

NeuroArtP3: un modello di gestione del trattamento dei dati nell'ambito di un Programma di rete dopo l'entrata in vigore del GDPR

Manuela Marengo^{1*}, Irene Sanginisi^{1*}, Matteo Pellini¹, Andrea Gambino², Luisa Franco¹, Cristina Grandi¹, Marco Damonte Prioli³, Luca Boni², Antonio Uccelli¹

¹Grant and Technology Office, Direzione Scientifica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia, ²U.O.C. Epidemiologia Clinica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia, ³Direzione Generale, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

*i due autori hanno contribuito egualmente alla realizzazione dell'articolo

Abstract. L'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova è il coordinatore del Programma di rete ministeriale NET-2018-12366666 "NeuroArtP3", il cui obiettivo principale è lo sviluppo di modelli computazionali di intelligenza artificiale predittivi, preventivi e personalizzati applicati a patologie neuro-degenerative, infiammatorie e tumorali. Date le molteplici esigenze di conformità con i requisiti clinici, etici e privacy legate alla sua realizzazione, il San Martino ha stabilito di coordinare il Programma dedicando specifiche risorse al management scientifico, privacy e amministrativo. Questo approccio si è rivelato un giusto compromesso, consentendo di raggiungere gli obiettivi di ricerca del Programma e al contempo di ottemperare alle prescrizioni etiche e della normativa privacy dopo l'entrata in vigore del GDPR.

Keywords. Programma di rete NeuroArtP3, Protocolli multicentrici osservazionali retro/prospettici, GDPR, Software di raccolta dati, Management

1. Introduzione

Lo sviluppo di modelli di apprendimento automatico (ML) preventivi, predittivi e personalizzati (P3) attraverso l'analisi dei big data provenienti da vari IRCCS è tra le strategie più attuate nella ricerca sanitaria, per migliorare l'assistenza e la gestione dei pazienti, nonché ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie riducendone i costi.

In questo scenario si inserisce il Programma di rete ministeriale NET-2018-12366666 "Intelligenza artificiale dei dati di imaging e clinici neurologici per la medicina predittiva, preventiva e personalizzata (P3) - NeuroArtP3", che mira a sviluppare algoritmi capaci di prevedere gli esiti clinici e la sopravvivenza, personalizzare la terapia e stratificare i pazienti affetti dalle seguenti patologie: Malattia di Alzheimer (AD), Malattia di Parkinson (PD), Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), Sclerosi Multipla (SM), glioma adulto e pediatrico. Il Programma prevede diversi Working Packages (WP), suddivisi in 5 centri clinici e 2 cen-

tri computazionali (Tab. 1) e si sviluppa attraverso la raccolta e l'analisi ML di big data retro/prospettici, disponibili come da normale pratica clinica.

Tab. 1
"WP e rispettivi ruoli"

WP e Regioni	Centri	Acronimo	Ruolo	Patologia in studio
WP1 - Liguria	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino	HSM	Coordinatore Clinico	AD, PD, SM, SLA
WP2 - Trento	<ul style="list-style-type: none"> • Azienda Provinciale dei Servizi Sanitari • Fondazione Bruno Kessler 	APSS	Clinico	PD, SM
		FBK	Computazionale	Tutte
WP3 - Milano	IRCCS Ospedale San Raffaele	HSR	Clinico	Gliomi dell'adulto
WP4 - Liguria	Istituto Giannina Gaslini	IGG	Clinico	Gliomi pediatrici
WP5 - Firenze	Fondazione Don Carlo Gnocchi	DCG	Clinico	SM
WP6 - Liguria	Dipartimento di Matematica - Università degli Studi di Genova	DIMI	Computazionale	Tutte

In questo articolo si analizzerà il modello di governance adottato da HSM, quale centro coordinatore del Programma, ovvero l'insieme delle scelte, azioni e misure, concordate con i WP, per condurre la ricerca in conformità con i requisiti clinici, etici e privacy.

La realizzazione del NeuroArtP3 si inserisce infatti in uno scenario di significative modifiche normative, a seguito dell'entrata in vigore nel 2018 del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR), che ha sostituito il precedente quadro giuridico europeo del 1995, introducendo nuovi obblighi di conformità per lo svolgimento della ricerca scientifica (Mondschein C.F. et al, 2018). All'entrata in vigore del GDPR è seguita la modifica del Codice Privacy (D.Lgs n.196/2003), pertanto il NeuroArtP3 è stato uno dei primi programmi a essere condotto in questo nuovo contesto normativo, affrontando la sfida di bilanciare esigenze scientifiche e privacy.

2. Management del NeuroArtP3

Dopo l'approvazione da parte del Ministero e delle Regioni coinvolte, il NeuroArtP3 è stato avviato ufficialmente il 20/08/2020. Fin dall'inizio, vista la sua complessità, HSM ha ritenuto necessario creare un "team di gestione", costituito da due risorse, ognuna per lo specifico ambito di competenza, per coordinarne gli aspetti scientifici, privacy e amministrativi. Questa scelta ha portato a porre l'accento, più che sulle peculiarità dei singoli WP, sulle patologie oggetto di studio del Programma e sulle relative analisi ML. Da questa impostazione, condivisa dai WP, deriva quanto segue:

2.1 Protocolli multicentrici osservazionali

Sotto la guida di HSM, per ogni patologia è stato sviluppato un protocollo di studio multicentrico osservazionale, retro/prospettico, con la partecipazione dei WP clinici coinvolti nello studio delle patologie (Tab.1) e dei computazionali. HSM è il promotore di ogni protocollo e ne ha coordinato la stesura a partire da uno stesso template, guidando anche l'armonizzazione della raccolta dati, stabilendo i necessari controlli di qualità e definendo 5 eCRF di patologia, che rappresentano i dati clinici e di imaging disponibili presso i WP. L'arruolamento si articola in due fasi: la prima retrospettiva coinvolge i pazienti con visita iniziale entro dicembre 2019 e costituisce la coorte di test per le analisi ML. La seconda

prospettica coinvolge pazienti con una visita iniziale a partire da agosto 2020 e viene utilizzata per la convalida delle analisi condotte su quella retrospettiva.

Visto che il NeuroArtP3 tratta categorie di dati particolari (art.9 GDPR), come dati clinici, neuropsicologici, biologici, di laboratorio, di imaging, genetici, è stata prestata grande attenzione alla scelta delle misure di sicurezza, stabilendo che la raccolta dati avvenisse mediante i software REDCap (<https://projectredcap.org/>) (Harvey L.A., 2018) per i dati clinici e XNAT (<https://xnat.org/>) per l'imaging, in quanto quest'ultimo permette di caricare, visualizzare e scaricare le immagini raccolte, proteggendo i dati e gestendone l'accesso in conformità alle disposizioni GDPR (Herrick R. et al, 2016). HSM ha installato i software, fornendone l'accesso agli altri WP, secondo specifici ruoli e autorizzazioni (Tab. 2). Inoltre, tutti i dati sono stati raccolti nei software dopo essere stati pseudonimizzati da ciascun WP clinico, che ha assegnato a ogni paziente un codice di identificazione alfanumerico, seguendo criteri stabiliti congiuntamente da tutti i WP. I pazienti arruolati sono stati quindi registrati nell'eCRF mediante il loro codice univoco, così che il WP arruolante fosse l'unico soggetto in grado di identificarli, tramite l'associazione codice-nome (art.4 GDPR). Questa misura ha impedito che i dati fossero direttamente ricondotti ai pazienti, assicurando un congruo livello di tutela privacy.

Tab. 2
"Profili e autorizzazioni per l'utilizzo di REDCap e XNAT"

	Progettazione	Attivazione utenti	Accesso ai dati	Export dei dati	Controlli di Qualità
HSM	✓	✓	vedere	✓	sviluppo
WP clinici	✗	✗	vedere e modificare	✗	verifica
Centri computazionali	✗	✗	vedere	✓	✗

L'armonizzazione dei protocolli ha portato anche all'allineamento delle informative/consensi informati dei pazienti alla partecipazione allo studio e al relativo trattamento dei dati personali. HSM ha poi coordinato l'armonizzazione di tutti i documenti relativi alla sottomissione ai comitati etici di riferimento.

2.2 Adempimenti privacy

Oltre all'impostazione etico/progettuale di cui sopra, HSM ha anche coordinato gli aspetti privacy, programmando e stabilendo i seguenti adempimenti, necessari affinché il Programma fosse GDPR compliant:

- Valutazione dell'Impatto del Trattamento dei Dati (DPIA): ai sensi dell'art.35 del GDPR, prima di avviare qualsiasi tipo di trattamento è stato necessario che i WP clinici, in qualità Titolari Autonomi, redigessero la propria DPIA (Heys M., Smyth R.L., 2020). Per la sua stesura, HSM ha istituito un team ad hoc composto da figure professionali con competenze scientifiche, informatiche e legali, che è rimasto attivo per l'intera durata del Programma, vista la necessità di tenere costantemente aggiornato il documento. Per garantire l'armonizzazione delle sezioni relative alle attività scientifiche promosse nel NeuroArtP3, una volta validata con esito positivo, HSM ha condiviso la propria DPIA con gli altri WP, evidenziando le parti cento-specifiche da adattare alle singole realtà e misure aziendali adottate.

- **Accordo sui Dati Personali e Nomine dei Responsabili del Trattamento:** poiché NeuroArtP3 comporta la raccolta e l'analisi di dati particolari dei pazienti, per massimizzarne il potenziale, garantendone al contempo la conformità al GDPR, i WP clinici hanno deciso di firmare un "Accordo sui Dati Personali", per delineare le reciproche relazioni. Sebbene questo accordo non sia un requisito obbligatorio del GDPR, la sua stipula ha consentito di definire, a livello privacy, i ruoli delle parti e la gestione degli adempimenti da osservare (DPIA, informative e consensi, scelta di misure tecnico-organizzative adeguate, politica di pubblicazione), in un Programma di ricerca complesso come quello di NeuroArtP3. Tutti i WP clinici sono stati designati Titolari Autonomi del trattamento dei propri dati, così da valorizzare le caratteristiche dei centri, garantendone una maggiore autonomia decisionale. Di conseguenza, ciascun WP clinico è il solo responsabile delle proprie attività, condotte nell'ambito del NeuroArtP3. HSM, in qualità di coordinatore del Programma, è qualificato come destinatario dei dati di tutti i WP e ne deve garantirne qualità e sicurezza. I due centri computazionali sono stati invece qualificati come Responsabili del Trattamento dei Dati, ai sensi dell'art. 28 del GDPR e nominati autonomamente dai WP clinici, per condurre le attività ML stabilite nei protocolli di studio. Anche in questo caso, tale adempimento è stato realizzato con il supporto di HSM, che ha predisposto e finalizzato gli atti di designazione dei due Responsabili del Trattamento. Una volta stipulati, gli atti sono stati condivisi come modelli con gli altri WP, in modo che potessero scegliere se adottarli o usare i propri template per nominare i due Responsabili.
- **Accordo di Trasferimento di Materiali (MTA):** in base agli obiettivi specifici del protocollo PD, che prevede l'invio di campioni di sangue da APSS a HSM per l'analisi genetica, quest'ultimo ha redatto un MTA per delineare i termini e le condizioni sotto cui il materiale biologico viene trasferito, inclusi i diritti di proprietà intellettuale, gli usi consentiti, gli obblighi di riservatezza.

3. Conclusioni

Un Programma così complesso che, per ogni patologia, vede l'attivo coinvolgimento di diversi WP, sia nella raccolta retro/prospettica di dati tra loro molto eterogenei, sia nell'analisi ML con finalità 3P, ha richiesto un approccio metodologico, regolatorio e privacy estremamente articolato, essenziale per garantire il rispetto dei requisiti propri di tutti i livelli. Per ottimizzare le risorse, HSM ha stabilito di istituire, al suo interno, una figura di coordinamento per la preparazione di tutta la documentazione per sottomettere gli studi ai Comitati Etici coinvolti e per armonizzare la raccolta dati, disegnando le eCRF, i controlli di qualità e pianificando i ruoli dei soggetti coinvolti. Analogamente, ha designato una figura per la gestione dei profili privacy, che si è interfacciata costantemente con il management scientifico al fine di bilanciare i due aspetti, soprattutto a seguito dell'entrata in vigore del GDPR nel 2018.

Questa impostazione ha comportato la necessità di richiedere un'estensione di quasi due anni della durata del Programma (prorogato al 19/04/2025) e una modifica del piano operativo. Tuttavia si ipotizza che il grande sforzo fatto possa proseguire in studi futuri, atti alla validazione clinica dei primi promettenti risultati osservazionali ottenuti dai test sui

dati retrospettivi, che saranno a breve ripetuti sulle coorti prospettiche.

4. Bibliografia

Mondschein CF, Monda C, Kubben P, Dumontier M, Dekker A (2018), The EU's General Data Protection Regulation (GDPR) in a Research Context, *Fundamentals of Clinical Data Science* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 5

Harvey LA (2018), REDCap: web-based software for all types of data storage and collection, *Spinal Cord*. 56(7):625

Herrick R, Horton W, Olsen T, McKay M, Archie KA, Marcus DS (2016), XNAT Central: Open sourcing imaging research data, *Neuroimage* 1;124(Pt B):1093-1096

Heys M, Smyth RL (2020), General data protection regulation: What does this mean for research? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.105(5):296-297

Autori



Manuela Marenco manuela.marenco@hsanmartino.it

Laureata in Biotecnologie, ricercatrice all'Institut Curie di Parigi e nella Medicina Nucleare del San Matteo, dal 2021 è Project Manager Scientifico al San Martino. Il ruolo le ha consentito di approfondire la gestione della ricerca clinica, in particolare le attività di coordinamento delle professionalità coinvolte nella realizzazione di studi. Ha acquisito un'ottima conoscenza degli aspetti di management, normativi e regolatori che governano la ricerca clinica sperimentale e osservazionale.

Irene Sanginisi irene.sanginisi@hsanmartino.it

Avvocato, iscritta all'Ordine degli Avvocati di Genova. Ha maturato, tra le altre, esperienza in materia di diritto della privacy e della protezione dei dati personali nonché in materia di corporate compliance. Nel 2021 ha frequentato presso la Luiss Business School il corso avanzato "Governance della Privacy", conseguendo la relativa certificazione. Dal 2023 collabora con il San Martino per la gestione dei profili privacy del Progetto NeuroArtP3.



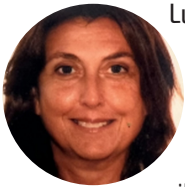
Matteo Pellini matteo.pellini@hsanmartino.it

Dottorato presso l'Università degli Studi di Genova dal 2020 e abilitato all'esercizio della professione forense, dal 2021 è Privacy Officer presso la Direzione Scientifica del San Martino. Occupandosi principalmente di ricerca, il suo ruolo gli ha dato l'opportunità di approfondire il tema della protezione dei dati personali negli studi clinici e nei progetti nazionali ed europei, nell'ottica di coniugare la ricerca con il rispetto della normativa italiana sulla privacy e del GDPR.

Andrea Gambino andrea.gambino@hsanmartino.it

Laureato magistrale in Biostatistica presso l'Università degli Studi di Milano-Bicocca, dal 2023 è Biostatistico presso l'UOC Epidemiologia Clinica del San Martino dove si occupa della gestione delle qualità dei dati clinici al fine di preparare dataset per analisi di Intelligenza Artificiale e dell'utilizzo della piattaforma REDCap nell'ambito della creazione di e-CRF.





Luisa Franco luisa.franco@hsanmartino.it

Laureata in Biologia all'Università di Genova; riceve il titolo di PhD in Biotecnologie cellulari all'Università di Milano. Svolge attività di ricerca come postdoc presso University of Minnesota (USA), le Università Federico II di Napoli e di Genova e l'Istituto Gaslini; pubblica 41 articoli, H Index 29. Dal 2006 si occupa di gestione di ricerca, prima all'IIT come Neurofamily Coordinator e dal 2022 come dirigente tecnico/scientifico presso la Direzione Scientifica del San Martino.

Cristina Grandi cristina.grandi@hsanmartino.it

Laureata in Giurisprudenza all'Università di Genova e abilitata all'esercizio della professione forense. Funzionario giuridico in Regione Liguria, Dipartimento Salute, con incarico di posizione organizzativa sulla Ricerca sanitaria. Dal 2020 dirigente amministrativo con alta professionalità presso la Direzione Scientifica del San Martino. I ruoli di responsabilità ricoperti sia in ente di programmazione che di gestione hanno determinato l'acquisizione di competenze specialistiche complete.



Marco Damonte Prioli direzione.generale@hsanmartino.it

Informatico ed economista, precedenti esperienze in qualità di Direttore Amministrativo e Generale, dal 2023 ricopre il ruolo di Direttore Generale dell'IRCCS Policlinico San Martino. Particolarmente sensibile alle tematiche della ricerca clinica, collabora assiduamente con la Direzione Scientifica del Policlinico, apportando le sue competenze giuridiche, economiche e di programmazione sanitaria, nonché dell'applicazione del codice di trattamento dei dati personali.



Luca Boni luca.boni@hsanmartino.it

Laureato in Medicina e chirurgia e specializzato in Statistica sanitaria. Il suo percorso professionale si è sempre svolto nell'ambito della ricerca clinica, dove ha acquisito competenze in merito alle sue diverse fasi di realizzazione, dalla ideazione alla analisi e interpretazione dei risultati. Coautore di oltre 150 pubblicazioni scientifiche, fra articoli e libri, ha un H Index pari a 61 e attualmente è Direttore della U.O. Epidemiologia clinica dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino.



Antonio Uccelli direzione.scienfitica@hsanmartino.it

Direttore Scientifico dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Professore ordinario di Neurologia. Coordinatore del Partenariato Esteso di Neuroscienze Mnesys e dal 2023 coordinatore scientifico del Progetto Bandiera della Regione Liguria. È co-autore di 258 articoli scientifici. Il suo H Index è 64. Il focus della sua ricerca sono le neuroscienze, le malattie autoimmuni e le cellule Staminali.

