



comportamenti del soggetto partecipante o dei sanitari che lo assistono. Infine, resta l'obbligo per il promotore di indicare nell'informativa da sottoporre al paziente quali siano le "procedure aggiuntive" a cui verranno sottoposti e come il loro utilizzo non sia finalizzato per garantirgli benefici diretti, ma solo a raccogliere informazioni necessarie allo studio. In poche parole, quindi, i Comitati etici incaricati di valutare uno studio osservazionale dovranno fare attenzione circa la presenza o meno di "procedure aggiuntive", valutare se siano da considerarsi accettabili in termini di invasività, tenendo anche conto della rilevanza dello studio in termini scientifici/sanitari, e della sua qualità metodologica, sincerarsi dell'assenza di condizionamenti del paziente attraverso le informazioni raccolte con tali procedure, e infine, l'adeguatezza del contenuto dell'informativa fornita al paziente.

A chiosa di questa analisi non si può che constatare che la disciplina nazionale attuale sia del tutto lacunosa ed un ostacolo allo sviluppo della medicina di precisione. In particolare, al fine di garantire tale evoluzione assistenziale sono fondamentali studi *Master* (si parla di "*Master Observational Trial*", su cui si tornerà più approfonditamente nel cap. III) basati su un costrutto che ibrida la robustezza dei protocolli interventistici a base molecolare con il valore informativo dei dati del mondo reale, rispondendo così a domande che le sperimentazioni interventistiche tradizionali non affrontano, così come gli studi di farmacogenomica, farmacogenetica e di epidemiologia digitale, che si basano su fonti di dati complesse, quali ad esempio la raccolta diretta di dati dai pazienti tramite dispositivi elettronici e strumenti di *social networking*. Non si può che sperare in nuovi sviluppi normativi nazionali orientati alla promozione di tutta la ricerca osservazionale, non solo quella sui farmaci, e che favoriscano la circolazione dei dati, così da garantire un reale cambio di paradigma nella cura del paziente.

### 6.1. *Consenso informato per l'utilizzo di materiale biologico umano per finalità di ricerca*

Per spiegare cosa si intenda per «cambio di paradigma nella cura del paziente» – come si vedrà più approfonditamente nel cap. II – va preliminarmente spiegato che il completamento della mappatura del genoma umano, avvenuto nel 2003 nel contesto del progetto scientifico internazionale chiamato *Human Genome Project*<sup>120</sup>, ha contri-

<sup>120</sup> Cfr. L. GANNETT, *The Human Genome Project*, in E.N. ZALTA (a cura di), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Stanford 2019. Reperibile al sito internet: <https://plato.stanford.edu/archives/win2019/entries/human-genome/>.

buito ad evidenziare quanto il profilo genetico di ciascun individuo sia in grado di influenzare pressoché tutti gli aspetti di una malattia – dalla propensione all’insorgenza della stessa, al rischio di recidiva – e del suo trattamento – dalla capacità di risposta al farmaco, alla tossicità dello stesso. Queste evidenze hanno portato all’imporsi della ricerca genetica, genomica, farmacogenetica e farmacogenomica in un ruolo di primaria importanza per il progresso della medicina e dell’assistenza sanitaria, con il conseguente incremento di valore sia dei residui di biomateriali raccolti per finalità diagnostiche, chirurgiche o per l’esecuzione di specifici progetti di ricerca, sia di campioni prelevati da vivente appositamente per futuri progetti di ricerca, o rimossi da persone decedute<sup>121</sup>. Tali campioni biologici, oggi acquistano una rilevanza pregnante per il ricercatore in quanto “contenitori” di dati personali e genetici, che costituiscono la materia prima essenziale per la comprensione della patogenesi di malattie complesse e per l’identificazione di nuove strategie terapeutiche e diagnostiche basate sul profilo genetico e molecolare del soggetto<sup>122</sup>.

L’importanza dell’utilizzo primario e secondario del materiale biologico di origine umana e dei dati sanitari da essi ricavati, spesso anche genetici<sup>123</sup>, per finalità di ricerca ha portato alla proliferazione di banche di raccolta di tessuti umani, le c.d. biobanche di ricerca<sup>124</sup>. Quest’ultime sono unità operative e di servizio, sia pubbliche che private, senza fine di lucro diretto, che forniscono un’attività di raccolta, conservazione – in maniera organizzata e secondo elevati

<sup>121</sup> Per un approfondimento sulle condizioni giuridiche per la rimozione di materiali biologici *post mortem* per finalità didattiche e di ricerca, si veda C. RICCI e P. RICCI, *Le biobanche di ricerca: questioni e disciplina*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale e Diritto Sanitario*, 2018, I, pp. 93-142.

<sup>122</sup> Per un approfondimento, anche se sull’argomento si tornerà ampiamente nei prossimi capitoli, si veda A. LIU e K. POLLARD, *Biobanking for personalized medicine*, in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2015, CCMLXIV, pp. 55-68.

<sup>123</sup> Non tutte le ricerche condotte su campioni conservati nelle biobanche prevedono necessariamente il trattamento di dati genetici. Quest’ultimo non è necessario, ad esempio, in studi di patologia molecolare che pur ricorrendo al servizio offerto dalle biobanche prevedono solo l’analisi di dati sanitari/sensibili. In C. RICCI e P. RICCI, *o.u.c.*, p. 95.

<sup>124</sup> Il termine biobanca si riferisce a fattispecie eterogenee. Per una panoramica di carattere generale sulla disciplina applicabile alle biobanche di ricerca, si veda G. MONTANARI VERGALLO, *Campioni biologici da vivente capace e Biobanche di ricerca: raccolta, utilizzo e circolazione*, in *European Journal of Privacy and Technology*, 2021, I, pp. 180-198; C. RICCI e P. RICCI, *o.u.c.*, pp. 93-142; R. DUCATO, *Database genetici, biobanche e “Health Information Technologies*, in PASCUZZI, G. (a cura di), *Il diritto dell’era digitale*, Bologna 2016, pp. 305-320.

*standard* di qualità – lavorazione, gestione e distribuzione di una vasta gamma di tessuti o altri materiali biologici umani, come colture cellulari, acidi nucleici, proteine e liquidi biologici, e dei relativi dati ad essi associati (genetici, clinici, genealogici o concernenti lo stile di vita del paziente) da utilizzare a fini di ricerca.

Tuttavia, non esiste una definizione univoca e condivisa di biobanca<sup>125</sup> e quelle “di ricerca” non hanno una classificazione omogenea<sup>126</sup>. In più, sia a livello nazionale che comunitario, non si rinviene una disciplina giuridica organica applicabile alle biobanche. L'Italia, in particolare, è anche priva di una legge volta a disciplinare la ricerca condotta con dati genetici. Di conseguenza, l'individuazione della normativa applicabile a studi che prevedono l'utilizzo di materiale biologico stoccato nelle biobanche, risulta essere «un esercizio particolarmente complesso»<sup>127</sup> che obbliga l'interprete a delimitare tutti i diritti e le libertà in gioco e a dover ricondurre in un quadro unitario «segmenti normativi frammentari ed eterogenei»<sup>128</sup>.

I motivi di tale inerzia del legislatore scaturiscono, in primo luogo, dalla natura dualistica del campione biologico sotto il profilo dimensionale (materiale e informazionale) che va a influenzare lo statuto giuridico degli stessi e, di conseguenza, l'approccio disciplinare (proprietario o personalistico)<sup>129</sup>. L'incerto rapporto che lega i soggetti con i materiali biologici staccati dal loro corpo crea a sua volta poca chiarezza circa i diritti esercitabili dagli individui che subiscono l'oblazione dei tessuti e da coloro che conservano tali materiali per poterli studiare.

Tali criticità rendono particolarmente difficile la regolamentazione dell'attività di *biobanking*, sia dal punto di vista strettamente tecnico che normativo, considerando anche la necessità di dover

<sup>125</sup> Per una panoramica delle varie definizioni contenute in atti normativi e non di “biobanca”, si veda M. MACIOTTI, *Le biobanche*, cit., pp. 8-28.

<sup>126</sup> Sulla classificazione delle biobanche di ricerca si veda P. GUARDA, *o.u.c.*, pp. 260-261; F. GASPARI, *La circolazione dei dati genetici e delle biobanche: limiti e prospettive de iure condendo*, in *Federalismi.it*, 2021, V, p. 130.

<sup>127</sup> Cfr. F. GASPARI, *o.u.c.*, pp. 136-138.

<sup>128</sup> Cfr. G. RESTA, *Biobanche, ricerca scientifica e tutela della persona*, in P. PERLINGIERI, S. GIOVA e I. PRISCO (a cura di), *Il trattamento algoritmico dei dati tra etica, diritto ed economia*, in *Atti del 14° Convegno Nazionale SISDiC*, Napoli 2014, p. 41.

<sup>129</sup> Come evidenziato da Michele Ciancimino «la circolazione delle biobanche, difatti, pone significativi profili critici su un piano etico, in termini di potenziale realizzazione di atti dispositivi sul materiale umano [...] e su un piano giuridico, per quanto riguarda la commercializzazione della ricerca» e «la mercificazione del materiale biologico ed informativo». Si veda M. CIANCIMINO, *Circolazione*, cit., p. 58.

contemperare la tutela soggetti che concedono i campioni biologici da usi discriminatori, impropri e non preventivamente indicati dei dati personali da essi ricavabili, oltre che dai rischi di violazioni della riservatezza, per la dignità, l'identità, l'integrità fisica, la libertà di autodeterminazione nelle scelte personali, con le istanze mosse dai ricercatori di avere una flessibilità nell'accesso a tali campioni e dati, in modo da consentire l'esecuzione delle ricerche, indispensabile per il miglioramento dell'assistenza sanitaria, così come per lo sviluppo e per la disseminazione della conoscenza. In particolare, in merito ai rischi per l'individuo connessi alla circolazione delle biobanche e dei dati in queste contenuti, non si deve dimenticare che dall'analisi dei dati genetici è possibile desumere una notevole quantità di informazioni attinenti caratteristiche non-modificabili di un soggetto e dei suoi consanguinei. Informazioni caratterizzate anche da una certa attitudine predittiva<sup>130</sup>, dato che alla loro analisi si può capire una predisposizione genetica del soggetto ad una certa patologia cui l'interessato o i suoi congiunti potrebbero andare incontro, anche non associata al quesito diagnostico primario (si parla di *incidental findings*)<sup>131</sup>.

Tornando all'individuazione della disciplina giuridica applicabile alle biobanche e alla circolazione dei dati personali in esse contenuti, la questione richiede una riflessione preliminare sulle criticità di cui sopra (natura giuridica, appartenenza e vicende circolatorie del campione). È necessario, in primo luogo, dover fare i conti con la natura duale dei campioni biologici per capire le "forme" che il consenso informato debba assumere in questo contesto o se esistano altre modalità o strumenti giuridici per bilanciare i vari diritti e interessi in gioco. Nei campioni, infatti, come detto, convivono, non senza problemi, una dimensione "materiale" e una "informazionale"<sup>132</sup>. Quanto alla prima, data l'alterità del tessuto asportato rispetto al disponente, il campione biologico potrebbe essere sottoponibile alle normali logiche proprietarie ed alle comuni norme di circolazio-

<sup>130</sup> S. RODOTÀ, *Tecnologie e diritti*, Bologna 1995, p. 208.

<sup>131</sup> Per un approfondimento in merito ai "reperti incidentali" e sui limiti del diritto a non sapere, si veda COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli "incidental findings" nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 2016, reperibile presso il sito internet: <http://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-e-risposte/gestione-degli-incidental-findings-nelle-indagini-genomiche-con-le-nuove-piattaforme-tecnologiche/>.

<sup>132</sup> Su questo livello di astrazione si vedano R. PACIA, *Campione biologico e consenso informato nella ricerca genetica: il possibile ruolo delle biobanche*, in *Jus civile*, 2014, III pp. 65-104; M. MACIOTTI, *o.u.c.*, p. 15.

ne dettate per i beni mobili (ma con il limite della gratuità dell'atto di disposizione)<sup>133</sup>. Quanto alla dimensione informazionale, tali campioni sono fonte di dati personali, inscindibilmente legati con l'identità dell'interessato e le sue caratteristiche genetiche. Tale dimensione informativa rientra nel quadro normativo relativo alla protezione dei dati personali. Da tale convivenza nei campioni di due dimensioni diverse, riconducibili a discipline giuridiche differenti, scaturisce la necessità di raccogliere più consensi: il consenso informato all'ablazione del tessuto, il consenso "etico" per la partecipazione alla ricerca<sup>134</sup> e il consenso alla conservazione a fini di ricerca del materiale biologico presso la biobanca per usi primari e secondari. Il primo si configura come un consenso informato al trattamento medico-sanitario che ha ad oggetto un intervento chirurgico effettuato sul corpo del paziente per l'ablazione del tessuto, e va quindi a tutelare il diritto fondamentale all'autodeterminazione del soggetto in ordine alla propria salute. Diversamente il consenso al trasferimento e alla conservazione del materiale biologico presso la biobanca di ricerca non ha ad oggetto un atto medico ma il trasferimento di un bene che a seguito dell'operazione chirurgica acquista una sua autonomia rispetto al corpo dal quale proviene. Si esclude quindi che esso miri alla tutela del diritto all'autodeterminazione in ordine alla propria salute, in quanto la conservazione e le ricerche svolte sul campione non hanno influenza diretta sulla salute del paziente. L'oggetto della tutela di tale consenso è quindi la protezione delle informazioni personali associate al campione. Tale consenso non conferisce un diritto di proprietà sul dato, ma ha un'efficacia obbligatoria volta a conferire al ricercatore un diritto di utilizzo di tali dati solo nei limiti dell'informativa consegnata al soggetto conferente e nel rispetto delle disposizioni che regolano la circolazione dei dati genetici.

A questo punto, una volta donato il campione alla biobanca, occorre chiedersi se sia possibile assoggettare le due dimensioni, materiale e informazionale, ad un regime giuridico unitario o se, diversamente, siano configurabili regimi giuridici differenziati.

A livello comunitario e nazionale l'esistenza di un'efficace normativa sulla protezione dei dati, da un lato, e il timore di un uso scorretto e discriminatorio dei dati genetici, dall'altro, hanno portato all'adozione di una regolamentazione giuridica dell'uso dei campioni biologici nelle biobanche di ricerca che affonda le sue radici nell'al-

<sup>133</sup> Sul dibattito dottrinale che ruota attorno al principio di gratuità, si veda: F. GASPARI, *o.u.c.*, p. 169.

<sup>134</sup> Si veda l'art. 32 della Dichiarazione di Helsinki.

veo negli strumenti giuridici a tutela dei diritti della personalità ed in particolare nella disciplina della protezione dei dati personali, più restrittiva rispetto alla disciplina del diritto di proprietà, con la conseguente riduzione della dimensione materiale del campione biologico a mero supporto del dato informativo, inscindibile dal titolare e che costituisce il profilo del campione di gran lunga più importante nel contesto della ricerca genetica. Ciò lo si evince dal fatto che la disciplina nazionale prevede che i tessuti vengano distrutti nel momento in cui l'interessato revochi il consenso al trattamento dei dati per scopi di ricerca, salvo che il campione non possa più essere riferito ad una persona identificata o identificabile<sup>135</sup> riconoscendo quindi che la sorte del campione è legata a quella del dato.

Questa scelta, tuttavia, non semplifica la vita del ricercatore, che interessato al riutilizzo del campione e dei dati ad esso associati per finalità di ricerca diverse da quelle identificate al momento della raccolta, si scontra con il principio di finalità del trattamento dei dati personali che implicherebbe il dover ricontattare l'interessato ad ogni nuovo utilizzo del campione oppure ricorrere all'anonimizzazione dei dati ad esso associato. Entrambe le opzioni risultano eccessivamente costose e poco praticabili, il che ha portato, come vedremo nel cap. III, il legislatore europeo ad allontanarsi da un paradigma di tutela prettamente individualistico – che si basa esclusivamente su rimedi accordati al singolo – a favore di uno incentrato sull'applicazione di garanzie aventi carattere tecnico-procedurale<sup>136</sup>.

<sup>135</sup> Si veda il par. 4.11.2 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici contenute nel Provvedimento del Garante italiano per la protezione dei dati personali n. 146 del 5 giugno 2019, e recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lg. 10 agosto 2018, n. 101 [doc. web. 9124510].

<sup>136</sup> Sul punto A. BERNES, *Dati e ricerca genetica. Dalla tutela individuale alla gestione procedurale*, in *Rivista di BioDiritto*, 2022, I, *Special Issue*, pp. 67-81.



## CAPITOLO II

# Uso massivo dei dati, sistemi di apprendimento automatico e medicina personalizzata: problematiche etiche

SOMMARIO: Introduzione. – 1. Dall'*Evidence Based Medicine* alla rivoluzione genetica e post-genetica. – 2. Criticità di ordine tecnico ed epistemico. – 3. Sfide metodologiche. – 3.1. Traslazione clinica dei test genomici: nuovi criteri per la valutazione del rapporto costo-efficacia. – 3.2. Valutazione dell'efficacia di terapie innovative: nuovi approcci metodologici, statistici e regolatori. – 4. Le peculiarità della ricerca *data-intensive*. – 5. Crisi del consenso informato e nuovi strumenti per la valutazione dell'impatto etico-sociale della ricerca *data intensive*. – 6. Equità nell'accesso alle cure mediche e sostenibilità. – 7. Qualità dei dati e opacità degli algoritmi: l'uso dell'intelligenza artificiale nella ricerca e sviluppo del farmaco.

### *Introduzione*

Come già accennato nell'introduzione della presente monografia, a partire dall'inizio del nuovo millennio le nuove conoscenze emerse nell'ambito della biologia molecolare, insieme alla convergenza tra la crescente disponibilità delle tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione (di seguito "NGS"), la diffusione delle ICT e lo sviluppo dell'Intelligenza Artificiale (di seguito "IA"), hanno avuto un impatto rivoluzionario sull'approccio epistemologico allo studio delle malattie<sup>1</sup> e sul modo di condurre la ricerca biomedica<sup>2</sup>. Quest'ultima – sia essa «di base» che «traslazionale»<sup>3</sup> – risulta oggi

<sup>1</sup> Per un approfondimento sul cambio di paradigma nella ricerca oncologica, si veda D.C. COLLINS, R. SUNDAR, J.S.J. LIM, T.A. YAP, *Towards Precision Medicine in the clinic: from biomarker discovery to novel therapeutics*, in *Trends in pharmacological sciences*, 2017, XXXVIII, pp. 25-40.

<sup>2</sup> Cfr. L. FLORIDI, *Infosfera: etica e filosofia nell'età dell'informazione*, Torino 2009, p. 14; U. PAGALLO, *Il diritto nell'età dell'informazione*, cit. p. 2; M. DURANTE, *Potere computazionale. L'impatto delle ICT su diritto, società, sapere*, Sesto San Giovanni-Milano 2019, p. 30.

<sup>3</sup> La ricerca traslazionale ha come obiettivo la trasformazione dei risultati otte-



orientata verso l'integrazione/collegamento di dati di origine diversa attraverso soluzioni *software* che sfruttano l'IA per rilevare ricorrenze e correlazioni (si parla di «*pattern recognition*») da cui estrarre inferenze (ipotesi)<sup>4</sup> che andranno poi analizzate e confermate in altri studi prospettici. Si sta assistendo ad un epocale cambio di paradigma in cui sono i risultati delle elaborazioni dei dati stessi – e non solo ipotesi preesistenti – ad aprire la ricerca verso nuove direzioni. Si parla di approccio «*data driven*». La ricerca biomedica *data driven* e *data intensive* è considerata abilitante i progressi connessi allo sviluppo della medicina personalizzata e di precisione (analizzate dettagliatamente *infra par.* § 1), ma anche della salute pubblica di precisione<sup>5</sup> e della cosiddetta salute digitale<sup>6</sup>. Tuttavia, le sue caratteristiche

nutri dalla ricerca di base in applicazioni cliniche attraverso le fasi di qualificazione, verifica e validazione clinica. Si tratta di un processo bidirezionale, non solo «*bench-to-bedside*» ma anche, seppur oggi più raramente, «*bedside-to-bench*», in quanto l'uso corretto e ponderato del risultato clinico consente una valutazione retrospettiva del modello sperimentale e, conseguentemente, una sua revisione e un affinamento dello stesso. Le due discipline viaggiano a velocità molto diverse. Se la ricerca di base produce risultati a ritmi molto rapidi, i tempi richiesti per portare questi risultati al «letto del paziente» possono essere molto lunghi e non sempre le ipotesi suggerite dalla scienza possono essere sfruttate fino in fondo. Cfr. P. CAPPELLETTI, *La medicina personalizzata fra ricerca e pratica clinica: il ruolo della medicina di laboratorio*, in *Rivista italiana della medicina di laboratorio*, 2009, V, p. 30.

<sup>4</sup> Cfr. A. MANTELETO, *Big Data: i rischi della concentrazione del potere informativo digitale e gli strumenti di controllo*, in *Il diritto dell'informazione e dell'informatica*, 2012, XXVIII, pp. 136-137.

<sup>5</sup> Esiste un acceso dibattito accademico su cosa debba intendersi per «sanità pubblica di precisione». Ai fini della presente monografia con tale espressione ci si riferisce ad una disciplina emergente che utilizza dati estesi e specifici della popolazione, provenienti da fonti tradizionali ed emergenti, per garantire interventi mirati ed efficaci di sanità pubblica. In particolare, in questo contesto, *Big Data* e algoritmi vengono sfruttati per individuare velocemente focolai di epidemie (si parla di *digital epidemiology*), offrire consigli personalizzati a specifiche classi di popolazioni sulla base di determinati fattori di rischio, ottimizzare programmi di *screening*, nonché migliorare la distribuzione di servizi e risorse sulla base delle esigenze della popolazione. Si veda S. RASMUSSEN, M. KHOURY e C. DEL RIO, *Precision public health as a key tool in the COVID-19 response*, in *Journal of the american medical association*, 2020, CCCXXIV, pp. 933-934; E. VAYENA e A. BLASIMME, *Health research with Big Data: time for systemic oversight*, in *The journal of law, medicine and ethics*, 2018, XLVI, pp. 119-129.

<sup>6</sup> Il termine salute digitale si riferisce all'opportunità offerta da applicazioni digitali, dispositivi mobili e indossabili di andare oltre alla «*creation of health-related knowledge through data analyses*» e arrivare fino a garantire «*health care delivery through digital means*». Si veda E. VAYENA e A. BLASIMME, *o.l.u.c.*, p. 119. Tali tecnologie innovative, insieme ad un rinnovata alleanza terapeutica con il cittadino/paziente, permettono di spostare l'assistenza sanitaria fuori dalle strutture ospedaliere

peculiari e il rinnovato ecosistema che ruota attorno ai dati digitali, oltre a sollevare criticità di ordine tecnico ed epistemico, presentano importanti risvolti bioetici e giuridici.

Oggetto del presente capitolo è proprio una valutazione critica dei rischi posti dalla ricerca biomedica che si avvale dei *Big Data* sugli interessi e i diritti di pazienti/cittadini – sia a livello individuale che collettivo<sup>7</sup> – e l'analisi di come strumenti giuridici tradizionalmente utilizzati per garantire la tutela di tali diritti e interessi diventino inefficaci nello scenario rinnovato che caratterizza attualmente le scienze della vita. Tale ultima circostanza suggerisce lo sviluppo di una *governance* dei dati «pensata sulle caratteristiche peculiari della ricerca contemporanea»<sup>8</sup>, che sia in grado di garantire la tutela degli interessi e dei diritti dei suoi partecipanti e, contemporaneamente, di promuovere un uso efficiente delle risorse da parte della comunità scientifica<sup>9</sup>.

avvicinandola al singolo, con conseguente minimo utilizzo delle relative risorse e riduzione del carico di lavoro per i medici. Al contempo, offrono al paziente modalità nuove per la gestione autonoma delle sue patologie, che permetterà di aumentare l'aderenza alla terapia da parte del paziente, migliorare l'appropriatezza delle cure e ridurre l'insorgere di eventi acuti dovuti a una gestione non ottimale delle patologie. Ne risulta cambio di paradigma dell'offerta sanitaria. Quest'ultima da «attendista-reattiva» ovvero centrata sugli ospedali e sulla cura dell'evento patologico acuto, mira a diventare «preventiva-pro-attiva» in quanto pienamente focalizzata sul monitoraggio continuo, cure di prossimità e mantenimento dello stato di salute del sano. E. VAYENA, T. HAEUSERMANN, A. ADJEKUM e A. BLASIMME, *Digital health: meeting ethical and policy challenges*, in *Swiss medical weekly*, 2018, CXLVIII, pp. 1-9.

<sup>7</sup> Tradizionalmente l'etica della ricerca si è concentrata sulla tutela dei singoli individui da potenziali danni derivanti dalla partecipazione a uno studio. L'uso dei *Big Data* nella ricerca biomedica ha il potenziale di impattare su gruppi di cittadini mettendoli a rischio di comportamenti stigmatizzanti e discriminatori. Tali conseguenze negative possono derivare dall'utilizzo lecito di dati personali e dall'aggregazione di *dataset* anonimizzati, che pur senza identificare un determinato individuo possono avere conseguenze significative su categorie di persone con determinate caratteristiche e di conseguenza sui singoli che appartengono a quel gruppo. L. FLORIDI e B.D. MITTELSTADT, *The ethics of Big Data: current and foreseeable issues in biomedical context*, cit., p. 460.

<sup>8</sup> Effy Vayena e Alessandro Blasimme lamentano in un recente articolo che la maggior parte dello sforzo accademico e regolatorio sia stato volto a garantire la riservatezza e la protezione dei dati personali usati nella ricerca medica, mentre meno attenzione è stata posta per affrontare altre sfide di matrice etico-sociale poste dai *Big Data* e ancora meno lavoro è stato rivolto allo sviluppo di nuovi quadri di *governance* che siano pensati per caratteristiche specifiche della ricerca condotta in questo ambito. E. VAYENA e A. BLASIMME, *Towards adaptive governance in Big Data health research*, in G. LAURIE et al. (a cura di), *The Cambridge Handbook of Health Research Regulation*, Cambridge University Press, Cambridge 2021, pp. 257-265.

<sup>9</sup> F. GILLE, E. VAYENA e A. BLASIMME, *Future-proofing banks' governance*, in *European journal of human genetics*, 2020, XXVIII, pp. 989-996.

In particolare, la presente indagine mira a chiarire (i) come l'innovazione tecnologica abbia trainato la rivoluzione «omica» e un radicale cambio di approccio della ricerca biomedica nella comprensione del funzionamento degli organismi viventi e dei meccanismi patologici (da riduzionistico, a olistico/integrativo); (ii) come cambia, rispetto al passato, la ricerca biomedica contemporanea relativamente a tipi di dati usati, capacità analitiche disponibili e pluralità di attori coinvolti (non solo “tradizionali” come ospedali e l'industria farmaceutica ma anche “nuovi” come giganti del *web*, *big tech* e aziende che sviluppano *data analytics*); (iii) gli sforzi tecnici e logistici connessi alla raccolta, conservazione, condivisione, analisi e interpretazione dei *Big Data*; (iv) i problemi metodologici e autorizzativi che ostacolano la traslazione clinica della farmacogenetica; (v) come le nuove caratteristiche della ricerca *data intensive* impattino sulla configurazione di interessi quali dignità, *privacy*, equità, trasparenza, inclusione, non discriminazione e reciprocità, oltre ad incidere sulle capacità del binomio «consenso e anonimizzazione» volto a garantirne la tutela; (vi) come è stato rinnovato il quadro normativo relativo all'uso dei dati personali nella ricerca biomedica e (vii) come il ricorso sistemico a ulteriori strumenti operativi miri a garantire un clima di fiducia e rispetto reciproco nell'ambito della ricerca medica tra soggetti con esigenze e interessi diversi: istituti di ricerca, partecipanti alla ricerca e la società in generale.

L'obiettivo del presente capitolo è dimostrare che la rinnovata disciplina per il riuso di dati personali per finalità di ricerca scientifica prevista dal reg. UE n. 679/2016 – benché rappresenti il punto di partenza per garantire la responsabilizzazione dei vari attori che trattano i dati personali nel contesto delle scienze cliniche<sup>10</sup> – non fornisce strumenti specifici per valutare e contenere problemi di stigmatizzazione, discriminazione, danno sociale, eccesso di diagnosi e *over-treatment* che possono far seguito a tale riuso, o a promuovere il rispetto di principi fondamentali quali inclusione, equo accesso alle cure e reciprocità. Per raggiungere tali obiettivi il rispetto della disciplina sulla protezione dei dati deve essere affiancato da ulteriori

<sup>10</sup> Come si vedrà più approfonditamente nel cap. III, il reg. UE n. 679/2016 è espressione di una forma di co-regolazione giuridica in cui il legislatore europeo determina «i principi e fini ai quali tutti i destinatari della norma dovranno attenersi – vale a dire, i titolari del trattamento dei dati personali – lasciando decidere a questi ultimi le modalità organizzative e tecniche con cui rispettare i dettami del legislatore. U. PAGALLO, *Il dovere alla salute. Sul rischio di sottoutilizzo dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario*, Milano 2022, p. 51.

meccanismi quali: (i) l'impiego di forme di dialogo e partecipazione dei soggetti a cui i dati appartengono – ma anche di nuove figure professionali quali *social* e *data scientist* – nella valutazione delle conseguenze etico sociali delle scelte relative alla produzione, gestione e uso dei dati nella ricerca biomedica. Tali attività di coinvolgimento sociale potranno aiutare il ricercatore a identificare i rischi associati a tali scelte e a stabilire insieme a cittadini/pazienti garanzie adeguate a contenerli (questo coinvolgimento che deve riguardare tutte le fasi di ricerca *data driven*, quindi anche quelle relative allo sviluppo di banche dati e dei sistemi che permettono la mobilitazione e il riuso dei dati); (ii) massima trasparenza e chiarezza comunicativa circa le procedure e i meccanismi di *governance* adottati dagli istituti pubblici e privati che trattano dati personali per finalità di ricerca, su come questi meccanismi possano essere oggetto di scrutinio da parte dei partecipanti agli studi e su come singoli e gruppi beneficeranno dei risultati di tali ricerche; (iii) una supervisione etica continua – ovvero riferita a tutto il ciclo di vita dei dati – responsiva, riflessiva e inclusiva. Coinvolgimento sociale, trasparenza, responsabilizzazione dei vari soggetti che trattano dati personali nello scenario della ricerca e garantire la possibilità di supervisione, controllo e scrutinio su ogni specifico impiego di tali dati, sono elementi imprescindibili per preservare un legame di fiducia del paziente/cittadino con enti di ricerca e regolatori e promuovere un clima collaborativo di «mutuo rispetto e reciprocità»<sup>11</sup> tra chi conduce la ricerca e chi ne è l'oggetto.

<sup>11</sup> THE ETHICAL, LEGAL AND SOCIAL IMPLICATION ADVISORY GROUP (ELSI ADVISORY GROUP), *Ethical framework for responsible data processing in personalized health research*, pubblicato il 7 Maggio 2018, reperibile sul sito internet: <https://ethicalsystemsmap.best.ethz.ch/home>. Il gruppo ELSI è stato istituito nell'ambito della ricerca osservazionale su larga scala finanziata del governo federale svizzero e denominata *Swiss Personalized Health Network* (di seguito "SPHN"). Tale ricerca era volta al raggiungimento di obiettivi di medicina personalizzata attraverso la condivisione e l'analisi di dati genetici e clinici dei cittadini svizzeri per l'arco di tempo che andava dal 2017 al 2020. È stato perciò istituita un'infrastruttura coordinata a livello nazionale per gestire, scambiare e analizzare in modo efficiente i dati succitati. L'SPHN ha adottato un approccio federato, sfruttando fonti di dati e infrastrutture eterogenee esistenti in tutto il paese. L'obiettivo del gruppo – composto da esperti di bioetica, scienze della vita, diritto e scienze sociali, nonché rappresentanti di associazioni dei pazienti e altre organizzazioni chiave nel contesto sanitario svizzero – era lo sviluppo di linee guida volte a definire una *policy* condivisa circa la raccolta, l'archiviazione, l'analisi e la condivisione di dati personali «relativi alla salute». Nel 2017 sono state così pubblicate le linee guida per garantire la condivisione e l'elaborazione responsabile dei dati nel contesto dell'SPHN. Tali linee guida si basano su quattro principi etici fondamentali: rispetto delle persone, *privacy*, correttezza dei dati e responsabilizzazione.

In un futuro in cui si prevede un eccezionale rafforzamento del ruolo del paziente/cittadino come *partner* nella ricerca medica e nel mantenimento della salute individuale e collettiva<sup>12</sup>, in quanto titolare e gestore dei propri dati clinici, garantire un clima di fiducia tra i diversi operatori degli ecosistemi di dati europei sarà indispensabile per promuovere la condivisione dei dati personali sia in ambienti *online* che *offline*, e per la buona riuscita di iniziative di ricerca che prevedono l'uso massivo di dati. In un contesto digitale rinnovato in cui il consenso non riesce più a garantire un controllo sui dati personali, tale fiducia non si raggiunge con il solo inasprimento di sanzioni in caso di uso illegittimo e violazione della riservatezza e dell'integrità di questi dati, ma soprattutto integrando forme di consenso «ampio» con le ulteriori garanzie, illustrate nel corso del presente capitolo.

### 1. Dall'Evidence Based Medicine alla rivoluzione genetica e post-genetica

Come accennato nel cap. I, a partire dal 1992 con la pubblicazione sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale *Journal of the American Medical Association* del primo articolo che proponeva un nuovo approccio alla medicina chiamato *Evidence Based Medicine*<sup>13</sup>, o "EBM", quest'ultima ha svolto un ruolo fondamentale nella ricerca clinica, ponendo a fondamento delle scelte preventive, diagnostiche e terapeutiche dei medici, oltre che di politica sanitaria, le prove di efficacia di interventi sanitari, terapeutici e non (es.: uso di farmaci, interventi chirurgici, dispositivi medici e piani organizzativi di sanità pubblica), derivanti da ampi studi clinici controllati e randomizzati. Questa metodologia di studio, in particolare, viene considerata il *gold standard* per la valutazione dell'efficacia e – anche se in misura minore – della sicurezza di presidi terapeutici nella fase *pre-marketing*.

Quasi tre decenni di lavoro e di risorse investite in questo meto-

<sup>12</sup> Sul punto si veda P. CAPPELLETTI, *Medicina di Precisione e Medicina di Laboratorio*, in *La rivista italiana della medicina di laboratorio*, 2016, XII, pp. 129-133.

<sup>13</sup> Cfr. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, *Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine*, cit., pp. 2420-2425. Si ricorda che il termine EBM venne coniato da Gordon Guyatt nel 1990 per definire un approccio terapeutico seguito dall'ospedale universitario della McMaster University. Sulla storia di tale approccio di cura si veda D.M. EDDY, *The origins of Evidence-Based Medicine. A personal perspective*, in *American medical association journal of ethics*, 2011, XIII, pp. 55-60.

do hanno prodotto importanti acquisizioni. Ciò nonostante, ci si è presto resi conto che questo *modus operandi* per quanto razionale e analitico, è inadeguato alla gestione clinica dei pazienti complessi che caratterizzano la maggior parte della popolazione attuale. Infatti, i risultati prodotti dagli RCT si riferiscono quasi sempre a un ipotetico «paziente medio», definito da precisi criteri di inclusione ed esclusione, difficilmente generalizzabili nel cosiddetto «mondo reale» composto da pazienti complessi, sempre più anziani, affetti da patologie croniche e caratterizzati da co-morbidità e multi-morbidità<sup>14</sup>.

Seguendo l'approccio EBM nella pratica clinica, ci si è quindi focalizzati sulla generalizzazione di dati statistici ottenuti su grandi casistiche di pazienti con la conseguente *spersonalizzazione* dell'attuale esercizio della medicina. Questo "allontanamento dalla persona" si traduce nella sottovalutazione della rilevanza della variabilità individuale, che, in realtà, è responsabile della maggior parte dei fallimenti terapeutici che, a loro volta, oltre a danneggiare gravemente il paziente, causano prolungati ricoveri e l'aumento dei costi sanitari.

In passato, questa disomogeneità nei diversi pazienti circa la risposta clinica ai protocolli terapeutici veniva principalmente spiegata alla luce di fattori di ordine fisiologico (es.: età, peso e sesso), patologico (es.: presenza di malattie concomitanti, livelli alterati di funzionalità epatica o renale), o anche di tipo ambientale o comportamentale (es.: lo stile di vita o la concomitante assunzione di altri farmaci, tutti elementi che vanno ad influire sul microbiota, soprattutto intestinale). Il completamento della mappatura del genoma umano, avvenuto nel 2003 nel contesto del progetto scientifico internazionale chiamato *Human Genome Project* (si veda par. § 5.1) anche definito come «la più grande rivoluzione dopo Leonardo»<sup>15</sup>, ha fornito nuovi impulsi e prospettive per lo studio della variabilità umana e ha posto in evidenza quanto sia fondamentale tenere in considerazione il profilo molecolare di una persona per scegliere la terapia in grado di fornire i migliori risultati in termini di efficacia e di riduzione dell'incidenza degli effetti collaterali.

<sup>14</sup> Si stima che un paziente su tre soffra di più patologie croniche contemporaneamente. Si veda A. ADLER-WAXMAN, *This is the biggest challenge to our health*, pubblicato il 7 dicembre 2017, reperibile sul sito internet: [www.tevapharm.com/news-and-media/feature-stories/this-is-the-biggest-challenge-to-our-health/](http://www.tevapharm.com/news-and-media/feature-stories/this-is-the-biggest-challenge-to-our-health/).

<sup>15</sup> Sul punto si veda P. CIAVATTA, G. FINCATO e G. PAINA, *Personalizzazione delle cure, terapie innovative e nuovo ruolo dei farmaci*, in ASPEN INSTITUTE ITALIA (a cura di), *Terapie innovative e welfare: un nuovo paradigma*, 2019, pp. 50-73 reperibile sul sito internet: [www.aspeninstitute.it/attivita/terapie-innovative-e-welfare-un-nuovo-paradigma](http://www.aspeninstitute.it/attivita/terapie-innovative-e-welfare-un-nuovo-paradigma).



Il Progetto ha dimostrato che ogni individuo differisce da qualsiasi altro solamente per lo 0.5 % della propria sequenza di DNA. Responsabili di questa porzione variabile di genoma sono, in particolare, i polimorfismi a singolo nucleotide (in inglese *Single Nucleotide Polymorphisms*, di seguito “SNP”), specifiche basi del DNA che variano negli individui con una frequenza maggiore (>1%) di quella riscontrata per le mutazioni puntiformi (<1%), insieme a inserzioni, inversioni, delezioni e duplicazioni. Tale porzione variabile di genoma, da una parte, spiega le differenze di forma e funzioni fra i singoli individui, dall'altra, è anche in grado di influenzare l'insorgenza e il rischio di recidiva di molte malattie comuni a patogenesi complessa (es.: diabete, malattie cardiovascolari, asma e tumori) e non solo di malattie monogeniche rare. Inoltre, varianti polimorfiche sono capaci di influire anche sulla capacità di risposta ai trattamenti farmacologici in termini di efficacia e tossicità. Dal punto di vista epistemologico, la definitiva conoscenza del genoma umano ha quindi aperto la strada della ricerca verso un cambio di paradigma, portando il ricercatore interessato a definire la patogenesi delle malattie a concentrarsi sulla caratterizzazione della componente ereditaria delle stesse attraverso la biologia molecolare, invece che affidarsi ai segni e ai sintomi e, contestualmente, di avvicinare l'obiettivo di “personalizzare” la medicina e le terapie.

Il rapido evolversi delle cosiddette tecnologie NGS, associato ad una esponenziale riduzione dei loro costi – tramite piattaforme *microarray* – ha permesso l'analisi contemporanea di migliaia di SNP già a partire dai primi anni '2000. Si è parlato, in proposito, di un vero e proprio «*genomic tsunami*» con l'avvio di numerosi studi genomici su larga scala. Tecnologie NGS hanno, quindi, permesso di iniziare a indagare le influenze dei caratteri ereditari nell'insorgenza delle malattie complesse multifattoriali (dovute all'interazione tra l'effetto adattivo di più geni e l'ambiente<sup>16</sup>) e nella variazione interindividuale della risposta a determinate terapie<sup>17</sup>. In particolare, gli obiettivi

<sup>16</sup> COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli “incidental findings” nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 2016, reperibile presso il sito internet: <http://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-e-risposte/gestione-degli-incidental-findings-nelle-indagini-genomiche-con-le-nuove-piattaforme-tecnologiche/>.

<sup>17</sup> Si parla in questi casi di farmacogenomica. Quest'ultima è il risultato dell'interazione della genomica con la farmacologia e studia il ruolo dell'ereditarietà nella variazione interindividuale della risposta ai farmaci. A differenza della farmacogenetica – che ne è un sottoinsieme – non analizza solo l'influenza delle varianti ereditate del DNA nella risposta ai farmaci ma anche delle variazioni somatiche nell'RNA. Per un approfondimento su entrambi i settori si veda S. BOCCIA, *La genomica in sanità*

di tali studi erano l'identificazione di varianti genetiche comuni alla base di meccanismi biologici che determinano lo sviluppo di malattie complesse, che possono trovare interesse come bersagli molecolari di trattamenti specifici e l'identificazione di determinanti genetiche che possono influenzare l'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione del farmaco<sup>18</sup> (si parla di studi di farmacogenetica e farmacogenomica). A partire dal 2005 si è cercato di definire tale componente ereditaria delle malattie e dei caratteri complessi attraverso studi di *linkage* e – soprattutto – di associazione (in inglese *Genome-Wide Association Studies*, di seguito “GWAS”). L'approccio di tipo GWAS permette di identificare, attraverso lo *screening* dell'intero genoma, le varianti geniche associate ad una determinata malattia, basandosi sui già noti metodi di associazione di tipo caso-controllo, ovvero attraverso la comparazione di larghi campioni (nell'ordine delle decine di migliaia) di soggetti affetti dalla patologia e non affetti (il c.d. gruppo controllo<sup>19</sup>). Tuttavia, questa suddivisione rischia di essere eccessivamente semplicistica poiché non tiene in considerazione l'eterogeneità fenotipica dei soggetti coinvolti. Questo si traduce in una riduzione del potere statistico e dell'abilità di individuare una vera associazione tra una malattia e un *locus* genico.

Per fortuna, la crescente disponibilità di dati digitali relativi ai diversi livelli gerarchici di complessità biologica, insieme ai dati sanitari contenuti in cartelle cliniche elettroniche o generati direttamente dal paziente tramite dispositivi preposti al monitoraggio dei parametri vitali, *medical IoT* e applicazioni mobili<sup>20</sup> hanno reso allo stesso

*pubblica: sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione*, in *Italian journal of public health*, 2012, IX, pp. 1-43.

<sup>18</sup> È opportuno sottolineare che l'effetto terapeutico di un farmaco dipende dalla interazione della molecola con diverse proteine che ne condizionano la farmacocinetica e la farmacodinamica: alcune sono coinvolte nell'assorbimento, altre nel trasporto ematico, nella sua metabolizzazione ed eliminazione. Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA e COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, Roma 2020, p. 1 ss. Reperibile sul sito internet: <https://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-gruppo-misto-cnbcnbbsv/riflessioni-bioetiche-sulla-medicina-di-precisione-e-sviluppi-diagnostico-terapeutici/>.

<sup>19</sup> La finalità di tale comparazione è quella di ricercare tra i due campioni eventuali differenze, in termini di frequenza di variazioni genetiche, potenzialmente indicativi di una associazione e perciò predittivi di suscettibilità alla malattia.

<sup>20</sup> Si pensi alle applicazioni volte al tracciamento dell'attività fisica o al monitoraggio di particolari parametri clinici. Cfr. M. DE MALDÈ, *L'oggetto dell'indagine. Il ruolo dell'innovazione in sanità e i possibili impatti sul welfare*, in ASPEN INSTITUTE ITALIA (a cura di), o.u.c., p. 4.



tempo possibile e necessaria l'introduzione, nonché l'uso estensivo di algoritmi basati sull'IA per integrare/collegare tali dati ed estrarre, correlazioni genotipo-fenotipo non percepibili dal cervello umano<sup>21</sup>. Approcci di *unsupervised learning*, in particolare, hanno permesso lo sviluppo di biomarcatori<sup>22</sup> di tipo diagnostico, prognostico, predittivi di risposta ai farmaci e farmacodinamici, oltre che di rischio (detti anche di *screening*), che consentono di procedere con la stratificazione di pazienti in sottogruppi molecolari in base alla predisposizione, presenza o progressione di una malattia e/o alla loro risposta ad un particolare tipo di trattamento farmacologico<sup>23</sup>. L'obiettivo di tale stratificazione è quello di delineare nuovi percorsi di valutazione del rischio, da sfruttare per prevenire l'insorgenza della malattia in

<sup>21</sup> Benché il cervello umano abbia capacità logiche di gran lunga superiori a quelle delle macchine (almeno per il momento) non potrebbe catturare tali correlazioni e ricorrenze in quanto la quantità di dati che riesce ad esaminare è minore di svariati ordini di grandezza rispetto al computer. Si veda R. ZILICH *et al.*, *Big Data: la Medicina delle 4P (preventiva, predittiva, personalizzata e partecipata)*, in *Rivista MeDia*, 2017, XVII, pp. 58-63.

<sup>22</sup> L'NIH ha definito i biomarcatori come «una caratteristica che può essere oggettivamente misurata e valutata come indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte farmacologiche all'intervento terapeutico». Si veda BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP, *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*, in *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2001, LXIX, pp. 89-95.

<sup>23</sup> La disponibilità di test molecolari per un numero sempre più elevato di biomarcatori non solo permette una sempre più precisa profilazione del singolo paziente, ma anche la suddivisione delle malattie in un numero sempre maggiore di sottotipi, caratterizzato da proprie peculiarità quali: specifici meccanismi patogenetici, particolare decorso clinico, sintomatologia specifica o responsività/reazione negativa a un determinato trattamento farmacologico. Per esempio, il cancro della mammella può essere HER-2 positivo e negativo, la leucemia mieloide cronica può presentare la mutazione BCR-ABL. Come evidenziato da Price test genetici che permettono di individuare una specifica variante di cancro possono essere sfruttati per definire «*how best to attack it*». Si pensi, ad esempio, all'individuazione di un'alterazione molecolare che determini l'attivazione di un bersaglio terapeutico associato a un determinato farmaco che può essere sfruttata per indirizzare la cura del paziente e garantirgli un beneficio clinico in termini di sopravvivenza e qualità della vita (es.: il Trastuzumab per il tumore della mammella HER-2 positivo e l'Imatinib per la leucemia mieloide cronica con l'espressione di BCR-ABL). N.W. PRICE, *Black box medicine*, in *Harvard journal of law & technology*, 2015, XXVIII, pp. 418-467. La progressiva caratterizzazione delle malattie non si presenta però «solo» come un elemento positivo dato che contribuirà sempre di più a qualificare malattie ad alta prevalenza come «rare», mettendo a rischio la fattibilità degli studi clinici tradizionali – ovvero gli RCT su larga scala – per validare nuovi trattamenti, a causa della ridotta popolazione arruolabile per ogni singolo farmaco. Si veda G. COLLECCHIA e R. DE GOBBI, *o.u.c.*, p. 136.

soggetti sani, migliorare l'accuratezza delle diagnosi, i benefici degli interventi terapeutici, in termini di sopravvivenza e qualità di vita, tramite lo sviluppo di agenti terapeutici (non necessariamente solo molecole, ma anche cellule modificate) rivolti a bersagli geneticamente definiti (*targeted therapy*) in grado di bloccare/modificare i processi coinvolti nella patogenesi della malattia e curare patologie prima non trattabili. Su queste basi, è possibile migliorare l'appropriatezza delle cure, riducendo al minimo gli effetti collaterali per i soggetti che si sa essere predisposti ad avere una risposta negativa a un determinato trattamento, con conseguenti importanti implicazioni prognostiche, di sicurezza e di ricadute sui costi<sup>24</sup>. Si tratta di un approccio terapeutico che, come sottolineato da Geoffrey Ginsburg e Jeanette McCarthy, promette di portare a «migliori benefici rispetto al trattamento di tutti i pazienti con la stessa malattia nello stesso modo»<sup>25</sup>. I biomarcatori possono poi essere utilizzati anche nello sviluppo dei farmaci<sup>26</sup>, per velocizzare, ottimizzare e ridurre i costi delle sperimentazioni cliniche.

Il ricercatore, quindi, ha cominciato ad avere contezza di quanto la variabilità individuale, composta sia da fattori endogeni che esogeni, influenzi non solo la comparsa e il decorso delle malattie, ma anche la risposta al trattamento terapeutico. I *Real World Data* possono, pertanto, essere utilizzati non solo nella fase *post-marketing* per colmare il *gap* informativo sul reale impatto clinico (sicurezza ed efficacia) ed economico (profilo costo-efficacia) dei nuovi medicinali, così da poter revisionare il loro reale rapporto rischio-beneficio e prezzo-rimborso man mano che vengono usati dalla popolazio-

<sup>24</sup> Studi di costo-efficacia hanno dimostrato che test genetici effettuati prima della somministrazione della terapia, oltre a garantire l'identificazione a priori dei pazienti che risponderanno alla molecola, e in alcuni casi anche la dose più appropriata, consentono di razionalizzare i costi, riducendo al contempo gli eventi avversi legati all'assunzione del farmaco. Cfr. C.L. DAVILA-FAJARDO *et al.*, *Pharmacogenetics in the treatment of cardiovascular diseases and its current progress regarding implementation in the clinical routine*, in *Genes*, 2019, X, pp. 1-25.

<sup>25</sup> Cfr. G.S. GINSBURG e J.J. MCCARTHY, *Personalized Medicine: revolutionizing drug discovery and patient care*, in *Trend in biotechnology*, 2001, XIX, p. 494.

<sup>26</sup> Come riconosciuto dalla FDA e dall'EMA, i biomarcatori possono svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo di nuovi farmaci in quanto permettono di selezionare i pazienti potenzialmente più responsivi, guidare la scelta della giusta dose da somministrare, nonché di predire e individuare problemi di sicurezza connessi al medicinale in sperimentazione già in fasi precoci di sviluppo dello stesso. Solo in caso di una conoscenza accurata delle cause connesse a un particolare disturbo clinico e del ruolo svolto dal biomarcatore quest'ultimo può anche venire utilizzato come *endpoint* surrogato. N.W. PRICE, *o.u.c.*, p. 428.

ne generale, come ampiamente analizzato nel par. 5 del capitolo I, ma assumono anche un ruolo strategico nella fase *pre-marketing*. In particolare, sono utili in quanto generatori di nuove ipotesi, per il reclutamento dei pazienti responsivi e, come vedremo, per lo sviluppo di terapie rivolte a un numero limitato di pazienti (è il caso delle malattie rare<sup>27</sup>).

Si parla quindi di passaggio dall'approccio «*one fits for all*» – tipico dell'EBM – finalizzato a stabilire il percorso migliore per il soggetto malato con il ricorso alle prove di efficacia prodotte da studi di popolazione condotti su un ipotetico paziente medio, ad uno *patient-centered*, ovvero “tagliato e cucito” sulle caratteristiche comuni a gruppi di pazienti. Nella pratica clinica tale approccio si traduce in una ritrovata attenzione per la persona, in particolare verso una serie composta di variabili in grado di condizionare le risposte individuali elettivamente dipendenti dalle caratteristiche genotipiche del singolo, attraverso una diagnostica basata sulla genomica (*genomics-based diagnostics*), e finalizzata a stratificare i pazienti affetti da una malattia in base alle caratteristiche molecolari che determinano la predisposizione ad una particolare prognosi e/o alla loro risposta ad un determinato tipo di trattamento farmacologico, consentendo una cura il più possibile personalizzata. Ed è proprio su questa evoluzione che sono andate progressivamente sviluppandosi le dinamiche sempre più emergenti della medicina personalizzata<sup>28</sup>, un approccio innovativo che mette al centro del processo di cura l'individuo. In particolare, in base al tale orientamento si parte da specifiche caratteristiche individuali (es.: singoli o gruppi di biomarcatori) per individuare il sottogruppo (o specifica “*disease signature*”) di appartenenza del paziente, in modo da scegliere la terapia più appropriata e prevenire i decorsi avversi propri di quella specifica condizione.

Le varianti ereditarie, tuttavia, riescono a spiegare solo una parte delle evoluzioni cliniche connesse all'insorgere della malattia<sup>29</sup>, al suo

<sup>27</sup> Sul punto si veda G. MAZZAGLIA e L.G. MANTOVANI, *Ruolo della Real World Evidence nello sviluppo pre-marketing di farmaci e dispositivi medici*, in G. TRIFIRÒ (a cura di), *Real World Evidence e farmaci. Razionale, criticità e applicazioni nel contesto italiano*, Torino 2019, pp. 94-106.

<sup>28</sup> Come sottolineato da Tavazzi, mentre il fine della medicina personalizzata è «la ricerca di fenotipi specifici, di fatto sottogruppi nella popolazione di pazienti effetti da una data malattia nell'intento di identificare comportamenti diversi nella prognosi e nella risposta alle terapie», quello della medicina di precisione è l'«individuazione della terapia ottimale per ogni paziente nel contesto complessivo dei trattamenti disponibili». L. TAVAZZI, *o.u.c.*, p. 492.

<sup>29</sup> Sebbene sia fuori discussione l'importanza della ricerca genomica per la com-

progredire o alla risposta individuale a un farmaco<sup>30</sup>. Tra genotipo e fenotipo, infatti, si interpongono numerosi fattori<sup>31</sup>. La differenza tra quanto è scritto nel genoma e l'effetto prodotto nei diversi soggetti risiede, infatti, nelle differenze di espressione genica, nella qualità e nella quantità delle proteine tradotte dal genoma, nelle differenze nei metaboliti, nonché nei prodotti finali e intermedi delle reazioni chimiche che avvengono all'interno dell'individuo. Per questo la genomica (studio della sequenza, struttura e funzione del DNA) è solo il primo livello dell'edificio della conoscenza dei processi biologici alla base di malattie complesse. La genomica va integrata con un ampio numero di discipline che condividono il suffisso «omico» quali la trascrittomica (studio dei meccanismi di regolazione dell'espressione genica e dei suoi prodotti), la proteomica (studio delle proteine espresse, dei meccanismi che regolano la loro espressione, modificazione e funzione), la metabolomica (studio delle piccole molecole prodotte in seguito alle reazioni biochimiche di molecole endogene ed esogene, come i

preensione delle cause delle malattie multifattoriali, non bisogna dimenticare che esse originano dall'interazione tra fattori di rischio genetici, ambientali e comportamentali, compresa l'alimentazione e l'attività fisica. Per questo la capacità di predire la suscettibilità a sviluppare una determinata malattia nei singoli individui partendo da varianti genetiche è ancora molto limitato, se non per patologie a elevata componente genetica, ad esempio quelle ereditarie, caratterizzate dall'alterazione di un singolo gene, come la fibrosi cistica. In generale, nelle malattie complesse i test genetici evidenziano polimorfismi, correlati alle patologie, che conferiscono maggiore suscettibilità rispetto alla media della popolazione, ma non sono diagnostici. In oncologia la possibilità di individuare specifiche mutazioni genetiche, in grado di guidare il trattamento, riguarda attualmente un numero limitato di pazienti e i risultati ottenuti finora, tranne il caso di singole alterazioni genetiche, sono inferiori rispetto alle enormi aspettative. S. BOCCIA *et. al.*, *o.u.c.*, p. 2.

<sup>30</sup> Finora sono state identificate poche alterazioni genetiche in grado di guidare le scelte terapeutiche, sia perché costituiscono specifici bersagli molecolari o in quanto indicativi della capacità di rispondere in maniera positiva o negativa ad un determinato agente terapeutico (con effetti collaterali che superano i benefici). I risultati ottenuti finora, tranne il caso di singole alterazioni genetiche come le varianti del gene *CY92C9* relativamente al dosaggio dell'anticoagulante *Warfarin*, sono inferiori rispetto alle enormi aspettative in termini di utilità clinica. Si veda P. CAPPELLETTI, *o.u.c.*, p. 28.

<sup>31</sup> Un altro limite è rappresentato, come si vedrà più approfonditamente *infra* nel par. § 6, dalla variabilità, spesso molto significativa, della frequenza interetnica dei polimorfismi genetici, per cui i risultati delle associazioni tra le varianti genetiche e le malattie complesse, ottenuti su una determinata popolazione, devono essere validati sulle diverse popolazioni prima di essere trasferiti nella pratica clinica. Si veda, COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA e COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit., p. 8.

farmaci) che studiano le diverse espressioni funzionali dei geni<sup>32</sup>. Tali discipline hanno ad oggetto derivati biomolecolari che non sono statici, ma si modificano significativamente nel tempo in maniera diversa nei diversi organi e apparati. Grazie a studi di epigenomica, oggi sappiamo che questi continui cambiamenti sono dovuti alle interazioni tra le molecole stesse (interattomica) e in larga parte dalle circostanze uniche dell'individuo (anche detto «personoma») ovvero stili di vita e ambiente nel quale nasciamo e viviamo, compresi i batteri presenti nel nostro organismo, che a partire dalla nascita hanno un ruolo fondamentale nella modulazione del sistema immunitario dell'ospite e del genoma. Fattori ambientali come l'inquinamento, così come la situazione sociale, la personalità del singolo e i suoi valori di riferimento giocano un ruolo significativo nel rimodulare il rischio di sviluppare determinate malattie, codificato dalla genetica, attraverso modifiche che avvengono a livello di espressione genica<sup>33</sup>. Per questo l'obiettivo finale del nuovo approccio assistenziale chiamato, come già visto *supra* nell'introduzione del primo capitolo, «medicina di precisione»<sup>34</sup> è quello di consentire ai medici e ai ricercatori di predire più

<sup>32</sup> P. MARCHETTI e M. SIMMACO (a cura di), *La Medicina Personalizzata oltre i bersagli molecolari: dalla parte dei pazienti*, in *Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici*, «11° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici», 2019, p. 85. Reperibile sul sito internet: <https://osservatorio.favo.it/undicesimo-rapporto/parte-seconda/medicina-personalizzata/#intro>.

<sup>33</sup> Il genoma non è immutabile e la trascrizione dell'informazione contenuta nel DNA è altamente dipendente dall'esposizione individuale, cioè dalle scelte personali e dall'ambiente nel quale ci sviluppiamo, cresciamo e viviamo. Studi di epigenetica hanno dimostrato che quello che viene chiamato «esposoma» individuale produce mutazioni a livello di espressione genica (si parla di «epimutazioni») senza che le corrispondenti sequenze di DNA vengano mutate, ridimensionando la possibilità di trovare nei geni la risposta certa sullo stato di salute o di malattia delle persone. A. BONALDI, *Restiamo con i piedi per terra. Medicina personalizzata, medicina di precisione e scienze «omiche»*, in *Wall Street International Magazine*, 2018. Reperibile presso il sito internet: <https://wsimag.com/it/scienza-e-tecnologia/42608-restiamo-con-i-piedi-per-terra>.

<sup>34</sup> Nel gennaio 2015, l'allora Presidente degli Stati Uniti d'America, Barack Obama, annunciò durante il tradizionale discorso annuale al Congresso, il lancio del progetto *All of Us. Precision Medicine Initiative*, finanziato con un budget di 215 milioni di dollari. L'obiettivo di tale iniziativa era quello di rendere gli Stati Uniti pionieri nello sviluppo di una medicina che fosse in grado di fornire «il trattamento giusto al tempo giusto per la persona giusta, tenendo in considerazione la storia di salute individuale, l'informazione genetica, l'ambiente e gli stili di vita». Un approccio in aperto contrasto con il paradigma *one fits for all* su cui si basa l'EBM e incentrato sull'individuazione delle strategie terapeutiche e preventive valide per il paziente medio. Il programma di ricerca prevedeva, in particolare, la creazione

accuratamente l'intervento sanitario – preventivo o terapeutico – che funzionerà sul paziente/persona tenendo in considerazione tutto il suo panorama informativo<sup>35</sup>: la sua intera storia clinica, il suo specifico corredo genetico, insieme ad informazioni su ambiente e stili di vita<sup>36</sup>. I benefici attesi da tale approccio sono l'ottimizzazione dei

di una “coorte nazionale” di oltre un milione di cittadini volontari, provenienti da vari gruppi etnici, i cui dati (di tipo genetico, clinico, inerenti le abitudini, gli stili di vita, le relazioni personali, ecc.) avrebbero dovuto essere archiviati col fine di determinare la loro interrelazione e raggiungere due obiettivi più specifici: uno di breve termine, cioè l'individuazione di trattamenti efficaci per la cura del cancro, l'altro di lungo termine, consistente nella ottimizzazione della valutazione dei fattori di rischio, la comprensione dei meccanismi alla base delle patologie complesse e l'identificazione di terapie ottimali per una vasto numero di malattie. P.L. SANKAR e L.S. PARKER, *The Precision Medicine Initiative's All of Us research program: an agenda for research on its ethical, legal and social issues*, in *Genetic Medicine*, 2017, XIX, pp. 743-750. A questo progetto ne sono seguiti altri simili in varie parti del mondo, mentre per quanto riguarda l'Italia, nel 2017 la Conferenza Stato-Regioni ha espresso l'intesa sul «Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze «omiche» volto a delineare «le modalità con cui l'innovazione nel settore della genomica si debba innestare nell'SSN negli ambiti della prevenzione, diagnosi e cura, in un'ottica di efficacia (*evidence-based*) e di sostenibilità (*cost-effectiveness*) dell'SSN ai fini del miglioramento della salute dell'individuo e della popolazione». Si veda il Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze «omiche», in G.U. n. 13 del 17 gennaio 2018.

<sup>35</sup> Scegliere il trattamento adeguato alle esigenze del singolo malato è sempre stato l'obiettivo della medicina. Quello che cambia rispetto al passato è che lo sviluppo tecnologico permette una caratterizzazione più approfondita, per non dire totale, dell'individualità dei singoli – attraverso le scienze «omiche», le analisi cellulari e la tecnologia mobile – che ha permesso alla scienza medica di tornare alla persona. L'analisi complessiva delle caratteristiche individuale mediante sistemi computazionali avanzati, capaci di analizzare grandi serie di dati, permette di prevedere statisticamente il rischio di sviluppare una malattia o di rispondere positivamente ad un intervento terapeutico. Si veda, P. CAPPELLETTI, *Medicina di precisione e medicina di laboratorio*, in *Rivista italiana della medicina di laboratorio*, cit., p. 130; A.G. SPAGNOLO, *Medicina personalizzata e medicina centrata sulla persona*, in *Medicina e Morale*, 2017, LXVI, pp. 433-437.

<sup>36</sup> I termini «medicina di precisione» e «medicina personalizzata» pur essendo una l'evoluzione dell'altra, sono spesso usati in maniera intercambiabile. Tale sovrapposizione di concetti diversi ha contribuito ad inasprire l'incertezza semantica. Per le finalità della presente monografia con medicina di precisione si intende «*un approccio emergente di trattamento e prevenzione delle malattie che tenga conto della variabilità individuale di geni, ambiente e stili di vita di ciascuna persona*» così come definita dal *National Institute of Health*. Tale approccio dovrebbe consentire ai medici di predire quale misura preventiva e quale cura funzionerà per il singolo paziente (si parla del «*principio della cura giusta, per la persona giusta, al tempo giusto*»). Per ora l'evoluzione più completa di questo approccio è la «medicina dei sistemi» che può essere definita come la medicina clinica della *system biology*. Pre-

risultati clinici e la razionalizzazione delle risorse e dei costi, grazie all'identificazione della strategia terapeutica appropriata alle esigenze della persona al momento più opportuno. Tali obiettivi sono raggiungibili solo con la comprensione deterministica dell'eziologia e della patogenesi delle malattie, la diagnosi dei fattori causali supportata da algoritmi basati sull'IA e l'abilità dei presidi terapeutici innovativi di interferire nei meccanismi profondi di insorgenza della malattia e portare alla guarigione intesa come *restitutio ad integrum* del sistema. L'oggettivazione delle complesse interazioni biologiche e con l'ambiente associate allo sviluppo delle patologie complesse segnerà il passaggio della medicina da una disciplina reattiva ad una disciplina predittiva e proattiva<sup>37</sup>, in grado di prevenire con interventi precoci e mirati l'insorgenza della malattia in cittadini sani (o di ritardare l'evoluzione clinica mediante un trattamento precoce).

Finora, la massima espressione della medicina personalizzata è costituita dalla «biologia dei sistemi» in cui l'individuo viene rappresentato come un sistema integrato, strutturato in sistemi organi, tessuti e cellule, in cui le singole parti che lo compongono interagiscono fra loro (fisiologicamente e fisio-patologicamente) e in maniera dinamica con l'ambiente. Per comprendere il comportamento di tale sistema non ci si potrà limitare ad una comprensione riduzionista delle sue parti, in quanto esso possiede delle proprietà/funzioni dette emergenti che derivano dall'interazione delle sue parti, pur non appartenendo a nessuna di esse singolarmente. Come il comportamento di un circuito elettrico, quello della rete biologica dipende dalle connessioni topologiche tra i suoi elementi ma anche dalle loro risposte dinamiche alle perturbazioni. Per ricostruire reti pato-bio-

supposto di tale disciplina è che l'individuo malato sia un sistema complesso in cui le singole parti che lo compongono interagiscono fra loro (fisiologicamente e fisio-patologicamente) e in maniera dinamica con i determinanti non biologici. Essa studia le funzioni di geni, proteine, metaboliti, le interazioni tra di loro e con l'ambiente nel determinare fenotipi complessi. Si tratta di un approccio olistico che mira a superare il riduzionismo clinico ed eziopatologico operando con modalità integrative e modelli computazionali avanzati per comprendere svariati processi fisiologici e rispondere a quesiti biologici complessi, come la patogenesi, la storia naturale e l'evoluzione delle malattie. Si tratta di una branca della biologia molto promettente per l'individuazione target terapeutici e marcatori biologici che intervengono in vari stadi di una patologia e che idealmente dovrebbero essere misurabili in maniera semplice e non invasiva. Sulla biologia dei sistemi si veda, P. CAPPELLETTI, *La complessità e la medicina di laboratorio*, in *La rivista italiana della medicina di laboratorio*, 2014, X, pp. 187-192.

<sup>37</sup> L. HOOD e S.H. FRIEND, *Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine*, in *Nature reviews clinical*, 2011, VIII, pp. 184-187.



logiche, l'attenzione del biologo/ricercatore più che sull'analisi separata delle funzioni delle singole parti componenti, tralasciando il contesto generale in cui normalmente operano, dovrebbe essere rivolta alla definizione delle "emergenze" derivanti dalle loro interazioni dinamiche e sinergiche. La novità principale offerta da tale approccio sistemistico è che esso sfida il paradigma riduzionistico organicista e meccanicista esistente, che risulta del tutto inadeguato all'identificazione delle dinamiche alla base dell'insorgenza delle malattie, che sono il frutto di una complessa rete di interazioni (dette network) che la biologia dei sistemi mira ad individuare attraverso un approccio olistico e integrato. In termini pratici, la biologia dei sistemi si avvale dell'integrazione di dati relativi ai diversi livelli gerarchici di complessità biologica (DNA, mRNA, proteine, metaboliti ecc.) e clinici per interpretare il flusso delle informazioni biologiche dai geni ai loro prodotti. Un lavoro lungo e impegnativo in quanto prevede la necessità di creare task force di collaborazione tra professionisti con competenze diverse (cliniche, molecolari, biomediche, informatiche). Il fine è quello di identificare (singoli e gruppi di) marcatori biologici che intervengono in vari stadi di una patologia e di ricostruire attraverso modelli computazionali avanzati reti molecolari funzionali associate a malattie specifiche di grande interesse sia per la classificazione molecolare di tali malattie, sia per l'approccio terapeutico, in quanto rappresentano *targets* rilevanti per lo sviluppo di un farmaco. La convergenza di approcci sistemici alle malattie e della disponibilità di nuovi strumenti matematici e computazionali è destinata a rivoluzionare il tradizionale paradigma della medicina rivolta al paziente ammalato, per sviluppare nei prossimi anni una medicina Preventiva, Predittiva, Personalizzata, Partecipativa (cosiddetta "medicina delle 4P"). Per raggiungere questo obiettivo, come sottolineato dal «Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche», le comunità scientifiche e cliniche necessitano di condividere i dati standardizzati su un'unica infrastruttura armonizzata che permetta un facile accesso a database controllati, annotati e disponibili, così come è accaduto per lo *Human Genome Project*. Un'altra sfida è poi data dalla necessità di gestire contemporaneamente enormi quantità di dati prodotti dalle tecnologie "omiche", nonché di dati clinici più o meno strutturati generati da fonti eterogenee, pubbliche e private, e modellarli con tempi computazionali accettabili per estrarre interazioni rilevanti. Ed è sulla scia di tale assunto che inizia l'analisi delle criticità tecniche e metodologiche che impediscono il raggiungimento dei progressi sperati nella biologia molecolare nell'era dei *Big Data*.



## 2. Criticità di ordine tecnico ed epistemico

Nonostante le enormi aspettative riposte nella ricerca post-genomica, la medicina di precisione risulta, all'odierno stato dell'arte, più un concetto che una realtà. È, infatti, ancora prevalentemente connessa a varianti genomiche che, fino ad ora, hanno aggiunto poco potere predittivo utile ai tradizionali algoritmi preposti al calcolo della suscettibilità di fenotipi complessi. Per quanto riguarda, invece, le correlazioni genotipo-fenotipo prodotte dalla farmacogenomica, da una parte sono poche quelle la cui utilità clinica è stata dimostrata, dall'altra terapie farmacologiche mirate al genoma hanno portato a un beneficio limitato sulla sopravvivenza dei pazienti. Le criticità che impediscono il raggiungimento dei progressi sperati nella biologia molecolare nell'era dei *Big Data* e il trasferimento delle scoperte scientifiche nella pratica clinica, riguardano: (i) problematiche di ordine tecnico connesse alla mobilitazione, la gestione e l'analisi di enormi quantità di dati, (ii) sfide di natura epistemica e (iii) il necessario ricorso a nuove metodologie per valutare la sostenibilità e l'utilità clinica di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche pensate per gruppi ristretti di persone. Nonostante sia circolato il falso mito per cui lo sfruttamento dei *Big Data* fosse un'opportunità per accelerare il progresso scientifico con risorse limitate, il processo di estrazione di conoscenza affidabile dagli stessi rappresenta una sfida logistica, scientifica e regolatoria che non può essere vinta senza investimenti considerevoli, una collaborazione tra professionisti con competenze diverse (esperti nella gestione di dati, biologici, clinici, informatici etc.) e un adeguato coinvolgimento sociale.

Addentrandoci nello specifico delle criticità di ordine tecnico, è opportuno sottolineare, ancora una volta, il ruolo determinante svolto dai dati nell'ambito della ricerca post-genomica. Il fattore abilitante la possibilità di prevenire e trattare malattie eterogenee e complesse nel singolo paziente (con rispettivo risparmio delle risorse), oltre che di progettare strategie di sanità pubblica efficienti e sostenibili, non può prescindere dall'accesso, scambio, aggregazione e riuso di dati molecolari, clinici, fenotipici, comportamentali e ambientali di più persone possibili, nonché dalla loro analisi attraverso algoritmi di apprendimento automatico e di *deep learning* per poter integrarli e modellarli in tempi computazionali accettabili ed estrapolare relazioni significative. Tali *dataset* – che provengono anche da fonti diverse da quelle comunemente sfruttate nel contesto della ricerca biomedica<sup>38</sup> e

<sup>38</sup> Per esempio, *social media*, applicazioni digitali, dispositivi digitali e *wearable*

contengono anche dati non identificativi – dovrebbero, quindi, essere accessibili da parte di molteplici gruppi di ricerca e condivisibili<sup>39</sup>. Come sostenuto da Sabina Leonelli, «la capacità dei dati di servire come fonte di conoscenza deriva quindi dalla loro mobilità: ossia, dalla loro capacità di viaggiare attraverso diversi sistemi di analisi e riuso, e di essere relazionati con quanti più tipi di dati diversi possibile»<sup>40</sup>. Purtroppo, oggi i dati nel contesto europeo e nazionale si trovano ancora conservati prevalentemente in *silos* isolati senza avere la possibilità di uscire dalle circostanze in cui sono generati e, in certi casi, anche inaccessibili al paziente stesso a detrimento della sua salute e dell'efficacia del sistema sanitario<sup>41</sup>. Questo è un problema giuridico ma anche tecnico visto che la mancanza di interoperabilità dei dati (vale a dire la loro usabilità tecnica nel passaggio da un'infrastruttura all'altra) è ostacolata dalla mancata applicazione di formati *standard* (ad esempio per cartelle cliniche elettroniche) che impedisce lo scambio transfrontaliero, l'aggregazione e il confronto di dati provenienti da fonti diverse, interne al settore sanitario<sup>42</sup>.

Un'altra sfida posta dall'integrazione di dati provenienti da fonti diverse è di natura epistemica, e riguarda l'interpretazione delle interazioni individuate dai sistemi automatizzati. Infatti, l'eterogeneità dei processi biologici, associata alla natura già di per sé «rumorosa» dei *Big Data* (data la loro varietà) e la difficoltà di condurre analisi

che raccolgono dati che documentano caratteristiche socio-economiche e comportamentali di singoli e gruppi, possono essere relazionati con dati sanitari e altri dati non identificativi (es.: dati climatici) per una comprensione olistica delle cause delle malattie, che, come visto, può portare prevedere interventi preventivi e trattamenti più efficaci. Sul punto si veda E. VAYENA e U. GASSER, *o.u.c.*, pp. 17-40.

<sup>39</sup> Con *data sharing* si intende sia il trasferimento di copie di dati che il loro riutilizzo. Cfr. A. BLASIMME *et al.*, *Data sharing for precision medicine: policy lessons and future directions*, in *Health Affairs*, 2018, XXXVII, pp. 702-709.

<sup>40</sup> Si veda S. LEONELLI, *o.u.c.*, p. 31.

<sup>41</sup> U. PAGALLO, *Il dovere alla salute. Sul rischio di sottoutilizzo dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario*, cit., p. 140.

<sup>42</sup> Con interoperabilità dei sistemi di cartelle cliniche elettroniche si intende «la capacità di due o più sistemi di cartelle cliniche elettroniche di scambiarsi dati interpretabili attraverso mezzi informatici e informazioni e conoscenze interpretabili dall'uomo». Si veda, COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE, *Raccomandazione della Commissione, del 2 luglio 2008, sull'interoperabilità transfrontaliera dei sistemi di cartelle cliniche elettroniche* [notificata con il numero C(2008) 3282] in GUUE n. L 190 del 18 luglio 2008, p. 37 ss. Nonostante notevoli progressi siano stati fatti per garantire formati e protocolli compatibili, standardizzati e condivisi per raccogliere ed elaborare dati provenienti da fonti diverse «*adoption of these standards by health-care systems lags behind*». E. VAYENA, *Value from health data: European opportunity to catalyse progress in digital health*, in *Lancet*, 2021, XCVII, pp. 652-653.

statistiche sempre più complesse, rende difficoltoso rilevare interazioni veramente significative (es.: interazioni proteina-proteina, *pathway* biologici realmente implicati nell'insorgenza o nello sviluppo di una patologia) e distinguerle dal «rumore di fondo», ovvero errori casuali. È quindi necessario minimizzare le fonti di errore ricostruendo il viaggio compiuto dai dati. Poiché i modi in cui i dati vengono generati, organizzati, ordinati e processati vanno ad influire sul «loro uso come fonte di conoscenza»<sup>43</sup> e alla scelta dei criteri per valutare le potenzialità rappresentative nei confronti della realtà<sup>44</sup>, risulta evidente la crescente esigenza di istituire banche di *metadati* (ovvero contenenti informazioni sui dati) specie nei casi in cui chi conduce l'interpretazione non ha avuto nulla a che fare con la creazione dei dati stessi (permettendone la ri-contestualizzazione)<sup>45</sup>. Conoscere l'origine dei dati (come sono stati generati, per quale fine e in quali circostanze) e la storia di come i dati sono stati gestiti (ovvero i criteri scelti per selezionarli, classificarli, formattarli e visualizzarli) permette agli analisti di valutare se i dati siano affidabili e quali re-interpretazioni siano plausibili. La corretta manutenzione delle banche dati che ne permettono la mobilitazione, così come la ricostruzione dei viaggi compiuti da questi e la valutazione della loro qualità /attendibilità (valutazione che va fatta caso per caso in quanto inevitabilmente legata alle circostanze specifiche del loro uso), sono condizioni necessarie per produrre interpretazioni affidabili. Di conseguenza, i ricercatori devono ricevere un'educazione di base all'utilizzo di tecnologie, infrastrutture, metodi di analisi dei *Big Data* e prendere dimestichezza con approcci come le *metanalisi* o le tecniche di intelligenza artificiale e di *data mining*.

### 3. Sfide metodologiche

La medicina del futuro sembra andare nella direzione di ciò che sosteneva Ippocrate: «è più importante sapere che tipo di persona abbia una malattia piuttosto che sapere che tipo di malattia abbia una persona» e di scostarsi dagli approcci terapeutici incentrati sul concetto di «statisticamente significativo»<sup>46</sup> in cui si tenta di stan-

<sup>43</sup> S. LEONELLI, *o.m.c.*, p. 111.

<sup>44</sup> ID., *o.m.c.*, p. 45.

<sup>45</sup> ID., *o.m.c.*, p. 24.

<sup>46</sup> Sul concetto di statisticamente rilevante si veda L. TAVAZZI, *La significatività statistica nella ricerca clinica. Riprende il dibattito*, in *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2020, XXI, pp. 1-5.

ardizzare le scelte terapeutiche partendo dai risultati derivanti da singoli studi su ampi gruppi selezionati di soggetti<sup>47</sup>. Il professionista sanitario partirà quindi dalle caratteristiche proprie del paziente – in particolare da biomarcatori che designano l'appartenenza, o la propensione verso, a uno specifico sottotipo di patologia, con proprie peculiarità, quali un particolare decorso clinico, sintomatologia o responsabilità a un determinato trattamento farmacologico – per definire piani personalizzati di prevenzione<sup>48</sup> e di trattamento. Si prefigura così un rivoluzionario cambio di paradigma in medicina, che da basata su segni, sintomi e rivolta al malato «a taglia unica», diventerà personalizzata, predittiva e proattiva.

La porta sul mondo dell'intelligenza artificiale, però, non deve essere considerata indipendente dall'approccio scientifico sinora trattato. Biomarcatori, reti molecolari e terapie *target* ad esse associate potranno essere trasferiti nella pratica clinica e sfruttati nel ragionamento clinico/diagnostico solo se supportati da evidenze sperimentali sufficienti a garantire un reale e sostenibile beneficio rispetto alle modalità *standard* attualmente in uso.

Di conseguenza, si può affermare che la medicina personalizzata rappresenta un approccio complementare e non alternativo alla medicina tradizionale «dell'evidenza». Sulla base di tale premessa, si precisa che per quanto concerne le malattie e i fenotipi complessi, nonostante la gran mole di dati accumulati negli ultimi decenni, le interazioni funzionalmente rilevanti tra i componenti della rete pato-biologica restano in gran parte sconosciute. Ciò è dovuto alle criticità di cui sopra, in particolare dall'incapacità di integrare, a livello clinico e sperimentale, i dati «omici» raccolti e dalla mancanza di serie temporali di tali dati. Esiste, inoltre, un sostanziale divario tra i dati sperimentali e la medicina pratica, soprattutto quando queste nuove conoscenze vengono valutate in termini di utilità clinica e,

<sup>47</sup> S. CUCCHIARA, *o.u.c.*, p. 32.

<sup>48</sup> La caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza della malattia e della variabilità fenotipica dei singoli individui permette un'ottimizzazione dell'attività di *screening* in modo da prevenire o ritardare l'evoluzione delle patologie. In tale contesto le nuove tecnologie, in particolare la combinazione di dispositivi mobili e *software* basati su intelligenza artificiale, hanno già mostrato di poter giocare un ruolo assolutamente primario nell'offrire strumenti avanzati e a basso costo per svolgere attività di monitoraggio e *screening* su tutta la popolazione, oltre che sviluppare nuovi modelli di cura a distanza. Il rischio da evitare è quello di dare valore a tra interazioni non rilevanti che porta a diagnosticare malattie che non sono causa di morbidità (la c.d. *overdiagnosis*) o prescrivere trattamenti senza una reale efficacia clinica (il c.d. *overtreatment*).

perciò, di beneficio per il paziente. Ciò perché il processo di valutazione dell'efficacia, sicurezza e sostenibilità di un test per biomarcatori – in particolare quelli di farmacogenomica che se «traslati» nella pratica clinica rappresenterebbero il primo passo verso la medicina personalizzata, permettendo il connubio tra diagnostica genetico/molecolare e terapia mirata<sup>49</sup> – e di farmaci *target* richiede il ricorso a una nuova metodologia, nuovi disegni di studio e criteri più adeguati alla valutazione dei risultati. Tale revisione della metodologia della ricerca clinica deve essere accompagnata da un aggiornamento del quadro normativo di riferimento, in particolare, come visto nel par. § 3 del cap. I, quello relativo alla validazione clinica e all'immissione in commercio di nuovi presidi terapeutici, auspicando una maggiore flessibilità normativa che tenga il passo con l'evoluzione tecnologica e riconosca la necessità di sviluppare farmaci sempre più complessi e rivolti a gruppi sempre più ristretti di individui. Questo è un passo necessario per il raggiungimento di una medicina che abbia sempre più al centro il singolo paziente.

### 3.1. *Traslazione clinica dei test genomici: nuovi criteri per la valutazione del rapporto costo-efficacia*

Il processo di validazione dei test per biomarcatori – che indubbiamente rappresenta un primo passo verso l'affermarsi del nuovo paradigma medico scientifico – è da considerarsi particolarmente complesso. In particolare, perché tali *test* vengono trasferiti nella *routine* diagnostica, e si possa farne ricorso per lo sviluppo di farmaci *target*, è necessario provare (*i*) la validità analitica del marcatore, cioè che sia accurato ed affidabile, (*ii*) la sua validità clinica, (*iii*) la sua utilità clinica e (*iv*) un rapporto costo-efficacia favorevole. In poche parole, occorre dimostrare che tale biomarcatore porti effettivamente a un miglioramento sostenibile del risultato per il paziente in confronto ai trattamenti *standard*. Nonostante l'imponente numero di pubblicazioni prodotte negli ultimi anni sui biomarcatori, sono pochi quelli entrati nell'uso clinico<sup>50</sup>. Ciò è dovuto a svariati motivi<sup>51</sup>,

<sup>49</sup> Cfr. P. CAPPELLETTI, *Medicina di precisione e medicina di laboratorio*, cit., p. 132.

<sup>50</sup> Sul punto si veda M. DUFFY *et al.*, *Validazione di nuovi marcatori di neoplasia: la posizione ufficiale dell'European Group on Tumor Markers*, in *Biochimica Clinica*, 2017, XLI, pp. 102-113.

<sup>51</sup> Questi possono essere riassunti nella scarsa disponibilità e qualità di infrastrutture per condurre i test, di personale di laboratorio qualificato per eseguire i test, di professionisti in grado di interpretarli.

tra cui la mancanza di un consenso sui parametri necessari a stabilire la validità e l'utilità clinica dei test e la loro sostenibilità. Infatti, le metodologie generalmente usate nella ricerca clinica per dimostrare il valore scientifico di un intervento diagnostico – ovvero che le condizioni del paziente sono migliorate dalle cure specifiche basate sul risultato dell'esame – sono gli studi clinici randomizzati e controllati su larga scala, che non possono essere intrapresi per identificare ogni correlazione genotipo-fenotipo che viene identificata, per ragioni di tempo, economiche ed etiche. Come riconosciuto dallo stesso Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze «omiche», altre metodologie per valutare l'utilità clinica di un *biomarker* genomico dovranno essere utilizzate, come gli studi osservazionali caso-controllo prospettici-retrospettivi, utilizzando campioni archiviati raccolti in precedenti studi prospettici conclusi e quindi valutati in cieco (par. § 2.1 del cap. I), in modo retrospettivo<sup>52</sup>.

Un altro fattore limitante della traslazione clinica dei test genetici è costituito dall'alto costo di tali esami e dall'attuale mancanza di studi in grado di dimostrare un rapporto costo-efficacia positivo, necessari poter sviluppare sistemi di rimborso per i test farmacogenomici. Anche in questo caso, infatti, è necessario introdurre nuove metodologie di studio, che prendano in considerazione elementi di risparmio diretti e indiretti sul lungo termine (come la minore necessità di usufruire dei servizi sanitari, possibilità di non interrompere la propria attività lavorativa, ecc.)<sup>53</sup>.

### 3.2. Valutazione dell'efficacia di terapie innovative: nuovi approcci metodologici, statistici e regolatori

La disponibilità di *test* molecolari per un numero crescente di biomarcatori predittivi permette di sviluppare nuovi farmaci *target* che hanno il potenziale di curare le cause della patologia, invece che operare sui sintomi<sup>54</sup> (e possono essere utilizzati anche per la sele-

<sup>52</sup> Sul cambio di paradigma e sulla necessità di ricorrere a nuovi disegni di studio per la validazione dei biomarcatori, si veda F.W. FRUEH, *Back to the future: why randomized controlled trials cannot be the answer to pharmacogenomics and personalized medicine*, in *Pharmacogenomics*, 2009, X, pp. 1077-81.

<sup>53</sup> Cfr. C. CIRIELLO (a cura di), *Raccomandazione civica sulla governance del farmaco. Focus sulle gare d'acquisto dei farmaci*, in *Rapporto di Cittadinanzattiva*, 2020, reperibile presso il sito internet: <https://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/13674-presentata-la-raccomandazione-civica-sulla-governance-del-farmaco.html>.

<sup>54</sup> Lo sviluppo delle tecnologie di genetica molecolare che ha caratterizzato gli ultimi anni e il collegamento tra informazioni biologiche e dati sanitari contenuti

zione dei pazienti da arruolare in una sperimentazione clinica o per l'assegnazione dei partecipanti negli studi randomizzati). Anche tali terapie innovative pongono numerose sfide a livello della metodologia della ricerca – da tempo consolidata sullo sviluppo di farmaci tradizionali – e richiedono un aggiornamento del *framework* regolatorio relativamente alla validazione clinica, successiva approvazione e immissione in commercio di tali presidi. La progressiva caratterizzazione molecolare di malattie complesse – infatti – porta alla classificazione delle stesse in numerosi sottotipi determinati da alterazioni genetiche e reti molecolari rare che richiedono trattamenti differenziati. Si dovrà procedere, pertanto, alla revisione e adattamento delle tradizionali procedure di validazione, dato che strumenti attualmente a disposizione come gli RCT su larga scala, non sono idonei per valutare l'efficacia di terapie farmacologiche mirate a ciascun sottotipo di malattia, alla luce del difficile reclutamento di un numero di pazienti adeguato e con un profilo molecolare appropriato. Sono stati progettati così nuovi disegni sperimentali come gli studi ombrello, “a canestro” (si veda l'Introduzione), oltre che i *trial N-of-1* in cui il paziente individuale viene sottoposto a periodi in cui si alternano trattamento sperimentale e controllo, assegnati in maniera casuale. Questi nuovi disegni di studio possono essere anche adattivi, ovvero essere modificati mentre vengono condotti, con modalità definite a priori in base ai risultati preliminari. Però tali studi, più che adattarsi alla prospettiva di dover reclutare piccoli numeri di pazienti, servono ad aumentare l'efficienza dei *trial* nelle fasi precoci dello sviluppo clinico. Tuttavia, la scarsa numerosità campionaria, implicita in questi studi, fornisce stime statisticamente non significative. Di conseguenza, per verificare il profilo rischio/beneficio delle terapie

nelle cartelle cliniche elettroniche, o ottenuti attraverso l'utilizzo di vari dispositivi digitali, ha permesso di conoscere le basi genetiche di numerosi tumori e malattie rare, ma anche di patologie complesse ad elevata frequenza nella popolazione, come malattie cardiovascolari o il diabete, al punto da riuscire ad identificare molecole in grado di agire su bersagli e dei *pathways* fisiopatologici a valle delle malattie. Anche relativamente alle malattie infettive alcune mutazioni genetiche possono essere alla base della variazione interindividuale nella risposta all'infezione. L'identificazione di tali mutazioni permette di stratificare i pazienti in sottogruppi a rischio e in base ad essi suggerire percorsi preventivi e trattamenti specifici. Un esempio recente e significativo riguarda la patologia COVID-19 da infezione di SARS-CoV-2. È stato dimostrato che alcune mutazioni genetiche sono alla base del 15% delle forme gravi dell'infezione. Un dato che ha immediate ripercussioni dirette sulla loro terapia. Q. ZHANG, *Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19*, in *Science*, 2020, CCCLXX, pp. 1-13.



farmacologiche mirate e richiedere la loro registrazione presso le autorità regolatorie, è imprescindibile il ricorso agli RCT.

Alla luce delle considerazioni fin qui svolte, appare evidente *il trade off* esistente tra lo sforzo di caratterizzare a livello geno-fenotipico le malattie in corso, e le finalità delle strategie di salute pubblica, che puntano alla produzione di evidenze generalizzabili a livello di popolazione. È attualmente in corso un dibattito tra aziende farmaceutiche e agenzie regolatorie per identificare metodologie di progettazione statistica adattate ai nuovi disegni, al fine di ottenere lo sviluppo clinico di trattamenti per malattie che di fatto stanno diventando rare, senza imporre livelli di validazione irragionevoli. In particolare, le agenzie regolatorie sono chiamate a garantire contemporaneamente requisiti autorizzativi sufficientemente flessibili, mantenendo criteri di validazione e qualità elevati. Non a caso, l'EMA, nel documento “*EMA Regulatory Science to 2025 - a strategic reflection*”, ha incluso l'innovazione della ricerca clinica tra i propri cinque obiettivi strategici, riconoscendo come l'adozione di nuovi processi autorizzativi, la validazione clinica di biomarcatori e di *endpoint* non tradizionali, oltre che il supporto a nuove modalità di scoperta e sviluppo di farmaci sempre più complessi, progettati e prodotti per gruppi ristretti di individui, debba essere ulteriormente sviluppata per rispondere alla sfida del domani, ovvero demarcare il confine tra cura e prevenzione e arrivare a rendere l'uomo refrattario a determinate malattie. In tale contesto, l'approvazione di un farmaco basata esclusivamente su RWE rimane ancora una prospettiva futuribile e le decisioni regolatorie sul profilo rischio beneficio supportate dalle stesse rimangono quelle relative alle patologie rare e all'estensione di un'indicazione clinica di farmaci già immessi in commercio, sia per una nuova popolazione che per una diversa indicazione. Tuttavia, agenzie regolatorie e aziende farmaceutiche sono sempre più interessate a incorporare RWD – in particolare i registri di patologia – nei programmi di sviluppo e approvazione di farmaci e dispositivi medici, anche se non è ancora chiaro come sfruttarli al meglio per obiettivi legati all'efficacia<sup>55</sup>.

Si può quindi sostenere che, benché lo sviluppo di modelli statistici nuovi sia necessario, su tale fronte un particolare successo lo stanno avendo le strategie di inferenza “*bayesiana*”, il processo in corso è caratterizzato dall'affidamento e diffusione della ricerca osservazio-

<sup>55</sup> G. MAZZAGLIA e L.G. MANTOVANI, *o.u.c.*, p. 99. Un altro approccio interessante è quello dei *trial* pragmatici. Si veda sul punto



nale<sup>56</sup> nel tessuto complessivo della ricerca biomedica, della pratica clinica e delle strategie di offerta sanitaria a livello di popolazione<sup>57</sup>.

Considerata per lungo tempo una faticosa ricerca minore, unicamente descrittiva, la ricerca osservazionale è esplosa negli ultimi anni diventando anche uno strumento sfruttabile per nuove scoperte, ad esempio i nessi di causalità tra trattamenti ed eventi clinici (come visto nel par. § 5 del cap. I).

Lo sfruttamento del flusso costante di dati individuali di diversa natura (dai più tradizionali dati clinici, di laboratorio o di diagnostica per immagini, fino ai dati derivanti da test genetici, dai sensori indossabili o dalle applicazioni mobili di tracciamento dell'attività fisica o di particolari parametri clinici) oltre a costituire un elemento imprescindibile per lo sviluppo della medicina personalizzata, permette anche di progettare un modello di offerta di servizi sanitari realmente volto a soddisfare le esigenze del cittadino e al mantenimento del suo stato di salute. Tale modello, a cui attualmente mirano i servizi sanitari nazionali, presuppone una rinnovata alleanza terapeutica con il cittadino, che diventa *partner* del sistema salute sia nel generare dati in tempo reale sulla propria condizione fisica, sia nella gestione autonoma delle terapie proposte da sistemi intelligenti. Questo modello è caratterizzato poi dalla cura continuativa, dall'offerta di sistemi innovativi per la gestione della cronicità, e dal passaggio da un approccio terapeutico che da reattivo – cioè in grado di attivarsi solo al manifestarsi della patologia, quando i costi di gestione e trattamento sono alti – diventa preventivo e proattivo.

#### 4. *Le peculiarità della ricerca data-intensive*

L'ecosistema in cui si muove la ricerca medica contemporanea, come si può evincere dal paragrafo precedente, si caratterizza – rispetto al contesto che ha originariamente determinato l'introduzione di normative volte al contenimento di possibili abusi – per uno spostamento di *focus* del ricercatore dalla persona, intesa nella sua interezza,

<sup>56</sup> L. TAVAZZI, *La ricerca scientifica per un sistema sanitario intelligente*, in *Scienza in rete*, 2019, reperibile sul sito internet: <https://www.scienzainrete.it/articolo/ricerca-scientifica-sistema-sanitario-intelligente/luigi-tavazzi/2019-08-19>.

<sup>57</sup> L'attuazione del così detto universalismo di precisione si scontra allo stato attuale, a livello europeo, con la mancanza di un'infrastruttura condivisa e armonizzata che permetta un accesso rapido ai dati. Si veda G. MAZZAGLIA e L.G. MANTOVANI, *o. n. c.*, p. 102.

ai suoi dati. Lo sviluppo tecnologico ha infatti permesso una progressiva digitalizzazione dei meccanismi biologici dell'essere umano<sup>58</sup>.

Una volta tracciato il processo evolutivo che ha portato all'emergere dell'approccio *data intensive* nella ricerca clinica, è ora possibile definire alcune caratteristiche della ricerca contemporanea che risultano inedite rispetto al passato. Per prima cosa, la maggior parte degli studi oggi in corso prevede la raccolta di dati provenienti da fonti esterne al contesto clinico/di ricerca e l'utilizzo secondario di dati personali, che risultano per lo più raccolti e archiviati per scopi diversi della ricerca. La possibilità di procedere in questo modo è data dalle capacità delle ICT di conservare tali dati per lunghi periodi di tempo e di renderli maggiormente accessibili. Inoltre, la ricerca clinica ha a mano a mano assunto una dimensione multicentrica e, al contempo, l'ecosistema della ricerca è diventata *multistakeholder*, con l'ingresso di nuovi protagonisti mossi meramente da interessi economici – ma con a disposizione molti dati ed *expertise* sul fronte analitico (si pensi alle *big tech*) – in grado di stravolgere gli equilibri di potere esistenti. Inoltre, vige una forte incertezza circa le capacità analitiche e di classificazione offerte dall'IA. Per ultimo, assume una rilevante importanza la necessità di mantenere un collegamento fra i dati e il soggetto-fonte, al quale questi si riferiscono, per necessità di *follow-up* e per garantire il rispetto del principio di reciprocità. Tali caratteristiche peculiari della ricerca contemporanea incidono sulla configurazione degli interessi di cittadini/pazienti e, di conseguenza, rendono inadeguati strumenti giuridici tradizionalmente posti a tutela degli stessi, come il binomio «consenso-anonimizzazione».

Allo stesso tempo, tali peculiarità rappresentano il punto di partenza per creare un quadro normativo, relativo all'uso dei dati nella ricerca medica, che garantisca il perseguimento di obiettivi di progresso e promozione della conoscenza e della salute da parte dei ricercatori, e, allo stesso tempo, che sia teso a promuovere nuove e più efficaci forme di bilanciamento e tutela degli interessi e posizioni dei diversi attori coinvolti.

Come evidenziato da Ugo Pagallo, una delle proprietà che il diritto deve avere nel regolare lo sviluppo tecnologico, riguarda la flessibilità e adattatività delle norme con cui al contempo si tutelano i diritti individuali. Un esempio di tale approccio è dato proprio da regolamento europeo sulla protezione dei dati personali<sup>59</sup>.

<sup>58</sup> Cfr. C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti e ricerca biomedica: una proposta verso nuove consonanze*, in *Rivista di BioDiritto*, 2019, I, p. 346.

<sup>59</sup> U. PAGALLO, *Il dovere alla salute. Sul rischio di sottoutilizzo dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario*, cit., p. 34.

### 5. *Crisi del consenso informato e nuovi strumenti per la valutazione dell'impatto etico-sociale della ricerca data intensive*

Tradizionalmente, il consenso a partecipare ad una ricerca biomedica con i propri dati personali, campioni biologici e dati genetici ad essi associati, viene chiesto in relazione ad uno specifico protocollo di studio. Tale consenso, inoltre, non è idoneo a coprire indagini ad esso non correlate risultanti dalla condivisione e successive aggregazioni o riutilizzo di tali dati e campioni con un'ampia comunità scientifica<sup>60</sup>. Come accennato nell'introduzione del presente capitolo, la concretizzazione dei progressi associati alla medicina personalizzata dipenderà dalla possibilità di condividere, aggregare e utilizzare enormi quantità di dati molecolari, fenotipici e comportamentali al fine di identificare correlazioni che si associano in maniera regolare a determinati esiti clinici, neanche astrattamente prevedibili prima di condurre l'analisi<sup>61</sup>, così da avere una comprensione olistica dei meccanismi e delle interazioni alla base dell'insorgenza della malattia<sup>62</sup>. In tale contesto, il *deficit* conoscitivo circa i fini specifici dell'uso futuro dei dati e dei soggetti che vi accederanno, al momento della raccolta – ma anche al momento dell'accesso per quanto riguarda le ricerche che sfruttano sistemi di *data analytics* o di intelligenza artificiale – riduce drasticamente la capacità del consenso – almeno nella sua forma classica – di garantire ai partecipanti a ricerche guidate dai dati il controllo sulle informazioni sanitarie che li riguardano e da loro donate per finalità scientifiche.

Il consenso va qui inteso come la capacità di decidere chi potrà accedere a quei dati personali, con chi verranno condivisi e per quali fini verranno usati e riutilizzati in studi presenti e futuri. Laddove tale condivisione e riutilizzo dei dati personali può mettere a rischio la

<sup>60</sup> L. FLORIDI e B.D. MITTELSTADT, *The ethics of Big Data: current and foreseeable issues in biomedical context*, cit., p. 454.

<sup>61</sup> Sul punto, per un approfondimento, si veda N. MUSACCHIO, *et al.*, *Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità*, in *Journal ufficiale dell'associazione medica diabetologi*, 2018, XXI, pp. 204-218.

<sup>62</sup> Per un approfondimento sulle problematiche etiche connesse all'utilizzo dell'IA nel contesto sanitario e di ricerca biomedica si veda A. MALVA *et al.*, *Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale ai processi di Ricerca & Sviluppo pre clinico del farmaco*, in *Tendenze nuove*, 2019, I, pp. 1-2; COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA e COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Intelligenza Artificiale e medicina: aspetti etici*, 2020, p. 1 ss, reperibile sul sito internet: <https://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-gruppo-misto-cnbcnbbsv/intelligenza-artificiale-e-medicina-aspetti-etici/>.

tutela di interessi e principi etici fondamentali, il controllo sugli stessi costituisce una precondizione per garantire l'autodeterminazione, l'autonomia, la riservatezza, la trasparenza e la responsabilizzazione di coloro che li usano nuovamente e li condividono nel contesto di ricerca<sup>63</sup>. Tali principi sono tenuti in grande considerazione in ogni ambito dell'attività umana, ma acquistano un'importanza ancora maggiore nel contesto sanitario e della ricerca biomedica, data la vulnerabilità dei pazienti e dei partecipanti alla ricerca. In più, le capacità offerte da *machine learning* e *deep learning* di trovare correlazioni tra parametri comportamentali, biologici, sociali e genetici, garantiscono un rinnovato potere di stratificazione e segmentazione, anche partendo da dati anonimi<sup>64</sup>. Tali capacità, oltre ad essere sfruttata per garantire trattamenti più efficaci e programmi di *screening* mirati, può indurre a comportamenti discriminatori e stigmatizzanti che andranno a colpire un dato gruppo di individui, che potrebbe essere identificabile anche attraverso le sole caratteristiche geografiche, etniche, socioeconomiche o molecolari<sup>65</sup>. I possibili rischi riguardano tutti i singoli che a quel gruppo appartengono, anche se non hanno partecipato direttamente alla ricerca (o hanno rifiutato di farlo). Da qui si evince, da una parte, la necessità di guardare oltre il modello individualistico della tutela degli interessi e principi etici, nonché dei diritti fondamentali, per approdare ad una tutela collettiva degli interessi in gioco. Dall'altra, che l'utilizzo dei *Big Data* per

<sup>63</sup> Gli strumenti che comunemente vengono usati dai partecipanti alla ricerca medica per esercitare un controllo sul flusso dei dati personali sono il consenso informato, l'obbligo di confidenzialità che grava su determinate figure professionali e l'anonimizzazione. Sull'inappropriatezza di tali strumenti a garantire tale controllo e l'eticità della ricerca che sfrutta i cosiddetti «*Big Data* biomedici», si veda E. VAYENA e A. BLASIMME, *Biomedical Big Data: new models of control over access use and governance*, in *Journal of biomedical inquiry*, 2017, XIV, pp. 501-513; C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti*, cit., pp. 347, 348.

<sup>64</sup> L. FLORIDI e B.D. MITTELSTADT, *The ethics of Big Data: current and foreseeable issues in biomedical context*, cit., p. 460.

<sup>65</sup> Si precisa che la variabilità, spesso molto significativa, della frequenza interetica dei polimorfismi genetici, per cui i risultati positivi delle associazioni tra le varianti genetiche e le malattie complesse, ottenuti su una determinata popolazione, possano non essere trasferibili su popolazioni diverse. È stato quindi ipotizzato che una ricerca di farmacogenetica che dimostrasse che un gruppo sociale individuabile su basi etniche sia *non-responder* a un determinato farmaco in determinate condizioni potrebbe comportare discriminazioni nell'accesso ai trattamenti, che nel caso specifico potrebbero essere collegati a pregiudizi a sfondo razziale. Cfr. S. HUNT, *Pharmacogenetics, personalized medicine, and race*, in *Nature Education*, 2008, I, p. 212.

finalità di ricerca biomedica – e di conseguenza anche una produzione scientificamente avanzata ed inclusiva – dipenderà non solo dal rispetto della disciplina sulla protezione dei dati personali e dalla garanzia di sicurezza, disponibilità e riservatezza degli stessi. È necessario che questo quadro di tutela sia affiancato dallo sviluppo di una *governance* della gestione dei dati e del ritorno dei risultati partecipata ed inclusiva. Tale *governance* deve essere in grado di co-evolvere insieme all'ecosistema sanitario che ruota attorno ai dati digitali e alle nuove capacità di analisi offerte da *Big Data analytics* e sistemi di intelligenza artificiale<sup>66</sup>. A questa *governance* detta “adattiva”<sup>67</sup> va affiancata a una chiara campagna di comunicazione pubblica – o comunque a strumenti atti a garantire la massima trasparenza su come i dati vengono trattati, anche attraverso il ricorso a interfacce informatiche – che identifichi chiaramente (i) i soggetti che accederanno ai dati, le condizioni per l'accesso e per l'utilizzo degli stessi; (ii) la possibilità di eventuali condivisioni di dati (anche in forma anonima) con soggetti terzi; (iii) i diritti dei partecipanti alla ricerca con dati e campioni, e (iv) i benefici attesi dalla ricerca, anche avendo riguardo alle modalità di redistribuzione degli stessi<sup>68</sup>.

<sup>66</sup> Cfr. E. VAYENA e A. BLASIMME, *Health research with Big Data: time for systemic oversight*, cit., p. 120.

<sup>67</sup> Secondo Alessandro Blasimme e Effy Vayena quando l'utilizzo di nuove tecnologie comporta rischi noti, ma persistono incertezze sui benefici (come avviene per esempio con il ricorso a strumenti di tracciamento dei contatti, meglio conosciuto come «contact tracing», per il contenimento della pandemia da COVID-19) la *governance* adattiva è un'opzione preziosa. Tale *governance* dovrebbe consentire il c.d. *social learning* e prevedere il coinvolgimento dei vari *stakeholders* e la distribuzione di compiti di supervisione tra diversi attori. Tale approccio di *governance* consente, inoltre, di raccogliere e incorporare rapidamente nuove conoscenze derivanti dall'uso di nuove fonti dati e nuove capacità di analisi nella ricerca. Si veda A. BLASIMME e E. VAYENA, *What's next for COVID-19 apps? Governance and oversight*, in *Science*, 2022, CCCLXX, pp. 760-762.

<sup>68</sup> Relativamente all'utilizzo di dati di localizzazione e di strumenti di tracciamento dei contatti (meglio conosciuto come «contact tracing») nel contesto dell'emergenza legata al COVID-19 in un recente articolo su *Nature Medicine* Ienca e Vayena hanno sottolineato che sebbene l'accesso a tali fonti dati – senza il consenso dell'interessato – sia da considerarsi legittimo se necessario e proporzionato al contenimento della pandemia, esso potrebbe comunque alimentare la sfiducia pubblica – rivelandosi così svantaggioso specie nei paesi in cui i cittadini ripongono un livello di fiducia molto basso nel proprio governo, come Italia, Francia e USA. Dovrebbe pertanto essere garantita trasparenza, attraverso campagne di sensibilizzazione, sul bene comune perseguito da tali strumenti, sui soggetti destinatari dei dati e sulle finalità dell'ulteriore trattamento. M. IENCA e E. VAYENA, *On the responsible use of digital data to tackle the COVID-19 pandemic*, in *Nature Medicine*, 2020, XXVI, pp. 463-464.

Su queste basi, sarà fondamentale rinnovare le modalità di supervisione etico-scientifica della ricerca che si basa sui *Big Data*. Tale supervisione dovrebbe essere «*spread throughout the continuum of regulatory activities and [...] respond to unexpected events across the life cycle of data use*»<sup>69</sup>. Tale controllo dovrebbe essere robusto, democratico, continuo e tarato sulle caratteristiche peculiari del nuovo modo di fare ricerca: non potrà, quindi, concretizzarsi in un'unica valutazione *ex ante* del protocollo, né affidarsi ai classici criteri di valutazione etica, ma piuttosto, ricorrere a un continuo monitoraggio su ogni richiesta di accesso ai dati o sull'impiego concreto dei dati che via via viene attuato dal titolare del trattamento<sup>70</sup>. Tale supervisione deve essere accompagnata da meccanismi di responsabilità solidi e trasparenti in grado di sostenere il pubblico scrutinio. Come evidenziato da Effy Vayena, la responsabilizzazione di coloro che si occupano di raccogliere, gestire e interpretare i dati dovrebbe essere vista come «*an opportunity for all stakeholders to embrace responsibility and exercise good judgment*»<sup>71</sup>. Tutti questi fattori – insieme

<sup>69</sup> E. VAYENA e A. BLASIMME, *Health research with Big Data: time for systemic oversight*, cit. p. 217.

<sup>70</sup> I criteri che vengono impiegati nella valutazione etico-scientifica della ricerca che coinvolge esseri umani (si pensi agli RCT) e dati personali sono stati sviluppati a partire dal dopoguerra – formalizzati alla fine anni Settanta – e finalizzati a tutelare il singolo partecipante da ricerche ingiustamente subite e da danni non proporzionati ai benefici derivanti dallo studio. Tali criteri (valore sociale, validità scientifica, equa selezione dei partecipanti, beneficenza e consenso informato) pur essendo ancora validi a livello formale, non colgono adeguatamente le specificità della ricerca che sfrutta sistemi computazionali avanzati per analizzare grandi quantità di dati personali. Si prenda come esempio il recente caso di uno studio finalizzato all'identificazione – attraverso reti neurali – di associazioni tra tratti facciali e l'orientamento sessuale auto-dichiarato per capire se persone omosessuali abbiano caratteristiche facciali distintive. Oltre a dubbi sulla validità scientifica e l'utilità sociale dei risultati di tale studio, quello che preoccupa sono le conseguenze sociali di discriminazione a stigmatizzazione derivanti da usi abusivi, volontari e involontari di tali risultati. Questo studio esemplifica come le nuove forme di raggruppamento rese possibili dal ricorso a sistemi di analisi basati sull'IA, in grado di trovare correlazioni tra caratteristiche biologiche, personali, comportamentali e sociali, possa produrre sia danni materiali che immateriali. Il fatto che questa ricerca sia stata condotta a seguito dell'approvazione del comitato etico e pubblicata, rende edotti su quanto sia difficile valutare l'impatto etico-sociale di una ricerca, anche a causa di uno scarso allineamento sui criteri da utilizzare per tale valutazione. Si veda Y. WANG e M. KOSINSKI, *Deep neural networks are more accurate than humans at detecting sexual orientation from facial images*, in *Journal of personality and social psychology*, CXIV, II, 2018, pp. 246-57.

<sup>71</sup> Cfr. E. VAYENA, *Value from health data: European opportunity to catalyze progress in digital health*, cit. p. 653.

alla necessità di produrre evidenze sulla sicurezza e sull'efficacia di dispositivi digitali e di nuove terapie – sono prodromici a stimolare la fiducia nel paziente/cittadino nei confronti di questo nuovo paradigma di ricerca e verso iniziative istituzionali come la creazione dello «Spazio comune europeo di dati sanitari» volto all'implementazione di piattaforme di condivisione di dati personali per realizzare progressi nella prevenzione, nell'individuazione e nella cura delle malattie, e per aiutare i *policy makers* a prendere decisioni consapevoli e basate sulle evidenze in grado di migliorare l'accessibilità, l'efficacia e la sostenibilità dei sistemi di assistenza sanitaria<sup>72</sup>.

Come si vedrà meglio nel cap. III, la nuova disciplina europea sulla protezione dei dati personali riconosce che il binomio informativa/consenso non sia più in grado di tutelare adeguatamente gli individui dalle potenziali conseguenze negative sui loro diritti e libertà derivanti dal trattamento dei dati personali nell'attuale ecosistema digitale. Per questo il Regolamento europeo, in vigore dal 2018, impone al titolare del trattamento di valutare previamente «*before a single bit of information has been collected*» l'impatto del trattamento e la stima del rischio di compromissione dei diritti e libertà delle persone fisiche. Inoltre, le disposizioni del Regolamento aggravano la responsabilità dei titolari del trattamento, i quali rispondono per la mancata attuazione delle misure tecniche ed organizzative volte ad affrontare tali rischi, secondo il principio di *accountability* – in italiano di “responsabilizzazione” – dell'art. 5<sup>73</sup>.

<sup>72</sup> Come si vedrà più approfonditamente nel cap. IV, il fallimento di iniziative come *care.data* in Inghilterra, che prevedeva il trasferimento dei dati contenuti nei *database* dei medici di base in un unico *data warehouse* al fine di utilizzarli per garantire un'assistenza sanitaria efficace ed efficiente, nonché migliorare la conoscenza della patogenesi della malattia e sviluppare trattamenti innovativi, era dovuto alla mancanza di trasparenza nei confronti dei cittadini britannici sui fini reali di tale progetto, sul fatto che ai loro dati potevano accedere anche soggetti privati, come case farmaceutiche, oltre che al mancato riconoscimento di forme di controllo sull'utilizzo dei dati personali, che non erano realmente anonimi come veniva dichiarato.

<sup>73</sup> Tali misure a livello sia organizzativo che tecnico devono essere attuate dalla fase iniziale della progettazione del processo che implica l'elaborazione dei dati personali, incorporando le stesse nell'architettura medesima di quanto si sta realizzando (la cosiddetta *data protection by design e by default*). Si veda: art. 25, par. 1 del Regolamento. Come evidenziato da Ugo Pagallo *et al.*, il Regolamento prevede un modello di co-regolazione in cui gli articoli 5, par. 2, 24, par. 1, 25 par. 1 e 32 indicano ai titolari del trattamento (e ai responsabili) le modalità con cui debbano essere dimostrati i sei principi di cui all'art. 5, par. 1 del Regolamento. Il principio di responsabilizzazione è quindi il fulcro su cui si basa l'approccio *middle-out* che abbraccia il Regolamento, e attraverso il quale lo stesso cerca di garantire un equi-



Tuttavia, nonostante il Regolamento abbracci un approccio incentrato sul rischio, tramite un modello di responsabilità volto alla prevenzione del danno, che prevede anche forme di co-regolamentazione, sembra opportuno sottolineare che la normativa non fornisce strumenti in grado di rispondere adeguatamente alle sfide etiche poste dal nuovo paradigma di ricerca biomedica incentrato sull'analisi attraverso metodi computazionali avanzati di una grande massa di dati e correlazioni estrapolate con metodi induttivi.

Facendo un passo indietro, come già evidenziato nel cap. I, il consenso informato costituisce una pietra miliare dell'etica della ricerca. La sua funzione originaria era quella di permettere ai potenziali agli studi di decidere autonomamente l'autorizzazione o il rifiuto di essere oggetto di interventi di ricerca, attraverso la massima trasparenza sui fini dello studio, sui rischi, sui benefici, sulle procedure e sulle misure per far fronte ai possibili danni causati da qualsiasi evento avverso connesso all'attività di ricerca. Il binomio informativa-consenso ha poi progressivamente assunto nuove funzioni, inclusa quella di garantire ai partecipanti a una ricerca il controllo sia diretto che indiretto sui loro dati personali, specie quelli sensibili. In quanto consenso informato, il titolare del trattamento era poi tenuto a spiegare le condizioni di esposizione di tali dati in un determinato studio – indicando i dati che verranno raccolti, chi potrà accedervi, con chi potranno essere condivisi, le finalità specifiche di utilizzo e condivisione presenti e future, il periodo e le modalità di conservazione, e come tali informazioni verranno protette da accessi non autorizzati – permettendo ai partecipanti/donanti di valutare se tali condizioni rispettassero o meno le loro aspettative (controllo diretto) e di specificare preferenze individuali circa un riutilizzo specifico e il ritorno dei risultati incidentali (controllo indiretto)<sup>74</sup>.

Da quando la ricerca biomedica è diventata un'attività *data-in-*

librio tra l'attuazione delle regole e dei principi della normativa europea e la libertà di titolari e responsabili del trattamento di organizzarsi per rispettarli. Si veda U. PAGALLO, P. CASANOVAS e R. MADELIN, *The middle-out approach: assessing models of legal governance in data protection, artificial intelligence, and the Web of Data*, in *The Theory and Practice of Legislation*, 2019, VII, n. 1, pp. 1-25.

<sup>74</sup> Secondo Alessandro Blasimme *et al.* il consenso informato ha progressivamente acquisito numerose funzioni che ne hanno provocato un "sovraccarico". Relativamente all'uso secondario di dati su larga scala, tipico dei progetti di ricerca rivolti ad obiettivi di medicina di precisione, il consenso informato, come attualmente praticato, non offre la granularità necessaria ai donatori di dati per esercitare su di essi un controllo significativo. A. BLASIMME *et al.*, *Data sharing for precision medicine: policy lessons and future directions*, cit., p. 234.



*tensive* il suo progresso si basa e, soprattutto, dipende dal continuo accesso e dalla condivisione, aggregazione e riutilizzo di (i) dati personali raccolti durante la normale pratica clinica e/o ricerche condotte in passato (contenuti in *database* amministrativi e clinici); (ii) dati provenienti da fonti innovative come i *social media*, motori di ricerca, forum *web* di pazienti; e (iii) dati prodotti tramite l'interazione dei pazienti con la rete internet, con dispositivi digitali e *wearable*. Diventa pertanto sempre più difficile prevedere al momento della raccolta dei dati personali chi vi accederà e per quali finalità verranno usati. Ricontattare ogni singolo paziente per informarlo sul nuovo scopo di ricerca risulta eccessivamente costoso, organizzativamente impossibile, eticamente discutibile e potrebbe mettere a repentaglio il conseguimento delle finalità della ricerca. In progetti di ricerca rivolti ad obiettivi di medicina di precisione<sup>75</sup> in cui si ricorre a *predictive analytics* e sistemi di intelligenza artificiale per identificare correlazioni tra dati biologici, clinici, comportamentali e ambientali, provenienti da diversi *dataset*, neanche astrattamente prevedibili prima dell'analisi dei dati, la finalità specifica dello studio non può neanche essere accuratamente prevista prima di procedere con la raccolta dei dati. Ne deriva che anche in caso di ricontatto il consenso non potrebbe più essere «informato» in quanto i ricercatori non potrebbero avanzare valutazioni sul fine specifico per cui i dati verranno usati. Tale *deficit* informativo non permette ai partecipanti alla ricerca di prendere decisioni libere e consapevoli su dati che non solo li identificano ma concorrono indefettibilmente alla costruzione della identità fisica e sociale delle persone, minandone così la loro autonomia.

Inoltre, il ricorso all'anonimizzazione come alternativa al consenso nel contesto della ricerca sui *Big Data* – per il riutilizzo di dati personali a fini di ricerca – risulta spesso inefficace sia al fine di tutelare interessi universalmente riconosciuti sia per garantire il raggiungimento ottimale dei fini di ricerca<sup>76</sup>. Il giudizio si fonda su tre ordini di motivi: (i) il ricorso all'anonimizzazione non protegge di per sé il principio di autonomia, inteso come controllo sulle finalità

<sup>75</sup> ID., *o.l.u.c.*

<sup>76</sup> Il ricorso a tecniche di anonimizzazione in ricerche che coinvolgono dati genetici oltre ad impedire la restituzione delle informazioni clinicamente utili all'interessato – non permette di condurre attività di *follow-up*, determinanti per la realizzazione ottimale del progetto di ricerca. Si veda M. MACIOTTI, U. IZZO, G. PASCUZZI e M. BARBARESCHI, *La disciplina giuridica delle biobanche in Pathologica*, 2008, C, pp. 86-101.

specifiche per cui i dati verranno utilizzati; (ii) le tecniche di anonimizzazione, specie nel contesto della ricerca *data intensive*, non scongiurano il pericolo di re-identificazione<sup>77</sup>; (iii) tali tecniche non escludono comportamenti discriminatori, preferenziali e stigmatizzanti di una data categoria di individui e indirettamente dei singoli che vi appartengono<sup>78</sup>; (iv) impediscono la restituzione delle infor-

<sup>77</sup> E. VAYENA e U. GASSER, *o.u.c.*, p. 23.

<sup>78</sup> Come visto nel par. § 1 del presente capitolo, le ricerche su *Big Data* biomedici sono volte ad individuare, tramite sistemi computazionali avanzati, correlazioni tra caratteristiche fenotipiche, genotipiche, comportamentali e ambientali al fine di chiarire i meccanismi e l'interazione tra i geni e l'ambiente alla base dell'insorgenza e alla progressione delle malattie. L'identificazione di tali correlazioni, che può derivare anche dall'utilizzo di dati anonimizzati, permette di associare a determinate caratteristiche (anche geografiche, etniche e socio-economiche) specifici esiti clinici, oltre che di relazionare tra loro soggetti diversi grazie a tali comuni caratteristiche. Tali conoscenze possono venire sfruttate per sviluppare trattamenti più efficaci in quanto volti a colpire meccanismi profondi di insorgenza della malattia, e con minori effetti collaterali, oltre che per migliorare programmi di *screening* stabilendo misure preventive mirate ai soggetti appartenenti gruppi a rischio più elevato di sviluppare una malattia. Dall'altra parte possono essere sfruttate per perpetuare comportamenti discriminatori e stigmatizzanti nei confronti di gruppi (es.: si pensi a uno studio che dimostri che un gruppo sociale/etnico abbia maggiori possibilità di sviluppare una determinata malattia) e di conseguenza anche ai membri di questo gruppo compresi i singoli che non hanno partecipato direttamente (o che si sono rifiutati di farlo) alla ricerca. Va inoltre rilevato, che tramite l'impiego di algoritmi si possono realizzare aggregazioni a geometria variabile che non per forza corrispondono ad un gruppo preesistente (es.: ad un determinato gruppo etnico) in cui i soggetti non hanno coscienza dell'essere stati inseriti in un *cluster* e delle possibili conseguenze negative derivanti da tale inserimento. Da qui la necessità di ampliare l'ambito degli interessi tutelati rispetto al trattamento dati, ma anche la necessità individuare nuove modalità di rappresentazione capaci di dare voce ai soggetti potenzialmente colpiti dalle conseguenze negative di tali nuove tipologie di trattamento dei dati. A tal proposito, si rileva che nel reg. UE n. 679/2016, l'art. 80, par. 1 prevede che l'interessato abbia «il diritto di dare mandato a un organismo, un'organizzazione o un'associazione senza scopo di lucro [...] di proporre il reclamo per suo conto» all'autorità di controllo, nonché di esercitare il diritto a un ricorso giurisdizionale effettivo nei confronti di un'autorità di controllo, nei confronti di un titolare del trattamento o del responsabile, e il diritto di proporre reclamo all'autorità di controllo per ottenere un risarcimento. Inoltre, introducendo una sorta di federalismo sperimentale, l'art. 80, par. 2 del Regolamento dispone che «gli Stati membri possono prevedere che un organismo, organizzazione o associazione [di cui sopra] indipendentemente dal mandato conferito dall'interessato, abbia il diritto di proporre, in tale Stato membro, un reclamo all'autorità di controllo competente» e di esercitare il diritto a un ricorso giurisdizionale effettivo contro un'autorità di controllo, o contro un responsabile del trattamento o responsabile del trattamento, ove ritenga che i diritti di cui l'interessato gode siano stati violati in seguito al trattamento. Sul concetto di federalismo sperimentale si veda, U. PAGALLO, *The legal challenges of Big Data*, cit., p. 9.

mazioni clinicamente utili all'interessato impedendo il rispetto del principio di reciprocità<sup>79</sup>; (v) nella ricerca genetica l'anonimizzazione non permette di condurre attività di *follow-up*, determinanti per la realizzazione ottimale del progetto di ricerca<sup>80</sup>.

Nei primi anni del nuovo millennio il *trade-off* tra il potenziale scientifico derivante dal riuso, l'analisi e il collegamento di *dataset* diversi e l'ottenimento di un consenso per ogni istanza di utilizzo di dati personali in una nuova ricerca (*fresh consent*), ha dato il via a un dibattito inizialmente volto a cercare alternative al modello tradizionale di consenso – inteso in termini di attualità e specificità – in quanto ostacolato dall'innovazione. Una prima risposta a tale esigenza di riforma è stata fornita dal campo della ricerca genetica svolta su campioni biologici conservati nelle biobanche, attraverso la proposta di un consenso definito «ampio»<sup>81</sup>. La Raccomandazione del Consiglio d'Europa R (2006) 4 precisa che tale consenso – da non confondere con un consenso vago ed incondizionato (*blanket consent*)<sup>82</sup> – è volto a pre-autorizzare l'impiego di materiale biologico o dei dati ad esso associati in «un insieme non specifico» di progetti di ricerca futuri e non

<sup>79</sup> Cfr. A. BLASIMME, C. BRALL e E. VAYENA, *Reporting Genetic Findings to Individual Research Participants: Guidelines from the Swiss Personalized Health Network*, in *Frontiers in genetics*, 2020, XI, pp. 1-9.

<sup>80</sup> Cfr. C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti*, cit., p. 348.

<sup>81</sup> Il ricorso al consenso ampio nella ricerca genomica è stato promosso da numerosi strumenti giuridici di *soft law* adottati dalle organizzazioni internazionali impegnate anche nel settore della bioetica e dei diritti umani, che hanno contribuito in modo sostanziale al riconoscimento del suo valore giuridico. Si veda, *inter alia*, AMM, *Dichiarazione di Taipei* (2016): art. 12; *Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico, Linee guida sulle biobanche umane e banche dati di ricerca genetica* (2009), *Raccomandazione (CM/Rec(2016)6) diretta agli Stati membri del Consiglio d'Europa* (2016): art. 11. Diversi sono poi gli atti legislativi di singoli Stati che hanno riconosciuto la liceità del ricorso al consenso ampio nel contesto della ricerca condotta con le biobanche. Si veda, *inter alia*, *Estonian Human Genes Research Act* (2000): art. 12; United Kingdom Parliament, *Human Tissue Act*, p. 11.

<sup>82</sup> Sulla differenza tra consenso «vago» e «ampio» si veda D. WENDLER, *Broad versus Blanket Consent for Research with Human Biological Samples*, in *Hastings Center Report*, 2013, XLIII, pp. 3-4. Tra i vari modelli di consenso proposti c'è anche il consenso «aperto» in cui i soggetti consentono all'accesso illimitato dei loro dati sensibili (compresi quelli genetici) e a una divulgazione illimitata dei risultati che emergono da qualsiasi ricerca futura su tali dati, senza alcuna garanzia di anonimato e rispetto della loro riservatezza. Il principio morale sottostante è che la verità, intesa come conoscenza prodotta, vada considerata più importante dell'autonomia del singolo. Si veda J. LINSHOF, R. CHADWICK, D.B. VORHAUS, G.M. CHURCH, *From genetic privacy to open consent*, in *Nature review genetics*, 2008, IX, pp. 406-411.

ancora programmati al momento del prelievo<sup>83</sup>. Resta fermo l'obbligo di accompagnare tale consenso a specifiche misure volte a garantire la massima trasparenza – come la consegna dell'informativa – che la ricerca sia condotta in maniera responsabile e per il perseguimento di autentici ed eticamente sostenibili obiettivi di progresso in ambito sanitario, come il vaglio da parte di un'autorità indipendente (es.: comitato etico) del merito scientifico e saldezza morale del progetto di ricerca<sup>84</sup>. Rimane salva in ogni caso la possibilità di revocare il consenso da parte del titolare dei dati<sup>85</sup>. Tale modello di consenso è stato tuttavia criticato in quanto visto come un *escamotage* che permette alla scienza di progredire al prezzo di: indebolire diritti del donatore<sup>86</sup> e della violazione dei principi di autonomia<sup>87</sup>, beneficenza e reciprocità<sup>88</sup>. Relativamente a quest'ultimo principio è da sottolineare che nel caso di ricerche che prevedono la raccolta di larghi campioni e dati genetici, come sottolineato dal Comitato Nazionale per la Bioetica (di seguito "CNB")<sup>89</sup>, è irrealistico pensare di ricontattare i donatori per aggiornarli sui risultati. Ciò non solo per motivi di impossibilità orga-

<sup>83</sup> Sulla definizione di «consenso ampio» si veda C. GRADY *et al.*, *Broad consent for research with biological samples: workshop conclusions*, in *American journal of bioethics*, 2015, XV, pp. 34-42.

<sup>84</sup> Cfr. S. STEFANELLI, *Trattamento di dati personali per scopi di ricerca scientifica*, in G. CASSANO, V. COLAROCCHIO, G.B. GALLUS e F.P. MICOZZI, *Il processo di adeguamento al GDPR*, Milano 2022, p. 372.

<sup>85</sup> Per un approfondimento sui vari modelli di consenso si veda R. CIPPITANI, *Il trattamento dei dati genetici a fini di ricerca scientifica*, in *Diritto e processo*, 2018, I, pp. 95-133; R. CIPPITANI, *Finalità di ricerca ed eccezioni alla disciplina della protezione dei dati personali*, in *Cyberspazio e diritto*, 2019, XX, pp. 161-176.

<sup>86</sup> In B. HOFMANN, *Broadening consent - and diluting ethics?* in *Journal of Medical Ethics*, 2009, XXXV, pp. 125-129.

<sup>87</sup> Z. MASTER, L. CAMPO-ENGELSTEIN, e T. CAULFIELD, *Scientists' perspectives on consent in the context of biobanking research*, in *European journal of human genetics*, 2014, XXIII, pp. 569-74.

<sup>88</sup> Sul concetto di reciprocità la Commissione Europea sulla Bioetica nel recente documento denominato *Strategic action plan on human rights and technologies in biomedicine (2020-2025)* sottolinea la propensione di pazienti e cittadini ad accettare di condividere i dati genetici per realizzare obiettivi di interesse comune, ovvero una migliore assistenza sanitaria. Alla condivisione di informazioni genetiche dovrebbe però corrispondere l'obbligo da parte dei ricercatori, degli operatori sanitari e dello Stato del ritorno di informazioni ai donatori di dati, anche in relazione a risultati incidentali, e di garantire un accesso equo ai trattamenti sviluppati. Sul punto si veda anche C. BRALL, C. BERLIN *et al.*, *Public willingness to participate in personalized health research and biobanking: A large-scale Swiss survey*, in *PLoS One*, 2021, XVI: e0249141.

<sup>89</sup> COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidentali findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit., p. 19.

nizzativa ma soprattutto per motivi tecnici. I marcatori biologici individuati tramite GWAS e EWAS, benché siano di grande importanza per il progresso della conoscenza scientifica di una determinata patologia, devono essere per prima cosa validati – processo non facile – e anche una volta validati potrebbero avere una limitata utilità clinica a livello individuale. La “varianza” genetica che spiegano raramente è suscettibile di azione medica o di salute pubblica diretta a causa dello scarso valore prognostico e predittivo di tali marcatori a livello individuale. Di conseguenza, le informazioni ricavate da tali studi non solo possono essere difficili da spiegare al paziente, ma potrebbero addirittura provocare a questo e ai suoi familiari stress ed ansia, o persino essere causa di prescrizioni inappropriate<sup>90</sup>.

Per queste ragioni, il CNB ha dunque consigliato di specificare nel modulo del consenso se vi sia o meno la possibilità di ritorno dei risultati di rilevanza clinica: in caso affermativo, sarebbe il caso di lasciare all'interessato la scelta delle informazioni che desidera ricevere nel rispetto del «diritto di non sapere». Il CNB ritiene, invece, che sia moralmente doveroso garantire un ritorno dei risultati di rilevanza clinica, compresi i risultati incidentali<sup>91</sup>, ai pazienti affetti da malattie rare

<sup>90</sup> Il consenso «ampio» è il modello più utilizzato nelle ricerche *data-driven* e in iniziative volte alla creazione di archivi statali per ricerche di interesse pubblico. Nel gennaio del 2017, l'*U.S. Department of Health & Human Services* ha aggiornato la *Federal Policy for the Protection of Human Subjects* (anche chiamata informalmente *Common Rule*) promuovendo il ricorso al consenso ampio in quanto strumento «in grado di garantire un'ampia disponibilità di dati e campioni per la ricerca». La *Common Rule* rimette al ricercatore il potere di decidere se i risultati della ricerca saranno comunicati o meno ai partecipanti allo studio. Sul tema del ritorno dei risultati della ricerca in contesti *data-intensive* si veda A. BLASIMME *et al.*, *Informed consent and the disclosure of clinical results to research participants*, in *The American journal of bioethics*, 2017, XVII, pp. 58-60; S.M. WOLF, *Return of results in participant-driven research: learning from transformative research models*, in *The journal of law medicine and ethics*, 2020, XLVIII, pp. 159-166.

<sup>91</sup> Con il termine risultati incidentali (spesso indicato in inglese con «*incidental findings*») si riferisce alle informazioni relative a uno specifico partecipante ad una ricerca che sono rilevanti per la sua salute e/o le sue scelte riproduttive che emergono nel corso di una ricerca stessa in ambito biomedico senza essere ricompresa tra gli obiettivi dello studio. Invece, il termine «risultati della ricerca» si riferisce alle informazioni relative a uno specifico partecipante a una ricerca che sono rilevanti per la sua salute e/o le sue scelte riproduttive che vengono scoperte nel corso dello studio e rientrano tra gli obiettivi dichiarati nel protocollo. Alcuni commentatori hanno messo in dubbio l'utilità di distinguere tra risultati incidentali e risultati della ricerca nel contesto degli studi futuri o *data-driven*. Questi ultimi non sono nemmeno guidati da ipotesi a priori ed è quindi impossibile, anche in caso di utilizzo primario dei dati, identificare ciò che va «oltre gli obiettivi dello studio». È stato però ritenuto che

ancora privi di una diagnosi certa, che entrano in protocolli di studio e donano i loro campioni nella speranza di accelerare la conoscenza delle cause della loro malattia, e raccomanda, pertanto, che questa garanzia sia mantenuta, lasciando sempre al soggetto interessato la possibilità di optare solo per la conoscenza di alcuni tipi di informazioni.

Altri modelli di consenso, dopo quelli fin qui esaminati, appaiono rilevanti in questa sede, dato che lasciano maggiore margine di scelta e di controllo al donatore. Si tratta del «consenso a più livelli» o «*multi-layered consent*» che, se da un lato, conserva la struttura del consenso ampio, in quanto continua a venire prestato per ricerche future piuttosto che per progetti di ricerca specifici, dall'altro consente ai partecipanti di mantenere un maggior grado di controllo sull'uso di campioni e dei dati in quanto viene riferito a «categorie generali», siano esse aree di ricerca (es.: ricerca sul cancro, su malattie cardiovascolari), tipi di ricerca (es.: ricerca pubblica o privata) o istituti di ricerca che seguono policy criteri particolarmente virtuosi nel condurre la ricerca<sup>92</sup>. Un altro modello proposto è il consenso «dinamico» che mira a sfruttare le interfacce informatiche e l'interconnessione per garantire un continuo contatto con i donatori di campioni e dati, fornendo loro informazioni “in tempo reale” su specifici progetti di ricerca e consentendo ai partecipanti di fornire o revocare facilmente il proprio consenso. Nonostante tale modello di consenso possa sembrare la strada da percorrere visto che pone il paziente al centro del processo decisionale e che diventa così *partner* del ricercatore nel processo di generazione delle conoscenze scientifiche, numerose sono le critiche: *consent fatigue*<sup>93</sup>, *data divide*, rischio di

possano emergere risultati incidentali al momento dell'accertamento dell'idoneità di un potenziale partecipante ad essere ammesso allo studio (es.: dai risultati di un esame di screening si può dedurre la sua alta pressione sanguigna) e anche da studi volti ad identificare le correlazioni genotipo/fenotipo. In uno studio GWAS sul cancro al seno, ad esempio, può essere identificata, per esempio, una mutazione in geni noti per essere correlati allo sviluppo del cancro al colon. Poiché l'associazione genetica relativa alla specifica patologia del cancro al colon va oltre gli obiettivi dello studio sul cancro al seno si può considerare un risultato incidentale. Si veda S.M. WOLF *et al.*, *Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks & archived datasets*, in *Genetics in medicine*, 2012, XIV, pp. 361-384.

<sup>92</sup> Relativamente a quest'ultimo aspetto si veda, sul concetto di *Portable legal consent*, E. VAYENA, A. MASTROIANNI e J. KAHN, *Caught in the web: informed consent for online health research*, in *Science Translational Medicine*, 2013, XX, pp. 173-176.

<sup>93</sup> Il contatto costante del soggetto per ogni nuovo utilizzo del dato può renderlo più frettoloso e distratto rispetto all'oggetto del consenso. Si pensi all'uso del consenso dinamico ai *cookies*: non si può non rimarcare che a fronte di una giusta preoccupazione per l'utilizzo delle informazioni ottenute “cliccando” sulle diverse

disillusione basata su aspettative non soddisfatte di conoscenza, nonché di scelte cliniche inappropriate a causa di incomprensioni sulla reale utilità – a livello individuale – dei risultati comunicati. Questi modelli di consenso non si dimostrano particolarmente efficaci a tutelare l'autonomia del cittadino/paziente già solo in ricerche che sfruttano fonti dati che potremmo definire tipiche del contesto sanitario come banche dati amministrative, sanitarie o con i dati raccolti in biobanche di ricerca. Inoltre, tali approcci non offrono una soluzione circa la mancanza di consapevolezza e controllo sui dati che vengono riversati ogni giorno sul *web*, grazie a piattaforme *social*, applicazioni per *smartphone*, dispositivi *wearable*, ricerche inserite in motori di ricerca e *forum internet* sulla salute. Benché tali dati non siano per forza personali o clinici, tuttavia, una volta analizzati e relazionati con altri possono rivelarsi particolarmente informativi sulla condizione di salute attuale e futura degli utenti, nonché predire l'insorgenza di focolai di una malattia all'interno di uno stato o come epidemie e pandemie si propaghino attraverso stati diversi.

In tutti questi casi il consenso a partecipare alla ricerca con i propri dati non viene neanche richiesto agli utenti che – d'altro canto – pongono sempre meno attenzione ai dettagliati termini e condizioni di utilizzo, debitamente accompagnati da *privacy policy*, che in realtà conferiscono al fornitore del servizio una serie di diritti. Tra questi, il diritto di utilizzare i dati raccolti<sup>94</sup> – sebbene de-identificati – di collegarli con altri e dividerli con soggetti terzi per finalità di ricerca. Di conseguenza, gli utenti sono sempre più inconsapevoli che i dati

pagine web, il meccanismo di richiesta del consenso è divenuto così pervasivo che l'utente generalmente non legge l'informativa, finendo con il dare un consenso indiscriminato tutte le volte che gli viene richiesto.

<sup>94</sup> I dati disponibili *on-line* attraverso siti *web*, applicazioni digitali e dispositivi digitali mobili ed indossabili che vengono utilizzati nella ricerca biomedica – sia direttamente dal fornitore del servizio che da terze parti – possono essere classificati in due gruppi: (i) dati forniti attivamente dall'utente (es.: anamnesi, dati genomici, richieste e contenuti prodotti dall'utente di motori di ricerca a social network) e (ii) dati non strutturati raccolti come «effetto collaterale» dell'interazione dell'utente con un sito, un'applicazione i sensori di un dispositivo mobile o indossabili (si parla di «tracce digitali»). Entrambi i gruppi di dati sopra descritti non contengono necessariamente dati personali, ma non per questo risultano meno rilevanti ai fini predittivi e spesso vengono richiesti dal fornitore del servizio online affinché quest'ultimo venga garantito gratuitamente all'utente. È chiaro che l'accettazione dei termini di servizio o di utilizzo che prevedono il riutilizzo di tali dati in ricerche future anche condotte ad opera di terzi non identificati non possa essere considerata equivalente al consenso prestato dall'utente per partecipare con i suoi dati a una ricerca. Si veda E. VAYENA, A. MASTROIANNI e J. KAHN, *o.u.c.*, p. 173.



che producono per uno scopo (ad esempio, *tweet* per connettersi ai *followers*) possano essere recuperati da soggetti pubblici per condurre ricerche fuori dal contesto in cui sono generati (ad esempio, ricerca di farmacovigilanza attraverso l'analisi dei contenuti di *Twitter*).

La fluidità e la pervasività, che caratterizzano il rinnovato assetto digitale associato all'accresciuta complessità e opacità dei trattamenti, portano ad abbandonare l'idea di un'effettiva e completa capacità di autodeterminarsi del singolo rispetto alle scelte che riguardano il trattamento dei suoi dati, *in primis* attraverso il ricorso al consenso informato che finisce per diventare in gran parte illusorio<sup>95</sup> o, come definito dal *New York Times*, «una farsa»<sup>96</sup>. Una farsa anche pericolosa visto che informative lunghe e piene di tecnicismi rischiano di favorire i titolari del trattamento che trovano nel consenso un'agevole soluzione per sfruttare lecitamente i dati personali in maniera assai ampia e a discapito della consapevolezza dell'interessato. D'altra parte, quando l'elaborazione dei dati risulta opaca, centralizzata e oltremodo complessa, non è neanche ragionevole far ricadere su ogni singolo individuo la responsabilità di valutare il potenziale impatto negativo del trattamento sui suoi diritti e libertà. Si è giunti quindi alla conclusione che la valutazione di tale impatto debba essere affidato a terzi, ovvero agli autori del trattamento stesso.

In linea con questo assunto il nucleo centrale del nuovo quadro di tutela dei dati personali definito dal Regolamento è costituito dalla valutazione di impatto preventiva e la stima da parte del titolare del rischio prodotto dal trattamento. Nell'intento di bilanciare la tutela dei dati personali con lo sviluppo scientifico, il Regolamento sembra disciplinare l'utilizzo di dati personali per scopi di ricerca scientifica sulla base di una consapevolezza, ossia l'impossibilità – nel contesto *data-intensive* – di prevedere al momento della raccolta tutti i futuri usi che si faranno dei dati. Si dovrà perciò garantire la possibilità di prestare il consenso a taluni settori della ricerca scientifica in maniera flessibile e a più livelli – ma sempre nel rispetto delle norme deontologiche riconosciute per la ricerca scientifica – così come di ricorrere ad

<sup>95</sup> Con il termine “illusione del controllo” si riferisce al falso senso di controllo generato dal consenso prestato senza leggere e comprendere l'informativa o termini e condizioni contrattuali. Si veda D. SOLOVE, *Introduction: Privacy self-management and the consent dilemma*, in *Harvard law review*, 2012, CXXVI, pp. 1880-1903; E. VAYENA, A. BLASIMME, *Biomedical Big Data: new models of control over access use and governance*, cit., p. 504.

<sup>96</sup> A. MIKKAEL *et al.*, *Informed patient? Don't bet on it*, in *New York Times*, pubblicato il primo marzo 2017, reperibile presso il sito internet: <https://www.nytimes.com/2017/03/01/well/live/informed-patient-dont-bet-on-it.html>.

altre basi giuridiche. Per quanto poi riguarda il trattamento dati sanitari e genetici giustificato dalla finalità di ricerca scientifica, il Regolamento all'art. 5 e 89, par. 2, prevede tutta una serie di eccezioni e limitazioni riferite ai principi fondamentali della protezione dei dati e ai diritti degli interessati, per garantire il riutilizzo di tali dati per finalità scientifiche, a condizione che il trattamento rispetti il principio di proporzionalità, necessità e avvenga in maniera sicura grazie all'applicazione di misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e le libertà dell'interessato fin dal momento il sistema di gestione informatica dei dati viene disegnato e sviluppato. I parametri di tale sistema dovranno garantire il rispetto della privacy e che sia necessario un intervento umano consapevole per modificare questi parametri.

Nella valutazione preventiva dei rischi posti dal trattamento, il titolare non dovrà poi limitarsi a considerare quelli già ampiamente dibattuti in dottrina, legati alla violazione della privacy, o all'integrità e disponibilità dei dati, bensì, tenuto conto delle capacità di indagine offerte dagli algoritmi, anche la violazione del principio di non discriminazione e la possibile stigmatizzazione di gruppi. Il *considerando* 75 del Regolamento offre una lunga lista di ipotesi in cui, ferma restando la lecita acquisizione del dato, sulla base ad esempio dell'interesse pubblico, sussistono cause di illiceità del trattamento, non circoscritte alla sola sicurezza informatica. Tra queste vi è l'ipotesi che il trattamento possa «comportare discriminazioni» o «qualsiasi altro danno economico o sociale significativo»<sup>97</sup>. Metodologicamente, una valutazione del rischio inclusiva dell'impatto etico sociale dell'uso dei dati dovrebbe prevedere il ricorso a forme di partecipazione sociale. Queste ultime devono essere volte ad instaurare un dialogo/confronto tra chi analizza i dati e chi ne è l'oggetto, utile per una migliore individuazione dei rischi associati al riuso dei dati. Il coinvolgimento delle comunità nella ricerca *data intensive* non dovrebbe essere limitato alla valutazione dei rischi, ma esteso allo sviluppo di una *policy* di gestione dei dati e di ritorno dei risultati primari, secondari e incidentali, in modo che possa concretizzarsi un «consenso collettivo» a un preciso schema di *governance*<sup>98</sup>. Tale

<sup>97</sup> Si veda il *considerando* 75 del Regolamento.

<sup>98</sup> Sul concetto di «consenso collettivo» si vedano A. SANTOSUOSSO, I.A. COLUSI, *Diritto e genetica delle popolazioni*, in RODOTÀ, S., ZATTI, P. (a cura di), *Trattato di Biodiritto: il governo del corpo*, Milano 2010, pp. 351-370; A. RUHAAK, *When One Affects Many: The Case For Collective Consent*, articolo di Mozilla Foundation, 2020, reperibile sul sito internet: <https://foundation.mozilla.org/en/blog/when-one-affects-many-case-collective-consent/>.

consenso collettivo, se affiancato da modelli di controllo sui dati più “deboli” – come il consenso ampio<sup>99</sup> e modelli di *opt-out* – permette di rispettare l’autonomia personale di pazienti/cittadini attraverso la possibilità di rendere disponibili i propri dati all’interno di uno schema di *governance* che hanno contribuito a realizzare. Tale attività di coinvolgimento sociale dovrà essere accompagnata da una comunicazione chiara circa i soggetti che potranno accedere ai dati, i potenziali usi commerciali degli stessi, il piano di condivisione dei risultati dell’indagine e dei benefici, le condizioni, le regole, le restrizioni che i ricercatori devono rispettare per poter accedere ai dati, oltre che dalla massima trasparenza sulle loro responsabilità in caso di violazioni di tali disposizioni. Questa forma di trasparenza è indispensabile per preservare una specie di «tacito contratto sociale» che programmi e iniziative di ricerca ad alta intensità di dati devono instaurare con i partecipanti, ottenendo così la legittimazione sociale.

Per concludere, nell’ambito dell’assistenza clinica, come visto al par. § 1 del presente capitolo, si è assistito al passaggio dall’approccio *one fits all* incentrato sull’individuazione delle strategie terapeutiche e preventive valide per il paziente medio, all’approccio molecolare e sistemico, che prevede di partire dalle caratteristiche e le peculiarità del singolo, inteso come individuo geneticamente unico, per identificare l’*iter* terapeutico più efficace. Or bene, anche per quanto riguarda il controllo etico-giuridico, questo deve essere calibrato sulle caratteristiche peculiari del nuovo modo di fare ricerca. Queste caratteristiche possono essere riassunte con: lo sfruttamento di nuove fonti dati, l’ingresso di nuovi *stakeholders* nell’ecosistema della ricerca biomedica con interessi diversi ad accedere e condividere i dati, il costante riuso (da parte di soggetti diversi) di dati personali raccolti

A. RUHAAK, *When One Affects Many: The Case For Collective Consent*, articolo di Mozilla Foundation, 2020, reperibile sul sito internet: <https://foundation.mozilla.org/en/blog/when-one-affects-many-case-collective-consent/>.

<sup>99</sup> Nonostante l’interesse per modalità di consenso «più granulari» sembra esserci una tendenza sempre più diffusa all’adozione del consenso ampio come modello predefinito per la ricerca sanitaria *data-driven*. Ciò è avvenuto in particolare modo per iniziative di larga scala di medicina di precisione, come il programma di ricerca *All of Us* negli Stati Uniti e il già citato *Swiss Personalized Health Network* in Svizzera. Sul punto E. VAYENA e A. BLASIMME, *Health research with Big Data: time for systemic oversight*, cit., p. 123. VAYENA *et al.* hanno osservato che benché «*broad consent may not be the ultimate solution to conducting ethical secondary uses of data*» se accompagnato da «*robust oversight and accountability systems it can be a pragmatic solution that facilitates ethical digital health research*». Si veda E. VAYENA *et al.*, *Digital health: meeting the ethical and policy challenges*, cit., p. 6.

per fini diversi dalla ricerca scientifica, lo stretto legame tra le decisioni prese nell'organizzare i dati e il modo in cui essi vengono interpretati, la maggiore capacità di identificare correlazioni tra dati il più disparati e con l'incertezza sugli effetti a valle di tali maggiori poteri di classificazione. Ed è proprio il riconoscimento di tali dinamiche a richiedere un passaggio del vecchio paradigma – caratterizzato da un approccio preventivo/autorizzatorio – al riconoscimento ai comitati etici e alle autorità di controllo di un ruolo di supervisione «sistemica». Tale supervisione prevede, in primo luogo, un monitoraggio di tutto il ciclo di utilizzo del dato al fine di anticipare l'emergere di nuove vulnerabilità e risultati indesiderati, ma anche di prevedere meccanismi adeguati a contenere e compensare i danni causati da eventi non previsti, come l'accesso non autorizzato a informazioni personali relative alla salute. Tale controllo reiterato deve garantire una valutazione critica sia dei rischi emergenti nel breve e nel lungo periodo, che dell'impatto della ricerca su interessi, diritti e valori di singoli e gruppi, quali ad esempio la mancanza di equo accesso a servizi sanitari, discriminazione, stigmatizzazione, iper-medicalizzazione, etc. Nel dominio della ricerca ad alta intensità di dati i comitati di revisione etica, nello svolgere tale attività di supervisione, dovranno aprire le proprie fila a nuove figure professionali come esperti di scienze sociali. Inoltre, il carattere *multi-stakeholder* assunto dall'ecosistema della ricerca biomedica suggerisce l'opportunità di coinvolgere tali attori e un pubblico sempre più ampio all'attività di supervisione, anche con l'obiettivo di massimizzare l'apprendimento sociale tra le varie comunità epistemiche. Relativamente ai soggetti non professionisti e non provenienti dall'accademia è fondamentale il loro coinvolgimento (es.: associazione dei pazienti), tanto quanto quello di gruppi tradizionalmente sottorappresentati ed emarginati.

## 6. *Equità nell'accesso alle cure mediche e sostenibilità*

L'articolo 3 della Convenzione di Oviedo (par. § 3, Capitolo I) sancisce il diritto a un accesso equo a cure di qualità appropriata<sup>100</sup>.

<sup>100</sup> Gli Stati che hanno sottoscritto la Convenzione hanno quindi il dovere adottare le misure volte alle identificazioni, riduzione e, in ultima analisi, eliminazione delle disparità di accesso all'assistenza sanitaria per prevenire discriminazioni. Si ricorda che la Convenzione di Oviedo non è diventata formalmente vincolante per l'Italia in ragione del mancato completamento dell'*iter* di ratifica, già autorizzata con la Legge del 28 marzo 2001 n. 145 concernente la ratifica e l'esecuzione della Convenzione, in G.U. n. 95 del 24 aprile 2001.

L'«appropriatezza» è uno dei cardini su cui si incentra l'equilibrio tra l'attuazione del diritto alla salute e la razionalizzazione della spesa sanitaria: ad esempio, in Italia, l'SSN<sup>101</sup> è tenuto a fornire a tutti gli individui, in condizioni di equità, le sole prestazioni che possano ritenersi «appropriate». Una prestazione è definibile come appropriata se: (i) la sua efficacia è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili e il suo utilizzo è rivolto a soggetti in condizioni cliniche tali da poterla richiedere – c.d. appropriatezza clinica – e (ii) se, in presenza di altre forme di assistenza volte a soddisfare le medesime esigenze, il suo impiego soddisfa il principio di economicità e garantisca un uso efficiente delle risorse quanto a modalità di organizzazione ed erogazione dell'assistenza – c.d. appropriatezza organizzativa<sup>102</sup>. Il carattere dell'appropriatezza è un requisito indispensabile affinché una (nuova) prestazione possa essere inclusa tra i livelli essenziali di assistenza (di seguito “LEA”) che includono la molteplicità delle attività, dei servizi e delle prestazioni che l'SSN deve erogare a tutti gli assistiti sul territorio nazionale, gratuitamente o con il pagamento di una quota di compartecipazione. Queste prestazioni presentano, per specifiche condizioni cliniche, evidenze di un significativo beneficio in termini di salute individuale o collettiva, a fronte delle risorse impiegate<sup>103</sup>.

<sup>101</sup> L'universalità dei destinatari, l'equità nell'accesso ai servizi e la globalità delle prestazioni sono i principi alla base dell'istituzione dello SSN come sancito all'art. 1 della Legge n. 833 del 23 dicembre del 1978, *Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale*, in G.U. n. 360 del 28 dicembre 1978, *suppl. ord.* L'SSN dando piena attuazione all'art. 32 della Costituzione è quindi tenuto a garantire l'erogazione di prestazioni sanitarie a tutta la popolazione a prescindere dalle condizioni economiche degli individui. La vocazione universalistica dell'SSN è stata messa a dura prova – alla fine del millennio passato – dalla sinergia tra due fenomeni: l'incremento della spesa sanitaria – a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, il conseguente aumento dei pazienti affetti da patologie ad alto impatto sociale – e la limitatezza di risorse pubbliche a disposizione dell'SSN conseguente al riconoscimento da parte della Corte Costituzionale del carattere «finanziariamente condizionato» del diritto alla salute (Corte cost. n. 445/1990). Si veda sul punto CUTTAIA, F. G., *Il condizionamento finanziario del diritto sociale alla salute: fondamento e prospettive evolutive*, in *Astri Rassegna*, 2017, IX, pp. 1-30. Risale sempre agli anni Novanta l'esigenza di procedere con una riforma sanitaria volta sia al contenimento della spesa sanitaria che a istituire forme di compartecipazione del paziente al costo della prestazione. B. GAGLIARDI e R. CAVALLO PERIN, *Doveri, obblighi e obbligazioni sanitarie e di servizio sociale*, in R. CAVALLO PERIN, L. LENTI, G.M. RACCA e A. ROSSI, *I diritti sociali come diritti della personalità*, 2010 Napoli, pp. 1-10.

<sup>102</sup> Si veda l'art. 1, comma 7, del Decreto Legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992, *Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 42*, in G.U. n. 305 del 30 dicembre 1992, *suppl. ord.* n. 137.

<sup>103</sup> *O.l.u.c.*

Prendendo in considerazione la definizione di appropriatezza summenzionata con le tipologie di prestazione comprese all'interno dei LEA, devono ritenersi fuori dall'elenco di quest'ultime le prestazioni, i servizi e le attività che (i) non rispondono a necessità assistenziali; (ii) la cui efficacia non è dimostrabile scientificamente o che (iii) a parità di beneficio per i pazienti, sono più costose di altre. Ed è proprio quest'ultimo punto ad assumere particolare rilevanza in relazione alla copertura delle procedure diagnostiche basate su NGS, il cui costo è notoriamente elevato e addirittura proibitivo per le terapie innovative ad esse associate. Partendo dai *test* farmacogenomici a supporto della prescrizione di farmaci innovativi, la difficoltà di svolgere analisi costo-efficacia per tali *test* non ha permesso il rimborso di tali procedure, circostanza che costituisce un ulteriore deterrente ad un utilizzo *routinario* di queste metodologie. Tale difficoltà è dovuta allo scarto temporale tra costi e benefici (intesi come compensazione della spesa sanitaria): i primi molto rilevanti nel breve periodo, i secondi diluiti su un ampio orizzonte temporale.

L'individuazione di biomarcatori o *pathway* molecolari indicativi della risposta a una terapia (sia positiva che negativa) può condurre solo nel lungo periodo a un risparmio per lo SSN. Indirizzando i pazienti a protocolli terapeutici più appropriati ed efficaci si diminuirebbero le spese collegate alle ospedalizzazioni, all'inutile spreco di trattamenti inappropriati, alle reazioni avverse. Inoltre, i processi di ripresa sarebbero più veloci con notevoli risparmi per lo SSN su vari fronti. Recentemente, studi costo-efficacia<sup>104</sup> hanno però dimostrato che condurre indagini molecolari prima della somministrazione della terapia, oltre a garantire l'identificazione a priori dei pazienti che risponderanno positivamente al farmaco, e in alcuni casi anche alla dose più appropriata da somministrare, consente una riduzione di spesa dell'ordine del 30-40% e, in prospettiva, un risparmio ancora maggiore, considerato che il costo dei *test* genetici diminuisce rapidamente nel tempo. All'interno dei nuovi LEA non è però ancora rintracciabile la tecnologia NGS del sequenziamento del genoma, che sembrerebbe suggerire che i test genetici siano ancora da attuarsi con oneri a carico del paziente, sempre che la loro realizzazione all'interno dei laboratori ospedalieri di eccellenza non consenta di assorbirne il costo nell'ambito dei *Diagnosis Related Groups* (di seguito "DRG") di riferimento.

<sup>104</sup> Per un approfondimento si veda K. KREBS e L. MILANI, *Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good*, in *Human genomics*, 2019, XIII, pp. 1-13.

La mancanza di finanziamenti dedicati a supportare il rimborso di tutti i test NGS solleva problematiche etiche circa l'accesso equo e non discriminatorio delle cure. Come lo è la mancanza di personale specializzato per l'interpretazione dei risultati. Qualsiasi alterazione genetica, infatti, conferisce una probabilità variabile (da 0 a 100), piuttosto che una certezza sul fenotipo clinico (risposta al farmaco). L'introduzione di tali tecnologie richiede la formazione di una vasta gamma di personale sanitario che deve essere in grado di comprendere, utilizzare ed interpretare correttamente i test supportando il paziente in ogni fase del processo. Di conseguenza l'estrema complessità del modello mutazionale comporterà necessariamente uno sforzo verso una *governance* sanitaria che riesca a coniugare l'impiego dei test e la selezione dei farmaci su base mutazionale, attraverso, ad esempio, l'istituzione a livello regionale di gruppi multidisciplinari come i *Molecular Tumor Board* (di seguito "MTB")<sup>105</sup>. A tal proposito, è opportuno preliminarmente precisare che l'art. 117, comma 3 della Costituzione stabilisce che la tutela della salute costituisce materia di legislazione concorrente, nell'ambito della quale «*spetta alle Regioni la potestà legislativa, salvo che per la determinazione dei principi fondamentali, riservata alla legislazione dello Stato*». La discrezionalità di cui godono le Regioni nell'esercitare un'azione integrativa permette loro di garantire una tutela ulteriore rispetto a quella assicurata dai LEA, facendosi carico di ulteriori prestazioni o servizi aggiuntivi rispetto a quelle stabilite a livello nazionale grazie a risorse proprie con cui sostenere i relativi oneri. Gli MTB nascono dalla volontà delle Regioni di dare una risposta concreta all'esigenza di attuare i percorsi diagnostici più innovativi, attualmente ostacolata dalla scarsa capacità interpretativa delle varianti somatiche e potenzialmente germinali di un campione di tessuto tumorale e dalla scarsa sostenibilità finanziaria dei test, oltre alla necessità di condividere esperienze sulle implicazioni della genomica nella cura del cancro, in cui le evidenze sono limitate. Tramite l'interazione di competenze diverse (oncologiche, ematologiche, della biologia molecolare, delle

<sup>105</sup> La teoria mutazionale sull'origine del cancro è il modello patogenetico più accreditato e prevede che i tumori si generino, progrediscono e si diffondano per accumulo di mutazioni genetiche. La caratterizzazione molecolare delle cellule tumorali, e non del paziente, permette di individuare le mutazioni genetiche che conferiscono sensibilità o resistenza alle terapie farmacologiche cosiddette «a bersaglio molecolare» che vanno ad inibire il meccanismo molecolare da cui dipende la crescita del tumore. Si veda A. PEDRINI e N. MARTINI, *Il nuovo modello mutazionale in oncologia. Cosa cambia nei percorsi regolatori e nella rimborsabilità dei farmaci oncologici a bersaglio molecolare*, in *Recenti Progressi in Medicina*, 2019, CX, pp. 122-130.



anatomie patologiche, delle farmacie ospedaliere e di esperti di repository genomici e di normativa sulla protezione dei dati personali<sup>106</sup>) il board “sui tumori molecolari” mira in primo luogo ad identificare un modo accurato e ponderato per individuare le situazioni individuali per le quali il test NGS può essere più appropriato, e dunque sostenibile per le risorse regionali. In questi casi occorre attivare un percorso terapeutico ottimale per il paziente sulla base delle opzioni terapeutiche disponibili e del rapporto costo/benefici dei trattamenti.

Relativamente allo sviluppo sia di terapie avanzate (ATMP dall'inglese *Advanced Therapy Medicinal Product*) – come terapie geniche e CAR-T<sup>107</sup> – sia di farmaci efficaci in modo mirato e selettivo verso

<sup>106</sup> L'esecuzione di un test di *screening* farmacogenetico esteso deve sempre essere preceduta dalla definizione di una *policy* relativa ai risultati incidentali derivanti dall'analisi di geni interessati da mutazioni germinali (es.: la mutazione del gene BRCA1 ha una probabilità di circa il 70 ed il 40% rispettivamente di esprimersi come tumore della mammella o come carcinoma dell'ovaio nell'arco della vita di una donna eterozigote). L'analisi del tessuto tumorale o del DNA tumorale estratto dal plasma è di base un'analisi di patologia molecolare rivolta alla rilevazione di mutazioni somatiche. Tuttavia, l'identificazione di varianti patogenetiche in geni che possono essere mutati nella linea germinale apre problematiche con implicazioni di natura familiare, di cui il paziente deve essere preventivamente informato. *Id., o.u.c.*, p. 124.

<sup>107</sup> Si tratta di nuove *terapie personalizzate contro il cancro che agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente, per renderlo in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali*. Siamo sempre nell'ambito delle terapie geniche il cui processo complesso (dalla produzione all'infusione sul paziente) prevede l'inserzione di materiale genetico all'interno delle cellule dell'organismo umano in centri specializzati. Le CAR-T utilizzano i linfociti T (globuli bianchi deputati alla sorveglianza antitumorale), i quali, una volta estratti da un campione di sangue del paziente, sono modificati geneticamente, in modo da poter riconoscere le proteine della cellula tumorale e coltivati in laboratorio per essere poi re-infusi nel paziente ed attivare la risposta immunitaria. In questi linfociti viene inserito un recettore (Car) specifico per le cellule tumorali del paziente, in modo da renderli di nuovo reattivi e funzionanti contro il tumore. Ciò è reso possibile dalla tecnica meglio conosciuta con l'acronimo CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) – ovvero breve sequenza di RNA (acido ribonucleico) costruita in laboratorio, programmata per individuare una regione precisa del genoma e guidarvi l'enzima Cas9 (che appartiene al gruppo delle nucleasi di restrizione), una sorta di 'forbice biologica' capace di tagliare il DNA nella regione scelta – si può infatti tagliare e manipolare il Dna di una cellula con grande precisione. Le due CAR-T (denominate “Yescarta” e “Kymriah”) impiegate con specifiche indicazioni in patologie ematologiche sono disponibili in Italia in regime di rimborsabilità. È inoltre opportuno aggiungere che CRISPR-cas9 non solo rappresenta una nuova tecnica dell'*editing* genetico, ma fornisce anche un potente strumento nella medicina di precisione per il trattamento del cancro. Lo screening basato su CRISPR-cas9 accelera l'identificazione di nuovi bersagli e biomarcatori, che promuoveranno la scoperta e lo sviluppo di precisi trattamenti contro il cancro. Si veda H. XING e M. LING-HUA,

specifici bersagli geneticamente definiti, frutto di sofisticate biotecnologie – chiamati «farmaci agnostici»<sup>108</sup> – essi hanno costi molto ingenti e vengono spesso velocemente introdotti nel mercato dopo aver condotto studi su una popolazione limitata, il che li rende anche di incerta efficacia. A fronte di tale elevato costo di sviluppo di questi farmaci, le popolazioni che andranno a beneficiarne sono ridotte e selezionate o consentono di curare il paziente con una sola seduta invece che con lunghi processi terapeutici. Da una parte, quindi, le aziende farmaceutiche a fronte degli ingenti costi di produzione sono poco propense a lanciarsi nello sviluppo di queste terapie data la difficoltà di recuperare gli investimenti e di fare profitto. Dall'altra propongono alle agenzie regolatorie prezzi esorbitanti. La definizione di quest'ultimo e delle condizioni di rimborsabilità di un farmaco sono il frutto di una procedura negoziale tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica richiedente detentrica del brevetto e rappresenta uno snodo fondamentale della gestione del farmaco in Italia, incidendo direttamente sull'equo accesso e disponibilità di trattamenti appropriati. Tale iter negoziale può durare diverso tempo, durante il quale le malattie dei pazienti certo non attendono, e non sempre si conclude con un accordo tra le parti con la conseguente non copertura da parte dell'SSN di farmaci che benché efficaci non rientrino nei parametri normali di *cost-effectiveness*. Ciò comporta un iniquo accentuarsi delle disuguaglianze esistenti tra chi potrà essere curato e chi no – dal momento che per alcuni malati esiste la concreta possibilità di aspirare ad una guarigione, eventualmente anche ricorrendo a risorse

*CRISPR-cas9: a powerful tool towards precision medicine in cancer treatment*, in *Acta pharmacologica sinica*, 2020, XLI, pp. 583-587. Sul dibattito bioetico attuale emerso su tale tecnica di ingegneria genetica si veda COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L'editing genetico e la tecnica CRISPR-cas9: considerazioni etiche*, 23 febbraio 2017, reperibile al sito internet: <https://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-e-risposte/l-editing-genetico-e-la-tecnica-crispr-cas9-considerazioni-etiche>.

<sup>108</sup> Le terapie agnostiche prendono il loro nome dalla procedura adottata dalla FDA per la loro approvazione. Tali farmaci possono determinare un beneficio terapeutico supplementare in relazione a taluni tumori che presentano una determinata caratteristica genomica, a vantaggio di pazienti che abbiano già completato le attuali linee di trattamento. In altri termini, dal modello mutazionale può scaturire un epilogo terapeutico specificamente elaborato in funzione della mutazione genica, rendendo così possibile un percorso clinico unitario e lineare, che dalla diagnosi approda alla prescrizione di un medicinale agnostico specificamente autorizzato come tale dall'ente regolatorio, e quindi rimborsato dal SSN per una somministrazione destinata a categorie di pazienti preventivamente individuati. A. PEDRINI e N. MARTINI, «Il nuovo modello mutazionale in oncologia. Cosa cambia nei percorsi regolatori e nella rimborsabilità dei farmaci oncologici a bersaglio molecolare», cit. p. 127.

finanziarie private, mentre molti altri dovranno rinunciare alla speranza di accedere alle migliori terapie disponibili – che in assenza di nuovi modelli di pagamento rischiano di aumentare le sprecazioni esistenti tra chi potrà essere curato e chi no.

A tal proposito si ricorda che dal 2006 il sistema dei registri di trattamento ha permesso di stabilire le risorse economiche spendibili dal SSN per medicinali *target* e CAR-T ad alto costo a fronte della scarsa conoscenza sul rapporto rischio-beneficio permettendo la negoziazione del prezzo del rimborso tra AIFA ed imprese sulla base di un accordo detto «*Managed Entry Agreement*» (di seguito “MEA”). Al riguardo, si differenziano MEA di tipo finanziario (*financial-based MEA, patient-level*) quali sconti sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento (*modello di cost-sharing*), oppure MEA dipendenti dall’esito clinico (*outcome-based MEA*). I modelli *outcome-based* possono assumere la forma del *Payment-By-Result* (prevede un rimborso totale da parte dell’azienda farmaceutica del prezzo del farmaco in caso di fallimento terapeutico) e *Risk Sharing* (ovvero un *Payment-By-Result* in cui viene restituita una percentuale inferiore al 100% del prezzo in caso di fallimento terapeutico). *Payment at Result* è invece la modalità utilizzata in Italia per il pagamento delle CAR-T che prevede il versamento di un prezzo iniziale da parte del SSN e una successiva rateizzazione (a 6 mesi o a 12 mesi), ma solo nel caso di remissione completa della malattia. In questo modo i pagamenti da parte del SSN si effettuano in base agli esiti verificati delle cure e al contempo, il SSN evita di farsi carico anche dell’insuccesso terapeutico. È una modalità di pagamento adeguata alla tipologia di terapia (*one-shot*) e tale da risolvere lo scarto temporale tra i costi da corrispondere nel breve periodo e i benefici ottenuti (es.: esiti di salute, assenza di recidive) dal paziente, essendo trattamenti che vanno ad agire sulle cause della malattia non sui sintomi. Sfortunatamente, nel Decreto Interministeriale del 2 agosto 2019 intitolato *Criteri e modalità con cui l’Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale quasi un anno dopo, il 24 luglio 2020 il regolatore non si esprime sui criteri e sulle modalità di fissazione dei prezzi dei nuovi farmaci oncologici ad approvazione agnostica, delle terapie geniche e delle terapie CAR-T, non riuscendo pertanto a guidare correttamente i processi di accesso e di rimborsabilità prevedibili nel futuro.

Arretratezza tecnica e costo dei test e trattamenti non sono però gli unici ostacoli ad un utilizzo equo e non discriminatorio della me-

dicina di precisione che rischia di esacerbare le diseguglianze tra individui appartenenti a gruppi con risorse economiche differenti.

Come già analizzato nel par. § 1 strumento privilegiato per l'identificazione delle varianti genetiche di suscettibilità di malattia o altro fenotipo di interesse sono gli studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) e dell'intero esoma (EWAS). Negli anni la sempre maggiore disponibilità di dati clinici digitali appartenenti ai singoli soggetti (cartelle cliniche elettroniche) e a informazioni genotipiche (SNPs), estratte da campioni raccolti in precedenza per finalità di tutela della salute o di ricerca, renderanno sempre più possibile i cosiddetti *Phenome-wide association studies* (PheWASs) ovvero, analisi comparative delle varianti genetiche associate a fenotipi multipli utilizzando solo i dati raccolti nelle banche dati. Grazie a recenti indagini sulla composizione delle popolazioni incluse in tali studi è emerso che percentuali elevate di campioni e dati utilizzati in tali ricerche proviene da soggetti di origine europea<sup>109</sup> e in cui maschi adulti di etnia caucasica sono fortemente sovra-rappresentati. La sottorappresentazione delle minoranze nei dataset usati nelle ricerche è dovuta all'accesso ineguale di tali gruppi all'assistenza sanitaria, ai test genetici disponibili e agli studi clinici per motivi socioeconomici. Inoltre, tali minoranze, sovente su base etnica, sono spesso escluse dagli studi per scelte di progettazione o a causa di coscienti e incoscienti pregiudizi razziali ed etnici dei professionisti del settore sanitario<sup>110</sup>

<sup>109</sup> Uno studio del 2009 ha rivelato che il 96% di 1,7 milioni di campioni utilizzati GWAS no-profit svolti negli Stati Uniti provenisse da soggetti di origine europea. Sette anni dopo, su un totale di 35 milioni di campioni utilizzati in 2.511 studi GWAS la percentuale di partecipanti europei era dell'81% e le minoranze etniche erano poco rappresentate. In uno studio coordinato da Latrice Landry, della *Harvard Medical School* è emerso che popolazioni di origine africana, dell'America latina e dell'Asia incluse in studi di genomica i cui dati sono stati raccolti nei due database *Wide Association Study Catalogue* e nel *Genotype and Phenotypes* (dbGaP) erano molto meno frequenti rispetto alle popolazioni europee. Inoltre, il 21% degli studi analizzati nei database indicati non documentava l'origine delle popolazioni in studio. Si veda A.C. NEED e D.B. GOLDSTEIN, *Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies*, in *Trends in genetics*, 2009, XXV, pp. 489-494; A.B. POPEJOY e S.M. FULLERTON, *Genomics is failing on diversity*, in *Nature news*, 2018, DXXXVIII, pp. 161-164 e L.G. LANDRY *et al.*, *Lack of diversity in genomic databases is a barrier to translating precision medicine research into practice*, in *Health affairs*, 2018, XXXVI, pp. 780-785.

<sup>110</sup> Uno dei motivi alla base della discriminazione verso le minoranze etniche nei contesti assistenziali è che esse sono poco rappresentate a livello di professionisti sanitari che sono ancora prevalentemente di etnia caucasica. Il Parlamento Europeo ha recentemente approvato una risoluzione non legislativa in cui invita la Commissione e gli Stati Membri ad adottare una strategia di diversità e inclusione della

e alla conseguente mancanza di fiducia da parte dei gruppi minoritari verso tale settore che si traduce in una riluttanza nell'essere coinvolti in *clinical trial* o iniziative di raccolta collettiva di dati per finalità di medicina di precisione<sup>111</sup>. Ne deriva che i marcatori molecolari individuati tramite questi dataset siano poco rappresentativi di gruppi etnici minoritari. Ciò in virtù del fatto che la variabilità della frequenza interetnica dei polimorfismi genetici è spesso molto significativa, e di conseguenza le strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche sviluppate su tali conoscenze non avranno un'efficacia generalizzabile a queste popolazioni<sup>112</sup> (che di conseguenza non ne usufruiranno) – a meno che non vengano validati sulle diverse popolazioni prima di

forza lavoro che stabilisca un piano strategico per la partecipazione delle minoranze etniche e razziali alla loro forza lavoro. Inoltre, Parlamento esorta le autorità europee e nazionali a sviluppare politiche antirazziste e a porre fine alla discriminazione in settori quali istruzione, alloggi, sanità, giustizia penale, partecipazione politica e migrazione. Si veda Parlamento Europeo, *Risoluzione del Parlamento europeo del 26 marzo 2019 sui diritti fondamentali delle persone di origine africana in Europa* [2018/2899(RSP)], in GUUE n. C 108 del 26 marzo 2019, reperibile sul sito internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A52019IP0239>.

<sup>111</sup> D. WENDLER *et al.*, *Are racial and ethnic minorities less willing to participate in health research?*, in *PLoS medicine*, 2006, III, pp. 201-210.

<sup>112</sup> La poca rappresentatività per le minoranze etniche delle scoperte scientifiche in campo biomedico e di conseguenza la concretizzazione di discriminazioni e iniquità nella cura delle stesse non sono una novità della medicina di precisione. Le attuali linee guida utilizzate nella pratica clinica sono in gran parte sviluppate a partire da coorti di uomini bianchi e di origine caucasica, i cui fattori di rischio per lo sviluppo di una particolare malattia potrebbero non valere per uomini (e dalle donne) appartenenti a popolazioni minoritarie. Questo *bias* di campionamento implica che la soglia richiesta per giustificare determinati interventi medici o strategie di prevenzione delle malattie potrebbe non valere per determinati gruppi etnici. Un esempio concreto ampiamente trattato in letteratura è il *Framingham Coronary Heart Disease Risk Functions*, un punteggio di valutazione del rischio utilizzato per la prevenzione primaria della malattia coronarica (CHD) – originariamente sviluppato partendo da una popolazione di coorti principalmente bianche negli Stati Uniti – che è dimostrato sopravvaluti il rischio di malattie cardiovascolari non solo in alcuni gruppi minoritari (es.: uomini ispanici e giapponesi americani), ma anche in alcuni paesi europei (es.: Germania) e non europei (es.: Cina), evidenziando così la necessità di una ricalibrazione. Si veda R.B. D'AGOSTINO *et al.*, *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation*, in *Journal of the American Medical Association*, 2001, CCLXXXVI, pp. 180-7; H.W. HENSE *et al.*, *Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts*, in *European heart journal.*, 2003, XXIV, pp. 937-45; J. LIU *et al.*, *Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese multi-provincial cohort study*, in *Journal of the American Medical Association*, 2004, CCXCI, pp. 2591-9.

essere trasferiti nella clinica – contribuendo alla creazione di un razzismo strutturale insito nella medicina di precisione<sup>113</sup>.

Le iniquità risultanti da questo processo potrebbero essere ulteriormente accentuate dal sempre maggiore ricorso a sistemi di IA per supportare i ricercatori a trovare associazioni, identificare tendenze, estrarre dinamiche in una sempre crescente quantità di dati fisiologici, genetici, clinici e ambientali, le decisioni del medico e il reclutamento dei soggetti di studio per le sperimentazioni cliniche. Le tecniche di intelligenza artificiale dipendono enormemente dai dati con cui vengono addestrati. Di conseguenza, *bias* nei *dataset* di addestramento possono aggravare i pregiudizi sociali presenti, dato che sistematicamente ogni scelta guidata da sistemi di IA sarà discriminatoria *by design*. La discriminazione non deriverebbe dalla macchina ma dall'uomo che seleziona i dati ed elabora algoritmi. Questo passaggio implica una riflessione su "l'etica dei dati" a supporto dell'IA (che devono essere di qualità e interoperabili) e su "l'etica degli algoritmi" (detta anche "algor-etica"), che dovrebbero essere basati su dati non selezionati oppure su selezioni inclusive e non discriminatorie. È possibile evitare questa deriva "razzista" dell'IA grazie appunto a selezioni inclusive, continuamente aggiornate e non discriminatorie di dati utili per lo sviluppo degli algoritmi. È, poi, imperativo sottolineare che, sebbene i gruppi di minoranza possano impegnarsi attivamente in iniziative di medicina di precisione, contribuendo volontariamente ai propri dati per la ricerca, il settore farmaceutico potrebbe non essere interessato a trovare nuovi strumenti diagnostici e terapeutici per le malattie prevalenti in determinati gruppi etnici. Tale discriminazione può essere causata dagli interessi finanziari delle aziende farmaceutiche, che danno priorità allo sviluppo di farmaci per il mercato occidentale.

#### 7. *Qualità dei dati e opacità degli algoritmi: l'uso dell'intelligenza artificiale nella ricerca e sviluppo del farmaco*

La proliferazione di strumentazione tecnologica e sistemi di registrazione digitale in ambito sanitario è ciò che ha reso possibile e allo stesso tempo necessario il ricorso ad algoritmi di apprendimento automatico e di *deep learning* nell'ambito della ricerca biomedica. Possibile, perché tali algoritmi hanno bisogno di enormi quantità di

<sup>113</sup> D.L. GENEVIÈVE *et al.*, *Structural racism in precision medicine*, in *BMC Medical Ethics*, 2020, XXI, pp. 1-13.



dati per essere addestrati in modo da funzionare in maniera appropriata. Necessario, in quanto imposto dalla grande mole di dati eterogenei (per lo più non strutturati) derivanti da fonti tra loro diverse, pubbliche o private, quali tecniche di *high throughput*, l'analisi genetica comparativa (basata su *microarray*), il sequenziamento del DNA attraverso *Next Generation Sequencing*, database amministrativi/sanitari, social networks e apparecchiature mobili (i c.d. *wearable*). Questa molteplicità di fonti necessita del sostegno di tali algoritmi per poter integrare e modellare questi dati con tempi computazionali accettabili al fine di estrapolare relazioni significative a partire dalle quali generare nuove ipotesi da sottoporre a verifica sperimentale e prevedere con metodo statistico l'accadimento di fenomeni futuri, compresi efficacia e tossicità associati ai farmaci.

Recentemente si assiste ad un incremento del ricorso ai sistemi di IA nella ricerca di nuove terapie<sup>114</sup> – sia in contesto pubblico che privato – al fine di accelerare ed ottimizzare ogni fase dello sviluppo di un nuovo farmaco. La maggiore aspettativa interessa la riduzione della principale criticità della R&S del farmaco, ovvero il tasso di fallimento nello sviluppo clinico. Il ricorso a tecniche computazionali avanzate nella ricerca farmaceutica non è qualcosa di nuovo. Già dagli anni '80 la modalità *in silico* – termine che fa riferimento a un test condotto su un *chip* di silicene, ovvero al computer – hanno affiancato le tecniche tradizionali utilizzate in laboratorio (*in vitro* e *in vivo*) sia nella progettazione di nuovi farmaci, sia nell'ottimizzazione di farmaci già esistenti<sup>115</sup>. Le capacità raggiunte oggi dai sistemi di *processing* del linguaggio naturale, *deep learning* e *machine learning* come il *reasoning* (abilità di risolvere i problemi sulla base della logica deduttiva), *knowledge* (comprensione di specifiche entità nell'ambito del contesto), *planning* (abilità di raggiungere un obiettivo), *communication* (capacità di comprendere il linguaggio scritto e

<sup>114</sup> Per una ricognizione di carattere generale sull'utilizzo e sul sottoutilizzo dell'IA in ambito sanitario, non solo di ricerca, si veda F. LAGIOIA, *L'intelligenza artificiale in sanità: un'analisi giuridica*, Torino 2020; U. PAGALLO e M. DURANTE, *The good, the bad, and the invisible with its opportunity costs: introduction to the J special issue on "the Impact of Artificial Intelligence on Law"*, in *Multidisciplinary Scientific Journal*, 2022, V, pp. 139-149.

<sup>115</sup> Tra i primi farmaci progettati con l'ausilio di tecniche *in silico* si ricorda che nel 1994 venne approvato l'Indinavir, inibitore di un enzima chiave per la vitalità del virus dell'immunodeficienza acquisita di tipo I (HIV-I), rappresentato con il suo recettore, HIV-1 polimerasi e, tre anni dopo, un suo derivato di seconda generazione, il Nelfinavir progettato utilizzando il docking, una delle tecniche computazionali più avveniristiche dell'epoca.



verbale), *perception* (capacità di dedurre sulla base di *input* sensoriali visivi o uditivi) hanno rinnovato l'interesse a ricorrere a tali tecniche computazionali avanzate nelle fasi dello sviluppo del farmaco. Tali approcci si stanno infatti dimostrando promettenti. In particolare, tali sistemi (i) potenziano e accelerano: l'identificazione di nuovi *target*; (ii) l'identificazione, a partire da una libreria di composti chimici, di una serie di composti caratterizzati da affinità e attività biologica generica desiderata (c.d. *Hit Compound*); (iii) l'ottimizzazione di tale composto *Hit-to-lead optimization*; (iv) la progettazione di composti de novo; (v) l'analisi delle proprietà ADME/T *in silico*; (vi) il *drug repositioning* e (vii) il reclutamento e il monitoraggio dei pazienti<sup>116</sup>.

Come abbiamo già visto *supra* nell'introduzione di questo capitolo, è di fondamentale importanza individuare i meccanismi molecolari complessi alla base dell'insorgenza della malattia assunti come nuovi target terapeutici su cui indirizzare lo sviluppo del farmaco. Una procedura ideale per l'individuazione del target prevede una prima fase di *knowledge extraction* attraverso il *natural language processing* – che permette di integrare i dati disponibili sperimentalmente con quanto si riesca ad ottenere dal pubblico dominio mediante la scansione automatica della letteratura, dei brevetti e dei database specializzati. L'integrazione di tutte le informazioni acquisite è la base di conoscenza per individuare biomarcatori per stratificare i soggetti in classi che abbiano caratteristiche omogenee e che consentano quindi di muoversi verso terapie mirate. Per comprendere meglio come mai un biomarcatore funziona occorre adottare un livello di analisi più sistemico e considerare i *pathway* di segnalazione molecolare più attivi nelle condizioni considerate.

Una volta individuato e validato il bersaglio biologico di interesse, l'IA permette di selezionare, a partire da ampio *database* di molecole attive, una serie di composti caratterizzati da affinità e attività biologica generica desiderata tramite procedure di *virtual screening* che necessitano di un modello 3D del recettore su cui si voglia disegnare un farmaco. Si passa poi all'ottimizzazione *in silico* delle strutture molecolari dei composti *Lead* ottenuti (si parla di *Lead optimization phase*), affinché questi acquisiscano le caratteristiche farmacocinetiche e di tollerabilità indispensabili per la sperimentazione *in vivo* successiva. Le tecniche di *deep learning* hanno il potenziale di disegnare nuove molecole capaci di esplicare le proprietà biologiche de-

<sup>116</sup> Sul punto si veda P.A. HINES, R. HEROLD, L. PINHEIRO, Z. FRIAS e P. ARLETT, *Artificial intelligence in European medicines regulation*, in *Nature reviews drug discovery*, 2023, XXII, pp. 81, 82.

siderate sui bersagli identificati attraverso la capacità di generazione automatica e ragionata di composti tramite algoritmi. A questi ultimi è richiesto che catalogare, caratterizzare e confrontare le proprietà di milioni di composti *in silico*, per aiutare i ricercatori a trovare, in modo rapido e conveniente, i migliori farmaci candidati per un *target*. L'analisi automatizzata potrebbe anche aiutare ad aprire aree di indagine ancora inesplorate erroneamente ritenute sterili.

Inoltre, è oggi possibile procedere con l'analisi *multitasking* di assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione e tossicità della molecola in studio, tramite reti neurali e lo sviluppo *in silico* di modelli di coltura cellulare 3D, che permettono di analizzare i nuovi composti su strutture tessutali organizzate e differenti popolazioni di cellule differenziate. Queste culture chiamate *organs-on-chips* permettono di riprodurre condizioni molto vicine al contesto biologico umano, ma rispetto alle tradizionali tecniche *in vivo* e *in vitro*, presentano numerosi vantaggi, tra i quali l'assenza di criticità di matrice etica, tipiche dei test condotti su modelli animali, tempistiche ridotte, costi contenuti e soprattutto, la possibilità di analisi prima ancora della sintesi del composto.

Relativamente alla fase di sviluppo clinico del farmaco i sistemi di AI, in particolare funzionalità per il trattamento del linguaggio naturale, possono essere utilizzati per accelerare e ottimizzare il reclutamento di pazienti eleggibili per la sperimentazione. In particolare *Watson for Clinical Trial Matching* (di seguito "CTM") di *IBM Watson Health* raccoglie e integra – tramite un sistema di processing del linguaggio naturale – dati strutturati e non strutturati provenienti da cartelle cliniche elettroniche, letteratura scientifica, documentazione sugli studi e criteri di inclusione ed esclusione alle sperimentazioni estrapolati da *database* pubblici su tali studi (es.: *ClinicalTrials.gov* per migliorare il *matching* e il reclutamento dei pazienti prima dell'inizio di uno studio). Dispositivi *wearable* e sistemi di IA possono essere utilizzati per monitorare i pazienti automaticamente, continuamente, in tempo reale, in modo personalizzato e non vincolato alle visite, consentendo in tal modo un migliore controllo dell'aderenza alla terapia e fornendo una valutazione sugli *endpoint* (par. § 3, cap. I) più affidabile ed efficiente.

La crescente applicazione di queste tecnologie nelle varie fasi di ricerca e sviluppo del farmaco nasce anche dalla collaborazione tra *start-up* specializzate in AI con realtà consolidate nel settore farmaceutico. In un recente report (Febbraio 2021)<sup>117</sup> è stato documentato che ben 230 *star-*

<sup>117</sup> S. SMITH, *230 pharma companies using artificial intelligence in drug discovery*, in *The BechSci blog*, 2021, reperibile sul sito internet: <https://blog.benchsci.com/pharma>.

*tup* sono impegnate oggi nell'utilizzo di IA nel *drug discovery* le quali forniscono alle compagnie farmaceutiche una serie di servizi classificabili in diverse finalità, quali: (i) aggregazione e sintesi di informazioni; (ii) comprensione dei meccanismi di patologia; (iii) identificazione di biomarcatori; (iv) generazione di dati e modelli; (v) *repurposing* di farmaci esistenti; (vi) generazione di nuovi composti candidati; (vii) validazione e ottimizzazione dei composti candidati; (viii) *drug design*; (ix) progettazione delle sperimentazioni precliniche; (x) esecuzione di sperimentazioni precliniche; (xi) disegno di *trials* clinici; (xii) reclutamento di pazienti per sperimentazioni cliniche; (xiii) ottimizzazione dei *trials* clinici; (xiv) pubblicazione di dati e (xv) analisi dei dati *real world*.

Nonostante queste incoraggianti premesse, siamo lontani da un dominio dell'IA nei processi di scoperta e sviluppo del farmaco. Esistono difatti, ad oggi, diverse criticità riguardo l'applicazione di questa tecnologia in questo settore, che sebbene siano prevalentemente di ordine tecnico hanno anche un importante risvolto etico<sup>118</sup>: (i) completezza, qualità e disponibilità dei dati utili all'addestramento della macchina sul quale si basa la performance della mansione che viene poi richiesta, (ii) la natura opaca degli algoritmi di *deep learning*, che proprio come i meccanismi neurofisiologici dell'encefalo umano sono spesso troppo complessi affinché il ricercatore possa comprendere tutti i passaggi che hanno portato alla formulazione di quanto suggerito dalla macchina. L'opacità di questi algoritmi mette a dura prova le autorità regolatorie e i comitati etici, chiamati a decidere sulle varie autorizzazioni e che proprio nello svolgere le loro verifiche devono essere dotati di conoscenza adeguata al fine di valutare la robustezza e l'affidabilità dei dati forniti dai richiedenti che hanno fatto uso di tecniche basate sull'intelligenza artificiale durante la fase preclinica e clinica del farmaco.

Prima di analizzare queste due criticità è importante sottolineare un concetto semplice ma fondamentale, ovvero che l'IA, come detto, è costituita da una serie di algoritmi che erroneamente possono ve-

<sup>118</sup> Per una sintesi di alto livello e a carattere generale di un quadro etico per l'IA si richiama il documento del già citato lavoro del gruppo di esperti di *AI4People* intitolato *AI4People. An ethical framework for a good AI society: Opportunities, risks, principles, and recommendations*. Non si può poi non menzionare che il Parlamento Europeo ha recentemente approvato il Regolamento sull'IA volta ad introdurre nuovi obblighi e doveri per i sistemi di IA ad «alto rischio». Si veda COMMISSIONE EUROPEA, Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale e modifica alcuni atti legislativi dell'Unione [COM(2021) 206] del 21 aprile 2021, reperibile sul sito internet: [www.eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:52021PC0206](http://www.eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:52021PC0206).

nire considerati «affidabili e neutrali» di per sé, solo per il fatto che i loro metodi sono rappresentati attraverso sistemi matematici e quindi misurabili. Bisogna infatti ricordare che è l'uomo (con l'aiuto della macchina) che raccoglie e seleziona i dati, e che costruisce algoritmi. Partendo da questo assunto e riprendendo la prima delle criticità sopra elencate, risulta evidente che il ricorso a tecnologie di intelligenza artificiale usate per ottimizzare il reclutamento dei soggetti di studio potrebbero esacerbare le disuguaglianze a livello di assistenza sanitaria tra gruppi minoritari e maggioritari escludendo o limitando l'idoneità delle minoranze etniche a partecipare alle sperimentazioni. Ciò può essere dovuto sia al pregiudizio storico che caratterizza i *dataset* sanitari, poco rappresentativi delle minoranze etniche per motivi socioeconomici e di mancanza di fiducia, sia a scelte specifiche di chi allena l'algoritmo che potrebbe scegliere di non includere parametri necessari per il giusto coinvolgimento di gruppi minoritari nelle sperimentazioni<sup>119</sup>, oppure inserire parametri basati su considerazioni extra-sanitarie che vanno ad impattare in maniera discriminatoria sul reclutamento.

Relativamente poi all'uso di tecniche basate sull'intelligenza artificiale per ottimizzare la progettazione e la conduzione delle sperimentazioni cliniche, l'*AI Act*<sup>120</sup> prevede una serie di obblighi volti a garantire la trasparenza e l'affidabilità delle tecnologie di IA nei set-

<sup>119</sup> Il classico esempio di scuola è quello riferito al *software* COMPAS, progettato per supportare il processo decisionale giudiziario in merito alla potenziale recidiva dei trasgressori. È stato dimostrato che COMPAS fosse discriminatorio nei confronti degli imputati afroamericani a causa di *bias* nella scelta dei dati per addestrare il sistema. Cfr. R. COURTLAND, *Bias detectives: the researchers striving to make algorithms fair*, in *Nature*, 2018, DLVIII, pp. 357-60.

<sup>120</sup> Si rileva che, ai sensi della disciplina sulla protezione dei dati personali dettata dal Reg. (UE) 679/2016, vige un divieto generale all'adozione di un processo decisionale unicamente automatizzato, compresa la profilazione, relativo alle persone fisiche e produttivo di effetti giuridici, o incidente in modo analogo in maniera significativa sulle stesse, a meno che la decisione non sia necessaria per la conclusione o l'esecuzione di un contratto, oppure sia autorizzata dal diritto dell'Unione o dello Stato membro cui è soggetto il titolare del trattamento, o infine si basi sul consenso esplicito dell'interessato (art. 22, par. 1 e 2). Quando la base giuridica prescelta dal titolare del trattamento è il consenso, come può avvenire nei progetti di ricerca, è inoltre imposto a quest'ultimo di mettere in atto misure adeguate a tutela dei diritti, delle libertà e dei legittimi interessi degli interessati. Il *considerando* 71 del regolamento succitato da alcune indicazioni circa le possibili misure da attuare: richiedere e ottenere l'intervento umano, esprimere il proprio punto di vista e contestare la decisione. Sul punto si veda. F. DI TANO, *Protezione dei dati personali e ricerca scientifica: un rapporto controverso ma necessario*, in *BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto*, 2022, I, pp. 90-93.

tori definiti “ad alto rischio”<sup>121</sup>. Le possibili conseguenze del ricorso all’IA nella catena di sviluppo del farmaco sono, da una parte, il rischio che le autorità competenti non autorizzino la sperimentazione o l’immissione in commercio, a meno che non si dotino di professionisti in grado di valutare la robustezza e l’affidabilità dei dati forniti dallo sponsor. Dall’altro, potrebbe esacerbare il modello a “*silos*” delle sperimentazioni cliniche in base al quale lo sponsor mantiene il segreto sui dati che ha generato nelle sperimentazioni cliniche<sup>122</sup> (ad eccezione dei dati che devono essere presentati a fini normativi), modello che come già evidenziato dall’EMA nel documento “*EMA Regulatory Science to 2025, a strategic reflection*” non più sostenibile data la necessità di «promuovere una maggiore condivisione delle informazioni su progettazione, conduzione, *best practice* e risultati degli studi clinici».

<sup>121</sup> U. PAGALLO, *Algoritmi e conoscibilità*, in *Rivista di filosofia del diritto*, 2020, IX, pp. 93-106.

<sup>122</sup> Cfr. V. SALVATORE e V. GRACE CHAMMAH, *Trial Clinici, A.I. e prospettive legali*, pubblicato il 7 marzo 2021 su [dataforgood.it](http://dataforgood.it).



## CAPITOLO III

# Il trattamento dei dati personali nella ricerca biomedica nel quadro normativo europeo e nazionale

SOMMARIO: Introduzione. – 1. Agevolazioni per la finalità di ricerca scientifica nel Regolamento. – 2. Utilizzo secondario di dati personali per finalità di ricerca scientifica: deroghe al principio di trasparenza. – 2.1. *Broad consent?* L'interpretazione restrittiva da parte del Comitato del *considerando* 33. – 3. Basi giuridiche per il trattamento di dati sanitari per finalità di ricerca scientifica nel quadro normativo europeo. – 3.1. Orientamento europeo sulla tutela dei dati personali nelle sperimentazioni cliniche condotte ai sensi del reg. UE n. 536/2014. – 4. Trattamento dei dati personali nella ricerca clinica ai sensi del Codice della Privacy: le novità del d.lg. n. 101/2018. – 4.1. Disciplina italiana dei trattamenti di dati personali nelle ipotesi del loro utilizzo “primario” e “secondario” per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica. – 4.2. Interesse pubblico rilevante e interesse pubblico nel settore della sanità pubblica come condizioni di liceità del trattamento di categorie particolari di dati per fini di ricerca clinica. – 4.3. Disciplina italiana dei trattamenti di dati personali nell'ipotesi del loro utilizzo secondario – da parte di terzo – a fini di ricerca. Sfide e un modello di *governance* per gli IRCCS.

### *Introduzione*

Come analizzato nel par. § 4 del capitolo precedente, le caratteristiche peculiari degli studi clinici contemporanei e l'ingresso nell'ecosistema in cui essi vengono condotti di nuovi protagonisti (come imprese digitali e fornitori di servizi informatici specializzati in *Advanced Analytics*), in grado di stravolgere gli equilibri di potere esistenti, da una parte hanno messo a dura prova l'efficacia degli strumenti giuridici tradizionalmente posti a tutela dei partecipanti alla ricerca biomedica, riguardo alle informazioni sensibili che li riguardano. A livello più generale, invece, hanno indebolito la capacità della disciplina giuridica delle scienze della vita di garantire un adeguato bilanciamento fra l'esigenza di attuare attività di ricerca volte a perseguire reali obiettivi di promozione e miglioramento della salute collettiva e la tutela degli interessi dei diversi attori coinvolti



nello svolgimento delle stesse. Un primo passo verso un parziale riassetto di tale squilibrio è stato fatto dal legislatore europeo che – nell’ormai lontano 2012 – ha deciso di aggiornare la regolamentazione del trattamento di dati personali, rivedendo la direttiva del 1995<sup>1</sup> (di seguito “Direttiva”), non più in grado di garantire una tutela adeguata a fronte del mutamento di paradigma tecnologico in atto e dell’affermarsi dei modelli di analisi basati sui *Big Data*. Il risultato di quattro anni di lavoro è stato un nuovo regolamento in materia (reg. UE n. 2016/679<sup>2</sup>, di seguito “Regolamento”). La scelta di questo strumento giuridico (direttamente applicabile in tutti gli Stati membri dell’Unione europea<sup>3</sup>) mira a porre rimedio ai principali limiti prodotti dalla direttiva previgente, in primo luogo – come spiegato anche nei suoi *considerando*<sup>4</sup> – la forte frammentazione della disciplina sulla protezione dei dati personali nell’Unione – frutto

<sup>1</sup> Direttiva n. 95/46/CE del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, in GUCE n. L 281 del 23 novembre 1995, p. 31 ss.

<sup>2</sup> Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la Direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati) in GUUE n. L 119 del 4 maggio 2016, p. 1 ss. (rettifiche sono state poi pubblicate in GUUE n. L 127 del 23 maggio 2018). Il Regolamento è stato adottato, su proposta della Commissione Europea [Com(2012)11], dal Parlamento Europeo e dal Consiglio, secondo la procedura legislativa ordinaria, conformemente all’art. 16, par. 2 TFUE, la base giuridica introdotta dal Trattato di Lisbona. Si precisa che il Regolamento è entrato in vigore il 24 maggio 2016, ma è divenuto applicabile solo due anni dopo, al fine di permettere un graduale adeguamento della disciplina interna degli Stati membri alle sue disposizioni. Esso ha abrogato la direttiva di cui alla nota sopra. Per un approfondimento sul regolamento in generale si vedano, *ex multis*, L. BOLOGNINI e E. PELINO, *Il Regolamento Privacy europeo. Commentario alla nuova disciplina sulla protezione dei dati*, Milano 2016; F. PIZZETTI, *Privacy e il diritto europeo alla protezione dei dati personali. Dalla Direttiva 95/46 al nuovo Regolamento europeo*, Torino 2016; V. CUFFARO, R. D’ORAZIO e V. RICCIUTO (a cura di), *I dati personali nel diritto europeo*, Torino 2019; L. BOLOGNINI e E. PELINO, *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019; B. CUSTERS *et. al.* (a cura di), *EU Personal Data Protection in Policy and Practice*, The Hague 2019; C. KUNER, L.A. BYGRAVE, C. DOCKSEY e L. DRECHSLER (a cura di), *The EU General Data Protection Regulation: a Commentary*, Oxford 2020; G. CASSANO, V. COLAROCCHO, G.B. GALUS e F.P. MICOZZI (a cura di), *Il processo di adeguamento al GDPR. Aggiornato al D. lgs. 10 agosto 2018, n. 101, 2° ed.*, Milano 2022.

<sup>3</sup> Come si vedrà più approfonditamente nel corso del capitolo, il Regolamento è per molti versi atipico in quanto lascia una serie di poteri decisionali – in materie particolarmente rilevanti come il trattamento dei dati sanitari per finalità scientifiche – agli Stati membri. Cfr. U. PAGALLO, *Il dovere*, cit., p. 79.

<sup>4</sup> In particolare, si veda il *considerando* 9 del Regolamento.

dei diversi recepimenti nazionali – da cui deriva un quadro giuridico di riferimento incongruente e contraddittorio per gli operatori di settore<sup>5</sup>. Il Regolamento mira poi a limitare la sfiducia dei singoli ad effettuare operazioni *on line* (siano esse acquisti o sfruttamento di servizi)<sup>6</sup> fornendo una tutela dei dati personali che tenga conto delle sfide poste dalla diffusione delle ICT digitali che – come visto estensivamente nei capitoli precedenti – ha ampliato enormemente la portata della raccolta, condivisione dei dati, e dall'utilizzo sempre più frequente – da parte dei ricercatori – di sistemi di *data analytics* dagli incerti e oscuri poteri di classificazione e segmentazione<sup>7</sup>. Il legislatore europeo riconosce però fin dall'inizio del Regolamento – e precisamente al *considerando* 4 – che «il diritto alla protezione dei dati di carattere personale non è una prerogativa assoluta», che il suo obiettivo è quello di contemperare equamente il rafforzamento della tutela di tale diritto con la necessità di porre in essere di attività *profit* e *no-profit* di interesse sociale (e dunque, rivolte a beneficio degli stessi cittadini a cui si riferiscono i dati trattati) e di garantire la libertà di chi svolge il trattamento (il tutto nel rispetto del principio di proporzionalità<sup>8</sup>). Tra queste, la libertà di scienza e la libertà di

<sup>5</sup> Per una ricognizione di carattere generale delle novità introdotte dal Regolamento, si veda G. FINOCCHIARO, *Introduzione al Regolamento europeo sulla protezione dei dati*, in *Le Nuove Leggi Civili Commentate*, 2017, I, pp. 1-18.

<sup>6</sup> Come si può leggere nella Proposta di Regolamento Europeo per la protezione dei dati elaborata dalla Commissione, la mancanza di fiducia «frena i consumatori dall'acquistare *on line* e utilizzare nuovi servizi», una condizione che rischia di «rallentare lo sviluppo di applicazioni tecnologiche innovative». Per instaurare nuovamente un clima di fiducia, è quindi fondamentale garantire «un quadro giuridico più solido e coerente in materia di protezione dei dati nell'Unione». Inoltre, sarà necessario permettere alle persone fisiche un «miglior controllo dei loro dati personali», garantire loro la tutela dei dati personali anche quando sono trattati all'estero e un rafforzamento della responsabilità di coloro che li trattano. Si veda, COMMISSIONE EUROPEA, Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati (regolamento generale sulla protezione dei dati) del 25 gennaio 2012 [COM(2012) 11], p. 1 ss.

<sup>7</sup> Come sottolineato da Marco Orofino, il diritto alla protezione dei dati personali è espressamente qualificata dal Regolamento non solo più come un diritto individuale, ma anche «come un interesse pubblico rilevante per le società contemporanee, una garanzia per la loro democraticità e per il loro buon funzionamento». In M. OROFINO, *Diritto alla protezione dei dati personali e sicurezza: osservazioni critiche su una presunta contrapposizione*, in *media LAWS*, 2018, II, p. 3.

<sup>8</sup> Si veda il *considerando* 4 del Regolamento in cui si legge che il trattamento dei dati personali «dovrebbe essere al servizio dell'uomo» e che il diritto alla protezione di tali dati vada «considerato alla luce della sua funzione sociale e va contemperato

ricerca scientifica indispensabili per raggiungere gli obiettivi di incrementare significativamente la qualità di vita dei singoli cittadini e di soddisfare le legittime aspettative della società nei confronti dello sviluppo delle conoscenze. Il collegamento funzionale fra progresso della scienza medica e la promozione della salute individuale e collettiva va ad evidenziare l'esistenza di una convergenza di intenti tra i tre protagonisti dello scenario della ricerca biomedica (ricercatori, società e partecipanti agli studi) che «diventano parti complementari di una stessa logica complessiva»<sup>9</sup>. Ed è proprio nel quadro concettuale della doppia natura della ricerca scientifica, che è sia una libertà individuale<sup>10</sup>, che una finalità di interesse generale<sup>11</sup> – strumentale a

con altri diritti fondamentali, in ossequio al principio di proporzionalità». Tale assunto è in linea con l'art. 52, par. 1 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (di seguito, "Carta UE").

<sup>9</sup> Si veda C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti*, cit., p. 345.

<sup>10</sup> Ai sensi dell'art. 13 della Carta UE, la scienza è libera. A livello nazionale, nella Costituzione italiana, la ricerca scientifica è considerata all'art. 9 come un bene da promuovere a cui dovrebbe essere garantito un regime di libertà come previsto all'art. 33, o.u.c., p. 344.

<sup>11</sup> Raggiungere risultati scientifici innovativi e di comprovato valore scientifico non è un interesse solo dei ricercatori ma anche dei partecipanti alla ricerca e della società in generale, tanto che si è parlato di "diritto alla scienza". Sul punto si veda L. PASERI, *COVID-19 Pandemic and GDPR: when scientific research becomes a component of public deliberation*, in D. HALLINAN, R. LEENES, S. GUTWIRTH e P. DE HERT (a cura di), *Data protection and privacy: enforcing rights in a changing world*, Oxford 2021, pp. 165-167. A tale diritto dovrebbe corrispondere il dovere dei singoli di donare i dati sanitari che li riguardano ai ricercatori e agli esercenti le professioni sanitarie, che contemporaneamente si impegnano ad applicare misure di garanzia volte a tutelare la riservatezza delle informazioni sanitarie che ad essi si riferiscono. Il vantaggio che ne deriverà non sarà limitato al singolo ma destinato alla collettività. Su tale concetto la Commissione Europea ha coniato il termine *data altruism*. Si veda COMMISSIONE EUROPEA, Comunicazione della commissione al Parlamento europeo, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Una strategia europea per i dati del 19 febbraio 2020, [COM(2020) 66], p. 15. È doveroso poi menzionare che il 23 giugno 2022 è entrato in vigore il già citato Regolamento del Parlamento e del Consiglio sulla *governance* europea dei dati (meglio conosciuto come "Data Governance Act" di seguito "DGA") che mira a promuovere la disponibilità sia di dati non personali che di dati personali detenuti dal settore pubblico, creando un ambiente affidabile volto a facilitarne la condivisione e il riutilizzo per finalità di ricerca. Per raggiungere tale scopo il Regolamento introduce nuovi attori come gli «intermediari di dati» e le «organizzazioni per l'altruismo dei dati». L'art. 2, par. 16 del DGA descrive l'«altruismo dei dati» come una condivisione volontaria basata su «un «consenso accordato dagli interessati al trattamento dei dati personali che li riguardano [...] senza la richiesta o la ricezione di un compenso [...] per obiettivi di interesse generale stabiliti nel diritto nazionale, ove applicabile, quali [...] l'elaborazione delle politiche pubbliche o la ricerca scientifica nell'interesse generale».

garantire il diritto alla salute, unico diritto della Carta Costituzionale ad essere qualificato come «fondamentale»<sup>12</sup>, e il progresso scientifico – e nella volontà di promuovere mutuo rispetto e reciprocità tra gli *stakeholder* della ricerca clinica, che è stato ricercato un nuovo bilanciamento tra tutela dei dati sensibili e gli interessi di chi tratta i dati per finalità di ricerca. Questa operazione di bilanciamento, tuttavia, si è rivelata tutt'altro che semplice, come si evince anche dall'acceso dibattito che ha caratterizzato la definizione delle norme del Regolamento applicabili al contesto della ricerca scientifica durante i lavori preparatori. Ciò è dovuto anche all'enorme rischio connesso al trattamento dei dati sanitari, da cui si possono ricavare informazioni che non soltanto identificano l'individuo, ma concorrono alla creazione della sua sfera più intima<sup>13</sup>, in certi casi anche quella di familiari<sup>14</sup>, che se invasa può generare abusi e diversi profili di pregiudizio quali, ad esempio, la violazione del principio di non discriminazione.

Il risultato di tale attività è un quadro giuridico che espressamente vuole facilitare l'attività scientifica attraverso deroghe e attenuazioni<sup>15</sup> al regime ordinario di tutela dei dati personali dei partecipanti agli studi «partendo dal presupposto che la ricerca scientifica che si svolge sotto controllo etico soddisfa, in linea di principio, l'interesse pubblico»<sup>16</sup>. Tali deviazioni dalla disciplina comune devono essere

Poiché il DGA diventerà applicabile dal 24 settembre 2023, l'autrice si astiene dal dilungarsi ulteriormente sulla normativa e sulle sue possibili conseguenze.

<sup>12</sup> Si veda l'art. 32 della Costituzione: «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti».

<sup>13</sup> Per un primo approfondimento sul punto si veda M. GRANIERI, *Il trattamento di categorie particolari di dati personali nel Reg. UE 2016/679*, in *Le nuove leggi civili commentate*, 2017, I, pp. 165-190.

<sup>14</sup> Si pensi al contenuto informativo dei dati genetici che non si riferisce solo all'interessato ma anche alle persone appartenenti alla sua stessa linea genetica. Per un approfondimento si veda R. CIPPITANI, *Il trattamento dei dati genetici a fini di ricerca scientifica*, in *Diritto e processo*, 2018, I, pp. 95-133.

<sup>15</sup> Il Regolamento rispetto alla Direttiva si occupa in modo più sistematico e completo del trattamento dei dati personali effettuato con finalità di ricerca scientifica.

<sup>16</sup> GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Parere preliminare concernente la protezione dei dati nella ricerca scientifica*, 2020, pp. 1-35, reperibile sul sito internet: [https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/opinions/preliminary-opinion-data-protection-and-scientific\\_en](https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/opinions/preliminary-opinion-data-protection-and-scientific_en). Il Garante europeo per la protezione dei dati è un'autorità europea indipendente responsabile – ai sensi dell'art. 52, par. 2 del reg. EU n. 2018/1725 – di «garantire il rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali delle persone fisiche, segnatamente del diritto alla protezione dei dati, in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organi e dell'Unione». Il Garante europeo può anche «fornire alle istituzioni e agli organi dell'Unione non-

attuare nel rispetto dei principi di necessità e proporzionalità<sup>17</sup>, richiamati dal legislatore europeo per equilibrare la libertà di ricerca con gli altri diritti e interessi tutelati dall'ordinamento. È poi richiesto che nella valutazione di legittimità del trattamento per finalità scientifiche il titolare consideri il principio di precauzione, vale a dire i potenziali rischi per la tutela dei diritti e delle libertà delle persone fisiche derivanti dallo stesso<sup>18</sup>. In particolare, il titolare dovrà cercare di raggiungere lo scopo perseguito nel modo meno invasivo possibile. Sin dalla fase iniziale di pianificazione e sviluppo del sistema di gestione dei dati il titolare si dovrà impegnare a garantire un'adeguata ed efficace protezione dei dati (la c.d. *data protection by design*), incorporando in esso misure tecniche e organizzative volte ad attuare efficacemente i principi del Regolamento<sup>19</sup> e, di conseguenza, contenere impatti negativi sui diritti e le libertà dei singoli per impostazione predefinita durante l'intero ciclo di vita del trattamento (la

ché agli interessati pareri su tutte le questioni relative al trattamento dei dati personali «rilasciare, di propria iniziativa o su richiesta, pareri alle istituzioni e agli organi dell'Unione e al pubblico su questioni riguardanti la protezione dei dati personali» [si veda l'art. 52, par. 3 e 58, par. 3, lett. c del succitato Regolamento].

<sup>17</sup> Sul punto anche GRUPPO DI LAVORO "BIOETICA COVID-19" DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19*, in *Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020*, 2020, pp. 1-24, reperibile sul sito internet: [www.iss.it/rapporti-covid-19](http://www.iss.it/rapporti-covid-19).

<sup>18</sup> R. CIPPITANI, *Trattamento*, cit. p. 126.

<sup>19</sup> Gli obblighi di protezione dei dati fin dalla progettazione e di protezione per impostazione predefinita (di seguito "la DPbDD") sono previsti all'art. 25 del Regolamento e valgono per tutti i titolari, indipendentemente dalle caratteristiche del trattamento stesso. In particolare, i titolari sono chiamati ad incorporare nel trattamento regole e principi del Regolamento, mettendo in atto misure tecniche e organizzative fin dal momento di determinarne i mezzi e poi continuativamente durante tutta la durata dello stesso. Dovranno perciò procedere a verificare regolarmente l'efficacia delle misure e delle garanzie individuate. L'articolo summenzionato, al par. 1, elenca gli elementi di cui il titolare deve tenere conto nel determinare misure e garanzie efficaci relativamente a un trattamento specifico: «lo stato dell'arte e dei costi di attuazione, nonché della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, come anche dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche costituiti dal trattamento». La valutazione dei rischi deve essere condotta preliminarmente ed è necessariamente incentrata sulla specificità del caso concreto. Sul rispetto della DPbDD nel contesto della ricerca clinica basata sull'utilizzo secondario di dati personali si veda G. BINCOLETTO, *La privacy by design. Un'analisi comparata nell'era digitale*, Roma 2019; G. BINCOLETTO, e P. GUARDA, *A proactive GDPR-compliant solution for fostering medical scientific research as a secondary use of personal health data*, in *Opinio Juris in Comparatione*, 2021, I, p. 43 ss.; G. BINCOLETTO, *Data protection by Design in the E-Health Care Sector: Theoretical and Applied Perspective*, Baden-Baden 2021.

c.d. *data protection by default*)<sup>20</sup>. Il *considerando* 78, che riprende e spiega tali principi, suggerisce che queste misure che il titolare deve implementare potrebbero consistere nel «ridurre al minimo il trattamento dei dati personali, pseudonimizzare i dati personali il più presto possibile, offrire trasparenza per quanto riguarda le funzioni e il trattamento di dati personali, consentire all'interessato di controllare il trattamento dei dati e consentire al titolare del trattamento di creare e migliorare caratteristiche di sicurezza». Ed è proprio la responsabilità dei titolari del trattamento<sup>21</sup> relativa alla gestione del rischio<sup>22</sup> a rappresentare il nucleo centrale del quadro di tutela dei dati personali interno all'ordinamento giuridico dell'UE. È opportuno, inoltre, rilevare che *standard* etici e scientifici riconosciuti<sup>23</sup> rientrano tra le misure di garanzia idonee a limitare i rischi per gli interessati.

In linea con il carattere co-regolamentare del Regolamento<sup>24</sup>, esso

<sup>20</sup> Il rispetto di questo principio comporta che i parametri del sistema di gestione informatica dei dati garantiscano che vengano processati solo i dati personali necessari per conseguire ogni specifica e lecita finalità del trattamento, e sarà quindi necessario un intervento umano consapevole per modificare questi parametri. Si veda COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 4/2019 sull'articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita* del 20 ottobre 2020, par. 2.2.1, nota 40, p. 11. Reperibile sul sito internet: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-42019-article-25-data-protection-design-and\\_en](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-42019-article-25-data-protection-design-and_en).

<sup>21</sup> Si veda l'art. 24 del Regolamento. I titolari rispondono per la mancata dimostrazione dell'attuazione delle misure tecniche-organizzative e garanzie volte ad attuare in modo efficace i principi di protezione dei dati e la conseguente tutela dei diritti degli interessati, tenendo conto del contesto e dei rischi associati allo specifico trattamento in questione.

<sup>22</sup> Il Regolamento segna il passaggio ad un approccio incentrato sul rischio nella disciplina dei dati personali. Partendo dal presupposto che gli interessati non possano più essere totalmente consapevoli delle conseguenze negative derivanti dal trattamento in sistemi complessi, la nuova disciplina introdotta dal Regolamento sposta l'onere di valutare queste sui titolari del trattamento «in maniera per certi versi analoga a quanto accade per la sicurezza dei prodotti». Si veda A. MANTELEO, *Responsabilità*, cit., p. 149. Ai sensi del *considerando* 75 per rischio relativo al trattamento dei dati personali si deve intendere non solo l'impatto negativo sui diritti e le libertà delle persone fisiche, ma anche il possibile danno sociale derivante dal trattamento dei dati.

<sup>23</sup> Come si vedrà più approfonditamente in seguito il Regolamento al *considerando* 33 ammette un'attenuazione del requisito di specificità del consenso ove la ricerca scientifica si conformi con «*recognised ethical standards*». Si rileva che nella versione italiana del Regolamento tale assunto viene tradotto con «norme deontologiche riconosciute» procedendo con una incorporazione della dimensione etica in quella giuridica. Si veda C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti*, cit., p. 345.

<sup>24</sup> Il legislatore europeo definisce la co-regolazione come il «collegamento giuridico tra l'auto-regolazione e il legislatore nazionale (...) Nella co-regolazione, il



offre ai titolari la possibilità, anche in mancanza di specifiche norme di natura legislativa, di proporre codici di condotta<sup>25</sup> destinati a contribuire alla corretta applicazione della disciplina europea, tenendo però conto delle specifiche esigenze degli operatori di settore nei vari ambiti di ricerca e delle peculiarità dei distinti trattamenti<sup>26</sup>. Infine,

ruolo regolativo è condiviso tra i portatori d'interessi e il governo o le autorità o corpi regolativi nazionali». Si veda ad esempio il *considerando* 44 della direttiva sui servizi dei media audiovisivi (direttiva 2010/13/UE).

<sup>25</sup> Si vedano gli artt. 40 e 41 del Regolamento. Ai sensi dell'art. 40 gli Stati membri, le autorità di controllo, il comitato e la Commissione incoraggiano le associazioni o altri organismi rappresentanti le categorie di titolari o responsabili del trattamento dei dati ad elaborare codici di condotta che contribuiscano alla corretta applicazione del Regolamento. Ogni progetto di codice deve essere poi approvato dall'Autorità di controllo dello Stato in cui si vuole applicarlo, secondo una procedura indicata all'art. 55 del Regolamento. Qualora un progetto di codice riguardi attività di trattamento in diversi Stati membri, il codice deve essere presentato dall'Autorità di controllo competente al Comitato, seguendo una la procedura prevista all'art. 63, che poi emette un parere (art. 40, comma 7). In caso di parere positivo lo stesso Comitato lo trasferirà alla Commissione, la quale, mediante un atto di esecuzione, può dare validità generale del codice a livello dell'UE.

<sup>26</sup> I codici di condotta contribuiscono all'applicazione corretta ed efficace del Regolamento in quanto – da un lato – possono fornire assistenza interpretativa su determinati concetti, come anonimizzazione, pseudonimizzazione (in particolare l'eventuale riconducibilità di dati pseudonimizzati a dati anonimi), misure di garanzia utilizzabili per l'eventuale trasferimento «*extra eu*» di dati personali a fini di ricerca scientifica (in particolare quando è possibile utilizzare il consenso dell'interessato che è misura residuale), «garanzie adeguate» da applicare in caso di riuso di dati personali per scopi di ricerca scientifica, previste dall'art. 89, e «consenso a fasi progressive» introdotto dal *considerando* 33. Dall'altro, permettono di concordare procedure *standard*/soluzioni pratiche per porre in essere attività di trattamento tipiche di un determinato settore (come quello della ricerca biomedica) in modo da soddisfare contemporaneamente le esigenze dei vari attori coinvolti e i requisiti del Regolamento (es.: misure di garanzia comuni, *format* di riferimento per l'informativa e la manifestazione del consenso per il trattamento finalizzato alla conduzione di studi osservazionali, modalità comuni per la raccolta di quest'ultimo, modelli *standard* di accordi di contitolarità). Inoltre, i codici di condotta consentono alle Autorità di controllo di comprendere meglio le attività di trattamento tipiche di una specifica professione, le esigenze di settore e le problematiche inerenti alla protezione dei dati caratteristiche di una determinata attività di trattamento. Allo stesso tempo, i codici di condotta hanno dei limiti. Basti pensare che anche nell'eventualità che venisse approvato un codice di condotta europeo sul trattamento dei dati personali per finalità di ricerca clinica, esso non potrebbe sostituire o modificare le normative nazionali vigenti e colmare gli eventuali divari di armonizzazione tra gli Stati membri nell'applicazione del Regolamento. Un codice di condotta di questo tipo potrebbe, semmai, servire a garantire uniformità interpretativa su alcuni concetti chiave. L'obiettivo dell'armonizzazione normativa non può prescindere da una reale attività di coordinamento tra i vari Stati dell'Unione relativamente alle disposi-



la disciplina europea incoraggia l'adozione di altri strumenti derivanti dall'autonomia privata, anche se assoggettati al controllo delle autorità, come le clausole contrattuali *standard*, le norme tecniche e i meccanismi di certificazione della protezione dei dati, nonché di sigilli e marchi di protezione dei dati<sup>27</sup> utili al titolare per dimostrare la *compliance* con il Regolamento, in particolare con la DPbDD<sup>28</sup>, e per instaurare un rapporto di fiducia con gli interessati del trattamento<sup>29</sup>.

Sebbene il passaggio ad un sistema incentrato sulla valutazione del rischio rappresenti una indubbia evoluzione verso un modello di responsabilità più robusto in capo ad enti e professionisti che si occupano della raccolta e sull'utilizzo di dati sanitari e genetici, il Regolamento sembra, però, cogliere solo marginalmente il cambio di paradigma che ha coinvolto i processi di sviluppo delle conoscenze mediche, conseguente all'affermarsi dei modelli di analisi basati su algoritmi, ed offre, pertanto, limitate risposte alle esigenze della comunità scientifica sempre più orientata verso l'integrazione dei dati -«omici» su larga scala con i dati clinici accurati e a un approccio *data driven*<sup>30</sup>.

zioni normative che si applicano ai trattamenti di dati personali in ambito sanitario o per finalità di ricerca clinica. Un approfondimento ricco di spunti di riflessione su limiti e utilità di un codice di condotta europeo per promuovere la condivisione transfrontaliera e l'uso secondario dei dati sanitari elettronici in vista della futura istituzione dello Spazio Europeo dei Dati Sanitari si legge in F. VIGNA, *Sharing Big Data in health care: focus on the role played by co-regulatory instruments in light of the New European Health Data Space*, in *Book of proceedings: eighth European conference on health law*, p. 1 ss. Si veda anche COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 4/2019 sull'articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita*, cit., par. 2.1.1, nota 10, p. 7.

<sup>27</sup> Si veda l'art. 42 del Regolamento.

<sup>28</sup> Nel caso in cui un trattamento sia da considerarsi certificato ai sensi dell'articolo 42, il titolare è comunque tenuto ad attuare un monitoraggio costante della conformità ai criteri della DPbDD e, ove necessario, apportare dovute migliorie. Si veda COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 4/2019 sull'articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita*, cit. par. 4, nota 91, p. 31.

<sup>29</sup> GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Parere preliminare 8/2020 sullo Spazio europeo dei dati sanitari*, del 17 novembre 2020, par. 3, n. 28, pp. 1-17. Reperibile sul sito internet: [https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/opinions/preliminary-opinion-82020-european-health-data-space\\_en](https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/opinions/preliminary-opinion-82020-european-health-data-space_en).

<sup>30</sup> Come si vedrà più approfonditamente nel corso del capitolo, il Regolamento rimane aderente al quadro concettuale della Direttiva, in particolare relativamente alla nozione ampia di dati personali, al rispetto del principio di limitazione della finalità, di minimizzazione, oltre che alla centralità del principio di autodeterminazione dell'interessato. Si veda su tutti questi aspetti M. MORETTI, *Il trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica alla luce delle nuove norme europee e nazionali*, in *Diritto comunitario e degli scambi internazionali*, 2018, IV, p. 713.

L'obiettivo del presente capitolo è dimostrare quanto, nel contesto della ricerca clinica il Regolamento affidi al legislatore nazionale un ruolo fondamentale nel determinare il punto di bilanciamento finale tra interessi dei titolari del trattamento e soggetti fonte dei dati sensibili, attraverso dirette e ulteriori competenze normative, tra cui la possibilità, garantitagli all'art. 9, par. 4, di «mantenere o introdurre ulteriori condizioni, comprese limitazioni» relativamente al trattamento dei dati genetici, biometrici e relativi alla salute. Nel contesto italiano (e non solo) il margine di discrezionalità lasciato al legislatore nazionale si è tradotto in una regolamentazione dell'utilizzo primario e secondario di dati personali per finalità di ricerca biomedica frammentata, contraddittoria, di non facile interpretazione, poco compatibile con la normativa europea e caratterizzata da un irrigidimento delle condizioni di legittimità del trattamento addirittura rispetto al periodo *ante*-Regolamento. Questa situazione va a inficiare negativamente sul lavoro degli operatori della ricerca clinica – senza un reale incremento del livello di tutela degli interessati – che, soprattutto per quanto concerne gli studi di natura osservazionale retrospettiva, devono fare fronte a costose incombenze burocratiche e tempistiche del tutto incompatibili con la celerità necessaria per l'avvio della maggior parte dei progetti di ricerca<sup>31</sup>. La passata pandemia di COVID-19 ha reso evidente quanto sia funzionale all'avanzamento delle conoscenze, e di conseguenza al contrasto alle malattie, poter analizzare in modo tempestivo i dati sanitari raccolti in precedenza per fini di diagnosi e cura.

### 1. Agevolazioni per la finalità di ricerca scientifica nel Regolamento

L'intento del legislatore europeo di garantire una tutela uniforme ed efficace dei dati personali all'interno dell'Unione senza impedirne l'uso nella misura in cui sia necessario per il progresso della conoscenza, anche nello specifico ambito della medicina e della salute, è evidente dal particolare favore – solo apparentemente ampio<sup>32</sup> – di cui gode

<sup>31</sup> M. MAGGI e L. RECUPERO, *Privacy e ricerca scientifica e sanitaria*, Lomazzo-Como 2021, p. 13.

<sup>32</sup> *Contra*, K. PORMEISTER, *Genetic data and the research exemption: is the GDPR going too far?*, in *International Data Privacy Law*, 2017, VII, pp. 137-146. Anche l'Autorità di controllo tedesca ha sostenuto che la presunzione di compatibilità per l'uso secondario di dati personali per finalità scientifiche (vedi *infra*) è da considerarsi un'agevolazione troppo ampia. Si veda, INDEPENDENT GERMAN FEDERAL AND STATE DATA PROTECTION SUPERVISORY AUTHORITIES, *Report on experience gained in the implementation of the*

nel Regolamento il «trattamento di dati effettuato per finalità di ricerca scientifica»<sup>33</sup>. Punto di partenza per delimitare il perimetro in cui potranno essere sfruttate fattispecie di legittimità, così come eccezioni e deroghe alla disciplina ordinaria di tutela dei dati personali riservate ai trattamenti necessari per il raggiungimento di finalità scientifiche, è la definizione prevista dal Regolamento di «ricerca scientifica». Il *considerando* 159 fornisce indicazioni utili per comprendere il significato di «finalità scientifica» che dovrebbe essere intesa in senso ampio e tenendo conto dell'obiettivo comunitario di creare uno Spazio europeo della ricerca – come previsto dall'art. 179 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea (di seguito “TFUE”)<sup>34</sup> – in cui «i ricercatori, le conoscenze scientifiche e le tecnologie circolino liberamente»<sup>35</sup>. Lo stesso *considerando* fornisce poi una vasta gamma di esempi di cosa debba intendersi per tale finalità, in cui vi rientrano lo sviluppo tecnologico e dimostrazione, la ricerca fondamentale, la ricerca applicata e la ricerca finanziata dai privati nonché gli «studi svolti nell'interesse pubblico nel settore della sanità pubblica».

GDPR, 2019, p. 13. Reperibile sul sito internet: [https://www.datenschutzkonferenz-online.de/media/dskb/20191213\\_evaluation\\_report\\_german\\_dpa\\_s\\_clean.pdf](https://www.datenschutzkonferenz-online.de/media/dskb/20191213_evaluation_report_german_dpa_s_clean.pdf).

<sup>33</sup> Il tema del trattamento del trattamento dei dati effettuato per finalità di ricerca scientifica è stato affrontato in molti lavori. Si veda, *ex multis*, G. COMANDÉ e G. SCHNEIDER, *It's time: Leveraging the GDPR to shift the balance towards research-friendly EU data spaces*, in *Common Market Law Review*, 2022, LIX, pp. 739-776; P. GUARDA, *Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica*, cit.; G. BIANCOLETTO e P. GUARDA, *A proactive*, cit.; M. MAGGI e L. RECUPERO, *Privacy*, cit.; D. PELOQUIN, M. DIMAIO, B. BIERER e M. BARNES, *Disruptive and avoidable: GDPR challenges to secondary research uses of data*, in *European Journal of Human Genetics*, 2020, XVIII, pp. 697-705; R. DUCATO, *Data protection, scientific research and the role of information*, in *Computer Law & Security Review*, 2020, XXXVII, pp. 1-16; R. CIPPITANI, *Finalità di ricerca ed eccezioni alla disciplina della protezione dei dati personali*, in *Cyberspazio e diritto*, 2019, XX, pp. 161-176; G. COMANDÉ, *Ricerca in sanità e data protection un Puzzle...risolvibile*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 2019, I, pp. 187-207; C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti*, cit.; E. PELINO, *Trattamento dei dati personali a fini di archiviazione, ricerca scientifica o storica o a fini statistici*, in L. BOLOGNINI e E. PELINO, *Codice privacy: tutte le novità del d.lgs. 101/2018*, in *Il Civilista*, Milano 2018, pp. 40, 44; M. MORETTI, *Il trattamento*, cit., pp. 667-743.

<sup>34</sup> Lo Spazio europeo della ricerca, come sottolineato da Roberto Cippitani, «non è solo una dimensione del mercato interno, ma anche l'espressione di un pilastro culturale su cui si dovrebbe costruire il processo di integrazione europea». Non a caso, il *considerando* 113 prevede che, relativamente al bilanciamento tra tutela dei dati personali e la loro condivisione per finalità di ricerca scientifica, sia «opportuno tener conto delle legittime aspettative della società nei confronti di un miglioramento delle conoscenze». Si veda R. CIPPITANI, *Trattamento dei dati genetici a fini di ricerca scientifica*, cit., p. 102.

<sup>35</sup> Si veda l'art. 179, par. 2, lett. a del TFUE. Tale articolo viene citato nel *considerando* 159.

In linea con le caratteristiche indispensabili di flessibilità e adattabilità che devono avere le norme con cui si mira a tutelare i diritti individuali senza andare a discapito dello sviluppo tecnologico<sup>36</sup>, questo elenco non è esaustivo<sup>37</sup>. Si sottolinea, inoltre, che tale *considerando* non impone che la ricerca scientifica soddisfi un interesse pubblico<sup>38</sup>, oltre a prevedere che anche attori privati (es.: aziende farmaceutiche, aziende specializzate in tecnologie digitali e imprese che forniscono test genetici<sup>39</sup>) possano avvalersi delle disposizioni volte a facilitare coloro che trattano i dati per finalità scientifiche<sup>40</sup>. Sfortunatamente, però, non c'è neanche un riferimento a ricerche che implichino l'integrazione e il collegamento su larga scala di dati con formati e provenienza diversi, prodotti a ritmo sempre più serrato, attraverso sistemi autonomi di analisi, a riprova del fatto che il Regolamento coglie solo marginalmente il radicale mutamento epistemico e metodologico che caratterizza la ricerca biomedica contemporanea<sup>41</sup>. Tuttavia, il legislatore europeo, al *considerando* 157, riconosce l'utilità di combinare dati riferiti a una popolazione ampia – come quelli archiviati nei registri sanitari – al fine di ottenere «nuove conoscenze di grande utilità relativamente a patologie diffuse», nonché «conoscenze solide e di alta qualità» su cui basare «l'elaborazione e l'attuazione di politiche basate sulla conoscenza, migliorare la qualità della vita per molte persone, migliorare l'efficienza dei servizi sociali».

Il Comitato europeo per la protezione dei dati personali (di seguito "Comitato")<sup>42</sup> ha poi specificato che la nozione di «ricerca scienti-

<sup>36</sup> Cfr. U. PAGALLO, *Il dovere*, cit., p. 63.

<sup>37</sup> Lo si evince dal ricorso nel citato *considerando* 159 della locuzione «ad esempio» posto prima dell'elenco delle finalità di ricerca scientifica.

<sup>38</sup> Lo si evince dal ricorso nel *considerando* di cui alla nota sopra della locuzione «dovrebbero altresì includere gli studi svolti nell'interesse pubblico nel settore della sanità pubblica».

<sup>39</sup> Cfr. C. CASONATO e M. TOMASI, *Diritti*, cit., p. 351.

<sup>40</sup> Si ricorda che anche l'art. 179, par. 1 del TFEU riconosce l'importanza dell'operato del settore privato nello specifico ambito della ricerca scientifica. Sul punto si veda P. GUARDA, *Il regime*, cit., p. 139.

<sup>41</sup> Nel Regolamento non si parla mai di *Big Data*, solo il *considerando* 29 accenna al concetto di «ricerche generali» per condurre le quali il Regolamento stesso incentiva il titolare ad avvalersi di dati pseudonimizzati. Quest'ultimo dovrà anche mettere in atto misure tecniche e organizzative necessarie per l'efficace attuazione del Regolamento, in riferimento al trattamento specifico, oltre a misure di sicurezza idonee a conservare separatamente – rispetto ai dati pseudonimizzati – «le informazioni aggiuntive per l'attribuzione dei dati personali a un interessato specifico». L. BOLOGNINI e C. BISTOLFI, *Pseudonymization and impacts of Big (personal/anonymous) Data processing in the transition from the Directive 95/46/EC to the new EU General Data Protection Regulation*, in *Computer Law & Security Review*, XXXIII, 2016, pp. 171-181.

<sup>42</sup> Con l'entrata in vigore del Regolamento, il Gruppo di lavoro «Articolo 29», or-

fica» non possa essere estesa a oltre al suo significato comune, che si riferisce a «un progetto di ricerca istituito in conformità con le pertinenti norme metodologiche e deontologiche settoriali, in linea con le buone prassi»<sup>43</sup>. Di conseguenza solo la ricerca condotta rispettando *standard* etico-scientifici prestabiliti, oltre che riconosciuti, e che miri ad accrescere la conoscenza e il benessere della società, invece che a meri interessi economici-privati, potrà rientrare tra le attività che beneficiano del «regime speciale» di protezione dei dati riservato dal Regolamento al trattamento degli stessi per finalità scientifiche.

Nel perimetro di questa definizione sicuramente vi possono rientrare le sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte ai sensi del nuovo Regolamento in materia (il già più volte citato “CTR”) che, come visto nel cap. I, par. § 4, debbono basarsi su un protocollo, essere condotte nel rispetto regole di buona pratica clinica<sup>44</sup>, nonché preventivamente sottoposte a revisione da parte del comitato etico competente<sup>45</sup>. Lo

gano consultivo indipendente dell’UE per la protezione dei dati personali e istituito ai sensi dell’art. 29 della Direttiva n. 95/46/CE, è stato sostituito con il Comitato europeo per la protezione dei dati (si veda il *considerando* 139 del Regolamento). Il Comitato è un organismo indipendente dell’Unione dotato di personalità giuridica e composto dalla figura di vertice dell’Autorità di controllo di ciascuno Stato membro, oltre che dal Garante europeo per la protezione dei dati, alle cui attività partecipa la Commissione europea, senza però diritto di voto. Il Comitato svolge funzioni prevalentemente di natura consultiva (elencate all’art. 70 del Regolamento) tra cui di fornire «consulenza alla Commissione in merito a qualsiasi questione relativa alla protezione dei dati personali nell’Unione» (art. 70, par. 1, lett. *b*, del Regolamento) e di pubblicare «linee guida, raccomandazioni e migliori prassi al fine di promuovere l’applicazione coerente» della normativa in esame (art. 70, par. 1, lett. *e*, del Regolamento). Tuttavia, a differenza del vecchio Gruppo di lavoro «Articolo 29», il Comitato ha il potere di adottare decisioni giuridicamente vincolanti, qualora vi siano controversie tra Autorità nazionali di controllo nell’ambito del meccanismo di coerenza, ai sensi dell’art. 64 e 66 del Regolamento.

<sup>43</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida sul consenso ai sensi del Regolamento (Ue) n. 2016/679*, 2020, par. 7.2, nota 152, p. 33. Reperibile sul sito internet: [www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-052020-consent-under-regulation-2016679\\_it](http://www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-052020-consent-under-regulation-2016679_it). Tale assunto verrà sfruttato nel 2022 dal Garante per affermare che i dati per la ricerca debbano essere raccolti per uno scopo specifico indicato nel progetto di ricerca che si intende realizzare, respingendo il ricorso a un consenso ampio come fondamento di liceità per l’ulteriore trattamento di dati personali in ricerche non ancora pienamente identificate. Si veda, GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Parere ai sensi dell’art. 110 del Codice e dell’art. 36 del Regolamento* del 30 giugno 2022 [doc. web. 9791886].

<sup>44</sup> Si veda l’art. 47 del CTR.

<sup>45</sup> Si veda l’art. 4, par. 2 del CTR. Si rileva, inoltre, che a riprova che la conduzione di una sperimentazione clinica rientri nel perimetro delle finalità di ricerca scientifica previste dal Regolamento, i *considerando* 156 e 161 fanno direttamente riferimento alle sperimentazioni cliniche e alla normativa ad esse riferita. Per un

stesso vale per le indagini cliniche di dispositivi medici<sup>46</sup> e gli studi osservazionali<sup>47</sup>. Relativamente a quest'ultima tipologia di studi, l'intervento del Comitato potrebbe fornire un valido incentivo per il legislatore nazionale a colmare l'assordante vuoto normativo in cui versano le ricerche che ricorrono alle metodologie osservazionali, ma che non prevedono la prescrizione di farmaci (si veda cap. I, par. 6). È opportuno rilevare, poi, che nella disciplina nazionale della protezione dei dati personali, le Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica adottate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lg. 10 agosto 2018, n. 101<sup>48</sup>, (di seguito "*Regole deontologiche*

approfondimento sul trattamento di dati personali nelle sperimentazioni cliniche si veda M. MORETTI, *Il trattamento*, cit., p. 673.

<sup>46</sup> Si veda il reg. UE n. 2017/745 del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, in GUUE n. L 117 del 5 maggio 2017, p. 1 ss.

<sup>47</sup> Si ricorda che gli studi osservazionali sono disciplinati: dal d.m del 30 novembre 2021, Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52, G.U. n. 42 del 19.02. 2022, oltre che dalle Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, di cui alla Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, in G.U. n. 78 del 31 marzo 2008. Queste ultime, che dovrebbero essere sostituite a breve, ai sensi dell'art. 6, comma 3 del succitato d.m., prevedono che gli studi osservazionali di tipo eziologico e descrittivi non necessitino della richiesta di approvazione da parte del comitato etico competente, ma solo la loro notifica presso di esso. In questi casi lo studio potrà iniziare dopo 60 giorni dalla notifica utilizzando la procedura del silenzio/assenso.

<sup>48</sup> Il d.lg. 10 agosto 2018, n. 101 ha adeguato la normativa nazionale al Regolamento. Si veda, d.lg. 10 agosto 2018, n. 101, Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE, in G.U. n.205 del 4 settembre 2018. Ai sensi dell'art. 20, comma 3 e 4 di tale decreto il Garante ha individuato le disposizioni contenute nel "Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici" – che si ricorda erano elencate nell'Allegato n. 4 del "vecchio" Codice della privacy – ritenute compatibili con il Regolamento. Tali disposizioni sono state rinominate "Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica pubblicate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lg. 10 agosto 2018, n. 101", il loro rispetto costituisce condizione di liceità del trattamento di dati personali ai sensi dell'art. 2-*quater*, comma 4, del "nuovo" Codice della Privacy), e non vanno confuse con codici di condotta approvati ai sensi dell'art. 40 del Regolamento. A seguito della pubblicazione delle *Regole deontologiche per la ricerca* sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 11 del 14 gennaio 2019, il Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici ha cessato di produrre effetti ai sensi dell'art. 20, comma 3 del d.lg. n. 101/2018.



per la ricerca”<sup>49</sup> e sulle quali si veda *infra* nel presente paragrafo) – che si applicano all’insieme di trattamenti di dati personali effettuati a scopi statistici e scientifici in studi non aventi «significativa ricaduta personalizzata sull’interessato»<sup>50</sup> – così come il Provvedimento del Garante nazionale recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati (di seguito “Provvedimento”<sup>51</sup>, sul quale si veda *infra* par. § 4.1) in riferimento a studi che prevedono l’utilizzo di dati genetici e campioni biologici<sup>52</sup>, e agli studi retrospettivi condotti su dati sanitari<sup>53</sup>, entrambi prevedono che la ricerca sia svolta

<sup>49</sup> Le *Regole deontologiche per la ricerca* sono contenute nell’Allegato n. 1 del Provvedimento del Garante del 19 dicembre 2018, n. 515 [doc. web. 9069637].

<sup>50</sup> Ai sensi dell’art. 2, comma 2 delle *Regole deontologiche per la ricerca* queste non si applicano ai trattamenti per scopi statistici e scientifici «connessi [...] con attività comparabili in termini di significativa ricaduta personalizzata sull’interessato» che restano regolati dalle pertinenti disposizioni. Sembra chiaro, quindi, che le *Regole deontologiche per la ricerca* non si applichino alle sperimentazioni cliniche di medicinali, che come riconosciuto dal Garante stesso al par. 13 delle Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali del 24 luglio 2008 [doc. web. 1533155] hanno una ricaduta personalizzata sull’interessato a differenza delle sperimentazioni non interventistiche, chiamate anche “studi osservazionali”. Meno chiaro è capire se queste Regole deontologiche si applicano alle indagini cliniche di dispositivi medici. Il medesimo art. 2, comma 2 prevede poi che le *Regole deontologiche per la ricerca* non si applichino a trattamenti svolti per scopi statistici e scientifici in attività di tutela della salute svolte da esercenti professioni sanitarie. Si tratta di un “residuo” della disciplina precedente contenuta nel Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici, di cui all’Allegato n. 4 del “vecchio” Codice della Privacy dall’attuale dubbia portata applicativa, come si vedrà in seguito. Si veda, A. MACINATI, *Commento al Provvedimento del Garante del 19 dicembre 2018, n. 515*, in L. BOLOGNINI e E. PELINO (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, cit., pp. 1260-1275; M. MAGGI e L. RECUPERO, *Privacy e ricerca scientifica e sanitaria*, pp. 92-95.

<sup>51</sup> GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell’art. 21, comma 1, D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101*, n. 146 del 5 giugno 2019 [doc. web. 9124510]. Ai paragrafi 4 e 5 dell’Allegato n. 1 sono contenute le prescrizioni che si applicano al trattamento dei dati genetici [Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016)] e al trattamento di dati personali per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, come si vedrà, sia osservazionale retrospettiva che interventistica [Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016)].

<sup>52</sup> Si veda il par. 4.11 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016), contenute nell’Allegato 1, par. 4, del Provvedimento.

<sup>53</sup> Si veda il par. 5.2 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016), contenute nell’Allegato n. 1, par. 5, del Provvedimento. È interessante notare che il medesimo paragrafo preveda che per gli studi retrospettivi che sfruttano dati personali il parere positivo del



sulla base di un progetto di ricerca<sup>54</sup> che deve essere redatto in maniera conforme a *standard* di settore, anche al fine di documentare che il trattamento dei dati ed, eventualmente, l'utilizzo dei campioni biologici<sup>55</sup>, sia condotto per «idonei ed effettivi» scopi scientifici in applicazione del principio di «responsabilizzazione» (sul quale si veda *supra* in «Introduzione»).

Chiusa questa breve parentesi relativa alla disciplina nazionale, che sarà poi riaperta nel par. § 4.1 *infra*, è opportuno adesso analizzare i contenuti dello «speciale regime derogatorio»<sup>56</sup> riservato dal Regolamento al trattamento di dati personali per finalità scientifiche – la così detta «*research exemption*»<sup>57</sup> – si può notare come già a partire dai

comitato etico è richiesto, mentre le *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci* dell'AIFA parlano solo di notifica allo stesso.

<sup>54</sup> Ai sensi dell'art. 3, comma 3 delle *Regole deontologiche per la ricerca*, il progetto deve essere depositato presso l'università o ente di ricerca o società scientifica a cui afferisce il titolare (si veda anche l'art. 9), e conservato, in forma riservata, per una durata di cinque anni dopo la conclusione della ricerca. La consultazione dovrebbe essere permessa solo al fine di applicare la normativa in materia di dati personali. Tale obbligo è ripreso anche al par. 4.11 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016). Nel medesimo documento, al par. 4.11.1 è previsto che il titolare che tratti dati genetici per finalità scientifiche abbia l'obbligo di informare l'interessato circa le modalità per accedere, su richiesta, alle informazioni contenute nel progetto di ricerca. Si veda A. MACINATI, *Commento al Provvedimento del Garante del 5 giugno 2019, n. 146*, in L. BOLOGNINI e E. PELINO (a cura di), *Codice*, cit., pp. 1275-1296.

<sup>55</sup> Si veda il par. 4.11 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016). In riferimento agli studi che prevedono l'utilizzo di campioni biologici e dati genetici, il progetto dovrebbe specificare le misure adottate dal titolare per garantire il rispetto delle prescrizioni stesse e della normativa sulla protezione dei dati personali, con particolare riguardo alle misure volte a garantire gli obblighi di custodia e sicurezza dei dati. Nel progetto devono essere anche individuati gli eventuali responsabili del trattamento ex art. 28 del Regolamento e laddove la ricerca preveda il prelievo e/o l'utilizzo di campioni biologici, indicare l'origine, la natura e le modalità di prelievo e di conservazione dei campioni, nonché le misure adottate per garantire la volontarietà del conferimento del materiale biologico da parte dell'interessato.

<sup>56</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Documento di risposta alla richiesta della Commissione Europea di chiarimenti sull'applicazione coerente del GDPR, con un focus sulla ricerca sanitaria* adottato il 2 febbraio 2021, par. 1, nota 4, p. 3. Reperibile su sito internet: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/other-guidance/edpb-document-response-request-european-commission\\_it](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/other-guidance/edpb-document-response-request-european-commission_it).

<sup>57</sup> Come accennato nell'Introduzione del presente capitolo, il regime derogatorio previsto dal Regolamento per il trattamento di dati personali per fini scientifici non può essere estendersi fino ad andare a «svuotare» l'essenza del diritto alla protezione dei dati, in linea con quanto previsto dalla Carta UE e la pertinente giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea. Sul punto si veda GARANTE EUROPEO DEI DATI PERSONALI, *Parere preliminare concernente la protezione dei dati nella ricerca scientifica*, cit., par. 6.2, p. 18. Sul concetto di *research exemption* si veda,

principi generali – che dovrebbero guidare qualunque tipo di trattamento – sono previste eccezioni volte principalmente ad agevolare la ricerca così detta *data intensive*<sup>58</sup>. Ai sensi dell'art. 5, par. 1, lett. e, il legislatore europeo precisa che la finalità di ricerca scientifica giustifica la conservazione del dato – in una forma che consenta l'identificazione degli interessati – per una durata superiore a quella strettamente necessaria per il perseguimento delle finalità connesse alla raccolta (come invece vorrebbe il principio di «limitazione della conservazione»)<sup>59</sup>. Tale possibilità è funzionale all'eventuale riutilizzo dei dati per scopi

*ex multis*, L. MARELLI, G. TESTA e I. VAN HOYWEGHEN, *Big Tech platforms in health research: Repurposing Big Data governance in light of the General Data Protection Regulation's research exemption*, in *Big Data & Society*, 2021, VIII, pp. 1-14; C. STAUNTON, S. SLOKENBERGA e D. MASCALZONI, *The GDPR and the research exemption: considerations on the necessary safeguards for research biobanks*, in *European journal of human genetics*, 2019, XXVII, pp. 1159-1167; J. MÉSZÁROS e C. HO, *Big Data and Scientific Research: The Secondary Use of Personal Data under the Research Exemption in the GDPR*, in *Hungarian Journal of Legal Studies*, 2018, LIX, pp. 403-419; G. CHASSANG, *The impact of the EU general data protection regulation in the context of scientific research*, in *Ecancer medical science*, 2017, XI, pp. 1-12 e G. MALDOFF, *How GDPR changes the rules for research*, in *Iapp*, articolo del 19 aprile 2016, reperibile sul sito internet: [www.iapp.org/news/a/how-gdpr-changes-the-rules-for-research/](http://www.iapp.org/news/a/how-gdpr-changes-the-rules-for-research/).

<sup>58</sup> Come visto nel cap. II, par. § 3 la ricerca *data intensive* si basa su dati personali di popolazione ampie e variegata di pazienti, raccolti da soggetti diversi, per poi essere condivisi, utilizzati e/o riutilizzati per finalità di ricerca scientifica, che possono essere anche diverse da quelle per le quali i dati sono stati inizialmente richiesti (ad esempio per fini di cura o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca).

<sup>59</sup> Tale deroga non esime il titolare del trattamento dal fissare periodi di conservazione specifici e proporzionati. Nello stabilire tali termini il titolare dovrebbe tenere in considerazione «criteri quali la durata e lo scopo della ricerca». Inoltre, il periodo di conservazione, ed eventualmente di archiviazione successiva alla conclusione dello studio, così come i criteri per determinare tale termine, potrebbero essere previsti da leggi nazionali ed europee, oltre che da linee guida di settore. Si rende noto a tal proposito, che l'art. 58 del CTR prevede che «il promotore e lo sperimentatore [conservino] il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica per almeno venticinque anni dalla conclusione della medesima». Quando il periodo di archiviazione oltre il termine previsto per lo svolgimento dello studio non è indicato da una disposizione nazionale e/o europea, e non si basa su altro fondamento di liceità, questo deve essere necessario al raggiungimento dello scopo della raccolta iniziale dei dati (e.s.: garantire il controllo di replicabilità dei risultati ottenuti). Si veda GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Linee guida sulla trasparenza ai sensi del regolamento 2016/679*, versione finale dell'11 aprile 2018, WP260 rev.01, reperibile sul sito internet: <https://ec.europa.eu/newsroom/article29/items/622227>, p. 40-41 (queste linee guida sono state fatte successivamente proprie dal Comitato europeo per la protezione dei dati); COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*, par. 5.3, nota 48, p. 10.

scientifici non dichiarati al momento della raccolta (il c.d. «utilizzo secondario»<sup>60</sup>), visto che senza tale possibilità i dati in questione dovrebbero essere anonimizzati o cancellati una volta raggiunte le finalità per cui sono stati richiesti. La reale portata di questa eccezione si comprende solo se letta in combinato disposto con quella prevista per il «principio di limitazione della finalità». In via generale tale principio prevede che i dati personali vengano raccolti «per finalità determinate, esplicite e legittime, e successivamente trattati in modo che non sia incompatibile con tali finalità»<sup>61</sup>. L'art. 5, par. 1, lett. *b*, dispone poi che un ulteriore trattamento dei dati personali a fini di ricerca scientifica non è considerato incompatibile con le finalità iniziali.

Il legislatore europeo sembra qui introdurre una presunzione di compatibilità del trattamento ulteriore per finalità di ricerca scientifica, derogando in tal modo alla disciplina dettata dall'art. 6, par. 4 del Regolamento che impone al titolare di svolgere – caso per caso – un complesso test di compatibilità del trattamento (successivo) con le finalità iniziali, sulla base dei criteri in esso specificati<sup>62</sup>. Il *considerando* 50 del Regolamento amplia ulteriormente questa ipotesi, precisando, che l'ulteriore trattamento di ricerca scientifica dovrebbe essere con-

<sup>60</sup> Si ricorda che per «utilizzo secondario» si intende una ricerca condotta attraverso il riutilizzo di dati personali raccolti inizialmente per altre finalità. Si veda, COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *o.l.m.c.*, par. 3.3, nota 11, p. 5.

<sup>61</sup> Si veda l'art. 5, par. 1, lett. *b*, del Regolamento.

<sup>62</sup> Ai sensi dell'art. 6, par. 4 del Regolamento questi criteri specifici sono: (i) la natura dei dati personali, in particolare nel caso in cui siano trattate categorie speciali di dati (art. 6, par. 4, lett. *c*); (ii) il nesso fra lo scopo primario riferito alla raccolta dei dati e gli scopi secondari (art. 6, par. 4, lett. *a*); (iii) le conseguenze dell'ulteriore trattamento sugli interessati (art. 6, par. 4, lett. *d*); (iv) il contesto nel quale i dati sono stati raccolti, con un'attenzione particolare sulla relazione che intercorre tra titolare e interessato (art. 6, par. 4, lett. *b*) e le – da questo rapporto desumibili – ragionevoli aspettative dell'interessato con riguardo all'ulteriore utilizzo dei suoi dati (*considerando* 50); (v) l'esistenza di garanzie adeguate, tra cui (*inter alia*) la cifratura o la pseudonimizzazione (art. 6, par. 4, lett. *e*) sia per trattamento originario che per quello secondario (*considerando* 50). Si tratta di un elenco non esaustivo. Si veda, GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Linee guida sulla trasparenza*, cit., par. 45, p. 23. Si aggiunge che sempre ai sensi del *considerando* 50 tale test di compatibilità non è richiesto quando per la l'ulteriore trattamento «l'interessato abbia prestato il suo consenso» o quando esso «si basi sul diritto dell'Unione o degli Stati membri che costituisce una misura necessaria e proporzionata in una società democratica per salvaguardare, in particolare, importanti obiettivi di interesse pubblico generale» e il titolare del trattamento dovrebbe, quindi, poter sottoporre i dati personali a ulteriore trattamento «a prescindere dalla compatibilità delle finalità». Concetto ripreso anche all'art. 6 par. 4 del Regolamento. Rimane sul titolare però l'obbligo di informare l'interessato circa le finalità specifiche dell'ulteriore trattamento e dei suoi diritti, compreso quello di opporsi.

siderato «un trattamento lecito e compatibile con quello dati al momento della raccolta». Tuttavia, il Garante Europeo ha precisato che il *test* di compatibilità dovrebbe comunque essere condotto quando i dati siano stati originariamente raccolti per finalità molto diverse dalla ricerca<sup>63</sup>. Procedere con tale test è particolarmente auspicabile nel caso in cui i dati vengano utilizzati per finalità di ricerca biomedica<sup>64</sup>.

Sia la deroga relativa al principio di limitazione della conservazione, che la presunzione di compatibilità – così come tutte le eccezioni/deroghe previste per i trattamenti dei dati per finalità di ricerca direttamente dal Regolamento o lasciate da questo alla discrezionalità statale – non sono automatiche ma subordinate al rispetto dell'art. 89, par. 1, il quale richiede che, proprio in virtù del *favor* garantito dalla normativa europea per questi trattamenti, che gli stessi siano soggetti a «garanzie adeguate» per i diritti e le libertà dell'interessato, sempre nel rispetto del Regolamento. Il *considerando* 156 lascia ai singoli Stati membri la possibilità di prevedere tali garanzie<sup>65</sup>. I confini semantici dell'assunto «garanzie adeguate», che risulta fortemente aspecifico (sebbene in linea con il principio di *accountability* che permea l'intero Regolamento), hanno dato adito a notevoli dubbi interpretativi<sup>66</sup>. A

<sup>63</sup> Si veda GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, «Parere preliminare concernente la protezione dei dati nella ricerca scientifica», cit., par. 6.7, p. 23.

<sup>64</sup> *O.m.c.*

<sup>65</sup> Con l'entrata in vigore del Regolamento è sorto un dibattito sul se gli Stati membri debbano adottare leggi nazionali che specificino le garanzie da applicare quando i dati personali sono trattati per fini di ricerca o se spetti ai titolari di valutare la fattibilità di riuscire a condurre lo studio rispettando i diritti degli interessati e i principi fondamentali stabiliti della normativa europea, in particolare quello di minimizzazione, grazie all'applicazione di misure tecniche ed organizzative da essi stessi identificate. La giurisprudenza della Corte Europea dei Diritti dell'Uomo, specie per quanto riguarda a il trattamento dei dati sensibili, sembrerebbe andare nella direzione del primo degli orientamenti succitati. Si veda Corte EDU, sentenza dell'11 giugno 2020, causa n. 74440/17, punti 70-71. Per un'analisi approfondita delle garanzie adeguate a cui fa riferimento l'art. 89 si veda COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Study on the appropriate safeguards under Article 89(1) GDPR for the processing of personal data for scientific research*, 2021, p. 1 ss. Reperibile sul sito internet: [www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/legal-study-external-provider/legal-study-appropriate-safeguards-under\\_en](http://www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/legal-study-external-provider/legal-study-appropriate-safeguards-under_en).

<sup>66</sup> Per un'analisi approfondita di tali dubbi interpretativi si rimanda C. STAUNTON, S. SLOKENBERGA, A. PARZIALE e D. MASCALZONI, *Appropriate safeguards and article 89 of the GDPR: considerations for biobank, databank and genetic research*, in *Frontiers in Genetics*, 2022, XIII, pp. 1-10; G. RAMACCIONI, *Commento all'art. 89 Reg. UE n. 679/2016*, in G. GABRIELLI, A. BARBA e S. PAGLIANTINI (a cura di), *Commentario del codice civile, delle persone, vol. II Leggi collegate, Regolamento Parlamento europeo, 27 aprile 2016 n. 2016/679*, Torino 2019, pp. 1341-1361.

parere di chi scrive il legislatore europeo vuole riferirsi a *policy* di trattamento/regole di condotta adottate dagli operatori della ricerca coinvolti nel trattamento di dati personali e redatte da gruppi interdisciplinari, in cui un *quid pluris* notevole può essere apportato da esperti di etica, scienze sociali, intelligenza artificiale e associazioni di pazienti, che garantiscano, in ottemperanza della normativa vigente, il rispetto *standard* etici e tecnici volti ad assicurare il giusto bilanciamento tra i diritti degli interessati (non solo quello alla protezione dei dati) e l'esigenza di garantire la libera circolazione dei dati per finalità di ricerca, prodromica alla tutela del progresso della conoscenza per lo sviluppo e il miglioramento delle condizioni di vita della collettività (si veda *infra* le *Regole deontologiche per la ricerca* nel contesto italiano).

Tuttavia, il Comitato, nel rispondere alla richiesta di delucidazioni sul significato di tale espressione postagli dalla Commissione<sup>67</sup>, ha riconosciuto l'attuale «mancanza di chiarezza» su cosa si potrebbe o si dovrebbe intendere per tali garanzie – che lo stesso definisce «aggiuntive» più che adeguate – e che essa comporti «un grave impedimento per il corretto utilizzo delle eccezioni previste dal Regolamento per il trattamento dei dati personali per scopi scientifici»<sup>68</sup>. Si riserva quindi di fornire ulteriori chiarimenti nelle future *Linee guida sul trattamento di dati personali per finalità di ricerca scientifica*<sup>69</sup> che avrebbero dovuto essere pronte entro il 2021, ma che ad oggi non sono ancora state pubblicate<sup>70</sup>.

<sup>67</sup> Come già accennato in precedenza, ai sensi dell'art. 70, par. 1, lett. *b* del Regolamento uno dei compiti del Comitato è di fornire «consulenza alla Commissione in merito a qualsiasi questione relativa alla protezione dei dati personali nell'Unione». Nel caso specifico, la Commissione ha richiesto chiarimenti in merito alla coerente applicazione del Regolamento relativamente al trattamento di dati personali, comuni e particolari, per finalità di ricerca sanitaria. Le risposte a tali richieste sono contenute nel *Documento del Comitato europeo per la protezione dei dati sulla risposta alla domanda di chiarimenti della Commissione europea in merito all'applicazione coerente del GDPR, con un'attenzione particolare alla ricerca in campo sanitario*, pubblicato il 2 febbraio 2021. Reperibile sul sito internet: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/other-guidance/edpb-document-response-request-european-commission\\_it](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/other-guidance/edpb-document-response-request-european-commission_it).

<sup>68</sup> *O.l.u.c.*, nota 53, p. 12.

<sup>69</sup> Il Comitato ha anche affermato che prima di tali specifiche non sarebbe da considerarsi legittimo lo sfruttamento delle deroghe ed eccezioni previste dal Regolamento per agevolare la ricerca scientifica, il cui possibile utilizzo è subordinato all'applicazione di tali garanzie. Affermazione dalla scarsa portata applicativa dato che dal 2018 sono numerose le disposizioni nazionali in cui si sono state individuate tali garanzie. Non ultime le *Regole deontologiche per la ricerca* nell'ordinamento italiano.

<sup>70</sup> Il Comitato ha annunciato la pubblicazione di tali linee guida già a partire dal 2020 nelle *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 5.2, par. 43, p. 9.

In realtà, alcune indicazioni per risolvere l'attuale *caos* interpretativo vengono fornite dall'art. 89 stesso che, oltre a prevedere che queste «garanzie adeguate» debbano essere conformi al Regolamento<sup>71</sup>, precisa che esse debbano “anche” assicurare che vengano «pre-disposte misure tecniche e organizzative» volte a rispettare, tra gli altri<sup>72</sup>, il «principio di minimizzazione»<sup>73</sup> dei dati. Con questo assunto l'intento del legislatore europeo non è quello di eguagliare i termini “garanzie” e “misure” ma semplicemente ribadire che anche per i trattamenti volti a raggiungere finalità scientifiche continua a valere quanto previsto dal principio di responsabilizzazione che, ai sensi dell'art. 24 del Regolamento, pone a carico del titolare l'obbligo di predisporre – ed essere in grado di dimostrare l'esistenza – di misure tecniche e organizzative idonee a conseguire la finalità prefissata e attuare «in modo efficace» – nello specifico ambito analizzato dalla presente monografia – i principi di protezione dei dati, oltre che tutelare i diritti degli interessati<sup>74</sup>. L'adeguatezza di tali misure va per forza valutate caso per caso, motivo per cui esse non possono essere stabilite *ex ante*, come peraltro previsto dai principi e obblighi di DPbDD<sup>75</sup> che andranno implementati anche nel contesto della ricer-

<sup>71</sup> Interessante la doppia interpretazione, un'ampia una più restrittiva, data da Staunton et. al. sull'assunto «in conformità del presente regolamento». Si veda C. STAUNTON et al., *Appropriate safeguards and article 89 of the GDPR: considerations for biobank, databank and genetic research*, cit., pp. 2-4.

<sup>72</sup> Sebbene il Regolamento ponga l'accento sul principio di minimizzazione, anche quelli di trasparenza, integrità e riservatezza, esattezza, protezione dei dati fin dalla progettazione e della protezione dei dati per impostazione predefinita è obbligatorio che vengano garantiti. Il principio di integrità e riservatezza va letto in combinato disposto con i requisiti di cui all'articolo 32, paragrafo 1, e all'articolo 89, paragrafo 1 del Regolamento. Pertanto, il titolare è obbligato ad applicare tecniche e organizzative adeguate atte a garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio, che sarà particolarmente elevato in caso di utilizzo secondario di dati relativi alla salute per finalità scientifiche nel contesto dell'epidemia di COVID-19 data la «numerosità e l'eterogeneità dei soggetti che possono trattare tali dati». Si vedano le *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 5.4, nota 49, p. 10.

<sup>73</sup> Si veda l'art. 5, par. 1, lett. c del Regolamento.

<sup>74</sup> Si veda l'art. 25, par. 1 del Regolamento.

<sup>75</sup> Per un approfondimento si veda, Comitato europeo per la protezione dei dati, «Linee guida 4/2019 sull'articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita. In particolare, al par. 2.1.3.4, nota 32, p. 10 il Comitato prevede che ai sensi dell'approccio basato sul rischio abbracciato dal Regolamento, «l'utilizzo di dati di riferimento, migliori prassi e standard» non è escluso ma potrebbero rivelarsi utile ai titolari «per affrontare rischi simili in situazioni analoghe (natura, ambito di applicazione, contesto e finalità del trattamento)». Tuttavia, come ribadito agli artt. 24, 25, 32 e 35, par. 7, lett. c, i titolari hanno l'obbligo valutare



ca clinica e che – specie in questo ambito – richiedono il ricorso ad un approccio interdisciplinare etico-tecnico-giuridico.

Come sopra accennato, l'art. 89, par. 1 pone l'accento sul rispetto del principio di minimizzazione in base al quale i dati utilizzati debbano essere «adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario rispetto alle finalità per le quali sono trattati»<sup>76</sup>. Ciò vale per «la quantità dei dati personali raccolti, la portata del trattamento, il periodo di conservazione e l'accessibilità» come specificato dall'art. 25, par. 2 del Regolamento che indica il perimetro di operatività dell'obbligo di minimizzazione.

Come evidenziato dal Comitato, nel contesto specifico della ricerca scientifica la minimizzazione dei dati può essere raggiunta specificando i quesiti a cui lo studio vuole dare risposta e tramite la valutazione *ex ante* del tipo e della quantità di dati necessari per rispondere adeguatamente a tali domande. Il Comitato ha poi specificato che poiché la valutazione di quali dati siano necessari per condurre la ricerca dipenderà sempre dalla finalità della stessa, anche nella situazione in cui lo studio sia di marcato connotato esplorativo dovrebbe essere condotto nel rispetto del principio della limitazione della finalità, che prevede la definizione delle finalità determinate, esplicite e legittime per le quali i dati vengono raccolti e trattati<sup>77</sup>. Il richiedere la minimizzazione come garanzia per il trattamento di dati effettuato per finalità scientifiche è sintomo di come né il Comitato, né il legislatore europeo si rendano conto del cambiamento rivoluzionario apportato nella ricerca contemporanea dal passaggio da modelli analitici *standard* a strumenti di analitica avanzata, in cui è il modello computazionale stesso che va a identificare – tra una moltitudine di dati – le variabili di interesse (c.d. *feature engineering and selection*). In studi “*genome wide*” analizzati nel capitolo precedente e *Big Data* – che sono orientati verso la massimizzazione dell'uso dei

«i rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche» che sono «insiti nell'attività di trattamento corrente» e verificare l'efficacia delle misure e delle garanzie proposte per contenerli, sempre con riguardo allo specifico trattamento, attività che benché possano essere agevolate da tali strumenti non possono prescindere da una valutazione caso per caso.

<sup>76</sup> Si vedano l'art. 5, par. 1, lett. c e il *considerando* 39.

<sup>77</sup> Si veda, COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 5.2, nota 46, p. 10; M. MORETTI, *Covid-19, trattamento dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica: linee guida UE*, in *Network Cybersecurity360*, pubblicato il 4 maggio 2020, reperibile sul sito internet: [www.cybersecurity360.it/legal/privacy-dati-personali/covid-19-trattamento-dati-relativi-alla-salute-a-fini-di-ricerca-scientifica-linee-guida-ue](http://www.cybersecurity360.it/legal/privacy-dati-personali/covid-19-trattamento-dati-relativi-alla-salute-a-fini-di-ricerca-scientifica-linee-guida-ue).



dati<sup>78</sup> – la valutazione della maggiore o minore rilevanza dei dati, così come la formulazione dell'ipotesi della ricerca, costituisce semmai l'esito dell'indagine ed è dunque conoscibile prevalentemente *ex post*, cioè a seguito dell'analisi dei dati, non *ex ante*. Si va così a delineare una sorta di antinomia strutturale tra le caratteristiche tipiche della ricerca contemporanea e il rispetto del principio di minimizzazione<sup>79</sup>.

Sempre il par. 1 dell'art. 89 suggerisce poi che l'obbligo del titolare di predisporre misure in grado di garantire il rispetto dei principi del trattamento, potrebbe tradursi a livello pratico nell'utilizzo della pseudonimizzazione<sup>80</sup>, nel caso in cui il ricorso a dati anonimi *ab origine* o anonimizzati non consenta di raggiungere gli scopi della ricerca (che rimane quindi l'opzione privilegiata)<sup>81</sup>. La pseudonimizzazione è una misura che riduce la correlabilità delle informazioni all'identità della persona a cui si riferiscono. Il ricorso a tale tecnica, oltre a permettere il rispetto del principio di minimizzazione<sup>82</sup> – che,

<sup>78</sup> Sul punto si veda S. ZILLNER e S. NEURURER, *Big Data in the Health Sector*, in J.M. CAVANILLAS, E. CURRY e W. WAHLSTER (a cura di), *New Horizons for a Data-Driven Economy: A Roadmap for Usage and Exploitation of Big Data in Europe*, Springer International Publishing, Svizzera, pp. 179-184.

<sup>79</sup> E. PELINO, *Commento all'art. 110 D.lgs. 196/2003*, in L. BOLOGNINI e E. PELINO (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, cit., pp. 121-126.

<sup>80</sup> L'art. 4, par. 5 del Regolamento chiarisce che con il termine «pseudonimizzazione» debba intendersi «il trattamento dei dati personali [effettuato] in modo tale che i dati personali non possano più essere attribuiti a un interessato specifico 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». Le tecniche di pseudonimizzazione consentono di trattare dati personali di un soggetto senza che siano immediatamente riconducibili ad esso. Si può dire che vi è un'interruzione momentanea del collegamento tra i dati e i singoli interessati. Per questo motivo, ai sensi del *considerando* 26, i dati personali (relativi alla salute) pseudonimizzati devono essere considerati informazioni relative a una persona fisica identificabile, poiché essi potrebbero essere ad essa attribuiti attraverso l'uso di ulteriori informazioni. Pertanto, i dati pseudonimizzati sono da considerare ancora come dati personali ai sensi dell'art. 4, par. 1, ricadono sotto la portata applicativa del Regolamento e non devono essere confusi con «dati anonimizzati» che invece non consentono alcun collegamento con singoli interessati.

<sup>81</sup> C. PICIOCCHI *et al.*, *Legal issues in governing genetic biobanks: the Italian framework as a case study for the implications for citizen's health through public-private initiatives*, in *Journal of Community Genetics*, 2018, IX, pp. 177-19.

<sup>82</sup> Si pensi allo specifico contesto delle sperimentazioni cliniche dei medicinali in cui il professionista/ricercatore medico che effettua i test raccoglie dati sui risultati clinici di ogni paziente, contrassegnandolo con un codice. Ciò permette quindi al ricercatore di comunicare allo *sponsor* informazioni solo nella forma codificata, in quanto quest'ultimo è interessato solo alle informazioni biostatistiche. Allo stesso

come specificato nelle “Linee guida 4/2019 sull’articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita”, può riferirsi al grado di identificazione<sup>83</sup> – permette al titolare di effettuare un trattamento più sicuro senza perdere qualità, robustezza e verificabilità dei processi che hanno portato ai risultati dello studio<sup>84</sup>. L’applicazione della pseudonimizzazione non preclude però l’adozione di ulteriori misure volte a garantire un livello sufficiente di sicurezza<sup>85</sup>. Si può perfino sostenere che la pseudonimizzazione può essere considerata una misura adeguata solo se accompagnata da una serie di misure di sicurezza funzionali a garantire che le informazioni aggiuntive necessarie all’attribuzione dei dati personali ad un interessato specifico siano conservate separatamente rispetto ai dati pseudonimizzati, al fine di ridurre i rischi di re-identificazione non autorizzata. Il *considerando* 29 chiarisce che è onore del titolare del trattamento definire i profili di autorizzazione delle diverse persone preposte al trattamento. Infine, il titolare dovrebbe adottare misure di sicurezza volte a proteggere dall’accesso di terzi non autorizzati ai luoghi e agli ambienti virtuali in cui sono conservati i dati pseudonimizzati e le informazioni aggiuntive, oltre a dover predisporre un sistema di registrazione degli accessi.

Nei casi in cui né l’anonimizzazione e né la pseudonimizzazione permettano il raggiungimento delle finalità di ricerca, l’art. 89 sembrerebbe consentire che il trattamento dei dati avvenga in chiaro, purché si applichino garanzie adeguate per i diritti e le libertà dell’interessato, fermo restando il principio di minimizzazione<sup>86</sup>.

Anche il principio di integrità e riservatezza *ex art.* 89, par. 1 deve essere garantito relativamente ai trattamenti svolti per finalità di ricerca

tempo, il ricercatore nel momento in cui il farmaco presenti rischi per il paziente potrà risalire al paziente sfruttando la chiave che è obbligato a conservare e somministrare loro la terapia più appropriata. Si veda Gruppo di lavoro «Articolo 29», *Parere 4/2007 sul concetto di dati personali*, pubblicato il 20 giugno 2007 [WP 136], p. 19. Reperibile sul sito internet: [www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/1496512](http://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/1496512).

<sup>83</sup> Comitato europeo per la protezione dei dati, «Linee guida 4/2019 sull’articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita», par. 3.5, nota 75, p. 22.

<sup>84</sup> Si veda l’art. 32, par. 1 del Regolamento.

<sup>85</sup> Si veda il *considerando* 28 del Regolamento.

<sup>86</sup> Secondo gli autori Bolognini e Pelino in base al tenore letterale dell’art. 89, par. 1, la possibilità di usare i dati in chiaro sarebbe opzionale alla pseudonimizzazione – e non subordinata ad essa – nel caso in cui il ricorso all’anonimizzazione impedisca/pregiudichi il raggiungimento delle finalità di ricerca. L. BOLOGNINI e E. PELINO (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, cit., p. 493.

clinica, come precisato dal Comitato nelle “Linee-guida 03/2020 sul trattamento dei dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica nel contesto dell’emergenza legata al COVID-19”<sup>87</sup>. In particolare, tale principio, letto congiuntamente agli artt. 32, par. 1 e 89 del Regolamento, richiede l’adozione di adeguate misure tecnico-organizzative, che si suppone debbano essere particolarmente robuste in caso di utilizzo da parte di più ricercatori – come avviene negli studi multicentrici – di dati relativi alla salute, dato il rischio di un impatto negativo di tali trattamenti sugli interessati. Queste misure devono includere, oltre alla pseudonimizzazione, anche menzionata direttamente nell’art. 89, “almeno” anche la cifratura, gli accordi di non divulgazione, rigide disposizioni in materia di autorizzazioni, restrizioni e registrazioni degli accessi ai dati. Tutte misure che vanno considerate – nel loro insieme – come dei requisiti minimi<sup>88</sup>. Rimane anche in tale ambito la possibilità per gli Stati membri di stabilire specifici requisiti tecnici e il rispetto del segreto professionale<sup>89</sup>. A parere di chi scrive, il titolare dovrebbe adottare una visione olistica della sicurezza dell’informazione, con una particolare attenzione all’architettura del sistema informatico, ma anche alla pianificazione di attività di formazione per il personale su politiche interne di trattamento. Sarà anche importante programmare specifiche strategie di comunicazione con il pubblico e garantire la massima trasparenza sul trattamento. Di conseguenza, a tali misure citate dal Comitato, dovrebbero aggiungersi anche tutte quelle garanzie prodromiche a permettere trasferimenti e conservazione dei dati sicuri, *backup* regolari, nonché l’implementazione di piani di continuità dei servizi che assicurino *disaster recovery* e operatività in caso di incidente fisico o tecnico, oltre allo sviluppo di *policy* da seguire in caso di *data-breach* e incidenti, che comprendano anche procedure specifiche di notifica all’autorità di controllo e agli interessati. Tutte queste misure dovrebbero essere precedute da una valutazione di impatto sulla protezione dei dati (meglio conosciuta come *data protection impact assessment*, di seguito “DPIA”) ai sensi dell’art. 35, par. 1 del Regolamento per tutti quegli studi che prevedano trattamento di ingenti quantità di categorie particolari di dati personali, o profilazione su larga scala<sup>90</sup>. Il Comitato

<sup>87</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 5.3, nota 45, p. 10.

<sup>88</sup> *O.u.l.c.*, par. 5.3, nota 51, pp. 10-11.

<sup>89</sup> *O.u.l.c.*

<sup>90</sup> L’art. 35, par. 1 del Regolamento stabilisce l’obbligo per il titolare di effettuare, prima dell’inizio del trattamento, una valutazione dell’impatto del trattamento medesimo, laddove quest’ultimo possa presentare un rischio elevato per i diritti e le

sottolinea anche l'importanza dell'attività dei Responsabili della protezione dei dati (di seguito "RPD")<sup>91</sup> che dovrebbero essere consultati da titolari del trattamento e dai ricercatori. In particolare, il RPD e la sua squadra, possono essere un valido punto di riferimento relativamente a quando e come condurre la DPIA, per identificare i potenziali rischi derivanti dal trattamento e per definire il complesso sistema di misure cautelative per far fronte a questi rischi. La necessità di procedere preliminarmente con l'analisi dei rischi viene sottolineata anche dal Garante europeo<sup>92</sup> che riconosce nel consenso informato (anche quando non costituisce la base giuridica del trattamento<sup>93</sup>), nella limitazione/controllo degli accessi, nel rispetto di standard etici e nell'attività di controllo/supervisione da parte delle autorità competenti/indipendenti (compresi i comitati etici) le possibili «garanzie adeguate» che il titolare deve applicare nel contesto della ricerca scientifica<sup>94</sup>.

Infine, tutte le misure adottate per proteggere i dati (anche durante i trasferimenti) dovrebbero essere adeguatamente documentate nel registro delle attività di trattamento.

Passando ora all'analisi del secondo paragrafo dell'art. 89, esso permette agli Stati membri di introdurre nei rispettivi ordinamenti una serie di limitazioni ai diritti dell'interessato (in particolare il diritto di accesso, di rettifica, di limitazione e di opposizione<sup>95</sup>), ma solo nella misura in cui l'esercizio di questi rischi di rendere impos-

libertà delle persone fisiche «allorché preved[a] in particolare l'uso di nuove tecnologie, considerati la natura, l'oggetto, il contesto e le finalità». Al par. 4, il medesimo articolo rimette alle Autorità di controllo nazionali il compito di redigere e rendere pubblico un elenco delle tipologie di trattamenti soggetti al requisito di una valutazione d'impatto e di comunicarlo al Comitato. Tale elenco è stato stilato dal Garante nel Provvedimento n. 467 dell'11 ottobre 2018 [doc. web n. 9058979].

<sup>91</sup> Si vedano gli artt. 36-39 del Regolamento.

<sup>92</sup> GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Parere preliminare concernente la protezione dei dati nella ricerca scientifica*, cit., par. 6.1, p. 24.

<sup>93</sup> Come si vedrà più approfonditamente nel par. 2 del presente capitolo, è necessario fare una distinzione tra consenso del paziente alla partecipazione all'attività di ricerca, e il consenso esplicito al trattamento dei dati personali per finalità di ricerca. Il Garante europeo ha sostenuto che il primo di tali consensi può fungere da "garanzia adeguata" dei diritti dell'interessato, anche se non è ancora chiaro quale tra i vari modelli innovativi di consenso sia la più idonea a svolgere tale compito. A parere del Garante europeo i consensi detti "multi-livello" e "dinamico" sono da considerare promettenti il cui ricorso dovrebbe essere incoraggiato. *O.l.u.c.*, par. 6.3, p. 19.

<sup>94</sup> *O.l.u.c.*, par. 4.3, p. 13.

<sup>95</sup> Si vedano gli artt. 15, 16, 18, 21 del Regolamento. Si rileva che ai sensi dell'art. 21, par. 6, l'interessato non può opporsi al trattamento dei propri dati a fini di ricerca se il trattamento è necessario per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico attribuito al titolare del trattamento dal diritto dell'Unione o di uno Stato membro.

sibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità di ricerca scientifica e che tali deroghe siano necessarie per il conseguimento delle dette finalità<sup>96</sup>. Rimane in capo al titolare l'obbligo di rispettare specifiche condizioni previste dal legislatore nazionale e adottare garanzie adeguate per i diritti e le libertà dell'interessato di cui sopra<sup>97</sup>. È evidente che questa disposizione possa rappresentare una fonte di potenziale frammentazioni del quadro giuridico europeo, che potrebbe avere come estrema conseguenza il c.d. *forum shopping*<sup>98</sup>, cioè portare i titolari a preferire uno Stato piuttosto che un altro per svolgere la ricerca in base alle deroghe che la normativa nazionale introduce per facilitarla. Ciò potrebbe valere in generale per tutte le disposizioni del Regolamento che lasciano un margine di discrezionalità agli Stati membri (si veda *infra* par. § 3) per quanto concerne vari aspetti della tutela dei dati personali. Il problema del *forum shopping*, come quello dell'eccessiva frammentazione all'interno dell'Unione della disciplina relativa al trattamento dei dati per finalità di ricerca scientifica, che stanno mettendo a repentaglio la possibilità di cooperazione e condivisione di dati, metodi, e risultati a livello internazionale, condizione ineluttabile per raggiungere obiettivi di medicina di precisione, sanità pubblica di precisione e salute digitale, potevano essere sventati a una condizione: i legislatori nazionali avrebbero dovuto esercitare la loro discrezionalità tenendo conto delle finalità sottese al Regolamento, cioè tutelare in modo efficace i dati personali, ma anche assicurare la loro libera circolazione nell'UE. Questa doveva essere la *regola aurea* che gli Stati membri avrebbero dovuto seguire nell'applicare le norme del Regolamento<sup>99</sup>.

<sup>96</sup> Il Garante europeo per la protezione dei dati ha sottolineato che «qualsiasi deroga a questi i diritti essenziali degli interessati devono essere soggetti a un livello particolarmente elevato di scrutinio in linea con gli standard richiesti dall'articolo 52, par. 1, della Carta [dei diritti fondamentali dell'Unione Europea]. Si veda COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Parere preliminare sulla protezione dei dati e la ricerca scientifica*, par. 6.6, p. 21.

<sup>97</sup> Il *considerando* 156 fornisce alcuni esempi di quali possano essere tali condizioni e garanzie, come ad esempio: «procedure specifiche per l'esercizio dei diritti da parte degli interessati e misure tecniche organizzative volte a ridurre al minimo il trattamento dei dati personali, in linea con i principi di proporzionalità e di necessità».

<sup>98</sup> K. PORMEISTER, *Genetic data and the research exemption: is the GDPR going too far?*, in *International data privacy law*, 2017, VII, pp. 137-146.

<sup>99</sup> M. MORETTI, *La tutela dei dati personali trattati per finalità di tutela della salute e di ricerca scientifica: gli ultimi sviluppi a livello europeo e nazionale*, pubblicato il 30 agosto 2019 su *Fairplay: antitrust, consumatori e privacy*, reperibile sul sito internet: <https://sistemafairplay.it/notizie/focus-privacy/13176-la-tutela-dei-dati-personali-trattati-per-finalita-di-tutela-della-salute-e-di-ricerca-scientifica-gli-ulti>

Tornando alle limitazioni dei diritti degli interessati, è doveroso segnalare che alcune trovano fondamento direttamente nelle disposizioni del Regolamento. È il caso, in primo luogo, delle restrizioni relative al diritto di cancellazione la cui applicazione è esclusa ove il trattamento di dati personali sia necessario per il raggiungimento di finalità di ricerca scientifica e la richiesta di cancellazione «rischi di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento degli obiettivi di tale trattamento»<sup>100</sup> (sempre nel rispetto dell'art. 89, par. 1 del Regolamento). Un'ulteriore limitazione è prevista per il diritto di opposizione nel caso in cui il trattamento di dati venga effettuato per finalità di ricerca scientifica e la fattispecie di liceità di tale trattamento sia l'esecuzione di un di interesse pubblico<sup>101</sup>. Infine, l'art. 14, par. 5, lett. *b* prevede deroghe specifiche all'obbligo di trasparenza di cui si parlerà ampiamente nel paragrafo successivo.

L'Italia è tra gli Stati membri che hanno previsto a livello nazionale deroghe ai diritti dell'interessato in caso di trattamento dei dati per scopi scientifici. In particolare, nelle già citate *Regole deontologiche per la ricerca* – promosse dal Garante per la protezione dei dati personali (di seguito “Garante”) ai sensi dell'art. 2-*quater* del Codice della privacy novellato (di seguito “Codice della Privacy”) – sono elencate le casistiche «nei quali i diritti di cui agli articoli 15, 16, 18 e 21 del Regolamento

*mi-sviluppi-a-livello-europeo-e-nazionale.html*; M. MORETTI, *Dati personali in Sanità e per la ricerca: i provvedimenti del Garante Privacy nel quadro Ue*, pubblicato il 12 luglio 2019 su *Agenda Digitale*, reperibile sul sito internet: [www.agendadigitale.eu/sicurezza/dati-personali-in-sanita-e-per-la-ricerca-i-provvedimenti-del-garante-privacy-nel-quadro-ue/](http://www.agendadigitale.eu/sicurezza/dati-personali-in-sanita-e-per-la-ricerca-i-provvedimenti-del-garante-privacy-nel-quadro-ue/).

<sup>100</sup> Si veda l'art. 17, par. 3, lett. *d* del Regolamento. Nello specifico contesto delle sperimentazioni cliniche, in linea con quanto previsto dall'articolo succitato, le Linee Guida del Garante del 2008, che, come si vedrà, sono ancora applicabili, prevede che in caso di ritiro dalla sperimentazione è ancora possibile il trattamento dei dati eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca. Può essere poi previsto un obbligo specifico alla conservazione dei dati personali stabilito dalla legge dei dati in vista di un trattamento ulteriore. Si veda S. MARTINELLI, *Diritto all'oblio e motori di ricerca*, Giuffrè, Milano, 2017, p. 30. Circa i limiti al diritto di cancellazione nel contesto degli studi clinici si tornerà *infra* al par. § 4.1.

<sup>101</sup> Anche per quanto riguarda il diritto alla portabilità, l'art. 20, par. 3 del Regolamento, pur non facendo espresso riferimento alla ricerca scientifica, prevede che tale diritto non si applichi qualora il trattamento sia «necessario per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico o connesso all'esercizio di pubblici poteri di cui è investito il titolare del trattamento». Il diritto alla portabilità, così come il diritto di notifica in caso di rettifica o cancellazione *ex art.* 19 sono derogabili in caso di trattamento finalizzato all'archiviazione nel pubblico interesse. Per questa finalità il Regolamento lascia agli Stati membri la possibilità di comprimere l'esercizio dei diritti di accesso, di limitazione, di rettifica, di limitazione e di opposizione.

possono essere limitati ai sensi dell'articolo 89, par. 2, del medesimo Regolamento»<sup>102</sup>, così come le connesse garanzie adeguate per i diritti e le libertà dell'interessato di cui all'art. 89 e *considerando* 156.

Le *Regole deontologiche per la ricerca* si rivolgono sia a soggetti pubblici che privati<sup>103</sup>, in particolare ad «università, altri enti o istituti di ricerca e società scientifiche»<sup>104</sup> oltre che ai ricercatori che operano in questi organi e che attuano trattamenti per finalità scientifica. Il rispetto delle disposizioni in esse contenute costituisce condizione essenziale per la liceità del trattamento dei dati personali. Inoltre, il mancato rispetto delle stesse comporta l'applicazione delle sanzioni di cui all'art. 83, par. 5 del Regolamento<sup>105</sup>. È interessante però rilevare che l'art. 2, comma 2 delle *Regole deontologiche per la ricerca* prevede che le stesse non si applichino, come abbiamo già visto, nel contesto delle sperimentazioni cliniche, per le quali valgono ancora – come già visto – le ormai datate *Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*<sup>106</sup>, e «ai trattamenti per scopi statistici e scientifici connessi con attività di tutela della salute svolte da esercenti professioni sanitarie od organismi sanitari». L'esclusione di quest'ultima categoria di trattamenti non può che trattarsi di una «svista», un (come vedremo «ennesimo») residuo della disciplina precedente, visto che in ambito medico, biomedico ed epidemiologico per condurre la maggior parte delle ricerche che non abbiano ricaduta diretta sull'interessato, è indispensabile il coinvolgimento di esercenti professioni sanitarie od organismi sanitari, come cliniche private, ospedali o Istituti di Ricovero e Cura a Carattere scientifico (di seguito «IRCCS») che, come sottolineato in dottrina<sup>107</sup>, hanno a disposizione «il patrimonio informativo di dati necessario a sviluppare gli studi e le attività di ricerca»<sup>108</sup>.

<sup>102</sup> Si veda l'art. 106, comma 1 del Codice della Privacy.

<sup>103</sup> Si veda l'art. 106, comma 2, lett. f del Codice della Privacy.

<sup>104</sup> Si veda l'art. 2, comma 1 delle *Regole deontologiche per la ricerca*.

<sup>105</sup> Si vedano gli artt. 2-*quater*, comma 4, e 166, comma 2, del Codice della Privacy.

<sup>106</sup> GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*, emanate il 24 luglio 2008 [doc. web n. 1533155]. Queste Linee guida sono attualmente ancora applicabili nella misura in cui risultino compatibili con il nuovo quadro giuridico, ex art. 22 comma 4 del d.lg. 101/2018.

<sup>107</sup> M. MAGGI e L. RECUPERO, *Privacy e ricerca scientifica e sanitaria*, cit., p. 93.

<sup>108</sup> A riprova che si tratti di una svista vi è l'antinomia con l'art. 8, comma 3 delle stesse *Regole deontologiche per la ricerca*, il quale prevede che nel contesto della ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, le informative sul trattamento dei dati personali rese agli interessati ex art. 13 e 14 del Regolamento, dovrebbero permettere a questi di distinguere le attività di ricerca da quelle di tutela della salute. Posto che



È il caso, infine, di sottolineare che l'art. 8 delle *Regole deontologiche per la ricerca* è espressamente dedicato agli studi medici, biomedici ed epidemiologici. Il comma 2 di tale articolo prevede che l'attività scientifica debba essere svolta «nel rispetto degli orientamenti e delle disposizioni internazionali e comunitarie in materia, quali la Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina del 4 aprile 1997, ratificata con legge 28 marzo 2001, n. 145, la Raccomandazione del Consiglio d'Europa R(97)5 adottata il 13 febbraio 1997 relativa alla protezione dei dati sanitari e la dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale sui principi per la ricerca che coinvolge soggetti umani». Al comma 4, l'articolo in oggetto prevede poi che l'interessato nell'esprimere il proprio consenso ad un'indagine medica o epidemiologica, che come si vedrà nel par. § 4 rimane anche la base giuridica "prioritaria" di trattamento, debba dichiarare se vuole conoscere o meno eventuali scoperte inattese che emergano a suo carico durante la ricerca<sup>109</sup>, prevedendo specifiche modalità per la comunicazione<sup>110</sup> di tali *incidental findings* al fine di assicurare il rispetto della tutela dell'autodeterminazione informativa degli interessati anche relativamente al c.d. "diritto di non sapere". È evidente da queste disposizioni che le *Regole deontologiche per la ricerca* conservino la loro natura ibrida, caratterizzata dalla incorporazione, da parte del Garante, di principi etici in disposizioni vincolanti<sup>111</sup>.

Il requisito del consenso alla comunicazione dei risultati inciden-

alla luce dell'art. 2, comma 2 le *Regole deontologiche per la ricerca* non si dovrebbero applicare ai trattamenti per scopi statistici e scientifici connessi con attività di tutela della salute svolte, tale distinzione non avrebbe ragione di esistere. Sul punto si veda, A. MACINATI, *Commento al Provvedimento Garante 19 dicembre 2018, n. 515*, in L. BOLOGNINI, e E. PELINO (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, cit., p. 1273. Anche il Garante stesso nei suoi provvedimenti recenti applica le disposizioni delle *Regole deontologiche per la ricerca* ad IRCCS e Aziende ospedaliere universitarie. Si vedano: Provvedimento del 29 ottobre 2020 del 29 ottobre 2020, n. 202 [doc. web. Parere ai sensi dell'art. 110 del Codice e dell'art. 36 del Regolamento del 30 giugno 2022, n. 238 [doc. web. 9791886]].

<sup>109</sup> Per un approfondimento su questo punto si veda: A. MACINATI, *Commento al Provvedimento del Garante 19 dicembre 2018, n. 515*, cit., p. 1273.

<sup>110</sup> *O.u.l.c.*

<sup>111</sup> Secondo Denise Amram «*This combination of provisions on privacy information and informed consent misleads the GDPR paradigm which promotes data circulation, under the principles of data protection by design and by default, instead of requiring the data subject's consent*». D. AMRAM, *Building up the "Accountable Ulysses" model. The impact of GDPR and national implementations, ethics, and health-data research: Comparative remarks*, in *Computer Law & Security Review*, 2020, XXXVII, pp. 1-7.

tali non è necessario, per le ragioni sopra evidenziate, nelle sperimentazioni cliniche, a meno che queste non prevedano l'impiego di test genetici, compreso lo *screening*. In queste situazioni specifiche, ai soggetti di studio deve essere «richiesto di dichiarare se vogliono conoscere o meno i risultati della ricerca, comprese eventuali notizie inattese che li riguardano, qualora queste ultime rappresentino per gli interessati un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive»<sup>112</sup>. In questo specifico caso, la sovrapposizione tra dimensione etica e giuridica crea confusione e incertezza a livello applicativo, in particolare circa la corretta ubicazione di quest'ultimo consenso, se dopo l'informativa per il consenso a partecipare alla ricerca o quella disciplinata dall'art. 13 e 14 del Regolamento, e problemi di ordine pratico dato che la raccolta di migliaia di campioni prevista in una sperimentazione rende irrealistico pensare di ricontattare i donatori per aggiornarli sui risultati, che peraltro difficilmente, per quanto possano essere clinicamente significativi a livello globale, potranno influenzare direttamente le scelte del paziente<sup>113</sup>.

## 2. *Utilizzo secondario di dati personali per finalità di ricerca scientifica: deroghe al principio di trasparenza*

Come visto al paragrafo precedente, il Regolamento sembrerebbe voler venire incontro alle esigenze della ricerca contemporanea, sempre più orientata verso l'analisi e l'integrazione di dati e campioni raccolti inizialmente per scopi diversi dalla conduzione di uno specifico studio scientifico. Al fine di agevolare il *repurposing*, da una parte, come visto sopra, il trattamento ulteriore per finalità di ricerca scientifica è considerato *ope legis* compatibile con le finalità iniziali della raccolta<sup>114</sup>. Dall'altra, il *considerando* 50 precisa che quando le ulteriori finalità risultino compatibili con quelle originarie non è richiesta alcuna base giuridica oltre a quella che ha consentito

<sup>112</sup> Si veda il par. 4.11.1 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016).

<sup>113</sup> Si veda COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit., p. 3.

<sup>114</sup> Si ricorda però che il Garante europeo ha sostenuto che la determinazione della finalità e la legittimità del trattamento sono due requisiti diversi e la sussistenza del primo non implica il rispetto del secondo. Ha quindi proposto per un'interpretazione restrittiva di questa "presunzione di compatibilità" suggerendo che il test di compatibilità dovrebbe comunque essere condotto, specie nel contesto della ricerca biomedica.

la raccolta iniziale. In particolare, non è richiesto un nuovo consenso dell'interessato quando il riutilizzo coinvolga dati "sensibili" – tra i quali rientrano, come si vedrà, i dati sanitari – in quanto il trattamento compatibile potrà fondarsi sulla fattispecie di legittimità che ha consentito la raccolta originaria dei dati. Si tratta di una novità rispetto a quanto previsto dal Gruppo di lavoro «Articolo 29» nel 2003 – quando era in vigore la Direttiva – che sosteneva che «ogni ulteriore trattamento di dati relativi alla salute [...] dovrebbe di principio essere permesso solo con il consenso dell'interessato»<sup>115</sup>.

Tuttavia, come specificato dal Comitato – che interpreta il *considerando* 50 limitandone la portata innovativa – ove i dati personali oggetto dell'ulteriore trattamento, sebbene compatibile con quello originario perché svolto per finalità di ricerca, rientrano nelle categoria dei dati personali particolari (come è il caso di dati genetici, biometrici e relativi alla salute usati negli studi osservazionali retroattivi) deve esistere una legge nazionale o europea che autorizzi – a condizione del rispetto da parte del titolare di specifiche misure volte a tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato (che devono essere aggiuntive rispetto a quelle richiamate dall'art. 89<sup>116</sup>), oltre che a possibili ulteriori limitazioni previste dalla normativa degli Stati membri (art. 9, par. 4 del Regolamento) – il trattamento di tali dati – che dovrà anche essere "necessario" al raggiungimento dei fini "ulteriori" di ricerca scientifica – in mancanza del consenso dell'interessato.

In particolare, il Comitato ha precisato che la condizione di liceità *ex art. 9, par. 2, lett. b* che, se ripresa in una apposita disposizione nazionale o europea, permette la raccolta e il trattamento dei dati clinici da parte dell'operatore sanitario per finalità di cura, non può essere sfruttata da quest'ultimo – o da un altro titolare – per l'ulteriore trattamento di quei dati per finalità di ricerca<sup>117</sup>.

Ma le condizioni di liceità per il trattamento di dati sanitari per finalità scientifiche verranno ampiamente trattate nel par. § 3 del presente capitolo<sup>118</sup>.

<sup>115</sup> Si veda GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Parere 3/2013 sulla limitazione della finalità*, 2013 [WP 203], p. 32.

<sup>116</sup> Si veda COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Documento del Comitato europeo per la protezione dei dati sulla risposta alla domanda di chiariamenti della Commissione europea in merito all'applicazione coerente del GDPR, con un'attenzione particolare alla ricerca in campo sanitario*, cit., par. 6, nota 56, p. 12.

<sup>117</sup> *O.u.l.c.*, par. 3, nota 22, p. 7.

<sup>118</sup> Nelle categorie particolari di dati vi rientrano, oltre ai dati genetici, dati biometrici e relativi alla salute, anche i dati in grado di rivelare «l'origine razziale o etnica, le opinioni politiche, le convinzioni religiose o filosofiche, o l'appartenenza

È importante ora segnalare che l'ulteriore trattamento rimane comunque soggetto ai principi del Regolamento, in particolare a quello di trasparenza, il quale impone che i dati personali siano trattati in modo «corretto e trasparente nei confronti dell'interessato»<sup>119</sup> e si concretizza negli obblighi di informazione imposti al titolare del trattamento dagli artt. da 12 al 15 del Regolamento<sup>120</sup>. L'obbligo in capo al titolare di informare l'interessato in merito alle nuove finalità per cui i suoi dati verranno trattati<sup>121</sup> e dei «suoi diritti, compreso il diritto di opporsi»<sup>122</sup> in relazione a tale all'ulteriore trattamento (quandanche compatibile)<sup>123</sup>, rimane sia nel caso in cui i dati vengano raccolti direttamente presso l'interessato<sup>124</sup> sia nei casi in cui i dati non vengano «ottenuti» presso gli interessati<sup>125</sup>. Tale comunicazione deve avvenire prima che si proceda con l'ulteriore trattamento. In particolare, il Comitato ha precisato che, nel caso di trattamento ulteriore di dati a fini di ricerca medica, tenuto conto della natura sensibile dei dati trattati, una garanzia adeguata ai sensi dell'art. 89, par. 1 del Regolamento consiste nell'informare l'interessato con ragionevole anticipo rispetto all'inizio dell'attuazione del progetto di ricerca, in modo da

sindacale, nonché [...] dati relativi [...] all'orientamento sessuale della persona». Per le categorie particolari di dati personali, l'art. 9 del Regolamento introduce una regola perentoria di divieto di trattamento e, parallelamente, una serie di circostanze eccezionali in cui, a determinate condizioni la cui definizione è spesso rimessa agli Stati membri, tale divieto non si applica.

<sup>119</sup> Si veda l'art. 5, par. 1, lett. a del Regolamento.

<sup>120</sup> Sul rispetto del principio di trasparenza nelle sperimentazioni cliniche e in ricerche osservazionali in cui si mira a utilizzare nuovamente i dati ivi raccolti si veda: T. MINSSEN, N. RAJAM e M. BOGERS, *Clinical trial data transparency and GDPR compliance: Implications for data sharing and open innovation*, in *Science and Public Policy*, 2020, XLVII, pp. 616-626; N. FORGÓ e M. WAGNER, *The principle of transparency in medical research: applying Big Data Analytics to electronic health records*, in M. CORRALES COMPAGNUCCI, M. WILSON, M. FENWICK, N. FORGÓ e T. BÄRNIGHAUSEN (a cura di), *AI in eHealth: Human Autonomy, Data Governance and Privacy in Healthcare*, Cambridge 2022, pp. 209-250. In giurisprudenza si veda la sentenza della CGUE del 1° ottobre 2015, causa n. C-201/14, *Smaranda Bara and Others v. Casa Națională de Asigurări de Sănătate and Others*, punto 32-34, ECLI:EU 638. In questa pronuncia la Corte ha ritenuto che nel caso in cui la base giuridica per l'ulteriore trattamento sia il «legittimo interesse», continua a vigere sul titolare l'obbligo di informare gli interessati sulla trasmissione di dati a terzi e sulle finalità dell'ulteriore trattamento.

<sup>121</sup> Si veda il *considerando* 61 del Regolamento.

<sup>122</sup> Si veda il *considerando* 50 del Regolamento.

<sup>123</sup> GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Parere preliminare concernente la protezione dei dati nella ricerca scientifica*, cit., par. 6.4, p. 20.

<sup>124</sup> Si veda l'art. 13, par. 3 del Regolamento.

<sup>125</sup> Si veda l'art. 14, par. 4 del Regolamento.

consentirgli di esercitare tempestivamente i propri diritti ai sensi del Regolamento<sup>126</sup>. Tuttavia, nel caso, per esempio, della ricerca osservazionale retrospettiva, cioè basata su informazioni reperibili nella documentazione clinica già esistente presso il titolare, che nella maggior parte dei casi non implica che tra struttura sanitaria/di ricerca e paziente ci sia un dialogo costante<sup>127</sup>, l'obbligo di ricontattare ogni singolo interessato per informarlo sul nuovo scopo di ricerca risulta costoso e potrebbe mettere a repentaglio il conseguimento delle finalità della ricerca. Il ricontatto appare sconsigliabile anche dal punto di vista etico e morale, anche solo per il probabile allarme psicologico che il paziente potrebbe subire una volta ricevuta l'informativa.

Il Regolamento quindi, sempre con l'intento di promuovere la ricerca, all'art. 14, par. 5, lett. *b* e *c* prevede una serie ampia di deroghe all'obbligo di rendere l'informativa nel caso in cui i dati non siano stati ottenuti direttamente presso gli interessati, e che possono venire sfruttate nel caso di ulteriori trattamenti di dati per finalità di ricerca scientifica. In linea generale tali eccezioni dovrebbero essere interpretate e applicate restrittivamente<sup>128</sup>.

In particolare, l'art. 14, par. 5, lett. *b* prevede tre circostanze in cui vige l'eccezione all'obbligo di informativa, a cominciare dall'ipotesi in cui «comunicare tali informazioni risulta impossibile». Come riconosciuto nelle «Linee guida sulla trasparenza ai sensi del Regolamento 2016/679»<sup>129</sup> sono in realtà pochissime le situazioni in cui il titolare del trattamento potrà dimostrare l'effettiva impossibilità di fornire le informazioni all'interessato. Infatti, nelle medesime Linee guida viene chiarito che tale ipotesi «è del tipo “bianco o nero”, perché una certa cosa o è impossibile oppure non lo è: «non esistono gradazioni di impossibilità»<sup>130</sup>. In linea con il principio di *accountability*,

<sup>126</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 5.1.1, nota 34, p. 8.

<sup>127</sup> H. GUNNARSDOTTIR, I. COHEN, T. MINSSEN e S. GERKE, *The ethics and laws of medical Big Data*, M. IENCA, O. POLLICINO, L. LIGUORI, E. STEFANINI e R. ANDORNO (a cura di), *The Cambridge handbook of information technology, life sciences and human rights*, Cambridge 2022, pp. 48-55

<sup>128</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Documento del Comitato europeo per la protezione dei dati sulla risposta alla domanda di chiarimenti della Commissione europea in merito all'applicazione coerente del GDPR, con un'attenzione particolare alla ricerca in campo sanitario*, cit., par. 5, nota 32, p. 9.

<sup>129</sup> Tali linee guida si occupano ampiamente di tale eccezione. Si veda Gruppo di lavoro «Articolo 29», «Linee guida sulla trasparenza ai sensi del regolamento 2016/679», cit., par. 57-67, pp. 29-35.

<sup>130</sup> *O.l.u.c.*, par. 59, p. 30.

il titolare che intende avvalersi di tale eccezione deve «dimostrare i fattori che effettivamente gli impediscono di fornire le informazioni all'interessato»<sup>131</sup>. In più, se una volta trascorso un certo periodo di tempo i fattori che hanno determinato l'impossibilità» svaniscono e la comunicazione delle informazioni all'interessato diventa possibile, il titolare dovrebbe provvedere immediatamente. Per quanto riguarda invece l'ipotesi per cui informare gli interessati implicherebbe «uno sforzo sproporzionato» il legislatore europeo al *considerando* 62 elenca – in via esemplificativa – i fattori che il titolare dovrebbe considerare nel valutare se tale sforzo sproporzionato sussista in relazione ad un ulteriore trattamento a fini di ricerca scientifica. Questi sono: il numero di interessati, l'antichità dei dati e la predisposizione di garanzie adeguate. Inoltre, sempre nelle “Linee guida sulla trasparenza”, si raccomanda al titolare del trattamento di effettuare tale valutazione «mettendo sulla bilancia, da un lato, lo sforzo che fornire le informazioni all'interessato gli implicherebbe e, dall'altro, l'impatto e gli effetti dell'omessa comunicazione sull'interessato»<sup>132</sup>.

Relativamente, invece, all'ipotesi di esenzione dall'obbligo di fornire l'informativa nel caso in cui tale comunicazione rischi di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità del trattamento, spetta ai titolari del trattamento che vogliono avvalersi tale deroga l'onere della prova.

L'esonero dell'obbligo dell'informativa per finalità scientifiche è – relativamente alle prime due ipotesi sopra analizzate – subordinato all'applicazione delle garanzie di cui all'art. 89, par. 1. Relativamente invece all'ultima ipotesi, per cui non è espressamente richiamata la ricerca scientifica, il titolare deve applicare misure appropriate per tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi dell'interessato. Una di tali misure appropriate – che può valere anche nel contesto di ricerca clinica – prevede che il titolare renda pubbliche le informazioni.

Non sono invece previste deroghe all'obbligo di fornire l'informativa in caso di ulteriore trattamento svolto dal medesimo titolare su dati raccolti direttamente dell'interessato. In questo caso, infatti, l'unica eccezione prevista dall'art. 13 è che l'interessato disponga già delle informazioni. Di conseguenza, il titolare che intenda trattare ulteriormente i dati personali per finalità scientifiche determinate e diverse da quelle per cui i dati sono stati raccolti, sarebbe opportuno

<sup>131</sup> *O.l.u.c.*, Secondo il Comitato «saranno pochissime [le] situazioni in cui il titolare del trattamento potrà dimostrare l'effettiva impossibilità di fornire le informazioni all'interessato».

<sup>132</sup> *O.l.u.c.*, par. 64, p. 32.

che già nell'ambito dell'informativa relativa alla raccolta rappresentasse l'interesse di tale eventualità<sup>133</sup>.

Il legislatore europeo sembra però trascurare la situazione particolare delle biobanche di ricerca, che raccolgono campioni biologici da utilizzare nell'ambito di progetti di ricerca che si susseguiranno nel tempo, e degli ospedali universitari, per i quali il coniugio inscindibile tra l'attività di cura e quella di ricerca è parte essenziale delle finalità istituzionali/statutarie. Queste strutture appena citate e, come già visto *supra* par. § 2, indicate in Italia con l'acronimo IRCCS, vanno a riutilizzare dati personali prelevati nel corso di attività inerenti al percorso di cura dell'interessato per finalità di ricerca. In questi casi, come consigliato dal Comitato, il titolare dovrebbe applicare già dal primo contatto con l'interessato/paziente, specifiche misure per garantire il rispetto dell'obbligo di trasparenza sulle possibili ricerche future<sup>134</sup>, anche ricorrendo a «modalità dinamiche» di informare degli interessati circa l'ulteriore trattamento dei suoi dati<sup>135</sup>. In particolare, il titolare dovrebbe sfruttare meccanismi informatici e strumenti digitali (es.: accesso alla pagina dedicata del sito *web* dell'ospedale, oppure, in linea con un approccio proattivo, notifiche attraverso applicazioni digitali) che consentano al paziente di conoscere, in tempo reale, le finalità delle ricerche in cui si programma di utilizzare i suoi dati, e se esse sono *no-profit* o sponsorizzate da soggetti terzi, come case farmaceutiche, in modo da poter esprimere il suo consenso a partecipare alla ricerca (e al trattamento dei dati), o esercitare i diritti previsti dalla disciplina della protezione dei dati, come quello di opposizione<sup>136</sup>.

Per ultimo, è doveroso menzionare che il Regolamento offre una parziale mitigazione al grado di specificazione della finalità di ricerca che si vuole raggiungere con il trattamento, che ai sensi del principio di trasparenza devono essere precisate prima che i dati vengano usati. Al *considerando* 33, il legislatore europeo riconosce, infatti, che in «molti

<sup>133</sup> Si pensi al caso in cui lo *sponsor* di una sperimentazione clinica voglia procedere ad un'analisi di farmacogenetica sui campioni prelevati nella fase pre-sperimentale su pazienti soggetti a fallimento terapeutico.

<sup>134</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Documento del Comitato europeo per la protezione dei dati sulla risposta alla domanda di chiarimenti della Commissione europea in merito all'applicazione coerente del GDPR, con un'attenzione particolare alla ricerca in campo sanitario*, cit., par. 5, nota 35, p. 9.

<sup>135</sup> O.u.c., par. 5, nota 36, p. 10.

<sup>136</sup> Per un approfondimento su quello che potrebbe essere il futuro del consenso dinamico nel contesto della ricerca biomedica si veda H.J.A. TEARE, M. PRICTOR e J. KAYE, *Reflections on dynamic consent in biomedical research: the story so far*, in *European Journal of Human Genetics*, 2021 XXIX, pp. 649-656.



casi» non sia possibile stabilire, al momento in cui i dati vengono raccolti, tutte le future finalità di ricerca per cui essi verranno trattati. In tali casi, viene quindi introdotta una mitigazione riferita al grado di granularità del consenso, che permette agli interessati di prestare quest'ultimo non (solo) per una finalità di ricerca determinata, ma anche, in senso più lato, a taluni settori di ricerca, a condizione che siano rispettati i principi etici prestabiliti per quell'ambito di studio. La dottrina maggioritaria sostiene che tale *considerando* sia volto ad introdurre il «consenso ampio» come possibile condizione di legittimità per la raccolta e il trattamento di dati sensibili<sup>137</sup> a scopi di ricerca scientifica<sup>138</sup>.

A questo punto è però doveroso distinguere il consenso informato per la partecipazione alla ricerca, dal consenso dell'interessato come base giuridica per il trattamento di dati personali<sup>139</sup>. Il primo è da considerarsi uno strumento imprescindibile per la salvaguardia dell'autonomia, dei diritti e del benessere dei singoli partecipanti alla ricerca, in linea con quanto previsto dalle più importanti dichiarazioni internazionali di etica della ricerca<sup>140</sup>, e non come «uno strumento per la garanzia della protezione dei dati personali»<sup>141</sup>.

<sup>137</sup> Come evidenziato da Carlo Casonato e Marta Tomasi, ai sensi dell'art. 6, che si riferisce ai dati personali «normali» il consenso deve essere prestato per una o più specifiche finalità, mentre l'art. 9 parla di un consenso esplicito «al trattamento [...] per una o più finalità specifiche».

<sup>138</sup> Si veda *ex multis*, L. STEVENS, *The proposed Data Protection Regulation and its potential impact on social sciences research in the UK*, in *European Data Protection Law Review*, 2015, I, pp. 97-112; D. HALLINAN, *Broad consent under the GDPR: an optimistic perspective on a bright future*, in *Life Sciences, Society and Policy*, 2020, XVI, pp. 1-18.

<sup>139</sup> Il ruolo del consenso come base giuridica del trattamento di dati personali continua ad essere al centro di un acceso dibattito dottrinale. Per un approfondimento, si veda *ex multis*, S. THOBANI, *I requisiti del consenso al trattamento dei dati personali*, Rimini 2016; G. SARTOR, F. LAGIOIA e F. GALLI, *Regulating targeted and behavioural advertising in digital services. How to ensure users' informed consent*, 2021, reperibile sul sito internet: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/694680/IPOL\\_STU\(2021\)694680\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/694680/IPOL_STU(2021)694680_EN.pdf); B. Sirgiovanni, *Dal consenso dell'interessato alla "responsabilizzazione" del titolare del trattamento dei dati genetici*, in *Nuove Leggi Civili Commentate*, 2020, XLIII, pp. 1010-1031; S. THOBANI, *Processing personal data and the role of consent*, in *European Journal of Privacy Law and Technology*, 2020, *Special issue*, pp. 93-104.

<sup>140</sup> Come già visto, anche le *Regole deontologiche per la ricerca*, all'art. 8, rimarcano che studi medici, biomedici ed epidemiologici debbano essere svolta nel rispetto degli orientamenti e delle disposizioni internazionali e comunitarie che rilevano in tema di etica della ricerca scientifica.

<sup>141</sup> R. CIPPITANI *et al.*, *L'istituzione di una biobanca di ricerca: questioni etico-giuridiche. Il caso della biobanca dell'Umbria*, in *Diritto e Processo*, 2020, pp. 53-96.

Come già visto nel cap. II, par. § 5, relativamente al “consenso per partecipare alla ricerca” si è ricorsi per la prima volta al modello del consenso *ampio* nel contesto della ricerca genetica. Tale modello ha avuto sempre più successo, al punto che la Raccomandazione CM/Rec (2016)6 del Comitato dei ministri del Consiglio d’Europa ha sostituito l’obbligo di fornire informazioni su ciascuna attività di ricerca, con l’obbligo di informare più in generale la persona interessata in merito alla natura di qualsiasi uso previsto per la ricerca (articolo 11)<sup>142</sup>. Tale modello di consenso è oggi usato anche in alcuni paesi dell’Unione come base legale per il trattamento di campioni e dati sanitari ad essi associati nelle ricerche scientifiche condotte nel contesto delle biobanche<sup>143</sup>.

Inoltre, come evidenziato da Effy Vayena, vi è una tendenza verso l’adozione del consenso ampio come modello predefinito in iniziatrice volte alla raccolta e al trattamento di dati personali su larga scala per finalità di medicina di precisione<sup>144</sup>. Del resto, come previsto nei lontani anni ’90 dall’OMS, il consenso ampio risulta “efficiente ed economico”, in quanto evita i costi derivanti dalla necessità di contattare più volte la stessa persona<sup>145</sup>.

Infine, si può sostenere che sebbene il consenso ampio non sia in grado, da solo di scongiurare impieghi abusivi e speculativi di dati e campioni, né di indirizzare la ricerca condotta prevalentemente su dati secondari verso il perseguimento di autentici obiettivi di promozione della conoscenza e della salute – tale modello, se integrato in un quadro di *governance* basato su coinvolgimento sociale, trasparenza, reciprocità, responsabilizzazione e controllo, potrebbe trasformarsi in una soluzione pragmatica atta a facilitare la concretizzazione di

<sup>142</sup> A livello internazionale, si ricorda che il ricorso al consenso ampio viene suggerito nel contesto della ricerca scientifica condotta su campioni biologici stoccati in biobanche nella Dichiarazione di Taipei della World Medical Association aggiornata nel 2016 (par. 12) e nelle Linee guida OCSE sulle biobanche e sulle banche dati di ricerca del 2009 (par. 4.6). Per un approfondimento sul ruolo delle biobanche nella ricerca clinica contemporanea e dell’impatto del Regolamento sul sistema di governance dei dati delle stesse in una prospettiva comparata, si veda: S. SLOKENBERGA, O. TZORTZATOU, e J. REICHEL (a cura di), *GDPR and Biobanking. Individual Rights, Public Interest and Research Regulation across Europe*, Springer Nature Switzerland, Cham, 2021.

<sup>143</sup> Sul punto si veda: D. STRECH *et al.*, *A template for broad consent in biobank research. Results and explanation of an evidence and consensus-based development process*, in *European Journal of Medical Genetics*, LIX, 2016, pp. 295-309.

<sup>144</sup> E. VAYENA e A. BLASIMME, *Health Research with Big Data: Time for Systemic Oversight*, o.c., p. 121.

<sup>145</sup> Si veda ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ, *Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services*, 1998, reperibile sul sito internet: [who.int/genomics/publications/en/ethicalguidelines1998.pdf](http://who.int/genomics/publications/en/ethicalguidelines1998.pdf).

una ricerca contemporanea responsabile e a garantire la “licenza sociale” per iniziative di ricerca *data intensive*, derivante da «una sorta di “consenso collettivo” invece che individuale»<sup>146</sup>.

Non a caso, il Regolamento, attraverso l’esplicito richiamo alle norme deontologiche, riconosce, da una parte, l’importanza di ricorrere a meccanismi innovativi di trasparenza, dall’altra, la centralità delle valutazioni rese sui singoli progetti di ricerca dai comitati etici indipendenti competenti che, sebbene non possano sostituire la valutazione morale alla base della scelta del partecipante, sono in grado di valutare la sostenibilità etico-giuridica e il rigore scientifico dei progetti che prevedono l’utilizzo i dati e campioni.

A onore del vero però, il *considerando* 33 non fa riferimento a un consenso ampio, ma bensì «multi-strato», ed è stato sottoposto a un’interpretazione restrittiva da parte del Gruppo di lavoro «Articolo 29», confermata anche dal Comitato nelle citate “Linee guida 5/2020 sul consenso ai sensi del regolamento (UE) 2016/679”<sup>147</sup> e nel recente “Documento del Comitato europeo per la protezione dei dati sulla risposta alla domanda di chiarimenti della Commissione europea in merito all’applicazione coerente del GDPR, con un’attenzione particolare alla ricerca in campo sanitario”<sup>148</sup>.

Tale interpretazione, come è stato sostenuto da Dara Hallinan, ha sollevato sconcerto e preoccupazione, ma anche una tenace resistenza<sup>149</sup> da parte della comunità scientifica.

<sup>146</sup> Cfr., R. CIPPITANI, *Il trattamento dei dati genetici a fini di ricerca scientifica*, cit., p. 130.

<sup>147</sup> Comitato europeo per la protezione dei dati, *Linee guida 5/2020 sul consenso ai sensi del regolamento (UE) 2016/679*, adottate il 4 maggio 2020, par. 7.2, note 152-162, pp. 33-35. Reperibile sul sito internet: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-052020-consent-under-regulation-2016679\\_it](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-052020-consent-under-regulation-2016679_it).

<sup>148</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Documento del Comitato europeo per la protezione dei dati sulla risposta alla domanda di chiarimenti della Commissione europea in merito all’applicazione coerente del GDPR, con un’attenzione particolare alla ricerca in campo sanitario*, cit., par. 4, note 25-31, pp. 7-9.

<sup>149</sup> Secondo Hallinan il ricorso nella pratica al modello del consenso ampio non è sempre stato affiancato da disposizioni normative che ne sanciscano la liceità. Sono infatti pochi gli Stati membri in cui tale deroga alla specificità del consenso sia espressamente prevista da una disposizione di diritto nazionale. Ciò, tuttavia, non ne ha fermato l’espansione. Questa situazione potrebbe essere la conseguenza di una mancata applicazione delle norme sulla tutela dei dati personali da parte delle autorità di protezione dei dati. Anche se questo fosse il caso, tuttavia, è difficile capire perché il Regolamento dovrebbe portare a un cambiamento di rotta nella strategia finora seguita delle autorità. Infine, anche se il Comitato dovesse perseverare nel suo approccio restrittivo relativamente al consenso ampio e le autorità nazionali cominciassero a sanzionare, la comunità di ricerca genomica avrebbe ancora delle opzioni:

## 2.1. Broad consent? *L'interpretazione restrittiva da parte del Comitato del considerando 33*

Nel documento succitato in cui il Comitato risponde alle domande della Commissione europea in merito all'applicazione coerente del Regolamento nel contesto della ricerca biomedica, questo sottolinea che l'espressione «consenso ampio» non è presente né nel *considerando 33*, né nel Regolamento in sé. Tuttavia, il *considerando* in questione sembrerebbe permettere, in determinate circostanze, la possibilità di attenuare il requisito della specificità del consenso (art. 4, par. 11 del Regolamento) quando usato come base giuridica, prevista all'art. 6, par. 1, lett. *a* del Regolamento, e/o in deroga al divieto di trattamento di cui all'art. 9, par. 2, lett. *a* del Regolamento.

Nelle precedenti *Linee guida sul consenso*, però, il Comitato aveva già chiarito che il *considerando 33* non permetta al titolare del trattamento di aggirare «il principio chiave della specificazione della finalità»<sup>150</sup> e che i dati personali possono essere trattati nell'ambito della ricerca, sulla base del consenso, soltanto se hanno «una finalità ben descritta»<sup>151</sup>. Piuttosto, tale *considerando* permette che le finalità del trattamento «nell'ambito di un progetto di ricerca scientifica»<sup>152</sup> determinato, possano essere descritte a livello più generale – ma sempre circoscritte ad uno specifico ambito scientifico – solo quando non sia possibile specificarle appieno al momento della raccolta dei dati. Aggiunge poi, che questa possibilità dovrebbe essere scrutinata con particolare rigore e sottoposta a un elevato livello di controllo, nell'ipotesi di trattamenti di categorie particolari di dati<sup>153</sup>. In questi casi residuali, il Comitato suggerisce come strumento per «garantire il rispetto dell'essenza dei requisiti del consenso», quali granularità e specificità, la dazione dello stesso in via «progressiva», cioè prestato per più fasi specifiche e successive della ricerca. Questo modello di «consenso a fasi progressive» prevede che a mano a mano che lo studio

aumentare la sua resistenza. D. HALLINAN, *Broad consent under the GDPR: an optimistic perspective on a bright future*, cit., p. 15.

<sup>150</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee guida 5/2020*, cit., par. 7.2, nota 157, p. 34.

<sup>151</sup> *O.u.l.c.*, par. 7.2, nota 155, p. 33. Purtroppo, il Comitato non fornisce ulteriori indicazioni o esempi di cosa si debba intendere per «finalità ben descritta».

<sup>152</sup> *O.u.l.c.*

<sup>153</sup> *O.u.l.c.*, nota 156, p. 34. Anche in questo caso il Comitato non fornisce chiarimenti ulteriori o esempi specifici su come debba concretizzarsi questa interpretazione più restrittiva del dettato normativo nella circostanza in cui vengano trattate categorie particolari di dati.

va avanti e le finalità di ricerca vengono messe più a fuoco, si dovrà ricontattare l'interessato per ottenere il consenso per la fase successiva del progetto, ovviamente prima dell'inizio della fase corrispondente. Tale consenso deve essere accompagnato dal rispetto di riconosciuti *standard* etici, richiamati direttamente dal *considerando* 33, che implicano, almeno a livello italiano, l'esistenza di un progetto di ricerca redatto conformemente agli standard metodologici del pertinente settore disciplinare (art. 3 delle *Regole deontologiche per la ricerca*) e che abbia ottenuto l'approvazione del competente Comitato etico, oltre che da misure volte ad assicurare l'applicazione dei principi di trasparenza, anonimizzazione (che rimane l'opzione da preferire laddove fosse possibile ottenere i medesimi risultati rispetto alla ricerca condotta con dati personali), minimizzazione e sicurezza dei dati<sup>154</sup>.

La soluzione fornita dal Comitato di un «consenso a fasi progressive», non è particolarmente originale e potrebbe forse essere sfruttata in caso di studi osservazionali prospettico-esplorativi (di breve durata), ma è sicuramente poco funzionale per le biobanche di ricerca, che raccolgono innumerevoli campioni biologici, per varie patologie e nel contesto di svariati progetti di ricerca, molti dei quali non sono disponibili al momento della raccolta, ma si susseguono nel corso degli anni. Il costante contatto degli interessati durante lo svolgimento di un progetto di ricerca è un'opzione difficilmente percorribile anche quando quest'ultimo si protragga per svariati anni e preveda molte fasi successive per diverse categorie di pazienti, o fasi diverse per pazienti inseriti al momento del reclutamento nella stessa categoria. È il caso, ad esempio, degli *studi master* (c.d. *Master Observational Trial*, di seguito "MOT") costruiti innovativi, di natura ibrida, in grado di sfruttare la capacità informazionali dei RWD e promuovere concretamente la medicina di precisione<sup>155</sup>, così come degli studi osservazionali prospettico-retrospettivi che prevedono la creazione di registri e banche dati finalizzati a studiare la popolazione affetta da una determinata patologia, attraverso analisi presenti e studi futuri, che sono necessariamente oggetto di specifici protocolli. In tal

<sup>154</sup> *O.u.l.c.*, note 158-160, p. 34.

<sup>155</sup> Nei MOT vengono raccolti i dati del paziente dal momento della diagnosi a quello della guarigione/morte, così da integrare le conoscenze acquisite nei *trial* clinici tradizionali con informazioni ricavabili dall'analisi dei RWD. Sono stati descritti come «*a series of prospective observational studies that are tied together through a common protocol, infrastructure, and organization*». Si veda D. DICKINSON *et al.*, *The master observational trial - a novel method to unify precision oncology data collection*, in *Journal of Clinical Oncology*, 2020 suppl, XV, e19313.

caso, i soggetti interessati potrebbero risultare nel tempo deceduti, diventare irreperibile o non essere più in grado di prestare di volta in volta un consenso specifico, senza parlare dei problemi, sia etici che amministrativi, connessi con il ricontatto. È doveroso però menzionare che proprio in merito a uno studio che prevede la creazione di una banca dati «sulla quale costruire analisi e studi futuri volti a migliorare le conoscenze e la pratica clinica nel settore delle patologie del distretto toracico» (denominata “DB Torax”), il Garante abbia abbracciato la soluzione proposta dal Comitato. Di conseguenza, non è sufficiente che il titolare (nello specifico l’Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona) abbia individuato nove “macro” ambiti di indagine su cui verteranno gli studi futuri nell’informativa per la raccolta e conservazione dei dati nel *database*, per cui si era anche preoccupata di acquisire un secondo consenso, ma dovrà richiedere il consenso specifico dell’interessato per ogni effettivo utilizzo di dati personali nel tempo, nell’ambito dei nuovi singoli progetti di ricerca condotti con dati ivi salvati. Progetti le cui finalità dovranno essere riconducibili ai nove ambiti di indagine succitati. In poche parole, il Garante prevede l’obbligo per il titolare di acquisire ulteriori e specifici consensi presso i pazienti censiti nel DB Torax in relazione a ciascuno degli studi futuri (condotti su un nuovo progetto di ricerca) che intenderà realizzare «per giungere, in via progressiva ad ottenere un presupposto giuridico idoneo al trattamento dei dati per scopi di ricerca scientifica»<sup>156</sup>. Come recentemente sottolineato dal CCNCE nel documento intitolato *Criticità etiche e normative nel trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale*, questa visione della ricerca clinica e sanitaria condotta attraverso progetti chiusi, segmentati in fasi calendarizzate, nel cui protocollo sono determinate analiticamente le attività di trattamento, chiaramente allocati i ruoli *privacy* e pienamente specificati obbiettivi primari e secondari dello studio, non rispecchia l’approccio metodologico contemporaneo, sempre più orientato verso l’allargamento dei confini dei progetti di ricerca, che diventano così interconnessi e aperti. Questa modalità di conduzione dell’indagine sono inconciliabili con un modello di

<sup>156</sup> In linea con la disciplina prevista dal Codice della Privacy, che verrà esaminata nel dettaglio nel par. § 4.1, il Provvedimento del Garante prevede anche di attivare l’*iter* della consultazione preventiva dell’autorità di controllo stessa nei casi in cui gli interessati risultino deceduti o non contattabili (previa dimostrazione dell’impossibilità di *follow-up*). Si veda GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Parere ai sensi dell’art. 110 del Codice e dell’art. 36 del Regolamento*, n. 238 del 30 giugno 2022 [doc. web n. 9791886].

consenso rigidamente protocollo-specifico, che rischia, da un lato, di impedire al paziente di partecipare allo studio, dall'altro, di frenare il processo di produzione del sapere medico-scientifico<sup>157</sup>.

Tornando all'interpretazione del Comitato del *considerando* 33, quest'ultimo sembrerebbe anche permettere agli interessati di prestare un unico consenso in termini più generali purché il titolare durante l'avanzamento del progetto fornisca periodicamente informazioni sullo sviluppo della finalità, così da garantire che nel corso del tempo il consenso si faccia sempre più specifico. In tal modo l'interessato avrà quanto meno una conoscenza di base dello stato di avanzamento, che gli consente di valutare se esercitare o meno il diritto di revoca del consenso ai sensi dell'art. 7, par. 3. Specifiche misure volte a garantire l'esercizio di tale revoca dovrebbero essere implementate.

Con questo suggerimento il Comitato riconosce nuovamente la possibilità di ricorrere a modalità più dinamiche per informare gli interessati e potrebbe rivelarsi importante anche quando il trattamento si fonda su una base di legittimità diversa. Sia l'art. 6 del Regolamento che il 9 offrono una lunga lista di basi giuridiche/condizioni di liceità diverse dal consenso, che permettono il trattamento di dati per finalità di ricerca scientifica pur permanendo in capo all'interessato l'obbligo di rispettare il principio di trasparenza.

È chiaro però, che il Comitato, così come il Garante nazionale, siano orientate verso la possibilità di sfruttare mezzi informatici di notifica di massa per garantire un continuo contatto con i donatori di campioni e dati, fornendo loro informazioni «in tempo reale» su specifici progetti di ricerca e consentendo ai partecipanti di esercitare i loro diritti (consenso, revoca e opposizione). Il consenso dinamico può sembrare l'opzione migliore, dato che garantisce «granularità», revocabilità e pone il paziente al centro del processo decisionale. In tal modo passerebbe da mero soggetto passivo<sup>158</sup> a vero e proprio a partner del ricercatore nell'attività di produzione delle conoscenze scientifiche<sup>159</sup>. Tuttavia,

<sup>157</sup> CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI, *Criticità etiche e normative nel trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale*, 2023. Reperibile sul sito internet: [www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita\\_etiche\\_ricerca\\_osservazionale\\_06.04.2023.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita_etiche_ricerca_osservazionale_06.04.2023.pdf).

<sup>158</sup> Sentirsi agenti attivi nel processo di gestione dei dati è un meccanismo che rafforza la fiducia dei pazienti nei confronti dei vari *stakeholders* della ricerca *data intensive*. M. DURANTE, *The democratic governance of information societies. A critique to the theory of stakeholders*, in *Philosophy & Technology*, 2015, XXVIII, pp. 11-32.

<sup>159</sup> Sui varie forme di dinamismo utilizzate nel contesto della ricerca biomedica si veda M. PRICTOR *et al.*, *Consent for data processing under the General Data Protection Regulation: could 'dynamic consent' be a useful tool for researchers?* in *Jour-*



come già visto, il consenso/informativa dinamici presenta notevoli criticità che possono essere riassunte in *consent fatigue*, *data divide*, rischio di disillusione basata su aspettative non soddisfatte di conoscenza, nonché di scelte cliniche inappropriate a causa di incomprensioni sulla reale utilità – a livello individuale – dei risultati comunicati. Senza contare che nel momento in cui il paziente smette di rispondere alle notifiche anche il consenso dinamico potrebbe rivelarsi uno strumento inefficace come base giuridica del trattamento in contesti in cui si miri a riutilizzare dati personali nel tempo e in diversi studi<sup>160</sup>.

Sempre in riferimento alla possibilità di ricorrere al consenso come base giuridica per il trattamento di dati personali per finalità scientifiche, è il caso sottolineare che nel quadro giuridico italiano è previsto una sorta di «consenso presunto» per il trattamento di dati genetici per finalità scientifiche «direttamente collegate» a quelle per cui i dati sono stati originariamente raccolti<sup>161</sup>. Per queste finalità scientifiche è anche possibile trasferire o comunicare questi dati a terzi (senza nuovo consenso dell'interessato) «limitatamente alle informazioni prive di dati identificativi»<sup>162</sup>. Tuttavia, l'espressione «direttamente collegate»,

*nal of Data Protection & Privacy*, vol. III, n. 1, pp. 93-112. In questo articolo viene evidenziato che piattaforme digitali usate per la dazione dell'informativa in maniera dinamica, possano aiutare i titolari a soddisfare gli obblighi di trasparenza e quelli connessi alla disciplina dei registri di trattamento prevista dal Regolamento. Posizione sostenuta anche da I. BUDIN-LJØSNE *et al.*, *Dynamic Consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research*, in *BMC Medical Ethics*, 2017, XVIII, pp. 1-10. Tra le varie forme di "consenso dinamico" proposte dai gruppi di ricerca, si segnala quello utilizzato per lo studio CHRIS (*Cooperative Health Research in South Tyrol*). In questo specifico modello di dinamismo si può dire che consenso ampio e specifico convivono «*meaning that the broad aim of research is framed within strong governance and oversight mechanisms, and an ongoing specific communication, which allow participants to be informed and to make autonomous choices on participation in research through time*». Si veda R. BIASOTTO, P.P. PRAMSTALLER e D. MASCALZONI, *The dynamic consent of the Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS) study: broad aim within specific oversight and communication*, in *Bio-Law Journal - Rivista di BioDiritto*, I, 2021, p. 279. Per un approfondimento si veda anche D. MASCALZONI, *Ten years of dynamic consent in the CHRIS study: informed consent as a dynamic process*, in *Eur J Hum Genet*, 2022, XXX, pp. 1391-1397.

<sup>160</sup> Si veda: E.B. VAN VEEN, *Observational health research in Europe: understanding the General Data Protection Regulation and underlying debate*, in *European Journal of Cancer*, CIV, Novembre 2018, pp. 70-80.

<sup>161</sup> Come si vedrà più avanti, *infra* par. § 4.1, par. 4.11.3 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016) sembrerebbe prevedere una disciplina diversa relativamente alla fattispecie in cui i dati ulteriormente trattati siano stati raccolti per finalità di tutela della salute o *ab origine* per finalità scientifiche.

<sup>162</sup> Il par. 4.11.4 delle Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut.

risulta un concetto ambiguo che non viene ulteriormente spiegato dal Garante, neanche in sede di provvedimenti emanati tra il 2019 e il 2022.

È doveroso infine menzionare che il DGA che, come accennato in precedenza, mira a facilitare il riutilizzo dei dati personali e non personali nella disponibilità del settore pubblico, garantendo al contempo il massimo rispetto dei diritti fondamentali, introduce il concetto di *altruismo dei dati* che viene definito come un «consenso accordato dagli interessati al trattamento dei dati personali che li riguardano [...] senza la richiesta o la ricezione di un compenso [...] per obiettivi di interesse generale stabiliti nel diritto nazionale, ove applicabile, quali [...] l'elaborazione delle politiche pubbliche o la ricerca scientifica nell'interesse generale». Il DGA prevede – all'art. 25, par. 1 – che per facilitare la raccolta dei dati basata sull'altruismo dei dati, la Commissione adotterà atti di esecuzione per l'istituzione e l'elaborazione di un modulo europeo di consenso all'altruismo dei dati, previa la consultazione del Comitato. Trattandosi di dati personali il loro trattamento per i fini altruistici succitati dovrà basarsi su un fondamento di liceità previsto dal Regolamento. Il DGA stesso, al *considerando* 50, prevede che, in generale, tale fondamento di liceità è da rintracciarsi nel consenso degli interessati ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, lettera *a*, e dell'articolo 9, paragrafo 2, lettera *a*, del Regolamento. È però chiaro che il consenso succitato, che si suppone venga prestato per finalità di ricerca non chiaramente specificate al momento della raccolta dei dati, sebbene di interesse generale, non possa soddisfare il requisito di specificità previsto all'art. 4, par. 11 del Regolamento. Un eventuale ricorso a un *consenso multi-livello*, come quello, previsto dal *considerando* 33 non è un'opzione percorribile a fronte dell'interpretazione restrittiva portata avanti dal Comitato, sebbene il DGA faccia espresso riferi-

gen. n. 8/2016) prevede che dati genetici e/o campioni già raccolti per scopi di ricerca scientifica e statistica possano essere comunicati o trasferiti a soggetti terzi per scopi scientifici, sempre direttamente collegati a quelli per i quali sono stati originariamente raccolti, che devono essere determinati per iscritto e in maniera chiara nella richiesta di dati e campioni di questo nuovo titolare. In tal caso, il titolare richiedente si impegna a non trattare i dati e/o utilizzare i campioni per fini diversi da quelli indicati nella richiesta e a non comunicarli o trasferirli ulteriormente a terzi. In dottrina si è ritenuto che con l'espressione «prive di dati identificativi» il Garante voglia intendere dati resi anonimi – altrimenti avrebbe fatto espresso riferimento a tecniche di pseudonimizzazione e cifratura (come avviene al par. 5.4 e 5.7 del medesimo provvedimento) – riprendendo così la disciplina dell'art. 110-*bis*, che prevede che il trasferimento di dati a soggetti terzi per finalità di ricerca possa avvenire, senza consenso, solo con dati anonimi. Sul punto si veda I. Rapisarda, *Ricerca scientifica e circolazione dei dati personali*, in *Eur. dir. priv.*, 2021, II pp. 339, 340.

mento alla possibilità offerta dal Regolamento, che il trattamento per finalità scientifiche sia legittimato da un consenso prestato per determinati settori di ricerca, laddove vi sia rispetto delle norme deontologiche riconosciute. Una valida alternativa al ricorso del consenso come fondamento di liceità è data dall'art. 6, par. 1, lett. *e* del Regolamento, sfruttabile nell'ipotesi in cui il trattamento si renda necessario per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico, in combinato disposto con l'art. 9, par. 2, lett. *j* quando i dati trattati comprendono categorie particolari di dati, tra cui rientrano anche i dati sanitari e genetici. In questo caso il consenso potrebbe essere considerato come una misura di garanzia ulteriore volta a garantire certezza giuridica e maggiore trasparenza, come previsto dal DGA stesso al *considerando* 52. Tale soluzione però non pare del tutto esaustiva in quanto entrambe le fattispecie succitate devono trovare espressa copertura normativa (europea o nazionale), come previsto dal Regolamento, circostanza che raramente avviene. Inoltre, è anche in parziale contraddizione col DGA stesso in quanto impedirebbe all'interessato di sottrarre i suoi dati da una specifica operazione di trattamento attraverso la revoca del consenso, come previsto all'art. 25, in quanto in questa circostanza il titolare potrebbe continuare lecitamente il trattamento, fondandosi questo su un'altra base giuridica (il pubblico interesse). Si andrebbero così a compromettere gli obiettivi finali del modulo europeo di consenso all'altruismo dei dati: garantire maggiore certezza del diritto nel contesto dell'utilizzo dei dati per finalità scientifiche, garantire una maggiore trasparenza per gli interessati relativamente a chi accede ai loro dati e per quali fini. Entrambe queste finalità sono finalizzate a promuovere la fiducia dei singoli nella condivisione dei dati. Infine, è da menzionare che sempre il *considerando* 50 del DGA prevede che il trattamento dei dati raccolti presso gli interessati potrebbe essere effettuato direttamente dalle organizzazioni per l'altruismo dei dati per finalità da esse stesse stabilite, oppure da parte di terzi per tali finalità. Ferme restando le problematiche succitate relative al trasferimento di dati personali a terzi e alla conduzione della ricerca da parte di questi ultimi, si rivela determinante la valutazione di compatibilità per valutare se la base giuridica primaria possa coprire anche questi due «ulteriori» trattamenti.

### 3. *Basi giuridiche per il trattamento di dati sanitari per finalità di ricerca scientifica nel quadro normativo europeo*

L'affermarsi di un approccio alla ricerca medica orientato prevalentemente verso il riuso, lo scambio e l'aggregazione di dati raccolti

per finalità diverse dal condurre studi scientifici, può creare rischi crescenti per la tutela dei dati personali. Ciò vale soprattutto per i dati particolarmente sensibili il cui trattamento – sebbene fondamentale per la cura del singolo e, a livello più generale, per il progresso della scienza<sup>163</sup> – può creare rischi significativi per i diritti e le libertà fondamentali. Questi dati sensibili vengono chiamati «categorie particolari di dati personali» nel Regolamento, il quale aggiunge alla definizione dell'art. 8 della Direttiva del 1995, che già comprendeva i dati relativi alla salute<sup>164</sup>, anche i dati genetici<sup>165</sup> e quelli biometrici intesi a identificare in modo univoco una persona fisica<sup>166</sup>.

<sup>163</sup> F. CIOMMO, *Il trattamento dei dati sanitari tra interessi individuali e collettivi*, in *Danno e responsabilità*, 2002, II, pp. 121-134. Sulla tensione fra riutilizzo dei dati per finalità scientifica e tutela dei singoli con riguardo al trattamento delle informazioni a questi riferibili, analizzata dal punto di vista del ricercatore/analista si veda, U. TRIVELLATO, *Protezione dei dati personali e ricerca scientifica*, in *Statistica*, 2003, LXIII, pp. 627-648.

<sup>164</sup> Ai sensi dell'art. 4, par. 15 del Regolamento per «dati relativi alla salute» si intendono «i dati personali attinenti alla salute fisica o mentale di una persona fisica, compresa la prestazione di servizi di assistenza sanitaria, che rivelano informazioni relative al suo stato di salute». Il *considerando* 35 fornisce alcuni esempi di dati relativi alla salute, in cui vi rientrano «tutti i dati riguardanti lo stato di salute dell'interessato che rivelino informazioni connesse allo stato di salute fisica o mentale passata, presente o futura dello stesso». Questi comprendono «informazioni sulla persona fisica raccolte nel corso della sua registrazione al fine di ricevere servizi di assistenza sanitaria o della relativa prestazione», ma anche «un numero, un simbolo o un elemento specifico attribuito a una persona fisica per identificarla in modo univoco a fini sanitari; le informazioni risultanti da esami e controlli effettuati su una parte del corpo o una sostanza organica, compresi i dati genetici e i campioni biologici; e qualsiasi informazione riguardante, ad esempio, una malattia, una disabilità, il rischio di malattie, l'anamnesi medica, i trattamenti clinici o lo stato fisiologico o biomedico dell'interessato, indipendentemente dalla fonte, quale, ad esempio, un medico o altro operatore sanitario, un ospedale, un dispositivo medico o un test diagnostico in vitro». Infine, il *considerando* 63 fa rientrare nel novero di tale tipologia di dati anche «le cartelle mediche contenenti informazioni quali diagnosi, risultati di esami, pareri di medici curanti o eventuali terapie o interventi praticati».

<sup>165</sup> Ai sensi dell'art. 4, par. 13 del Regolamento, per «dati genetici» si intendono «i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione». Al *considerando* 34 viene aggiunta anche una specifica circa il materiale biologico da cui possono essere ricavati i dati genetici: in cromosomi, dell'acido desossiribonucleico (DNA) o dell'acido ribonucleico (RNA), ovvero dall'analisi di un altro elemento che consenta di ottenere informazioni equivalenti. Tale specifica sembra piuttosto restrittiva e poco chiara in quanto non permette di comprendere se i dati epigenetici rientrino o meno nel novero dei dati genetici. Sulle criticità relative alle definizioni di «dati genetici» e «materiale biologico» fornite dal regolamento si veda M. MORETTI, *Il trattamento*, cit., p. 695, G. CHASSANG, *The impact*, cit., p. 5. Si ricorda che, come già accennato, nel contesto italiano il *Provvedimento recante le prescrizioni rela-*

## L'individuazione delle categorie particolari di dati è funzionale

*tive al trattamento di categorie particolari di dati*, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lg. 10 agosto 2018, n. 101, n. 146 del 5 giugno 2019 è prevista una disciplina specifica per i dati genetici, che richiama ampiamente quella contenuta nella vecchia *Autorizzazione generale 8/2016*. Ai sensi delle *Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici* valgono le seguenti definizioni: «a) dati genetici, i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione; b) campione biologico, ogni campione di materiale biologico da cui possono essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo; c) test genetico, l'analisi a scopo clinico di uno specifico gene o del suo prodotto o funzione o di altre parti del Dna o di un cromosoma, volta a effettuare una diagnosi o a confermare un sospetto clinico in un individuo affetto (test diagnostico), oppure a individuare o escludere la presenza di una mutazione associata ad una malattia genetica che possa svilupparsi in un individuo non affetto (test pre-sintomatico) o, ancora, a valutare la maggiore o minore suscettibilità di un individuo a sviluppare malattie multifattoriali (test predittivo o di suscettibilità); d) test farmacogenetico, il test genetico finalizzato all'identificazione di specifiche variazioni nella sequenza del Dna in grado di predire la risposta "individuale" a farmaci in termini di efficacia e di rischio relativo di eventi avversi; e) test farmacogenomico, il test genetico finalizzato allo studio globale delle variazioni del genoma o dei suoi prodotti correlate alla scoperta di nuovi farmaci e all'ulteriore caratterizzazione dei farmaci autorizzati al commercio; f) test sulla variabilità individuale, i test genetici che comprendono: il test di parentela volto alla definizione dei rapporti di parentela; il test ancestrale volto a stabilire i rapporti di una persona nei confronti di un antenato o di una determinata popolazione o quanto del suo genoma sia stato ereditato dagli antenati appartenenti a una particolare area geografica o gruppo etnico; il test di identificazione genetica volto a determinare la probabilità con la quale un campione o una traccia di DNA recuperato da un oggetto o altro materiale appartenga a una determinata persona; g) screening genetico, il test genetico effettuato su popolazioni o su gruppi definiti, comprese le analisi familiari finalizzate a identificare – mediante "screening a cascata" – le persone potenzialmente a rischio di sviluppare la malattia genetica, al fine di delinearne le caratteristiche genetiche comuni o di identificare precocemente soggetti affetti o portatori di patologie genetiche o di altre caratteristiche ereditarie; h) consulenza genetica, le attività di comunicazione volte ad aiutare l'individuo o la famiglia colpita da patologia genetica a comprendere le informazioni mediche che includono la diagnosi e il probabile decorso della malattia, le forme di assistenza disponibili, il contributo dell'ereditarietà al verificarsi della malattia, il rischio di ricorrenza esistente per sé e per altri familiari e l'opportunità di portarne a conoscenza questi ultimi, nonché tutte le opzioni esistenti nell'affrontare il rischio di malattia e l'impatto che tale rischio può avere su scelte procreative; nell'esecuzione di test genetici tale consulenza comprende inoltre informazioni sul significato, i limiti, l'attendibilità e la specificità del test nonché le implicazioni dei risultati; a tale processo partecipano, oltre al medico e/o al biologo specialisti in genetica medica, altre figure professionali competenti nella gestione delle problematiche psicologiche e sociali connesse alla genetica; i) informazione genetica, le attività volte a fornire informazioni riguardanti le specifiche caratteristiche degli screening genetici».

<sup>166</sup> Ai sensi dell'art. 4, par. 14 del Regolamento per dati biometrici si intendono «dati personali ottenuti da un trattamento tecnico specifico relativi alle caratteristi-

alla previsione di un regime più restrittivo per il loro trattamento<sup>167</sup>, data la maggiore pericolosità di quest'ultimo rispetto al trattamento dei dati personali «ordinari»<sup>168</sup>. Il Regolamento (seguendo l'impostazione della Direttiva) nell'*incipit* dell'art. 9 vieta in generale il trattamento di questi dati, salvo poi prevedere – al secondo par. dell'articolo in analisi – una serie di eccezioni a tale divieto, tra le quali il consenso «esplicito»<sup>169</sup> dell'interessato che perde inevitabilmente<sup>170</sup> il titolo di principale condizione di liceità per il trattamento dei dati sensibili. Infatti, da una parte il Comitato stesso ha riconosciuto che non esiste una gerarchia tra le condizioni di liceità, lasciando chiaramente intendere che ciascuna possa essere scelta liberamente dal titolare per legittimare il trattamento dei dati personali<sup>171</sup>. Dall'altra, come si vedrà più approfonditamente nel prossimo paragrafo, ha espresso perplessità sulla concreta spendibilità del consenso come base giuridica appropriata per i trattamenti di dati sensibili per finalità di ricerca scientifica<sup>172</sup> nel contesto delle sperimentazioni cliniche.

che fisiche, fisiologiche o comportamentali di una persona fisica che ne consentono o confermano l'identificazione univoca, quali l'immagine facciale o i dati dattiloscopici». Il *considerando* 51 precisa che il trattamento di fotografie «non dovrebbe costituire sistematicamente un trattamento di categorie particolari di dati personali, poiché esse rientrano nella definizione di dati biometrici soltanto quando saranno trattate attraverso un dispositivo tecnico specifico che consente l'identificazione univoca o l'autenticazione di una persona fisica».

<sup>167</sup> Il *considerando* 53 chiarisce che le categorie particolari di dati personali «meritano una maggiore protezione» e «dovrebbero essere trattate soltanto per finalità connesse alla salute, ove necessario per conseguire tali finalità a beneficio delle persone e dell'intera società». Vi rientrano anche i trattamenti per finalità di ricerca scientifica, purché avvengano «in base al diritto dell'Unione o nazionale che deve perseguire un obiettivo di interesse pubblico, nonché per studi svolti nel pubblico interesse nell'ambito della sanità pubblica».

<sup>168</sup> Il trattamento dei dati sensibili espone l'interessato a un rischio maggiore, in quanto si tratta di dati che non soltanto identificano l'individuo (come è certamente anche per i dati comuni) ma che rivelano anche aspetti particolarmente intimi della vita di una persona e «che concorrono indefettibilmente alla costruzione della sua identità fisica e sociale» in M. GRANIERI, *Il trattamento*, cit., p. 167.

<sup>169</sup> Art. 9, par. 2 del Regolamento.

<sup>170</sup> Quest'ultimo, come visto in precedenza, nell'era dei *Big Data* e con l'affermarsi di nuove dinamiche circolatorie, oltre che di sistemi analitici predittivi, che aumentano la complessità e l'oscurità del trattamento, non è più in grado di garantire al soggetto l'effettiva a completa capacità di autodeterminarsi riguardo al trattamento dei dati che lo riguardano, e rischia di tradursi in un vuoto formalismo capace però di bloccare lo sviluppo scientifico.

<sup>171</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 4, nota 16, p. 6.

<sup>172</sup> Più in generale, deve osservarsi che il limite del consenso, inteso nella prospettiva



Da una prima lettura delle condizioni di liceità elencate all'art. 9, par. 2, si evince l'intenzione del legislatore europeo di conciliare la tutela della persona fisica, riguardo alle informazioni sensibili che la concernono, con l'esigenza che siano attuate attività tipiche dello stato sociale<sup>173</sup>, quali la ricerca scientifica e le prestazioni sanitarie<sup>174</sup>. Occorre, tuttavia, un'analisi più approfondita per individuare il punto di equilibrio tracciato dal Regolamento fra gli interessi dei vari soggetti coinvolti nelle attività di ricerca.

È opportuno, in primo luogo, sottolineare che vi è una mancanza di corrispondenza tra le deroghe elencate dalla lettera *a* alla lettera *j* dall'articolo in esame con le fattispecie di legittimità previste all'art. 6 per i dati personali ordinari<sup>175</sup>. L'art. 9 oltre a non prevedere deroga al divieto di trattamento in caso di adempimento di obblighi giuridici<sup>176</sup>,

esclusivamente personalistica di un'effettiva e completa capacità di autodeterminarsi del singolo rispetto alle scelte che riguardano il trattamento dei suoi dati, «non riesce a tener conto del necessario bilanciamento del diritto alla riservatezza con altre istanze fondamentali, come la libertà di ricerca. Quest'ultima è tutelata da art. 9, comma 1, Cost; art. 3, comma 3, T.U.E.; artt. 179-180 T.F.U.E.; art. 27, comma 1, Dichiarazione universale dei diritti umani; art. 19, comma 2, Patto internazionale relativo ai diritti civili e politici; art. 15, comma 2, Patto internazionale relativo ai diritti economici, sociali e culturali; art. 14 Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani dell'UNESCO) e la libertà della scienza (ex art. 33, comma 1, Cost.; art. 13 Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea; art. 15 Convenzione sui diritti umani e la biomedicina; art. 15, comma 3, Patto internazionale delle Nazioni Unite relativo ai diritti economici, sociali e culturali del 16 dicembre 1966; art. 2 Dichiarazione universale sulla bioetica e i diritti umani dell'UNESCO; art. 12, lett. *b*, Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani dell'UNESCO. Si veda S. STEFANELLI, *Trattamento*, cit., p. 388.

<sup>173</sup> Granieri ha sostenuto che le condizioni di liceità di cui alle lett., *b*, *i* e *j* del par. 2 dell'art. 9 si riferiscano ad attività specifiche in cui viene declinato l'interesse pubblico rilevante. Si veda M. GRANIERI, *Il trattamento di categorie particolari di dati personali nel Reg. UE 2016/679*, cit., p. 167.

<sup>174</sup> Per un'analisi critica della disciplina delle categorie particolari di dati si veda: M. GRANIERI, *o.c.*

<sup>175</sup> L. BOLOGNINI, E. PELINO e C. BISTOLFI, *Il regolamento*, cit., p. 280.

<sup>176</sup> L'adempimento di un obbligo di legge costituisce una fattispecie di legittimità per il trattamento di dati personali ordinari, ai sensi dell'art. 6, par. 1, lett. *c*. Il titolare del trattamento che si trovi necessariamente a effettuare, per obbedienza a una disposizione normativa, operazioni su dati particolari, nel caso in cui non ricorrano le condizioni per l'applicazione di una base settoriale di cui alle lettere *b*, *d*, *b*, *i* e *j* del par. 2 dell'art. 9, dovrebbe basare il trattamento su un motivo di interesse pubblico rilevante, come previsto dalla lett. *g* dell'art. 9, par. 2, sempre in combinato disposto con la lett. *c* del par. 1, dell'art. 6, par. 1. Come si vedrà in seguito, le possibilità di sfruttare effettivamente la condizione di liceità della lett. *g*, par. 1, dell'art. 9, risultano assai scarse nel contesto italiano a causa delle restrizioni apportate dal par. 1 dell'art. 2-*sexies* del novellato Codice della Privacy.



fornisce alcune condizioni di liceità che risultano meno garantiste rispetto alle basi giuridiche elencate all'art. 6. Questo «paradosso dei dati particolari» è stato risolto dal Gruppo di lavoro «Articolo 29», il quale ha previsto che deroghe al divieto generale di trattamento dei dati sensibili debbano essere applicate «in cumulo» con le basi giuridiche generali elencate all'art. 6, par. 1 ove ciò permetta di «garantire un livello di protezione maggiore per categorie particolari di dati»<sup>177</sup>.

Le ipotesi eccezionali in cui il divieto di trattamento dei dati personali non si applica possono essere raggruppate in due macrocategorie: quelle di carattere generale e trasversale che trovano il loro fondamento direttamente nel Regolamento<sup>178</sup>, e quelle legate ad attività specifiche<sup>179</sup>. Queste ultime devono essere riprese in norme europee e/o dal diritto nazionale.

È opportuno a questo punto ricordare che il Regolamento, a completamento di un articolato quadro normativo volto a facilitare le attività di ricerca scientifica contemporanea (sebbene, come visto,

<sup>177</sup> Gruppo di lavoro «Articolo 29», *Parere sul concetto di interesse legittimo del responsabile del trattamento ai sensi dell'articolo 7 della direttiva 95/46/CE*, pubblicato il 9 aprile 2014 [WP 217], p. 18. Reperibile sul sito internet: [https://ec.europa.eu/justice/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp217\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/justice/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp217_it.pdf).

<sup>178</sup> Le condizioni di liceità che trovano fondamento direttamente nel Regolamento sono indicate alle lett. *a, c, d, e, f* del par. 2 dell'art. 9: «l'interessato ha prestato il proprio consenso esplicito al trattamento»; «il trattamento è necessario per tutelare un interesse vitale dell'interessato o di un'altra persona fisica qualora l'interessato si trovi nell'incapacità fisica o giuridica di prestare il proprio consenso»; «il trattamento è effettuato, nell'ambito delle sue legittime attività e con adeguate garanzie, da una fondazione, associazione o altro organismo senza scopo di lucro che persegua finalità politiche, filosofiche, religiose o sindacali, a condizione che il trattamento riguardi unicamente i membri, gli *ex* membri o le persone che hanno regolari contatti con la fondazione, l'associazione o l'organismo a motivo delle sue finalità e che i dati personali non siano comunicati all'esterno senza il consenso dell'interessato»; «il trattamento riguarda dati personali resi manifestamente pubblici dall'interessato»; «il trattamento è necessario per accertare, esercitare o difendere un diritto in sede giudiziaria o ogniqualvolta le autorità giurisdizionali esercitano le loro funzioni giurisdizionali».

<sup>179</sup> Ai fini della presente monografia, in particolare, l'art. 9, par. 2, lett. *g, h, i e j* del Regolamento: «il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico rilevante»; «il trattamento è necessario per finalità di medicina preventiva o di medicina del lavoro, valutazione della capacità lavorativa del dipendente, diagnosi, assistenza o terapia sanitaria o sociale ovvero gestione dei sistemi e servizi sanitari o sociali»; «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»; «il trattamento è necessario a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici».

coogliendone solo marginalmente le caratteristiche peculiari), ha introdotto, all'art. 9, par. 2, lett. *j*, una condizione di liceità espressamente dedicata al trattamento dei c.d. dati sensibili quando questo è “necessario” “per svolgere la ricerca scientifica”<sup>180</sup>. Viene però richiesto che tale deroga al divieto generale di trattare i dati sensibili sia ripresa e sviluppata da una disposizione normativa dell'Unione o nazionale che sia «proporzionat[a] 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». Tale formula, che ricorre altre volte nel testo del Regolamento, è tutt'altro che chiara e potrebbe prestarsi ad abusi e interpretazioni incoerenti da parte degli Stati membri, nonché generare contenzioso con la Commissione sulla corretta applicazione del Regolamento<sup>181</sup>.

A parere di chi scrive, l'art. 9, par. 2 lett. *j* richiamando espressamente il rispetto «dell'essenza del diritto alla protezione dei dati» sembrerebbe citare l'art. 52, par. 1 della Carta dell'Unione europea, in cui si prescrive che eventuali limitazioni (in questo caso la deroga al divieto di trattamento dei dati sensibili) devono essere previste dalla legge, devono rispettare il contenuto essenziale di diritti e libertà che vengono limitati e – nel rispetto del principio di proporzionalità – devono essere necessarie e rispondere effettivamente a finalità di interesse generale riconosciute dall'Unione o all'esigenza di proteggere i diritti e le libertà altrui<sup>182</sup>.

Di conseguenza l'art. 9, par. 2, lett. *j* sembrerebbe riconoscere che una normativa adottata dagli Stati membri (o dall'Unione) possa autorizzare il trattamento di dati relativi alla salute e genetici «necessario» per finalità di ricerca scientifica<sup>183</sup> purché preveda su un

<sup>180</sup> La scelta di costituire il presupposto di liceità della ricerca scientifica su una base dedicata, lasciando al consenso un ruolo marginale, è conseguente all'aumento di complessità del trattamento di dati in questo specifico ambito, che si appoggia sempre di più di processi di indagine basati su algoritmi. J. DEMOTES-MAYNARD, C. CORNU, A. GUÉRIN e i partecipanti del 34° Giens Round Table “Clinical research”, *How the new European data protection regulation affects clinical research and recommendations?*, in *Thérapie*, 2019, LXXIV, pp. 31-42.

<sup>181</sup> M. GRANIERI, *Il trattamento*, cit., p. 174.

<sup>182</sup> Per quanto riguarda la protezione dei dati personali tale principio viene più volte ripreso nella giurisprudenza della Corte di giustizia. Si veda la sentenza del 21 dicembre 2016 in cause riunite C-203/15 e C-698/15, *Tele2 Sverige AB (C-203/15) e Secretary of State for the Home Department (C-698/15)*, par. 100, ECLI:EU:C:2016:970.

<sup>183</sup> S. SELLETTI e A. SCALIA, *L'impatto della nuova normativa “privacy” sugli studi clinici*, in *Rassegna di diritto farmaceutico e della salute*, 2018, pp. 1009-1014.

rigoroso quadro di misure di garanzia specifiche ed idonee a «tutelare i diritti e le libertà dell'interessato», non pregiudichi il contenuto essenziale del diritto alla tutela dei dati personali e che permetta il trattamento solo nella misura in cui sia necessario al raggiungimento di finalità scientifiche specifiche, nel rispetto del principio di proporzionalità.

Come già visto poi, le misure di garanzia qui menzionate si aggiungono a quelle richieste per il trattamento dei dati a fini di ricerca scientifica all'art. 89, par. 1 del Regolamento di cui si è parlato nel par. § 1 del presente capitolo<sup>184</sup>.

Spetta quindi al legislatore (europeo o nazionale) risolvere *ex ante* il bilanciamento tra tutela dei dati sensibili e gli interessi generali e individuali all'utilizzo massivo degli stessi per finalità di ricerca, ferma restando la possibilità per l'interessato di esercitare i rimedi forniti dal Regolamento quali il diritto alla limitazione, il diritto alla cancellazione (ai sensi e nei limiti degli artt. 17, par. 1, lett. *d* e par. 3, lett. *d*) il diritto di proporre reclamo al Garante e il diritto di opposizione, al trattamento in base al quale prevale la prospettiva dell'interessato, tranne che nei casi in cui il trattamento dei dati sia necessario per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico<sup>185</sup>. Ciò in linea con il mutato panorama regolatorio, che introduce un paradigma di circolazione dei dati pubblicistico ma non espropriativo<sup>186</sup>, che abbraccia un approccio incentrato sulla valutazione del rischio e sulla responsabilizzazione degli organismi di ricerca, che hanno il compito di valutare i potenziali impatti negativi che lo specifico impiego dei dati può comportare e la responsabilità di predisporre misure specifiche e appropriate a protezione dei diritti fondamentali atte a gestire tali rischi di pregiudizio per gli interessati, garantire la sicurezza dei dati personali e che i dati vengano trattati il meno possibile e solo quanto necessario per raggiungere gli obiettivi dello studio. Non a caso, analogamente a quanto è avvenuto per la sicurezza dei prodotti, la novellata disciplina europea incoraggia l'adozione di meccanismi di certificazione della protezione dei dati nonché di sigilli e marchi di protezione dei dati.

Come sottolineato anche dal Garante europeo della protezione dei dati personali<sup>187</sup> il trattamento di dati genetici e relativi alla salute

<sup>184</sup> P. GUARDA, *Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica*, cit., p. 148.

<sup>185</sup> I. RAPISARDA, *Ricerca*, cit., p. 319.

<sup>186</sup> I. RAPISARDA, *o.l.c.*

<sup>187</sup> Il Garante europeo per la protezione dei dati nel «Parere preliminare sulla protezione dei dati e la ricerca scientifica» ha sottolineato che la condizione di liceità

necessario a fini di ricerca scientifica non può fondarsi direttamente sul Regolamento. Quest'ultimo, infatti, nonostante sia obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri, in base a quanto previsto dall'art. 288, par. 2 del TFUE, risulta per molti versi atipico e rimette agli Stati membri – nell'ambito di materie particolarmente rilevanti come il trattamento dei dati sanitari e il loro riutilizzo per la ricerca scientifica – il compito di adottare norme volte a specificare, integrare e perfino derogare/limitare le sue stesse disposizioni.

L'art. 9, par. 2, lett. *j* rappresenta un esempio in cui il Regolamento delega al diritto degli Stati membri il compito di integrare la disciplina europea stabilendo le condizioni e i presupposti in base ai quali è consentito il trattamento di dati sensibili necessario per finalità di ricerca scientifica, che, di conseguenza, troverà in tali disposizioni nazionali la sua base giuridica.

Relativamente poi al trattamento dei dati genetici, biometrici e relativi alla salute il legislatore europeo mette ulteriormente da parte l'obiettivo dell'omogeneità massima e al par. 4 dell'art. 9 del Regolamento permette alla normativa nazionale di mantenere o introdurre ulteriori condizioni, comprese limitazioni. Questa disposizione – che è stata introdotta in virtù dei rischi maggiori associati al trattamento di dati personali e, soprattutto, per ragioni di compromesso politico<sup>188</sup> – non dà carta bianca agli Stati membri per introdurre qualsiasi condizione, anche restrittiva rispetto alla disciplina internazionale, per quanto concerne il trattamento dei dati succitati. Il margine di discrezionalità riconosciuto al legislatore nazionale dovrebbe essere esercitato tenendo conto delle finalità ultime del Regolamento, ovvero garantire una tutela armonizzata dei diritti e delle libertà fondamentali delle persone fisiche rispetto alle attività di trattamento dei dati personali all'interno dell'Unione, che è un presupposto essenziale per garantire anche l'altro obiettivo del Regolamento stesso, ovvero la libera circolazione dei dati. Quest'ultima, ai sensi del *considerando* 53, non può essere ostacolata introducendo condizioni al

prevista dall'art. 9, par. 2 lett. *j* per essere operativa «requires adoption of EU or Member State law» (p. 17).

<sup>188</sup> Sul punto si veda M. TIMMERS *et al.*, *Will the Eu Data Protection Regulation 2016/679 Inhibit Critical Care Research?*, in *Medical Law Review*, 2018, XXVII, pp. 59-78. Sulle preoccupazioni della comunità scientifica relativamente al pericolo di frammentazione si veda V. MAYER-SCHÖNBERGER e Y. PADOVA, *Regime change? Enabling big data through Europe's new data protection regulation*, in *Columbia Science and Technology Law Review*, 2016, XVII, pp. 315-335.

trattamento di dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute che si applichino al trattamento transfrontaliero dei dati.

In particolare, ai sensi di consolidata giurisprudenza della Corte di giustizia in riferimento alla Direttiva<sup>189</sup> (che vale a *fortiori* anche per il Regolamento) il margine discrezionale di cui dispongono gli Stati membri: (i) deve essere utilizzato soltanto in conformità all'obiettivo di mantenere l'equilibrio tra la libera circolazione dei dati personali e la tutela della vita privata; (ii) non può spingersi fino a raggiungere nuovi principi relativi alla legittimazione del trattamento dei dati personali e (iii) prevedere requisiti supplementari che vengano a modificare la portata di uno dei sei principi previsti dall'art. 5 prevedono requisiti supplementari che modificano la portata di un principio previsto (es.: restringere la nozione di ricerca scientifica fornita dal Regolamento). Inoltre, l'art. 9, par. 4 non permette agli Stati membri di "disapplicare" le fattispecie di legittimità/condizioni di liceità previste dal Regolamento<sup>190</sup>.

In generale, gli Stati membri si dovrebbero adoperare per garantire l'efficacia dei controlli e delle sanzioni per chi viola le norme relative alla disciplina del trattamento dei dati personali, piuttosto che introdurre vincoli e adempimenti burocratici che possano ostacolare il trattamento di dati personali volto al progresso nell'ambito della medicina e della salute. In particolar modo, gli Stati membri dovrebbero evitare di ritenere che il consenso dell'interessato sia sempre l'opzione privilegiata per quanto riguarda il trattamento dei dati personali per finalità di ricerca.

La tutela degli interessati, in questo ambito delicatissimo, non si ottiene infatti rimettendo la scelta circa il trattamento dei dati alla parte più debole. Il coinvolgimento emotivo, i limiti alla concreta libertà di scelta e gli squilibri nel potere contrattuale riducono, infatti, sempre più il consenso dell'utente a vuoto formalismo. Una reale tutela per l'interessato si può quindi ottenere, predisponendo un rigoroso quadro di misure di garanzia appropriate e specifiche in termini di finalità legittime, trasparenza, sicurezza e una *governance* affidabile per fornire gli accessi ai dati sanitari attraverso, ad esempio, organismi di controllo degli stessi.

<sup>189</sup> Con riguardo alla Direttiva si veda, *ex multis*, cause riunite n. C-468/10 e n. C-469/10, punti 33, 34 e 36; C-582/14, punti 57 e 58, ECLI:EU:C:2016:779; C-131/12 (Google Spain), punto 71.

<sup>190</sup> M. MORETTI, *Il trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica alla luce delle nuove norme europee e nazionali*, cit., p. 743.

### 3.1. Orientamento europeo sulla tutela dei dati personali nelle sperimentazioni cliniche condotte ai sensi del reg. UE n. 536/2014

L'8 ottobre 2018 la Commissione europea ha chiesto al Comitato un parere in merito al documento contenente «Domande e Risposte sull'interazione tra il Regolamento sulla sperimentazione clinica e il Regolamento generale sulla protezione dei dati»<sup>191</sup>. La Commissione si era posta il problema del coordinamento tra il CTR e il Regolamento perché intravedeva il rischio che la finalità sottesa al primo, ossia uniformare la disciplina relativa allo svolgimento delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'UE, sia ostacolata dal «margine di manovra» che il Regolamento consente agli Stati membri circa le questioni che interessano – anche, ma non solo – il trattamento di dati sanitari<sup>192</sup>. Le condizioni di liceità per il trattamento di tali dati previste dal Regolamento, in vari casi, come visto nel par. precedente, operano infatti in combinato disposto con il diritto degli Stati membri<sup>193</sup>. In risposta a tale richiesta il Comitato, il 23 gennaio 2019, ha pubblicato il Parere n. 3<sup>194</sup> nel quale ha innanzitutto precisato che i due regolamenti si applicano simultaneamente. La complementarità tra le disposizioni del CTR e del Regolamento si evince dal richiamo che ognuno di essi fa all'altro<sup>195</sup>. Il Parere, come chiarito fin da subito dal Comitato, non procede alla disamina di tutte le innumerevoli questioni che si pongono relativamente al trattamento dei dati personali nel contesto in esame, ma si concentra sul tema, di grande rilevanza pratica, delle basi giuridiche che legittimano il trattamento dei dati personali nell'ambito di una sperimentazione clinica e il trattamento ulteriore per diversi fini di ricerca scientifica. La Commissione ha quindi rivisto il suo vecchio documento – alla luce del Parere succitato – e il 10 aprile 2019 ha pubblicato un nuovo documento contenente Domande e Risposte

<sup>191</sup> All'interno della Commissione Europea è stata la DG SANTE ad aver approfondito la questione di come il Regolamento si coordini con il CTR.

<sup>192</sup> Si veda il *considerando* 10 del Regolamento.

<sup>193</sup> Nell'ambito della sperimentazione clinica rilevano, in particolare, l'art. 9, par. 2, lett. *i* e *j* del Regolamento, oltre ovviamente l'art. 9, par. 4.

<sup>194</sup> Comitato europeo per la protezione dei dati personali, *Parere 3/2019 relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b)*, pubblicato il 23 gennaio del 2019, reperibile sul sito: [https://edpb.europa.eu/sites/edpb/files/files/file1/edpb\\_opinionctrq\\_a\\_final\\_it.pdf](https://edpb.europa.eu/sites/edpb/files/files/file1/edpb_opinionctrq_a_final_it.pdf).

<sup>195</sup> Si vedano i *considerando* 156 e 161 del Regolamento, gli artt. 7, par. 1, 93, par. 1, e il *considerando* 76 del CTR. In particolare, il Comitato precisa che benché il CTR sia una normativa settoriale con disposizioni specifiche relative al tema della protezione dati, queste non prevede deroghe al Regolamento

sull'argomento (di seguito "Domande e Risposte")<sup>196</sup>. Nelle Domande e Risposte, in primo luogo, viene sostenuto che, per il principio di responsabilizzazione è compito dei titolari del trattamento (ossia il promotore della sperimentazione e/o il centro di sperimentazione) mettere in atto «misure tecniche e organizzative adeguate a garantire, ed essere in grado di dimostrare» che il trattamento dei dati dei partecipanti della sperimentazione rispetti il Regolamento. Ne consegue che, in questo contesto, saranno sempre i titolari a dover identificare le fattispecie di legittimità/condizioni di liceità che permettono il trattamento dei dati personali/sensibili. Le Domande e Risposte, come suggerito dal Comitato, operano poi una distinzione tra l'insieme di trattamenti effettuati per svolgere una sperimentazione clinica, conformemente al relativo protocollo, che vanno intesi come utilizzo primario di dati personali (c.d. «*primary use*»), e l'insieme degli ulteriori trattamenti di dati raccolti durante lo studio, effettuati al di fuori di quanto previsto dal protocollo ed esclusivamente per altri fini scientifici, che invece rientrano nell'utilizzo secondario dei dati personali («*secondary use*»). All'interno del primo insieme di trattamenti bisogna fare un'ulteriore distinzione: (i) quelli che sono svolti al fine di garantire l'attendibilità dei risultati della sperimentazione e la sicurezza dei medicinali; (ii) quelli meramente funzionali alle finalità di ricerca (previste dal protocollo). Il primo sottoinsieme comprende quindi trattamenti imposti da specifiche disposizioni del CTR<sup>197</sup> (o da altre specifiche disposizione dell'Unione e degli Stati membri) che ne costituiscono il fondamento per la liceità del trattamento ai sensi dall'art. 6, par. 1, lett. c del Regolamento. Si tratta in-

<sup>196</sup> Domande e Risposte sull'interazione tra il Regolamento sulla sperimentazione clinica e il Regolamento generale sulla protezione dei dati, pubblicate il 10 aprile 2019 dalla Commissione europea, reperibili sul sito internet [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/qa\\_clinicaltrials\\_gdpr\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/qa_clinicaltrials_gdpr_en.pdf).

<sup>197</sup> Nelle Domande e Risposte, la Commissione europea fa un elenco di trattamenti di dati che il titolare deve adempiere sulla base di disposizioni del CTR. Si tratta, in particolare, di trattamenti necessari a garantire la sicurezza dei medicinali, come la comunicazione al promotore di eventi avversi e di eventi avversi gravi da parte dello sperimentatore; la segnalazione all'EMA di sospette reazioni avverse gravi e inattese da parte del promotore (artt. da 41 a 43 del CTR), così come la relazione annuale sulla sicurezza del medicinale sperimentale utilizzato in una sperimentazione clinica redatta per l'EMA del promotore (artt. 37, par. 4 e 8 del CTR). Rientrano tra i trattamenti imposti *ex lege* anche quelli connessi alla necessità di adempiere agli obblighi di conservazione del fascicolo permanente della sperimentazione clinica da parte del promotore e dello sperimentatore per 25 anni (art. 58 del CTR) e di condivisione dati della sperimentazione clinica con le autorità nazionali competenti (artt. da 77 a 79 del CTR).



fatti di trattamenti necessari a adempiere «un obbligo legale al quale è soggetto il titolare del trattamento». Quando il trattamento comprende dati relativi alla salute e genetici (o altre categorie particolari di dati personali di cui all'art. 9), il trattamento si considera necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica ex art. 9, par. 2, lett. *i* del Regolamento. Infatti, quest'ultima disposizione consente di derogare al divieto generale di trattare i dati sensibili, quando sulla base del diritto dell'UE o nazionale, ciò sia necessario a garantire «parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali [...], sulla base del diritto dell'Unione»<sup>198</sup>.

Nel secondo «sottoinsieme» rientrano i trattamenti di dati nell'ambito di una sperimentazione che non trovano puntuale disciplina nel CTR, e sono svolti a fine di ricerca nell'ambito degli scopi previsti dal protocollo di studio. Per questi possono essere sfruttate, a seconda delle specifiche circostanze del caso, le seguenti fattispecie di legittimità/condizioni di liceità: (*i*) l'art. 6, par. 1, lett. *e*, essendo il trattamento «necessario per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico o connesso all'esercizio di pubblici poteri di cui è investito il titolare del trattamento» (ciò avviene quando esiste una normativa nazionale che preveda nel mandato o tra i compiti di un organismo pubblico o privato titolare del trattamento lo svolgimento del *trial* clinico) e, per quanto concerne i dati relativi alla salute, l'art. 9, par. 2, lett. *i* – poc'anzi citata – o *j* del Regolamento, ove il trattamento sia «necessario a fini [...] di ricerca scientifica [...] sulla base del diritto dell'Unione o nazionale»; (*ii*) l'art. 6, par. 1, lett. *f*, ossia «il trattamento è necessario per il perseguimento del legittimo interesse del titolare del trattamento» e, per i dati relativi alla salute, l'art. 9, par. 2, lett. *j* (già citato); infine (*iii*) il consenso dell'interessato ex art. 6, par. 1, lett. *a*, e, per i dati sulla salute, art. 9, par. 2, lett. *a*, purché soddisfatti i requisiti di validità indicati dall'art. 4, n. 11 e dal *considerando* 32 del Regolamento.

Relativamente al consenso – che si ricorda è un requisito fondamentale previsto dal CTR «per partecipare» al *trial* – quando scelto come «base giuridica del trattamento di dati personali», a norma del Regolamento esso deve essere: prestato liberamente, specifico informato e inequivocabile. Quando il trattamento coinvolge categorie particolari di dati, come i dati sanitari, deve essere anche esplicito<sup>199</sup>.

<sup>198</sup> Si dovranno poi rispettare gli ulteriori requisiti previsti dal Regolamento, tra cui l'adozione di «misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato». Si veda l'art. 9, par. 2, lett. *i* del Regolamento.

<sup>199</sup> Si veda l'art. 9, par. 2, lett. *a* del Regolamento. Nel *Parere 15/2011* sulla de-

Le Domande e Risposte, in linea con il Parere del Comitato, mettono in luce i limiti, sia in termini di validità giuridica che meramente pratici, della scelta da parte del titolare del consenso come base giuridica su cui basare i trattamenti dei dati nelle sperimentazioni. In primo luogo, infatti, la Commissione sottolinea che i titolari del trattamento dei dati dei partecipanti alla sperimentazione devono verificare che il consenso da essi prestato sia realmente «libero». Tale requisito implica un'effettiva possibilità di autodeterminazione da parte dell'interessato e che non vi sia una chiara situazione di squilibrio di potere tra il soggetto di studio e il promotore e/o sperimentatore. Pertanto, per valutare che il consenso al trattamento dei dati sia espresso liberamente, si dovrebbe tener conto di tutte le circostanze che potrebbero influenzare la decisione dell'interessato «tra cui l'eventuale appartenenza ad un gruppo economicamente o socialmente svantaggiato o una sua situazione di dipendenza istituzionale o gerarchica potenzialmente in grado di influire in maniera non appropriata sulla sua decisione»<sup>200</sup>. Situazioni piuttosto comuni nel contesto dei *clinical trial* dove spesso il farmaco sperimentale rappresenta l'unica speranza di sopravvivenza per il paziente malato, che se non acconsentisse al trattamento dei dati non potrebbe accedervi.

Nelle Domande e Risposte viene anche puntualizzato che la scelta del consenso come base giuridica da parte del titolare ha anche delle criticità dal punto di vista di gestione amministrativa dello stesso. Infatti, ai sensi dell'art. 7, par. 3 del Regolamento, il consenso è revocabile in qualsiasi momento, in quanto non è prevista alcuna possibilità di deroga a tale disposizione in caso di trattamenti di dati a fini di ricerca scientifica. L'eventuale revoca del consenso di un paziente al trattamento dei suoi dati – la quale va tenuta distinta dalla revoca del consenso a partecipare alla sperimentazione – ferma restando la liceità dei trattamenti eseguiti sulla base del consenso fino alla revoca, implica che i titolari del trattamento non possano più raccogliere, utilizzare e neppure conservare i dati del paziente, che dovranno quindi essere

finizione di consenso, il Gruppo di lavoro «Articolo 29» chiarisce che l'automatica accettazione, salvo opposizione dell'interessato (il c.d. *opt-out*), non soddisfa questo requisito.

<sup>200</sup> La Commissione, su suggerimento del Comitato, qui riprende il contenuto del *considerando* 31 del CTR e opportunamente precisa che quanto in esso previsto, benché si riferisca al consenso informato alla partecipazione alla sperimentazione, valga anche per il consenso al trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica nell'ambito degli scopi della sperimentazione. Si veda COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Parere 3/2019*, cit., punto 19, p. 7. Per un approfondimento, si veda anche S. STEFANELLI, *Trattamento*, cit., p. 379.

cancellati, salvo che non sussista un'altra base giuridica che giustifichi la conservazione dei dati in vista di un trattamento ulteriore (ad esempio, l'adempimento degli obblighi derivanti dal CTR in materia di sicurezza e archiviazione). Pertanto, nella maggior parte dei casi il consenso non costituirà una base giuridica appropriata su cui fondare il trattamento di dati personali nell'ambito della sperimentazione clinica.

Infine, le Domande e Risposte intervengono sugli ulteriori trattamenti dei dati dei pazienti partecipanti ad uno studio al di fuori di quanto previsto nel protocollo di sperimentazione e per ulteriori/diverse finalità scientifiche, che rientrano nel cosiddetto «utilizzo secondario». Si tratta di un'ipotesi contemplata dall'art. 28, par. 2 del CTR che richiede l'acquisizione di un consenso "generico" dell'interessato<sup>201</sup>. Il Comitato ha precisato che la natura di questo consenso non è riferibile alla nozione di consenso ai sensi del Regolamento, ma che vada considerato alla stregua del consenso informato richiesto per partecipare alla sperimentazione, che, come già ampiamente visto, rappresenta una garanzia a tutela del diritto alla dignità umana e il diritto all'integrità della persona di cui agli articoli 1 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea<sup>202</sup>.

Il Documento poi, relativamente alla disciplina applicabile a questo ulteriore trattamento, interpreta le norme del Regolamento in maniera *research-friendly* per quanto riguarda la compatibilità presunta di tali utilizzi secondari, che in base a quanto previsto dal Comitato non può essere esclusa «*a priori*», ma mantiene un'interpre-

<sup>201</sup> Si veda anche il *considerando* 29 del CTR che circa il riutilizzo dei dati trattati in sede di *clinical trial* prevede che «è opportuno università e altri istituti di ricerca abbiano la facoltà, ove ricorrano determinate circostanze previste dalla legislazione applicabile in materia di protezione dei dati, di raccogliere i dati relativi a sperimentazioni cliniche per utilizzarli per successive ricerche scientifiche, ad esempio a fini di ricerca in ambito medico, naturalistico o sociologico. Ai fini della raccolta dati in tal senso è necessario che il soggetto acconsenta all'utilizzo dei suoi dati in modo diverso da quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica e abbia il diritto di revocare tale consenso in ogni momento. È altresì necessario che i progetti di ricerca basati su simili dati siano preventivamente sottoposti a valutazioni che siano adeguate alle ricerche sui dati umani, ad esempio sugli aspetti etici».

<sup>202</sup> Come evidenziato in dottrina, il consenso può essere considerato anche semplicemente come «un atto di cortesia» prodromico all'ottenimento della fiducia del paziente. Si veda G. HADDOW, A. BRUCE, S. SATHANANDAM e J.C. WYATT, «*Nothing Is Really Safe*»: a focus group study on the processes of anonymizing and sharing of health data for research purposes, in *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2011, XVII, pp. 1140-6; M. ROBLING *et al.*, *Public attitudes towards the use of primary care patient record data in medical research without consent: a qualitative study*, in *Journal of Medical Ethics*, 2004, XXX, pp. 104-109.

tazione restrittiva del *considerando* 50, nella parte in cui prevede che per questi trattamenti «non è richiesta alcuna base giuridica separata oltre a quella che ha consentito la raccolta dei dati personali». Il titolare deve quindi individuare nell'informativa da dare al paziente una specifica base giuridica per questi utilizzi successivi, che «potrà o meno differire dalla base giuridica dell'uso primario».

In merito all'interpretazione data dal Comitato del *considerando* 50, è doveroso poi menzionare che nel recente documento in cui lo stesso risponde alle domande della Commissione in merito all'applicazione coerente del Regolamento nel campo della ricerca sanitaria, questo ha specificato che in alcuni casi la deroga al divieto di trattamento dei dati sanitari (condizione di liceità) che abbia consentito la raccolta dei dati sanitari, non si possa estendere a legittimare il trattamento "ulteriore", quand'anche compatibile, di questi dati per finalità scientifica. È il caso, ad esempio, della deroga prevista dal diritto nazionale, e riservata agli operatori sanitari, al divieto di trattare dati sanitari necessari per la realizzazione di tali finalità di cura ai sensi dell'art. 9, par. 2, lett. *b* del Regolamento, che non può essere invocato dallo stesso titolare del trattamento (cioè l'azienda sanitaria stessa) per legittimare il trattamento degli stessi dati per finalità di ricerca scientifica<sup>203</sup>. Il titolare dovrebbe comunque basare tale ulteriore trattamento su una condizione di liceità fornita dal diritto nazionale o dell'Unione che permetta, a determinate condizioni e nel rispetto di misure di tutela specifiche, il trattamento di dati sensibili per quella determinata ricerca scientifica ulteriore.

Tornando poi allo specifico contesto delle sperimentazioni cliniche, nel caso in cui la base giuridica prescelta per l'ulteriore trattamento sia il consenso, le Domande e Risposte prevedono che il titolare abbia due opzioni. La prima è quella di richiedere il consenso direttamente in all'inizio della sperimentazione clinica, e in tal caso dovrà predisporre uno specifico modulo di consenso separato e distinto da quello relativo al trattamento dei dati finalizzato alla ricerca nell'ambito della sperimentazione. La seconda prevede, invece, il ricontatto del soggetto se l'intenzione di utilizzare nuovamente i dati della sperimentazione sorge successivamente al completamento di quest'ultima. Relativamente alla prima opzione, è curioso che le Domande e Risposte citino espressamente la possibilità offerta dal *considerando* 33 di prestare il consenso in termini più generale, sebbene

<sup>203</sup> COMITATO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Documento*, cit., par. 3, nota 22, p. 7.

ben descritti, ma poi richieda che il consenso per il riutilizzo dei dati della sperimentazione per ulteriori finalità, anche quando avviene in sede di raccolta primaria, sia «specifico».

A chiosa di questa analisi tra il rapporto della disciplina relativa alla protezione dei dati con quella delle sperimentazioni cliniche, si rileva che nel contesto italiano sono ancora applicabili le «Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali» – sebbene nella misura in cui risultino compatibili con il nuovo quadro giuridico<sup>204</sup> – emanate nel lontano 2008 dal Garante (di seguito “Linee guida per le sperimentazioni”). Queste ultime prevedono che l'utilizzo lecito dei dati personali e campioni biologici usati nella sperimentazione in ricerche future può avvenire solo grazie al consenso specifico e manifestato per iscritto dell'interessato. Le *Linee guida per le sperimentazioni* forniscono anche indicazioni importanti per la corretta individuazione dei ruoli dei diversi soggetti coinvolti nello studio, che ai sensi del principio di protezione dati *by design* devono essere ben definiti prima di procedere con il trattamento dei dati, ma che nei fatti è un'operazione tutt'altro che agevole data la frequente sovrapposizione tra le attività di cura, gestione dei dati e elaborazione scientifica dei vari soggetti coinvolti in una sperimentazione. Il promotore e i centri di sperimentazione in ragione delle attività rispettivamente svolte in questi studi hanno in genere responsabilità distinte<sup>205</sup> e si configurano quindi, nella maggior parte dei casi, come autonomi titolari del trattamento<sup>206</sup>. Tuttavia, anche se raramente, può capitare che il centro di

<sup>204</sup> Si veda l'art. 22, par. 4 del d.lg. 101 del 2018.

<sup>205</sup> Si veda S. SELLETTI e A. SCALIA, *L'impatto*, cit., p. 1014.

<sup>206</sup> Si veda il par. 5 delle Linee guida sulle sperimentazioni. Tuttavia, il Comitato – pur riservandosi di intervenire ulteriormente sul punto nelle prossime e attesissime «Linee guida sul trattamento dei dati personali a fini medici e di ricerca scientifica» – ha sostenuto che quanto il centro di sperimentazione non partecipa alla stesura del protocollo, ma si limiti ad accettare il protocollo redatto dal promotore, «dovrebbe essere considerato responsabile del trattamento e lo sponsor il titolare del trattamento». Per quanto riguarda la conservazione e l'uso dei dati dal paziente per finalità di cura, il centro di sperimentazione rimane titolare autonomo. Si veda, COMITATO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 07/2020 sui concetti di titolare del trattamento e di responsabile del trattamento ai sensi del GDPR*, del 7 luglio 2021, par. 3.2.2, nota 68, p. 25. Reperibile sul sito internet: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-072020-concepts-controller-and-processor-gdpr\\_it](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/guidelines/guidelines-072020-concepts-controller-and-processor-gdpr_it). Tale interpretazione è diametralmente opposta a quella del Garante il quale prevede che «il centro non è assoggettato a vincoli di subordinazione nei confronti del promotore: accetta il protocollo concordandone con il promotore alcuni aspetti [...] esegue la sperimentazione con pro-

sperimentazione collabori con il promotore per l'elaborazione del protocollo di studio (ossia stabilisca con esso finalità, metodologia/progettazione dello studio, i dati da raccogliere, criteri di esclusione/inclusione dei pazienti, così come l'eventuale riutilizzo delle banche dati, ecc.) e sia effettivamente un co-promotore dello studio clinico. In questi casi si configura tra i due soggetti la c.d. co-titolarità del trattamento<sup>207</sup>. Nelle c.d. sperimentazioni *no-profit* invece promotore e centro di sperimentazione coincidono.

#### 4. *Trattamento dei dati personali nella ricerca clinica ai sensi del Codice della Privacy: le novità del d.lg. n. 101/2018*

Come visto nel paragrafo precedente, il trattamento dei dati biometrici, relativi alla salute e genetici, è consentito solo in presenza delle fattispecie di legittimità previste all'art. 6, par. 1 del Regolamento, in combinato disposto con le deroghe specifiche al divieto di trattamento di cui all'art. 9, par. 2 (alcune delle quali devono trovare espressa copertura normativa a livello europeo e/o nazionale) e alle condizioni ed entro i limiti eventualmente stabiliti dagli Stati membri (in base all'art. 9, par. 4 del Regolamento). Ne deriva che il trattamento dei dati succitati per finalità di ricerca scientifica risulta disciplinato dalle norme contenute nel Regolamento, integrate da eventuali disposizioni specifiche dal legislatore nazionale, le quali possono anche attribuire all'autorità di controllo il potere di adottare provvedimenti che regolano determinate questioni<sup>208</sup>. Pertanto,

pria autonomia organizzativa, sebbene nel rispetto del protocollo, delle procedure operative *standard* e delle direttive del promotore; per l'esecuzione della sperimentazione si avvale di collaboratori che ritiene idonei ed è responsabile del loro operato [...] permette che i collaboratori del promotore accedano alla documentazione medica originale dei soggetti coinvolti per svolgere le attività di monitoraggio; gestisce e custodisce sotto la propria responsabilità tale documentazione. Dalla ricostruzione delle attività svolte anche nell'ambito degli accertamenti ispettivi effettuati, i singoli centri di sperimentazione e i promotori hanno in genere responsabilità distinte nell'ambito degli studi clinici e si configurano, quindi, quali autonomi titolari o, a seconda dei casi, contitolari del trattamento».

<sup>207</sup> Ai sensi dell'art. 26 del Regolamento vi è contitolarità quando «due o più titolari del trattamento determinano congiuntamente le finalità e i mezzi del trattamento».

<sup>208</sup> Tali provvedimenti, così come le disposizioni nazionali a carattere integrativo, devono essere compatibili con il Regolamento. M. MORETTI, *La tutela dei dati personali trattati per finalità di tutela della salute e di ricerca scientifica: gli ultimi sviluppi a livello europeo e nazionale*, in *Fairplay, antitrust, consumatori, privacy*, pubblicato il 30 Agosto 2019, reperibile sul sito internet: [www.sistemafairplay.it/notizie/fo](http://www.sistemafairplay.it/notizie/fo)

come evidenziato dal Comitato, «le condizioni e la portata» del trattamento dei dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica «variano a seconda del diritto nazionale del singolo Stato membro»<sup>209</sup>.

In Italia, il 4 settembre 2018 viene pubblicato il d.lg. del 10 agosto 2018 n. 101 che non abroga, come da intento iniziale, il “vecchio” Codice della privacy (d.lg. del 30 giugno 2003, n. 196), ma lo riforma notevolmente al fine di «adeguarlo» al Regolamento<sup>210</sup>.

Come si evince dalla lettura del Codice della Privacy novellato, il potere discrezionale assegnato dal legislatore europeo agli Stati membri, non è stato sfruttato al meglio in Italia. Il trattamento di dati sensibili per finalità di ricerca biomedica risulta disciplinato da una molteplicità di norme (presenti nel Codice e di settore) oltre che da Prescrizioni di garanzia, Linee guida e Regole deontologiche stabilite dal Garante, assai poco agevoli da coordinare tra di loro, di difficile interpretazione e non del tutto compatibili con il Regolamento. L'attuale stato dell'arte nel contesto nazionale si presenta, in sostanza, come un residuo (aggravato) dell'assetto nazionale antecedente alla disciplina introdotta dal Regolamento, con il rischio di vanificare l'obiettivo di equilibrare il rapporto tra il diritto alla tutela dei dati personali e altri interessi generali, come quello allo sviluppo della ricerca scientifica, in linea con la giurisprudenza della Corte di Giustizia sviluppatasi sulla Direttiva del 95<sup>211</sup>.

La stratificazione normativa, infatti, si traduce in mancanza di chiarezza che va a discapito del buon funzionamento di un regime di tutela dei dati personali non più di tipo autorizzatorio ma di tipo decentrato di eccezione legale<sup>212</sup>. Quest'ultima, come più volte vi-

*cus-privacy/13176-la-tutela-dei-dati-personali-trattati-per-finalita-di-tutela-della-salute-e-di-ricerca-scientifica-gli-ultimi-sviluppi-a-livello-europeo-e-nazionale.html#2.*

<sup>209</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 4.2, sez. 25, p. 7. Il Comitato aggiunge che le legislazioni nazionali devono essere interpretate alla luce dei principi sul trattamento dei dati personali di cui all'art. 5 del Regolamento e della giurisprudenza della Corte di giustizia. In particolare, il diritto nazionale che vada ad applicare la deroga specifica prevista all'art. 9, par. 2, lett. j e le limitazioni ai diritti degli interessati previste all'articolo 89, par. 2 devono rispettare le stringenti condizioni elencate all'art. 89 stesso e il principio di necessità. Si veda il par. 4.2, sez. 26, p. 7.

<sup>210</sup> Costituito da 26 articoli, suddivisi in 6 capi di cui i primi 4 sono volti a modificare “vecchio” Codice della Privacy che resta in vigore. L'intenzione del legislatore italiano era quella di garantire una sorta di continuità rispetto al passato almeno per un iniziale periodo transitorio che si sta rivelando più lungo del previsto.

<sup>211</sup> Si veda *ex multis* la sentenza del 9 novembre 2010 in cause riunite C-92/09 e C-93-09, *Volker und Markus Schecke*, par. 52.

<sup>212</sup> M. GRANIERI, *Il trattamento*, cit., p. 180.



sto, si basa sul principio di «responsabilizzazione» del titolare del trattamento, il quale dovrà garantire – a seguito di una valutazione autonoma – la conformità dei trattamenti che ricadono sotto il suo controllo con le disposizioni europee e nazionali, oltre che eventualmente dimostrare di aver adottato un sistema complessivo di misure tecniche e organizzative atte a raggiungere tale scopo.

Al fine di avere il più chiaro possibile, quantomeno lo schema di questo intricato “dedalo” normativo nazionale, conviene partire dal Codice della privacy novellato, che all’art. 2 *septies* stabilisce che il trattamento dei dati relativi alla salute, biometrici e genetici è consentito se si è in presenza di almeno una delle condizioni di liceità previste dal Regolamento all’art. 9, par. 2 e se avviene in conformità alle «misure di garanzia» disposte – a cadenza biennale – dal Garante per ciascuna delle tre categorie di dati succitate, e in relazione a specifiche finalità di trattamento (tra cui, si spera, anche quella di ricerca scientifica). Il medesimo articolo, al comma 5, chiarisce che queste misure di garanzia possono individuare ulteriori condizioni sulla base delle quali il trattamento di tali dati è consentito. Il legislatore nazionale, quindi, per sua stessa ammissione, si avvale del potere concesso agli Stati membri di mantenere o introdurre condizioni e limiti al trattamento dei dati clinici, come visto *supra* al par. § 3. In particolare, sempre al comma 5, il legislatore nazionale precisa che il Garante possa determinare le misure di sicurezza (ad esempio tecniche di cifratura e pseudonimizzazione<sup>213</sup>), di minimizzazione del trattamento, così come specifiche modalità per l’accesso selettivo ai dati, per informare gli interessati e ulteriori precauzioni per tutelarne i diritti. Per il trattamento dei dati genetici ad alto livello di rischio, il consenso dell’interessato può essere richiesto come misura di garanzia (quindi non inteso come base giuridica del trattamento) o possono essere necessarie altre cautele specifiche<sup>214</sup>.

<sup>213</sup> Tali misure vanno ad aggiungersi alle misure tecniche ed organizzative che i titolari del trattamento già devono adottare per garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio, in ossequio all’art. 32 del Regolamento.

<sup>214</sup> In particolare, le misure di garanzia che riguardano dati genetici sono determinate sentito il Ministro della salute e previo parere del Consiglio superiore di sanità, come previsto all’art. 2-*septies*, comma 6 del Codice. Il legislatore nazionale nel prevedere il consenso come ulteriore misura di garanzia per il trattamento dei dati genetici, conferma che il trattamento di questi ultimi o dei dati relativi alla salute non presuppone necessariamente il consenso dell’interessato. Se quest’ultimo fosse in ogni caso la base giuridica del trattamento dei dati genetici «non avrebbe senso annoverarlo tra le misure di garanzia che possono essere prescritte dal Garante», si veda M. MORETTI, *Il trattamento*, cit., p. 727.

Nello svolgere questo compito il Garante non ha «carta bianca», ma dovrà tenere conto, delle linee guida del Comitato europeo della protezione dati, dell'evoluzione scientifica – tecnologica nel settore oggetto delle misure e dell'esigenza di garantire la libera circolazione dei dati all'interno dell'UE<sup>215</sup>. Questo esplicito richiamo ad una delle finalità del Regolamento – che nello stesso è posta sullo stesso piano di quella di garantire una tutela efficiente dati personali<sup>216</sup> – sta a sottolineare quanto una tutela omogenea all'interno dell'UE sia necessaria per facilitare gli scambi di dati tra diversi Stati membri<sup>217</sup>. Tale necessità è particolarmente evidente nella ricerca clinica contemporanea che ha ormai abbandonato la dimensione locale per assumerne una globale che impone la condivisione di dati e risultati tra vari centri partecipanti, che hanno sede in diversi Stati membri<sup>218</sup>.

Il Garante non ha mai adottato i provvedimenti recanti tali misure di garanzia. Probabilmente, attende che il Comitato pubblichi le «Linee guida sul trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica», attualmente in fase di elaborazione in risposta alla domanda di chiarimenti della Commissione europea in merito all'applicazione coerente del Regolamento nell'ambito della ricerca sanitaria. La speranza è che tali Linee guida forniscano chiarimenti sulla reale portata dello speciale regime derogatorio previsto per promuovere la ricerca clinica e su cosa debba intendersi per misure «appropriate» per la tutela dei diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato che devono essere previste dalle norme nazionali che – ai sensi delle disposizioni degli artt. 9, par. 2, lett. g, i e j – possono costituire una base giuridica per il trattamento dei dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica<sup>219</sup>.

Nel frattempo, in linea con il primo comma dell'art. 21 del d.lg. n. 101/2018, il Garante ha individuato le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali (tra cui ai fini della presente monografia rilevano l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici n. 8/2016 e

<sup>215</sup> Si veda l'art. 2-septies, par. 2 del Codice.

<sup>216</sup> Si veda il *considerando* 3 del Regolamento.

<sup>217</sup> Si veda il *considerando* 53 del Regolamento, il quale prevede «[g]li Stati membri dovrebbero rimanere liberi di mantenere o introdurre ulteriori condizioni, tra cui limitazioni, con riguardo al trattamento di dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute, senza tuttavia ostacolare la libera circolazione dei dati personali all'interno dell'Unione quando tali condizioni si applicano al trattamento transfrontaliero degli stessi».

<sup>218</sup> Si veda S. STEFANELLI, *Trattamento*, cit., p. 396.

<sup>219</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 23, p. 7.

l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica n. 9/2016), adottate prima dell'applicazione del Regolamento ritenute compatibili con quest'ultimo. Tali prescrizioni sono contenute nel Provvedimento del Garante n. 497 del 13 dicembre 2018<sup>220</sup> e avranno efficacia fino all'adozione delle misure di garanzia di cui all'art. 2-septies del Codice della Privacy.

Questa operazione di adeguamento delle Autorizzazioni generali mal si concilia con il regime decentrato di tutela introdotto dal Regolamento, in cui l'autonoma valutazione del titolare circa la conformità dei trattamenti sotto al suo controllo, va a sostituire l'autorizzazione al trattamento da parte dell'autorità Garante. Tali Autorizzazioni rinnovate vanno quindi considerate come "Prescrizioni di garanzia" ovvero ulteriori requisiti/misure previsti dal diritto nazionale necessari a garantire un'adeguata tutela dei dati relativi alla salute e genetici.

È poi da rilevare che, come sostenuto da Moretti, «l'ambito di applicazione delle autorizzazioni generali non coincide con quello delle misure di garanzia e dunque le prime sono inidonee a "sopperire" provvisoriamente all'assenza delle seconde»<sup>221</sup>.

Relativamente al trattamento dei dati si ricorda che le Regole deontologiche sono ben diverse rispetto ai Codici di condotta disciplinati dagli artt. 40 e 41 del Regolamento<sup>222</sup>. È opportuno sottolineare

<sup>220</sup> Ai sensi dell'art. 21, comma 1, del d.lg. n. 101/2018, il Provvedimento, è stato sottoposto ad una consultazione pubblica della durata di 60 giorni a partire dalla data di pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale dell'avviso pubblico di avvio della stessa, che ha avuto luogo l'11 gennaio 2019. All'esito di tale consultazione, il Garante ha adottato la versione finale del Provvedimento, contenente prescrizioni delle autorizzazioni generali considerate compatibili con il Regolamento.

<sup>221</sup> M. MORETTI, *Dati personali in Sanità e per la ricerca: i provvedimenti del Garante Privacy nel quadro Ue*, in *Agenda Digitale*, 12 luglio 2019, reperibile sul sito internet: <https://www.agendadigitale.eu/sicurezza/dati-personali-in-sanita-e-per-la-ricerca-i-provvedimenti-del-garante-privacy-nel-quadro-ue/>.

<sup>222</sup> Relativamente alle differenze tra le regole deontologiche e i codici di condotta si rileva che le prime devono essere adottate dal Garante e il loro rispetto costituisce condizione di liceità del trattamento di dati personali ai sensi dell'art. 2-quater, par. 4, del Codice della privacy. I secondi, invece, sono elaborati dalle associazioni o altre organizzazioni rappresentanti le categorie di titolari del trattamento o di responsabili del trattamento e l'adesione ad essi è uno dei parametri di cui deve tener conto il Garante quando infligge le sanzioni amministrative in relazione a violazioni del Regolamento, ai sensi art. 83, par. 2, lett. j, del Regolamento. Tali codici possono acquisire «validità generale all'interno dell'Unione» ove siano approvati dalla Commissione, mediante atti di esecuzione, ai sensi dell'art. 40, par. 9, del Regolamento. A tal proposito, il consorzio di infrastrutture di ricerca internazionale Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure - European Research Infrastructu-

are, che queste ultime disposizioni dimostrano l'apertura del Regolamento verso strumenti di co-regolazione, in cui il ruolo regolativo è condiviso tra i tra portatori d'interesse – in particolare le associazioni e altri organismi rappresentanti le categorie di titolari del trattamento o responsabili del trattamento – e l'autorità pubblica. L'elaborazione di tali codici di condotta è incoraggiata dal legislatore europeo in quanto funzionale ad una corretta e uniforme applicazione del Regolamento, tenendo in considerazione le «specificità dei vari settori» in cui vengono utilizzati dati personali. Questi codici permettono, come specificato dal *considerando* 98, di calibrare gli obblighi dei titolari del trattamento e dei responsabili del trattamento, tenuto conto del potenziale rischio per i diritti e le libertà delle persone fisiche, oltre che facilitare i titolari di trattamento nel dimostrare un rispetto complessivo dei dettami del Regolamento, conformemente a quanto richiesto dal principio di responsabilizzazione<sup>223</sup>. Il carattere flessibi-

re Consortium (di seguito “BBMRI-ERIC”) dal 2017 sta lavorando alla redazione di un codice di condotta per la ricerca medica (in inglese “*Code of Conduct for Health Research*”), che non risulta ancora concluso a causa di un brusco arresto dei lavori dovuto all'avvento della pandemia da COVID-19. La bozza è consultabile sul seguente sito internet: <http://code-of-conduct-for-health-research.eu/>. È doveroso infine menzionare che il 14 gennaio del 2021 il Garante ha approvato il *Codice di condotta per l'utilizzo di dati sulla salute a fini didattici e di pubblicazione scientifica* della Regione Veneto. All'art. 4, par 3 stabilisce che i dati sanitari e genetici, precedentemente e lecitamente acquisiti per finalità di diagnosi, cura e prevenzione possono essere oggetto di trattamento per i fini succitati se sottoposti a tecniche di anonimizzazione e, qualora questa non sia possibile, di pseudonimizzazione. Nel primo caso il trattamento dovrà comunque essere preceduto dalla dazione dell'informativa ex art. 13. Nel secondo sarà necessario raccogliere il consenso ai sensi degli artt. 6, par. 1, lett. a e 9, par. 2, lett. a. In ogni caso, il titolare del trattamento dovrà conservare i dati sottoposti a tecniche di anonimizzazione/pseudonimizzazione, in copia conforme all'elaborato didattico, riferito per codice univoco, per per tre anni dopo la presentazione, per poi distruggerli, nonché adottare misure organizzative/tecniche idonee a garantire una tempestiva e completa risposta telematica alle richieste formulate dagli interessati per l'esercizio dei propri diritti.

<sup>223</sup> È da segnalare che in ambito biomedico il 25 febbraio del 2022 l'Agenzia spagnola per la protezione dei dati (*Agencia Española de Protección de Datos*, di seguito “AEPD”) ha approvato il “Codice di condotta per il trattamento dei dati personali nel campo della sperimentazione clinica e di altre ricerche cliniche e farmacovigilanza”. Promosso da Farmindustria, l'Associazione delle imprese del farmaco, è il primo codice di condotta ad essere stato approvato, per questo settore specifico, a seguito dell'entrata in vigore del Regolamento, ed ambisce espressamente a rappresentare un punto di riferimento a livello europeo. Questo codice di condotta contiene policy di comportamento/trattamento specifiche per promotori di studi clinici e organizzazioni di ricerca a contratto (di seguito “CRO”) che facilitano l'adempimento degli obblighi imposti del Regolamento e della legislazione nazionale

le di tali strumenti è particolarmente utile a garantire un adattamento costante ad una realtà mutevole, sotto il profilo tecnologico, come quella biomedica.

In conclusione, si può affermare che il ricercatore che voglia utilizzare dati genetici, biometrici o relativi alla salute per finalità di ricerca clinica (sperimentale e osservazionale), debba fare riferimento: (i) agli artt. 6 e 9 del Regolamento, (ii) agli artt. 110 e 110-bis del Codice della privacy<sup>224</sup>, (iii) Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (di seguito *Prescrizioni per i dati genetici*) e al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (di seguito *Prescrizioni per la ricerca scientifica*), (iv) alle *Regole deontologiche per la ricerca*, (v) alle Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, (vi) eventuali disposizioni di settore (si pensi, ad esempio, al CTR e ai suoi decreti attuativi), e infine (vii) a *standard* etici riconosciuti in disposizioni e orientamenti internazionali in materia<sup>225</sup>.

Purtroppo, come si vedrà nei paragrafi successivi, sia il legislatore

vigente in materia di protezione dei dati personali nel contesto della ricerca clinica in generale, con particolare attenzione alle sperimentazioni cliniche, e della farmacovigilanza. Se da una parte questo codice di condotta può risultare utile al fine di ridurre i dubbi interpretativi della normativa di riferimento, dall'altra garantisce trasparenza, consapevolezza e responsabilizzazione di aziende e operatori di settore relativamente al rispetto dei diritti fondamentali dei cittadini nel trattamento dei dati personali per finalità scientifiche. Si veda, Farmaindustria, *Código de conducta regulador del tratamiento de datos personales en el ámbito de ensayos clínicos*, approvato il 25 febbraio 2022, reperibile sul sito internet: [www.farmaindustria.es/web/documento/codigo-de-conducta-regulador-del-tratamiento-de-datos-personales-en-el-ambito-de-ensayos-clinicos/](http://www.farmaindustria.es/web/documento/codigo-de-conducta-regulador-del-tratamiento-de-datos-personales-en-el-ambito-de-ensayos-clinicos/); AEPD, *L'AEPD approva il primo codice di condotta di settore dall'entrata in vigore del regolamento sulla protezione dei dati* (in spagnolo), pubblicato il 25 febbraio 2022, reperibile sul sito internet: [www.aepd.es/es/prensa-y-comunicacion/notas-de-prensa/aepd-aprueba-primer-codigo-conducta-sectorial-desde-entrada-vigor-rgpd](http://www.aepd.es/es/prensa-y-comunicacion/notas-de-prensa/aepd-aprueba-primer-codigo-conducta-sectorial-desde-entrada-vigor-rgpd).

<sup>224</sup> Tali articoli regolano rispettivamente il trattamento di dati relativi alla salute in campo medico, biomedico o epidemiologico (art. 110) e il trattamento ulteriore da parte di terzi dei dati personali a fini di ricerca scientifica (art. 110-bis).

<sup>225</sup> Le *Regole deontologiche per la ricerca* all'art. 8, comma 2, espressamente dedicato alla ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, ribadiscono che la «ricerca medica, biomedica ed epidemiologica» si debba svolgere «nel rispetto degli orientamenti e delle disposizioni internazionali e comunitarie in materia» come, tra le altre, «la Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina del 4 aprile 1997, ratificata con legge 28 marzo 2001, n. 145, la Raccomandazione del Consiglio d'Europa R(97)5 adottata il 13 febbraio 1997 relativa alla protezione dei dati sanitari e la Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale sui principi per la ricerca che coinvolge soggetti umani».

nel corpo del Codice della privacy novellato, sia il Garante con i provvedimenti succitati, non solo non tengono conto degli indirizzi interpretativi del Comitato, ma rimangono ancorati ad un approccio restrittivo, copia-incolla delle disposizioni ante-riforma e ingiustificatamente consenso-centrico che può rallentare e andare a detrimento della ricerca medica senza che vi sia un contributo reale alla tutela dei dati sensibili.

Riprendendo la classificazione degli studi clinici del Capitolo I – modellata in base all’uso primario e secondario dei dati medici – nei prossimi paragrafi verrà illustrata l’intricata tela normativa in cui rischia di essere imbrigliato il ricercatore italiano, oltre allo stesso Garante che non riesce a stare al passo con la sua stessa iperattività e – specie nella fase emergenziale – ha proposto linee guida per il trattamento di dati personali per finalità scientifiche non prive di incongruenze e contraddizioni. Come si vedrà, tale iperattività normativa nazionale non è neanche funzionale a garantire il rispetto della “regola aurea” da seguire nell’applicare le norme del Regolamento: tutelare in modo efficace i dati personali, ma anche assicurare la loro libera circolazione nell’UE.

#### 4.1. *Disciplina italiana dei trattamenti di dati personali nelle ipotesi del loro utilizzo “primario” e “secondario” per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica*

L’insieme dei trattamenti di dati personali realizzati dai ricercatori per svolgere studi osservazionali prospettici e sperimentazioni cliniche rientrano nell’ipotesi di ricerche con «utilizzo primario» di dati personali (anche dette *primary research*) in quanto quest’ultimi vengono raccolti direttamente dall’interessato, nel caso di specie il paziente, per specifiche finalità di ricerca indicate nel protocollo di studio (sperimentale o osservazionale). Relativamente alle sperimentazioni cliniche, il Comitato nel già analizzato Parere 3/2019 ha ritenuto che la scelta del consenso quale base giuridica legittimante i trattamenti a fini di ricerca scientifica, presenti criticità sia in termini di gestione amministrativa, sia in termini di validità giuridica, data la probabile situazione di squilibrio di potere esistente tra il partecipante alla ricerca, soggetto malato, vulnerabile e che spesso versa in una condizione di svantaggio economico, e il promotore della sperimentazione che spesso rappresenta la fonte dell’unica speranza di salvezza. Tale squilibrio va ad inficiare la libertà del consenso stesso (vedi *supra* par. § 3.1).

Relativamente agli studi osservazionali, invece, il Comitato ha rilevato che il trattamento possa basarsi sul consenso esplicito dell’in-

interessato<sup>226</sup>. In tal caso, infatti, non si configura uno squilibrio tra quest'ultimo e il ricercatore tale da influenzare la sua libera scelta, né l'interessato subirebbe degli effetti pregiudizievoli ove si rifiutasse di prestare il consenso. Tuttavia, i ricercatori devono considerare che anche in questo caso permangono le criticità di ordine amministrativo, in quanto il consenso – ai sensi dell'art. 7 par. 3 del Regolamento – può essere ritirato dagli interessati in qualsiasi momento anche se prestato per finalità scientifiche<sup>227</sup>. In tale ipotesi – ferma restando la legittimità dei trattamenti effettuati sino a quel momento conformemente al Regolamento<sup>228</sup> – il titolare del trattamento dovrebbe cessare ogni ulteriore trattamento e persino cancellare i dati raccolti in mancanza di altre basi giuridiche che giustificano la loro conservazione e di consentirne l'utilizzo<sup>229</sup>. Relativamente al consenso prestato per finalità di ricerca, il Comitato ha poi specificato che, ove l'interessato revochi il consenso su cui si basa il trattamento, il titolare che riceve una richiesta di revoca dovrebbe «cancellare immediatamente i dati personali se vuole continuare a utilizzare i dati per le finalità della ricerca»<sup>230</sup>. Ciò vuol dire che il titolare del trattamento che non riesca a rintracciare un'altra base giuridica per il trattamento per poter continuare a trattare e conservare i dati dell'interessato per finalità scientifiche dovrebbe renderli anonimi. Ai sensi del par. 3 dell'art. 17 del Regolamento però, il diritto alla cancellazione dei dati personali non dovrebbe essere esercitabile nel caso in cui il trat-

<sup>226</sup> In particolare, il Comitato fa l'esempio di «uno studio osservazionale su una determinata popolazione, riguardante la sintomatologia e l'evoluzione di una patologia». Si veda, COMITATO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 4, nota 20, p. 6.

<sup>227</sup> Come specificato dal Comitato, il Regolamento chiaramente prevede che «il consenso può essere revocato e che il titolare del trattamento deve tenerne conto: non vi è alcuna esenzione a questo requisito per la ricerca scientifica». Si veda, COMITATO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 5/2020*, cit., par. 7.2, par. 162, p. 35.

<sup>228</sup> Concetto ribadito anche al *considerando* 76 e all'art. 28, par. 3 del CTR.

<sup>229</sup> Si veda l'art. 17, par. 3, lett. *b* del Regolamento. Nel contesto delle sperimentazioni cliniche, la base giuridica *ex art.* 6, par. 1, lett. *c*, cioè gli obblighi legali a cui sono soggetti i titolari del trattamento, permette a quest'ultimo, anche in presenza di una revoca del consenso, di continuare a svolgere trattamenti correlati alle finalità di affidabilità e sicurezza dei medicinali che sono espressamente previsti dal CTR e dalle pertinenti disposizioni nazionali. All'art. 58 il CTR impone poi al promotore allo sperimentatore l'obbligo di conservare il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica per almeno venticinque anni dalla conclusione della stessa.

<sup>230</sup> COMITATO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 5/2020*, cit., par. 7.2, par. 162, p. 35.



tamento sia necessario a fini di ricerca scientifica e nella misura in cui rischi di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento degli obiettivi dello studio condotto<sup>231</sup>, sempre nel rispetto delle garanzie di cui all'art. 89 (e delle misure aggiuntive per tutelare i diritti dell'interessato in caso di trattamento di categorie particolari di dati). Non è chiaro se il Comitato, non citando mai tale indice normativo, voglia limitare la portata di tale eccezione alle normali conseguenze giuridiche della revoca prevista per finalità scientifiche.

Detto ciò, pur riconoscendo che il consenso del partecipante alla ricerca (sia interventistica che osservazionale) possa costituire una deroga al divieto di trattamento dei dati sensibili in uno specifico studio e che tale condizione di liceità sia «sempre disponibile», in quanto trova il suo fondamento direttamente nel Regolamento, è evidente l'intenzione del Comitato di collocare quest'ultimo in una posizione residuale rispetto alle condizioni di liceità prevista all'art. 9, par. 2, lett. *j* – espressamente dedicata al trattamento dei dati sensibili necessario per svolgere studi scientifici, nonché ennesima espressione del tentativo del legislatore europeo di favorire l'attività di ricerca all'interno del Regolamento – e all'art. 9, par. 2 lett. *i* ove il trattamento sia giustificato per ragioni di interesse pubblico applicate ad esigenze sanitarie. Quest'ultima disposizione, pur non citando espressamente l'attività di ricerca consente di derogare al divieto generale di trattare dati relativi alla salute e genetici in tale contesto quando, sulla base del diritto dell'UE o nazionale, ciò sia necessario a garantire «parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali» e «la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero. In linea con quest'ultimo assunto, come riconosciuto dal Garante, l'art. 9, par. 2, lett. *i* può essere sfruttato come condizione di liceità dei dati relativi alla salute dei pazienti affetti da COVID-19, nel contesto delle sperimentazioni cliniche di medicinali volte a contrastare l'epidemia in atto. Inoltre, in linea con l'art. 9, par. 2, lett. *g* è consentito il trattamento di categorie particolari di dati per finalità di ricerca scientifica quando questa sia considerata di interesse pubblico rilevante da una specifica normativa nazionale o dell'UE<sup>232</sup>.

<sup>231</sup> Si veda l'art. 17, par. 3, lett. *d* del Regolamento. Si tratta di una limitazione dei diritti degli interessati che trova fondamento direttamente nelle disposizioni del Regolamento, al pari delle restrizioni relative all'accesso ai sensi dell'art. 15, par. 4 e delle esenzioni dall'obbligo di informazione a norma dell'articolo 14, per. 5 lett. *b* del Regolamento di cui si è parlato *supra* nel par. § 2.

<sup>232</sup> Come rilevato da Guarda, il Regolamento, contrariamente da quanto previsto dal *considerando* 34 della Direttiva, la ricerca scientifica non rappresenta in ogni caso

La tutela dell'interessato – in questi casi – viene concretata predisponendo un rigoroso quadro di misure di garanzie appropriate e specifiche, sottoposte a controllo effettivo. In particolare, ai sensi dell'art. 9, par. 2, lett. j, il Regolamento rimette a disposizioni di legge (o di regolamento), o al diritto dell'Unione europea – fatta salva l'essenza del diritto alla tutela dei dati personali – di identificare «misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato»<sup>233</sup> in conformità con il principio di proporzionalità, che vanno in aggiunta alle misure tecniche e organizzative (quali la pseudonimizzazione) richieste dall'art. 89, par. 1 del Regolamento per i dati «comuni»<sup>234</sup>.

Non appare quindi chiaro perché il legislatore italiano, all'art. 110 del Codice della Privacy ponga il consenso come base prioritaria del trattamento per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica<sup>235</sup>. Il d.lg. n. 101/2018, infatti, continua a ignorare i limiti del consenso che, come più volte rimarcato nella presente monografia,

una specificazione dell'interesse pubblico. Tuttavia, come sottolineato da Maggi e Recupero uno studio clinico, anche in virtù del suo valore etico e della sua fondamentale rilevanza per lo sviluppo di nuove conoscenze e per il miglioramento del benessere della comunità umana, difficilmente non ascrivibile dal concetto di “interesse pubblico”. Si vedano, P. GUARDA, *Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica*, cit., p. 153; M. MAGGI e L. RECUPERO, *Privacy e ricerca scientifica e sanitaria*, cit., p. 166.

<sup>233</sup> Si veda l'art. 9, par. 1, lett. j del Regolamento.

<sup>234</sup> Come visto, il legislatore nazionale delega al Garante – all'art. 106, par. 1 del Codice della Privacy – l'onere di individuare le garanzie «adeguate» di cui all'art. 89, par. 1 all'interno delle *Regole deontologiche per la ricerca*. Inoltre, nell'esercizio della facoltà riconosciutagli dall'ultimo comma dell'art. 9 del Regolamento, prevede per il trattamento dei dati genetici biometrici e relativi alla salute che sempre il Garante debba individuare, a cadenza biennale, specifiche «misure di garanzia» in relazione a ciascuna categoria dei dati succitati e avendo riguardo alle specifiche finalità del trattamento (tra cui quelle scientifiche). In attesa dell'adozione di queste misure di garanzia, il Garante, in linea con l'art. 21 d.lg. n. 101/2018, con provvedimento di carattere generale n. 146/2019, ha prescritto le modalità per il trattamento dei dati genetici (par. 4.11) e comuni (par. 5.4) per finalità di ricerca scientifica, per la comunicazione e diffusione degli esiti delle ricerche (par. 5.5), per la conservazione di dati e campioni (par. 5.6), per la custodia e sicurezza degli stessi dati e campioni (par. 5.7), oltre a ulteriori obblighi di trasparenza per il trattamento dei dati genetici dei pazienti arruolati in uno studio (par. 4.11.1), così come le modalità di conservazione e ulteriore trattamento (par. 4.11.3) e per la comunicazione e il trasferimento (par. 4.11.4) dei dati genetici raccolti per finalità di ricerca.

<sup>235</sup> Si sottolinea che l'indicazione del consenso come base giuridica richiesta per la ricerca biomedica è presente anche al par. 5.3 delle Prescrizioni per la ricerca. A favore di questa base giuridica per trattamenti a fini scientifici si veda, E.S. DOVE, J. CHEN, *Should Consent for Data Processing be Privileged in Health Research? A Comparative Legal Analysis*, in *International Data Privacy Law*, 2020, X, pp. 117-31.

nel contesto della ricerca *data intensive* contemporanea finisce per trasformarsi in un mero appesantimento formale senza accrescere il livello di tutela degli interessati, e conserva in gran parte invariata tale disposizione a come era nel vecchio corpo normativo. Nel succitato articolo si legge, infatti, che la necessità del consenso viene meno quando la ricerca «è effettuata in base a disposizioni di legge o di regolamento o al diritto dell'Unione europea in conformità all'articolo 9, par. 2, lettera j)»<sup>236</sup>. L'articolo 110 prevede poi che per procedere con tale attività di ricerca il titolare debba preliminarmente condurre una valutazione d'impatto sulla protezione dei dati (di seguito indicato con l'acronimo inglese "DPIA") ai sensi dell'art. 35<sup>237</sup>, che dovrà essere resa pubblica nei casi previsti dall'art. 36 del Regolamento.

Il legislatore italiano si limita quindi a "inoculare" nel vecchio tessuto normativo il richiamo all'art. 9, par. 2, lett. j creando non pochi problemi interpretativi dati dal fatto quest'ultimo non prevede affatto che la ricerca debba essere prevista direttamente da una disposizione normativa nazionale o europea, ma solamente che queste possano autorizzare il trattamento di categorie particolari di dati nella misura in cui questo sia necessario per il raggiungimento di una finalità scientifica e che prevedano «misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato».

Per capire le criticità connesse a questo articolo non si può prescindere dalla corretta esegesi dell'assunto «ricerca [effettuata] in base a disposizione di legge». Un aiuto ci arriva dal vecchio Codice della Privacy che sempre all'art. 110 faceva rientrare in tale ipotesi gli studi, e il relativo trattamento di dati sanitari per finalità scientifiche, che una norma nazionale o europea impone al titolare per assolvere i suoi compiti, oppure che rientrino in un programma di ricerca biomedica o sanitaria previsto ai sensi dell'articolo 12-*bis* del decreto legislativo del 30 dicembre 1992, n. 502. Il Codice qui fa riferimento a quelli che il Regolamento chiama «studi svolti nell'interesse pubblico nel settore della sanità pubblica», cioè la ricerca sanitaria pubblica, finanziata dal Ministero della Salute, che, ai sensi del primo comma del

<sup>236</sup> Si rende nota la somiglianza con l'art. 110 del "vecchio" codice, che prevedeva che il consenso non fosse necessario per «il trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute, finalizzato a scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico [...] quando la ricerca è prevista da un'espressa disposizione di legge che prevede specificamente il trattamento».

<sup>237</sup> Il legislatore italiano non impone che si proceda alla valutazione di impatto quando il titolare scelga il consenso per legittimare il trattamento di dati sensibili a fini di ricerca, visto che è una base giuridica che presenta maggiori criticità rispetto a quella fornita dall'art. 9 par. 2 lett. j.

succitato art. 12-*bis*, risponde al fabbisogno conoscitivo e operativo dell'SSN. È il Piano sanitario nazionale che definisce gli obiettivi e i settori principali della ricerca del Sistema, tenendo conto di quanto previsto dal Programma nazionale della ricerca sanitaria (di seguito "PNRS"). Quest'ultimo viene elaborato dal Ministero della salute, sentita la Commissione nazionale per la ricerca sanitaria, e viene poi adottato dal Ministero stesso d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Tale programma, di validità triennale, si articola nelle attività di ricerca corrente e di ricerca finalizzata. La prima è attuata nell'ambito degli indirizzi del PNRS, così come approvati dal Ministero della Salute, attraverso i progetti istituzionali degli organismi di ricerca nazionali e dei soggetti istituzionali pubblici e privati, la cui attività di ricerca è stata riconosciuta dallo Stato come orientata al perseguimento di fini pubblici<sup>238</sup>. La ricerca finalizzata attua, invece, gli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari, del Piano sanitario nazionale, attraverso progetti di ricerca, approvati dal Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca<sup>239</sup>. Si tratta di un bacino di studi molto modesto rispetto alla totalità delle ricerche che vengono sviluppate in ambito clinico ogni anno.

Il legislatore italiano, esercitando il potere discrezionale conferito agli Stati membri dall'art. 9, par. 4, prevede che queste ricerche – così come quelle che rientrano nel mandato e nei compiti conferiti a un organismo pubblico o privato dal diritto nazionale o europeo – possono essere condotte (senza consenso) a condizione che sia redatta e resa pubblica una DPIA ai sensi degli artt. 35 e 36 del Regolamento<sup>240</sup>. In-

<sup>238</sup> I maggiori destinatari della ricerca corrente sono gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, pubblici e privati (indicati con l'acronimo "IRCCS").

<sup>239</sup> Come precisato dal comma 4, le attività di ricerca corrente e finalizzata sono svolte dalle regioni, dall'Istituto superiore di sanità, dall'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali, dagli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati nonché dagli Istituti zooprofilattici sperimentali. Alla realizzazione dei progetti possono concorrere, sulla base di specifici accordi, contratti o convenzioni, le Università, il Consiglio nazionale delle ricerche e gli altri enti di ricerca pubblici e privati, nonché imprese pubbliche e private.

<sup>240</sup> Come rilevato da Moretti e Pelino, il potere conferito agli Stati membri di mantenere o introdurre ulteriori condizioni e limitazioni al trattamento di dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute – previsto all'art. 9, par. 4 del Regolamento – non può estendersi fino al "disapplicare" basi giuridiche espressamente previste dalla normativa europea. Dall'analisi appena fatta di quanto previsto all'art. 110, quest'ultimo non permette che il trattamento dei dati sanitari per finalità di ricerca possa basarsi sul legittimo interesse del titolare (art. 6, par. 2, lett. f), in com-

fine, il richiamo del Codice della Privacy all'art. 9, par. 2, lett. *j* implica che questa DPIA debba indicare sia le garanzie di cui all'art. 89 par. 1, che le «ulteriori» misure appropriate e idonee per tutelare i diritti e le libertà della coorte degli interessati coinvolti nel progetto di ricerca specifico e che verranno predisposte dal titolare relativamente ai loro dati sensibili. Tali misure non sono espressamente citate nel tessuto normativo nazionale ma sono rintracciabili nelle *Prescrizioni per i dati genetici*, nelle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*<sup>241</sup> e specifiche misure previste dalle *Regole deontologiche per la ricerca* in ambito medico, che verranno analizzate nel dettaglio più avanti.

L'ultima parte del primo comma dell'art. 110 del Codice della Privacy – sempre perpetuando lo schema nazionale antecedente alla riforma europea – stabilisce che il consenso non è necessario quando «a causa di particolari ragioni informare gli interessati risulta impossibile, implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità di ricerca». Il Garante ha dettagliatamente prefigurato le circostanze

binato disposto con la condizione di liceità prevista dall'art. 9, par. 1, lett. *j* del Regolamento, andando anche contro a quanto previsto dal Comitato. Quest'ultimo infatti ha ritenuto sfruttabile tale combinato disposto di base giuridica/condizione di liceità per il trattamento di dati finalizzato alla ricerca scientifica nell'ambito delle sperimentazioni cliniche (vedi *supra* par. § 3.1). Interpretazione che può essere agevolmente estesa anche agli studi osservazionali. Si veda, M. MORETTI, *Il trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica alla luce delle nuove norme europee e nazionali*, p. 742; E. PELINO, *Commento all'art. 110. Ricerca medica, biomedica ed epidemiologica*, in L. Bolognini e E. PELINO (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano, 2019, pp. 121-126.

<sup>241</sup> Sotto il profilo soggettivo, queste ultime si applicano però solo a trattamenti di dati personali (comuni e particolari) effettuati da a) «università, altri enti o istituti di ricerca e società scientifiche, nonché ricercatori che operano nell'ambito di dette università, enti, istituti di ricerca e ai soci di dette società scientifiche; b) esercenti le professioni sanitarie e gli organismi sanitari; c) persone fisiche o giuridiche, enti, associazioni e organismi privati, nonché soggetti specificatamente preposti al trattamento quali designati o responsabili del trattamento (ricercatori, commissioni di esperti, organizzazioni di ricerca a contratto, laboratori di analisi, ecc.)». Sotto quello oggettivo, tali Prescrizioni concernono solo i trattamenti condotti a fini ricerca medica, biomedica ed epidemiologica e solo quando sono necessari: *i*) per la conduzione di studi effettuati con dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca ovvero ricavati da campioni biologici prelevati in precedenza per finalità di tutela della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca, oppure *ii*) il trattamento è necessario per la conduzione di studi effettuati con dati riferiti a persone che, in ragione della gravità del loro stato clinico, non sono in grado di comprendere le indicazioni rese nell'informativa e di prestare validamente il consenso. Si vedano i Paragrafi 5.1 e 5.2 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

in cui sussistono tali particolari ragioni che permettono di sfruttare questa deroga al par. 5.3 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*. In particolare, esse si riferiscono all'esistenza di «motivi etici» volti ad evitare che gli interessati che ignorano la propria condizione vengano a conoscenza, attraverso informative sul trattamento dei dati, di notizie sullo studio in grado di causare loro danni materiali o psicologici<sup>242</sup>. Si fa anche menzione dei «motivi di impossibilità organizzativa» riconducibili ai casi in cui la mancata considerazione dei dati dei soggetti di cui non si può acquisire il consenso, comprometterebbe i risultati dello studio<sup>243</sup>. Si fa qui riferimento, in particolare, a casi in cui i dati sono stati raccolti da un numero elevato di interessati, parecchio tempo prima dell'inizio dello studio e per finalità diverse dallo studio stesso che all'esito di ogni ragionevole sforzo risultino non contattabili o deceduti<sup>244</sup>. In questi casi rimane fermo l'obbligo del titolare di rendere l'informativa agli interessati inclusi nella ricerca in tutti i casi in cui ciò risulta possibile nel corso dello studio e, «in particolare, laddove questi si rivolgono al centro di cura, anche per visite di controllo, anche al fine di consentire loro di esercitare i diritti previsti dal Regolamento». Infine, il Garante parla di «motivi di salute» che si concretizzano nella circostanza in cui la gravità dello stato clinico in cui versa l'interessato non gli permette di comprendere le indicazioni rese nell'informativa e a prestare validamente il consenso<sup>245</sup>. I motivi di salute non erano menzionati nella vecchia *Autorizzazione generale n. 9/2016* tra le circostanze eccezionali la cui sussistenza avrebbe potuto – a determinate condizioni – esentare i titolari del trattamento dall'obbligo di fornire l'informativa. Si può supporre quindi che con l'inserimento del par. 5.3, sez. 3 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*, il Garante abbia voluto ampliare le fattispecie di trattamento in cui questa deroga può essere sfruttata. In questo caso poi, rimane l'obbligo del titolare di fornire l'informativa all'interessato non appena le condizioni di salute glielo consentano, anche al fine dell'esercizio dei diritti previsti dal Re-

<sup>242</sup> Paragrafo 5.3, sezione 1 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

<sup>243</sup> Paragrafo 5.3, sezione 2 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

<sup>244</sup> Fedi e Scudiero nel sottolineare quanto sia restrittivo regime previsto dal Garante per i titolari che intendono seguire la strada dell'esonero dall'informativa (e dunque dal consenso) sottolineano che a questi ultimi per far valere i motivi di impossibilità organizzativa, viene richiesto di intraprendere una ricerca attiva degli interessati «tramite, ad esempio, la verifica dello stato in vita o l'interpello dell'anagrafe degli assistiti o della popolazione residente». Si veda A. FEDI e L. SCUDIERO, *Il garante approva le prescrizioni per i dati sensibili*, articolo pubblicato il 20 agosto 2019, reperibile sul sito internet: [www.legance.it](http://www.legance.it).

<sup>245</sup> Paragrafo 5.3, sezione 3 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

golamento. In linea con il principio di *accountability*, qui intesa come «dimostrabilità», il titolare del trattamento deve documentare l'esistenza della circostanza specifica, ascrivibile alle tre macro categorie sopra descritte, che ha impedito la dazione dell'informativa<sup>246</sup>.

Questa parte dell'art. 110, più che fornire una deroga al consenso, permette, in specifiche circostanze, una deroga all'obbligo di fornire un'informativa<sup>247</sup> quando «a causa di particolari ragioni questa attività risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca» senza fare distinzioni tra dati raccolti dal medesimo titolare o da terzi. A tal proposito, si richiama l'art. 14, par. 5, lett. *bm* che nelle stesse circostanze permette che gli obblighi in capo all'interessato di fornire l'informativa possano venire meno, fatte salve le condizioni e le garanzie di cui all'art. 89, par. 1 del Regolamento, solo relativamente a dati personali che «non siano» stati ottenuti presso l'interessato. Il Comitato nel fornire esempi di dati che non siano stati ottenuti presso l'interessato a cui si riferisce l'art. 14, cita espressamente i dati provenienti da cartelle cliniche preesistenti<sup>248</sup> e non solo i dati raccolti presso terzi, ampliando l'ambito di applicazione dell'eccezione anche alla circostanza, piuttosto comune nella ricerca clinica, in cui lo stesso titolare che abbia raccolto dati sanitari in una cartella clinica per finalità di cura, voglia utilizzarli in un momento successivo per finalità scientifiche. Il Codice della Privacy sembra quindi riprendere la deroga così interpretata<sup>249</sup> e – in linea con

<sup>246</sup> *O.l.c.*

<sup>247</sup> Fornire l'informativa all'interessato, oltre ad essere una condizione per la validità del consenso, è un obbligo in capo al titolare a monte di qualsiasi altra base giuridica/condizione di liceità prevista dal Regolamento, anche quella di cui all'art. 9 par. 2, lett. *j*. Si veda N. FORGÓ e M. WAGNER, *The Principle of Transparency in Medical Research: Applying Big Data Analytics to Electronic Health Records*, in M. CORRALES COMPAGNUCCI et al. (a cura di), *AI in eHealth: Human Autonomy, Data Governance and Privacy in Healthcare*, Cambridge 2022, pp. 209-250.

<sup>248</sup> COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee-guida 03/2020*, cit., par. 5, sez. 31, p. 7.

<sup>249</sup> *Contra* E. PELINO, *Trattamento dei dati personali a fini di archiviazione, ricerca scientifica o storica o a fini statistici*, cit., p. 43, il quale sostiene che l'articolo in esame introduce una deroga nazionali all'art. 13, che disciplina la fattispecie in cui l'informativa è dovuta nel caso di raccolta diretta dei dati. Ciò porterebbe a dubitare circa la validità di tale disposizione dato che tale potere di derogatorio nazionale non è previsto né all'articolo 89, par. 2, né all'art. 13 stesso del Regolamento. Relativamente all'utilizzo ulteriore dei dati, infatti, l'art. 13 al comma 3 prevede che il titolare del trattamento che intenda trattare ulteriormente i dati personali per una finalità diversa da quella per cui essi sono stati raccolti, prima di tale ulteriore trattamento



il margine di discrezionalità garantito dall'art. 9, par. 4 – pone rimedio alle carenze informative prevedendo una serie di ulteriori condizioni che – tuttavia – risultano assolutamente non idonee a preservare un bilanciamento tra la tutela del diritto alla protezione dei dati personali del singolo individuo con quella dell'interesse di ricerca e del miglioramento della salute generale. In particolare, sul piano della ricostruzione della tutela e delle garanzie per l'interessato il titolare dovrà: (i) adottare «misure appropriate per tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi dell'interessato»; (ii) «ottenere motivato parere favorevole del competente comitato etico a livello territoriale» per il programma di ricerca e (iii) redigere una DPIA da sottoporre a «preventiva consultazione del Garante ai sensi dell'articolo 36 del Regolamento»<sup>250</sup>. Resta poi in capo al titolare l'obbligo – in base a quanto previsto all'art. 14, par. 5, lett. b – di implementare misure volte a tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi degli interessati, anche rendendo pubbliche le informazioni, secondo le modalità indicate a titolo esemplificativo all'art. 6, comma 3 delle *Regole deontologiche per la ricerca per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica*<sup>251</sup>.

fornisca all'interessato informazioni in merito a tale diversa finalità. Tale obbligo non si applica solo nella misura in cui l'interessato dispone già delle informazioni (art. 13, par. 4 del Regolamento).

<sup>250</sup> Si veda l'art. 110 del Codice, comma 1.

<sup>251</sup> L'art. 6, comma 3 prevede che relativamente ai dati raccolti «presso terzi, ovvero il trattamento effettuato per scopi statistici o scientifici riguarda dati raccolti per altri scopi» e l'informativa non può essere fornita in quanto comporta «uno sforzo sproporzionato rispetto al diritto tutelato» il titolare debba adottare idonee forme di pubblicità. L'elenco di queste modalità comprende la pubblicazione di annunci su quotidiani o la diffusione degli stessi attraverso reti radiotelevisive, la cui diffusione deve essere parametrata con la numerosità e l'ubicazione della coorte degli interessati. In ultimo, per quanto riguarda trattamenti di dati riferiti a gruppi di specifiche categorie di soggetti, identificate da particolari caratteristiche demografiche e/o da particolari condizioni formative o occupazionali o analoghe, l'articolo consiglia di ricorrere all'inserzione di annunci in strumenti informativi di cui gli interessati sono normalmente destinatari. Relativamente a quest'ultima forma di pubblicità si rileva che il Garante nel *Provvedimento del 29 ottobre 2020* [doc. web. 9517401] relativo a uno studio osservazionale retrospettivo sui disturbi respiratori del sonno, ha proposto come forme di pubblicità, a titolo meramente esemplificativo e non esaustivo, «una specifica inserzione sul sito internet della Società medesima e/o, laddove possibile, dei centri di sperimentazione coinvolti nonché dell'Associazione Italiana malati del sonno, ovvero attraverso l'installazione di appositi pannelli informativi presso i centri di sperimentazione». Tornando al contenuto dell'articolo in analisi, è necessario notare come lo stesso si applichi «quando i dati sono raccolti presso terzi, ovvero il trattamento effettuato per scopi statistici o scientifici riguarda dati raccolti per altri scopi» ed è difforme all'articolo 105, comma 4 del Codice, in cui viene

Relativamente alla consultazione preliminare del Garante al fine di ottenere parere favorevole in ordine al trattamento dei dati personali effettuato senza informativa (e relativo consenso), il legislatore sembra prevedere una procedura speciale<sup>252</sup> che risulta essere oltremodo gravosa, sia per i ricercatori che per l'Autorità stessa, in quanto il numero dei progetti di ricerca che potrebbero imporre al titolare il ricorso a tale istituto è talmente elevato da riuscire ad ingolfare le attività dell'organo di controllo. Inoltre, il Garante ha fino a quattordici settimane di tempo per esprimere tale parere, una tempistica, in certi casi, del tutto incompatibile con le necessità del ricercatore<sup>253</sup>. Un'interpretazione alternativa potrebbe invece portare alla conclusione che il legislatore abbia voluto riproporre *in toto* la disciplina previgente sostituendo l'autorizzazione *ad hoc* del Garante *ex art. 41* del "vecchio" Codice della Privacy con la richiesta di consultazione<sup>254</sup>. Di conseguenza, il titolare dovrebbe procedere con quest'ultima solo relativamente a quei trattamenti che escono dal perimetro di applicazione delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*, e per cui l'impossibilità di fornire l'informativa si ricollega a motivi diversi da quelli previsti dalle stesse. Ad ogni modo, come opportunamente previsto all'art. 22 del d.lg. n. 101/2018, le norme e i provvedimenti nazionali dovrebbero essere interpretate ed applicate alla luce della disciplina dell'Unione europea, oltre che assicurare la libera circolazione dei dati, motivo per cui la richiesta di consultazione preventiva dovrebbe avvenire solo nel caso in cui il titolare autonomamente valuti che permangano rischi residui elevati per l'interessato nonostante le misure da lui progettate per attenuarli.

espressamente richiamato, che prevede la possibilità di non fornire l'informativa e sostituirla con forme alternative di pubblicità solo nei casi di «dati raccolti per altri scopi e non anche per dati utilizzati da soggetti diversi rispetto a coloro che ne hanno effettuato la raccolta». Vi è quindi una discrasia tra il contenuto dei due articoli «potendo sostenere che tra le due impostazioni, quella più attinente alle indicazioni dell'art. 14, par. 5, lett. *b* del Regolamento sia quella proposta dalle Regole deontologiche». Si veda, M. MAGGI e L. RECUPERO, *o.u.c.*, pp. 111-112.

<sup>252</sup> In linea con il principio di *accountability* e con quanto previsto all'art. 36, spetta al titolare del trattamento valutare se, nonostante le misure previste nella DPIA, un rischio elevato per i diritti e le libertà dei soggetti interessati permanga e di conseguenza sia necessario consultare l'Autorità di controllo nazionale.

<sup>253</sup> Si pensi, ad esempio, alle difficoltà di gestione di progetti multicentrici che richiedono la pronta condivisione di dati tra più istituti di ricerca e alle ricerche osservazionali finalizzate al contrasto alla pandemia.

<sup>254</sup> Tale interpretazione sarebbe anche in linea con quanto previsto nelle *Prescrizioni per i dati genetici* che al par. 4.11.3 sostituisce l'autorizzazione specifica del Garante *ex art. 41* del "vecchio" Codice della Privacy con la consultazione preventiva dello stesso ai sensi dell'art. 36 del Regolamento.

Tale interpretazione, compatibile con gli articoli del Regolamento e con le sue finalità, sembra venire smentita dal Garante stesso che nei pochi provvedimenti (emessi tra il 2019 e il 2022)<sup>255</sup>, facendo seguito a istanze di consultazione preventiva, ha espresso parere favorevole in ordine al trattamento particolari categorie di dati necessari per la conduzione di studi osservazionali, multicentrici e retrospettivi in cui l'informativa non poteva essere fornita agli interessati per motivi di impossibilità organizzativa in quanto deceduti e non contattabili – e quindi perfettamente rientrante nell'ambito applicativo delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*. Il Garante ha quindi ritenuto che anche in questi casi il titolare dovesse ai sensi dell'art. 110, comma 1 del Codice della Privacy, proporre l'istanza di consultazione preventiva per ottenere il necessario parere dell'autorità di controllo. Non si capisce tuttavia quale sia il razionale per cui per il riutilizzo per finalità di ricerca medica dei relativi alla salute riferiti a pazienti deceduti il titolare debba *ex lege* dare evidenza al Garante – tramite la presentazione della DPIA – di aver predisposto, a beneficio degli aventi causa, «misure appropriate per tutelare i diritti e le libertà della coorte di interessati coinvolti nel progetto di ricerca» nell'ambito della consultazione preventiva, mentre tale valutazione di impatto (così come la consultazione *ex art. 36* del Regolamento) non sia richiesta quando è presente una base giuridica debole come il consenso degli interessati in vita (ottenuto tramite il ricontatto).

Si evidenzia che solo relativamente a un'istanza di consultazione

<sup>255</sup> I provvedimenti adottati sulla base dell'art. 110 del Codice della Privacy dal Garante – tra il 2019 e il 2022 – sono in tutto soltanto otto. Una cifra che non è di certo in linea con l'ingente mole di studi osservazionali retrospettivi condotti ogni anno sul territorio italiano (secondo una indagine condotta dal CCNCE nel 2019 vengono sottoposti a vaglio dei Comitati Etici nazionali circa 4.500 studi retrospettivi all'anno) e che è un chiaro indice del fatto che i promotori di tali ricerche preferiscono non seguire il complicato *iter* imposto dal legislatore nazionale, con la corrispondente assunzione di rischio di sanzione, piuttosto che fermare la ricerca. In particolare, tali provvedimenti, che sono tutti emessi a seguito di preventiva consultazione del Garante ai sensi dell'articolo 36 del Regolamento, sono: *Parere in ordine al trattamento dei dati personali, anche inerenti a particolari categorie di dati, per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, riferiti alla coorte di pazienti arruolati nello studio "MATTERHORN"* del 20 giugno 2019 [doc. web. n. 9123447]; *Provvedimento del 29 ottobre 2020* [doc. web. 9517401]; *Provvedimento del 10 dicembre 2020*, n. 266 [doc. web n. 9520597]; [doc. web n. 9736936]; *Provvedimento del 1° novembre 2021*, n. 406 [doc. web n. 9731827]; *Provvedimento dell'11 novembre 2021*, n. 397 [doc. web n. 9736936]; *Provvedimento del 7 aprile 2022*, n. 118 [doc. web. 9772545] e *Parere ai sensi del ai sensi dell'art. 110 del Codice e dell'art. 36 del Regolamento - 30 giugno 2022*, n. 238 [doc. web. 9791886].

preventiva relativa al trattamento di dati relativi alla salute di cinque pazienti deceduti, svolto nell'ambito di uno studio aggiuntivo teso a dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco necessario per concludere la relativa procedura di approvazione, il Garante ha ritenuto che il parere non fosse necessario in quanto il consenso prestato dagli interessati in sede di raccolta dello studio iniziale si estendesse anche alla menzionata ricerca aggiuntiva e al trattamento di tutti i dati contenuti nelle cartelle cliniche la cui analisi fosse divenuta necessaria per l'approvazione del farmaco da parte delle autorità competenti.

Per quanto riguarda le «misure appropriate per tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi dell'interessato» che il titolare sarà obbligato ad adottare per avvalersi della deroga in analisi, e che devono risultare nella DPIA condotta dal titolare, esse sono rintracciabili nelle *Prescrizioni per la ricerca scientifica* che richiedono l'applicazione, di accorgimenti specifici volti ad assicurare l'applicazione del principio di minimizzazione, limitazione della conservazione, trasparenza e sicurezza dei dati. In particolare, relativamente alla minimizzazione, viene, in primo luogo, ribadito che l'anonimizzazione è l'opzione privilegiata<sup>256</sup>. Quando, invece, l'identificazione, anche temporanea, degli interessati sia necessaria per raggiungere gli scopi della ricerca, viene richiesto al titolare ricercatore di applicare misure specifiche volte a rendere i dati «non direttamente riconducibili agli interessati», quali la cifratura e la pseudonimizzazione<sup>257</sup>. Tali tecniche vanno accompagnate da misure di cautela quali l'utilizzo di codici non desumibili dai dati personali identificativi degli interessati, salvo che ciò risulti impossibile o richieda uno sforzo sproporzionato (debitamente documentato)<sup>258</sup>. Infine, sempre per garantire la minimizzazione, viene anche ribadito al titolare che i dati relativi alla salute degli interessati, così come i dati relativi alla vita o all'orientamento sessuale, nonché all'origine razziale ed etnica, possono essere utilizzati nella ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, solo ove indispensabili per il raggiungimento delle finalità specifiche dello studio<sup>259</sup>. Il promotore, il centro coordinatore o il centro partecipante, in qualità di autonomi titolari<sup>260</sup> o di contitolari del trattamento, possono co-

<sup>256</sup> Paragrafo 5.4 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

<sup>257</sup> *O.l.u.c.*

<sup>258</sup> *O.l.u.c.*

<sup>259</sup> *O.l.u.c.*

<sup>260</sup> Promotore, centro coordinatore e centri partecipanti hanno tendenzialmente responsabilità distinte nell'ambito degli studi, motivo per cui si configurano come autonomi titolari del trattamento. Come visto nel par. § 3.1, nell'ambito delle spe-

municare tra loro i dati personali oggetto di trattamento ove ciò sia indispensabile per la conduzione dello studio. Nel rispetto del principio di trasparenza e di limitazione della conservazione, il titolare/i deve/ono indicare nel progetto di ricerca il periodo di conservazione, successivo alla conclusione dello studio, al termine del quale dati personali e campioni verranno anonimizzati<sup>261</sup>. Tali dati conservati, sono sottoposti a tecniche quali la cifratura, la pseudonimizzazione oppure di altre soluzioni che rendono gli interessati non direttamente identificabili<sup>262</sup>. Al fine di incrementare il livello di sicurezza dei dati personali trattati per l'esecuzione di uno studio, le *Prescrizioni per la ricerca scientifica* individuano, infine, anche una lista di misure e gli accorgimenti tecnici che devono essere applicati dai titolari del trattamento, ciascuno per la parte di propria competenza in relazione al ruolo ricoperto nel trattamento dei dati e alle conseguenti responsabilità durante lo studio, così come dei campioni biologici<sup>263</sup>, dal momento della raccolta, passando per la successiva fase di elaborazione dei dati ed eventualmente in quella di trasmissione di questi al promotore o ai soggetti esterni che collaborano con lui per l'esecuzione della ricerca<sup>264</sup>. Tali accorgimenti si aggiungono a tutte le mi-

rimentazioni cliniche, in particolare, promotore e centri tendono a trattare dati per finalità diverse (il primo la realizzazione dello studio, il secondo la cura sperimentale del malato). Ai sensi del par. 5 delle *Linee guida per le sperimentazioni* «la trasmissione dei dati dello studio da parte dei centri di sperimentazione ai promotori configura una vera e propria «comunicazione» di dati e un trattamento di dati da parte di terzi». Questi vanno quindi indicati nominativamente sia nell'informativa che nel modello di consenso. Si veda, A. MACINATI, *Commento alle Linee guida del Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008, n. 52*, in L. BOLOGNINI e E. PELINO (a cura di), *Codice*, cit., pp. 1357-1363; S. SELLETTI e A. SCALIA, *L'impatto della nuova normativa privacy sugli studi clinici*, in *Rassegna di diritto farmaceutico e della salute*, vol. V, pp. 1009-10014.

<sup>261</sup> Paragrafo 5.6 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

<sup>262</sup> *O.l.u.c.*

<sup>263</sup> Paragrafo 5.7 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

<sup>264</sup> In particolare, il titolare dovrà adottare specifiche cautele e accorgimenti tecnici in grado: a) garantire la qualità dei dati e la loro corretta attribuzione agli interessati; b) garantire la protezione dei dati dello studio dai rischi di violazioni, quali, ad esempio, l'accesso abusivo ai dati, furto o smarrimento parziali o integrali dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi; c) permettere la trasmissione dei dati attraverso canali e supporti di trasmissione protetti e d) garantire che la conservazione e la trasmissione di campioni biologici, avvenga facendo ricorso a codici identificativi, oppure altre soluzioni che li rendono non direttamente riconducibili agli interessati, permettendo di identificare questi ultimi solo in caso di necessità. Infine, relativamente a operazioni di elaborazione dei dati dello studio memorizzati su in una banca dati centralizzata, le *Prescrizioni*

sure tecniche ed organizzative che i titolari del trattamento devono adottare per «garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio»<sup>265</sup>, ex art. 32 del Regolamento.

Per concludere l'analisi delle misure specifiche da applicare al trattamento di dati per finalità scientifica, è opportuno sottolineare che il titolare, quando i dati trattati sono genetici, deve anche applicare tutte le garanzie e rispettare le ulteriori condizioni (art. 9, par. 4 del Regolamento) indicate nelle *Prescrizioni per i dati genetici*. Questi dati, compresi quelli estratti da campioni biologici, come specificato al par. 4.11 delle Prescrizioni a loro dedicate, possono essere utilizzati per finalità scientifica, anche in sperimentazioni cliniche e in ricerche volte a sviluppare tecniche di analisi genetica, purché il trattamento sia volto alla tutela della salute dell'interessato, di terzi o della collettività. Tale trattamento deve essere svolto secondo un progetto di ricerca che, oltre a documentare che l'utilizzo di dati e campione biologici sia effettuato per idonei ed effettivi scopi scientifici, deve anche indicare le misure applicate dal titolare per garantire il rispetto delle Prescrizioni in oggetto e della normativa sulla protezione dei dati in generale, con particolare attenzione a quelle relative la custodia e la sicurezza di dati e dei campioni biologici, quelle finalizzate a garantire la volontarietà del loro conferimento da parte dell'interessato, così come l'effettiva separazione tra dati identificativi e campioni già al momento della raccolta (ove ciò risulti possibile o non richieda un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato, debitamente documentato)<sup>266</sup>.

Per quanto riguarda il principio di trasparenza, invece, le *Prescrizioni per i dati genetici* obbligano il titolare a fornire all'interessato informazioni aggiuntive rispetto a quelle richieste dagli artt. 13 e 14 del Regolamento, che sono relative a: (i) gli accorgimenti adottati per consentire l'identificazione degli interessati soltanto per il tempo necessario agli scopi della raccolta o del successivo trattamento, ai sensi di quanto previsto dal principio di DPbDD, (ii) le modalità con cui gli interessati che lo richiedano possono accedere alle infor-

richiamano sistemi di autenticazione e di autorizzazione per il personale preposto al trattamento, procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati ai soggetti designati al trattamento e sistemi di *audit log* per il controllo degli accessi al *database* e la rilevazione di anomalie.

<sup>265</sup> Paragrafo 5.7 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

<sup>266</sup> Il progetto deve essere conservato per cinque anni dalla conclusione programmata della ricerca. Si veda il par. 4.11 delle *Prescrizioni per i dati genetici*. Ciò vale anche per tutte le ricerche che rientrano nell'ambito di applicazione delle *Regole deontologiche per la ricerca* (art. 3, comma 3).

mazioni contenute nel progetto di ricerca<sup>267</sup> e (iii) la sua facoltà, di limitare l'ambito di comunicazione dei dati genetici, il trasferimento dei campioni biologici, nonché l'eventuale utilizzo dei dati genetici per ulteriori scopi<sup>268</sup>. Nel caso poi di trattamenti effettuati mediante *test* genetici, compreso lo *screening*, a fini di ricerca, il titolare deve poi chiedere agli interessati – che hanno già prestato il loro consenso al trattamento – di dichiarare se vogliono conoscere o meno i risultati della ricerca, comprese eventuali notizie inattese che li riguardano, qualora queste ultime rappresentino per loro un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive<sup>269</sup>. Relativamente alla base giuridica del trattamento, il Garante ribadisce che il consenso sia necessario a meno che la ricerca non sia prevista dalla legge. Per quanto riguarda poi la situazione finora analizzata in cui, per particolari e documentate ragioni, non sia possibile, malgrado sia stato compiuto ogni ragionevole sforzo, informare (e ottenere il consenso) degli interessati circa la conservazione e l'ulteriore utilizzo di campioni biologici e di dati genetici già raccolti per motivi di cura o in precedenti studi, le *Prescrizioni per i dati genetici* prevedono due fattispecie diverse. Quando i dati genetici sono stati originariamente raccolti per finalità di tutela della salute, il titolare potrà utilizzarli per future ricerche previste dalla legge o che perseguono scopi scientifici e statistici «direttamente collegati» con quelli per i quali è stato originariamente acquisito il consenso informato degli interessati (consenso che in realtà, ai sensi della disciplina vigente non è neanche mai richiesto per i trattamenti per «finalità di cura» effettuati da un professionista sanitario soggetto al segreto professionale o da altra persona anch'essa soggetta all'obbligo di segretezza, in base a quanto previsto dell'art. 9, par. 2, lett. *b* del Regolamento). Nel caso in cui i dati genetici siano stati raccolti per finalità di ricerca, invece, il titolare potrà scegliere se procedere con l'*iter* classico e sottoporre il programma di ricerca, preventivamente approvato da comitato etico, a consultazione del Garante ex art. 36 del Regolamento, o anonimizzare i dati, sempre che in precedenza il titolare non avesse vietato il riutilizzo<sup>270</sup>. Nel primo caso, nel rispetto del principio di responsabilizzazione, il titolare dovrà anche provare nella DPIA che «una ricerca di analoga finalità non può essere realizzata mediante il trattamento di dati riferiti a persone dalle quali può

<sup>267</sup> Paragrafo 4.11.1 delle *Prescrizioni per i dati genetici*.

<sup>268</sup> Paragrafo 4.3 delle *Prescrizioni per i dati genetici*.

<sup>269</sup> Paragrafo 4.11.3 delle *Prescrizioni per i dati genetici*.

<sup>270</sup> *O.l.u.c.*



essere o è stato acquisito il consenso informato»<sup>271</sup> e, ovviamente, che lo studio successivo sia compatibile con quello per condurre il quale è avvenuta la raccolta dei dati iniziale. Per quanto riguarda poi la comunicazione dati genetici o il trasferimento di campioni biologici raccolti per finalità di ricerca, questi possono essere comunicati/trasferiti a enti e istituti di ricerca, alle associazioni e agli altri organismi pubblici e privati aventi finalità di ricerca esclusivamente nell'ambito di progetti di ricerca congiunti in cui vige la contitolarità. Laddove, invece, il trasferimento/la comunicazione avvenga verso terzi autonomi titolari, e quindi, per progetti di ricerca non congiunti, i dati genetici dovrebbero essere privi di dati identificativi e trattati per scopi scientifici «direttamente collegati»<sup>272</sup> a quelli per i quali sono stati originariamente raccolti. In questo caso, il soggetto richiedente si deve anche impegnare a non trattare i dati e/o utilizzare i campioni per fini diversi da quelli indicati nella richiesta dei dati e a non comunicarli o trasferirli ulteriormente a terzi.<sup>273</sup> Sul tema, a dire la verità alquanto spinoso, della cessione di campioni biologici, e dati genetici ad essi associati a terzi, tangente a quello relativo alla circolazione delle biobanche, è doveroso menzionare l'ormai celebre caso che ha coinvolto la biobanca *SharDNA*<sup>274</sup>. In essa era custodito il materiale genetico di circa 11.700 cittadini di residenti della zona dell'Ogliastra. Questi ultimi avevano accettato di partecipare al progetto di ricerca genetico capillare per cui era stata creata la biobanca, come donatori. Nel 2016, il Garante, con *Provvedimento n. 389 del 6 ottobre 2016*<sup>275</sup>,

<sup>271</sup> O.l.u.c.

<sup>272</sup> Si veda il par. 4.11.4 delle *Prescrizioni per i dati genetici*. Anche in questo caso il Garante non dà indicazioni sull'esegesi di tale assunto. Secondo Macinati è ragionevole immaginare che l'autorità di controllo nazionale, rimanendo fedele a suoi recenti orientamenti restrittivi sulla disciplina del riutilizzo dei dati, faccia riferimento a sotto-studi aggiuntivi di *follow-up* ma sempre riconducibili al progetto di ricerca su cui si basa la raccolta iniziale dei dati (es.: studio aggiuntivo teso a dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco e a consentire alle autorità competenti di concludere la relativa procedura di approvazione). Si veda A. MACINATI, *Commento al Provvedimento del Garante del 5 giugno 2019*, n. 146, cit., p. 1296.

<sup>273</sup> O.l.u.c.

<sup>274</sup> Sull'attività della biobanca si veda A. MELDOLESI, *Italy toasts Sardinia with SharDNA*, in *Nature Biotechnology*, 2000, XVIII, p. 1032 ss.; F. ARTIZZU, *The informed consent aftermath of the genetic revolution. An Italian example of implementation*, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2008, II, p. 181 ss. Per un'analisi approfondita della vicenda si veda I. RAPISARDA, *Ricerca*, cit., pp. 313-316.

<sup>275</sup> Cfr. GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Provvedimento di blocco del trattamento dei dati personali contenuti in una biobanca n. 389 del 6 ottobre 2016* [doc. web n. 5508051].

aveva disposto il blocco temporaneo dell'uso dei dati della *SharDNA* da parte della società inglese *Tiziana Life Sciences*, che a seguito del fallimento della società che ne era titolare, l'ha acquistata. Secondo il Garante, infatti, nonostante la finalità del trattamento non cambiasse con il subentro del nuovo titolare, sarebbe stato necessario prestare un nuovo consenso all'utilizzo commerciale dei campioni. Il Tribunale di Cagliari – decidendo in sede di impugnazione del provvedimento di blocco del trattamento pronunciato appunto dal Garante<sup>276</sup> – valutava invece gli scopi perseguiti dalla società subentrante nella titolarità dei dati, come direttamente collegati con i propositi iniziali e, seguendo un'interpretazione costituzionalmente orientata, ha sostenuto che il ricontatto per ottenere un nuovo consenso non fosse necessario. Ha fatto quindi seguito l'intervento dei giudici di legittimità, i quali hanno sostenuto che se muta il titolare del trattamento non si verifica una successione nello stesso, bensì una cessazione dell'originario trattamento, comportando quindi l'inizio di un distinto trattamento ad opera del nuovo titolare. Ne consegue l'onere del nuovo soggetto che effettua operazioni con i dati personali di informare gli interessati e di acquisire nuovamente il loro consenso, almeno sulla base dell'art. 16 del “vecchio” Codice della Privacy. In ogni caso, la suprema Corte insiste sull'importanza dell'*intuitus personae* nel consenso e sostiene che quest'ultimo non è dato una volta per sempre<sup>277</sup>. Sebbene l'art. 16 risulti oggi abrogato, è pacifico che, anche ai sensi dell'art. 14 del Regolamento, la modifica di un aspetto essenziale del trattamento, come il subentro di un nuovo titolare, debba comunque essere seguita da una tempestiva ed aggiornata informativa agli interessati, e di conseguenza, da un ricontatto (assai difficile da effettuare).

La vicenda *SharDNA* risulta essere ancora tutt'altro che conclusa, dato il rinvio da parte della Corte di Cassazione al giudice di merito.

Tuttavia, è necessario ai sensi della presente trattazione, muoverci verso l'analisi dell'ultima fattispecie in cui può essere sfruttata la deroga prevista dall'art. 110 del Codice della Privacy alla dazione dell'informativa. In generale, la deroga, come già detto, era già presente nella disciplina *ante*-Regolamento ma non era pensata, né particolarmente utile, per i trattamenti di dati personali riferiti a interessati coinvolti in studi osservazionali prospettici o sperimentazioni

<sup>276</sup> In Tribunale di Cagliari, Sez. I, sentenza 18 maggio 2017, n. 1569.

<sup>277</sup> In Cass., 7 ottobre 2021, n. 27325, con nota di M. CIANCIMINO, *Circolazione “secondaria” di dati sanitari e biobanche. Nuovi paradigmi contrattuali e istanze personalistiche*, cit., p. 60.

cliniche. Tali dati, infatti, vengono raccolti direttamente dall'interessato e si suppone non ci siano difficoltà per il titolare di render loro l'informativa e acquisire il consenso. Non a caso, l'*Autorizzazione generale n. 9/2016* poteva essere applicata ai trattamenti di dati personali necessari per la conduzione di studi osservazionali retrospettivi<sup>278</sup> e che si basassero su un progetto di ricerca oggetto di motivato parere favorevole del competente comitato etico territoriale<sup>279</sup>. Di conseguenza, nel caso in cui il titolare avesse voluto sfruttare la deroga dell'art. 110 in fattispecie di trattamento astrattamente ricomprese nella disciplina di questo articolo – ma non rientranti nell'ambito applicativo della succitata Autorizzazione – sarebbe stato necessario procedere con la richiesta di autorizzazione *ad hoc* del Garante ex art. 41 del vecchio Codice<sup>280</sup>.

La disciplina vigente prevede, invece, che le *Prescrizioni per la ricerca* – come precisato al par. 5.2 delle stesse<sup>281</sup> – possano applicarsi anche ai trattamenti necessari per compiere studi in campo medico, biomedico ed epidemiologico, in cui vengano coinvolti pazienti che, «in ragione della gravità del loro stato clinico, non sono in grado di comprendere le indicazioni rese nell'informativa e di prestare validamente il consenso». Sembra, quindi, che il Garante abbia voluto ampliare il perimetro di applicazione delle prescrizioni di garanzia anche alle sperimentazioni cliniche ma non agli studi osservazionali prospettici<sup>282</sup>. Ciò lo si evince dal par. 5.3 delle *Prescrizioni per la ricerca*, nel quale viene previsto che il titolare potrà utilizzare i dati del

<sup>278</sup> Si veda l'*Autorizzazione generale n. 9/2016*, par. 2, punto 1, che prevede che la stessa fosse stata rilasciata «relativamente al trattamento necessario per la conduzione di studi, non aventi significativa ricaduta personalizzata su l'interessato, effettuati con dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca ovvero ricavati da campioni biologici prelevati in precedenza per finalità di tutela della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca».

<sup>279</sup> *O.l.u.c.*, punto 2.

<sup>280</sup> Si vedano in particolare l'*Autorizzazione al trattamento dei dati di pazienti per una sperimentazione clinica in assenza di informativa e consenso (Sangart Inc.)* del 25 ottobre 2012 [doc. web. 2120934] e l'*Autorizzazione al trattamento di dati attinenti alla salute dei pazienti inclusi in uno studio multicentrico internazionale* dell'11 maggio 2017 [doc. web. n. 6503911].

<sup>281</sup> Al par. 5.2 delle *Prescrizioni per la ricerca* si evince che esse si applichino «al trattamento dati necessario per condurre studi effettuati con dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca ovvero ricavati da campioni biologici prelevati in precedenza per finalità di tutela della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti».

<sup>282</sup> Si veda il par. 5.3, punto 3 delle *Prescrizioni per la ricerca*.

paziente incapace di comprendere le indicazioni rese nell'informativa, solo se sussistono contemporaneamente le seguenti condizioni: (i) le finalità dello studio non possano essere conseguite mediante il trattamento di dati riferiti a persone in grado di comprendere le indicazioni rese nell'informativa e di prestare validamente il consenso; (ii) le finalità dello studio non possono essere conseguite con altre metodologie di ricerca, avuto riguardo, in particolare, ai criteri di inclusione previsti dallo studio, alle modalità di arruolamento, alla numerosità statistica del campione prescelto, nonché all'attendibilità dei risultati conseguibili in relazione alle specifiche finalità dello studio e, come già anticipato (iii) lo studio a cui viene sottoposto il paziente sia volto al miglioramento del suo stato clinico. Quest'ultima condizione non può essere soddisfatta dagli studi osservazionali, a cui però potrebbe applicarsi per analogia quanto previsto all'analogo par. 4.11.2 delle *Prescrizioni per i dati genetici*<sup>283</sup>. Tali circostanze, in linea con il principio di responsabilizzazione devono poi essere documentate e comprovate nel progetto di ricerca che dovrà ottenere il parere favorevole del Comitato etico<sup>284</sup>. Successivamente, in linea con quanto previsto nelle precedenti autorizzazioni *ad hoc* del Garante il titolare dovrà fornire l'informativa e richiedere il consenso a chi esercita legalmente la rappresentanza, ovvero a un prossimo congiunto, a un familiare, a un convivente o unito civilmente, ovvero a un fiduciario o, in loro assenza al responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato *ex art. 82, comma 2, lett. a* del Codice della Privacy. Resta poi fermo l'obbligo in capo al titolare di rendere l'informativa sul trattamento dei dati all'interessato paziente e raccogliergli il relativo consenso non appena le sue condizioni di salute lo consentano.

<sup>283</sup> Questo paragrafo prevede che i dati genetici di interessati che non possono prestare il consenso per incapacità possano essere trattati per finalità di ricerca scientifica che «non comportino un beneficio diretto» per i medesimi interessati qualora ricorrano contemporaneamente le seguenti condizioni: (i) la ricerca è finalizzata al miglioramento della salute di altre persone appartenenti allo stesso gruppo d'età o che soffrono della stessa patologia o che si trovano nelle stesse condizioni e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del competente comitato etico a livello territoriale; (ii) una ricerca di analoga finalità non può essere realizzata mediante il trattamento di dati riferiti a persone che possono prestare il proprio consenso; (iii) il consenso al trattamento è acquisito da chi esercita legalmente la potestà, da un prossimo congiunto, o, in loro assenza, dal responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato e (iv) la ricerca non comporta rischi significativi per la dignità, i diritti e le libertà fondamentali degli interessati.

<sup>284</sup> Si veda il par. 5.3 delle *Prescrizioni per la ricerca scientifica*.

Rimane qui il dubbio circa la necessità o meno, una volta ottenuto il consenso presso terzi, di procedere anche con la consultazione preventiva del Garante, visto che le condizioni elencate all'art. 110, comma 1, per sfruttare la deroga che stiamo analizzando sembrano sommarsi a quelle previste nelle *Prescrizioni per la ricerca e per i dati genetici*. In base a quanto previsto nelle FAQ del Garante relative al *Trattamento dati nel contesto delle sperimentazioni cliniche e delle ricerche mediche nell'ambito dell'emergenza sanitaria da COVID-19*, sembrerebbe che – almeno nel contesto delle sperimentazioni cliniche – sia sufficiente per i promotori e i centri di sperimentazione forniscano l'informativa e raccolgano il consenso presso terzi. Non è chiaro però perché venga richiamata per analogia la disciplina prevista al par. 4.11.2 delle *Prescrizioni per i dati genetici*, invece di quella più pertinente prevista al par. 5.3 delle *Prescrizioni per la ricerca*, che sembra pensata *ad hoc* per le sperimentazioni cliniche.

Nello stesso documento il Garante prevede che – esclusivamente per il trattamento di dati personali compresi in studi sperimentali e programmi di uso terapeutico compassionevole dei medicinali per la cura e la prevenzione del *virus* Covid-19 – se il titolare «per specifiche e comprovate ragioni» non possa «acquisire il consenso al trattamento dei dati personali presso terzi, ovvero ciò rischi di pregiudicare gravemente il buon esito della ricerca» – un esempio che viene espressamente richiamato dalle FAQ riguarda la necessità di trattare dati riferiti a pazienti defunti o ricoverati in reparti di terapia intensiva (che si suppone siano in condizioni così gravi da non comprendere il contenuto dell'informativa) – non è obbligato «in forza della normativa relativa alla presente fase emergenziale, alla [...] sottoposizione del progetto di ricerca, [e] della relativa valutazione di impatto, alla consultazione preventiva del Garante di cui all'art. 110 del Codice in materia di protezione dei dati personali». Tale assunto sembra confermare che in situazioni normali la consultazione preventiva del Garante sia richiesta solo ove non sia stato raccolto il consenso presso terzi (per varie ragioni, tra cui il buon esito della ricerca). Permangono però notevoli problemi interpretativi relativamente all'ambito di applicazione di tale deroga all'obbligo per il titolare di procedere con la consultazione preventiva prevista per la fase emergenziale. Un'interpretazione letterale delle FAQ del Garante potrebbe indurre, infatti, a ritenere che per gli studi osservazionali nei quali il titolare non riesca ad informare gli interessati, poiché risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato oppure rischia di pregiudicare gravemente il conseguimento delle ricerche, non valga l'esenzione dall'obbligo di sottoporre il progetto di

ricerca e la valutazione di impatto alla consultazione preventiva del Garante, mentre tale deroga varrebbe per i promotori di uno studio clinico a carattere interventistico. Come sottolineato dall'ISS, tale diversificazione del regime giuridico sembrerebbe poco ragionevole, in quanto gli studi osservazionali, per definizione sono meno invasivi della sfera personale, sarebbero destinatari di un trattamento peggiore rispetto agli studi che presentano rischi diretti per la persona umana. Il fatto poi che il Garante, tra le ipotesi di impossibilità di acquisizione del consenso, contempli le ricerche che coinvolgono il trattamento di dati relativi a pazienti defunti, cosa impossibile in uno studio interventistico (non possono esserci sperimentazioni di farmaci sui defunti!), porta a sostenere che si tratti di un ennesimo caso di ambiguità nominale connessa termine “studio sperimentale” che, in questo caso, sta a significare una ricerca che deve essere giustificata dalle conoscenze acquisite e vincolata a priori dal protocollo. In tale definizione rientrerebbero quindi sia gli studi osservazionali, che quelli interventistici, e il documento sarebbe di reale aiuto per le esigenze della ricerca. In ogni caso, sarebbe opportuno un chiarimento da parte del Garante, visto che, per gli studi osservazionali retrospettivi, le *Prescrizioni per la ricerca scientifica*, nel caso in cui il consenso non possa essere raccolto per motivi etici o di impossibilità organizzativa, non richiedono al titolare di raccogliere il consenso presso terzi.

#### 4.2. *Interesse pubblico rilevante e interesse pubblico nel settore della sanità pubblica come condizioni di liceità del trattamento di categorie particolari di dati per fini di ricerca clinica*

Per completare l'individuazione delle deroghe specifiche elencate al paragrafo 2 dell'articolo 9 che possono essere sfruttate per legittimare il trattamento di particolari categorie di dati per finalità di ricerca scientifica, è opportuno citare quelle di cui alla lettera g e i. Queste si riferiscono alle circostanze in cui, nel contesto in esame, il trattamento sia necessario per svolgere attività di ricerca che risponda ad un determinato interesse pubblico rilevante o ad un interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quale il contrasto da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero (es.: ricerche finalizzate a contenere una pandemia)<sup>285</sup>. Partendo dalla condizione di

<sup>285</sup> F.P. MICOZZI, *Le tecnologie, la protezione dei dati e l'emergenza Coronavirus: rapporto tra il possibile e il legalmente consentito*, in *BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto*, 2020, I special issue, pp. 623-633.

liceità di cui alla lettera g essa rimette agli Stati membri di specificare quali siano le circostanze nelle quali l'interesse pubblico rilevante permetta l'uso di dati sensibili senza il consenso degli interessati. In particolare, il diritto nazionale presupposto dovrà indicare le «*misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato*», nel rispetto del principio di proporzionalità e fatta salva l'essenza del diritto alla tutela dei dati personali<sup>286</sup>. A causa della possibile notevole ampiezza applicativa di questa fattispecie di liceità – che avrebbe potuto essere usata come deroga “*easy to use*” per legittimare un elevato numero di trattamenti, aumentando anche il rischio di abusi e interpretazioni strumentali da parte dei titolari<sup>287</sup> – il legislatore nazionale con l'art. 2-*sexies* del Codice della Privacy è intervenuto per limitarne la flessibilità. E lo fa, in primo luogo, restringendo le fonti normative utilizzabili come diritto nazionale presupposto, alla legge o a un regolamento «nei casi previsti dalla legge». Poiché il richiamato inciso aveva generato notevoli dubbi interpretativi, è stato eliminato dal d.l. n. 139 dell'8 ottobre 2021<sup>288</sup> che ha provveduto anche ad aggiungere tra le fonti utilizzabili per applicare tale deroga gli «atti amministrativi generali». Il comma 1 dell'art. 2-*sexies* prevede poi che tale disposizione normativa debba specificare, oltre al motivo di interesse pubblico rilevante che giustifica il trattamento, anche: (i) i tipi di dati che possono essere trattati; (ii) le operazioni eseguibili e (iii) le misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato<sup>289</sup>.

<sup>286</sup> M. MORETTI, *Covid-19, trattamento dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica: linee guida UE*, in *Cybersecurity360.it*, 20 maggio 2020, reperibile sul sito internet: [www.cybersecurity360.it/legal/privacy-dati-personali/covid-19-trattamento-dati-relativi-alla-salute-a-fini-di-ricerca-scientifica-linee-guida-ue/](http://www.cybersecurity360.it/legal/privacy-dati-personali/covid-19-trattamento-dati-relativi-alla-salute-a-fini-di-ricerca-scientifica-linee-guida-ue/).

<sup>287</sup> Il rischio associato alla formula generale usata per indicare la deroga in di cui all'art. 9, par. 2, lett. g del Regolamento riguardava anche l'aumento della frammentazione normativa e di «interpretazioni autarchiche» da parte degli Stati membri, che avrebbero potuto generare contenzioso tra questi e la Commissione sulla corretta interpretazione del Regolamento. Si veda M. GRANIERI, *Il trattamento*, cit., 174.

<sup>288</sup> Decreto-legge dell'8 ottobre 2021, n. 139 (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 8 ottobre 2021, n. 241), coordinato con la legge di conversione 3 dicembre 2021, n. 205, recante «*Disposizioni urgenti per l'accesso alle attività culturali, sportive e ricreative, nonché per l'organizzazione di pubbliche amministrazioni e in materia di protezione dei dati personali*» (GU Serie Generale n. 291 del 7 dicembre 2021).

<sup>289</sup> Si ricorda che le misure di garanzia per il trattamento dei dati relativi alla salute e genetici non sono ancora state adottate e che il titolare dovrà – su tale versante – prendere in considerazione le Prescrizioni rivedute dal Garante ai sensi dell'art. 21 del d.lg. n. 101/18) e le *Regole deontologiche per la ricerca*. Si veda, M. MORETTI, *Gdpr e sperimentazione clinica: le indicazioni del Comitato Ue per la protezione dei dati*, in *Agenda*



Il comma 2 dell'art. 2-*sexies* elenca analiticamente una serie di fattispecie di trattamento considerate *ex lege* di rilevante interesse pubblico, se intraprese da soggetti, sia pubblici che privati, «che svolgono compiti di interesse pubblico o connessi all'esercizio di pubblici poteri»<sup>290</sup>. Tra queste, quella elencata al paragrafo (cc) parla espressamente di «trattamenti effettuati [...] per fini di ricerca scientifica, nonché per fini statistici da parte di soggetti che fanno parte del Sistema statistico nazionale (Sistan)». Va preliminarmente evidenziato che, considerando in maniera correlata i concetti espressi in questo assunto, l'interesse pubblico non sarebbe ravvisabile in generale per i trattamenti con finalità di ricerca scientifica, ma solamente in quei progetti, con fini statistici o scientifici, sviluppati da soggetti che appartengono al Sistema statistico nazionale. Inoltre, relativamente a tali fattispecie di trattamento non vi è alcuna mitigazione delle rigidità introdotte dal primo comma dell'art. 2-*sexies*, come espressamente previsto al comma 2 dello stesso. Per questo motivo si può ritenere che il trattamento di categorie particolari di dati per fini di ricerca da parte di soggetti che svolgono compiti di interesse pubblico è consentita solo ove sia previsto da una previsione normativa che deve specificare, oltre al motivo di interesse pubblico rilevante connesso alla ricerca, anche i tipi di dati che possono essere trattati, le operazioni eseguibili e le misure appropriate per tutelare i diritti degli interessati. Allo stato dell'arte attuale, pare non vi sia alcuna legge, regolamento di settore o atto amministrativo, neanche tra le disposizioni relative all'emergenza pandemica, che relativamente a determinate finalità o tipologia di ricerca considerate di interesse pubblico, rispecchi tutte le caratteristiche richieste dalla disciplina nazionale, in termini di contenuti necessari, e che possa essere usata come base giuridica del trattamento<sup>291</sup>. A questo proposito è opportuno richiamare

*Digitale*, reperibile sul sito internet: [www.agendadigitale.eu/sanita/gdpr-e-sperimentazione-clinica-le-indicazioni-del-comitato-ue-per-la-protezione-dei-dati/](http://www.agendadigitale.eu/sanita/gdpr-e-sperimentazione-clinica-le-indicazioni-del-comitato-ue-per-la-protezione-dei-dati/).

<sup>290</sup> La novità sostanziale rispetto alla disciplina nazionale previgente è costituita dall'estensione di tale voce anche ai soggetti privati che svolgono compiti di interesse pubblico.

<sup>291</sup> Inserire tutti gli elementi richiesti dall'art. 2-*sexies* in specifiche disposizioni normative risulta assai difficile, specie se riferite al contesto della ricerca clinica contemporanea. In primo luogo, perché tutte le attività di ricerca scientifica in ambito clinico, anche in virtù del loro ruolo prodromico per il miglioramento del livello di salute della collettività, difficilmente potranno essere escluse dal concetto di «interesse pubblico» e sarebbe, perciò, assai difficile fare una selezione. Inoltre, come già visto, non è possibile stabilire *ex ante* i tipi di dati da includere nella ricerca e le operazioni da svolgere sui dati, senza contare che le ricerche cliniche contemporanee sono

nuovamente le FAQ del Garante che relativamente al trattamento di dati personali svolti nell'ambito delle ricerche mediche finanziate dal Ministero della Salute sulla base della normativa emanata per la passata fase emergenziale, il 1° aprile 2020 e finalizzate al contrasto della pandemia<sup>292</sup> specificano che il fondamento di liceità è da rintracciarsi nell'esecuzione di funzioni di rilevante interesse pubblico attribuite al titolare (in questo caso agli IRCCS). In tale documento il Garante sembra quindi fondare il trattamento dei dati personali necessari per attuare tali ricerche nell'esecuzione di un compito di interesse pubblico attribuito al titolare del trattamento *ex art. 6, par. 1, lett. e*. Per quanto riguarda, invece, i dati relativi alla salute e genetici (o altre categorie particolari di dati personali), il trattamento è consentito in quanto necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica *ex art. 9, par. 2, lett. i*. I trattamenti di dati personali effettuati per contrastare le epidemie, infatti, sia al *considerando 46* e che al 112 del Regolamento vengono menzionati come esempio di trattamenti effettuati per importanti motivi di interesse pubblico. E non si può negare che in essi possono ben essere compresi anche i trattamenti necessari per svolgere ricerche finalizzate ad indagare le cause, la modalità di trasmissione, la prevenzione e la cura del virus, in quanto attività necessarie a garantire tale contrasto.

È opportuno però specificare, che se da un lato il Garante sembrerebbe, anche se non espressamente, riconoscere che il trattamento di categorie particolari per finalità di ricerca volte a contrastare la diffusione del *virus* possa basarsi sul presupposto di liceità di cui alla lettera *i*) – permettendo al titolare di non dover rispettare le condizioni di liceità elencate all'art. 110 del Codice della Privacy – dall'altro il Regolamento al medesimo articolo prevede che il diritto nazionale presupposto che va ad applicare la deroga in oggetto debba prevedere le «misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà

sempre più spesso di carattere esplorativo, in cui non è chiara neanche l'ipotesi che si vuole andare a verificare o consolidare, che semmai rappresenta l'esito dell'indagine. Infine, sviluppare tali disposizioni richiederebbe un enorme sforzo amministrativo e operativo, con tempistiche del tutto incongruenti con le esigenze della ricerca.

<sup>292</sup> Il Ministero della Salute, sulla base della normativa emanata in fase emergenziale, il 1° aprile 2020, aveva adottato un bando con cui invitava gli IRCCS a presentazione di progetti di ricerca – finanziati con 7 milioni di euro provenienti dai fondi per la ricerca corrente, relativi agli anni finanziari 2020 e 2021 – con finalità volte ad acquisire rapidamente conoscenze in relazione a potenziali misure cliniche e di sanità pubblica che possono essere utilizzate immediatamente per migliorare la salute dei pazienti, per contenere la diffusione di SARS-CoV-2 e comprendere la patogenesi del COVID-19, consentendone la sua gestione e la sua risoluzione.

dell'interessato, in particolare il segreto professionale». Queste non sono previste dalla normativa emanata in fase emergenziale, motivo per cui gli IRCCS, sul versante delle garanzie, dovrà sempre fare riferimento alle *Prescrizioni* e alle *Regole deontologiche*.

#### 4.3. *Disciplina italiana dei trattamenti di dati personali nell'ipotesi del loro utilizzo secondario – da parte di terzo – a fini di ricerca. Sfide e un modello di governance per gli IRCCS*

Per completare la disamina di questo intricato insieme di norme primarie – che prevedono nuove «forme» di consenso e basi giuridiche del trattamento dei dati personali alternative a quest'ultimo – così come delle norme secondarie di organizzazione, riparto di competenze e responsabilità che vanno a disciplinare, a livello nazionale, il trattamento di dati personali per finalità di ricerca scientifica, è d'obbligo menzionare anche l'art. 110-*bis* del Codice della Privacy, rubricato «Trattamento ulteriore da parte di terzi dei dati personali a fini di ricerca scientifica o a fini statistici». Tale articolo sembrerebbe applicarsi anche al trattamento di dati sanitari<sup>293</sup> ma non per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, per la quale, secondo dottrina maggioritaria e ai sensi dei pochi provvedimenti emessi dal Garante<sup>294</sup>, sembrerebbe applicarsi l'art. 110 che prevale in quanto *lex specialis*<sup>295</sup>. Partendo dal presupposto che il Codice della

<sup>293</sup> Si rende noto che l'art. 110-*bis* fosse già stato aggiunto dall'art. 28, comma 1, lett. *b* della Legge recante *Disposizioni per l'adempimento degli obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia all'Unione europea - Legge europea 2017*, del 20 novembre 2017, n. 167, rubricato *Riutilizzo dei dati per finalità di ricerca scientifica o per scopi statistici* e modificato dal legislatore delegato a seguito delle critiche mosse alla sua formulazione. Quest'ultima presentava diversi problemi, sia a livello semantico che di contenuto, tra cui l'esclusione dei dati genetici dall'ambito applicativo dell'articolo stesso. Si veda il Dossier di Senato e Camera, *L'adeguamento della disciplina sulla protezione dei dati personali al Regolamento (UE) 2016/679. Le posizioni espresse dagli auditi*, del 18 giugno 2018, reperibile sul sito internet: [www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/01067826.pdf](http://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/01067826.pdf), p. 20.

<sup>294</sup> Si veda la sezione dedicata all'art. 110 della Relazione annuale del Garante per gli anni 2019, 2020, 2021. Reperibili sul sito internet: [www.garanteprivacy.it/home/attivita-e-documenti/documenti/relazioni-annuali](http://www.garanteprivacy.it/home/attivita-e-documenti/documenti/relazioni-annuali). In particolare, il *Provvedimento n. 266 del 10 dicembre 2020* nel quale il Garante ha previsto che l'impossibilità di riuscire a informare gli interessati e acquisirne il consenso per il riutilizzo di dati precedentemente raccolti per un altro studio e acquisiti con contratto di cessione dal nuovo titolare rientrasse nella fattispecie dell'art. 110 e non 110 *bis*.

<sup>295</sup> E. PELINO, *Commento all'art. 110-bis d.lgs. 196/2003*, in L. BOLOGNINI e E. PELINO (a cura di), *Codice*, cit., p. 157.

Privacy ammette la possibilità di cedere dati personali per finalità di ricerca ad altro titolare<sup>296</sup>, l'articolo in esame prevede che il Garante possa autorizzare il trattamento ulteriore di dati personali, inclusi quelli sensibili, a fini di ricerca scientifica o a fini statistici, da parte di soggetti terzi che svolgano principalmente attività di ricerca, quando «a causa di particolari ragioni, informare gli interessati risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca, a condizione che siano adottate misure appropriate per tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi dell'interessato, in conformità all'articolo 89 del Regolamento, comprese forme preventive di minimizzazione e di anonimizzazione dei dati». La decisione sulla richiesta di autorizzazione di cui al primo comma dell'art. 110-*bis* in commento, deve essere comunicata dal Garante entro il termine di quarantacinque giorni, ed il secondo paragrafo della citata disposizione conferisce all'inerzia dell'autorità di controllo nazionale il significato di un provvedimento di rigetto. Ove, invece, sia rilasciata l'autorizzazione, il provvedimento o quelli eventualmente successivi adottati a seguito dell'attività istruttoria, devono stabilire le condizioni e le misure necessarie ad assicurare adeguate garanzie a tutela degli interessati nell'ambito del trattamento ulteriore dei dati personali da parte di terzi, anche sotto il profilo della loro sicurezza. Il Garante ha altresì facoltà di adottare, anche d'ufficio, provvedimenti generali, riferiti a determinate categorie di titolari e di trattamenti, con i quali siano stabilite le condizioni dell'ulteriore trattamento e le misure necessarie per assicurare adeguate garanzie a tutela degli interessati. La conoscenza di tali provvedimenti generali è garantita dalla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Questa regolamentazione del trattamento ulteriore da parte di terzi dei dati personali presenta profili di criticità sia in termini interpretativi, che in relazione alla sua compatibilità con il Regolamento. Sul piano interpretativo, alcuni termini richiedono specifici chiarimenti. Partendo dall'ambito soggettivo di applicazione della norma, né l'art. 110-*bis*, né il Codice della Privacy in generale, chiariscono cosa debba intendersi per «terzo». Il Regolamento all'art. 4, par. 10 definisce come «terzo» un soggetto diverso tanto dall'interessato quanto dai titolari e responsabili del trattamento e dai loro autorizzati. In sostanza, va inteso come terzo un titolare autonomo diverso da quello che ha determinato il trattamento originario. Passando alla

<sup>296</sup> Si veda l'art. 99 del Codice della Privacy.

disamina degli altri termini di difficile interpretazione, si rileva che nell'articolo non sono indicati i criteri in base ai quali si possa ritenere che un soggetto svolga «principalmente» attività di ricerca scientifica. Prendendo in considerazione la definizione di «istituto o ente di ricerca» contenuta all'art. 1, comma 1, lett. *d* delle *Regole deontologiche per la ricerca*, si potrebbe supporre che il legislatore nazionale si riferisca a quegli organismi sia pubblici che privati per i quali «la finalità di statistica o di ricerca scientifica risulta dagli scopi dell'istituzione e la cui attività scientifica è documentabile»<sup>297</sup>. Dall'altra, non è chiaro se un'azienda privata che finanzia una ricerca possa essere qualificata come un soggetto principalmente dedito ad attività di ricerca, posto che l'oggetto sociale di tale società – si suppone – comprenda numerose finalità. Infine, il termine «particolari ragioni» resta indeterminato. Si può solo dedurre che ogni scostamento dalla regola debba essere giustificato in relazione al caso concreto, e non riguardare situazioni generali.

Andando poi alla disamina dei diversi profili di incompatibilità della disciplina interna nazionale sul trattamento ulteriore dei dati da parte di terzi e quella prevista dalla normativa europea, va innanzitutto osservato che il Regolamento non prevede interventi autorizzativi dell'autorità nazionale. Tale strumento giuridico entra in contrasto con un paradigma di tutela – caratteristico del Regolamento – basato sul principio di *accountability* e un approccio incentrato sul rischio, oltre ad andare in direzione opposta rispetto progetto di emancipazione di titolari e responsabili che il legislatore europeo intende attuare. Quest'ultimo prevede che tali soggetti adottino autonomamente «misure tecniche e organizzative» volte ad affrontare i rischi correlati al trattamento, non limitarsi ad assolvere adempimenti burocratici imposti dall'alto, che vanno quindi ridotti al minimo. Sebbene il Regolamento preveda all'art. 36, par. 5 l'istituto dell'autorizzazione preliminare, questa può essere prescritta al titolare dal

<sup>297</sup> Nel *Provvedimento n. 515 del 19 dicembre 2018* [doc. web n. 9069637] il Garante osserva che benché la definizione di «istituto o ente di ricerca» contenuta nelle *Regole deontologiche per la ricerca* venga ripresa da quella presente nel «vecchio» Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici, di cui all'Allegato A.4 del «vecchio» Codice della privacy, i criteri di riconoscimento di «enti di ricerca e delle strutture di ricerca di istituzioni pubbliche e private» si riferiscono agli scopi istituzionali perseguiti, all'attività concretamente svolta e all'organizzazione interna in relazione all'attività di ricerca, nonché alle misure adottate per garantire la sicurezza dei dati. Tali criteri sono anche elencati nelle linee guida per l'accesso a fini scientifici ai dati elementari del Sistema statistico nazionale (G.U. n. 287 dell'11 dicembre del 2018).

legislatore nazionale solo per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico, tra cui il trattamento con riguardo alla protezione sociale e alla sanità pubblica. L'ambito di applicazione oggettiva dell'art. 110-*bis* risulta però ben più esteso. Inoltre, tale potere autorizzativo, specie quando si estrinsechi nel rilascio di autorizzazioni *ad hoc*, risulta discorde con l'impostazione europea che, come si evince dall'art. 14, par. 5, lett. *b* in combinato disposto con l'art. 89 del Regolamento, prevede una disciplina improntata al *favor* per la ricerca, libera da vincoli eccessivi di informativa purché vi sia il rispetto di garanzie e tutele adeguate. Vero è che l'art. 9, par. 4 del Regolamento permette alla normativa nazionale di mantenere o introdurre ulteriori condizioni, comprese limitazioni, con riferimento al trattamento di dati genetici, biometrici e relativi alla salute, ma tale potere discrezionale del legislatore statale non può estendersi fino ad ostacolare la libera circolazione delle informazioni. Tali limitazioni dovrebbero poi essere coordinate al contesto generale e giustificate da esigenze specifiche. Infine, il legislatore nazionale esige che il nuovo titolare faccia ricorso a forme preventive di anonimizzazione, che ove avesse luogo, farebbe venire meno la possibilità di qualificare come dati personali quelli oggetto del trattamento, uscendo quindi dall'ambito di applicabilità sia del Regolamento che del Codice della Privacy<sup>298</sup>.

Ora come ora, la tenuta giuridica di questo potere autorizzativo del Garante risulta incerta. L'Autorità nazionale non ha ancora adottato provvedimenti generali di autorizzazione preventiva che siano una diretta estrinsecazione del comma 3 dell'art. 110-*bis*. Questi, se da una parte permetterebbero di gestire in modo automatico una moltitudine di richieste di accesso e utilizzo dei dati, dall'altro non sono previste nel Regolamento e cozzano anch'esse con la responsabilizzazione del titolare del trattamento.

L'unica disposizione davvero rilevante dell'articolo in esame è quella contenuta nell'ultimo comma, più per le sottese intenzioni del legislatore e che per il ragionamento giuridico, pregno di incongruenze e criticità, ad essa sottostante. Il comma 4 dell'art. 110-*bis*

<sup>298</sup> Come sottolineato da Guarda, l'intento del legislatore poteva essere quello di delegare al Garante il compito di controllare se la tecnica utilizzata dal titolare riuscisse effettivamente, considerando il contesto specifico, a garantire un anonimizzazione in linea con quanto richiesto a livello normativo. Come si vedrà approfonditamente nel par. § 3 del Capitolo IV nella ricerca ad alta intensità di dati è difficile poter raggiungere gli *standard* richiesti dal legislatore europeo, e attualmente, tra l'altro, poco chiari, di anonimizzazione. P. GUARDA, *Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica*, cit., p. 167.

prevede, infatti, che non costituisca trattamento ulteriore da parte di terzi quello svolto a fini di ricerca e che abbia oggetto i dati personali raccolti per l'attività clinica da parte degli IRCCS, sia pubblici che privati, in ragione del carattere strumentale dell'attività di assistenza sanitaria svolta da questi istituti rispetto alla ricerca, sempre a condizione che sia osservato il già più volte citato art. 89 del Regolamento.

È evidente che l'intenzione del legislatore sia quella di voler agevolare l'attività di ricerca svolta dagli IRCCS, sottraendoli alla procedura autorizzativa prevista dall'articolo 110-*bis* per il trattamento ulteriore di dati personali. Tuttavia, la disciplina in analisi non si sarebbe comunque applicata agli IRCCS, dal momento che il riutilizzo a fini scientifici da parte di questi di dati personali – raccolti in precedenza dagli stessi per finalità di cura – va a configurare un trattamento ulteriore da parte dello stesso titolare e non di terzi.

Passando poi all'analisi del fondamento di liceità della fattispecie in esame di ulteriore trattamento di dati relativi alla salute e genetici per finalità di ricerca, è opportuno ricordare che nonostante la presunzione di compatibilità – prevista all'art. 5, par. 1, lett. *b* – la deroga al divieto di trattamento che legittima la raccolta per finalità di cura di dati sensibili (previsto all'art. 9, par. 2, lett. *b*<sup>299</sup>) non può coprire il trattamento per finalità scientifica di tali dati che – come recentemente sottolineato dal Comitato – dovrà trovare comunque la sua condizione di legittimità nel diritto nazionale presupposto alla deroga al divieto di trattamento dei dati sensibili necessario a fini di ricerca prevista dall'art. 9, par. 2, lett. *j*, che nel quadro giuridico italiano è l'art. 110. Quest'ultimo, come visto nel par. 4 *supra*, pone come condizioni per sfruttare tale deroga: (i) che la ricerca sia effettuata in base a disposizioni di legge o di regolamento o al diritto dell'Unione europea; (ii) che il titolare adotti misure appropriate e idonee per tutelare i diritti e le libertà della coorte degli interessati

<sup>299</sup> Il Garante nei *Chiarimenti sull'applicazione della disciplina per il trattamento dei dati relativi alla salute in ambito sanitario* ha precisato che i trattamenti per «finalità di cura» possano fondarsi sulla condizione di liceità di cui all'art. 9, par. 2, lett. *b* del Regolamento, e che diversamente dal passato, al professionista sanitario, soggetto al segreto professionale non è più richiesto di procedere con la raccolta del consenso del paziente. Precisa però che ciò vale solo per i trattamenti strettamente necessari al perseguimento di tali finalità di cura della salute, come descritti nel *considerando* 53 del Regolamento. In caso contrario tali trattamenti sono legittimi solo se sussiste un altro fondamento giuridico e un'altra condizione di liceità ai sensi del Regolamento. Si veda GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Chiarimenti sull'applicazione della disciplina per il trattamento dei dati relativi alla salute in ambito sanitario*, Provvedimento n. 55 del 7 marzo 2019 [doc. web n. 9091942].



coinvolti nel richiamato progetto di ricerca, quelle elencate dei Paragrafi § 4 e 5 delle *Prescrizioni*, e che devono essere chiaramente documentate in una DPIA e (iii) l'applicazione delle garanzie di cui all'art. 89. Il comma in analisi individua l'esistenza di un connubio inscindibile tra l'attività di cura e quella di ricerca che caratterizza gli IRCCS, sia pubblici che privati, per cui tra l'altro la ricerca è anche da considerarsi parte essenziale delle finalità istituzionali/statutarie che la normativa specifica attribuisce a queste tipologie di soggetti<sup>300</sup>. Sebbene tale circostanza venga impropriamente qui utilizzata come deroga all'obbligo di ricontatto (e consenso) da parte di terzo<sup>301</sup>, può essere più propriamente sfruttata dagli IRCCS stessi per sostenere che la ricerca scientifica da loro condotta su dati raccolti per finalità di cura rientri tra quelle effettuata in base a disposizioni di legge (lo stesso art. 110-*bis*, comma 4) di cui all'art. 110, primo comma. Di conseguenza tale ricerca potrà essere condotta senza ricorrere al consenso dell'interessato come condizione di liceità del trattamento dei dati purché siano rispettate le altre condizioni e applicate le tutele sopra elencate.

Ma è soprattutto da notare che se l'intenzione del legislatore era quella di agevolare il *data reuse* da parte degli IRCCS non ha considerato che la presenza di una condizione di liceità diversa dal consenso (l'art. 110-*bis*, comma 4 e l'art. 9, par. 2, lett. j) in esame non lo esonera dall'obbligo di procedere con l'*iter* di consultazione preventiva del Garante – previsto all'art. 110 – ogni volta in cui non riesca fornire un'informativa all'interessato sulla finalità specifica di ricerca per cui i suoi dati sanitari verranno riutilizzati<sup>302</sup>. Sul punto è però opportuno richiamare ancora una volta le parole del Comitato, il quale ha incoraggiato i titolari che già prevedono di utilizzare i dati per finalità «ulteriori» di adottare, al momento della raccolta dei dati misure adeguate al fine di poter soddisfare gli obblighi di trasparenza

<sup>300</sup> Gli IRCCS sono ospedali di eccellenza che oltre a garantire prestazioni di ricovero e cura ad alta specialità, perseguono finalità di ricerca sia clinica che traslazionale, nel campo biomedico e in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari.

<sup>301</sup> Come già accennato sopra, il trattamento per finalità di ricerca svolto dagli IRCCS sui dati raccolti dagli operatori sanitari della struttura medesima nell'ambito della routinaria pratica clinica non rappresenta un trattamento ulteriore da parte di terzi, ma del medesimo titolare che ha svolto la raccolta. Si veda il commento del Garante all'art. 110-*bis* contenuto nel Dossier di Senato e Camera, *L'adeguamento*, cit., p. 20.

<sup>302</sup> Si ricorda, infatti, che l'informativa costituisce un presupposto di validità di qualsiasi base giuridica.

relativi a tale ulteriore trattamento, tra cui il ricorso a modalità più dinamiche per informare gli interessati del trattamento (ulteriore) dei propri dati<sup>303</sup>.

Tale orientamento è in linea con il modello che potremmo definire di *governance* dell'uso di dati personali per finalità di ricerca sviluppato negli anni dell'Istituto Europeo di Oncologia – IRCCS con sede a Milano – frutto di un lavoro ad alta integrazione multidisciplinare, che ha coinvolto diversi uffici, tra cui quello per le sperimentazioni cliniche, l'ufficio legale, il Comitato etico, nonché esperti di privacy e di deontologia della ricerca biomedica<sup>304</sup>. L'obiettivo di tale modello è quello di garantire il rispetto della normativa sulla protezione dati, degli *standard* deontologici-scientifici riconosciuti per la ricerca scientifica e creare una nuova alleanza tra ricercatore e paziente attraverso un misure operative e garanzie che seguono obiettivi distinti ma complementari. Si tratta, in primo luogo, della tutela dell'autonomia dei singoli attraverso un consenso «ampio» a *partecipare* alla ricerca che assume la forma di un vero e proprio «accordo di partecipazione alla ricerca»<sup>305</sup>, detto anche consenso «madre» o «*trust-based consent*»<sup>306</sup>. Questo è preceduto da un'attività di comunicazione sulle finalità note e non note di utilizzo dati e campioni biologici inserita in un sistema di gestione del dato volto a promuovere i principi di trasparenza e *availability*. Questi due principi svolgono un ruolo essenziale nel mantenere viva l'interazione tra professionisti sanitari e pazienti, oltre a permettere a questi ultimi di esercitare i loro diritti, una partecipazione consapevole alla ricerca e un giusto controllo sulle operazioni compiute dai ricercatori sui dati e sulla reale applicazione di eventuali sanzioni da parte di organi competenti/independenti dell'Istituto in caso di violazioni.

<sup>303</sup> Il Comitato sottolinea l'importanza di ricorrere a tali misure di comunicazione dinamica dell'informativa per evitare situazioni in cui sia necessario ricorrere alla deroga prevista dall'art. 14, par. 5, lett. *b*, del Regolamento. Nel caso specifico degli IRCCS non è chiaro se questa eccezione sarebbe comunque applicabile perché si tratta del medesimo titolare che va ad utilizzare i dati per fini di ricerca. Si ritiene tuttavia che tali misure di comunicazione dinamica, anche sfruttando «intermediari informatici», possano essere una strada da seguire.

<sup>304</sup> M. MONTURANO, *Dati genetici: le sfide per gli IRCCS*, in DATA MANAGEMENT IEO (a cura di), *Newsletter n. 9. Marzo 2020*, 2020. Reperibile sul sito internet: [www.ieo.it/PageFiles/10654/Newsletter%20n9.pdf](http://www.ieo.it/PageFiles/10654/Newsletter%20n9.pdf).

<sup>305</sup> Una copia dell'accordo è reperibile sul e sito internet: [www.ieo.it/it/PER-I-PAZIENTI/I-diritti-del-paziente/Consensi-informati/](http://www.ieo.it/it/PER-I-PAZIENTI/I-diritti-del-paziente/Consensi-informati/).

<sup>306</sup> V. SANCHINI *et al.*, *A trust-based pact in research biobank. From theory to practice*, in *Bioethics*, 2016, XXX, pp. 260-71.

Operativamente la fase di comunicazione *pre-accordo* prevede la notifica al paziente dell'informativa specifica per la ricerca scientifica e del *link* contenente un cartone animato dedicato, al momento della prenotazione della prestazione, seguita da un'attività di *counseling* durante il contatto diretto tra paziente e operatore sanitario (es.: prestazione ambulatoriale, accettazione) specificatamente formato per essere esaustivo e comprensibile. Il consenso può essere prestato per le linee di ricerca promosse dall'istituto. Tali linee sono definiti "obiettivi noti" e appositamente riassunti ed elencati nell'informativa<sup>307</sup>. L'Accordo prevede anche un'opzione specifica affinché il paziente possa acconsentire a partecipare a ricerche finalizzate ad obiettivi non ancora noti allo stato delle attuali conoscenze scientifiche e tecnologiche ma pertinenti con la prevenzione/cura della malattia oncologica. Relativamente a questi obiettivi non noti si tratterebbe di un consenso *blanket* che dovrebbe comunque essere seguito da un ricontatto del paziente per ottenere un consenso specifico. Il consenso ad aderire a ricerche in ambito genetico è oggetto di un'apposita sottoscrizione che permette al paziente di scegliere se voglia o meno essere informato sui risultati della ricerca, compresi eventuali risultati incidentali che lo riguardano – o che riguardino gli appartenenti alla stessa linea genetica – qualora rappresentino per gli interessati un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive. L'IRCCS per garantire questo diritto deve progettare un sistema di tracciabilità accurato di dati e dei campioni biologici.

Elemento importante della fase comunicativa *pre-accordo* è l'indicazione degli strumenti per monitorare gli avanzamenti della ricerca, ad esempio il *link* su cui verranno caricati tutti i progetti specifici afferenti alle varie linee di ricerca, nonché i risultati e il contatto del Responsabile per la protezione dei dati per poter esercitare i propri diritti. Sarebbe poi opportuno ricorrere a sistemi di controllo diretto, come un codice di riconoscimento attraverso il quale i pazienti possano verificare direttamente, tramite una banca dati accessibile dal

<sup>307</sup> Nello specifico queste linee di ricerca sono: definizione dei meccanismi molecolari che determinano lo sviluppo dei tumori; identificazione di nuovi farmaci molecolari; identificazione di nuovi marcatori molecolari per effettuare una diagnosi precoce, predire l'evoluzione naturale della malattia (prognosi) e la risposta alla terapia; identificazione e validazione del potenziale preventivo di agenti naturali o farmaci; determinazione delle possibili relazioni tra informazioni sullo stato di salute del paziente e sui risultati dei trattamenti cui è stato o sarà sottoposto; raccolta dei dati complessivi del paziente e della persona, al fine di realizzare una medicina oncologica realmente personalizzata.

sito dell'IRCCS, in quali studi sono stati utilizzati dati e campioni a loro riferibili ed esercitare i propri diritti in autonomia.

Queste garanzie a livello di singolo paziente devono essere inserite in un sistema più ampio di procedure volte a garantire un utilizzo di dati e campioni – sia riferibili a interessati in corso di trattamento che curati in passato che sia sicuro, grazie all'applicazione di misure tecniche, contrattuali e organizzative, robusto, etico, scientificamente solido e che garantisca il pieno rispetto di diritti e libertà degli interessati. Tali procedure oltre a coinvolgere comitati etici indipendenti, che svolgono un ruolo centrale nella valutazione imparziale del merito scientifico e del rispetto di *standard* etici riconosciuti del progetto di ricerca – possono coinvolgere nuovi attori incaricati di compiti di supervisione come *Data access committee*<sup>308</sup> e il *Data Governance Board*<sup>309</sup>. L'incarico di quest'ultimo è vigilare sul rispetto delle prescrizioni contenute nei documenti di *policy* di utilizzo di dati e campioni per finalità di ricerca, istitutivi di meccanismi di *data governance* a livello di singoli istituti o di reti di ricerca. Come dimostra anche la proposta di Regolamento sullo Spazio europeo dei dati sanitari, che prevede l'istituzione di organismi responsabili dell'accesso ai dati in una serie di Stati membri, il ruolo di questi Board, anche a livello locale, è destinato ad essere sempre più importante, e essi stessi a fronte della pervasiva digitalizzazione della ricerca medica e biomedica, sono destinate a proliferare.

<sup>308</sup> Cfr. M. SHABANI, G. CHASSANG, e L. MARELLI, *The impact of the GDPR on the governance of biobank research*, in S. SLOKENBERGA, O. TZORTZATOU e J. REICHEL (a cura di), *GDPR and biobanking: individual rights, public interest and research regulation across Europe*, 2020, XMII, pp. 45-60.

<sup>309</sup> Cfr. L. MARELLI, G. TESTA e I. VAN HOYWEGHEN, *Big Tech platforms in health research: Repurposing big data governance in light of the General Data Protection Regulation's research exemption*, in *Big Data & Society*, 2021, VIII, pp. 1-14.



## CAPITOLO IV

# Caso di studio: l'uso secondario di dati personali per fini di ricerca biomedica nel sistema giuridico inglese. Dal caso *care.data* al nuovo *General Practice Data for Planning and Research system*

SOMMARIO: Introduzione. – 1. Obbligo di riservatezza e l'uso dei dati dei pazienti nel *National Health Service*. – 2. L'uso dei dati dei pazienti NHS: quel pasticciaccio brutto del programma *care.data*. – 3. De-identificazione: può un dato pseudonimizzato essere considerato anonimo?

### Introduzione

La presente monografia si conclude con il caso di studio che verte principalmente sull'analisi del fallimento del programma inglese di *data pooling*<sup>1</sup> chiamato *care.data*<sup>2</sup>, oltre che su una riflessione circa le sorti del «nuovo» *National data opt-out* (di seguito “NDOO”)<sup>3</sup>, considerato dai cittadini/pazienti/professionisti sanitari britannici nient'altro che una copia leggermente migliorata «di ciò che c'era prima», e del progetto di condivisione e riutilizzo di dati sanitari elettronici raccolti dai medici di base denominato *General Practice Data*

<sup>1</sup> Con il termine *data pooling* ci si riferisce a un sistema di «condivisione multilaterale dei dati in cui più agenti condividono i propri dati tra loro». CARBALLA-SMYKOWSKI, B. DUCH, B. MARTENS [JOINT RESEARCH CENTRE (SEVILLE SITE)], *To pool or to pull back? An economic analysis of health data pooling*, cit., p. 3.

<sup>2</sup> Per una panoramica generale sulle finalità del programma *care.data* si veda T. POWELL, *Care.data*, nota n. SN06781, 2014, in Biblioteca online della *House of Commons*, reperibile sul sito internet: <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/sn06781/>.

<sup>3</sup> Si veda NHS DIGITAL, *National data opt-out operational policy guidance document*, 2020, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out/operational-policy-guidance-document>; NHS DIGITAL, *National data opt-out operational policy guidance document*, 2020, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out/operational-policy-guidance-document>; NHS DIGITAL, [MI] *National Data Opt-out*, 2021, reperibile su sito internet: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-data-opt-out/september-2021#>.

for Planning and Research system (di seguito “GPDPR”)<sup>4</sup>, lanciato nel 2021 e presto abbandonato. Dopo una breve introduzione sulla disciplina che regola l’obbligo di riservatezza nel sistema giuridico inglese, il par. § 2 ripercorre la storia del programma *care.data* lanciato nel 2013 e volto a “estrarre” tutti i dati sanitari dei pazienti presenti nei *database* dei medici di base sparsi sul territorio del britannico, per trasferirli in un unico *data warehouse* – dove già erano presenti quelli raccolti delle strutture ospedaliere nel fornire assistenza medica – gestito da un ente pubblico chiamato *Health and Social Care Information Centre*<sup>5</sup> (di seguito “HSCIC” poi ribattezzato “*NHS Digital*”). L’obiettivo di tale programma era sfruttare tali dati in modo lecito e sicuro per finalità di interesse pubblico, quali promuovere l’efficienza e l’efficacia del sistema sanitario inglese, acquisire maggiori conoscenze sulle cause delle malattie e consapevolezza sulla reale adeguatezza dei trattamenti. A riprova dell’importanza della fiducia dei pazienti e del loro coinvolgimento attivo<sup>6</sup> per il successo di tali iniziative di *data sharing*, il programma *care.data* fallì a causa di una concomitanza di fattori, tra i quali una carente campagna di sensibilizzazione pubblica, mancanza di coinvolgimento sociale, di trasparenza circa le misure tecniche volte a garantire la riservatezza dei dati sanitari elettronici dei pazienti, di chiarezza sui destinatari di questi dati, di sanzioni in caso del loro uso improprio (e di conseguenza di responsabilizzazione degli *stakeholder* coinvolti), così come dell’assenza di una reale attività di condivisione con i cittadini dei benefici derivanti dall’uso dei succitati dati per finalità scientifiche<sup>7</sup> (in violazione del principio

<sup>4</sup> Si veda NHS DIGITAL, *General Practice Data for Planning and Research (GPDPR)*, reperibile su sito internet: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-collections-and-data-sets/data-collections/general-practice-data-for-planning-and-research> (ultimo accesso 28 agosto 2022); NHS DIGITAL, *Data Provision Notice General Practice Data for Planning and Research* (versione 1.0), 2021, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-collections-and-data-sets/data-collections/general-practice-data-for-planning-and-research>.

<sup>5</sup> L’HSCIC, oggi *NHS Digital*, è un ente pubblico con sede a Leeds che ha lo scopo di garantire che dati sanitari raccolti nella normale pratica clinica vengano sfruttati per migliorare l’assistenza sanitaria e promuovere la ricerca scientifica. Maggiori informazioni sul ruolo di questo ente sono reperibili sul sito internet di NHS DIGITAL: <https://digital.nhs.uk>.

<sup>6</sup> L. FLORIDI, *The logic of information: A theory of philosophy as conceptual design*, New York 2019, p. 12.

<sup>7</sup> Sui motivi del fallimento del programma *care.data* si veda P. CARTER, G.T. LAURIE e M. DIXON-WOODS, *The social licence for research: why care.data ran into trouble*, cit., pp. 404-409; G. LAURIE et al., *On moving targets and magic bullets: Can the UK lead the way with responsible data linkage for health research?*, in In-



di reciprocità). Dopo la *debacle* delle *care.data program*, il *National Health Service* (di seguito “NHS”)<sup>8</sup> è dovuto correre ai ripari virando su un nuovo sistema nazionale di *opt-out*<sup>9</sup>. Questa riforma, che riguarda prevalentemente l’uso secondario dei dati personali, compresi quelli relativi alla salute, e disciplinati dell’art. 9 par. 1 del Regolamento<sup>10</sup>, come ampiamente visto nel capitolo precedente, per essere capita va inquadrata nello scenario più ampio del diritto inglese. Si tratta di comprendere, principalmente: (i) cosa si intenda per *confidential patient information* (di seguito “CPI”); (ii) come si configura l’obbligo di riservatezza nell’ordinamento giuridico inglese; (iii) quali siano i limiti all’uso, anche secondario, delle CPI raccolte dall’NHS

*ternational Journal of Medical Informatics*, 2015, LXXXIV, pp. 933-940; S. STERCKX, V. RAKIC, J. COCKBAIN e P. BORRY, “*You hoped we would sleep walk into accepting the collection of our data*”: controversies surrounding the UK care.data scheme and their wider relevance for biomedical research, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2016, IXX, pp. 177-90; S. STERCKX, S. DHEENSA e J. COCKBAIN, *Presuming the promotion of the common good by large-scale health research: the cases care.data 2.0 and the 100,000 Genomes Project in the UK*, B. VAN BEERS, S. STERCKX e D. DICKENSON (a cura di), *Personalized medicine, individual choice and the common good*, Cambridge 2018, pp. 155-182.

<sup>8</sup> Maggiori informazioni sul ruolo dell’NHS sono reperibili sul sito internet: [www.nhs.uk](http://www.nhs.uk).

<sup>9</sup> Si veda NHS DIGITAL, *National data opt-out*, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out> (ultimo accesso 10 settembre 2022); NHS DIGITAL, *Opting out of sharing your confidential patient information*, 2021, reperibile sul sito internet: <https://www.nhs.uk/using-the-nhs/about-the-nhs/opt-out-of-sharing-your-health-records/>.

<sup>10</sup> Con l’entrata in vigore dell’accordo di recesso, il Regno Unito dal 1° gennaio 2021 non fa più parte dell’Unione Europea. Questa data segna anche la fine del periodo di transizione, iniziato esattamente due anni prima, in cui diritto dell’Unione continuava ad essere applicato in UK, compreso il Regolamento. In particolare, nel 2018 il Governo britannico aveva emanato l’*European Union (Withdrawal) Act* che ha incorporato nel diritto del Regno Unito, proprio il Regolamento nella sua interezza (si parla di “*retained EU case law*”). Questo *Act* prevede che i Ministri avranno il potere introdurre tramite *regulation* eventuali modifiche alla “*retained EU law*” a partire dal ritiro definitivo del Regno Unito dall’Unione Europea. Le *Data Protection, Privacy and Electronic Communications Regulations* del 2019 e del 2020 sono un’espressione di questa fattispecie e vanno a modificare il Regolamento (che viene ribattezzato “UK GDPR”), e altre normative nazionali sulla protezione dei dati, come il *Data Protection Act* del 2018 che, a sua volta, rinnova quello del 1998, adeguandolo alle novità introdotte dalla legge europea. Sono modifiche prevalentemente terminologiche, necessarie data la dimensione oggi puramente nazionale del regime post “*Brexit*” della protezione dei dati personali. Cfr. ICO, *Guide to the UK General Data Protection Regulation (UK GDPR)*, 2021, p. 4, reperibile sul sito internet: <https://ico.org.uk/for-organisations/guide-to-data-protection/guide-to-the-general-data-protection-regulation-gdpr/>.

e, infine, (*iv*) quali siano gli *standard* tecnici da raggiungere perché un processo di anonimizzazione possa essere considerato affidabile secondo l'*Information Commissioner's Office* (di seguito "ICO"), l'autorità di controllo del Regno Unito. Partendo da queste basi, saranno più chiare al lettore le motivazioni, spiegate *infra* nel terzo paragrafo, del "temporaneo" fallimento anche di quello che è ormai è stato ribattezzato *care.data program 2.0*<sup>11</sup>, cioè il piano di gestione dei dati chiamato *General Practice Data for Planning and Research* (di seguito "GPDPR") e recentemente revocato da parte del Segretario di Stato per la salute e l'assistenza sociale del Regno Unito (di seguito "Segretario per la salute"). Queste motivazioni sono state dallo stesso Segretario per la salute riassunte in «*substantial public, patient and professional concerns*»<sup>12</sup>. Il capitolo si conclude con una riflessione su quando, e se, i dati pseudonimizzati da un titolare possano essere considerati anonimi nel momento in cui vengano condivisi con un terzo (centro di ricerca/azienda) che non ha a disposizione mezzi per la re-identificazione.

### 1. *Obbligo di riservatezza e l'uso dei dati dei pazienti nel National Health Service*

Nel Regno Unito l'utilizzo secondario per finalità di ricerca di dati sanitari elettronici raccolti durante la normale pratica clinica è reso particolarmente complicato dall'osservanza del *duty of confidence*<sup>13</sup> (tradotto in italiano come "obbligo di riservatezza") imposto agli esercenti professioni sanitarie, dove sussistano rapporti di fiducia tra le parti<sup>14</sup>. Si tratta di un dovere etico e giuridico previsto

<sup>11</sup> Cfr. N. BHATIA, *NHS Data Sharing*, reperibile sul sito internet: [www.nhsdata-sharing.info](http://www.nhsdata-sharing.info) (ultimo accesso 28 agosto 2022).

<sup>12</sup> Si veda la pagina *web* dedicata da *NHS Digital* al programma *General Practice Data for Planning and Research* (GPDPR), in particolare il paragrafo intitolato: *Listening, learning and doing things better*, reperibile al seguente link: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-collections-and-data-sets/data-collections/general-practice-data-for-planning-and-research> (ultimo accesso 28 agosto 2022).

<sup>13</sup> Nel diritto inglese i termini *duty of confidence* e *common law duty of confidentiality* (di seguito "CLDoC") sono sinonimi. Si veda, in generale sul CLDoC, M. RICHARDSON, M. BRYAN, M. VRANKEN e K. BARNETT BREACH, *Breach of Confidence: Social Origins and Modern Developments*, Cheltenham 2012, p. 1 ss.

<sup>14</sup> Si veda il caso *Hunter v Mann* [1974] Queen's Bench Division, n. 767. Reperibile sul sito internet: [https://www.icr.co.uk/document/1971001973/casereport\\_54486/html](https://www.icr.co.uk/document/1971001973/casereport_54486/html).

dalla *common law* che si estende sia al personale dipendente del servizio sanitario nazionale inglese, sia ai medici di famiglia, in inglese “*general practitioners*”, anche indicati con l’acronimo “GP”. Questi ultimi, nel Regno Unito, mantengono la qualifica di liberi professionisti, seppur convenzionati con l’NHS, che li vincola a non divulgare informazioni riservate, riconducibili ai pazienti, se questi ultimi hanno una «ragionevole aspettativa» (in inglese «*reasonable expectation*») che esse vengano mantenute confidenziali. In altre parole, le informazioni riservate raccolte durante la normale pratica clinica non possono essere divulgate a terzi quando tale azione rappresenterebbe “una sorpresa” per il paziente. Con il termine *confidential patient information* (“CPI”) – secondo la Sezione § 251, par. 10 e 11 del *National Health Service Act* del 2006 – ci si riferisce a una gamma di dati diversa rispetto a quella a cui si riferisce la definizione di dati personali fornita dal Regolamento<sup>15</sup>. Nello specifico le CPI: (i) non devono essere di dominio pubblico (tale limite non è posto nella definizione di dati personali); (ii) devono essere riferibili a una persona fisica direttamente identificabile o «*likely to be*» attraverso altri dati già in possesso della persona o dell’ente che le riceve (le CPI riferibili a un paziente deceduto continuano ad essere coperte dal *duty of confidence*, mentre i dati personali si riferiscono solo a persone in vita)<sup>16</sup>; (iii) devono avere un certo grado di sensibilità<sup>17</sup> (nessun elemento di questo tipo è presente nella definizione di dati personali, ma vi è una

<sup>15</sup> Si veda l’art. 4, par. 1 del Regolamento. Per approfondimento sulle differenze di significato dei termini “dato personale”, “*confidential patient information*” e “dato relativo alla salute” si veda E.S. DOVE e M.J. TAYLOR, *Signalling standards for progress: bridging the divide between a valid consent to use patient data under data protection law and the Common Law Duty of Confidentiality*, in *Medical Law Review*, 2021, XXIX, pp. 421-423.

<sup>16</sup> Come visto nel par. § 4.1 del capitolo precedente, il Regolamento al *considerando* 27, esclude l’applicazione dello stesso ai dati delle persone decedute. Allo stesso tempo, sempre il *considerando* succitato concede agli Stati membri la facoltà di prevedere norme a tutela del trattamento dei dati riferibili ai soggetti non più in vita. Si veda, per il contesto italiano, M.F. LANZIO, *Brevi osservazioni sul trattamento dei dati personali delle persone decedute in Italia dopo il Regolamento (Ue) n. 2016/679*, in *Diritto Comunitario e degli Scambi Internazionali*, 2019, I, pp. 215-219.

<sup>17</sup> Si parla di informazioni «relative alla salute fisica o mentale, alla condizione medica di un individuo, così come a una sua diagnosi o cura o trattamento». Si veda la Sezione § 251, par. 11, dell’*NHS Act* del 2006, reperibile sul sito internet: [www.legislation.gov.uk/ukpga/2006/41/section/251](http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2006/41/section/251); NHS DIGITAL, *Patient data and confidential patient information*, aggiornato il 2 agosto 2021, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out/understanding-the-national-data-opt-out/confidential-patient-information#top>.

considerazione analoga per quanto riguarda le “categorie particolari di dati personali”); e, infine, (*iv*) vengono date con l’aspettativa che rimangano riservate.

Al fine di definire quale sia questa «ragionevole aspettativa» del paziente, nella prassi, si ritiene vi sia un consenso implicito del paziente alla condivisione – da parte del professionista che opera in ambito medico – di CPI per finalità direttamente connesse con alla sua cura<sup>18</sup>. La finalità di ricerca scientifica è, tuttavia, da considerarsi connessa “indirettamente” con la cura del paziente (si parla di «*indirect care*») e, di conseguenza, le informazioni confidenziali dei pazienti possono essere *disclosed* (in italiano “comunicare/trasferite”) per tale fine – che va quindi «oltre» la ragionevole aspettativa dell’interessato – solo con il consenso esplicito di quest’ultimo<sup>19</sup>. L’ordinamento inglese prevede poi che la condivisione di CPI senza il consenso del paziente non integri alcuna violazione dell’obbligo di segretezza («*breach of confidence*») quando: (*i*) la comunicazione dei dati avvenga in esecuzione di una sentenza o a seguito di un procedimento di autorizzazione disciplinato in un *act* (fattispecie anche conosciuta con il nome di “*statutory gateway*”); (*ii*) la *disclosure* è necessaria per soddisfare un interesse pubblico (raramente usato nel contesto della ricerca clinica)<sup>20</sup>. Tali condizioni di liceità fungono da vere e proprie deroghe al divieto di condivisione di informazioni riservate riconducibili a un paziente. Di conseguenza, la *disclosure* di tali informazioni in presenza di una di queste condizioni sarà da considerarsi

<sup>18</sup> INDEPENDENT INFORMATION GOVERNANCE OVERSIGHT PANEL (presieduto da FIONA CALDICOTT), *To share or not to share?*, in *The Information Governance Review*, 2013, reperibile sul sito internet: <https://www.gov.uk/government/publications/the-information-governance-review>, p. 11. Per un approfondimento sulle differenze tra il consenso come condizione di liceità per il trattamento dei dati sensibili, che non può mai essere implicito/presunto, e consenso «*to use and disclose confidential information under the CL DoC*» si veda, *ex multis*, V. CHICO e M.J. TAYLOR, *Using and Disclosing Confidential Patient Information and The English Common Law: What are the Information Requirements of a Valid Consent?* in *Med Law Rev*, 2018, XXVI, pp. 51-72; V. CHICO, *The impact of the General Data Protection Regulation on health research*, in *British Medical Bulletin*, 2018, CXXIX, pp. 109-118; E.S. DOVE e M.J. TAYLOR, *o.u.c.*, pp. 417-439.

Si veda la Sezione § 251, par. 11 dell’*NHS Act*.

<sup>19</sup> Cfr. INDEPENDENT INFORMATION GOVERNANCE OVERSIGHT PANEL, *o.u.l.c.*, p. 56. Per un approfondimento, si veda anche V. CHICO, *o.l.u.c.*

<sup>20</sup> Sul punto si veda M.J. TAYLOR e R. KIRKHAM, *Health data, public interest, and surveillance for non-health-related purposes*, in R. IPHOFEN e D. O’MATHÚNA (a cura di), *Ethical Issues in Covert, Security and Surveillance Research*, in *Advances in Research Ethics and Integrity*, Bingley 2021, pp. 93-118.

legittima. In ogni caso, è bene fin da subito notare che tali deroghe non esonerano il titolare, sia esso lo stesso soggetto che ha raccolto i dati riservati o un terzo, dal rispetto della normativa sulla protezione dei dati e quindi dall'individuazione di idonee basi giuridiche per il trattamento "ulteriore" (si veda *infra* par. § 2).

Tornando alla disciplina relativa al *duty of confidence*, e in particolare alla prima deroga succitata all'obbligo di consenso, ossia lo *statutory gateway*, si rileva che la Sezione § 251 del *National Health Service Act* del 2006 (che corrisponde alla precedente Sezione § 60 del *National Health Service Act* del 2001) permette al Segretario per la salute di stabilire, tramite decreti-regolamento dettagliati («*regulations*»), le circostanze in cui l'obbligo di riservatezza («*Common Law Duty of Confidentiality*») possa venir meno («*set aside*») in presenza di specifiche finalità, tra cui anche la ricerca medica<sup>21</sup>. Nel 2002 vennero emanati una serie di decreti-regolamento<sup>22</sup> in cui veniva stabilito che la deroga prevista dalla Sezione § 251 – che si ricorda prevede che le *confidential patient information* possano essere riutilizzate per finalità di ricerca medica (senza il consenso del paziente) – fosse condizionata all'ottenimento di un'autorizzazione da parte degli enti di ricerca che intendano usare tali informazioni, siano essi già i detentori delle CPI o soggetti terzi. Il Regolamento n. 5 delega all'*Health research authority* (di seguito "HRA") il potere di concedere tali autorizzazioni quando la *disclosure* fosse richiesta per finalità di ricerca medica<sup>23</sup>. Il soggetto richiedente l'autorizzazione deve fare domanda al *Confidentiality advisory group* dell'*Health research authority* (di seguito "CAG HRA") e dimostrare che: (i) la ricerca ha ottenuto un parere favorevole da parte di un comitato etico; (ii) l'anonimizzazione dei dati risulta impossibile tenuto conto dei costi e delle tecnologie disponibili al momento della richiesta; (iii)

<sup>21</sup> Si veda la Sezione § 251, par. 12 dell'*NHS Act*. Per un approfondimento, si veda S. SMITH, B. SIBAL, J. LINNANE e A. MITTAL, *NHS and public health reorganization in England: health protection and emergency planning, preparedness and response perspective*, in *Journal of Public Health*, 2017, XXXIX, pp. 403-406.

<sup>22</sup> *Health Service (Control of Patient Information) Regulations 2002*, reperibile sul sito internet: [www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/1438/contents/made](http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/1438/contents/made).

<sup>23</sup> NHS HEALTH RESEARCH AUTHORITY, *The Health Service (Control of Patient Information) Regulations 2002: regulation 5 decision procedure for research applications*, reperibile sul sito internet: <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/confidentiality-advisory-group/guidance-confidentiality-advisory-group-applicants/health-service-control-patient-information-regulations-2002-regulation-5-decision-procedure-research-applications/> (aggiornato al 20 agosto 2019).

la ricerca risulta essere di pubblico interesse o volta al miglioramento dello stato clinico dei pazienti e (iv) il titolare ed eventuali responsabili rispettino la normativa sulla protezione dei dati<sup>24</sup>. Il richiedente, poi, deve dimostrare di avere istituito un meccanismo per la registrazione e per il rispetto delle eventuali opposizioni alla condivisione (il c.d. *opt-out*) espresse dai pazienti<sup>25</sup>. Tale requisito non è richiesto in situazioni particolari come una pandemia. Inoltre, l'autorizzazione, una volta ricevuta, è da considerarsi come un *permissive approval*, il che vuol dire che la struttura socio sanitaria, in possesso di CPI, "può" condividerli con il centro di ricerca autorizzato e vi è sempre la possibilità che il *National Data Guardian* (di seguito "NDG") si opponga a tale condivisione<sup>26</sup>.

<sup>24</sup> Sull'interazione tra la disciplina del CLDoC e quella della protezione dei dati prevista dal Regolamento, si veda E.S. DOVE e M.J. TAYLOR, *o.u.c.*, pp. 411-445.

<sup>25</sup> NHS HEALTH RESEARCH AUTHORITY, *Guidance for CAG applicants*, nella sezione *FAQ about the law*, aggiornato il 26 aprile 2021, reperibile presso il sito internet: <https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/www.bra.nhs.uk/media/documents/cag-frequently-asked-questions-1.pdf>, p. 2.

<sup>26</sup> Il *National Data Guardian* è un organismo indipendente britannico (finanziato dal Ministero della Salute) che promuove la protezione dei dati sanitari/assistenziali e confidenziali dei pazienti. In particolare, contribuisce che tali informazioni vengano mantenute riservate e condivise solo quando utile per migliorare lo stato di salute del paziente. La prima NDG è stata Fiona Caldicott nel 2014, ma è solo dal 2018, con l'*Health and Social Care (National Data Guardian) Act* che tale organismo è anche dotato personalità giuridica e ha il potere di emettere linee guida ufficiali circa l'utilizzo di dati sanitarie/assistenziali e confidenziali di pazienti adulti. Linee guida a cui devono allinearsi enti e organismi sia pubblici che privati che operano nel campo sanitario/assistenziale. L'NDG può anche fornire consulenza su qualsiasi questione correlata all'utilizzo di questi dati. L'NDG ha il compito di nominare un gruppo di esperti che lo assiste nel suo operato. I principi a cui si ispira nello svolgere il compito di «*to build trust and confidence among members of the public about the way in which their personal confidential data is used across health and social care*» sono: (i) garantire che i medici e altri professionisti condividano dati sanitari solo per agevolare l'assistenza del malato, una diagnosi puntuale della malattia e l'individuazione di una cura efficace; (ii) assicurare che non ci siano sorprese per il cittadino circa l'utilizzo dei dati sanitari/assistenziali e che le sue scelte in merito vengano rispettate; (iii) instaurare un dialogo tra cittadini e altri *stakeholders* come case farmaceutiche, organismi dell'NHS e enti di ricerca che hanno interessi diversi circa l'uso di informazioni riservate, in chiave prettamente interdisciplinare. Dal marzo del 2021 il ruolo di NDG è ricoperto dal Dr. Nicola Byrne. Si veda DEPARTMENT OF HEALTH, *Roles and Functions of the National Data Guardian for Health and Care A summary of consultation responses and Government conclusions*, 2016, reperibile sul sito internet: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/535158/NDG\\_consultation\\_response\\_A.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/535158/NDG_consultation_response_A.pdf); Gov.UK, *National Data Guardian*, reperibile sul sito internet: <https://www.gov.uk/government/organisations/national-data-guardian/about> (ultimo accesso 28 agosto 2022).



A proposito dell'NDG è doveroso menzionare – per concludere questa breve panoramica sul *Common Law Duty of Confidentiality* (di seguito “CLDoC”) – che nel 1996 l'allora Presidente dell'Ordine nazionale dei medici britannico, Robert Kendell, commissionò ad un gruppo di esperti presieduto dalla ricercatrice Fiona Caldicott<sup>27</sup>, e presto ribattezzata *Caldicott Committee*, di avviare un'indagine su come venisse gestito il trasferimento di *patient identifiable information* in possesso strutture afferenti all'NHS e socio-assistenziali pubbliche verso altri enti del servizio sanitario nazionale. Nel 1997 venne pubblicato il rapporto “*Review of patient-identifiable information*”, presto ribattezzato “Rapporto Caldicott”. Il documento non solo evidenziò notevoli criticità circa la conformità di tali trasferimenti con la disciplina britannica atta a garantire la riservatezza e la sicurezza dei dati sanitari, ma suggerì anche di istituire una nuova figura, i *data guardians*, la cui presenza sarebbe diventata obbligatoria all'interno di ogni organo dell'NHS, ivi comprese le autorità sanitarie speciali. Questi *guardians* supervisionano il modo in cui le CPI vengono gestite all'interno dell'organo di cura, custodite, protette e condivise dallo stesso. Il Rapporto Caldicott elencava a tal fine una serie di principi generali per enti e organismi detentori di informazioni sanitarie confidenziali da seguire per garantirne la protezione e il loro lecito utilizzo<sup>28</sup>. A questo Rapporto, ne seguì un altro nel 2013 che, nell'intento di trovare un miglior bilanciamento tra le esigenze di riservatezza del singolo e quelle relative alla salute pubblica, aggiunse un nuovo principio. Quest'ultimo stabiliva che la «necessità di condividere i dati sanitari nell'interesse del paziente è tanto importante quanto quello di garantire la riservatezza degli stessi»<sup>29</sup>.

Sempre nel 2013, l'NHS lanciò il non poco discusso programma *care.data* (si veda *infra* par. § 2) il quale prevedeva l'obbligo per i GP di copiare i dati sanitari presenti nelle cartelle cliniche archiviate nei

<sup>27</sup> GOV.UK, Dame Fiona Caldicott, reperibile sul sito internet: [www.gov.uk/government/people/fiona-caldicott#biography](http://www.gov.uk/government/people/fiona-caldicott#biography).

<sup>28</sup> Tali principi, a cui si devono ispirare nel loro operato gli enti che detengono grandi set di dati sanitari, prevedono che: (i) *one should justify the purpose of holding patient information*; (ii) *information on patients should only be held if absolutely necessary*; (iii) *use only the minimum of information that is required*; (iv) *information access should be on a strict need to know basis*; (v) *everyone in the organization should be aware of their responsibilities*; (vi) *the organization should understand and comply with the law*. Si veda M.A. CROOK, *The Caldicott report and patient confidentiality*, in *Journal of Clinical Pathology*, 2013, LVI, pp. 426-428.

<sup>29</sup> INDEPENDENT INFORMATION GOVERNANCE OVERSIGHT PANEL (presieduto da FIONA CALDICOTT), *o.u.c.*, p. 9.



registri informatici dei vari ambulatori e trasferirli all'*Health and Social Care Information Centre* (di seguito "HSCIC"). L'obiettivo del programma era di unire questi dati provenienti dai *database* dei GP ai dati sanitari dei pazienti provenienti da ospedali e strutture socio assistenziali nazionali, e di conservarli all'interno di un unico database centralizzato gestito dall'HSCIC. L'HSCIC è un ente pubblico creato con l'*Health and Social Health Care Act* del 2012<sup>30</sup>, legge tenacemente voluta dal governo di coalizione liberal-conservatore guidato dal premier Cameron, il cui fine era quello di aprire la strada a processi di privatizzazione dell'assistenza sanitaria, quantomeno sul versante dell'offerta e della produzione dei servizi<sup>31</sup>. Nel programma veniva sottolineato quanto l'uso di dati e nuove tecnologie fosse fondamentale per garantire una maggiore qualità della cura, oltre a migliorare il livello di efficienza dell'assistenza sanitaria offerta dal sistema sanitario nazionale e aiutare i ricercatori «*inside and outside the NHS*»<sup>32</sup>.

Questo nuovo sistema di gestione "in sicurezza" di dati sanitari era finalizzato a supportare, in modo trasparente, inclusivo e innovativo, la cultura del «*no decision about me, without me*»<sup>33</sup>. Sfortunatamente, il programma *care.data* – e i suoi potenziali benefici sul piano scientifico, medico e assistenziale – venne, in primo luogo, presentato male al pubblico. I timori che i dati sensibili dei pazienti potessero essere venduti a soggetti terzi ad aziende private che avrebbero cercato di usarli a scopo di profitto<sup>34</sup> o che li avrebbero re-identificati –

<sup>30</sup> *Health and Social Care Act* del 2012, reperibile sul sito internet: [www.legislation.gov.uk/ukpga/2012/7/contents](http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2012/7/contents).

<sup>31</sup> Su come l'*Health and Social Care Act* del 2012 agevolasse la privatizzazione del sistema sanitario nazionale, facilitando l'appalto di servizi a fornitori privati, si veda A.M. POLLOCK, A. MACFARLANE e S. GODDEN, *Dismantling the signposts to public health? NHS data under the Health and Social Care Act*, in *British Medical Journal*, 2012, CCCXLIV, pp. 1-9.

<sup>32</sup> T. POWELL, *o.u.c.*, p. 2.

<sup>33</sup> Si veda la relazione illustrativa del Department of Health dal titolo *Liberating the NHS: no decision about me, without me*, 2012, reperibile sul sito internet: <http://data.parliament.uk>.

<sup>34</sup> I pazienti, in generale, sono favorevoli al *linkage* e al riutilizzo dei loro dati personali per finalità di ricerca, ma sono per lo più contrari al permettere al settore privato di avere accesso a questi dati e, più specificamente, alla possibilità di guadagno commerciale derivante dal loro uso. È da sottolineare però che, prendendo come riferimento il contesto italiano, in media, il 92% dei finanziamenti diretti della ricerca biomedica proviene aziende farmaceutiche. Si veda S. DAVIDSON, *et al.* (APS GROUP SCOTLAND), *Public acceptability of data sharing between the public, private and third sectors for research purposes*, 2013, reperibile sul sito internet: <http://www.scotland.gov.uk/Resource/0043/00435458.pdf>; L. ANGERAME, A. CICCHETTI, M.G. DI PAOLO e G. PLUCHINO (LABORATORIO SUL MANAGEMENT DELLE SPERIMENTA-

con conseguenze potenzialmente nefaste – si concretizzeranno presto, come vedremo nel par. § 3. Ciò avvenne anche a causa di notevoli criticità relative al rispetto del *duty of confidence*, della normativa sulla protezione dei dati e al modo di intendere il termine “anonimizzazione”. Di conseguenza, ci fu fin da subito una forte opposizione popolare al programma, debitamente supportata dai *media*. Vero è, che lo stesso programma permetteva a cittadini/pazienti di non parteciparvi, potendo questi dichiarare il loro dissenso (il c.d. *opt-out*) a che i propri dati fossero trasferiti a soggetti terzi per finalità di ricerca. Nel febbraio 2014 il programma fu temporaneamente sospeso. Dopo diverse false partenze, nel luglio 2016 viene pubblicato dal gruppo di esperti nominato da Fiona Caldicott, nel frattempo diventata *National Data Guardian*, il documento intitolato *Review of data security, consent and opt-outs*<sup>35</sup> in cui venivano dettagliatamente analizzati i motivi del fallimento del programma ed elencate specifiche raccomandazioni circa l’adozione di un modello di *opt-out* diverso. Nel commentare tale documento, Dame Fiona Caldicott aveva sottolineato che «i cittadini dovrebbero poter esercitare il loro diritto di sapere come sono tutelati i loro dati. Dovrebbero essere inclusi nei tavoli di lavoro volti a chiarire i potenziali benefici che l’uso responsabile di questi dati può portare. Deve essere offerta loro una scelta chiara sul se partecipare o meno a programmi che prevede l’utilizzo di questi dati»<sup>36</sup>.

## 2. *L’uso dei dati dei pazienti NHS: quel pasticciaccio brutto del programma care.data*

*Care.data*, come già spiegato, è un programma di gestione dei dati sanitari ideato nel 2013 da *NHS England* e presentato ai cittadini britannici con lo *slogan*, presto diventato presto celebre, «*better information means better care*». Lo scopo del programma era quello

ZIONI CLINICHE) (a cura di), *Report sul valore delle sperimentazioni cliniche 2020 per Farmindustria*, Roma 2020, reperibile sul sito internet: <https://www.farmindustria.it>.

<sup>35</sup> NATIONAL DATA GUARDIAN FOR HEALTH AND CARE, *Review of data security, consent and opt-outs*, pubblicato nel giugno del 2016, reperibile sul sito internet: <https://www.gov.uk/government/publications/review-of-data-security-consent-and-opt-outs>.

<sup>36</sup> S. BOSELEY, *NHS to scrap single database of patients’ medical details*, pubblicato su *The Guardian* il 6 luglio 2016, reperibile sul sito internet: <https://www.theguardian.com/technology/2016/jul/06/nhs-to-scrap-single-database-of-patients-medical-details>.

di salvare in un unico *database* centrale («*central data warehouse*») gestito dall'HSCIC dati personali sanitari dei pazienti raccolti routinariamente dalle strutture dell'NHS nel prestare assistenza sanitaria primaria (ovvero *personal care data*, in cui rientrano, ad esempio, i dati clinici presenti nelle cartelle custodite dai GP) e secondaria (ovvero *institutional care data* prodotti dalle strutture ospedaliere tra cui, ad esempio, le schede dei ricoveri ospedalieri, di prestazioni ambulatoriali, e i documenti di registrazioni degli accessi al pronto soccorso)<sup>37</sup>. In particolare, come anticipato nel paragrafo precedente, l'HSCA del 2012 conferiva all'HSCIC, che agiva sotto il controllo diretto del Ministero della salute o dell'*NHS England*<sup>38</sup>, il potere di estrarre dagli archivi elettronici dei GP le c.d. *confidential patient-identifiable information*. Tra i dati che venivano raccolti non vi era il nome del paziente, ma includevano il numero di previdenza sociale, la data di nascita, il sesso e il codice di avviamento postale, nonché parte della documentazione medica completa del paziente, tra cui vaccini, diagnosi, referti e prescrizioni mediche<sup>39</sup>. Dai *database*

<sup>37</sup> *Primary care data e institutional care data* potrebbero essere a loro volta suddivisi in tre macrocategorie: (i) dati personali come nome, sesso ed età; (ii) dati clinici come referti e diagnosi; (iii) dati amministrativi, come ricevute di pagamento rilasciate ai pazienti al momento della visita. In questo senso si veda J. MÉSZÁROS, C-H HO e M. CORRALES COMPAGNUCCI, *Nudging Consent and the New Opt-Out System to the Processing of Health Data in England*, in M. CORRALES COMPAGNUCCI, N. FORGÓ, T. KONO, S. TERAMOTO e E.P.M. VERMEULEN (a cura di), *Legal Tech and the New Sharing Economy. Perspectives in Law, Business and Innovation*, Singapore 2020, pp. 93-113.

<sup>38</sup> Gli obiettivi fondamentali della riforma sanitaria del governo di coalizione guidato dal Primo ministro David Cameron, erano sostanzialmente due: ridurre l'impegno finanziario pubblico e plasmare un nuovo assetto organizzativo dell'NHS, più incentrato sulle forze concorrenziali del mercato, e che prendeva le distanze dall'«universalismo» che dal 1946 caratterizzava il tanto imitato sistema sanitario britannico. Per raggiungere tali obiettivi, la riforma si concentrò sul rafforzamento dei meccanismi di «quasi-market», introdotti anni prima dal Primo ministro Margaret Thatcher, sulla progettazione di una nuova organizzazione dell'assistenza locale ed, infine, sul trasferimento delle competenze generali di gestione del sistema sanitario dal Ministero della salute, verso un nuovo ente pubblico non ministeriale (si parla di «NDPB») che avrebbe dovuto prendere il nome *NHS Commissioning Board* ma che venne poi denominato *NHS England*. Maggiori informazioni sulle competenze dell'*NHS England* sono reperibili sul sito internet: <https://www.england.nhs.uk/about/>.

<sup>39</sup> Nel documento programmatico che accompagna l'HSCA, il Segretario per la salute ribadiva che «*with greater access to health and care data, the UK can become a center of excellence for health and care IT and informatics, playing a prominent part in a global industry which will deliver economic growth. [...] The ability to draw upon a wealth of linked, then anonymised, data from these invaluable services to improve health and care – when coupled with other resources such as the*

elettronici degli ambulatori dei medici di famiglia tali dati dovevano essere estratti mensilmente attraverso il *General Practice Extraction Service* (di seguito “GPES”) in formato codificato e trasferiti in una banca dati centrale gestita dall’HSCIC. In questa *central repository* confluivano poi anche dati provenienti da ospedali e strutture di assistenza sociale che andavano ad aggiungersi ai c.d. *Hospital Episode Statistics* (di seguito “HES”) raccolti fin dal 2005 dall’*NHS Information Center*<sup>40</sup> e che diventano *Care Episode Statistics* (di seguito “CES”)<sup>41</sup>. Per la prima volta quindi, grazie al programma *care.data*, vengono collegati a livello di singolo cittadino i dati raccolti nei vari contesti sanitario/assistenziali, così da permettere ai professionisti sanitari di accedere a cartelle cliniche complete dei loro pazienti, e garantire, da una parte, la continuità dell’assistenza sanitaria e, dall’altra, di prendere decisioni mediche ottimali per la diagnosi e la cura<sup>42</sup>. Questi dati possono anche venire analizzati da ricercatori, responsabili delle politiche sanitarie e commissari dell’NHS. Questo “utilizzo secondario” di dati personali appare infatti utile per monitorare l’appropriatezza e l’aderenza dei trattamenti prescritti ai pazienti, confrontare la sicurezza dei vari ospedali distribuiti sul territorio nazionale e valutare la qualità delle cure da essi fornite<sup>43</sup>.

La campagna informativa del programma *care.data* sottolineava quanto il riutilizzo di dati amministrativi e sanitari – raccolti durante la normale pratica clinica – fosse assolutamente necessario per mi-

*UK Biobank – will serve to reinforce this country’s reputation as a global center for health and care data and research*». Si veda, DEPARTMENT OF HEALTH, *The power of information: putting all of us in control of the health and care information we need*, 2012, reperibile sul sito internet [www.gov.uk/government/publications/giving-people-control-of-the-health-and-care-information-they-need](http://www.gov.uk/government/publications/giving-people-control-of-the-health-and-care-information-they-need).

<sup>40</sup> È necessario chiarire che l’*Health and Social Care Information Center* venne istituito dal governo britannico già nel 2005. Al tempo si chiamava *NHS Information Center* ed era finalizzato alla raccolta di *Hospital Episode Statistics* che sono le schede di ammissione, dimissione e di visita ambulatoriale di tutti gli ospedali dell’NHS. Tali schede contengono informazioni cliniche relative al paziente e dati necessari per ottenere il rimborso delle prestazioni sanitarie. Tali informazioni potevano essere riutilizzate per finalità di supporto e ricerca nell’ambito del programma chiamato *Secondary use sources* (di seguito “SUS”). Per un’analisi approfondita sul programma SUS si veda NHS DIGITAL, *Programma Secondary Use Sources*, ultimo aggiornamento del 1° luglio 2022, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/services/secondary-uses-service-sus>.

<sup>41</sup> T. POWELL, o.l.u.c.

<sup>42</sup> O.u.c., p. 3.

<sup>43</sup> NHS ENGLAND, *The care.data programme. Collecting information for the health of the nation*, 2013, reperibile al sito internet: <http://www.england.nhs.uk/ourwork/tsd/care-data/>.

giorare l'efficienza economica e la qualità delle cure mediche offerte dall'NHS, ma fu più reticente sul fatto che i dati custoditi dall'HSCIC potevano essere «ulteriormente usati» per la ricerca volta ad «incrementare la crescita economica, così da trasformare il Regno Unito in un punto di riferimento per la ricerca mondiale sui servizi sanitari»<sup>44</sup>. Inoltre, i cittadini britannici non vennero né consultati, né adeguatamente informati sul fatto che l'HSCIC – sempre definito nella campagna pubblicitaria del programma come una sorta di «*safe haven*»<sup>45</sup> dove confluivano, venivano conservati in sicurezza e analizzati i dati dei pazienti dell'NHS – aveva il potere di trasferire dati pseudonimizzati a soggetti esterni all'NHS, come centri di ricerca universitari, ma anche e soprattutto aziende private<sup>46</sup>. A questi *customer* era anche consentito di integrare i loro *dataset* con i dati contenuti in questo *database* centrale nazionale<sup>47</sup>.

Tale mancanza di trasparenza su chi poteva ricevere i dati nell'archivio centralizzato gestito dall'HSCIC e per quali finalità (ulteriori rispetto alla «cura diretta» del paziente) intaccò fortemente la fiducia dei cittadini britannici nel programma *care.data*. Tale mancanza di *social licence*<sup>48</sup> nei confronti del programma era affiancata, e per certi

<sup>44</sup> Gli scopi di *care.data* sono sei: «*first, to support patients' choice; second, to advance customer services; third, to promote greater transparency; fourth, to improve outcomes; fifth, to increase accountability; and finally, to drive economic growth by making England the default location for world-class health services research*». Si veda T. POWELL, o.l.u.c.; D. MOATS e L. MCFALL, *In search of a problem: mapping controversies over NHS (England) patient data with digital tools*, in *Science, Technology, & Human Values*, 2019, XLIV, pp. 478-513.

<sup>45</sup> Così veniva riportato nel *Privacy Impact Assessment: care.data* redatto dall'NHS England, Londra 2014, reperibile sul sito internet [www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/04/cd-pia.pdf](http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/04/cd-pia.pdf), p. 9.

<sup>46</sup> Cfr. J. HOEKSMAN, *The NHS's care.data scheme: what are the risks to privacy?*, in *The British Medical Journal*, 2014, CCCXLVIII, pp. 1-3. Sulle criticità circa il metodo usato per condurre la pseudonimizzazione nel programma *care.data* si veda G.E. HAGGER-JOHNSON, et al., *Making a hash of data: what risks to privacy does the NHS's care.data scheme pose?*, in *British Medical Journal*, 2014, CCCLXVIII: g2264.

<sup>47</sup> M.R. RICHARDS et al. (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS), *The collection, linking and use of data in biomedical research and health care: ethical issues*, 2015, reperibile sul sito internet: [www.nuffieldbioethics.org/publications/biological-and-health-data](http://www.nuffieldbioethics.org/publications/biological-and-health-data), p. 107

<sup>48</sup> La legittimità del trattamento ulteriore di dati personali per finalità di ricerca scientifica non sempre si accompagna ad un consenso sociale sullo stesso. In dottrina si è sostenuto che la mancanza di consenso sociale sul progetto *care.data* era dovuta principalmente a tre fattori concomitanti: (i) la mancanza di consapevolezza e di fiducia dell'opinione pubblica sul progetto; (ii) un cambio repentino del ruolo

versi fomentata, anche da numerosi profili di criticità sul fronte giuridico, organizzativo e tecnico, che presto vennero a galla.

Relativamente alle problematiche connesse alla validità giuridica del programma, esse erano relative alla liceità del trattamento “ulteriore” di dati personali (tra cui anche i dati sensibili) in base alla disciplina anglosassone sulla protezione dei dati. Quest’ultima era regolata, al tempo, dal *Data Protection Act* del 1998 e la base giuridica su cui si fondava il *secondary use* dei dati dei pazienti (senza consenso di quest’ultimi) era l’obbligo di legge. Infatti, l’HSCA conferiva il potere all’HSCIC di estrarre dai *database* dei GP, dati personali dei pazienti, di trattarli e metterli a disposizione di altri soggetti in possesso dell’autorizzazione del CAG e che ne facessero richiesta, dopo aver ottenuto il parere favorevole del *Data access advisory group* (di seguito “DAAG”) secondo la procedura della consultazione preventiva<sup>49</sup>.

Stesso ragionamento vale per il *common law duty of confidence*, secondo cui, come già visto nel *supra* nel par. § 1, la comunicazione di *patient identifiable information* non viola l’obbligo di riservatezza a cui è tenuto il medico se tale *disclosure* è necessaria per adempiere a un obbligo di legge a cui è sottoposto il professionista sanitario.

Tuttavia, come venne precisato in un articolo subito diventato celebre dei Professori Jamie Grace e Mark J. Taylor<sup>50</sup>, al tempo anche membro del CAG HRA, rimaneva un importante problema di fondo. Come previsto dal *Data Protection Act* del 1998, del *common law duty of confidence*, e del Regolamento n. 5 facente parte dell’*Health Service (Control of Patient Information) Regulations* del 2002, la presenza di una valida base giuridica su cui legittimare il trasferimento dei dati sanitari e l’ulteriore trattamento di questi non esonera il suo titolare dall’obbligo di informare gli interessati circa chi svolgerà tale ulteriore trattamento e per quali finalità (specie se diversa rispetto a quella per cui i dati sono stati inizialmente raccolti). In particolare, relativamente al *Data Protection Act* del 1998, l’informativa

tradizionalmente svolto dai GP e (iii) la mancata percezione da parte dell’opinione pubblica del programma come un *public good*, ovvero progetto finalizzato al raggiungimento di obiettivi di interesse pubblico. Cfr. P. CARTER, G.T. LAURIE e M. DIXON-WOODS, *o.u.c.*, p. 406.

<sup>49</sup> L. PRESSER, M. HRUSKOVA, H. ROWBOTTOM e J. KANCIR, *Care, data and access to UK health records: patient privacy and public trust*, in *Technology Science* [rivista online], 2015, reperibile sul sito internet [www.techscience.org/a/2015081103/#Abstract](http://www.techscience.org/a/2015081103/#Abstract).

<sup>50</sup> J. GRACE e M.J. TAYLOR, *Disclosure of confidential patient information and duty to consult: the role of the Health and Social Care Act Information Center*, in *Medical Law Review*, 2013, XXI, pp. 415-447.



costituisce un presupposto indispensabile per rispettare il principio di correttezza (il c.d. *fair processing*), a cui continua ad essere soggetto anche il titolare dell'ulteriore trattamento. L'informativa serve, infatti, all'interessato per conoscere l'identità e i dati di contatto del titolare, le caratteristiche essenziali del trattamento, nonché le sue finalità, tutti elementi indispensabili per esercitare i diritti di "controllo" sul flusso e sulle operazioni svolte sui dati, incluso il diritto di opposizione. L'opposizione al trattamento costituisce una delle espressioni del potere di controllo della persona sui propri dati. Esso si concretizza con la manifestazione di volontà recettizia da parte dell'interessato che ha l'effetto, nei casi previsti dalla legge, di far cessare, in via permanente, un determinato trattamento di dati personali. L'HSCA, tuttavia, sfruttando le deroghe garantite dalle leggi succitate, riusciva ad aggirare l'obbligo di informativa/consultazione<sup>51</sup> al punto che il paziente concretamente non era a conoscenza che i suoi dati avrebbero potuto essere condivisi con soggetti terzi – per finalità che andavano oltre la sua cura diretta – e di conseguenza non poteva impedire che i dati venissero riutilizzati per finalità di ricerca<sup>52</sup>.

<sup>51</sup> Le Sezioni § 255, 256 e 259 dell'HSCA conferivano all'*NHS England* e all'HSCIC il potere di ottenere dai GP dati relativi ai pazienti raccolti durante la normale pratica clinica. In tale contesto di raccolta e successivo trasferimento di dati personali, nella maggior parte dei casi anche sensibili, ai sensi del *Data Protection Act* il professionista sanitario e l'HSCIC erano da considerarsi titolari autonomi del trattamento. L'*Act*, come il Regolamento oggi, disciplinava in maniera diversa l'obbligo di informativa a seconda che i dati venissero raccolti direttamente presso l'interessato (si parla di "raccolta diretta") o presso un altro titolare (si parla di "raccolta indiretta"). Di conseguenza, con *care.data* andava a gravare sui GP – che raccoglievano i dati direttamente dai pazienti – l'obbligo di informare gli interessati sulle finalità del trattamento di cui era direttamente responsabile, nonché circa trasferimento dei dati all'HSCIC, insieme ad alcune informazioni sulle funzioni del centro. L'HSCIC, d'altro canto, non raccogliendo direttamente i dati presso l'interessato, poteva, invece, vantare di una serie più ampia di agevolazioni e non era quindi obbligato a dare alcuna informativa qualora tale attività «implicasse uno sforzo sproporzionato». Tale eventualità era assai probabile visto che il centro avrebbe gestito i dati sensibili di milioni di cittadini, se non di tutti. Inoltre, il *Data Protection Act*, alla sez. 2, par. 2, vol. II, scheda 1, prevedeva che il titolare non fosse obbligato a fornire l'informativa quando la raccolta o la condivisione delle informazioni «*is necessary for compliance with any legal obligation to which the data controller is subject, other than an obligation imposed by contract*».

<sup>52</sup> I due professori sottolineano che ai sensi della Sezione § 10, par. 2, lett. *a* del *Data Protection Act* del 1998 all'interessato non era riconosciuto il diritto di opporsi al trattamento quando quest'ultimo fosse stato «necessario per soddisfare un obbligo di legge o per l'esercizio di funzioni previste dalla legge». Si veda J. GRACE e M.J. TAYLOR, *o.u.c.*, p. 435.



Contemporaneamente all'articolo di Jamie Grace e Mark J. Taylor, uscì nel Marzo del 2013 il secondo rapporto della Commissione Caldicott, precedentemente interpellata dal Segretario per la salute per svolgere una revisione indipendente sul modello di *governance* dei dati sensibili e delle informazioni confidenziali introdotto dall'HSCA<sup>53</sup>. Gli sforzi della commissione dovevano concentrarsi, in particolar modo, sul controllare se esistesse o meno un adeguato equilibrio tra la protezione dei dati personali e la condivisione/uso di questi per migliorare la cura dei pazienti. Nel rapporto frutto di tale indagine (di seguito "*Caldicott 2*") venne riconosciuto che ai sensi dell'*NHS Constitution*<sup>54</sup>, allora da poco aggiornata, e della CEDU<sup>55</sup>, la «ragionevole opposizione» del paziente all'uso di dati per finalità ulteriori rispetto alla cura dello stesso deve essere rispettata. Il Rapporto aggiunse che per aiutare il paziente a prendere una decisione consapevole circa l'opporci o meno all'utilizzo dei dati (per scopi diversi dalla cura diretta), esso dovesse ricevere quante più informazioni possibili su tali ulteriori finalità<sup>56</sup>.

Di fronte a quanto emerso nel Rapporto *Caldicott 2*, nell'aprile del 2013 Jeremy Hunt, l'allora Segretario per la salute, nove mesi prima della data prevista per il lancio del programma *care.data*, rassicurò i cittadini britannici affermando che sarebbe stata rispettata la volontà dei singoli pazienti che volevano opporsi alla condivisione dei loro dati personali conservati nelle cartelle cliniche dei GP,

<sup>53</sup> INFORMATION GOVERNANCE OVERSIGHT PANEL, *o.u.c.*, p. 29.

<sup>54</sup> La *NHS Constitution* venne adottata nel 2009, a seguito di una articolata procedura di consultazione pubblica, e nello stesso anno attuata tramite l'*Health Act* in modo da renderla cogente per ogni ente o struttura dell'*NHS*, così come per ogni soggetto pubblico o privato che ne svolge le funzioni in esecuzione di provvedimenti amministrativi o di accordi contrattuali. Tale *Constitution* è stata aggiornata varie volte ed è da considerarsi come uno statuto dell'*NHS*, in cui vengono enucleati i principi in base su cui si fonda il sistema sanitario britannico, insieme ai diritti riconosciuti ai pazienti. Nella sezione intitolata «*Respect, consent and confidentiality*» della *NHS Constitution* del 2012 viene sottolineato che il paziente ha il diritto di essere informato su come le sue informazioni riservate verranno usate «*beyond your own care and treatment and to have your objections considered*». Si veda *NHS, NHS Constitution*, 2012, reperibile sul sito internet [www.nhs.uk/NHSEngland/aboutnhs/Documents/NHS\\_Constitution\\_interactive\\_9Mar09.pdf](http://www.nhs.uk/NHSEngland/aboutnhs/Documents/NHS_Constitution_interactive_9Mar09.pdf), p. 9.

<sup>55</sup> In particolare, l'art. 8 della CEDU.

<sup>56</sup> INFORMATION GOVERNANCE OVERSIGHT PANEL, *o.u.c.*, p. 78. Per la risposta de Ministero della salute al Rapporto *Caldicott 2* si veda DEPARTMENT OF HEALTH, *Information: To Share or not to Share Government Response to the Caldicott Review*, reperibile sul sito internet: <https://www.gov.uk/government/publications/caldicott-information-governance-review-department-of-health-response>.

con l'HSCIC<sup>57</sup>. L'opposizione alla condivisione non sarebbe stata rispettata solo in caso di circostanze eccezionali come "emergenze di sanità pubblica"<sup>58</sup>. Nel settembre del 2013 sempre Hunt aggiunse che tutto quello che i pazienti avrebbero dovuto fare era informare il medico di base circa la loro volontà di opporsi alla condivisione dei loro dati, per cui questi ultimi non avrebbero mai lasciato l'archivio digitale dell'ambulatorio del medico di base<sup>59</sup>. L'opposizione del paziente a che i suoi dati sanitari nella disponibilità del GP non venissero estratti e trasmessi al di fuori dei loro *database*, per finalità diverse dall'assistenza sanitaria diretta, divenne presto famosa con il nome di *type 1 objection*<sup>60</sup> (o *type 1 opt-out*). In aggiunta, il paziente aveva anche la possibilità di opporsi a che i suoi dati sanitari trasmessi all'HSCIC da ospedali o strutture di assistenza sociale, oltre che dai GP, non lasciassero il Centro per essere trattati per finalità diverse dal *direct care*, come le finalità di ricerca o di programmazione delle politiche sanitarie, possibilità che prese il nome di *type 2 objection*<sup>61</sup> (o *type 2 opt-out*).

Nell'agosto del 2013 i GP ricevettero una lettera da NHS *England* in cui venivano informati che entro otto settimane avrebbero dovuto, in quanto titolari del trattamento di dati dei pazienti, informare questi ultimi circa l'estrazione dei dati dagli archivi elettronici degli ambulatori attraverso il GPES<sup>62</sup>. Tali dati sarebbero stati trasmessi

<sup>57</sup> S. STERCKX, S. DHEENSA e J. COCKBAIN, *Presuming the promotion of the common good by large-scale health research: the cases care.data 2.0 and the 100,000 Genomes Project in the UK*, cit., p. 159.

<sup>58</sup> L. PRESSER, M. HRUSKOVA, H. ROWBOTTOM e J. KANCIR, *o.l.u.c.*

<sup>59</sup> DEPARTMENT OF HEALTH, *Jeremy Hunt confirms commitment to balance patient safety and privacy*. Londra, 12 settembre 2013, reperibile sul sito internet: <https://www.gov.uk/government/news/jeremy-hunt-confirms-commitment-to-balance-patient-safety-and-privacy-2>.

<sup>60</sup> Come chiarito dal *Privacy impact assessment* redatto da NHS *England* per il programma *care.data*, la *type 1 objection* era ampia e riguardava «all disclosures of personal confidential data from the GP practice» per essere usati per finalità ulteriori rispetto alla cura diretta del paziente. Si veda NHS ENGLAND, *Data impact assessment care.data*, Londra 2014, reperibile al sito internet: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/04/cd-pia.pdf>, p. 6. Sulla *Type 1 objection* si veda anche, NHS, *Opt out of sharing your health records*, reperibile sul sito internet: <https://www.nhs.uk/using-the-nhs/about-the-nhs/opt-out-of-sharing-your-health-records/>.

<sup>61</sup> Sulle differenze tra le due *objection* si veda VEZYRIDIS P. e TIMMONS S., *Dis-senting from care.data: an analysis of opt-out forms*, in *J Med Ethics*, 2016, XVII, pp. 792-796.

<sup>62</sup> Si veda M.J. MOURBY *et al.*, *Health data linkage for UK public interest research: key obstacles and solutions*, in *International Journal of Population Data Science*, 2019, IV, pp. 1-13.

all'HSCIC per garantire migliore assistenza sanitaria e per il loro potenziale utilizzo secondario per finalità di «*research and planning*». Per cui i pazienti avrebbero dovuto essere anche informati sui soggetti che avrebbero potuto accedere a tali dati in base al programma *care.data*, oltre alle finalità ulteriori per cui tali dati potevano essere usati e sulla duplice opzione di *opt-out*<sup>63</sup>. I GP, che a seguito della riforma di Cameron<sup>64</sup> avevano assunto un ruolo di fondamentale importanza nell'assistenza sanitaria di base, si trovarono così ad essere, da un lato, obbligati dalla legge a condividere i dati custoditi nei loro archivi con l'HSCIC, avendo dall'altro la responsabilità, in quanto titolari del trattamento di tali dati, di rispettare tutti gli altri principi previsti dal *Data Protection Act* del 1998<sup>65</sup>. Improvvisamente quindi la maggioranza dei GP si trovarono a dover informare i loro pazienti sul complicato modello di gestione dati previsto del programma, che loro stessi conoscevano poco, senza avere tempo né risorse economiche per svolgere questo compito, né linee guida comuni su quali informazioni dare<sup>66</sup>. Solo nel gennaio del 2014, l'*NHS England*, spinta dalla crescente preoccupazione destata dal programma *care.data* tra GP e pazienti, avviò una campagna di sensibilizzazione pubblica volta a promuovere la conoscenza del programma e di conseguenza la consapevolezza dei cittadini su come i loro dati personali sarebbero stati utilizzati.

Venne pertanto inviato ad oltre 26 milioni di indirizzi un opuscolo informativo che ben presto venne bersagliato dalle critiche dalla stampa, dall'opinione pubblica, ma anche dall'*Independent governance oversight panel*, organo indipendente di controllo sulla *governance*

<sup>63</sup> M.R. RICHARDS *et al.* (Nuffield Council on Bioethics), *o.u.c.*, p. 109.

<sup>64</sup> Con l'*Health and Social Care Act* del 2012 venne infatti del tutto cancellata l'organizzazione locale del sistema sanitario britannico allora esistente mediante abolizione sia delle *Strategic Health Authorities* (in funzione dal 2002), sia dei *Primary Care Trusts* (l'equivalente delle italiane "ASL"), che avevano da poco iniziato ad operare in piena autonomia in qualità di vere e proprie autorità sanitarie locali. Venuta meno tutta l'organizzazione incaricata della gestione dell'*NHS* a livello locale, la riforma istituì nuovi organismi, denominati *Clinical Commissioning Groups*, che comprendevano anche i GP, e a cui veniva affidato il compito di gestire l'offerta sanitaria. Si veda Parte I, par. 10 dell'*Health and Social Care Act* del 2012.

<sup>65</sup> A. METTEWS-KING, *GPs held responsible for patient complaints over NHS data-sharing project, says ICO*, in *Pulse*, 10 gennaio 2014, reperibile sul sito internet: <https://www.pulsetoday.co.uk/news/technology/gps-held-responsible-for-patient-complaints-over-nhs-data-sharing-project-says-ico>.

<sup>66</sup> Per un approfondimento si veda P. VEZYRIDIS e S. TIMMONS, *Understanding the care.data conundrum: New information flows for economic growth*, in *Big Data & Society*, 2017, VI, pp. 1-12.

delle informazioni confidenziali sanitarie, prima dell'istituzione nel 2014 del *National Data Guardian*, che lo definì «inadatto allo scopo»<sup>67</sup>. I motivi del malcontento relativo a quello che venne presto soprannominato «*pizza leaflet*»<sup>68</sup>, data la somiglianza dell'opuscolo informativo con un volantino pubblicitario di una pizzeria da asporto (motivo per cui fu scambiato per posta indesiderata e cestinato da molti britannici), furono in sostanza tre: (i) la scarsa diffusione dell'opuscolo<sup>69</sup>, (ii) la mancanza di preventivo controllo dei contenuti da parte dell'ICO, che si ricorda essere l'Autorità di controllo del Regno Unito, e dell'*Independent governance oversight panel*, (iii) la limitata capacità di creare consapevolezza sui rischi connessi al trattamento dei dati previsto dal programma e sulle possibilità garantite al paziente di opporsi all'uso dei suoi dati per finalità diverse dall'assistenza sanitaria diretta<sup>70</sup>.

Su queste basi giuridiche, s'innesta a questo punto l'analisi delle criticità connesse alla gestione amministrativa del programma. Nonostante la prima estrazione di dati attraverso GPES fosse prevista per la primavera del 2014, il programma venne sospeso nel febbraio dello stesso anno a seguito della fervente opposizione da parte dal *Royal college of general practitioners*<sup>71</sup> (di seguito "RCGP") e dalla *British medical association*. La sospensione avrebbe dovuto consentire al Ministero della salute e all'*NHS England* di «*build understand-*

<sup>67</sup> Cfr. *o.u.c.*, p. 4.

<sup>68</sup> Cfr. J. HOEKSMAN, *o.l.u.c.*

<sup>69</sup> In base al contratto tra l'*NHS England* e il servizio postale *Royal Mail*, quest'ultimo avrebbe dovuto mandare il *leaflet* a 26,5 milioni di indirizzi, coprendo così il 99 % delle famiglie inglesi. In base a un sondaggio promosso dalla BBC e condotto dalla società *ICM Research*, su un campione di 860 adulti, risultava che solo il 29 % di questi ricordavano di aver ricevuto l'opuscolo informativo. In C. VALLANCE, *Adults 'unaware of NHS data plan*, pubblicato su *BBC News* il 24 febbraio 2014: [www.bbc.com/news/health-26187980](http://www.bbc.com/news/health-26187980).

<sup>70</sup> Relativamente a quest'ultima criticità, va sottolineato che nel *leaflet* venivano enfatizzati i benefici del programma, mentre poco veniva detto in merito: alla procedura da seguire per opporsi alla condivisione dei dati (non veniva neanche allegato un *fac-simile* del documento di *opt-out*), ai soggetti terzi che avrebbero potuto accedere ai dati sanitari dei pazienti, nonché alle finalità ulteriori per cui questi dati potevano venire usati. Veniva solo raccomandato ai pazienti di parlare «*to GP practice to opt-out or for further questions*». Si veda L. PRESSER, M. HRUSKOVA, H. ROWBOTTOM e J. KANCIR, *o.l.u.c.*

<sup>71</sup> Nella lettera inviata all'*NHS England* dal Professor Nigel Mathers – al tempo president onorario del RCGP – quest'ultimo poneva l'attenzione sul fatto che «*while [GPs] recognize the substantial program of activity and materials that has already been developed to communicate care data, we believe that there is a deficit of awareness and understanding regarding the scheme amongst many members of the public and professionals*», in A. MATTHEWS-KING, *o.l.u.c.*

*ding*»<sup>72</sup> sugli scopi e benefici di *care.data*. In particolare, la *British medical association* sosteneva che la scelta di un modello di *opt-in*, vale a dire basato su un consenso preventivo del paziente, fosse più appropriata per un programma come *care.data* che prevedeva l'utilizzo di dati personali per finalità ulteriori di ricerca scientifica<sup>73</sup>. Anche in dottrina si è affermato che un modello di *opt-out*, sebbene non necessariamente problematico dal punto di vista etico, si addica a situazioni in cui i rischi sono minimi e i benefici evidenti, come nel caso della donazione di organi *post mortem*<sup>74</sup>. Al fine di non compromettere in alcun modo la capacità di autodeterminazione del singolo, questo dovrebbe essere messo nella condizione di capire come funzioni il modello di gestione dei dati, capire quali siano le implicazioni connesse alla mancata opposizione al trattamento e, infine, essere in grado di opporsi facilmente alla condivisione dei suoi dati (attraversi strumenti sia digitali che analogici)<sup>75</sup>. Tutti elementi che al tempo non venivano soddisfatti da *care.data*.

A complicare le cose, e qui inizia l'analisi delle criticità più "tecniche" connesse col programma, occorre sottolineare che in base a quanto previsto dalla valutazione di impatto *privacy* redatta da *NHS England*, l'*opt-out* scelto dal singolo cittadino affinché i suoi dati clinici/confidenziali non lasciassero gli archivi elettronici dei GP o l'H-SCIC (per finalità diverse dall'assistenza sanitaria, come prevedono la *type 1 e 2 objection*) valeva solo per gli «*identifiable data*» e non per quelli che venissero «*anonymised before release*»<sup>76</sup>. Questi dati "anonimi" potranno essere utilizzati dagli organismi dell'NHS per garantire il funzionamento sicuro ed efficiente del sistema sanitario e assistenziale nazionale, oltre a poter essere condivisi con soggetti terzi come case farmaceutiche e aziende private per finalità di ricerca.

<sup>72</sup> M.R. RICHARDS *et al.* (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS), *o.u.c.*, p. 110.

<sup>73</sup> BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, *Patients' medical data sacrosanct, declares BMA*, 2014, reperibile sul sito internet [www.bma.org.uk/news-views-analysis/news/2014/june/patients-medical-data-sacrosanct-declares-bma](http://www.bma.org.uk/news-views-analysis/news/2014/june/patients-medical-data-sacrosanct-declares-bma).

<sup>74</sup> Sull'uso dell'*opt-out* e dell'*opt-in* per la donazione di organi *post-mortem*, in una prospettiva comparata si vedano: A. RITHALIA *et al.*, *Impact of presumed consent for organ donation on donation rates: a systematic review*, in *BMJ*, 2009, CCC-VIII, a3162; C. VAN YPERSELE, *Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychosocial Aspects. Towards a Common European Policy*, in *Clinical Kidney Journal*, 2009, I, pp. 96-96; A. ARSHAD, B. ANDERSON e A. SHARIF, *Comparison of organ donation and transplantation rates between opt-out e opt-in systems*, in *Kidney International*, 2019, XCV, pp. 1453-1460.

<sup>75</sup> S. STERCKX, V. RAKIC, J. COCKBAIN e P. BORRY, *o.u.c.*, p. 175.

<sup>76</sup> NHS ENGLAND, *o.u.c.*, p. 10

Premesso che, se, da una parte, l'anonimizzazione – intesa come il processo attraverso il quale si privano le informazioni di ogni riferimento che consenta in maniera anche indiretta l'identificazione di una persona – permette al titolare di uscire dall'ambito applicativo della disciplina in materia di protezione dei dati personali, dall'altra essa non risolve, di per sé, problematiche di carattere etico connesse al principio di autonomia. Si può infatti astrattamente configurare la possibile obiezione (morale o religiosa) del paziente/cittadino che a determinati *stakeholders* del settore privato (es.: farmaceutico, assicurativo ma anche accademico) venga concesso l'accesso ai suoi dati sanitari, quand'anche anonimizzati<sup>77</sup>. Vi è poi da aggiungere che, come si evince dalla documentazione prodotta dall'*NHS England*, con il termine "anonimizzazione" ci si riferiva in realtà ad un processo di "pseudonimizzazione"<sup>78</sup> con la sostituzione di alcuni identificatori diretti con «*a pseudonym that uniquely identifies a person*»<sup>79</sup>. Infatti, dalle cartelle cliniche elettroniche dei GP, venivano estratti sia dati identificativi, come il numero di previdenza sociale, la data di nascita, il sesso, l'etnia e il codice di avviamento postale di residenza, che dati sanitari codificati<sup>80</sup>. Una volta trasmessi alla banca dati centrale,

<sup>77</sup> N. PEEK e P.P. RODRIGUES, *Three controversies in health data science*, in *International Journal of Data Science and Analytics*, 2018, VI, pp. 261-269.

<sup>78</sup> Per un approfondimento sulle tecniche di pseudonimizzazione si veda EUROPEAN UNION AGENCY FOR NETWORK & INFORMATION SECURITY (di seguito "ENISA"), *Recommendations on shaping technology according to GDPR provisions - An overview on data pseudonymization*, pubblicate il 28 gennaio 2019, reperibili sul sito internet: <https://www.enisa.europa.eu/publications/recommendations-on-shaping-technology-according-to-gdpr-provisions>; ID., *Pseudonymisation techniques and best practices*, pubblicate il 3 dicembre 2019, reperibili sul sito internet: <https://www.enisa.europa.eu/publications/pseudonymisation-techniques-and-best-practices>; ID., *Data Pseudonymisation: Advanced Techniques and Use Cases*, 2021, reperibile sul sito internet: [www.enisa.europa.eu/publications/data-pseudonymisation-advanced-techniques-and-use-cases](https://www.enisa.europa.eu/publications/data-pseudonymisation-advanced-techniques-and-use-cases). Sul ricorso alla funzione di *hash* come tecnica di pseudonimizzazione si veda lo studio congiunto della già citata AEPD, insieme con IL GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Introduction to the hash function as a personal data pseudonymisation technique*, 2019, reperibile sul sito internet: [https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/papers/introduction-hash-function-personal-data\\_en](https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/papers/introduction-hash-function-personal-data_en). A pagina 22 di questo documento, viene prospettata la possibilità che la tecnica di *hash* di solito usata per la pseudonimizzazione possa effettivamente portare alla anonimizzazione dei dati nel caso in cui *the data controller deletes random elements introduced and added noise*, visto che *[t]he natural consequence is that the data controller loses their capacity to validate the hash*.

<sup>79</sup> NHS ENGLAND, *Privacy impact assessment*, cit., p. 31.

<sup>80</sup> Come precisato dall'*NHS England* nella valutazione di impatto *privacy* di *care.data*: «*it is important to reiterate that the data that is extracted from GP practi-*



l'HSCIC avrebbe usato il numero di previdenza sociale per collegare le informazioni contenute nella cartella clinica del GP, con quelle raccolte da altri operatori sanitari dell'NHS, come gli ospedali, di un determinato paziente, così da creare un'unica cartella clinica personale. Una volta conclusa questa operazione, tutte le informazioni che identificano direttamente l'interessato succitate, venivano sostituite con un codice e «*this anonymised data can then be used by medical researchers, and where approved by HSCIC, this could include use by non-NHS organisations*»<sup>81</sup>. È chiaro da tale assunto, che la tecnica di anonimizzazione applicata corrispondesse in realtà ad una codifica mediante chiave<sup>82</sup>. Il rischio connesso all'accesso di soggetti terzi a dati non anonimi, ma fortemente "de-identificati", è la re-identificazione degli interessati tramite l'integrazione del dato pseudonimo con *dataset* ulteriori, pur privi di identificativi<sup>83</sup>. La mancanza di trasparenza su chi e per quale fine potesse accedere ai dati conservati nel *database* nazionale centrale, che, come visto, erano anche a forte rischio di re-identificazione, cercò di essere arginata dall'*NHS England*, che rassicurò prontamente i cittadini circa l'obiettivo di *care.data*. L'ente chiarì che tale obiettivo non era certo quello di fare profitto dalla vendita dei dati, infatti, ai soggetti terzi a cui venisse concesso di accedere, veniva chiesto solamente di pagare una tassa amministrativa, volta a coprire unicamente i costi di gestione dei dati stessi. Così facendo però, concretamente, l'*NHS England* stava ammettendo che l'HSCIC metteva a disposizione di aziende private i *dataset* dell'NHS a un prezzo stracciato. In dottrina<sup>84</sup>, si è sostenuto che sarebbe stato più appropriato richiedere alle aziende private, oltre che la copertura dei costi di gestione dei dati, anche la condivisione dei risultati raggiunti con la ricerca effettuata sui dati messi a disposi-

*ces for care.data does not include patients' names and addresses. Furthermore, the data are presented in terms of clinical codes rather than free text (i.e., no words, sentences, or paragraphs)*». NHS ENGLAND, *o.u.c.*, p. 9.

<sup>81</sup> T. POWELL, *o.u.c.*, p. 3.

<sup>82</sup> Il Gruppo di lavoro «Articolo 29» ha precisato che la pseudonimizzazione riduce la correlabilità di un insieme di dati all'identità originale di una persona interessata, e in quanto tale, rappresenta una misura di sicurezza utile per garantire il rispetto della normativa sulla protezione dei dati, ma non un metodo di anonimizzazione, che invece porta alla creazione di «dati anonimi» che non sono più in grado di portare all'identificazione dell'interessato, Gruppo di lavoro «Articolo 29», Parere 5/2014 sulle tecniche di anonimizzazione, 2014 (0829/14 WP 216), p. 3. Per un approfondimento sulla possibilità delle tecniche di pseudonimizzazione di creare dati anonimi si rimanda al par. § 3.

<sup>83</sup> NHS ENGLAND, *o.u.c.*, p. 10.

<sup>84</sup> S. STERCKX, V. RAKIC, J. COCKBAIN e P. BORRY, *o.u.c.*, p. 187.



zione dall'HSCIC, (es.: una fornitura di farmaci a prezzo scontato). L'altra preoccupazione dei cittadini britannici verteva invece sulla possibilità che i soggetti autorizzati ad accedere ai dati, avrebbero potuto loro stessi usarli per finalità commerciali o promozionali<sup>85</sup>. Relativamente a tale aspetto, è opportuno sottolineare che i soggetti pubblici o privati che accedono ai dati dovevano stipulare con l'HSCIC in un accordo (in inglese «*data sharing agreement*», di seguito "DSA") in cui venivano stabiliti i termini per l'accesso/trasmissione e l'uso dei dati. Tali accordi contrattuali potevano contenere le finalità specifiche per cui questi dati potevano essere trattati, compresa la possibilità di limitare l'utilizzo a specifici progetti di ricerca. In essi erano anche elencate le persone fisiche autorizzate all'accesso ai dati, previste le misure di sicurezza da implementare, e poteva anche essere prevista la possibilità di vendere i dati a soggetti terzi all'accordo<sup>86</sup>. In ogni caso, tali accordi prevedevano sempre «*the prohibition on any attempt at re-identification and measures for the destruction of any accidentally re-identified personal data*» per «*the recipient organisation*»<sup>87</sup>. Tuttavia, le sanzioni previste in caso di violazione degli accordi erano particolarmente "blande" (ad esempio, il rifiuto di autorizzare l'accesso ai dati al centro di ricerca/ente in futuro). Inoltre, non erano messi a disposizione delle parti strumenti di controllo sulla reale attuazione dell'accordo, né erano previste misure di *enforcement*, tutti elementi che inficiano la trasparenza sulla *governance* dei dati di *care.data* e la reale efficacia dei relativi accordi.

A seguito della denuncia fatta da alcuni giornalisti circa la vendita da parte dell'HSCIC di dati sensibili a compagnie di assicurazione e il caricamento di tali dati sui server di *Google*, venne modificata la Sezione § 261 dell'HSCA, attraverso una serie di *amendments* al *Care Act* del 2014. Il nuovo quadro normativo così formatosi imponeva all'HSCIC di consultare preliminarmente il CAG relativamente ad ogni richiesta di accesso ai dati custoditi nell'archivio nazionale centrale, proveniente sia dagli organismi interni che da quelli esterni all'NHS. La legge di riforma inoltre mirava a limitare la diffusione delle CPI stabilendo le condizioni alle quali l'HSCIC – di cui veniva

<sup>85</sup> In particolar modo, vi era il timore che le aziende farmaceutiche oltre ad utilizzare i dati per ricerca e sviluppo di farmaci innovativi, li potessero anche usare per finalità di *marketing* in modo da incrementare la vendita del farmaco stesso.

<sup>86</sup> Si parla di "*commercial reuse licenses*" che consentono alle aziende di rivendere dati personali sanitari a terzi. Si veda RICHARDS, M.R., *et al.* (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS), *o.l.u.c.*

<sup>87</sup> NHS ENGLAND, *o.u.c.*, p. 12.

ribadito il dovere di rispettare e promuovere la *privacy* dei pazienti<sup>88</sup> – poteva procedere con il trasferimento dei dati conservati nel *database* centrale, solo a fronte di determinate finalità. In particolare, i dati avrebbero dovuto essere usati per: (i) garantire nuovi servizi di assistenza medica e sociale e (ii) per la promozione della salute<sup>89</sup>. Tali modifiche, tuttavia, non servirono a ridurre le angosce dei britannici. Da diverse indagini e sondaggi del tempo, era chiaro che i pazienti non fossero contrari al riutilizzo dei loro dati personali per fini di ricerca, quanto piuttosto all’idea che i loro dati clinici potessero finire in mano alle aziende private (anche se legittimante all’accesso al Centro) o che fossero usati per fare profitto. La legge di riforma, tuttavia, non preclude che aziende private, come ad esempio le case farmaceutiche, potessero accedere ai dati. In fondo, non sarebbe stato difficile per una casa farmaceutica provare che uno studio osservazionale sull’efficacia di un farmaco potesse portare benefici per la salute pubblica, anche se ciò avrebbe successivamente comportato rilevanti guadagni economici per l’azienda stessa, a seguito della vendita del farmaco. Inoltre, veniva mantenuto volontariamente “ampio” lo spettro delle possibili finalità di utilizzo secondario dei dati raccolti nel *database* centrale, così da aumentare le circostanze in cui potesse concretizzarsi il riutilizzo.

Nel giugno del 2014, l’indagine commissionata da Nick Partridge, capo del *Clinical priorities advisory group* (di seguito “CPAG”), alla società di consulenza PricewaterhouseCoopers, sull’attività di trasferimento dei dati svolta dall’HSCIC – e dal suo predecessore, l’NHSIC – dal 2005 al 2013, illustrò alcune cifre indicative<sup>90</sup>. Tali centri effettuarono in quell’arco di tempo, in totale, 3.059 *data release*, di cui oltre la metà erano destinati ad aziende private<sup>91</sup>. Sebbene il rapporto rilasciato a seguito dell’indagine non indicasse il costo delle varie cessioni, esso denunciava diverse irregolarità nell’applicazione di misure di garanzia che avrebbero assicurato che i dati non venissero usati in maniera impropria.

<sup>88</sup> Sezione § 253 dell’*Health and Social Care Act* del 2012.

<sup>89</sup> Sezione § 261 dell’*Health and Social Care Act* del 2012.

<sup>90</sup> N. PARTRIDGE, *Review of data releases by the NHS Information Centre*, 2014, reperibile sul sito internet: [www.gov.uk/government/publications/review-of-data-releases-made-by-the-nhs-information-centre](http://www.gov.uk/government/publications/review-of-data-releases-made-by-the-nhs-information-centre).

<sup>91</sup> Su questo aspetto si veda M. TAYLOR, V. CHICO *et al.*, *Public views on sharing anonymised patient-level data where there is a mixed public and private benefit*, 2019, reperibile sul sito internet: <https://findanexpert.unimelb.edu.au/scholarlywork/1418319-public-views-on-sharing-anonymised-patient-level-data-where-there-is-a-mixed-public-and-private-benefit>, p. 43.

Nel settembre del 2015, dopo diverse interruzioni del programma *care.data*, l'allora Segretario per la salute Jeremy Hunt commissionò a Dame Fiona Caldicott (l'allora NDG) insieme con la *Care quality commission* di farne un riesame, al fine di proporre raccomandazioni sulle misure di sicurezza e sul modello di *opt-out* per il *secondary use* dei dati sanitari dei pazienti. Dame Caldicott pubblicò nel luglio del 2016 questo terzo rapporto, intitolato, come già visto, «*Review of data security, consent and opt-out*». In questo documento viene suggerito al governo di predisporre «*a new consent - opt-out model to allow people to opt-out of their personal confidential data being used for purposes beyond their direct care*» a meno che tale trattamento “ulteriore” non avvenga per adempiere un obbligo di legge o per l'esecuzione di un compito di interesse pubblico rilevante<sup>92</sup>. Quello stesso giorno il governo britannico, in linea con quanto previsto dalla *Review*, annunciò la chiusura definitiva del programma *care.data*. Tuttavia, pur riconoscendo il suo insuccesso, lo stesso ribadì l'impegno di voler sfruttare i potenziali benefici, rimarcati anche dall'NDG<sup>93</sup>, derivanti dalla condivisione e dal riuso dei dati dei pazienti, a condizione, però, di rinsaldare la fiducia pubblica e di garantire l'effettiva protezione dei dati clinici. Così, dopo aver rinominato l'HSCIC “*NHS Digital*”, il governo britannico nel maggio 2018 – previa consultazione pubblica – lanciò il *National data opt-out* che prevedeva la sostituzione della duplice opzione di *opt-out* con un unico meccanismo di opposizione alla condivisione di CPI per finalità di ricerca e pianificazione del settore sanitario e assistenziale. La scelta del paziente di *opt-out*: (i) non deve più essere più registrata presso il GP ma tramite il portale *on line* e (ii) deve essere rispettata da tutti gli organismi che erogano servizi di assistenza sanitaria<sup>94</sup>. Nello specifico, la *type 2 objection* che permetteva al paziente di vietare che le sue *confidential patient information* venissero condivise dall'*NHS Digital* (allora chiamato ancora HSCIC) per finalità ulteriori all'assistenza diretta dello stesso, a partire dall'11 ottobre del 2018 è stata convertita automaticamente in NDOO, dopo aver

<sup>92</sup> NATIONAL DATA GUARDIAN FOR HEALTH AND CARE, *o.u.c.*, par. 3.2, nota 3.2.20, p. 91.

<sup>93</sup> Il NDG ha anche riconosciuto l'importanza della condivisione e successivo riutilizzo delle CPI per finalità di ricerca: «*Information is essential [...] to improve the safety of care, including through research, to protect public health, and support innovation*». *Id.*, par. 3.2, nota 3.2.3, p. 24.

<sup>94</sup> Si veda, NHS, *Make your choice*, reperibile sul sito internet: <https://www.nhs.uk/your-nhs-data-matters/manage-your-choice/> (ultimo accesso 26 agosto 2022).

debitamente informato i pazienti che l'avevano scelta, anche tramite la campagna di sensibilizzazione denominata “*Your NHS Data Matters*”<sup>95</sup>. L'NDOO va rispettato *by all organisations that use health and social care information* nel Regno Unito<sup>96</sup>, perimetro entro il quale sono compresi sia i GP che gli ospedali, e non solo dall'*NHS Digital* come era per la vecchia *type 2 objection*. Sebbene l'NDOO sia stato lanciato il 25 maggio del 2018, il termine di adeguamento per gli istituti sanitari obbligati a rispettare questa *objection* è stato più volte posticipato a causa della pandemia di Covid-19, fino ad essere fissato per il 31 luglio 2022<sup>97</sup>.

L'NDOO permette al paziente di esercitare il diritto garantito dal CLDoC di “impedire” (in inglese “*prevent*”) che le informazioni riservate a lui riconducibili vengano condivise per finalità che vanno oltre la sua assistenza diretta. Non va quindi confuso con il diritto di opposizione garantito dal Regolamento all'art. 21<sup>98</sup>. Inoltre, poiché le CPI nella maggior parte dei casi sono da considerarsi anche come dati personali “particolari”, al cui trattamento si applica la disciplina sulla protezione dei dati. Va detto che, in linea con quanto previsto al *considerando* 32 il mancato esercizio dell'*opt-out* non può valere come consenso legittimante il trattamento ulteriore dei dati personali del paziente per finalità di ricerca. Infatti, il consenso usato come condizione di liceità per il trattamento dei dati sensibili, per essere valido, debba essere espresso mediante un atto positivo inequivoco-

<sup>95</sup> Si veda, NHS, *Your Data Matters*, reperibile sul sito internet: <https://www.nhs.uk/your-nhs-data-matters/> (ultimo accesso 26 agosto 2022).

<sup>96</sup> Per un elenco completo delle strutture sanitarie/assistenziali che devono rispettare il NDOO si veda: NHS DIGITAL, *National data opt-out operational policy guidance document*, cit., par. 4, p. 17.

<sup>97</sup> A. KALUKIEWICZ, e T. POWELL, *Patient health records: Access, sharing and confidentiality* nota, *Research Briefing* pubblicato il 4 luglio 2022 sulla Biblioteca online della *House of Commons*, reperibile sul sito internet: <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/sn06781/>.

<sup>98</sup> Come precisato dal MRC «*the national opt-out applies to the disclosure of confidential patient information under the common law duty of confidence, and not through data protection. It must not be confused with the right to object under the data protection legislation*», Si veda, MRC, *General Data Protection Regulation (GDPR): Consent in Research and Confidentiality*, pubblicato il 1° marzo 2018, reperibile sul sito internet: <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/gdpr-guidance-note-3-consent-in-research-and-confidentiality/>. Inoltre, NHS Digital ha affermato che il NDO verrà garantito ai pazienti, insieme al diritto di opporsi al trattamento, si veda Ordish, J., *Health Data: the national data opt-out and the GDPR*, pubblicato il 14 aprile 2018, reperibile sul sito internet: <https://www.phgfoundation.org/blog/national-data-optout-and-the-GDPR>.

cabile. Non dovrebbe pertanto configurare un consenso il silenzio, l'inattività o la preselezione di caselle. A tal proposito l'ICO ha precisato che il consenso per essere valido come base giuridica per il trattamento dei dati deve prevedere una azione positiva di *opt-in* e che un «*failure to opt-out is not consent as it does not involve a clear affirmative act*»<sup>99</sup>. L'esercizio dell'*opt-out* può essere invece considerato come espressione di “un’opposizione” alla divulgazione di dati riservati per scopi che vanno oltre alla cura diretta del paziente ai sensi del CLDoC<sup>100</sup>. Ne consegue che l’eventuale riutilizzo di *confidential patient information* (che sono nella maggior parte dei casi anche dati personali relativi alla salute) per finalità di ricerca, per essere lecito, come visto nel par. 4.1 *supra*, debba fondarsi sul combinato disposto di una base giuridica e di una condizione di legittimità, prevista dalla legge applicabile. Secondo sia l’*Health research authority*<sup>101</sup> (di seguito “HRA”), che il *Medical research council* (di seguito “MRC”) che è da individuarsi più che nel consenso dell’interessato, in altre due basi giuridiche alternative, considerate anche dal Comitato come più consone, ossia che il trattamento sia necessario per un compito di interesse pubblico nel caso in cui esso sia svolto da università, altri istituti di ricerca ed organismi afferenti all’NHS o per un legittimo interesse del titolare del trattamento se questo è svolto da aziende private o istituti di ricerca senza scopo di lucro. Se il trattamento per finalità di ricerca scientifica riguarda poi dati relativi alla salute e genetici questo dev’essere anche o “necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica” o “a fini di (...) ricerca scientifica (...)”, cioè “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”, come esige l’art. 9, par. 2, lett. *i* e *j* del Regolamento. Nel caso in cui il titolare voglia basare il trattamento “ulteriore” sulla condizione di legittimità fornita dall’art.

<sup>99</sup> In questi casi, infatti, viene meno il requisito dell’inequivocabilità perché la mancanza di un’espressa azione di rifiuto può derivare da semplice negligenza o distrazione. Si veda E.S. DOVE e M.J. TAYLOR, *Signaling standards for progress: bridging the divide between a valid consent to use patient data under data protection law and the common law duty of confidentiality*, in *Med. L. Rev.*, 2021, XXIX, pp. 411-445.

<sup>100</sup> In tal senso si veda V. CHICO, *o.u.c.*, p. 17, in cui l’autrice sostiene che «*achieving a consent which is sufficient to set aside the duty of confidentiality is easier to achieve than one which satisfies the requirements of the GDPR*».

<sup>101</sup> HEALTH RESEARCH AUTHORITY, *Legal basis for the processing*, Londra 2018, reperibile sul sito internet: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/data-protection-and-information-governance/gdpr-detailed-guidance/legal-basis-processing-data/>.

9, par. 2, lett. *j* del Regolamento, in quanto necessario per finalità di ricerca scientifica, il *Data Protection Act* del 2018, che va ad applicare questa condizione di liceità, impone espressamente che ci sia un interesse pubblico a condurre quella specifica ricerca<sup>102</sup>. Si tratta di un'ulteriore condizione introdotta dal legislatore nazionale, in linea con il margine di manovra garantito dall'art. 9, par. 4 del Regolamento. L'ICO ha precisato che una ricerca per essere di pubblico interesse debba mirare «a creare beneficio per il vasto pubblico e per la società nel suo insieme»<sup>103</sup> piuttosto che a realizzare un interesse specifico del titolare o di una determinata persona. La *Section 19* del DPA, intitolata “*Processing for archiving, research and statistical purposes: safeguards*”, specifica poi che tale trattamento necessario per finalità di ricerca non deve né poter causare un danno o disagio all'interessato, né essere volto a prendere decisioni nei confronti di quest'ultimo. La ricerca deve anche essere previamente approvata da un comitato etico riconosciuto o istituito dall'*Health Research Authority*<sup>104</sup>.

Il NDOO continua però a non applicarsi per i dati che siano stati anonimizzati in base agli *standard* stabiliti dall'*Anonymisation code of practice* di ICO<sup>105</sup>. Peccato però che in questo documento il termine

<sup>102</sup> Si veda la *Schedule 1, part. 1, par. 4, lett. c* del DPA (*Research and Statistical Purposes*). Sul concetto di ricerca di “pubblico interesse”, si veda: TAYLOR, M. J., *Health research, data protection, and the public interest in notification*, in *Medical Law Review*, 2011, IX, pp. 267-303.

<sup>103</sup> L'autorità di controllo britannica ha anche precisato che tale condizione debba essere rispettata sia da ricerche condotte nel settore pubblico che in quello privato. Inoltre, l'ICO ha sottolineato che la ricerca condotta da aziende private possa essere considerata di pubblico interesse nel momento in cui il titolare riesca a dimostrare «*that it [the research] uses rigorous scientific methods and furthers a general public interest*». Ricerche di mercato volte a definire strategie commerciali, invece, sono «*unlikely to be covered, unless you meet this requirement*». Si veda, ICO, *Special category of data*, pubblicato il 14 novembre 2019, reperibile al sito internet: <https://ico.org.uk/for-organisations/guide-to-data-protection/guide-to-the-general-data-protection-regulation-gdpr/special-category-data/>.

<sup>104</sup> *Section 19, par. 2, 3, 4* del DPA.

<sup>105</sup> Si veda, ICO, *Anonymisation: managing data protection risk code of practice*, pubblicato nel novembre del 2012, reperibile sul sito internet: Nel 2021 ICO ha avviato la consultazione pubblica, capitolo per capitolo, delle linee guida aggiornate su anonimizzazione, pseudonimizzazione e *privacy enhancing technologies*, con un capitolo dedicato all'anonimizzazione nel contesto della ricerca. Per consultare i capitoli del documento appena citato, si veda: ICO, *ICO call for views: Anonymisation, pseudonymisation and privacy enhancing technologies guidance*, reperibile sul sito internet: <https://ico.org.uk/about-the-ico/ico-and-stakeholder-consultations/ico-call-for-views-anonymisation-pseudonymisation-and-privacy-enhancing-technologies-guidance/>. La consultazione pubblica verrà chiusa il 22 settembre 2022.



“anonimizzazione” abbia un significato diverso rispetto a quello che gli attribuisce il Regolamento<sup>106</sup>. Secondo questo documento, infatti, tale termine si riferisce a un «*broad spectrum of tools and techniques to protect data subjects' privacy*»<sup>107</sup> con «*different vulnerabilities*» e che vanno a porre «*different levels of re-identification risk*»<sup>108</sup>. Ai due estremi di tale spettro vi sono i dati pseudonimizzati o de-identificati e, dall'altra, i dati anonimi/aggregati. In dottrina<sup>109</sup> si è perciò sostenuto che il NDOO, in realtà, permetta ai pazienti solamente di vietare l'ulteriore utilizzo per finalità di ricerca scientifica solo di informazioni a loro direttamente riferibili. Vi è poi da aggiungere che nel giugno del 2021 – in piena diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2 – l'*NHS Digital* ha annunciato l'avvio – a partire da inizio luglio del 2021 – di un nuovo e «più efficiente» sistema di raccolta e riutilizzo, a fini di «pianificazione dei servizi sanitari e di ricerca medica», delle CPI contenute nei *database* dei GP, chiamato *General Practice Data for Planning and Research*, presto soprannominato *care.data 2.0*. I pazienti potevano opporsi alla raccolta e condivisione delle loro CPI esercitando entro il 23 giugno dello stesso anno, la *type 1 objection*, che (come già visto) *prevents information that identifies individuals being shared outside of their GP practice, for secondary uses*<sup>110</sup>. A fronte delle numerose, anche se di certo prevedibili, rimostranze di professionisti/pazienti, e anche di una lettera congiunta scritta dalla BMA e dal *Royal College of GPs* (l'ordine dei medici di medicina generale, di seguito “RCGP”) in cui tale ente veniva criticato per non aver debitamente spiegato ai cittadini britannici cosa prevedesse il nuovo programma e, ancora una volta, di scaricare tale responsabilità sui GP in un periodo critico come quello pandemico, l'allora Segretario per la salute Jo Churchill ha deciso metterlo in

<sup>106</sup> L'*NHS Digital* precisa che lo scopo dell'anonimizzazione «*is to turn data into a form which does not directly identify individuals and where re-identification is not likely to take place*». Si veda, NHS Digital, *Anonymised data*, reperibile sul sito internet: <https://digital.nhs.uk/services/national-data-opt-out/understanding-the-national-data-opt-out/confidential-patient-information#top> (ultimo accesso 29 agosto 2022).

<sup>107</sup> J. MÉSZÁROS e C. HO, *Building trust and transparency? Challenges of the opt-out system and the secondary use of health data in England*, in *Medical Law International*, vol. 9, n. 2-3, pp. 159-181.

<sup>108</sup> ICO, *Anonymisation: managing data protection risk code of practice*, cit., p. 36.

<sup>109</sup> MEDICAL RESEARCH COUNCIL, *General Data Protection Regulation (GDPR): Consent in Research and Confidentiality*, cit., p. 2.

<sup>110</sup> Con l'entrata in vigore dell'NDOO la *type 1 objection* continuava a poter essere scelta dai pazienti. Sebbene l'obiettivo iniziale di NHS Digital fosse quello di eliminarla entro il settembre del 2020 continua tutt'oggi ad essere disponibile.



*stand by*, revocando il decreto ministeriale che lo regolava. Con una lettera aperta ai GP, lo stesso ha dichiarato che il programma non sarà attivo almeno fino a che: (i) la BMA, il RCGP e il NDG, debitamente coinvolti da *NHS Digital* nel gruppo di lavoro denominato “*Check and Challenge Group*”, siano soddisfatti del nuovo sistema di gestione dei dati, (ii) che venga sviluppato un ambiente di trattamento sicuro ed efficace (denominato “*Trusted Research Environment*”), necessario per garantire ai ricercatori debitamente autorizzati di accedere ai dati sanitari elettronici senza che questi vengano copiati dagli utenti o ad essi trasferiti, (iii) eventuali dati trasferiti dai GP a *NHS Digital* e usati per finalità di pianificazione e ricerca possano essere eliminati facilmente nel momento in cui l’interessato scelga di rinunciare alla condivisione attivando la *type 1 objection* e, infine, (iv) le persone siano più consapevoli sul modo in cui le loro CPI vengano usate.

### 3. *De-identificazione: può un dato pseudonimizzato essere considerato anonimo?*

Come accennato nel paragrafo precedente, uno degli elementi di criticità che hanno portato al fallimento del programma *care.data*, e che rischia di riproporsi per il *General Practice Data for Planning and Research program*, quando e se verrà riattivato, è la «mancata» anonimizzazione e successiva comunicazione a terzi di dati raccolti dall’NHS per i quali i pazienti avessero esercitato l’*opt-out*. A tale criticità di ordine tecnico si accostò la paura, condivisa tra molti britannici, che le tecniche di pseudonimizzazione usate dal Centro non fossero in grado di tutelare i diritti dei pazienti, in particolare quando l’“acquisto” di dati avvenga in base ad accordi di condivisione di dati poco chiari e ad acquistare siano imprese multinazionali che teoricamente hanno a disposizione risorse tecniche e finanziarie potenzialmente idonee a risalire all’identità dei pazienti e un evidente interesse economico a farlo<sup>111</sup>. Anche il nuovo meccanismo di NDOO non consente al paziente di opporsi alla comunicazione dei suoi dati per il *re-use* a fini di ricerca se questi vengono anonimizzati. Risulta dal registro delle autorizzazioni del CAG, che nell’arco temporale che va dall’avvio del NDOO, ovvero maggio 2018 al settembre 2022, la quasi totalità delle condivisioni di dati effettuate da parte di *NHS*

<sup>111</sup> Si veda, GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Parere 4/2007 sul concetto di dati personali*, cit., p. 18.

*Digital* verso soggetti terzi per finalità di ricerca, sia stata giustificata dal ricorso all'anonimizzazione. In tale contesto, l'utilizzo di dati resi anonimi non solo previene il configurarsi di una violazione del *duty of confidentiality*, anche nel caso in cui l'interessato abbia esercitato l'*opt-out*, ma non potendo essi essere considerati dati personali comporta anche una notevole riduzione delle limitazioni circa le loro possibilità di riutilizzo per finalità di ricerca. Il Regolamento, infatti, specifica che i dati anonimi o resi sufficientemente anonimi da impedire o da non consentire più l'identificazione dell'interessato non sono dati personali e quindi fuoriescono dall'ambito di applicazione della legislazione relativa alla protezione di quest'ultimi. Per accertare se un dato consenta di identificare ancora una persona fisica, il Regolamento, al *considerando* 26, stabilisce che occorre considerare tutti i mezzi di cui «il titolare del trattamento o un terzo possono ragionevolmente avvalersi»<sup>112</sup>. Va valutata poi la ragionevole probabilità di utilizzo di tali mezzi, considerando l'insieme dei fattori obiettivi, tra cui i costi e il tempo necessario per l'identificazione, tenendo conto sia delle tecnologie disponibili al momento del trattamento, sia degli sviluppi tecnologici. La domanda, quindi, è sempre la stessa: i dati pseudonimizzati da *NHS Digital* e poi condivisi con i centri di ricerca possono essere considerati anonimi da questi ultimi? Quello che è certo è che *NHS Digital*, che raccoglie dati personali provenienti da ospedali e centri di cura, cancella gli identificatori diretti prima di fornire tali dati a terzi, ma non cancella i dati originali (identificabili). Tali dati originali rientrano nell'insieme di mezzi a cui *NHS Digital* può ragionevolmente accedere per identificare gli interessati. È pacifico quindi che l'*NHS Digital* quando utilizza quei dati pseudonimizzati stia trattando dei dati personali in quanto riferiti a una persona identificabile dall'ente stesso (attraverso l'accesso ai dati originali in suo possesso). Ciò che è meno chiaro è a quali condizioni tali dati pseudonimizzati possano essere considerati anonimi nel momento in cui vengano condivisi con un terzo (centro di ricerca/azienda) che non ha a disposizione mezzi per la re-identificazione.

Prima di addentrarci nella ricerca di una risposta, è opportuno rilevare, che nel corso degli anni, stabilire quando un dato può essere considerato anonimo<sup>113</sup>, così come se in determinate circostanze dati

<sup>112</sup> Si veda il *considerando* 26 del Regolamento.

<sup>113</sup> In dottrina si è sostenuto che «*the legal definition of anonymous data is subject to uncertainty. Indeed, the definitions adopted in the GDPR, by the Article 29 Working Party and by national supervisory authorities diverge significantly*». Si veda M. FINCK, e F. PALLAS, *They who must not be identified - distinguishing personal*

pseudonimizzati da un titolare possano essere valutati come anonimi da un soggetto terzo che li riceve, è stato fonte di un acceso dibattito dottrinale di matrice sia tecnica che giuridica<sup>114</sup>. Dibattito prevalentemente scaturito dall'ambiguità relativa al concetto di «persona identificabile». Il primo ad essersi pronunciato sulla dicotomia tra dati personali e non, è stato il Gruppo di lavoro «Articolo 29» nel Parere 5/2014 sulle tecniche di anonimizzazione<sup>115</sup>. Ivi precisa che la pseudonimizzazione è una misura che riduce il rischio di riconducibilità delle informazioni all'identità della persona a cui si riferiscono i dati, ma non può essere considerata una tecnica di anonimizzazione<sup>116</sup>. L'inidoneità delle tecniche di pseudonimizzazione a produrre dati anonimi sembrerebbe ribadita dal Regolamento all'art. 4, par. 5, che riconosce la capacità che tali tecniche hanno di impedire che un'informazione sia immediatamente attribuita ad una persona fisica, che rimane però identificabile attraverso un altro passaggio (quindi indirettamente), ovvero con l'utilizzo di informazioni aggiuntive (come la chiave di decodifica o dati originali) conservate separatamente rispetto al dato pseudonimizzato generato e soggette a misure tecniche e organizzative che assicurano tale non attribuzione<sup>117</sup>. La natura personale dei dati pseudonimizzati sembrerebbe confermata dallo stesso *considerando* 26 il quale prevede che «dovrebbero essere considerate informazioni su una persona fisica identificabile» poiché potrebbero esserle attribuite attraverso l'uso di ulteriori informazioni.

In dottrina<sup>118</sup>, tuttavia, si è sostenuto che non dovrebbe essere la

*from non personal data under the GDPR*, in *International Data Privacy*, 2020, X, pp. 11-36.

<sup>114</sup> Per una panoramica generale di questo dibattito, si veda P.G. CHIARA, *Disentangling encryption from the personalization debate: On the advisability of endorsing the "relativist approach" underpinning the identifiability criterion*, in *University of Vienna Law Review*, 2020, IV, pp. 168-188; S. STALLA BOURDILLON e A. KNIGHT, *Anonymous data v. personal data - a false debate: an EU perspective on anonymization, pseudonymization and personal data*, in *Wisconsin International Law Journal*, 2018, XXXIV, pp. 284-322

<sup>115</sup> GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Parere 5/2014 sulle tecniche di anonimizzazione*, adottato il 10 aprile 2014, reperibile sul sito internet: [www.garanteprivacy.it/documents/10160/2133805/WP216+Opinion+05+2014+on+\\_Anonymisation+Techniques+onto+the+web.pdf/e93e26aa-6d98-4b79-b916-76ceb04160d1?version=1.2](http://www.garanteprivacy.it/documents/10160/2133805/WP216+Opinion+05+2014+on+_Anonymisation+Techniques+onto+the+web.pdf/e93e26aa-6d98-4b79-b916-76ceb04160d1?version=1.2).

<sup>116</sup> O.l.u.c., p. 3.

<sup>117</sup> L. BOLOGNINI e E. PELINO, *Codice della disciplina privacy*, Giuffrè, 2019.

<sup>118</sup> M. MOURBY, *Are 'pseudonymised' data always personal data? Implications of the GDPR for administrative data research in the UK*. In *Computer Law & Security Review*, 2018, XXXIV, pp. 222-233, in cui si legge che «[i]t is Recital 26 GDPR which must be used to establish whether data are personal», p. 230.

definizione di pseudonimizzazione fornita dal Regolamento a essere usata per stabilire se un dato è più o meno personale, quanto piuttosto il test di re-identificazione introdotto dal *considerando* 26. In base a tale test, per stabilire se una persona non sia più identificabile bisognerebbe escludere che, non solo, il titolare del trattamento ma anche (X) altri soggetti possano ragionevolmente avvalersi di mezzi idonei a identificarla. A tal proposito, sempre il Gruppo aveva sostenuto che la tecnica di pseudonimizzazione più diffusa, ossia della codifica con chiave, produce sempre informazioni concernenti persone fisiche identificabili. Non a caso, per dimostrarlo il Gruppo stesso fa l'esempio, affine al caso di studio, del trattamento dei dati negli studi clinici, condotto ai sensi delle norme europee sulla sperimentazione clinica. In tale contesto il medico (investigatore) che effettua il test dei medicinali raccoglie dati sui risultati clinici di ogni paziente contrassegnandolo con un codice. Il ricercatore comunica le informazioni alla società o a terzi interessati (sponsor) solo nella forma codificata, poiché sia all'una che all'altra interessano solo le informazioni biostatistiche. Tuttavia, il medico investigatore è obbligato a conservare la chiave in modo che sia possibile, all'occorrenza (ad esempio, per somministrare la terapia appropriata), risalire all'identità dei pazienti. L'identificabilità dei pazienti, sia pure da parte di un soggetto terzo (il medico) rispetto al titolare del trattamento (la società), porta a sostenere che non ci sia anonimizzazione.

In linea con questa impostazione, il Gruppo di lavoro ha affermato che, nel caso in cui dati codificati dei pazienti raccolti da un ricercatore nell'ambito di uno studio clinico che si svolga all'interno dell'UE, siano trasmessi ad una società farmaceutica stabilita negli USA, senza che quest'ultima venga a conoscenza dell'identità dei pazienti, che è e resterà nota solo al ricercatore, si configura un trasferimento di dati personali *extra-UE*. Il Gruppo suggerisce quindi che le informazioni non siano re-identificabili *erga omnes*. Sarebbe quindi che il soggetto privato o pubblico che riceve i dati da *NHS Digital* non possa considerarli anonimi conservando l'ente i dati originali<sup>119</sup> e quindi la possibilità di ricollegarli a una persona fisica. Il Gruppo delinea quindi in termini molto ampi la nozione di dato personale e, di conseguenza, l'ambito di applicazione *ratione materiae* della disciplina relativa alla protezione<sup>120</sup> degli stessi. E i

<sup>119</sup> M. MOURBY, *et al.*, «Are 'pseudonymised' data always personal data? Implications of the GDPR for administrative data research in the UK», cit. p. 224.

<sup>120</sup> M. MORETTI, *Il trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica alla luce delle nuove norme europee nazionali*, cit., p. 706.

Garanti europei si spingono ancora oltre introducendo quello che la dottrina ribattezzerà il test del “rischio-zero”<sup>121</sup>. Nel Parere, infatti, il Gruppo afferma che il processo di anonimizzazione consiste in un ulteriore trattamento di dati personali che sia in grado di produrre una «de-identificazione irreversibile». Il Gruppo, in particolare, sottolinea che il processo di anonimizzazione deve portare a un risultato «permanente», simile a quello garantito da una cancellazione. Tale processo deve quindi essere in grado di rendere impossibile il trattamento dei dati personali. In dottrina si è rilevato che tale interpretazione, non solo, è in contraddizione con quanto affermato dai Garanti stessi in altri documenti, ma è anche incompatibile con il Regolamento. Infatti, se da una parte nel Parere viene riconosciuto che il rischio residuo di re-identificazione è insito in ciascuna delle tecniche di anonimizzazione esistenti, dall'altra sembra suggerire che la percentuale di probabilità di re-identificazione da considerarsi accettabile debba essere pari allo zero. Tale richiesta di impedire in assoluto l'identificazione dell'interessato risulta essere in contrasto con un approccio incentrato sulla gestione del rischio, che costituisce uno dei punti cardine del nuovo Regolamento. Infatti, il concetto medesimo di analisi dei rischi è necessariamente incentrato sulla specificità del caso concreto. Motivo per cui la robustezza tecnica di tale processo debba essere valutata caso per caso, con le competenti funzioni tecniche, non essendo possibile stabilire *ex ante* se una data tecnica di anonimizzazione funzioni nel contesto specifico. Infine, l'affermazione secondo cui l'anonimizzazione debba essere un processo «permanente» non solo risulterebbe impraticabile – specie con l'affermarsi di modelli di analisi basati sui *Big Data*<sup>122</sup> – ma è anche in contrasto con quanto richiesto dal *considerando* 26 stesso che nel chiedere al titolare di considerare anche gli eventuali sviluppi tecnologici nella valutazione concreta del rischio di re-identificazione, implicitamente riconosce che questi possano essere in grado di de-anonimizzare un dato che in precedenza effettivamente non consentiva l'identificazione dell'interessato e che quindi non fosse stato permanentemente anonimizzato.

<sup>121</sup> M. FINCK, e F. PALLAS, *o.u.c.*, p. 15.

<sup>122</sup> In dottrina è stato sottolineato che il continuo incremento dei dati ausiliari riferibili a una persona fisica alla quale si vuole cercare di correlare il dato anonimizzato determina un parallelo incremento della probabilità di riuscire a compiere con successo tale regolamento. Si veda F. CICLOSI, *La protezione dei dati e la gestione del rischio nella pubblica amministrazione. Un approccio unificato nel contesto del GDPR e del framework europeo di sicurezza cibernetica*. Maggioli Editore, 2019.

Un'interpretazione alternativa del *considerando* 26, che tenga in considerazione la scelta del legislatore europeo di optare per una regolamentazione del trattamento dei dati incentrata sulla gestione del rischio, e che sta a metà tra un approccio assoluto e uno relativo sul tema dell'anonimizzazione, viene fornita dalla, ormai celebre, sentenza *Breyer*<sup>123</sup> in cui la Corte di giustizia europea procede a valutare la presenza di un effettivo ragionevole rischio di identificazione («*the actual risk of identification*») e non se quest'ultimo si possa escludere con assoluta certezza come suggerito dal Gruppo di lavoro «Articolo 29». Nel succitato caso la Corte è chiamata a decidere se l'indirizzo IP dinamico di un utente registrato dal titolare di un sito internet in occasione della consultazione di un sito da parte dell'utente, sia un dato personale, qualora soltanto un terzo, ossia il fornitore di accesso alla rete internet dell'utente medesimo, disponga delle informazioni aggiuntive necessarie ad identificarlo. Avendo subito escluso che un indirizzo IP dinamico costituisca un'informazione riferita ad una persona fisica identificata, la Corte ha verificato se si trattasse di un'informazione riferita ad una persona fisica identificabile. A tal proposito, la Corte ha precisato che non si richiede che tutte le informazioni che consentano di identificare la persona interessata siano in possesso di un unico soggetto, suggerendo implicitamente che la natura personale di un dato non debba essere indagata solo dalla prospettiva del titolare. Infatti, un'informazione può essere qualificata come dato personale anche se possa essere riferita a una persona identificabile da un terzo, e non dal titolare. La Corte quindi si allontana da un approccio relativista/soggettivo, anch'esso teorizzato in dottrina<sup>124</sup>, che invece richiede di verificare se la persona che detiene i dati sia in possesso di tutte le informazioni che consentono di identificare l'interessato, non considerando rilevante la possibilità di disporre dell'ausilio di un terzo per l'identificazione<sup>125</sup>. D'altro canto, la Corte sostiene che la valutazione della ragionevolezza dei mezzi va effettuata tenendo conto della «specifica situazione di fatto e di

<sup>123</sup> Sentenza del 19 ottobre 2016 in causa n. C-582/14, *Breyer*, EU:C:2016:779.

<sup>124</sup> G. SPINDLER e P. SCHMECHEL, *Personal Data and Encryption in the European General Data Protection Regulation*, in *Jipitec*, VII, 2016, pp. 163-165; CHRISTOPHER KUNER, *European Data Protection Law: Corporate Compliance and Regulation* (2<sup>nd</sup> edition, Oxford, 2007), p. 92.

<sup>125</sup> L'elemento cardine di tale approccio relativo è proprio il ruolo del titolare del trattamento. La portata del concetto stesso di dato personale è data proprio dal suo impegno e motivazione nel cercare di stabilire un collegamento tra una persona e i dati che la riguardano, senza che si prendano in considerazioni ipotesi di re-identificazione meramente teoriche. *O.l.u.c.*, p. 165

diritto in cui si iscrive la vicenda considerata»<sup>126</sup>, in particolare del rapporto che corre tra il titolare e il terzo e se tale rapporto permetta ragionevolmente al titolare di avvalersi dei mezzi nella disponibilità del terzo per identificare la persona alla quale i dati si riferiscono. La Corte ha quindi sostenuto l'esistenza in capo al titolare di mezzi di identificazione ragionevoli, in quanto la normativa pur vietando al fornitore di accesso a internet di trasmettere direttamente le informazioni aggiuntive necessarie all'identificazione della persona interessata, consente al titolare di servizi di media *on-line* di rivolgersi, in particolare in caso di attacchi cibernetici, all'autorità competente affinché la stessa assuma le iniziative necessarie per ottenere tali informazioni dal fornitore di accesso a internet. In sostanza, quindi, come si coglie dalle conclusioni dell'Avvocato Generale, riprese dalla sentenza stessa, l'espressione «mezzi che possono essere ragionevolmente usati (...) da altri» va circoscritta a coloro i quali il titolare del trattamento possa ragionevolmente entrare in contatto per ottenere le informazioni aggiuntive necessarie ad identificare l'interessato. Ciò non si verifica nel caso in cui il contatto con i terzi che detengono le informazioni aggiuntive sia di fatto vietato dalla legge o praticamente irrealizzabile a causa di un dispendio di tempo, di costo e di manodopera tali da minimizzare il rischio di identificazione. Se non si procedesse con tale contestualizzazione, sarebbe praticamente impossibile distinguere un mezzo dall'altro, in quanto si potrebbe sempre prospettare l'ipotesi di un terzo che, per quanto inaccessibile al prestatore di servizi Internet, possa disporre – attualmente o in futuro – di informazioni aggiuntive pertinenti per concorrere all'identificazione di un utente.

Tornando ora al quesito introdotto all'inizio, ovvero se dati pseudonimizzati possano essere considerati anonimi dal terzo ricevente, la sentenza *Breyer* sembra aprire alla possibilità che le tecniche di pseudonimizzazione, in certi casi, possano rendere ragionevolmente improbabile (anche se non del tutto impossibile) la reidentificazione delle persone interessate. Ciò potrebbe verificarsi, ad esempio, nel caso in cui i dati siano stati pseudonimizzati con modalità sofisticate prima del loro trasferimento ed esista un obbligo di legge/contrattuale che preclude al nuovo titolare del trattamento di procurarsi i mezzi necessari per rintracciare gli interessati, oppure se appropriarsi questi mezzi sia praticamente irrealizzabile, in quanto richieda uno sforzo sproporzionato in termini di tempi, costi e

<sup>126</sup> M. MORETTI, *Il trattamento dei dati*, cit., p. 708.



ore uomo, facendo così apparire in realtà insignificante il rischio di identificazione<sup>127</sup>.

È opportuno ora sottolineare che anche nel caso in cui i dati pseudonimizzati non possano essere in nessuna circostanza considerati anonimi, l'intenzione del legislatore sembra essere quella di riservare alle tecniche di pseudonimizzazione un ruolo chiave nel garantire un equilibrio tra l'esigenza di rafforzare la tutela dei dati personali e quella di garantire il progresso scientifico<sup>128</sup>. La pseudonimizzazione rientra in uno di quegli strumenti che il Regolamento riconosce come idonei a mitigare correttamente i rischi associati al trattamento dei dati. Il *considerando* 28 espressamente riconosce che la pseudonimizzazione può ridurre i rischi per gli interessati e contemporaneamente aiutare i titolari del trattamento e i responsabili del trattamento a rispettare i loro obblighi di protezione dei dati. Concetto che viene ripreso anche all'art. 25, par. 1 del Regolamento che si riferisce alla c.d. *data protection by design*. Inoltre, essa figura all'art. 40, par. 2 tra gli elementi utilizzati dal titolare o dal responsabile del trattamento al fine di applicare le disposizioni del Regolamento, che possono essere ripresi all'interno di codici di condotta redatti dalle associazioni e dagli altri organismi rappresentanti le categorie i titolari del trattamento o di responsabili. L'applicazione della pseudonimizzazione permette anche al titolare del trattamento di effettuare un trattamento più sicuro riducendo le minacce alla sicurezza dei dati degli interessati come evidenziato dall'art. 32, par. 1.

Tornando al caso di studio, l'art. 89, par. 1 del Regolamento, prevede che il trattamento a fini di ricerca scientifica possa essere effettuato a condizione che siano adottate le garanzie appropriate a tutelare i diritti e le libertà degli interessati. Tali garanzie dovrebbero in primo luogo tradursi nell'utilizzo di dati anonimi, ma in caso le finalità di ricerca non possano essere raggiunte in tal modo, predette

<sup>127</sup> Sul punto si rende noto che il 26 aprile 2023, il Tribunale di primo grado dell'Unione europea ha pubblicato la sentenza della causa T-557/20, *SRB v EDPS*, in cui ha ritenuto che i dati pseudonimizzati inviati da un titolare a un terzo destinatario non debbano essere considerati dati personali se il terzo che riceve tali dati non dispone dei mezzi necessari per reidentificare le persone interessate. Il Tribunale, sulla scorta del caso *Breyer*, ha ritenuto che il "test di reidentificazione" debba essere effettuato dal punto di vista del destinatario dei dati, indipendentemente dalla possibilità che un'altra parte possa avere la possibilità di reidentificare gli interessati (ad esempio, il mittente del messaggio dei dati pseudonimizzati che ha accesso al database con gli identificatori originali).

<sup>128</sup> U. PAGALLO, *The Legal Challenges of Big Data: Putting Secondary Rules First in the Field of EU Data Protection*, cit., p. 6.

garanzie potrebbero includere la pseudonimizzazione, fermo restando il rispetto del principio di minimizzazione. Nel contesto della ricerca osservazionale secondaria, basata sul riuso di dati per finalità imprevedibili al momento della raccolta, il rispetto di tale principio rappresenta una sfida. In base a tale principio, infatti, i dati personali trattati devono essere adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario rispetto alle finalità per le quali sono trattati. Ciò vale per la quantità dei dati personali raccolti, la portata del trattamento, il periodo di conservazione e l'accessibilità. Nel contesto della ricerca medica osservazionale secondaria, non si riesce sempre ad osservare alla lettera questo obbligo. In tale contesto, la pseudonimizzazione da sola non è sufficiente. Del resto, la *ratio* stessa della pseudonimizzazione apre alla necessità di ricorrere all'applicazione di misure funzionali alla riduzione dei rischi di re-identificazione, come confermato dal *considerando* 29 che incentiva il ricorso da parte del titolare a tecniche di pseudonimizzazione nel contesto dei *big data analytics*<sup>129</sup>.

<sup>129</sup> Benché il Regolamento non preveda meccanismi premiali per chi ricorra alle tecniche di pseudonimizzazione, riconosce che il ricorso a tali tecniche debba essere incentivata nel contesto dei *big data analytics* al *considerando* 29. Il titolare dovrà accompagnare la pseudonimizzazione con: (i) ulteriori misure tecniche e organizzative necessarie ad assicurare i principi del Regolamento, tra le quali rientrano, ad esempio, la cd. *data protection by design*, *data protection by default*, nonché (ii) misure di sicurezza idonee a garantire che le informazioni aggiuntive per l'attribuzione dei dati personali a un interessato specifico siano conservate separatamente.



## Considerazioni conclusive

L'incalzare della rivoluzione tecnologica ha modificato il modo di condurre la ricerca biomedica che oggi più che mai punta sul collegamento di dati, sia clinici raccolti per finalità di prevenzione, diagnosi e cura nell'ambito dei diversi servizi sanitari e centri clinici, che prodotti dai singoli come effetto collaterale dell'utilizzo di dispositivi e applicazioni nella quotidianità. Strumenti che hanno permesso la pervasiva digitalizzazione di condizioni ambientali, stili di vita, comportamenti sociali e interazioni. Sia per il progresso della ricerca traslazionale nei vari settori biomedici, che per la progettazione di politiche efficienti ed efficaci di organizzazione e gestione dei servizi sanitari, è quindi indispensabile l'accesso, la condivisione e l'utilizzo di tali dati per finalità scientifiche potenzialmente distanti per sede, tempo e contenuti da quelle per cui sono stati raccolti. Tali finalità, a volte, non sono neanche ipoteticamente prevedibili prima dell'analisi dei dati attraverso modelli computazionali avanzati, in grado di identificare correlazioni – non immediatamente visibili dai ricercatori – basandosi su processi di apprendimento automatico. Tali correlazioni permettono di aprire la ricerca verso nuove direzioni.

Alle novità connesse al *modus operandi* rinnovato della ricerca biomedica contemporanea, così come alle nuove, e spesso non *a priori* consapevoli capacità di segmentazione e classificazione offerte dai cosiddetti *analytics*, si affianca l'entrata nell'ecosistema della ricerca *data intensive* di nuovi protagonisti, come le *big tech* che raccolgono per finalità commerciali dati molto utili per la ricerca, e aziende del settore privato che possiedono l'*expertise* di dominio nel campo dell'IA. Questi nuovi importanti attori, oltre a provenire da una cultura regolatoria diversa, hanno un interesse all'accedere e condividere tali dati più orientato al profitto che al raggiungimento di obiettivi di benessere individuale e collettivo.

I fattori sopraelencati, da un lato, rendono inadeguati gli strumenti giuridici tradizionalmente posti a tutela degli interessi dei pazienti/

cittadini partecipanti alla ricerca, come l'approccio «nuovo consenso o anonimizzazione» per l'utilizzo secondario di dati personali per scopi di ricerca. Dall'altro, possono generare rischi per i partecipanti agli studi (e non) che vanno oltre a quelli più ampiamente dibattuti in dottrina, come la violazione della riservatezza, dell'integrità e della disponibilità dei dati, trainando profili di pregiudizio – quali la violazione del principio di non discriminazione e stigmatizzazione – che travalicano la dimensione individuale.

I potenziali e molteplici rischi per la dignità, l'autonomia, i diritti e le libertà fondamentali della persona, nonché di danno sociale significativo, scaturenti dal ricorso senza precedenti – nel contesto della ricerca biomedica – alla digitalizzazione delle funzioni biologiche e a sistemi computazionali avanzati, che pongono sfide giuridiche, per certi versi uniche, hanno portato il legislatore europeo a intervenire per rinnovare la disciplina giuridica della tutela dei dati personali con un Regolamento che abbraccia un approccio co-regolativo, incentrato sul rischio e un modello di responsabilità più maturo rispetto al passato, connesso all'autonoma mitigazione dello stesso da parte dei titolari. In questo nuovo quadro giuridico, fuoco dell'attenzione di questo libro, gioca un ruolo fondamentale il principio di protezione dei dati fin dalla progettazione, che impone sui titolari l'obbligo – a partire dal momento di architettare e sviluppare il sistema di gestione informatica dei dati – di adottare misure tecniche e organizzative volte ad attuare i principi e diritti previsti dal Regolamento in modo appropriato ed efficace, così da anticipare e minimizzare il possibile rischio di trattamento illecito. In linea con tale principio, la progettazione di tale sistema non può prescindere da un approccio multidisciplinare che tenga conto degli aspetti prettamente tecnici, tipici delle norme che regolamentano la sicurezza informatica.

Purtroppo, il Regolamento, pur garantendo un regime di particolare favore al trattamento di dati personali e particolari effettuati per finalità di ricerca scientifica, coglie solo marginalmente il radicale mutamento epistemico e metodologico che caratterizza la ricerca biomedica contemporanea, riproponendo la minimizzazione tra le garanzie applicabili a tale trattamento. Inoltre, un intero capitolo di questo libro, il terzo, si è soffermato su come la missione del legislatore europeo di trovare un nuovo equilibrio tra esigenze individuali di tutela della riservatezza dei dati e istanze fondamentali di matrice generale quali il progresso della ricerca scientifica, indispensabile per la salvaguardia della salute pubblica, non viene portata a compimento dagli Stati membri. In particolare, il legislatore italiano non sembra aver colto lo spirito emancipatorio del Regolamento, così come

il suo intento di garantire che il trattamento di dati personali per finalità scientifiche avvenga in modo sicuro, piuttosto che impedirlo con vincoli e adempimenti burocratici *ex ante*. Anzi, esso sembra sfruttare il margine di discrezionalità a lui concesso dall'art. 9, par. 4 del Regolamento per riaffermarsi "sovrano" in materia di condizioni di liceità per i trattamenti dei dati relativi alla salute. Il risultato è il ripristino di un modello consenso-centrico, copia e incolla della disciplina *ante*-Regolamento, con tanto di riconferma della regola del ricontatto (per richiedere l'emissione di un nuovo consenso) per ogni trattamento ulteriore dei dati sanitari per finalità di ricerca medica, del loro trasferimento a terzi (sempre per tali finalità ulteriori e salve talune eccezioni) esclusivamente previa anonimizzazione o consenso specifico dell'interessato e persino di poteri autorizzatori in capo all'Autorità Garante, in netto contrasto con un modello di tutela decentrato basato sul principio di *accountability*. Nel contesto italiano non sono però mancate proposte di sistemi *e-health* che prevedono il ricorso ad un'applicazione come intermediario digitale per garantire l'arruolamento volontario dei cittadini in progetti di ricerca, attraverso il richiesto consenso specifico, sfruttando modalità dinamiche di informare i pazienti. Ci sono anche stati tentativi a livello di IRC-CS di sviluppare una *governance* complessiva dei trattamenti di dati personali per finalità di ricerca scientifica, in un'ottica di attenzione ai profili tanto etici quanto normativi e tecnici, che permetta contemporaneamente che il trattamento avvenga in modo sicuro e che il paziente venga elevato a reale *partner* del sistema salute, ponendolo al centro delle decisioni sui dati che lo riguardano. Ruolo che gli spetta di diritto in quanto primo attore nella produzione di dati *real world* utili per la ricerca.

A tal proposito è opportuno precisare che il rispetto della disciplina sull'uso di dati personali e campioni per finalità scientifiche da parte degli operatori della ricerca può essere utile per evitare impieghi abusivi degli stessi e la loro illegittima appropriazione da parte di soggetti esterni, ma non è da sola in grado di (i) promuovere un rapporto fiduciario tra cittadinanza e scienza; (ii) garantire una ricerca responsabile e di qualità volta a perseguire autentici obiettivi di progresso scientifico e promozione della salute; (iii) permettere un allineamento di interessi, un clima partecipativo, di rispetto e di reciprocità tra i vari protagonisti della ricerca biomedica contemporanea, così come (iv) di prevenire conseguenze di significativo danno sociale quali comportamenti discriminatori contro specifici gruppi di persone.

Per raggiungere questi obiettivi non si può prescindere dal perfezionamento e dallo sviluppo di altri strumenti volti a garantire l'in-

cremento della trasparenza dei processi, l'attribuzione di maggiori responsabilità di enti e dei professionisti che si occupano della gestione di dati clinici e il rispetto del rigore scientifico nella ricerca, che dovrebbe essere orientata al progresso scientifico non al raggiungimento di obiettivi di mera speculazione economica. In riferimento a questi strumenti, spesso promossi da istanze *bottom-up*, è fondamentale il coinvolgimento dei vari gruppi sociali, anche attraverso i loro rappresentanti, quali le associazioni dei pazienti. Il coinvolgimento sociale, infatti, non dovrebbe essere limitato a creare consapevolezza circa l'importanza della condivisione dei dati per il progresso della ricerca, ma anche esteso concretamente alla parte di sviluppo di *policy* di gestione dei dati e di applicazioni *e-health* volte a promuovere il consenso dinamico, così come al processo di perfezionamento di misure di controllo a carattere sistemico quali la revisione etica, il controllo degli accessi al dato, nonché di politiche di ritorno dei risultati primari, secondari e incidentali e di gestione della risposta in caso di incidenti legati alla sicurezza, comprensive di processi di notifica e ripristino della disponibilità del dato. Solo in tal modo si potrà concretizzare un reale «consenso collettivo» a un preciso schema di *governance* fatto di attori (ricercatori, comitati etici, comitati di controllo degli accessi, *data governance board*) e meccanismi specifici.

A questa fase di coinvolgimento dovrebbe seguire, oltre a un consenso *ampio* di partecipazione alla ricerca, per rispettare l'autonomia e la dignità del partecipante, un'attività di comunicazione costante/dialogo che svolge un ruolo fondamentale perché venga garantita massima trasparenza sulle attività di ricerca condotte, così come per mantenere viva l'interazione con il singolo. Tale trasparenza non deve vertere solo su protocolli e risultati della ricerca ma – soprattutto – sulle procedure e meccanismi di *governance* adottati dagli enti specifici, in modo che possano essere oggetto di controllo da parte dei singoli. In particolare, i pazienti dovrebbero sapere chi può accedere ai dati, per quali scopi, la natura *profit* o *no profit* delle ricerche così come quali sono le condizioni per ottenere l'accesso e se esso possa essere garantito a soggetti privati come case farmaceutiche e compagnie di assicurazione. L'adempimento dei doveri di trasparenza sullo schema di *governance* adottato mette gli enti di ricerca nella posizione di dover dare spiegazioni e giustificazioni relativamente alle loro decisioni sul trattamento dei dati, ed essere sanzionati nel caso in cui queste non siano soddisfacenti. Si tratta di un elemento indispensabile per garantire un legame di fiducia col paziente e promuovere un clima collaborativo tra questo, i ricercatori e la società



in generale che possa fondere armoniosamente autodeterminazione e avanzamento scientifico.

Per riassumere, una *governance* efficiente nel far fronte all'incertezza circa i rischi reali derivanti dall'analisi dei *Big Data* e la nebulosità che caratterizza le finalità scientifica "future" oltre ad essere flessibile, responsiva e decentralizzata deve trovare fondamento sui principi di coinvolgimento sociale, trasparenza, responsabilizzazione, reciprocità e controllo. Questi sono elementi indispensabili per promuovere la fiducia della società nella qualità degli studi clinici e garantire la condivisione partecipata dai dati di cittadini/pazienti in programmi di *data pooling*, iniziative di ricerca ad alta intensità di dati, così come nelle attività di indagine degli istituti ospedalieri universitari. Tale fiducia è indispensabile per non incappare in fallimenti come quello del programma *care.data* analizzato nell'ultimo capitolo. Altri meccanismi che possono essere sfruttati per garantire tale fiducia sono di ordine meramente tecnico, con cui si cerca di ridurre al minimo l'esposizione dei dati evitando, per esempio, la migrazione di questi su un unico *server* congiunto ma sfruttando – al suo posto – piattaforme federate e specifici meccanismi di accesso controllato.

Non a caso, il Garante europeo per la protezione dei dati nel suo Parere preliminare sull'*European Health Data Space* – che è stato presentato dalla Commissione Europea come «essenziale per compiere progressi nella prevenzione, nell'individuazione e nella cura delle malattie, nonché per compiere decisioni consapevoli e basate sulle evidenze al fine di migliorare l'accessibilità, l'efficacia e la sostenibilità dei sistemi di assistenza sanitaria» – ha sottolineato che il successo di questa iniziativa dipenderà dall'istituzione di un solido quadro di *governance* dei dati, che fornisca sufficienti garanzie di una gestione lecita, responsabile ed etica dei dati disponibili all'interno di questo Spazio, che diventerà così un esempio di trasparenza, responsabilità effettiva, controllo e giusto bilanciamento tra esigenze individuali e l'interesse comune.



## Bibliografia

- ALVES V. M. *et al.*, *Curated data in - trustworthy in silico models out: the impact of data quality on the reliability of Artificial Intelligence models as alternatives to animal testing*, in *Altern. Lab. Anim.* 2021, XLIX, pp. 73-82.
- AMRAM, D., *Building up the "Accountable Ulysses" model. The Impact of GDPR and National Implementations, Ethics, and Health-Data Research: Comparative remarks*, in *Computer Law & Security Review*, 2020, XXXVII, pp. 1-7.
- ANGERAME, L., CICHETTI, A., DI PAOLO, M.G., PLUCHINO, G., (LABORATORIO SUL MANAGEMENT DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE) (a cura di), *Report sul valore delle sperimentazioni cliniche*, 2020: <https://www.farmindustria.it>.
- ARSHAD, A., ANDERSON, B., SHARIF, A., *Comparison of organ donation and transplantation rates between opt-out e opt-in systems*, in *Kidney International*, 2019, XCV, pp. 1453-1460.
- ARTIZZU, F., *The informed consent aftermath of the genetic revolution. An Italian example of implementation*, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2008, II, p. 181 ss.
- ASPEN INSTITUTE ITALIA (a cura di), *Terapie innovative e welfare: un nuovo paradigma*, 2018: [www.aspeninstitute.it/attivita/terapie-innovative-e-welfare-un-nuovo-paradigma](http://www.aspeninstitute.it/attivita/terapie-innovative-e-welfare-un-nuovo-paradigma).
- ATTARDO, T.M., *Metodologia clinica e EBM: vantaggi e limiti nel mondo reale dei pazienti complessi - Il monto reale*, in R. NARDI *et al.*, *Metodologia clinica oggi nel paziente internistico complesso*, in *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine*, 2020, VIII, pp. 37-45.
- BACCHIERI, A., DELLA CIOPPA, G., *Fondamenti di ricerca clinica*, Milano 2004.
- BEAGLEHOLE, R. *et al.*, *Epidemiologia di base*, Torino 1993.
- BÉLISLE-PIPON, J.C. *et al.*, *Genetic testing, insurance discrimination and medical research: what the United States can learn from peer countries*, in *Nature Medicine*, 2019, XXV, pp. 1198-1204.
- BELLOMO, E., *Analisi dell'architettura giuridica delle responsabilità in*

- materia di sperimentazione di farmaci. La decretazione d'urgenza punta sui modelli off-label in tempo di emergenza sanitaria Covid-19*, in *Diritto dell'economia*, 2021, I, p. 291 ss.
- BERNES A., *Dati e ricerca genetica. Dalla tutela individuale alla gestione procedurale*, in *Rivista di BioDiritto*, 2022, I, *Special Issue*, pp. 67-81
- BHATIA, N., *NHS Data Sharing, 2022: [www.nhsdatasharing.info](http://www.nhsdatasharing.info)*
- BINCOLETTO, G., *La privacy by design. Un'analisi comparata nell'era digitale*, Roma 2019.
- BINCOLETTO, G., *Data protection by Design in the e-health care sector: Theoretical and applied perspective*, Munich 2021.
- BINCOLETTO, G., GUARDA, P., *A proactive GDPR-compliant solution for fostering medical scientific research as a secondary use of personal health data*, in *Opinio Juris in Comparatione*, 2021, I, pp. 43-76.
- BIASIOTTO, R., PRAMSTALLER, P.P., MASCALZONI, D., *The dynamic consent of the Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS) study: broad aim within specific oversight and communication*", in *Rivista di BioDiritto - BioLaw Journal*, 2022, n. Is, pp. 277-287
- BLASIMME, A., FADDA, M., SCHNEIDER, M., VAYENA, E., *Data sharing for Precision Medicine: policy lessons and future directions*, in *Health Affair (Millwood)*, 2018, XXXVII, pp. 702-709.
- BLASIMME, A., BRALL, C., VAYENA, E., *Reporting genetic findings to individual research participants: guidelines from the Swiss personalized health network*, in *Frontiers in Genetics*, 2020, XI, pp. 1-9.
- BIZZARRI, M., FEDELI, V., MONTI, N. et al., *Personalization of medical treatments in oncology: time for rethinking the disease concept to improve individual outcomes*, in *EPMA Journal*, 2021, vol XII, pp. 545-558.
- BOCCIA, S., *La genomica in sanità pubblica: sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione*, in *Italian Journal of Public Health*, 2012, IX, pp. 1-43.
- BOLOGNINI, L., BISTOLFI, C., *Pseudonymization and impacts of Big (personal/anonymous) Data processing in the transition from the Directive 95/46/EC to the new EU General Data Protection Regulation*", in *Computer Law & Security Review*, 2016, XXXIII, pp. 171-181.
- BOLOGNINI, L., PELINO, E., BISTOLFI, C. (a cura di), *Il Regolamento Privacy europeo. Commentario alla nuova disciplina sulla protezione dei dati*", Milano 2016.
- BOLOGNINI, L., PELINO, E., *Uno sguardo d'insieme sulla riforma privacy italiana*, in BOLOGNINI L., PELINO E. (a cura di), *Codice Privacy: Tutte le Novità del D. Lgs. 101/2018*, Milano 2018, pp. 11-13.
- BOLOGNINI, L., PELINO, E., *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019.

- BONALDI, A., *Restiamo con i piedi per terra. Medicina personalizzata, medicina di precisione e scienze “omiche”*, in *Meer Magazine*, 2018: [www.meer.com/it/42608-restiamo-con-i-piedi-per-terra](http://www.meer.com/it/42608-restiamo-con-i-piedi-per-terra).
- BOSELEY, S., *NHS to scrap single database of patients' medical details*, in *The Guardian*, 2016: <https://www.theguardian.com/technology/2016/jul/06/nhs-to-scrap-single-database-of-patients-medical-details>.
- BOTHWELL, L.E., AVORN, J., KHAN, N.F., KESSELHEIM, A.S., *Assessing the gold standard-lessons from the history of RCTs*, in *The New England Journal of Medicine*, 2012, CCCLXVI, pp. 2175-2181.
- BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, *Patients' medical data sacrosanct*, 2014: [www.bma.org.uk/news-views-analysis/news/2014/june/patients-medical-data-sacrosanct-declares-bma](http://www.bma.org.uk/news-views-analysis/news/2014/june/patients-medical-data-sacrosanct-declares-bma).
- BUDIN-LJØSNE, I. et al., *Dynamic Consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research*, in *BMC Medical Ethics*, 2017, XVIII, pp. 1-10.
- CAPPELLETTI, P., *La Medicina Personalizzata fra ricerca e pratica clinica: il ruolo della Medicina di Laboratorio*, in *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*, 2009, V, pp. 187-192.
- CAPPELLETTI, P., *La complessità e la medicina di laboratorio*, in *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*, 2014, X, pp. 187-192.
- CAPPELLETTI, P., *Medicina di precisione e medicina di laboratorio*, in *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*, 2016, XII, pp. 129-133.
- CARBALLA-SMICHOWSKI, B., DUCH B., MARTENS B. [JOINT RESEARCH CENTRE (SEVILLE SITE)] *To pool or to pull back? An economic analysis of health data pooling*, in *JRC Working Papers on Digital Economy*, 2021, IV, pp. 1-70.
- CARMI, A., ANZANI, A., BUCCELLI, C., DONISI, C., *Sperimentazione clinica di medicinali, comitati etici e regolamento UE n. 536/2014*, in *Rivista italiana di medicina legale e del diritto in campo sanitario*, 2017, II, pp. 921-952.
- CARTER, P., LAURIE, G.T., DIXON-WOODS, M., *The social licence for research: why care.data ran into trouble*, in *Journal of Medical Ethics*, 2015, XLI, pp. 404-409.
- CASONATO, C., TOMASI, M., *Diritti e ricerca biomedica: una proposta verso nuove consonanze*, in *Rivista di BioDiritto*, 2019, I, pp. 343-358.
- CASSANO, G., COLAROCCO, V., GALLUS, G., B., MICOZZI, F. (a cura di), *Il processo di adeguamento al GDPR. Aggiornato al D. lgs. 10 agosto 2018, n. 101, 2° ed.*, Milano 2022.
- CASUCCIO, A., MACALUSO, M., MAZZUCCO, W., *Metodologia epidemiologica*, in VITALE, F., ZAGRA, M. (a cura di), *Igiene, epidemiologia e organizzazione sanitaria orientate per problemi*, Milano 2012.
- CAVALLO PERIN, R., GAGLIARDI, B., *Doveri, obbligazioni e obbligazioni sanitarie e di servizio sociale*, in CAVALLO PERIN, R., LENTI, L.,

- RACCA, G.M, ROSSI, A. (a cura di), *I diritti sociali come diritti della personalità*, Napoli 2010, pp. 11-27.
- CECCARELLI G., *Problemi etici nella "Evidence Based Medicine"*, in *Atti della Accademia Lancisiana*, 2018, LXVIII, pp. 41-63.
- CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI, *Criticità etiche e normative nel trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale*, 2023: [www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita\\_etiche\\_ricerca\\_osservazionale\\_06.04.2023.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1808580/Criticita_etiche_ricerca_osservazionale_06.04.2023.pdf).
- CHASSANG, G., *The impact of the EU general data protection regulation on scientific research*, in *Ecancermedicalsecience*, 2017, XI, pp. 1-12.
- CHIARA, P.G., *Disentangling encryption from the personalization debate: On the advisability of endorsing the "relativist approach underpinning the identifiability criterion"*, in *University of Vienna Law Review*, 2020, IV, pp. 168-188.
- CHICO, V., *The impact of the General Data Protection Regulation on health research*, in *British Medical Bulletin*, 2018, CXXIIX, pp. 109-118.
- CHICO, V., TAYLOR, M.J., *Using and Disclosing Confidential Patient Information and The English Common Law: What are the Information Requirements of a Valid Consent?*, in *Med Law Rev*, 2018, XXVI, pp. 51-72.
- CIANCIMINO, M., *Circolazione "secondaria" di dati sanitari e biobanche. Nuovi paradigmi contrattuali e istanze personalistiche*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone*, 2020, I, pp. 26-69.
- CIAVATTA, P., FINCATO, G., PAINA, G., *Personalizzazione delle cure, terapie innovative e nuovo ruolo dei farmaci*, in Aspen Institute Italia (a cura di), *Terapie innovative e welfare: un nuovo paradigma*, 2019: <https://www.aspeninstitute.it/attivita/terapie-innovative-e-welfare-un-nuovo-paradigma>.
- CICLOSI, F., *La protezione dei dati e la gestione del rischio nella pubblica amministrazione. Un approccio unificato nel contesto del GDPR e del framework europeo di sicurezza cibernetica*, Bergamo 2019.
- CIOMMO, F., *Il trattamento dei dati sanitari tra interessi individuali e collettivi*, in *Danno e responsabilità*, 2002, II, pp. 121-134.
- CIPPITANI, R., *Il trattamento dei dati genetici a fini di ricerca scientifica*, in *Diritto e Processo*, 2018, I, pp. 95-133.
- CIPPITANI, R., *Finalità di ricerca ed eccezioni alla disciplina della protezione dei dati personali*, in *Cyberspazio e Diritto*, 2019, XX, pp. 161-176.
- CIPPITANI, R., COLCELLI, V., LANGELLA, A., MIRABILE, A., MAIERÀ, A., *L'istituzione di una biobanca di ricerca: questioni etico-giuridiche. Il caso della biobanca dell'Umbria*, in *Diritto e Processo*, 2020, I, pp. 53-96.
- CIRIELLO, C. (a cura di), *Raccomandazione civica sulla governance del farmaco. Focus sulle gare d'acquisto dei farmaci*, in *Rapporto di Cittadinanzattiva*, 2020: [www.cittadinanzattiva.it](http://www.cittadinanzattiva.it).

- COLLECCHIA, G., DE GOBBI, R., *Intelligenza artificiale e medicina digitale. Una guida critica*, Roma 2020.
- COLLINS, D.C., SUNDAR, R., LIM, J.S.J, YAP, T.A., *Towards Precision Medicine in the clinic: from biomarker discovery to novel therapeutics*, in *Trends in Pharmacological Sciences*, 2017, XXXVIII, pp. 25-40.
- COLLINS, F.S., *Shattuck lecture - medical and societal consequences of the Human Genome Project*, in *The New England Journal of Medicine*, 1999, CCCXLI, pp. 28-37.
- COMANDÈ, G., *Ricerca in sanità e data protection un puzzle...risolvibile*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale*, 2019, I, pp. 187-207.
- COMANDÉ, G., SCHNEIDER, G., *It's time: Leveraging the GDPR to shift the balance towards research-friendly EU data spaces*, in *Common Market Law Review*, 2022, LIX, pp. 739-776.
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Parere 3/2019 relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b)*, 2019: [https://edpb.europa.eu/edpb\\_en](https://edpb.europa.eu/edpb_en).
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 4/2019 sull'articolo 25 Protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione predefinita*, Versione 2.0-2020: [https://edpb.europa.eu/edpb\\_en](https://edpb.europa.eu/edpb_en).
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida sul consenso ai sensi del Regolamento (Ue) n. 2016/679*, Bruxelles 2020: [https://edpb.europa.eu/edpb\\_en](https://edpb.europa.eu/edpb_en).
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Linee guida 03/2020 sul trattamento dei dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica nel contesto dell'emergenza legata al COVID-19*, 2020: [https://edpb.europa.eu/edpb\\_en](https://edpb.europa.eu/edpb_en).
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Linee guida 07/2020 sui concetti di titolare del trattamento e di responsabile del trattamento ai sensi del GDPR*, Versione 2.0-2021: [https://edpb.europa.eu/edpb\\_en](https://edpb.europa.eu/edpb_en).
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Documento di risposta alla richiesta della Commissione Europea di chiarimenti sull'applicazione coerente del GDPR, con un focus sulla ricerca sanitaria*, 2020: [https://edpb.europa.eu/edpb\\_en](https://edpb.europa.eu/edpb_en).
- COMITATO EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Study on the appropriate safeguards under Article 89(1) GDPR for the processing of personal data for scientific research*, 2021: [www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/legal-study-external-provider/legal-study-appropriate-safeguards-under\\_en](http://www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/legal-study-external-provider/legal-study-appropriate-safeguards-under_en).
- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli "incidental fin-*



- dings” nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 2016: <https://bioetica.governo.it/it/>.
- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L’editing genetico e la tecnica CRISPR-cas9: considerazioni etiche*, 2017: <https://bioetica.governo.it/it/>.
- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA e COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, 2020: <https://bioetica.governo.it/it/>.
- COMMISSIONE EUROPEA, Comunicazione della commissione al Parlamento europeo, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Una strategia europea per i dati, del 19 febbraio 2020, [COM(2020) 66], p. 15.
- COMMISSIONE EUROPEA, Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sullo spazio europeo dei dati sanitari, del 3 maggio 2022 [COM(2022) 197], p. 5.
- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA e COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Intelligenza Artificiale e medicina: aspetti etici*, 2020: <https://bioetica.governo.it/it/>.
- CORRAO, G., *Real world evidence. Buone pratiche cliniche della ricerca basata sull’osservazione del mondo reale*, Roma 2019.
- CROOK, M. A., *The Caldicott report and patient confidentiality*, in *Journal of Clinical Pathology*, 2013, LVI, pp. 426-428.
- CUFFARO, V., D’ORAZIO, R., RICCIUTO, V. (a cura di), *I dati personali nel diritto europeo*, Torino, 2019.
- CUSTERS, B., SEARS, A. M., DECHESNE, F., GEORGIEVA, I., TANI, T., VAN DER HOF, S. (a cura di), *EU personal data protection in policy and practice*, The Hague 2019.
- DAVIDSON, S. et al. (APS GROUP SCOTLAND), *Public acceptability of data sharing between the public, private and third sectors for research purposes*, 2013: <http://www.scotland.gov.uk/>,
- DEMOTES-MAINARD, J., CORNU, C., GUÉRIN A. (34° GIENS ROUND TABLE “CLINICAL RESEARCH”), *How the new European data protection regulation affects clinical research and recommendations?*, in *Therapie*, 2019, LXXIV, pp. 31-42.
- DENNY, J. C. et al., *The “All of Us” Research Program*, in *New England Journal of Medicine*, 2019, CCCLXXXI, pp. 668-676.
- DICKINSON, D. et al., *The master observational trial - a novel method to unify precision oncology data collection*, in *Journal of Clinical Oncology*, 2020, XV suppl, e19313.
- DI TANO, F., *Protezione dei dati personali e ricerca scientifica: un rapporto controverso ma necessario*, in *BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto*, 2022, I, pp. 90-93.

- DOVE, E.S., CHEN, J., *Should consent for data processing be privileged in health research? A comparative legal analysis*, in *International Data Privacy Law*, 2020, X, pp. 117-31.
- DOVE, E.S., TAYLOR, T.M., *Signalling standards for progress: bridging the divide between a valid consent to use patient data under data protection law and the Common Law Duty of Confidentiality*, in *Medical Law Review*, 2021, XXIX, pp. 421-423.
- DUCATO, R., *Database genetici, biobanche e "health information technologies"*, in PASCUZZI, G. (a cura di), *Il diritto dell'era digitale*, Bologna 2016.
- DUCATO, R., *Data protection, scientific research and the role of information*, in *Computer Law & Security Review*, 2020, XXXVI, pp. 1-16.
- DURANTE, M., *Potere computazionale*, Sesto San Giovanni-Milano 2019.
- DURANTE, M., *The democratic governance of information societies. A critique to the theory of stakeholders*, in *Philosophy & Technology*, 2015, XVIII, pp. 11-32.
- DURANTE, M., *Potere computazionale: dalle informazioni ai dati*, in M. DURANTE e U. PAGALLO, *La politica dei dati. Il governo delle nuove tecnologie tra diritto, economia e società*, Sesto San Giovanni 2022, pp. 59-80.
- EDDY, D. M., *The origins of Evidence-Based Medicine. A personal perspective*, in *American Medical Association Journal of Ethics*, 2011, XIII, pp. 55-60.
- ENOMA, D.O. et al., *Machine learning approaches to genome-wide association studies*, in *Journal of King Saud University - Science*, 2022, XXXIV, pp. 1-9.
- ETHICAL, LEGAL AND SOCIAL IMPLICATIONS ADVISORY GROUP ("ELSI-AG"), *Ethical framework for responsible data processing in personalized health research*, 2018: <https://sphn.ch/network/projects/elsi-projects/>.
- FERRARI G.F., MASSIMINO F., *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute politiche sanitarie*, Bari 2015.
- FERRARI, M., *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni clinica nei paesi dell'UE*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2016, II, pp. 702-722.
- FINOCCHIARO, G., *Introduzione al Regolamento europeo sulla protezione dei dati*, in *Le Nuove Leggi Civili Commentate*, 2017, I, pp. 1-18.
- FLORES, M. et al., *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*, in *Personalized Medicine*, 2013, X, pp. 565-576.
- FLORIDI, L., COWLS, J., BELTRAMETTI, M., CHATILA, R., CHAZERAND, P., DIGNUM, V., LUETGE, C., MADELIN, R., PAGALLO, U., ROSSI, F., SCHAFER, B., VALCKE, P., VAYENA, E., *AI4People - An ethical framework for a good AI society: opportunities, risks, principles, and recommendations*, in *Minds and Machines*, 2018, XXVIII, pp. 689-707.

- FLORIDI, L., *The 4th revolution: how the infosphere is reshaping human reality*, New York 2014.
- FLORIDI, L., *The logic of information: A theory of philosophy as conceptual design*, New York 2019.
- FORGÓ N. e WAGNER, M., *The Principle of Transparency in Medical Research: Applying Big Data Analytics to Electronic Health Records*. In M. CORRALES COMPAGNUCCI et al. (a cura di), *AI in eHealth: Human Autonomy, Data Governance and Privacy in Healthcare*, Cambridge 2022, pp. 209-250.
- FOUNTZILAS, E., TSIMBERIDOU, A.M., VO, H.H., KURZROCK, R., *Clinical trial design in the era of precision medicine*, in *Genome Medicine*, 2022, XIV, pp. 1-27.
- GANNETT, L., *The Human Genome Project*, in ZALTA, E.N. (a cura di), in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, 2019: <https://plato.stanford.edu/>.
- GASPARI, F., *La circolazione dei dati genetici e delle biobanche: limiti e prospettive de iure condendo*, in *Federalismi.it*, 2021, V, pp. 136-138.
- GARANTE EUROPEO DEI DATI PERSONALI, *Parere preliminare concernente la protezione dei dati nella ricerca scientifica*, 2020: [https://edps.europa.eu/\\_en](https://edps.europa.eu/_en).
- GARANTE EUROPEO PER LA PROTEZIONE DEI DATI, *Parere preliminare 8/2020 sullo Spazio europeo dei dati sanitari*, 2020: [https://edps.europa.eu/\\_en](https://edps.europa.eu/_en).
- GILLE, F., VAYENA E., BLASIMME, A., *Future-proofing banks' governance in European Journal of Human Genetics*, 2020, XXVIII, pp. 989-996.
- GINSBURG, G. S., MCCARTHY, J.J., *Personalized Medicine: revolutionizing drug discovery and patient care*, in *Trend in Biotechnology*, 2011, XIX, p. 491-496.
- GORINI, A., PRAVETTONI, G., *An overview on cognitive aspects implicated in medical decisions*, in *European Journal of Internal Medicine*, 2011, XXII, pp. 547-553.
- GRACE, J., TAYLOR, M.J., *Disclosure of confidential patient information and duty to consult: the role of the Health and Social Care Act Information Center*, in *Medical Law Review*, 2013, XXI, pp. 415-447.
- GRADY, C. et al., *Broad consent for research with biological samples: workshop conclusions*, in *The American Journal of Bioethics*, 2015, XV, pp. 34-42.
- GRANIERI, M., *Il trattamento di categorie particolari di dati personali nel Reg. UE 2016/679*, in *Le nuove leggi civili commentate*, 2017, I, pp. 165-190.
- GRUPPO DI LAVORO «BIOETICA COVID-19» DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19*, (ISS 42/2020), 2020: [www.iss.it/rapporti-covid-19](http://www.iss.it/rapporti-covid-19).

- GRUPPO DI LAVORO “BIOETICA COVID-19” DELL’ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici*, 2020: [www.iss.it/rapporti-covid-19](http://www.iss.it/rapporti-covid-19).
- GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Parere 4/2007 sul concetto di dati personali*, 2007 (WP 136).
- GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Parere 3/2013 sulla limitazione della finalità*, 2013 (WP 213).
- GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Parere sul concetto di interesse legittimo del responsabile del trattamento ai sensi dell’articolo 7 della direttiva 95/46/CE*, 2017 (WP 217).
- GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Linee guida sulla trasparenza ai sensi del regolamento 2016/679*, 2018 (WP260 rev.01).
- GRUPPO DI LAVORO «ARTICOLO 29», *Linee guida sul consenso ai sensi del regolamento 2016/679*, 2018 (WP259rev.01).
- GUARDA, P., *Il regime giuridico dei dati della ricerca scientifica*, Napoli 2021.
- GUNNARSÓTTIR, H., COHEN, I., MINNSEN, T. GERKE, S., *The ethics and laws of medical Big Data*, in M. IENCA, O. POLLICINO, L. LIGUORI, E. STEFANINI, R. ANDORNO (a cura di), *The Cambridge handbook of information technology, life sciences and human rights*, Cambridge 2022, pp. 48-55.
- HADDOW, G., BRUCE, A., SATHANANDAM, S., WYATT, J.C., “Nothing is really safe”: a focus group study on the processes of anonymizing and sharing of health data for research purposes, in *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2011, XVII, pp. 1140-1146.
- HAGGER-JOHNSON, G.E. et al. (*Making a hash of data: what risks to privacy does the NHS’s care.data scheme pose?*), in *British Medical Journal*, 2014, CCCXLVIII: g2264.
- HALLINAN, D., *Broad consent under the GDPR: an optimistic perspective on a bright future*, in *Life Sciences, Society and Policy*, 2020, XVI, pp. 1-18.
- HALLINAN, D., *Protecting genetic privacy in biobanking through data protection law*, New York 2021.
- HINES, P.A., HEROLD, R., PINHEIRO, L., FRIAS, Z., ARLETT, P., *Artificial intelligence in European medicines regulation*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, XXII, pp. 81, 82.
- HOEKSMAN, J., *The NHS’s care.data scheme: what are the risks to privacy?*, in *The British Medical Journal*, 2014, CCCXLVIII, pp. 1-3.
- HOOD, L., FRIEND S. H., *Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine*, in *Nature Review of Clinical Oncology*, 2013, VIII, n. 3, pp. 184-187.
- INDEPENDENT GERMAN FEDERAL AND STATE DATA PROTECTION SUPERVISORY AUTHORITIES, *Report on experience gained in the implemen-*

- tation of the GDPR, Berlin: <https://www.datenschutzkonferenz-online.de/>.
- ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Terapie mirate antitumorali*, Roma 2021.
- KUNER, C., BYGRAVE, L.A., DOCKSEY, C., DRECHSLER, L. (a cura di), *The EU general data protection regulation: a commentary*, Oxford 2020.
- JOYNER, M. J., PANETH, N., *Promises, promises, and precision medicine*, in *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, CXXIX, pp. 946-948.
- LAGIOIA, F., *L'intelligenza artificiale in sanità: un'analisi giuridica*, Torino 2020.
- LANZIO, M.F., *Brevi osservazioni sul trattamento dei dati personali delle persone decedute in Italia dopo il Regolamento (Ue) n. 2016/679*, in *Diritto Comunitario e degli Scambi Internazionali*, 2019, I, pp. 215-219.
- LAURIE, G., AINSWORTH, J., CUNNINGHAM, J., DOBBS, C., JONES, K. H., KALRA, D., LEA, N. C., SETHI, N., *On moving targets and magic bullets: Can the UK lead the way with responsible data linkage for health research?*, in *International Journal of Medical Informatics*, LXXXIV, 2015, pp. 933-940.
- LEONELLI, S., *La ricerca scientifica nell'era dei Big Data*, Sesto San Giovanni 2018.
- LEVINE, R.J., *The need to revise the Declaration of Helsinki*, in *The New England Journal of Medicine*, 1999, CCCXLI, n. 7, pp. 531-534.
- LIU, A., POLLARD, K., *Biobanking for personalized medicine*, in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2015, CCMLXIV, pp. 55-68.
- LIU, H., SHI, Y., QIAN, F., *Opportunities and delusions regarding drug delivery targeting pancreatic cancer-associated fibroblasts*, in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, CLXXII, pp. 37-51.
- MACINATI, A., *Commento al Provvedimento del Garante del 19 dicembre 2018, n. 514*, in BOLOGNINI, L., PELINO, E. (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019, pp. 1249-1260.
- MACINATI, A., *Commento al Provvedimento del Garante del 19 dicembre 2018, n. 515*, in BOLOGNINI, L., PELINO, E. (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019, pp. 1260-1275.
- MACINATI, A., *Commento al Provvedimento del Garante del 5 giugno 2019, n. 146*, in BOLOGNINI, L., PELINO, E. (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019, pp. 1275-1296.
- MACINATI, A., *Commento alle Linee guida del Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008, n. 52*, in BOLOGNINI L., PELINO E. (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019, pp. 1357-1363.
- MACILOTTI, M., IZZO, U., PASCUZZI, G., BARBARESCHI, M., *La disciplina giuridica delle biobanche*, in *Pathologica*, 2008, C, pp. 86-101.
- MACILOTTI, M., *Le biobanche di ricerca. Studio comparato sulla "zona grigia" tra privacy e proprietà*, Trento 2013.

- MAGGI, M., RECUPERO, L., *Privacy e ricerca scientifica e sanitaria*, Lomazzo-Como 2021.
- MAGGINI, M., RASCHETTI, R., *Sperimentazioni pre-registrative: una conoscenza provvisoria?*, in *Recenti Progressi in Medicina*, 2013, CIV, pp. 223-224.
- MALDOFF, G., *How GDPR changes the rules for research*, in *Iapp*, 2016: [www.iapp.org](http://www.iapp.org)
- MANICHINCHERI, M., voce *Progettazione dei farmaci*, in *Treccani*, 2010: [www.treccani.it](http://www.treccani.it).
- MANTELERO, A., *Big Data: i rischi della concentrazione del potere informativo digitale e gli strumenti di controllo*, in *Diritto dell'Informazione e dell'Informatica*, 2013, XXVIII, pp. 135-144.
- MANTELERO, A., *Responsabilità e rischio nel Reg. UE 2016/679*, in *Le Nuove Leggi Civili Commentate*, 2017, I, pp. 144-164.
- MANTELERO, A., *Beyond Data*, The Hague 2022, pp. 117-119.
- MARELLI, L., TESTA, G., VAN HOYWEGHEN, I., *Big Tech platforms in health research: re-purposing Big Data governance in light of the General Data Protection Regulation's research exemption*, in *Big Data & Society*, 2021, VIII, pp. 1-14.
- MARELLI, L., LIEVEVROUW, E., VAN HOYWEGHEN, I., *Fit for purpose? The GDPR and the governance of European digital health*, in *Policy Studies*, 2021, XLI, pp. 447-467.
- MARTINELLI, S., *Diritto all'oblio e motori di ricerca*, Milano 2017.
- MASCALZONI, D. (a cura di), *Ethics, law and governance of biobanking national, european and international approach*, Dordrecht 2015.
- MASCALZONI, D., *Ten years of dynamic consent in the CHRIS study: informed consent as a dynamic process*, in *Eur J Hum Genet*, XXX, 2022, pp. 1391-1397.
- MATTIOLI, M., *The data-pooling problem*, in *Berkeley Technology Law Journal*, 2017, XXXII, pp. 179-236
- MAZZAGLIA, G., MANTOVANI, L.G., *Ruolo della Real World Evidence nello sviluppo pre-marketing di farmaci e dispositivi medici*, in TRIFIRÒ, G. (a cura di), *Real World Evidence e farmaci. Razionale, criticità e applicazioni nel contesto italiano*, Torino 2019.
- MAZZOCCHI, F., *Could Big Data be the end of theory in science? A few remarks on the epistemology of data-driven science*, in *EMBO Report*, 2015, XVI, pp. 1250-1255.
- MAYER SCHÖNBERGER, V., CUKIER, K.N., *Big Data: a revolution transforming how we live, work, and think*, Boston 2013.
- MAYER SCHÖNBERGER, V., PADOVA, Y., *Regime change? Enabling Big Data through Europe's new data protection Regulation*, in *Columbia Science and Technology Law Review*, 2016, XVIII, pp. 315-335.



- MELDOLESI, A., *Italy toasts Sardinia with SharDNA*, in *Nature Biotechnology*, 2000, XVIII, p. 1032.
- MÉSZÁROS, J., HO, C-H., *Big Data and scientific research: the secondary use of personal data under the research exemption in the GDPR*, in *Hungarian Journal of Legal Studies*, 2018, LIX, pp. 403-419.
- MÉSZÁROS, J., HO, C-H., CORRALES COMPAGNUCCI, M., *Nudging Consent and the New Opt-Out System to the Processing of Health Data in England*, in M. CORRALES COMPAGNUCCI, N. FORGÓ, T. KONO, S. TERAMOTO e E.P.M. VERMEULEN (a cura di), *Legal Tech and the New Sharing Economy. Perspectives in Law, Business and Innovation*, Singapore 2020, pp. 93-113.
- METTEWS-KING, A., *GPs held responsible for patient complaints over NHS data-sharing project, says ICO*, in *Pulse*, 2014: [www.pulsetoday.co.uk/](http://www.pulsetoday.co.uk/)
- MICOZZI, F.P., *Le tecnologie, la protezione dei dati e l'emergenza Coronavirus: rapporto tra il possibile e il legalmente consentito*, in *BioLaw Journal - Rivista di BioDiritto*, 2020, I special issue, pp. 623-633
- MINNSEN, T., RAJAM, N., BOGERS, M., *Clinical trial data transparency and GDPR compliance: Implications for data sharing and open innovation*, in *Science and Public Policy*, 2020, XLVII, pp. 616-626.
- MITTELSTADT, L. FLORIDI, *The ethics of Big Data: Current and foreseeable issues in biomedical context*, in MITTELSTADT, B. D., FLORIDI, L. (a cura di), *The ethics of biomedical Big Data, Law Governance and Technology Series*, 2016, XXIX p. 454.
- MOATS, D., MCFALL, L., *In search of a problem: mapping controversies over NHS (England) patient data with digital tools*, in *Science, Technology, & Human Values*, 2019, XLIV, pp. 478-513.
- MONTANARI VERGALLO, G., *Campioni biologici da vivente capace e Bio-banche di ricerca: raccolta, utilizzo e circolazione*, in *European Journal of Privacy and Technology*, 2021, I, pp. 180-198.
- MORETTI, M., *Il trattamento dei dati personali nella sperimentazione clinica alla luce delle nuove norme europee e nazionali*, in *Diritto Comunitario e degli Scambi Internazionali*, 2018, IV, pp. 667-742.
- MORETTI, M., *La tutela dei dati personali trattati per finalità di tutela della salute e di ricerca scientifica: gli ultimi sviluppi a livello europeo e nazionale*, in *Fairplay: antitrust, consumatori e privacy*, 2019: [www.sistemafairplay.it](http://www.sistemafairplay.it).
- MORETTI, M., *GDPR e sperimentazione clinica: le indicazioni del Comitato Ue per la protezione dei dati*, in *Agenda Digitale*, 2019: [www.agendadigitale.eu/](http://www.agendadigitale.eu/).
- MORETTI, M., *Dati personali in Sanità e per la ricerca: i provvedimenti del Garante Privacy nel quadro Ue*, in *Agenda Digitale*: 2019: [www.agendadigitale.eu/](http://www.agendadigitale.eu/).



- MORETTI, M., *Covid-19, trattamento dati relativi alla salute a fini di ricerca scientifica: linee guida UE*”, in *Network Cybersecurity360*, 2020: [www.cybersecurity360.it](http://www.cybersecurity360.it).
- MOSTERT, M., BREDENOORD, A., BIESAART, M., VAN DELDEN, J., *Big Data in medical research and EU data protection law: challenges to the consent or anonymise approach*, in *European Journal of Human Genetic*, 2016, XXIV, pp. 956-960.
- MOSTERT, M., BREDENOORD, A., BIESAART, M., VAN DER SLOOT, B., VAN DELDEN, J., *From privacy to data protection in the EU: implications for Big Data health research*, in *European Journal of Health Law*, 2018, XXIV, pp. 1-13.
- MOURBY, M.J., *Are 'pseudonymised' data always personal data? Implications of the GDPR for administrative data research in the UK*, in *Computer Law & Security Review*, 2018, XXXIV, pp. 222-233
- MOURBY, M.J., et al., *Health data linkage for UK public interest research: key obstacles and solutions*, in *International Journal of Population Data Science*, 2019, IV, pp. 1-13
- ONDER, G., *Gli studi osservazionali: vantaggi e limiti*, in *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2013, XIV, pp. 35-39.
- OROFINO, M., *Diritto alla protezione dei dati personali e sicurezza: osservazioni critiche su una presunta contrapposizione*, in *media LAWS*, 2018, II, pp. 1-22.
- PACIA, R., *Campione biologico e consenso informato nella ricerca genetica: il possibile ruolo delle biobanche*, in *Jus civile*, 2014, III, pp. 65-104.
- PAGALLO, U., *Il diritto nell'età dell'informazione. Il riposizionamento tecnologico degli ordinamenti giuridici tra complessità sociale, lotta per il potere e tutela dei diritti*, Torino 2014.
- PAGALLO, U., *The group, the private, and the individual: a new level of data protection?*, in L. TAYLOR, L. FLORIDI, B. VAN DER SLOOT (a cura di), *Group privacy: new challenges of data technologies*, Dordrecht 2017, pp. 159-173.
- PAGALLO, U., *The legal challenges of Big Data: putting secondary rules first in the field of EU data protection*, in *European Data Protection Law Review*, 2017, III, pp. 34-46.
- PAGALLO, U., CASANOVAS, P., MADELIN, R., *The middle-out approach: assessing models of legal governance in data protection, artificial intelligence and Web of Data*”, in *The Theory and Practice of Legislation*, 2019, VII, pp. 1-25.
- PAGALLO, U., *Il dovere alla salute. Sul rischio di sottoutilizzo dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario*, Sesto San Giovanni - Milano 2022.
- PAGALLO, U., DURANTE, M., *The good, the bad, and the invisible with*

- its opportunity costs: introduction to the 'J' special issue on "the Impact of Artificial Intelligence on Law"*, in *Multidisciplinary Scientific Journal*, 2022, V, pp. 139-149
- PASERI, L., *COVID-19 Pandemic and GDPR: When Scientific Research becomes a Component of Public Deliberation*, in HALLINAN, D., LEENES, R., GUTWIRTH, S., DE HERT, P. (a cura di), *Data protection and privacy: Enforcing rights in a changing world*, Oxford 2021, pp. 165-167.
- PARTRIDGE, N., *Review of data releases by the NHS Information Centre*, 2014: [www.gov.uk/](http://www.gov.uk/).
- PEEK, N., RODRIGUES, P.P., *Three controversies in health data science*, in *International Journal of Data Science and Analytics*, 2018, IV, pp. 261-269.
- PELINO, E., *Trattamento dei dati personali a fini di archiviazione, ricerca scientifica o storica o a fini statistici*, in BOLOGNINI L., PELINO E. (a cura di), *Codice privacy: tutte le novità del d.lgs. 101/2018*, Milano 2018, pp. 40-44.
- PELINO, E., *Commento all'art. 110. Ricerca medica, biomedica ed epidemiologica*, in BOLOGNINI L., PELINO E. (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019, pp. 121-126.
- PELINO, E., *Commento all'art. 110-bis. Trattamento ulteriore da parte di terzi dei dati personali a fini di ricerca scientifica o a fini statistici*, in BOLOGNINI L., PELINO E. (a cura di), *Codice della disciplina privacy*, Milano 2019, pp. 121-126.
- PELOQUIN, D., DIMAIO, M., BIERER, B., BARNES, M., *Disruptive and avoidable: GDPR challenges to secondary research uses of data*, in *European Journal of Human Genetics*, 2019, XXVIII, pp. 697-705.
- PICIOCCHI, C., DUCATO, R., MARTINELLI, L., PERRA, S., TOMASI, M., ZUDDAS, C., MASCALZONI, D., *Legal issues in governing genetic biobanks: the Italian framework as a case study for the implications for citizen's health through public-private initiatives*, in *Journal of Community Genetics*, 2018, IX, pp. 177-19.
- PIZZETTI, F., *Privacy e il diritto europeo alla protezione dei dati personali. Dalla Direttiva 95/46 al nuovo Regolamento europeo*, Torino 2016.
- POLLOCK, A. M., MACFARLANE, A., GODDEN, S., *Dismantling the signposts to public health? NHS data under the Health and Social Care Act*, in *British Medical Journal*, 2012, CCCXLIV, pp. 1-9.
- POLUZZI, E., IACONO, C., *Il ruolo dei Comitati Etici in Italia: ambiti di competenza e impatto del Regolamento Europeo 536/14*, in *Rivista di BioDiritto*, 2022, IV, pp. 237-253.
- PORMEISTER, K., *Genetic data and the research exemption*, in *International Data Privacy Law*, 2017, VII, pp. 706-723.

- PORTA, M. (a cura di), *A Dictionary of Epidemiology*, 6° ed, Oxford 2016.
- POWELL, T., *Care.data*, nota n. SN06781, 2014, in *Online library of the House of Commons*: <https://commonslibrary.parliament.uk/>.
- PRESSER, L., HRUSKOVA, M., ROWBOTTOM, H., KANCIR, J., *Care.data and access to UK health records: patient privacy and public trust*, in *Theconology Science*, 2015: [www.techscience.org/](http://www.techscience.org/).
- PRICE, N.W., *Black-box medicine*, in *Harvard Journal of Law & Technology*, 2015, XXVIII, pp. 418-467.
- RAMACCIONI, D., *Commento all'art. 89 Reg. UE n. 679/2016*, in GABRIELLI, G., BARBA, A. e PAGLIANTINI, S. (a cura di), *Commentario del codice civile, delle persone, vol. II Leggi collegate, Regolamento Parlamento europeo, 27 aprile 2016 n. 2016/679*, Torino 2019, pp. 1341-1361
- RASMUSSEN, S., KHOURY, M., DEL RIO, C., *Precision public health as a key tool in the COVID-19 response*, in *Journal of the American Medical Association*, 2020, CCCXXIV, n. 10, pp. 933-934.
- RAPISARDA, I., *Brevi note sullo statuto giuridico del materiale biologico umano*, in *Eur. dir. priv.*, 2017, pp. 625-665.
- RAPISARDA, I., *Consenso informato e autodeterminazione terapeutica*, in *Nuove Leggi Civ. Comm.*, 2019, I, pp. 43-49.
- RAPISARDA, I., *Ricerca scientifica e circolazione dei dati personali*, in *Eur. dir. priv.*, 2021, pp. 301-353.
- RESTA, G., *Biobanche, ricerca scientifica e tutela della persona*, in PERLINGIERI, P., GIOVA, S., PRISCO, I., *Il trattamento algoritmico dei dati tra etica, diritto ed economia*”, in *Atti del 14° Convegno Nazionale SISDiC*, Napoli 2019.
- RICHARDS, M.R. et al. (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS), *The collection, linking and use of data in biomedical research and health care: ethical issues*, 2015: [www.nuffieldbioethics.org/publications/](http://www.nuffieldbioethics.org/publications/).
- RICHARDSON, M., BRYAN, M., VRANKEN, M., BARNETT BREACH, K., *Breach of Confidence: Social Origins and Modern Developments*, Cheltenham 2012.
- RICCI, C., RICCI, P., *Le biobanche di ricerca: questioni e disciplina*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale e Diritto Sanitario*, 2018, I, pp. 93-142.
- RITHALIA, A. et al., *Impact of presumed consent for organ donation on donation rates: a systematic review*, in *BMJ*, 2009, CCCVIII, a3162.
- ROBLING, M., HOOD, K., HOUSTON, H., PILL, R., FAY, J., EVANS H.M., *Public attitudes towards the use of primary care patient record data in medical research without consent: a qualitative study*, in *Journal of Medical Ethics*, 2004, XXX, pp. 104-109.
- ROSMINI F., FERRIGNO L., *Aspetti etici della ricerca epidemiologica*, in

- Rapporti ISTISAN dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2015, XLIV, pp. 1-32.
- RUHAAK, A., *When one affects many: the case for collective consent*, in *Foundation Mozilla* [rivista online] 2020: <https://foundation.mozilla.org/en/>.
- SALVATORE, V., GRACE CHAMMAH, V., *Trial Clinici, A.I. e prospettive legali*, su [dataforgood.it](http://dataforgood.it), 2021: [www.dataforgood.it/trial-clinici-a-i-e-prospettive-legali/](http://www.dataforgood.it/trial-clinici-a-i-e-prospettive-legali/).
- SANCHINI, V. et al., *A trust-based pact in research biobank. From theory to practice*, in *Bioethics*, 2016, XXX, pp. 260-71.
- SARTOR, G., LAGIOIA F., GALLI, F., *Regulating targeted and behavioral advertising in digital services. How to ensure users' informed consent*, in *Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs European Parliament*, 2021: [www.europarl.europa.eu/portal/en](http://www.europarl.europa.eu/portal/en).
- SANTOSUOSSO, A., COLUSSI, I.A., *Diritto e genetica delle popolazioni*, in RODOTÀ, S., ZATTI, P. (a cura di), *Trattato di Biodiritto: il governo del corpo*, Milano 2010, pp. 351-370.
- SCHUMACHER, T.N., KESMIR, C., VAN BUUREN, M.M., *Biomarkers in cancer immunotherapy*, in *Cancer Cell*, 2015, XXVII, pp. 12-14.
- SELLETTI, S., SCALIA, A., *L'impatto della nuova normativa "privacy" sugli studi clinici*, in *Rassegna di diritto farmaceutico e della salute*, 2020, V, pp. 1009-1014.
- SHABANI, M., CHASSANG, G., MARELLI, L., *The impact of the GDPR on the governance of biobank research*, in SLOKENBERGA, S., TZORTZATOU, O., REICHEL, J. (a cura di), *GDPR and biobanking: individual rights, public interest and research regulation across Europe*, Cham 2021, pp. 45-60.
- SHABANI, M. e YILMAZ, S., *Lawfulness in secondary use of health data. Interplay between three regulatory frameworks of GDPR, DGA & EHDS*, in *Technology and Regulation*, 2022, *Special Issue*, pp. 128-134.
- SIRGIOVANNI, B., *Dal consenso dell'interessato alla "responsabilizzazione" del titolare del trattamento dei dati genetici*, in *Nuove Leggi Civ. Comm.*, 2020, XLIII, pp. 1010-1031.
- SLOKENBERGA, S., TZORTZATOU, O., REICHEL, J. (a cura di), *GDPR and Biobanking. Individual Rights, Public Interest and Research Regulation across Europe*, Cham 2021.
- SMITH, S., SIBAL, B., LINNANE, J., MITTAL, A., *NHS and public health reorganization in England: health protection and emergency planning, preparedness and response perspective*, in *Journal of Public Health*, 2017, XXXIX, pp. 403-406.
- SOLOVE, D., *Introduction: Privacy self-management and the consent dilemma*, in *Harvard law review*, 2012, CXXVI, pp. 1880-1903.

- STALLA BOURDILLON S., KNIGHT, A., *Anonymous data v. personal data - a false debate: an EU perspective on anonymization, pseudonymization and personal data*, in *Wisconsin International Law Journal*, 2017, XXXIV, pp. 284-322.
- STAUNTON, C., SLOKENBERGA, S., MASCALZONI, D., *The GDPR and the research exemption: considerations on the necessary safeguards for research biobanks*, in *European Journal of Human Genetics*, 2019, XXVII, pp. 1159-1167.
- STAUNTON, C., SLOKENBERGA, S., PARZIALE, A., MASCALZONI, D., *Appropriate safeguards and article 89 of the GDPR: considerations for biobank, databank and genetic research*, in *Frontiers in Genetics*, 2022, XIII, pp. 1-10.
- STEFANELLI, S. *Trattamento di dati personali per scopi di ricerca scientifica*, in CASSANO, G., COLAROCCHIO, V., GALLUS, G.B., MICOZZI, F., *Il processo di adeguamento al GDPR*, Milano 2022, pp. 368-398.
- STERCKX, S., RAKIC, V., COCKBAIN, J., BORRY, P., *You hoped we would sleepwalk into accepting the collection of our data": controversies surrounding the UK care.data scheme and their wider relevance for biomedical research*, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2016, XIX, pp. 177-190.
- STERCKX, S., DHEENSA, S., COCKBAIN, J., *Presuming the promotion of the common good by large-scale health research: the cases care.data 2.0 and the 100,000 Genomes Project in the UK*. In VAN BEERS, B., STERCKX, S., DICKENSON, D. (a cura di), *Personalized medicine, individual choice and the common good*, Cambridge 2018, pp. 155-182.
- STEVENS, L., *The proposed Data Protection Regulation and its potential impact on social sciences research in the UK*, in *European Data Protection Law Review*, 2015, I, pp. 97-112.
- STRECH, D., BEIN, S., BRUMHARD, M., EISENMENGER, W., GLINICKE, C., HERBST, T., JAHNS, R., VON KIELMANSEGG, S., SCHMIDT, G., TAUPITZ, J., TRÖGER, H.D., *A template for broad consent in biobank research. Results and explanation of an evidence and consensus-based development process*, in *European Journal of Medical Genetics*, 2016, LIX, pp. 295-309.
- TAVAZZI, L., *L'evoluzione della ricerca clinica. Con il variare della domanda di salute e l'incorporazione della tecnologia informatica stanno cambiando disegni degli studi, raccolta e analisi dei dati*, in *Recenti Progressi in Medicina*, 2015, X, pp. 486-494.
- TAVAZZI, L., *La ricerca scientifica per un sistema sanitario intelligente*, in *Scienza in Rete*, 2019: [www.scienzainrete.it/](http://www.scienzainrete.it/).
- TAVAZZI, L., *La significatività statistica nella ricerca clinica. Riprende il dibattito*, in *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2020, XXI, pp. 1-5.
- TAYLOR, M.J., *Health research, data protection, and the public interest in notification*, in *Medical Law Review*, 2011, XIX, pp. 267-303.

- TAYLOR, M.J, CHICO, V., *et al.*, *Public views on sharing anonymised patient-level data where there is a mixed public and private benefit*, in *Full Report NHS Health Research*, 2019: [www.bra.nhs.uk/](http://www.bra.nhs.uk/).
- TAYLOR, M.J. e KIRKHAM, R., *Health data, public interest, and surveillance for non-health-related purposes*, in R. IPHOFEN e D. O'MATHÚNA (a cura di), *Ethical Issues in Covert, Security and Surveillance Research*, in *Advances in Research Ethics and Integrity*, Bingley 2021, pp. 93-118.
- TEARE, H.J.A., PRICTOR, M., KAYE, J., *Reflections on dynamic consent in biomedical research: the story so far*, in *European Journal of Human Genetics*, 2021, XXIX, pp. 649-656.
- THOBANI, S., *I requisiti del consenso al trattamento dei dati personali*, Rimini 2016.
- THOBANI, S., *Processing personal data and the role of consent*, in *European Journal of Privacy Law and Technology*, 2020, special issue, pp. 93-104.
- TIMMERS, M., VAN VEEN, E.B., MAAS, A.I.R, KOMPANJE, E.J.O., *Will the Eu Data Protection Regulation 2016/679 inhibit critical care research?*, in *Medical Law Review*, 2019, XXVII, pp. 59-78.
- TRIFIRÒ, G., INGRASCIOTTA, Y., *Real World Evidence vs. Real World Data: definizioni e rationale*, in TRIFIRÒ, G. (a cura di), *Real World Evidence e Farmaci*, Torino 2019.
- VALLANCE, C., *Adults 'unaware of NHS data plan BBC News*, 2014: [www.bbc.com/news/](http://www.bbc.com/news/).
- VAN CUTSEM E. *et al.*, *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*, in *The New England Journal of Medicine*, 2009, CCCLXIX, pp. 1408-1417.
- VAN YPERSELE, C., *Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychosocial Aspects. Towards a Common European Policy*, in *Clinical Kidney Journal*, 2009, I, pp. 96-96.
- VAYENA, E., *Value from health data: European opportunity to catalyze progress in digital health*, in *Lancet*, 2021, XCVII, pp. 652-653.
- VAYENA E., BLASIMME A., *Biomedical Big Data: new models of control over access, use and governance* in *Journal of Bioethical Inquiry*, 2017, XIV, pp. 501-513.
- VAYENA, E., BLASIMME, A., *Health research with Big Data: time for Systemic Oversight*, in *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 2018, XLVI, pp. 119-129.
- VAYENA, E., BLASIMME, A., *Towards adaptive governance in Big Data health research*, in LAURIE, G., DOVE, E., GANGULI-MITRA, A., McMILLAN, C., POSTAN, E., SETHI, N., SORBIE, A. (a cura di), *The Cambridge handbook of health research regulation*, Cambridge 2021, pp. 257-265.



- VAYENA, E., HAEUSERMANN, T., ADJEKUM, A., BLASIMME, A., *Digital health: meeting ethical and policy challenges*, in *Swiss Medical Weekly*, 2018, CXLVIII, pp. 1-9.
- VAYENA, E., MASTROIANNI, A. e KAHN, J., *Caught in the web: informed consent for online health research*, in *Science Translational Medicine*, 2013, XX, pp. 173-176.
- VESTRI, A., *Studio clinico: quale confine tra "interventistico" e "osservazionale?"*, in *Atti della Accademia Lancisiana*, 2019, LXIII, pp. 82-85.
- VEZYRIDIS, P., TIMMONS, S., *Dissenting from care.data: an analysis of opt-out forms*, in *Journal of Medical Ethics*, 2016, XVII, pp. 792-796.
- VEZYRIDIS, P., TIMMONS, S., *Understanding the care.data conundrum: new information flows for economic growth*, in *Big Data & Society*, 2017, IV, pp. 1-12.
- VIGNA, F., *Sharing Big Data in health care: focus on the role played by co-regulatory instruments in light of the New European Health Data Space*, in *Book of proceedings: eighth European conference on health law*, p. 1 ss.
- VITALE, F., ZAGRA, M., *Igiene, epidemiologia e organizzazione sanitaria orientate per problemi*, Amsterdam 2012.
- WANG, Y., KOSINSKI, M., *Deep Neural Networks are more accurate than humans at detecting sexual orientation from facial images*, in *Journal of Personality and Social Psychology*, 2018, CXIV, pp. 246-257.
- WENDLER, D. et al., *Are racial and ethnic minorities less willing to participate in health research?*, in *PLoS Medicine*, III, pp. 1-10.
- WENDLER, D., *Broad versus Blanket Consent for Research with Human Biological Samples*, in *Hastings Center Report*, 2013, XLIII, pp. 3-4.
- WOLF, S.M. et al., *Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks & archived datasets*, in *Genetic Medicine*, 2012, XIV, pp. 361-384.
- WOLF, S.M., *Return of results in participant-driven research: learning from transformative research models*, in *The Journal of Law Medicine and Ethics*, 2020, XLVII, pp. 159-166.
- XING, H., LING-HUA, M., *CRISPR-cas9: a powerful tool towards precision medicine in cancer treatment*, in *Acta Pharmacologica Sinica*, 2020, XLI, pp. 583-587.
- ZHANG, Q., *Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID 19*, in *Science*, CCCLXX, 2021, pp. 1-13.
- ZILICH, R. et al., *Big Data: la Medicina delle 4P (preventiva, predittiva, personalizzata e partecipata)*, in *Rivista MeDia*, 2017, XVII, pp. 58-63.
- ZILLNER, S., NEURURER, S., *Big Data in the Health Sector*, in CAVANILLAS, J. M., CURRY, E., WAHLSTER, W. (a cura di), *New horizons for a data-driven economy: a roadmap for usage and exploitation of Big Data in Europe*, Cham 2016, pp. 179-184.





LA BUONA STAMPA

Questo volume è stato impresso  
nel mese di giugno dell'anno 2023  
per le Edizioni Scientifiche Italiane s.p.a., Napoli  
Stampato in Italia / Printed in Italy  
red.antdc - ftc.cimgio

*Per informazioni ed acquisti*

Edizioni Scientifiche Italiane - via Chiatamone, 7 - 80121 Napoli  
Tel. 0817645443 - Fax 0817646477  
Internet: [www.edizioniesi.it](http://www.edizioniesi.it)