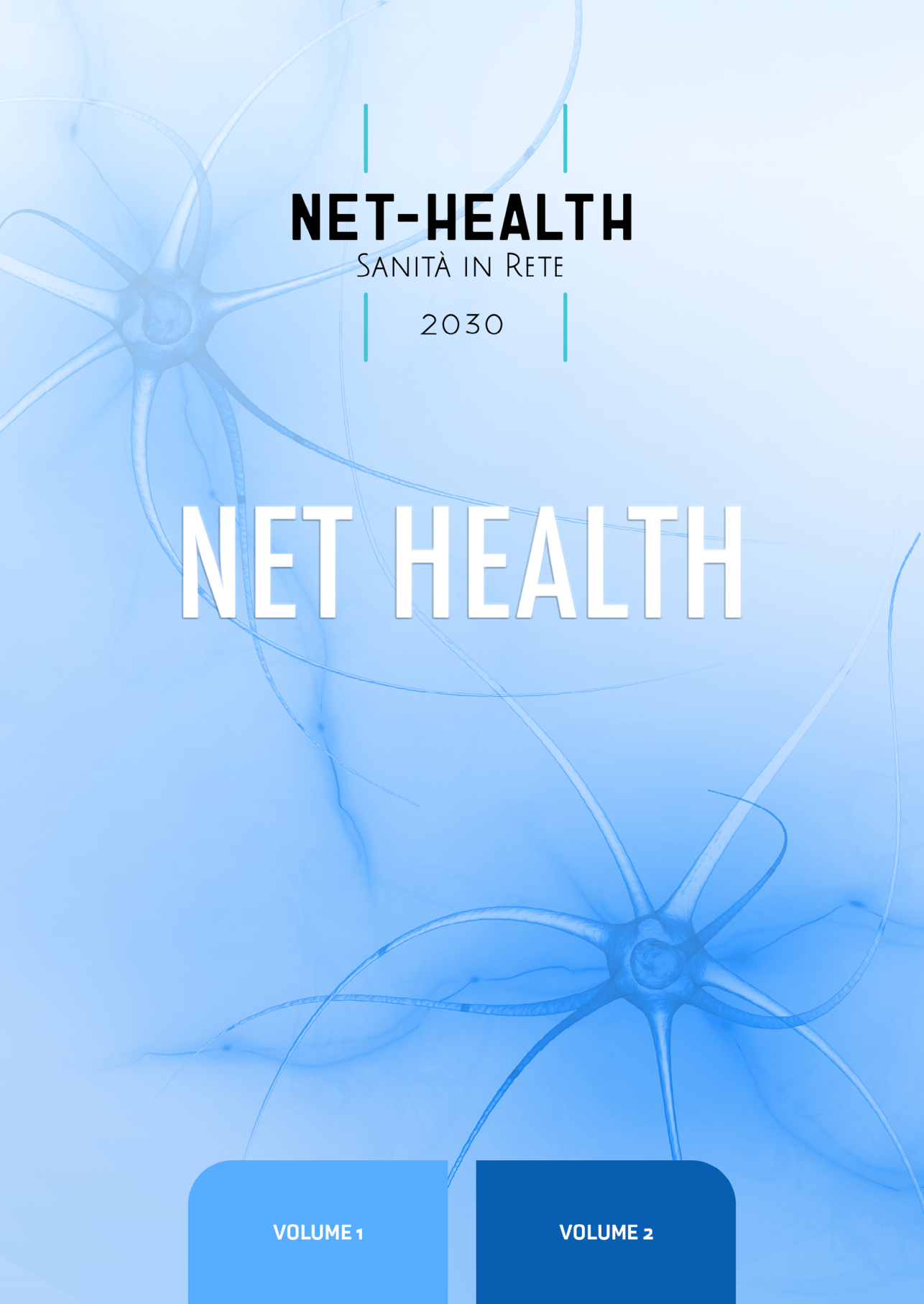




NET-HEALTH

SANITÀ IN RETE

2030

NET HEALTH

VOLUME 1

VOLUME 2

Il progetto NET-HEALTH

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si trova, oggi più che mai, in una fase di profonda trasformazione. I principi fondativi di universalità, equità e solidarietà – che dal 1978 costituiscono l'architettura valoriale del nostro sistema – restano la bussola imprescindibile, ma sono chiamati a confrontarsi con sfide nuove: l'invecchiamento della popolazione, la crescita della cronicità, l'aumento della complessità tecnologica, la pressione sulla spesa pubblica e la necessità di garantire uniformità nell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA).

L'indagine YouTrend aggiornata al 2025 conferma che la tenuta del SSN è percepita come un tema cruciale per il Paese: aumentano le preoccupazioni sull'accessibilità e sulla sostenibilità futura delle cure, cresce la domanda di una sanità territoriale più forte e si rafforza la consapevolezza delle disuguaglianze territoriali, rendendo l'equità un obiettivo sempre più prioritario. L'innovazione digitale è considerata trasversalmente un fattore decisivo per migliorare la qualità dell'assistenza – soprattutto tra i più giovani – mentre prevale la convinzione che le criticità del sistema derivino principalmente da inefficienze gestionali, non solo da una reale scarsità di risorse.

È in questo contesto, esigente e in continua evoluzione, che si inserisce l'edizione attuale di **NET-HEALTH – Sanità in Rete 2030**, un progetto ideato nel 2021 da LS CUBE, oggi giunto alla sua terza edizione nelle vesti di vero e proprio *policy enabler*. Nato come iniziativa di *policy research*, NET-HEALTH si è evoluto in una piattaforma stabile di confronto istituzionale e tecnico, capace di mettere a sistema competenze multidisciplinari per elaborare proposte concrete a supporto delle politiche sanitarie e dell'innovazione nel Servizio Sanitario Nazionale.

Nel corso delle sue edizioni, il progetto si è avvalso del contributo scientifico dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, di ALTEMS Advisory, dell'Osservatorio Welfare della LUISS Business School e dell'Università di Bologna, nonché della collaborazione di YouTrend per le indagini campionarie. I lavori dei gruppi tecnici, discussi in una *advocacy platform* composta da istituzioni, società scientifiche, associazioni di pazienti ed esperti, sono stati ospitati presso il Senato della Repubblica dall'Intergruppo parlamentare “Innovazione sostenibile in sanità”, co-presieduto dal Sen. Francesco Zaffini e dal Sen. Daniele Manca.

L'edizione 2025 di NET-HEALTH – Sanità in Rete 2030 è stata realizzata grazie al contributo non condizionante di un gruppo di sponsor che hanno scelto di sostenere il progetto condividendone la visione di una sanità più equa, innovativa e sostenibile.

I temi dell'edizione 2025

Dopo aver approfondito, nelle edizioni precedenti, temi quali i LEA organizzativi, i modelli di partnership pubblico-privato e la governance del dato, l'edizione di quest'anno concentra il proprio lavoro su due leve strategiche per il futuro del SSN, entrambe decisive per ridurre le iniquità nell'accesso alle cure e accelerare l'innovazione.

1. L'uso dei dati sintetici in sanità

Il primo Tavolo ha approfondito il tema dell'uso dei **dati sintetici in sanità** come possibile infrastruttura abilitante per la ricerca clinica e per la produzione di evidenze a supporto dei processi regolatori e di HTA. Il gruppo di lavoro ha esaminato le principali metodologie generative, le metriche di validazione e i requisiti di qualità necessari per garantire fedeltà statistica, utilità clinica e protezione della privacy, integrando l'analisi con diversi casi d'uso — dalle malattie rare ai bracci di controllo sintetici fino alle evidenze real-world post-approvazione. Il risultato è un quadro chiaro di condizioni abilitanti, criteri tecnici e implicazioni etico-regolatorie che può guidare l'adozione responsabile dei dati sintetici in linea con il quadro regolatorio europeo e con le esigenze del SSN.

2. I sistemi premiali avanzati per le Regioni

Il secondo Tavolo ha approfondito il tema dei **sistemi premiali avanzati per le Regioni**, per affrontare la sfida di favorire un miglioramento continuo delle *performance* nell'erogazione dei LEA. A tal fine, si sono poste le basi per un ripensamento della logica della premialità, orientandola non più esclusivamente alla redistribuzione delle risorse, ma al valore generato. A partire dall'analisi dei meccanismi attuali, soffermandosi su quelli relativi al Fondo Sanitario Nazionale, e dei risultati del monitoraggio del Nuovo Sistema di Garanzia, il gruppo di lavoro ha individuato alcuni limiti strutturali dell'attuale assetto, tra cui una quota premiale molto ridotta e slegata di fatto dalle *performance* regionali. Su questa base è stato proposto un modello evoluto, articolato su due direttrici: la revisione dei meccanismi di finanziamento esistenti, con l'introduzione di un indicatore sintetico di efficienza capace al contempo di premiare il miglioramento delle *performance* e la continuità di prestazioni elevate, legandole alla spesa effettuata per l'erogazione dei LEA; la definizione di nuovi strumenti premianti capaci di valorizzare le Regioni per la concreta attuazione di priorità specifiche e misurabili. Un impianto che rafforza il legame tra risorse allocate, risultati ottenuti e valore generato per il SSN, favorendo convergenza, responsabilizzazione e riduzione delle disuguaglianze territoriali.

Due temi diversi ma complementari, che convergono su un messaggio unico: **innovazione, governance e sostenibilità non sono dimensioni alternative, ma interdipendenti**. La tecnologia, se adeguatamente regolata, può accelerare la ricerca, migliorare gli esiti clinici e generare valore. Allo stesso modo, meccanismi di governance finanziaria più evoluti possono liberare risorse, promuovere l'adozione dell'innovazione e garantire equità reale nel sistema.

Questo volume raccoglie il frutto di un lavoro rigoroso e condiviso, che ha coinvolto istituzioni nazionali e regionali, enti regolatori, IRCCS, società scientifiche, associazioni di pazienti, esperti e decisori politici. Non si tratta quindi di un esercizio accademico, ma di **una piattaforma di proposte operative** a supporto delle scelte future del SSN.

L'ambizione di NET-HEALTH rimane la stessa che ne ha ispirato la nascita: contribuire alla costruzione di un modello italiano di innovazione responsabile, capace di coniugare progresso tecnologico, sostenibilità economica e giustizia sociale. Un modello in cui la persona, il paziente, è sempre il punto di partenza e di arrivo delle scelte di *policy*.

Con questa consapevolezza, e con l'impegno condiviso di proseguire un percorso di confronto serio e trasparente, si presenta il lavoro dell'edizione 2025 di NET-HEALTH – Sanità in Rete 2030, nella convinzione che le proposte qui raccolte possano offrire un contributo concreto alle istituzioni chiamate a disegnare la sanità del futuro.

SALUTI TERZA EDIZIONE “NET-HEALTH – SANITÀ IN RETE 2030”

Negli ultimi anni il Servizio Sanitario Nazionale si è trovato ad affrontare trasformazioni profonde, che hanno messo in evidenza fragilità strutturali e nuove urgenze: la crescente disomogeneità nell'erogazione dei LEA, l'impatto dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento delle cronicità, la pressione della domanda di assistenza a fronte della carenza di personale, la necessità di garantire l'accesso tempestivo alle terapie innovative e alle tecnologie emergenti. A questi elementi si aggiungono la complessità dei processi di digitalizzazione, la richiesta di maggior integrazione tra livelli istituzionali e la necessità di nuovi strumenti per governare un sistema sanitario sempre più sofisticato.

In questo scenario, la sfida non è soltanto quella di recuperare efficienza o contenere la spesa, ma di costruire un modello di *governance* capace di rispondere ai bisogni reali dei cittadini, ridurre i divari territoriali, valorizzare l'innovazione e rendere sostenibile, nel tempo, l'universalismo del nostro SSN.

È in questo contesto che si inserisce il progetto *Net-Health – Sanità in Rete 2030*, una piattaforma che negli anni si è consolidata come uno dei luoghi più autorevoli di confronto tra istituzioni, mondo accademico, professionisti sanitari, società scientifiche, associazioni di cittadini e realtà produttive. Un laboratorio permanente di analisi e proposta, che unisce saperi differenti intorno alla visione comune di un sistema più moderno, equo e capace di anticipare i cambiamenti.

La terza edizione affronta due temi strettamente connessi con il futuro della sanità italiana: l'uso dei dati sintetici e la definizione di sistemi premiali avanzati per le Regioni. Due prospettive diverse ma complementari, che mostrano quanto sia necessario ripensare strumenti, processi e criteri decisionali per realizzare una sanità in grado di generare valore, qualità ed equità.

Il primo tavolo tecnico ha lavorato sul ruolo dei **dati sintetici** per la ricerca clinica, la programmazione sanitaria e le valutazioni regolatorie. I risultati dei *case study* analizzati confermano che, in presenza di procedure rigorose, gli approcci generativi più avanzati sembrano in grado di produrre *outcome* con un elevato grado di coerenza biologica e statistica. Questo consente di ampliare virtualmente i campioni, ridurre la necessità di ricorrere a placebo, accelerare la produzione di evidenze e rendere fattibile la conduzione di analisi sofisticate anche in ambiti caratterizzati da forte scarsità di dati, come per molte malattie rare. È cruciale definire criteri condivisi per qualità, validazione, tracciabilità e go-

vernance, in linea con le aperture già registrate dal quadro regolatorio europeo nonché nella legge italiana sull'intelligenza artificiale recentemente approvata rispetto all'utilizzo dei dati sintetici in sanità. Sono emerse raccomandazioni operative rivolte alle istituzioni che intendiamo raccogliere e discutere: valutare la creazione di *sandbox* regolatorie, definire standard europei armonizzati e investire in infrastrutture interoperabili in grado di sostenere processi di generazione, conservazione e valutazione dei dati sintetici, tra le altre. Il lavoro svolto mostra come i dati sintetici, una volta confermate le aspettative, possano divenire un abilitatore fondamentale per una sanità più equa, efficiente e innovativa, facilitando lo sviluppo e l'accesso a terapie e rafforzando la capacità decisionale del Sistema-Paese.

Il secondo tema riguarda **l'individuazione di sistemi premiali avanzati per le Regioni**: strumenti che possono diventare davvero strategici per orientare il SSN verso una maggiore efficienza, qualità ed equità, superando le profonde differenze nell'erogazione dei servizi — rese evidenti anche dal quadro più recente del Nuovo Sistema di Garanzia. Ciò che si misura e ciò che si finanzia devono, infatti, muoversi insieme: non può esserci qualità senza responsabilità, né sostenibilità senza capacità di valutare gli esiti. In questa prospettiva, il percorso di riforma avviato negli ultimi anni ha aperto una stagione nuova. Il rafforzamento del NSG, l'attenzione crescente all'equilibrio tra risorse stanziare e servizi effettivamente erogati, l'infrastruttura informativa sviluppata con il PNRR e l'avanzamento di un ecosistema sanitario orientato ai dati stanno ponendo le basi per un approccio più integrato al governo della spesa.

È dentro questa evoluzione che si colloca il lavoro del Tavolo sui sistemi premiali avanzati. Non si tratta di ridefinire un capitolo tecnico del finanziamento, ma di introdurre una nuova logica: quella in cui l'efficienza, la qualità e la capacità organizzativa diventano criteri riconosciuti e premiati, e in cui il miglioramento non è un fatto episodico, ma un obiettivo continuo e misurabile. In questo, possono rivelarsi strategici l'introduzione di un indicatore sintetico che integra *performance* cliniche e uso efficiente delle risorse, così come l'idea di affiancare strumenti che premiano tanto il miglioramento quanto la stabilità delle *performance* migliori. Allo stesso modo, la sperimentazione di meccanismi di premialità tematica legati all'attuazione dei PDTA oncologici offre un esempio concreto di come collegare obiettivi, responsabilità e risultati, con percorsi chiari, verificabili e basati su indicatori condivisi, che può essere esteso anche ad altri ambiti assistenziali.

Il messaggio politico-istituzionale che emerge da questo lavoro è chiaro: un sistema premiale non è uno strumento punitivo né un artificio contabile, ma una leva di equità. È ciò che permette di ridurre le distanze tra territori, sostenere le Regioni che investono nei servizi, valorizzare le migliori pratiche e garantire ai cittadini standard omogenei di qualità e tempestività. È, in altre parole, un pilastro della sostenibilità del SSN nel lungo periodo.

I due tavoli di lavoro dimostrano come la collaborazione tra competenze diverse possa generare visioni condivise e soluzioni concrete. Mostrano anche come, di fronte a sfide complesse, sia possibile costruire percorsi comuni pur nella pluralità di sensibilità e orientamenti politici.

Il ruolo delle istituzioni, in questo senso, è ascoltare, valorizzare e tradurre le proposte che emergono da confronti qualificati come quello promosso da *Net-Health*, affinché possano contribuire all'evoluzione del quadro normativo e al rafforzamento della capacità decisionale del Paese.

Con questo spirito, e con la convinzione che l'innovazione, tecnologica e di processo, debba essere governata per garantire a tutti i cittadini pari accesso alla salute, rinnoviamo il nostro impegno a sostenere percorsi di confronto aperti, competenti e orientati al bene comune. L'obiettivo è costruire una sanità capace di rispondere ai bisogni di oggi e, soprattutto, di prepararsi a quelli di domani: più moderna, più equa, più vicina alle persone.

Sen. Francesco Zaffini

Co-Presidente dell'Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità e Presidente della Commissione Sanità e lavoro del Senato

Sen. Daniele Manca

Co-Presidente dell'Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità e membro della Commissione Bilancio del Senato

INDICE

Analisi comparata del punto di vista dei cittadini e delle istituzioni sulla sanità italiana 14

VOLUME 1

Dati Sintetici: linee metodologiche per abilitarne l'utilizzo nel campo della produzione di evidenze cliniche per finalità registrative e di HTA

Executive Summay 26

Introduzione e nota metodologica 32

1. Stato dell'arte della tecnologia 34

1.1. Cosa sono i dati sintetici 34

1.2. Breve storia dei dati sintetici 35

1.3. Le tipologie di Dati Sintetici per la medicina 35

1.4. Come si producono i dati sintetici 38

1.5. Validazione dei dati sintetici 42

1.6. Metriche per la valutazione della qualità dei dati sintetici 43

2. Il contesto normativo correlato alla generazione, all'uso e alla protezione dei dati sanitari sintetici 47

2.1. Il GDPR (Regolamento (UE) 2016/679) 47

2.2. L'AI Act (Regolamento (UE) 2024/1689) 49

2.3. Il Data Governance Act (Regolamento (UE) 2022/868 – DGA) 52

2.4. Lo European Health Data Space (Regolamento (UE) 2025/327 - EHDS) 55

2.5. Legge sull'intelligenza artificiale (Legge 23 settembre 2025, n.132) 56

3. Applicazione dei dati sintetici nella ricerca clinica: potenzialità e limiti 61

3.1. Dati sintetici nei clinical trials 61

3.2. Vantaggi e opportunità offerte dall'utilizzo dei dati sintetici 66

3.3. Limiti e sfide nell'implementazione dei dati sintetici 76

4. Prospettive di utilizzo dei dati sintetici nell'ambito delle procedure di autorizzazione dei medicinali e di Health Technology Assessment 80

4.1. La questione definitoria nel panorama regolatorio europeo 81

4.2. Utilizzo dei dati sintetici per la generazione di evidenze cliniche a supporto della registrazione dei medicinali 82

4.3. Le prospettive di utilizzo nell'ambito delle autorizzazioni

all'immissione in commercio condizionate 86

4.4. Utilizzo dei dati sintetici nella fase post-autorizzativa 87

4.5. Utilizzo dei dati sintetici nelle procedure di Health Technology Assessment europee 88

4.6. Le procedure nazionali di pricing e reimbursement: autonomia degli Stati membri 90

5. L'impatto economico dei dati sintetici nel ciclo di sviluppo del farmaco 92

5.1. Impatto economico per fase del clinical trial 93

5.2. Effetti economici dell'adozione di dati sintetici 100

5.3. Benefici macroeconomici e sociali dell'efficienza indotta dai dati sintetici 104

5.4. Sfide per la realizzazione dei benefici economici 107

6. Raccomandazioni 109

7. Conclusioni 111

APPENDICE 114

BIBLIOGRAFIA 142

NORMATIVA 146

VOLUME 2

Sistemi premiali avanzati: leve ed incentivi per migliorare le performance regionali nell'erogazione dei LEA

Executive summary 150

1. Introduzione 153

2. Spesa sanitaria: l'importanza di adeguarla ai reali bisogni sanitari 154

3. Il Fabbisogno Sanitario Nazionale: composizione, criteri di riparto, criticità strutturali e nuovi modelli di calcolo del fabbisogno 156

3.1. Struttura del Fabbisogno Sanitario Nazionale e criteri di riparto 156

3.2. Le criticità del sistema di finanziamento 158

4. Disomogeneità nell'erogazione dei LEA: monitoraggio, indicatori NSG e mancato efficientamento delle performance 161

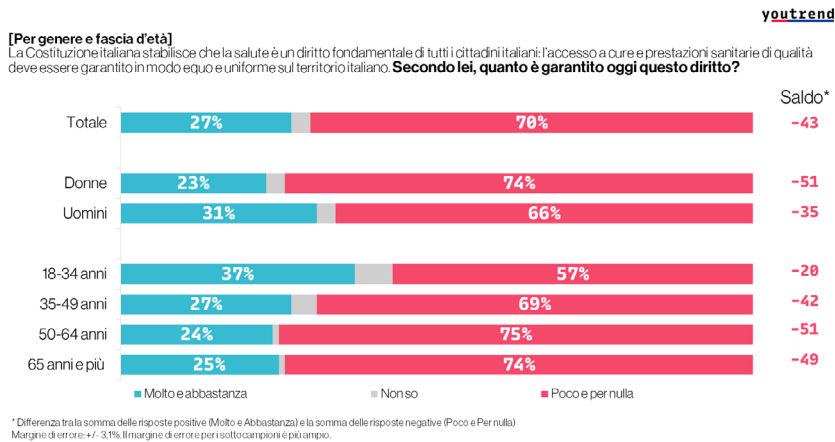
4.1.	Differenze territoriali nell'erogazione dei LEA	161
4.2.	Analisi dei dati del monitoraggio LEA e Ruolo del Nuovo Sistema di Garanzia	162
4.3.	Criticità strutturali e aree di miglioramento	163
5.	Quota Premiale: criticità e prospettive di revisione	169
5.1.	Analisi dell'attuale modello di quota premiale	169
5.2.	Le misure normative in tema di premialità	173
6.	Verso un nuovo sistema di premialità: il miglioramento della performance quale indicatore di accesso	174
7.	Quali proposte di premialità avanzata per le Regioni	176
7.1.	Una soluzione composita	178
7.2.	Le componenti del nuovo sistema di premialità	179
7.3.	Primo livello di intervento: la revisione dei meccanismi di finanziamento della quota premiale	179
7.4.	Secondo livello di intervento: la definizione di nuovi meccanismi di finanziamento della quota premiale	187
8.	Conclusioni - Prospettive future per il sistema premiale	193
APPENDICE		194
NORMATIVA		228
Rapporti e Documenti istituzionali		230
I nostri ringraziamenti		232

Analisi comparata del punto di vista dei cittadini e delle istituzioni sulla sanità italiana

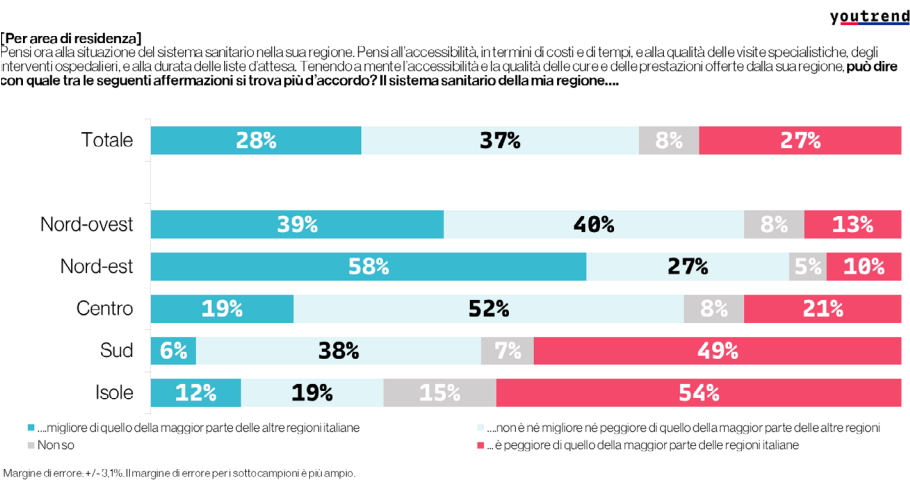
A cura di Youtrend

La sanità resta una delle priorità assolute per gli italiani: per analizzare in profondità le opinioni di cittadini e decisori, Youtrend ha condotto per LS CUBE una nuova indagine campionaria, di aggiornamento rispetto alle precedenti rilevazioni condotte nell'ambito del progetto NET-HEALTH, con l'obiettivo di monitorare come siano cambiate nel tempo le percezioni sull'accessibilità, sull'efficienza organizzativa, sui finanziamenti al Servizio Sanitario Nazionale e sulla digitalizzazione del sistema. Nel 2025 l'indagine ha esplorato due ulteriori ambiti: gli atteggiamenti verso i dati sintetici e i giudizi sulle performance regionali.

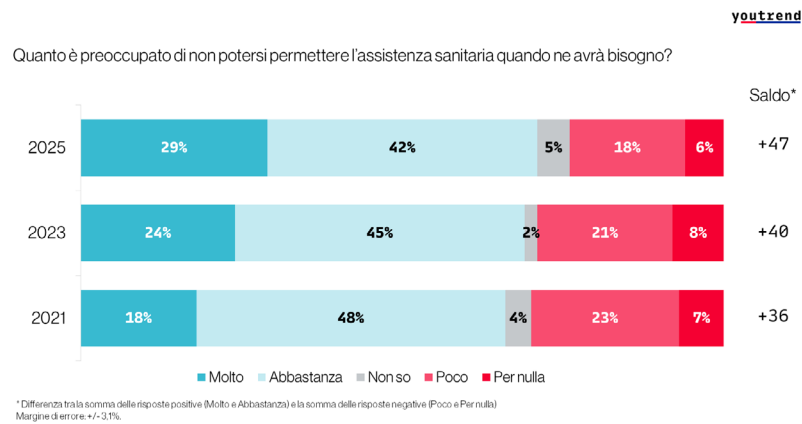
Il primo dato che emerge riguarda l'accesso alle cure: il 70% degli italiani ritiene che non sia garantito in modo uniforme su tutto il territorio nazionale. La percezione è più diffusa tra le donne (74%), gli over 50 (75%) e i residenti nel Sud e nelle Isole, dove le disuguaglianze territoriali sono ritenute più marcate. Anche tra chi ha meno di 35 anni il tema resta sensibile, pur con valori più bassi (57%).



Considerando il proprio sistema sanitario regionale, la maggioranza dei residenti nel Nord del paese pensa che sia migliore rispetto alla maggior parte delle altre regioni, mentre la maggioranza dei residenti nel Sud e nelle Isole pensa che sia peggiore. La percezione che queste difformità nel servizio sanitario nazionale colpiscano la parte settentrionale del paese è quindi diffusa.

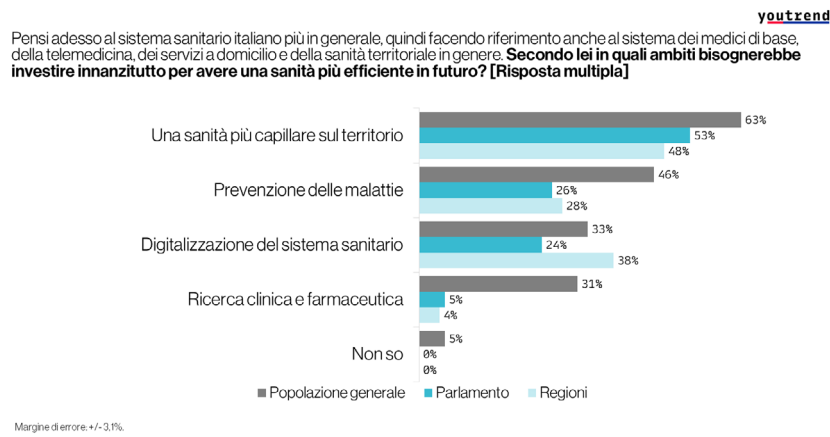


Parallelamente alle percezioni di disuguaglianze nel sistema sanitario, il 71% teme di non potersi permettere in futuro l'assistenza sanitaria necessaria, una preoccupazione che cresce tra i pensionati (77%), tra chi ha un titolo di studio inferiore alla laurea e tra chi vive al Sud (76%) e nelle Isole (74%). La preoccupazione è stata misurata sin dalla prima edizione e si nota come è cresciuta nel tempo: gli italiani molto preoccupati di non potersi permettere l'assistenza sanitaria erano il 18% nel 2021, il 24% nel 2024 e sono il 29% nel 2025. Questo aumento, per quanto sia probabilmente legato all'evoluzione della situazione economica del Paese, evidenzia un malessere diffuso.

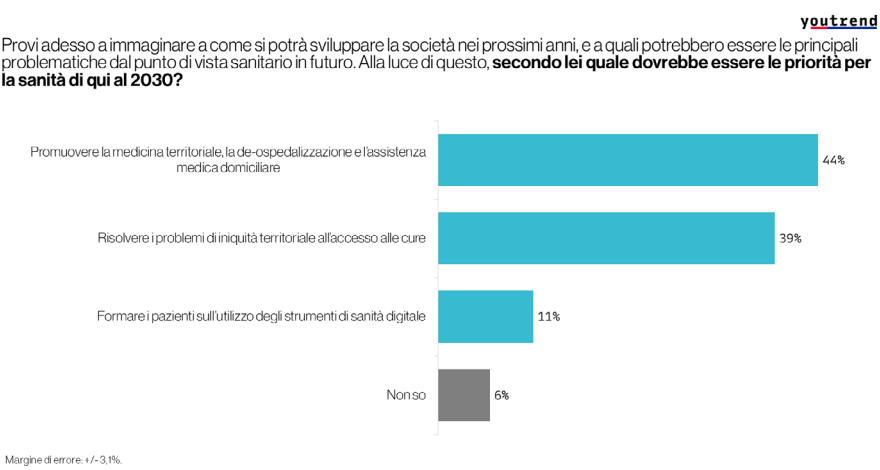


In questa situazione di problemi di equità e incertezze sul futuro accesso, quali dovrebbero essere gli interventi secondo gli italiani? Veniamo quindi alla percezione delle priorità e delle soluzioni. Quali aspetti possono essere potenziati, secondo gli italiani, per rendere il sistema sanitario più efficiente in futuro? La capillarità dell'assistenza sanitaria sul territorio è l'ambito più indicato: la pri-

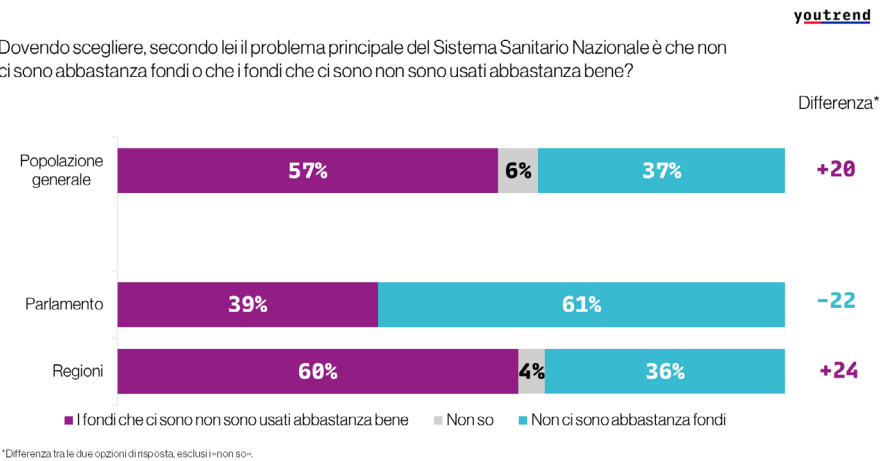
orità di finanziamento del SSN dovrebbe essere il **rafforzamento della sanità territoriale, seguita dal potenziamento della prevenzione e dagli investimenti nella digitalizzazione**. La capillarità dell'assistenza sul territorio è indicata come prioritaria dal 63% degli italiani, seguita dalla prevenzione delle malattie (46%) e dalla digitalizzazione del sistema sanitario (33%). Meno citata, ma comunque rilevante, è la ricerca clinica e farmaceutica, indicata dal 31% degli italiani. Tra i più giovani l'interesse verso l'innovazione è ancora più marcato: il 47% indica la digitalizzazione tra le priorità e il 42% la ricerca clinica e farmaceutica.



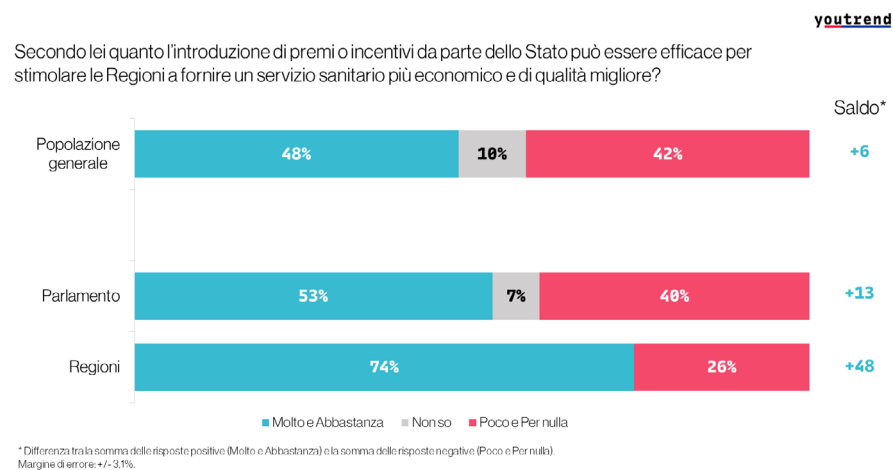
Guardando al futuro, il 44% degli intervistati ritiene che da qui al 2030 la priorità debba essere lo sviluppo della medicina territoriale, la deospedalizzazione e l'assistenza medica domiciliare, mentre il 39% indica la riduzione delle disuguaglianze territoriali nell'accesso alle cure. La formazione dei pazienti sull'utilizzo degli strumenti della sanità digitale è invece indicata dall'11% degli italiani ed è più sentita come priorità da chi ha meno di 25 anni (13%) e da chi risiede nel Nord Est (15%). Rispetto al risultato del sondaggio condotto nel 2021, cresce di 8 punti percentuali la quota di chi considera l'equità territoriale un obiettivo centrale, mentre **diminuisce l'attenzione verso la formazione digitale dei pazienti**.



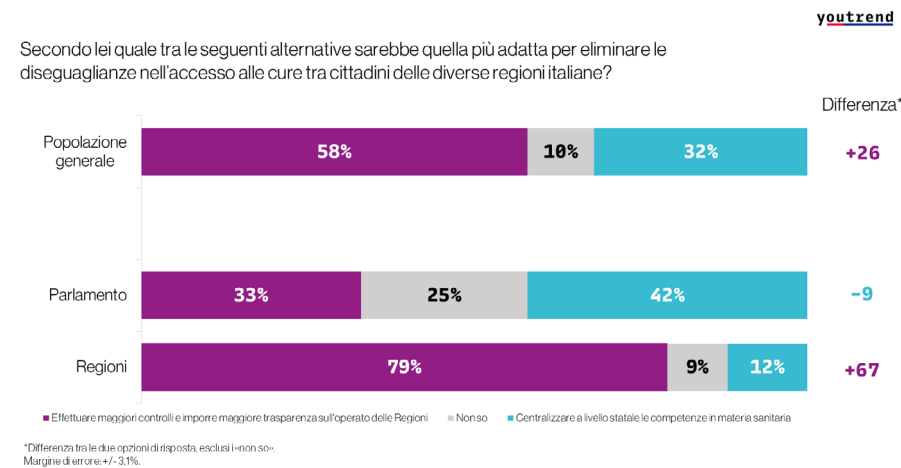
Ma come affrontare concretamente queste disuguaglianze? Posti davanti a una scelta binaria, la percezione prevalente è che il sistema sanitario possa essere **migliorato ottimizzando l'uso delle risorse già disponibili, non solo aumentando i finanziamenti complessivi**. Cittadini e consiglieri regionali, infatti, concordano nel ritenere che il problema principale del Servizio Sanitario Nazionale risieda nell'inefficienza gestionale e nello spreco di fondi, non nella loro scarsità. Diversa invece la percezione tra i parlamentari, tra i quali il 61% indica proprio nella carenza di risorse finanziarie la causa principale delle criticità.



Quali soluzioni sono preferite per risolvere queste criticità? Posti davanti all'alternativa tra centralizzare le competenze a livello statale e aumentare i controlli e la trasparenza sull'operato delle regioni, sia i cittadini sia i consiglieri regionali pensano che sia meglio imporre maggiore trasparenza, mentre i parlamentari ritengono preferibile accentrare maggiormente il controllo (opzione indicata dal 42%).

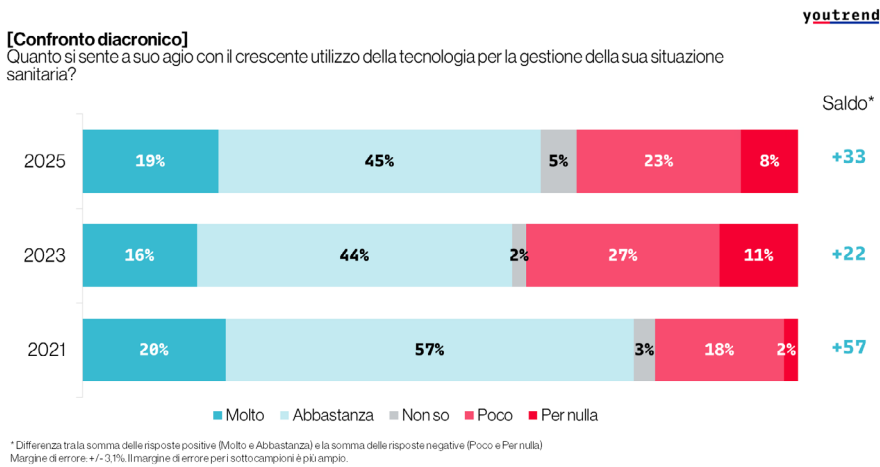


Un orientamento, quello di migliorare la situazione attuale a partire dalla gestione regionale, che trova riscontro anche nella generale approvazione dei premi o degli incentivi per le regioni. Il 48% dei cittadini è molto o abbastanza favorevole, mentre l'approvazione è più netta tra i parlamentari (53%) e tra i consiglieri regionali (74%).

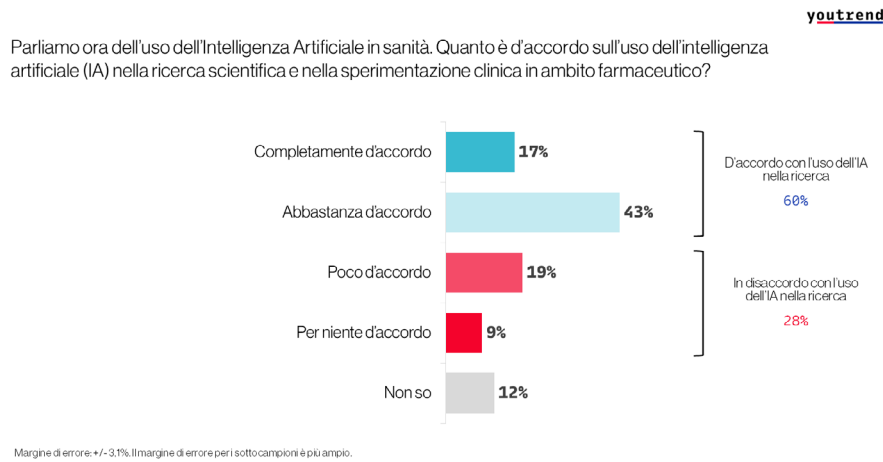


Qual è inoltre oggi il rapporto degli italiani con la tecnologia applicata alla sanità? Con la rapida diffusione dei sistemi di intelligenza artificiale, sempre più presenti anche nella ricerca medica e nella gestione dei dati clinici, l'indagine ha esplorato anche il livello di apertura dei cittadini verso queste innovazioni.

Il rapporto con la tecnologia e con l'intelligenza artificiale in ambito sanitario risulta nel complesso positivo. Il 64% degli italiani si dichiara a proprio agio nell'utilizzare strumenti digitali per gestire la propria salute, una percentuale che sale al 69% tra gli uomini, al 66% tra gli under 35 e al 71% tra i laureati, ma scende al 53% nel Sud e nelle Isole. Il confronto con le rilevazioni precedenti evidenzia un aumento delle persone a proprio agio con il crescente uso della tecnologia rispetto a quanto rilevato dal sondaggio nel 2023 (+ 4%), ma un calo rispetto alla rilevazione del 2021, quando concordava il 77% dei rispondenti.

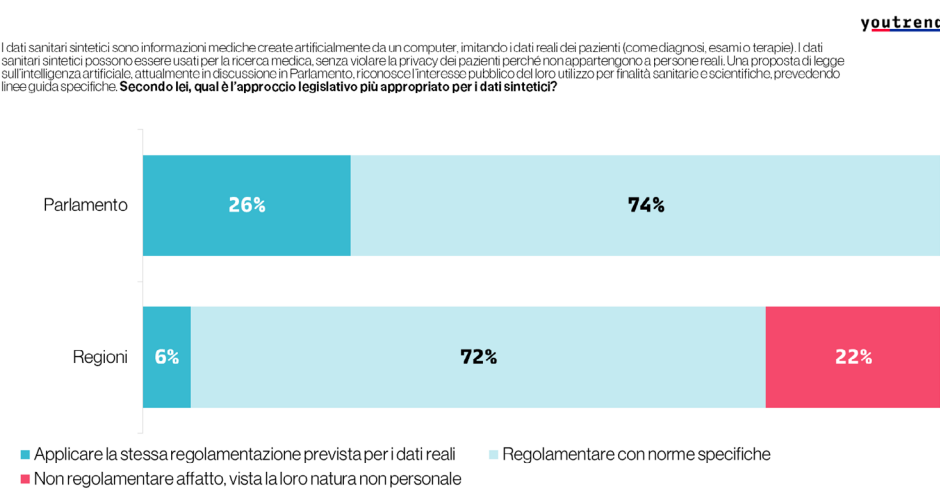


Sull'uso dell'intelligenza artificiale nello specifico, l'atteggiamento è generalmente favorevole: il 60% approva l'impiego dell'intelligenza artificiale nella ricerca scientifica e nella sperimentazione clinica, e il 66% è disposto a far analizzare i propri dati sanitari da sistemi di IA per contribuire alla ricerca medica.



Interessante notare anche come l'intelligenza artificiale in sanità non rappresenti un tema fortemente divisivo dal punto di vista politico. Considerando il grado di approvazione per l'impiego dell'intelligenza artificiale nella ricerca scientifica e nella sperimentazione clinica, il consenso rimane alto tra gli esponenti di tutte le forze politiche.

L'apertura verso l'intelligenza artificiale è condivisa anche dai rappresentanti istituzionali: tutti i parlamentari intervistati e il 90% dei consiglieri regionali si dichiarano favorevoli al suo impiego nella ricerca e nella sperimentazione farmaceutica. La maggioranza (75% dei parlamentari e 72% dei consiglieri) ritiene inoltre necessario introdurre regolamentazioni specifiche per i dati sintetici, mentre una minoranza di consiglieri regionali (22%) propende per un approccio senza norme dedicate, considerando la natura non personale dei dati condivisi.



Nel complesso, il quadro che emerge è quello di un Paese che percepisce il proprio sistema sanitario come fragile e diseguale, ma anche desideroso di rinnovamento. Gli italiani chiedono più prossimità e prevenzione, una gestione più efficiente delle risorse e guardano con fiducia all'innovazione digitale e all'intelligenza artificiale.

Nota metodologica.

Sondaggio sulla popolazione generale. Metodologia mista C.A.T.I./C.A.M.I./C.A.W.I., 1003 interviste, realizzate tra il 9 giugno e il 16 giugno 2025, su un campione rappresentativo della popolazione maggiorenne residente in Italia, indagato per quote di genere ed età incrociate, stratificate per ripartizione ISTAT di residenza e titolo di studio. Errore campionario +/- 3,1%, intervallo di confidenza 95%. Il margine di errore per i sottocampioni è più ampio.

Panel decisori. Metodologia C.A.W.I., 12 interviste tra i membri del Parlamento e 24 tra i consiglieri regionali, realizzate tra l'11 giugno e il 13 ottobre 2025, su un campione di deputati, senatori appartenenti a specifiche commissioni e consiglieri regionali suddivisi tra Nord, Centro e Sud. Ponderazione in base alla composizione dell'organo di riferimento (Camera, Senato, Regioni), della commissione di appartenenza e della coalizione (maggioranza e opposizione).

Dati Sintetici

linee metodologiche per abilitarne
l'utilizzo nel campo della produzione di
evidenze cliniche per finalità registrative
e di HTA

Coordinatore scientifico del Gruppo di Lavoro:

Prof. Gastone Castellani¹

Componenti del Gruppo di Lavoro e autori:

Dott.ssa Monica Abd El Messih², Prof.ssa Fidelia Cascini³, Avv. Gabriele D'Amico⁴, Prof. Paolo Gasparini⁵, Avv. Margherita Eleonora Leoncini⁶, Prof. Giuseppe Ragusa⁷, Avv. Rosanna Sovani⁸

- 1 Professore ordinario presso il Dipartimento di Fisica dell'Università di Bologna. Esperto in machine learning e big data, con applicazioni in biologia e medicina
- 2 Senior Public Policy Associate - Legal Public Affairs Department
- 3 Medico specialista in medicina legale e in statistica e programmazione sanitaria, Professore associato di Igiene all'Università S. Raffaele di Roma, docente dell'Università Cattolica del S. Cuore, Responsabile della Segreteria Scientifica di Presidenza dell'Istituto Superiore di Sanità, esperta di sanità digitale e componente del Tavolo di Lavoro sulla Ricerca Clinica del Ministero della Salute, Presidente del Direttivo della Comunità di Pratica delle Autorità Competenti dello Spazio Europeo Dati Sanitari, Rappresentante dell'Italia nel Comitato UE dello Spazio Europeo dei Dati Sanitari presso la Commissione Europea
- 4 Senior Associate presso il Dipartimento Regolatorio & Compliance di LS CUBE Studio Legale
- 5 Rappresentante per l'Italia del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA); Presidente della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) all'Università di Trieste; direttore sia del Dipartimento dei Servizi di Diagnostica Avanzata che della Genetica Medica dell'IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste
- 6 Associate presso il Dipartimento Regolatorio & Compliance di LS CUBE Studio Legale
- 7 Professore ordinario di Health Econometrics nel corso "Health Economics - Economia sanitaria" del dipartimento di Economia e Diritto, Università di Roma La Sapienza
- 8 Partner & Capo Dipartimento Legal Public Affairs LS CUBE

Executive Summary

1. Obiettivo

In assenza di una specifica regolamentazione sull'**utilizzo dei dati sintetici nell'ambito delle sperimentazioni cliniche per fini registrativi e di HTA dei medicinali**, il presente contributo si propone di individuare **requisiti minimi di accettabilità condivisibili**, partendo da un esercizio empirico basato su alcuni **case studies** paradigmatici selezionati. L'obiettivo è quello di fornire alle competenti autorità regolatorie un **framework metodologico condiviso con le istituzioni, società scientifiche, IRCSS, esperti e associazioni pazienti coinvolte nel corso del work in progress del presente contributo**, che possa **abilitare** l'impiego e la diffusione di questa tecnologia e costituire punto di partenza per l'elaborazione di linee guida armonizzate a livello europeo.

I dati sintetici rappresentano una frontiera innovativa dell'AI generativa con profonde implicazioni per la ricerca clinica farmaceutica, consentendo di generare **dataset** che preservano le proprietà statistiche, i raggruppamenti naturali e i modelli semantici dei dati reali, garantendo al contempo la riservatezza dei soggetti cui i dati originali si riferiscono. L'implementazione di bracci di controllo sintetici alimentati da tali dati può ridurre significativamente il numero di pazienti assegnati a placebo, superare i limiti campionari nelle malattie rare e accelerare i tempi di sviluppo dei farmaci.

2. Risultati dell'analisi

2.1 Profilo Clinico: evidenze generate dai case studies

Al fine di illustrare operativamente le **potenzialità e i limiti dei dati sintetici**, il Gruppo di Lavoro ha individuato alcuni **case studies** paradigmatici, scelti per rappresentare contesti clinici differenti.

Case Study 1 - Patologie ad alta prevalenza (Diabete Tipo 1 e Alzheimer): con riferimento al **Diabete Tipo 1**, l'analisi ha dimostrato che l'utilizzo di dati sintetici bilanciati, generati appositamente per compensare lo sbilanciamento tra le classi nel dataset originale, può portare a un **miglioramento delle prestazioni di un modello predittivo basato su dati sintetici**. Per la generazione dei dati sintetici, è stato adottato un approccio rapido basato su campionamento statistico.

Le metriche di validazione (statistica di Kolmogorov-Smirnov, distanza di Wasserstein) hanno confermato la similarità statistica tra dati reali originali e dati sintetici.

Per l'**Alzheimer**, i dati sintetici hanno dimostrato **capacità di riprodurre fedelmente l'andamento temporale di una serie di biomarcatori biologici** utilizzati per la previsione dell'età biologica, con allineamento quasi perfetto rispetto ai dati reali. Questo risultato ne evidenzia l'utilizzabilità e l'affidabilità per la costruzione di bracci sintetici robusti da database longitudinali consolidati (ADNI, NACC, EPAD).

Case Study 2 - Patologie rare e ultra-rare (Leucemia Mieloide Acuta e White-Sutton Syndrome): in relazione alla Leucemia Mieloide Acuta (AML), l'obiettivo della ricerca è stato quello di analizzare le relazioni tra alterazioni genetiche, quadro clinico, risposta al trattamento e *outcome*, allo scopo di sviluppare un **framework** predittivo unificato, capace di collegare la classificazione diagnostica alla stratificazione del rischio, con un significativo miglioramento dell'accuratezza predittiva. In questo scenario, l'utilizzo di modelli generativi (**Variational AutoEncoders** (VAEs)) ha consentito di **riprodurre la complessità dei dati genomici, clinici e longitudinali, preservando le distribuzioni delle frequenze mutazionali e la struttura prognostica** appresa dai dati reali. Per la sindrome di **White-Sutton**, caratterizzata da estrema scarsità di dati reali, la generazione sintetica attraverso il metodo *copula* ha permesso di ampliare artificialmente il campione di dati reali di partenza, preservando meglio le relazioni multivariate e i pattern di co-occorrenza delle caratteristiche fenotipiche dei pazienti e **rendendo possibile l'applicazione di algoritmi predittivi statisticamente validi che altrimenti non sarebbero stati implementabili**.

Case Study 3 - Real-World Evidence post-approval: il *case study* in esame è stato selezionato per esplorare l'applicabilità dei dati sintetici nella costruzione retrospettiva di bracci di controllo per confronti *post-marketing*, utilizzando metodiche di *propensity score matching*, *marginal structural models* e *target trial emulation*. Questo approccio potrebbe infatti consentire valutazioni comparative di efficacia, sfruttando registri, EHR e database amministrativi.

Nei differenti scenari sopra illustrati, le validazioni condotte hanno dimostrato che i dati sintetici sono stati in grado di **soddisfare le metriche fondamentali di qualità: fedeltà** (accuratezza statistica misurata con divergenza *Jensen-Shannon*, distanza di Wasserstein, test Kolmogorov Smirnov), **utilità** (capacità di sostituire dati reali nell'addestramento di modelli, con indici F1, accuratezza e AUC comparabili), **privacy** (preservazione riservatezza e resistenza alla re-identificazione verificata mediante analisi di similarità e *differential privacy*), **utilità clinica e diversità** (rappresentazione completa della distribuzione evitando *overfitting*).

2.2 Profilo Economico: risultati dell'analisi di impatto economico

Sotto il profilo economico, l'analisi di impatto condotta ha quantificato benefici su tre livelli distinti:

Risparmi diretti: l'evidenza empirica riportata in letteratura mostra **risparmi compresi tra 10 e 137 milioni di dollari per singolo trial clinico**, con riduzioni percentuali del 25-30% per studi oncologici di Fase III e del 60-70% per malattie rare. Tali risparmi derivano dalla riduzione del numero di pazienti da reclutare, dalla diminuzione dei costi di monitoraggio e dalla riduzione dei tempi di conduzione dello studio.

Accelerazione temporale: l'utilizzo di dati sintetici consente **accelerazioni dei tempi di sviluppo pari a 4-18 mesi nell'approvazione regolatoria**, con conseguente estensione del periodo di esclusività commerciale. Tale riduzione dei tempi è particolarmente significativa nelle fasi di reclutamento e nell'analisi statistica finale.

Impatto sulla salute pubblica: la ricerca economica ha quantificato che il 73% dell'aumento dell'aspettativa di vita nei paesi sviluppati è attribuibile alla disponibilità di farmaci più recenti. **I dati sintetici che riducono i tempi di sviluppo di 6-18 mesi per trial** contribuiscono a questo progresso, anticipando l'accesso a terapie innovative per milioni di pazienti, specialmente nelle malattie rare dove le alternative terapeutiche sono limitate.

Tuttavia, l'implementazione richiede investimenti iniziali significativi in infrastruttura tecnologica, che possono raggiungere diversi milioni di dollari per azienda, con tempi di implementazione di 12-24 mesi. La sostenibilità economica dell'adozione è quindi maggiormente evidente per aziende che conducono molteplici trial annualmente e per patologie con elevata incidenza.

2.3 Profilo Regolatorio ed Etico

Inquadramento normativo e aspetti di privacy e protezione dati: il Garante Europeo per la Protezione dei Dati (EDPS) ha sottolineato l'importanza di una **rigorosa generazione e valutazione dei dati sintetici** per garantire che soddisfino i requisiti di anonimizzazione previsti dal GDPR. Se i **dati sintetici** sono effettivamente anonimi, nel senso che non si riferiscono a una persona fisica identificata o identificabile, essi sono **esclusi dall'ambito di applicazione del quadro di protezione dei dati personali**. È tuttavia necessario un processo di validazione robusto per verificare che i dati sintetici generati non siano riconducibili a dati personali reali, implementando tecniche conformi a standard condivisi.

Integrazione nei percorsi regolatori: l'analisi ha evidenziato l'**assenza di norma-**

tiva e linee guida specifiche che definiscano puntualmente i principi e i requisiti per l'utilizzo di dati sintetici nei processi regolatori di registrazione e *Health Technology Assessment* (HTA). Tuttavia, recenti documenti dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) dimostrano **un'apertura in astratto verso approcci innovativi** per la costruzione di protocolli sperimentali e la generazione di evidenze cliniche, **che devono sempre essere caratterizzati dal rispetto di elevati requisiti metodologici**.

Responsabilità e governance: emerge la necessità di definire chiaramente le **responsabilità degli sviluppatori delle tecnologie di generazione di dati sintetici e dei ricercatori** che ne fanno uso. Modelli di *governance* dei dati che bilanciano la protezione della *privacy* individuale con l'interesse pubblico nell'avanzamento della ricerca medica devono essere codificati in normative aggiornate.

Sfide metodologiche: le principali criticità identificate riguardano la dipendenza dalla qualità e completezza dei dati reali di partenza (con rischio di replicazione di difetti), l'amplificazione e perpetuazione di *bias* esistenti da trial storici non rappresentativi, l'attuale assenza di standard consolidati per la validazione scientifica e la definizione di soglie di accettabilità, nonché le sfide di trasparenza e spiegabilità in tutti gli stadi di generazione dei dati sintetici.

3. Raccomandazioni

Alla luce delle opportunità e delle criticità identificate, emergono dal Gruppo di Lavoro le seguenti raccomandazioni operative fondamentali per l'implementazione sicura ed efficace dei dati sintetici nella ricerca clinica farmaceutica:

Framework di validazione standardizzati: adottare *framework* di validazione standardizzati e clinicamente validati, con protocolli di verifica indipendenti che garantiscano affidabilità e riproducibilità dei dati sintetici generati. **È imprescindibile definire framework condivisi e context-specific che includano metriche multidimensionali per valutare non solo la corrispondenza statistica, ma anche l'utilità clinica, la coerenza biologica, la variabilità interna e l'idoneità a garantire la riservatezza.**

Data quality assurance: implementare processi rigorosi di controllo qualità dei dati di input. Prima della generazione sintetica, i dataset reali devono essere sottoposti a procedure sistematiche di controllo qualità, gestione dei dati mancanti e identificazione dei *bias*. È raccomandabile l'implementazione di sistemi di *data governance* che documentino la provenienza dei dati (*data lineage*), le trasformazioni applicate e i criteri di selezione, garantendo tracciabilità *end-to-end*.

Valutazione del rischio di privacy: il processo di generazione dei dati sintetici deve includere una **fase di valutazione del rischio di violazione della privacy a partire dalle serie di dati**, allo scopo di verificare che i dati sintetici generati non

siano riconducibili a dati personali reali. Implementare verifiche conformi agli standard internazionali condivisi e alle indicazioni del GDPR.

Armonizzazione a livello europeo: è fondamentale che il **recepimento dei framework avvenga a livello europeo per consentire l'implementazione di un approccio condiviso da parte di tutti gli Stati Membri**. Le competenti autorità regolatorie dovrebbero procedere all'elaborazione di linee guida specifiche che definiscano criteri di qualità, validazione e tracciabilità per l'accettabilità dei dati sintetici nei percorsi regolatori inerenti alla registrazione dei medicinali e nelle procedure di HTA.

Dialogo proattivo con le autorità regolatorie: promuovere meccanismi di scientific advice e consultazioni precoci tra sviluppatori/utilizzatori di tecnologie basate su dati sintetici e le agenzie regolatorie. Risulta opportuno promuovere progetti pilota, **anche nell'ambito di apposite sandbox regolatorie**, e collaborazioni pubblico-private per testare applicazioni concrete e sviluppare standard condivisi, nonché finanziare progetti di ricerca specifici per consolidare l'esperienza e renderla condivisibile con la comunità scientifica.

Governance etica e legale: definire e chiarire puntualmente le responsabilità degli sviluppatori delle tecnologie e dei ricercatori nella generazione e utilizzo dei dati sintetici. Sul panorama italiano, è auspicabile un intervento del Garante per la protezione dei dati personali che fornisca chiarimenti e indirizzi interpretativi, individuando le basi giuridiche legittimanti la trasformazione dei dati reali in dati sintetici, soprattutto nell'ambito sanitario e della ricerca scientifica.

Formazione e infrastrutture: investire nella formazione della classe medica e degli *stakeholder* (ricercatori, pazienti, regolatori) affinché sviluppino una comprensione condivisa delle potenzialità e dei limiti dei dati sintetici. Parallelamente, è necessario **investire in infrastrutture di dati interoperabili**, supportate da iniziative pubblico-private, al fine di ridurre la frammentazione dei sistemi IT e abilitare l'implementazione efficace di queste tecnologie innovative.

4. Conclusioni

I **dati sintetici generati** da intelligenza artificiale rappresentano una **frontiera promettente per la ricerca clinica farmaceutica**, capaci di riprodurre fedelmente le caratteristiche statistiche, strutturali e semantiche dei dati clinici reali, preservando la *privacy* e riducendo le barriere etiche e logistiche. I *case studies* affrontati dal Gruppo di Lavoro hanno dimostrato la **validità metodologica dell'approccio sia per patologie ad alta prevalenza sia per malattie rare**. La conseguente analisi economica ha evidenziato **benefici economici quantificabili** e un potenziale impatto significativo sulla salute pubblica. Tuttavia, l'adozione su larga scala richiede l'**elaborazione di un framework regolatorio armonizzato a livello europeo**, che definisca standard di qualità, protocolli di validazione e requisiti di trasparenza. L'assenza di normativa specifica rappresenta attual-

mente un limite significativo, che può essere superato attraverso un dialogo costruttivo tra tutti gli *stakeholder* e l'implementazione di progetti pilota che consolidino le evidenze scientifiche, nell'ambito di spazi di sperimentazione controllati come le *sandbox* regolatorie. Le raccomandazioni proposte costituiscono una base operativa per l'integrazione sicura ed efficace dei dati sintetici nei percorsi regolatori, coniugando innovazione metodologica, rigore scientifico e tutela dei diritti dei pazienti. L'implementazione coordinata di queste raccomandazioni può accelerare lo sviluppo di terapie innovative, migliorare l'efficienza dei sistemi sanitari e contribuire al progresso della medicina personalizzata e predittiva.

Introduzione e nota metodologica

Nel contesto della progressiva diffusione delle tecnologie digitali nel settore sanitario e dell'impiego sempre più pervasivo dell'intelligenza artificiale nella ricerca e nella gestione dei dati clinici, si è in particolare registrato, negli ultimi anni, un crescente interesse per l'impiego di soluzioni innovative, quali l'utilizzo di dati sintetici, nel campo della ricerca biomedica, in particolare ai fini della conduzione e gestione delle sperimentazioni cliniche e nella generazione di evidenze a supporto dei processi decisionali regolatori, per consentire un **più rapido accesso da parte della collettività a terapie nuove e in grado di soddisfare esigenze terapeutiche complesse.**

I risultati emersi dal sondaggio condotto da YouTrend nella seconda metà del 2025 delineano un quadro complessivamente positivo del rapporto tra cittadini e innovazione tecnologica in ambito sanitario. **Il 64% degli italiani si dichiara a proprio agio nell'utilizzare strumenti digitali per gestire la propria salute**, con picchi più elevati tra gli uomini (69%), gli under 35 (66%) e i laureati (71%), mentre nel Sud e nelle Isole la percentuale scende al 53%. Il confronto con le rilevazioni raccolte nelle precedenti edizioni di NET-HEATH sul rapporto con l'uso della tecnologia in ambito sanitario evidenzia un incremento di 4 punti percentuali rispetto al sondaggio del 2023, sebbene si registri un calo rispetto alla rilevazione del 2021, quando il 77% dei rispondenti si dichiarava favorevole.

Per quanto concerne specificamente l'impiego dell'intelligenza artificiale, l'atteggiamento risulta generalmente favorevole. **Il 60% degli intervistati approva l'utilizzo dell'IA nella ricerca scientifica e nella sperimentazione clinica, mentre il 66% si dichiara disposto a far analizzare i propri dati sanitari da sistemi di intelligenza artificiale per contribuire alla ricerca medica.** Un dato particolarmente rilevante riguarda la natura trasversale di tale consenso dal punto di vista politico: considerando il grado di approvazione all'utilizzo dell'IA nella ricerca scientifica e nella sperimentazione clinica, gli elettori dei partiti maggiormente rappresentativi risultano favorevoli.

L'apertura verso l'intelligenza artificiale è condivisa anche dai rappresentanti istituzionali: tutti i parlamentari intervistati e il 90% dei consiglieri regionali si dichiarano favorevoli al suo impiego nella ricerca e nella sperimentazione farmaceutica. **La maggioranza dei decisori politici (75% dei parlamentari e 72% dei consiglieri regionali) ritiene inoltre necessario introdurre regolamentazioni specifiche per i dati sintetici in sanità, mentre una minoranza di consiglieri regionali (22%) propende per un approccio senza norme dedicate, considerando la natura non personale dei dati condivisi.**

È proprio in questo contesto di generale apertura verso l'innovazione digitale e l'intelligenza artificiale che si collocano gli approfondimenti del Gruppo di Lavoro sui dati sintetici in sanità, composto da esperti multidisciplinari in ambito scientifico, clinico, regolatorio ed economico, con il precipuo obiettivo di elaborare delle **linee metodologiche in grado di stimolare l'utilizzo dei dati sintetici nel campo della produzione di evidenze cliniche per finalità registra-**

tive e di Health Technology Assessment (HTA) di medicinali, che possano rappresentare un valido supporto per orientare la regolamentazione del settore da parte delle preposte Istituzioni e Autorità competenti. Per conseguire tale obiettivo, il Gruppo di Lavoro ha concentrato la propria indagine su una serie di ambiti ritenuti maggiormente strategici per comprendere a pieno la tecnologia in esame e le connesse potenzialità e limiti, che ha **condiviso con istituzioni, società scientifiche, IRCSS, esperti e associazioni pazienti nel corso dei lavori.**

Il primo ambito riguarda le caratteristiche proprie della tecnologia e **l'idoneità dei dataset sintetici a replicare e sovrapporsi ai dataset originali di partenza:** dopo un primo inquadramento teorico e accademico dei dati sintetici, sono state individuate e descritte, operativamente, le metriche e le metodologie attualmente più diffuse e consolidate per verificare la sovrapponibilità dei dataset sintetici rispetto a quelli reali in termini di valenza statistica, cristallizzando, anche attraverso il ricorso a specifici *case studies*, alcuni parametri metodologici fondamentali per garantire la robustezza scientifica delle evidenze generate.

Il secondo ambito concerne **le potenzialità offerte da questa tecnologia, quando impiegata nella ricerca clinica farmaceutica, e le sfide con cui è necessario confrontarsi per sfruttare a pieno tali benefici:** attraverso un approccio sistematico, il Gruppo di lavoro ha esplorato in che modo i dati sintetici consentono di superare efficacemente alcune attuali barriere normative, operative e logistiche che rallentano la ricerca, evidenziando, al contempo, le sfide metodologiche, etiche e regolatorie che meritano particolare attenzione per consentire alla tecnologia di esprimere il proprio potenziale.

Il terzo filone di attività si focalizza sulla **compliance normativa:** il Gruppo di Lavoro ha analizzato la conformità dell'uso dei dati sintetici all'attuale contesto normativo-regolatorio applicabile in materia di tutela dei dati personali e di *governance* dei dati, passando in rassegna le principali fonti normative europee e nazionali applicabili.

Il quarto ambito riguarda le **prospettive regolatorie:** attraverso un'analisi approfondita dei requisiti regolatori previsti per finalità registrative e nell'ambito delle valutazioni HTA, il Gruppo di Lavoro ha delineato i principi cardine della materia, che attualmente orienterebbero e governerebbero l'implementazione dei dati sintetici nella ricerca clinica, identificando altresì alcune prospettive di intervento per stimolare future regolamentazioni.

Infine, il quinto ambito prevede un'**analisi econometrica:** il Gruppo di lavoro ha svolto un'analisi econometrica per dimostrare i vantaggi economici derivanti dall'utilizzo di dati sintetici nel ciclo di sviluppo dei farmaci, quantificando altresì i potenziali risparmi e i benefici in termini di efficienza del sistema sanitario. In conclusione, tirando le somme dell'indagine svolta, il lavoro fornisce alcune raccomandazioni operative che possano stimolare e supportare la stesura di metodologie e documenti orientativi da parte delle competenti autorità al fine di creare un *framework* adeguato che favorisca l'innovazione nel rispetto delle garanzie di sicurezza e tutela dei diritti.

1. Stato dell'arte della tecnologia

1.1. Cosa sono i dati sintetici

L'idea alla base dei dati sintetici non rappresenta una novità assoluta nel panorama scientifico. In passato, questi dati venivano denominati "dati simulati" e trovavano impiego, fra gli altri, per testare le *performance* di metodi statistici e/o di strumenti di intelligenza artificiale. Ciò che è cambiato radicalmente nel corso degli ultimi decenni è la capacità di generarli in maniera sempre più sofisticata e generalizzata (come, ad esempio, tramite i cosiddetti metodi generativi), anche se alcune metodiche di tipo simulativo (basate sulla conoscenza delle leggi fisiche che sottendono determinati fenomeni) stanno riemergendo.

Per comprendere meglio questo concetto, può essere utile riflettere su un'analogia affascinante proveniente dalle neuroscienze. Nel nostro cervello, infatti, si crea costantemente una rappresentazione interna della realtà che ci circonda. Questa rappresentazione, codificata attraverso complesse connessioni neurali, costituisce di fatto un esempio naturale di dato sintetico: non è la realtà stessa, ma una sua ricostruzione che ne cattura le caratteristiche essenziali (v. Fig. 1).

In altre parole, **i dati sintetici sono dei dati originati attraverso varie metodologie (incluse quelle di Intelligenza Artificiale - IA) che prendono come input dei dati reali e producono come output dei dati che sono "simili" a quelli reali senza essere identici**. La caratteristica fondamentale che definisce la qualità di questi dati è la loro capacità di preservare le stesse proprietà statistiche dei dati reali, mantenendo intatti i raggruppamenti naturali (*cluster*) e i modelli semantici presenti nei dati originali, senza tuttavia contenere alcuna informazione reale o specifica sugli individui cui tali dati si riferiscono.

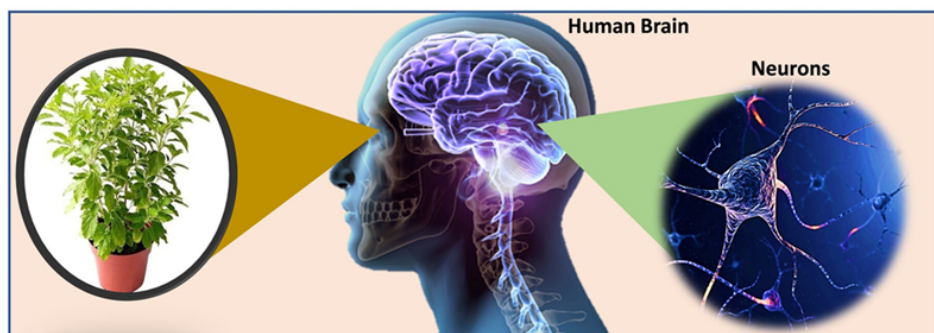


Figura 1. Esempio di come il nostro cervello (attraverso opportune reti neurali) genera una rappresentazione interna di oggetti reali. Questa è la base biofisica della generazione di dati sintetici.

1.2. Breve storia dei dati sintetici

La storia dei dati sintetici affonda le proprie radici nella nascita dei primi modelli matematici predittivi applicati alla biomedicina, fra i quali si ricordano, a titolo di esempio, i modelli di crescita batterica (modello di Verhulst e di crescita logistica), il famosissimo modello di Lotka Volterra per descrivere la dinamica predatore-preda, il modello SIR per la diffusione delle epidemie, il modello Hodgkin e Huxley per la simulazione del potenziale d'azione in cellule neuronali.

Con l'avvento dei primi computer tra gli anni '50 e '70, i dati simulati hanno iniziato a essere impiegati sistematicamente per valutare le *performance* di algoritmi statistici complessi, come quelli utilizzati per il *clustering* o per i test inferenziali. In questo stesso periodo storico hanno fatto la loro comparsa i primi **modelli matematici probabilistici** destinati a simulare l'evoluzione delle malattie nel tempo, le tecniche **Monte Carlo** per la valutazione delle politiche sanitarie, e le prime simulazioni di coorti ipotetiche di pazienti per studiare gli effetti a lungo termine dei trattamenti.

Gli anni '80 e '90 hanno segnato un'ulteriore evoluzione con l'emergere dei primi Sistemi Esperti, oggi conosciuti come Sistemi di Supporto alle Decisioni Cliniche. Questi strumenti rappresentavano i primi tentativi di applicare l'intelligenza artificiale al supporto delle decisioni mediche. Tuttavia, la vera rivoluzione è iniziata a partire dagli anni 2000, quando la comparsa di un nuovo *hardware*, le unità di elaborazione grafica (GPU), unitamente alla rinascita dei metodi Bayesiani e dei modelli generativi, ha aperto scenari completamente nuovi.

Questo periodo ha visto fiorire metodologie sofisticate come le *Generative Adversarial Networks* (GAN), gli *Autoencoder*, i *Transformer* e altri approcci avanzati quali i modelli diffusivi e quelli basati su equazioni differenziali. Queste tecnologie hanno trasformato radicalmente il panorama della generazione di dati sintetici, rendendola applicabile a contesti sempre più complessi e realistici.

1.3. Le tipologie di Dati Sintetici per la medicina

I dati sintetici utilizzati in medicina si presentano in forme variegata, classificabili sia in base al relativo formato che all'impiego nella pratica clinica.

Nello specifico, fra le principali categorie di dati sintetici utilizzati in medicina si segnalano:

MULTI-RESOLUTION PYRAMIDAL STRUCTURE

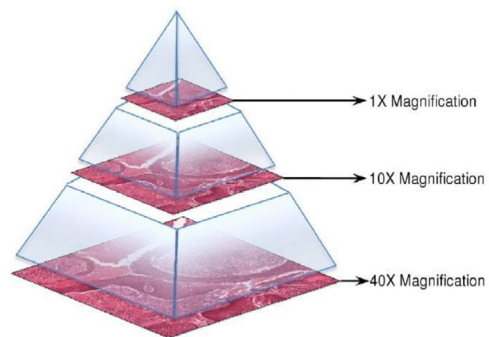


Figura 2. Formato delle WSI con multi-risoluzione. Il formato piramidale consente di usare i vari ingrandimenti.

i. **Immagini mediche ed istopatologiche.** Con il termine di immagini mediche si fa riferimento a tutte quelle immagini generate dalle moderne tecniche di *Imaging* medico, quali *Imaging* con Raggi X, Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), Tomografia ad emissione di Positroni (PET), Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), Ecografie ed altre metodiche. Tutte queste immagini mediche vengono archiviate in un formato standard detto DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*). Le immagini istopatologiche sono invece immagini che derivano dall'osservazione microscopica di tessuti biologici che vengono preparati con colorazioni specifiche e successivamente digitalizzate in un formato chiamato WSI (*Whole Slide Imaging*, v. Fig. 2) che ne permette la multi-risoluzione (passare da ingrandimenti piccoli a quelli maggiori).

Questo settore, noto come **Patologia Digitale**, riveste un ruolo cruciale non solo nella fase diagnostica iniziale, ma anche nel monitoraggio prognostico, **permettendo ad esempio di seguire l'evoluzione di una terapia oncologica nel tempo.**

ii. **Dati tabulari.** I dati tabulari comprendono tutte quelle informazioni caratterizzate da un formato testuale più o meno strutturato. In questa categoria rientrano le cartelle cliniche elettroniche (EHR,

Electronic Health Records), che raccolgono la storia clinica completa dei pazienti, ma anche tutti i dati prodotti dalle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*), che includono i sequenziamenti del DNA e dell'RNA e i profili mutazionali.

I dati sintetici applicati in medicina possono anche essere classificati in base alla relativa dimensionalità. È possibile avere, per esempio, dati ottenuti attraverso l'impiego di un'unica tecnica rispetto a una coorte di pazienti (ad esempio solo *imaging* o solo genomica) che vengono detti **monodimensionali**, oppure dati provenienti da misure multiple sugli stessi pazienti (ad esempio *Imaging*, Genomica e Storia Clinica) che vengono detti **multidimensionali**.

Un'altra tipologia interessante è rappresentata dai dati longitudinali e dalle serie temporali. Questi dati si caratterizzano per essere acquisiti in funzione del tempo, come avviene nelle misure elettrocardiografiche, che registrano l'attività elettrica del cuore momento per momento, nelle misure elettroencefalografiche per l'attività cerebrale, o negli studi di farmacocinetica e farmacodinamica, che tracciano come un farmaco viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato dall'organismo. In tutti questi casi, la dipendenza temporale non è un semplice dettaglio tecnico, ma rappresenta l'essenza stessa dell'informazione clinica

Infine, particolarmente rilevante dal punto di vista della ricerca clinica è l'utilizzo di **dati sintetici specificamente progettati per i trial clinici**. Questi dati vengono impiegati per **simulare coorti di pazienti virtuali che possono fungere da controlli negli studi clinici, assumendo tipicamente il ruolo di braccio placebo**. L'utilità di questo approccio emerge con particolare evidenza in contesti clinici delicati (v. *infra*): nelle malattie rare, dove la scarsità di pazienti disponibili rende difficile costituire gruppi di controllo adeguati; in oncologia, dove l'utilizzo di placebo pone evidenti questioni etiche dato che si tratterebbe di negare potenziali terapie a pazienti con patologie gravi; e negli studi pediatrici, dove sia le limitazioni logistiche sia la naturale protezione dovuta ai minori limitano significativamente il reclutamento.

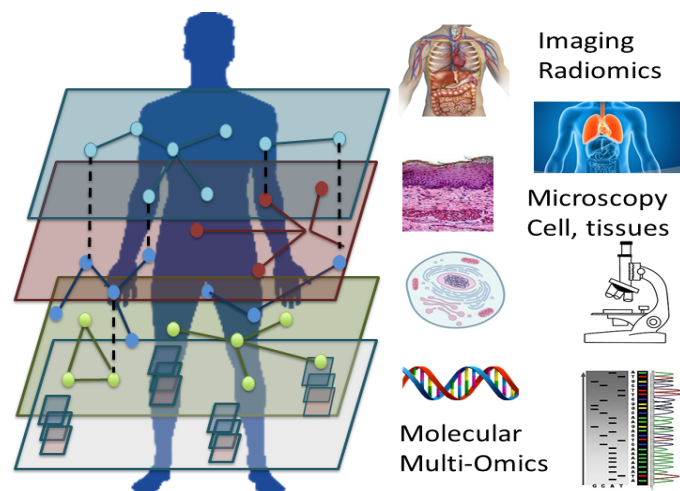


Figura 3. Esempio di dati multidimensionali da singolo paziente.

1.4. Come si producono i dati sintetici

La produzione di dati sintetici può avvenire attraverso diverse metodologie, ciascuna con peculiarità, vantaggi e campi di applicazione specifici. Le principali metodologie possono essere così distinte:

- 1) **Simulazioni dirette della misura considerata.** Nel caso delle immagini mediche, ad esempio, è possibile simulare l'intero processo di acquisizione delle immagini o la procedura di ricostruzione tridimensionale (ad esempio attraverso la Trasformata di Radon, utilizzando sinogrammi sintetici ottenuti modificando quelli reali). Il vantaggio principale di questi metodi risiede proprio nella conoscenza approfondita della fisica che governa il processo di acquisizione, il che rende le simulazioni particolarmente accurate e affidabili.
- 2) **Utilizzo delle Generative Adversarial Neural Network (GANN),** secondo un approccio basato su un meccanismo competitivo tra due reti neurali artificiali. Il sistema si compone di un Generatore (G), che apprende progressivamente a creare dati sintetici sempre più realistici partendo da rumore casuale (immagini, segnali, testi, ecc.), e di un Discriminatore (D), che sviluppa parallelamente la capacità di distinguere tra dati reali e dati generati, fornendo una stima probabilistica sulla natura di ciascun dato (vero o falso?). Questo processo competitivo porta il Generatore a migliorare continuamente la qualità dei suoi output per "ingannare" il Discriminatore, mentre quest'ultimo affina costan-

temente i suoi criteri di valutazione. Le GANN possono essere di vario tipo ed architettura (v. Fig. 4). Tra le varianti più importanti meritano menzione quelle condizionate (nel senso Bayesiano del termine: probabilità condizionata) e quelle basate su misure particolari di distanza (come quelle che usano la distanza di Wasserstein in luogo la distanza Euclidea)

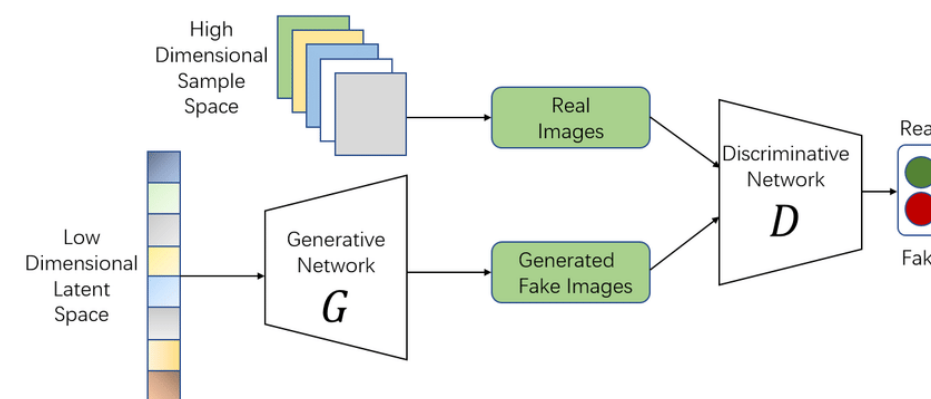


Figura 4. Architettura di una GANN.

- 3) **Metodiche basate su proiezione su spazio latente (dette anche procedure di embedding), seguito da ricostruzione.** Questa tecnica, implementata attraverso gli *Auto Encoder*, prevede due fasi distinte ma complementari. Nella prima fase, un *Encoder* (codificatore) proietta i dati reali, che risiedono in uno spazio ad alta dimensionalità, verso uno spazio latente caratterizzato da dimensioni ridotte. Questo spazio latente cattura l'essenza dei dati, eliminando informazioni ridondanti o poco significative. Nella seconda fase, un *Decoder* (decodificatore) opera il processo inverso: campionando punti nello spazio latente, ricostruisce nuovi dati nello spazio originale ad alta dimensionalità. Questi dati ricostruiti risultano simili ma non identici a quelli di partenza, costituendo appunto i dati sintetici (v. Fig. 5).

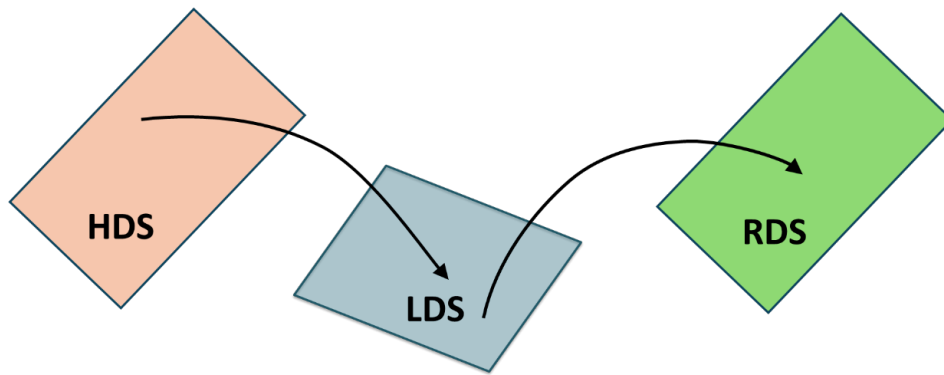


Figura 5. Generazione di dati sintetici attraverso riduzione di dimensionalità (Dimensionality Reduction).

HDS (High Dimensional Space) è lo spazio ad alta dimensionalità che contiene i dati di partenza (quelli reali). Questi vengono proiettati tramite una Rete Neuronale detta *Encoder* in uno spazio a dimensionalità minore (LDS Low Dimensional Space) detto spazio latente. A questo punto si campiona lo spazio latente e una seconda Rete Neuronale ricostruisce dei dati in uno spazio con la stessa dimensionalità di quello di partenza (RDS Reconstructed Dimensional Space) che sono “simili” ma non identici a quelli di partenza.

4) **Modelli basati su un processo fisico di diffusione.** Si parte da un dato reale, che può essere un'immagine istologica, una scansione di risonanza magnetica o anche dati tabulari, e si aggiunge progressivamente rumore statistico (*noise*) fino a quando non rimane altro che rumore. Durante questo processo di degradazione, una rete neurale apprende la sequenza di trasformazioni che porta dal dato originale al rumore. Una volta completato l'addestramento, la rete diventa capace di operare in direzione inversa: partendo da rumore casuale, ricostruisce progressivamente un dato che assomiglia agli originali ma che è completamente sintetico (v. Fig. 6). Questi modelli presentano il notevole vantaggio di essere applicabili a virtualmente quasi tutte le tipologie di dati, ma presentano, al contempo, uno svantaggio significativo: la loro natura computazionalmente intensiva richiede risorse di calcolo considerevoli, tipicamente *workstation* dedicate dotate di GPU potenti o, per progetti più ambiziosi, l'accesso a centri di calcolo ad alte prestazioni come il CINECA in Italia

Diffusion Model The forward (or inference) diffusion process converts any complex data distribution into a simple one, and then learn a finite-time reversal of this diffusion process which defines the generative model distribution.

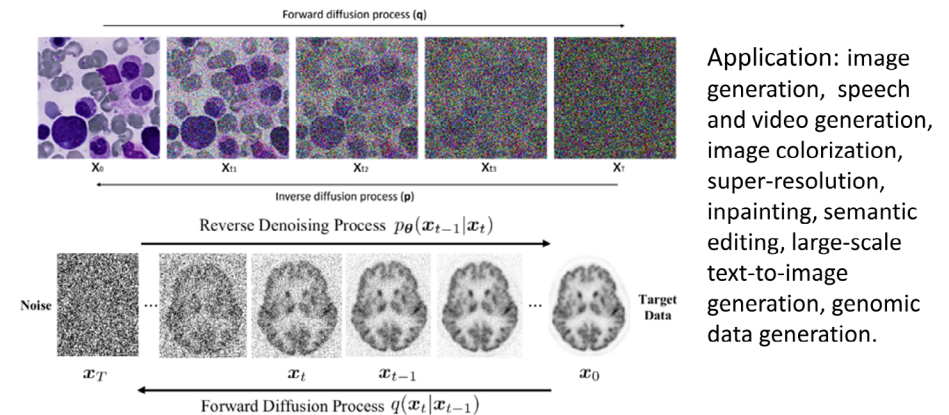


Figura 6. Due esempi di modelli diffusivi applicati ad una immagine istopatologica e ad un'immagine di Risonanza magnetica Nucleare.

È importante precisare che le metodologie di generazione di dati sintetici appartengono alla **categoria dei processi generativi**, ovvero tecniche che **creano nuovi dati anziché semplicemente trasformare o elaborare dati esistenti**. Questa capacità costituisce il cuore dell'intelligenza artificiale generativa, un campo che ha conosciuto uno sviluppo esplosivo negli ultimi anni. Il fondamento teorico di questi approcci risiede nell'identificazione delle distribuzioni statistiche che sottendono i dati reali di partenza. Una volta individuata la distribuzione statistica corretta, sia essa univariata o multivariata, diventa possibile campionare da essa per generare nuovi dati che mantengono le proprietà statistiche essenziali degli originali pur essendo completamente sintetici.

5) **Normalizing Flow (Flusso Normalizzante).** Trattasi di un approccio generativo che opera attraverso la trasformazione reversibile di distribuzioni di probabilità. Il concetto chiave è quello di costruire una sequenza di trasformazioni biunivoche (ossia trasformazioni che hanno un'inversa ben definita) che permettono di convertire una distribuzione di probabilità semplice, facile da campionare, in una distribuzione complessa che rispecchia quella dei dati reali. La reversibilità di questo processo garantisce sia la possibilità di generare nuovi dati campionando dalla distribuzione semplice e applicando le trasformazioni, sia di analizzare dati esistenti proiettandoli sulla distribuzione semplice. La procedura è illustrata in Fig. 7.

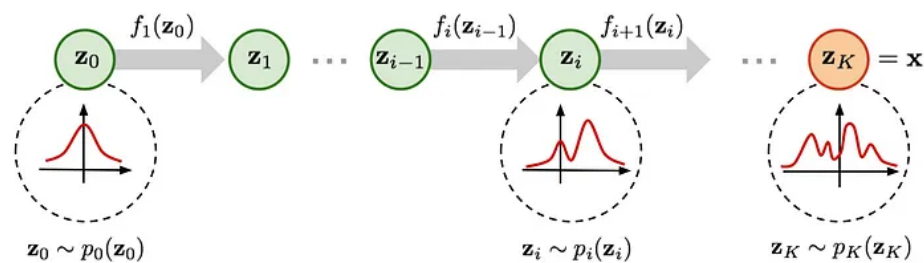


Figura 7. Catena di trasformazioni biunivoche che trasformano una distribuzione semplice in una complessa.

1.5. Validazione dei dati sintetici

La validazione dei dati sintetici costituisce un processo cruciale per garantire che questi dati siano non solo affidabili e rappresentativi, ma anche privi di distorsioni sistematiche, soprattutto quando vengono impiegati per addestrare modelli di *machine learning* o per condurre analisi statistiche che potrebbero influenzare decisioni cliniche reali. La validazione può avvenire attraverso diverse metodologie e processi. La procedura più comune si basa sullo svolgimento di un confronto sistematico tra dati sintetici e dati reali, allo scopo di verificare se i dati sintetici generati riflettono accuratamente le caratteristiche dei dati reali di partenza. Suddetto confronto può essere articolato su diversi livelli di analisi, ciascuno dei quali fornisce informazioni complementari sulla qualità dei dati sintetici.

Il primo livello di confronto riguarda le distribuzioni statistiche. In questa fase si verifica che i principali parametri statistici, come la media, la varianza e l'asimmetria (*skewness*), siano non troppo dissimili tra i due insiemi di dati. Per quantificare oggettivamente la somiglianza tra le distribuzioni, si possono impiegare test inferenziali rigorosi come il test di Kolmogorov-Smirnov, che valuta se due campioni provengono dalla stessa distribuzione di probabilità sottostante.

Un secondo livello di confronto concerne le prestazioni predittive. L'approccio può consistere, ad esempio, nel valutare le prestazioni di modelli predittivi addestrati esclusivamente sui dati sintetici, confrontandole con quelle di modelli equivalenti addestrati su dati reali. Se un modello addestrato su dati sintetici ottiene risultati simili a quelli di un modello addestrato su dati reali, ciò indica che i dati sintetici possiedono un elevato valore informativo e sono rappresentativi. In ambito medico, risultano particolarmente importanti le proprietà predittive quantificate dai modelli del tipo "*time to event statistics*", che comprendono il modello di Cox, utilizzato per predire determinati eventi clinici come la sopravvivenza dei pazienti, la risposta alle terapie e la probabilità di recidive.

Un terzo livello di validazione, essenziale quando si lavora con modelli multivariati, consiste nel verificare che l'importanza relativa delle diverse variabili nei dati sintetici corrisponda a quella delle variabili nei dati reali, al fine di confermare se le relazioni tra le variabili sono state preservate durante il processo di generazione dei dati sintetici.

Un altro metodo è quello di confrontare le distribuzioni di probabilità congiunte e condizionate.

Un aspetto critico della validazione riguarda il controllo dell'introduzione o dell'ereditarietà di *bias* sistematici. È fondamentale verificare che il processo di generazione non abbia introdotto nuove distorsioni e che eventuali *bias* presenti nei dati reali non siano stati amplificati nei dati sintetici. Tale procedura può coinvolgere anche una quantificazione dei dati mancanti. A questo scopo, vale la pena sottolineare che i dati sintetici non servono solo a replicare dati esistenti, ma possono anche essere impiegati per migliorare la qualità complessiva dei *dataset* attraverso metodiche avanzate di "imputazione".

Una buona pratica metodologica consiste inoltre nel verificare l'applicabilità dei dati sintetici nel contesto specifico anche attraverso il coinvolgimento di esperti del dominio (Biologi, Medici, Clinici etc).

Infine, è essenziale comprendere che la validazione non costituisce un processo una *tantum*, ma dovrebbe essere concepita come un'attività continua e basata su verifiche regolari nel tempo, al fine di assicurare che i dati sintetici rimangano accurati, rilevanti e rappresentativi.

1.6. Metriche per la valutazione della qualità dei dati sintetici

Le caratteristiche fondamentali che dovrebbero contraddistinguere dati sintetici di elevata qualità sono: fedeltà, utilità statistica, utilità clinica, diversità e preservazione della *privacy*. Ciascuna di queste caratteristiche risponde a una domanda precisa e il relativo livello può essere quantificato attraverso metriche specifiche:

- **Fedeltà (Fidelity):** quanto i dati sintetici rispecchiano quelli reali;
- **Utilità (Utility):** quanto i dati sintetici risultano efficaci nell'addestramento di modelli predittivi;
- **Riservatezza (Privacy):** quanto garantiscono la protezione dei dati sensibili;
- **Diversità (Diversity):** quanto ampia è la loro variabilità interna.

Fedeltà. La Fedeltà misura quanto accuratamente i dati sintetici riproducono la struttura statistica dei dati reali in termini di distribuzioni, correlazioni e altri momenti statistici. Per comprendere concretamente cosa significhi fedeltà, consideriamo alcuni esempi: se nei dati reali il campione di riferimento comprende più uomini che donne, anche il dataset sintetico dovrebbe rispettare questa stessa distribuzione di genere. Similmente, se un dataset reale mostra che un elevato livello di colesterolo è frequentemente associato a una pressione arteriosa alta, questa correlazione deve essere mantenuta anche nel dataset sintetico. La Fedeltà può essere quantificata attraverso varie metriche, come la Divergenza Jensen-Shannon (JSD), che misura la similarità tra due distribuzioni, la distanza di Wasserstein, che misura l'energia spesa per trasformare una distribuzione in un'altra, il test di Kolmogorov-Smirnov (KS), per verificare se due campioni provengono dalla stessa distribuzione (univariata), test del chi quadrato per variabili categoriche, confronto fra le matrici di correlazione per il controllo della interdipendenza delle variabili nei dati reali rispetto a quelli sintetici. Infine, si possono utilizzare metodi grafici come l'analisi delle componenti principali (PCA) e metodi di riduzione della dimensionalità per confrontare le strutture multidimensionali.

Utilità. L'Utilità misura la capacità del dato sintetico di sostituire o integrare i dati reali nell'addestramento di modelli predittivi, misurando le prestazioni ottenute. Tale proprietà del dato risponde ad alcune domande specifiche: i dati sintetici possono essere impiegati per il pre-addestramento e/o l'addestramento (*training* e *pre-training*) di modelli di *Machine Learning*? È possibile usare i dati sintetici per addestrare un modello predittivo che funzioni bene anche su dati reali? La quantificazione dell'utilità può avvenire attraverso diversi schemi. L'approccio più diretto consiste nell'addestrare un modello esclusivamente su dati sintetici e poi testarlo su dati reali. Se le *performance* risultano buone, ciò fornisce una forte evidenza dell'utilità dei dati sintetici. Un metodo simmetrico prevede di addestrare il modello su dati reali e testarlo su dati sintetici. Esistono poi approcci ibridi più sofisticati, dove l'addestramento viene condotto su una combinazione di dati sintetici e dati reali, mentre il *testing* avviene esclusivamente su dati sintetici o su dati reali e viceversa. Le metriche comunemente utilizzate per questa valutazione sono quelle standard per quantificare le prestazioni di sistemi di *machine learning* come l'indice F1, Accuratezza, AUC (Area sotto la Curva), Precisione, ecc.

Privacy. La *privacy* misura la capacità di preservare la riservatezza dei soggetti reali. Tale proprietà rappresenta un altro dei pilastri della qualità: i dati devono essere sicuri da un punto di vista della protezione della *privacy* (*privacy preserving*). L'obiettivo fondamentale è proteggere la riservatezza delle persone reali i cui dati hanno contribuito alla generazione del dataset sintetico. In tale

contesto, un aspetto importante da considerare è la similarità tra dati reali e i dati sintetici generati a partire dai primi: se i dati sintetici fossero troppo simili a quelli reali, potrebbero esistere rischi di re-identificazione, ossia la possibilità di risalire ai dati originali o addirittura alle identità dei soggetti reali. Le metodiche per controllare e garantire il rispetto della *privacy* sono molteplici. Una prima verifica consiste nel misurare quanto ciascun record sintetico assomiglia al record reale, identificando potenziali "copie troppo fedeli" che potrebbero compromettere l'anonimato. Un secondo approccio prevede di simulare deliberatamente attacchi di re-identificazione, cercando attivamente di collegare i dati sintetici a quelli reali per valutare la robustezza del sistema. Meritano infine menzione le tecniche di *differential privacy* (i.e. i dati di nessun singolo individuo devono avere un ruolo significativo nell'output del modello, indipendentemente dalla rispettiva inclusione o esclusione) e la k-anonimità, la quale impone che ogni individuo nel dataset sintetico sia indistinguibile da almeno k altri individui.

Diversità. La diversità misura la capacità di riflettere l'intera distribuzione dei dati reali, evitando *overfitting*, perdita di *outlier* o squilibri tra sottogruppi. In concreto, la diversità risponde alla seguente domanda: "*i record sintetici sono sufficientemente diversi tra loro per rappresentare l'intera gamma di variabilità presente nel set di dati originale?*". Laddove il dataset sintetico generato mancasse di diversità, i dati sintetici rischierebbero di non rappresentare adeguatamente i casi eccezionali (i cc.dd. *outlier*, che si discostano molto dalla media della popolazione), essere pronti a *overfitting* (ottime prestazioni in fase di apprendimento ma pessime prestazioni in fase di generalizzazione), compromettere il bilanciamento del dataset (ad esempio trascurando sottogruppi rari) e, in definitiva, risultare inutili per lo sviluppo di sistemi di IA robusti e affidabili.

Box 1

Alcuni Progetti Europei ed Internazionali sui dati sintetici in Medicina

SYNTHEMA (Synthetic Haematological Data)

A European project dedicated to generating reliable, high-quality synthetic data to create 'virtual patients.' These virtual patients aim to enhance diagnostic capacity, assess treatment options, and predict outcomes in rare hematological diseases such as Sickle Cell Disease (SCD) and Acute Myeloid Leukemia (AML). **More info:** <https://cordis.europa.eu/project/id/101095530>

SYNTHIA

An Innovative Health Initiative (IHI) project focused on delivering validated, reliable tools and methods for synthetic data generation across multiple data types, including lab results, clinical notes, genomics, imaging, and m-health data. It supports the generation of longitudinal data for diseases such as lung and breast cancers, multiple myeloma, lymphoma, Alzheimer's, and type 2 diabetes.

More info: <https://www.ih.europa.eu/projects-results/project-factsheets/synthia>

DNV's Quality Assurance in Synthetic Data Use

An initiative to develop a framework for quality assurance in synthetic data use in healthcare. The project tests tools and methods on conditions like cancer tumors, blood cancer, Alzheimer's, and metabolic diseases.

More info: <https://www.dnv.com/news/dnv-to-ensure-quality-assurance-of-synthetic-data-use-in-healthcare/>

EuroFlow Consortium

A consortium established to innovate and standardize flow cytometry for diagnosing hematological malignancies. It has developed protocols and tools for improving diagnostics and personalized treatment in hematology.

More info: <https://www.euroflow.org>

International Human Epigenome Consortium (IHEC)

Coordinates global efforts in epigenomics with the goal of generating reference human epigenomes from various normal and disease-related human cell types.

More info: <http://ihc-epigenomes.org>

GEN2PHEN

A European project that aims to build a comprehensive portal connecting genotype-to-phenotype data, to support a holistic understanding of genetic information.

More info: <https://cordis.europa.eu/project/id/200754>

EMRBots

An initiative that provides artificial electronic medical records for educational and non-commercial use, allowing experimentation with statistical and machine learning algorithms on synthetic patient data.

More info: <https://emrbots.org>

2. Il contesto normativo correlato alla generazione, all'uso e alla protezione dei dati sanitari sintetici

2.1. Il GDPR (Regolamento (UE) 2016/679)

Il quadro attuale delle norme europee e nazionali pone, con particolare riferimento al settore sanitario, l'attenzione sul ruolo dei dati sintetici in ambito di ricerca scientifica ed innovazione tecnologica avuto riguardo al rispetto della privacy e alla sicurezza dei dati. Anzitutto occorre chiarire che, **se resi sufficientemente anonimi** in modo da impedire o non consentire più l'identificazione dell'interessato ai sensi del **considerando 26 del Regolamento (UE) 2016/679 sulla protezione dei dati (GDPR)**, i dati sintetici sono considerati **dati non personali**.

Alla luce delle indicazioni contenute nel GDPR, l'anonimizzazione consiste nella trasformazione dei dati personali in modo tale che l'interessato non sia più identificabile.

Ciò implica un processo irreversibile per cui, anche avvalendosi di tutte le informazioni o tecniche aggiuntive ragionevolmente utilizzabili, non sarebbe possibile risalire all'identità dell'interessato. Pertanto, **i dati anonimizzati non sono considerati dati personali e, di conseguenza, il GDPR non trova applicazione**, poiché non applicabile al trattamento di informazioni anonime.

Laddove, quindi, la sintetizzazione rientri tra le tecniche di anonimizzazione, si può correttamente affermare che i dati sintetici siano da considerare dati anonimi¹. In particolare, "se il dato sintetico rispetta – ormai trasformato – i criteri di un'adeguata anonimizzazione a monte, allo stato dell'arte e della tecnica e degli elementi contestuali disponibili, esso si può sottrarre alle tutele e agli adempimenti in materia di protezione dei dati personali, per insussistenza di reidentificabilità e di personalità. In sostanza, qui la sfida sarebbe solo quella

¹ A tal proposito il Garante Europeo per la Protezione dei Dati "European Data Protection Supervisor – EDPS, ha sottolineato l'importanza di una rigorosa generazione e valutazione dei dati sintetici per garantire che soddisfino i requisiti di anonimizzazione. L'EDPS è un'autorità di controllo indipendente che supervisiona l'applicazione del GDPR e, in generale, della normativa in materia di protezione dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi dell'Unione Europea. L'EDPS ha mostrato un vivo interesse per i dati sintetici, riconoscendone il potenziale come tecnologia per la tutela della privacy. Per quanto concerne il carattere anonimo dei dati sintetici, l'EDPS ha sottolineato che "se i dati sintetici si dimostrano veramente anonimi, nel senso che le informazioni, o non si riferiscono a una persona fisica identificata o identificabile, o sono state rese anonime in modo tale che l'individuo non sia più identificabile, allora siamo al di fuori dell'ambito di applicazione del quadro di protezione dei dati personali" (si richiama in proposito il "Webinar on synthetic data, Synthetic data: what use cases as a privacy enhancing technology?" Wojciech Wiewiórowski, European Data Protection Supervisor).

di assicurare la perdurante anonimità del dato, per evitare in toto l'applicazione del GDPR². Resta però il fatto che ogni qualvolta si proceda con tecniche di anonimizzazione dei dati personali, questo processo rientra nella definizione di *trattamento* secondo quanto indicato dal GDPR implicando tali operazioni di trasformazione, alterazione, aggregazione dei dati, modifiche sostanziali delle informazioni personali per renderle anonime. Di conseguenza, è necessario adempiere agli obblighi prescritti dal GDPR per la realizzazione di questo processo, in particolare assicurando la presenza di un'idonea base giuridica del trattamento e definendo chiaramente le finalità dell'anonimizzazione.

Pertanto, sebbene l'anonimizzazione sia generalmente considerata una pratica lecita, è essenziale **stabilire con precisione il suo perimetro illustrando dettagliatamente le misure tecniche e organizzative adottate per conseguirla**.

Quanto al rischio di re-identificazione, la persistenza di un tale rischio potenziale anche dopo il processo di anonimizzazione non implica di per sé l'inefficacia della tecnica di anonimizzazione. La normativa in materia di protezione dei dati, **non richiede infatti che l'anonimizzazione sia completamente priva di rischi** ma, piuttosto, che il rischio specifico di re-identificazione sia mitigato in modo tale che la possibilità che esso si verifichi sia sufficientemente remota. E questo fatto è correlato anche alle tecniche di anonimizzazione e alle evoluzioni della tecnologia.

L'equivalenza fra dato anonimo e dato sintetico dipende allora, in questo senso, dalla probabilità di re-identificazione ossia di dedurre i dati di natura personale dai dati sintetici generati mediante processi di sintetizzazione. In altre parole, la valutazione dei rischi di re-identificazione inerente il processo di creazione di dati sintetici partendo da dati personali originali reali, è correlata a quali informazioni relative alle persone fisiche verrebbero rivelate se l'identificazione avesse successo, e cioè se il processo di anonimizzazione legato alla generazione dei dati sintetici non avesse successo.

Nessun dato personale deve quindi risultare a valle del processo di sintesi dei dati né vi deve essere possibilità di integrare caratteristiche riguardanti le serie di dati originali all'interno delle serie di dati sintetici (noti nella protezione dei dati come *outliers*), poiché questo tipo di integrazione potrebbe portare alla re-identificazione dell'interessato mediante un meccanismo inferenziale.

Come detto in precedenza, **il processo di generazione dei dati sintetici, allo stesso modo di altri processi di anonimizzazione, dovrebbe quindi includere una fase di preparazione delle serie di dati dopo selezione e preparazione del modello prescelto e una valutazione del rischio di violazione della privacy a partire dalla serie di dati allo scopo di verificare che i dati sintetici generati non siano dati personali reali**. Pertanto, anche in riferimento ai dati sanitari e al loro

² Per un approfondimento in proposito si veda L. Bolognini, "Un focus su dati sintetici e privacy, con proposte evolutive di soft regulation", Giuffrè Francis Lefebvre.

uso per finalità secondarie tra cui la ricerca scientifica³, fra le garanzie espressamente indicate dall'art. 89 del GDPR in combinato disposto con l'art. 32 dello stesso regolamento, figurano la pseudonimizzazione e l'anonimizzazione dei dati personali. In particolare, laddove le finalità di ricerca scientifica possano essere conseguite attraverso l'utilizzo di dati anonimi, allora dovrà privilegiarsi il ricorso a tecniche di anonimizzazione che consentano la totale e irreversibile de-identificazione del dato⁴. Diversamente, ed in via subordinata, tali garanzie potrebbero includere la pseudonimizzazione, purché il trattamento consenta la realizzazione delle finalità suindicate, sempre nel rispetto del principio di minimizzazione⁵.

I dati sintetici creati da algoritmi di intelligenza artificiale rappresentano quindi una soluzione estremamente interessante per elaborare e analizzare grandi quantità di dati nel rispetto dei principi di anonimizzazione, pur permanendo alcune criticità di interesse giuridico per quanto riguarda la fase di trattamento ed elaborazione del dato personale primario utilizzato per costruire il modello che dovrà consentire al sistema di intelligenza artificiale di generare dati sintetici non personali e di addestrarlo. L'uso di dati personali per lo sviluppo di modelli di apprendimento o per l'addestramento di sistemi IA generativa rappresenta, infatti, un tipico caso di trattamento di dati per finalità secondarie ulteriori e diverse rispetto a quelle originarie, a cui dovranno applicarsi, limitando l'analisi all'ambito sanitario e della ricerca scientifica in ambito sanitario, le prescrizioni previste dall'art. 89 del GDPR e dalla legislazione nazionale in materia.

2.2. L'AI Act (Regolamento (UE) 2024/1689)

La trasformazione dei dati personali in dati sintetici costituisce dunque un ulte-

³ Per il trattamento dei dati appartenenti alle cc.dd. categorie particolari, l'art. 9, par. 2, lett. j) del GDPR rende non applicabile il divieto generale di trattare tali dati se il trattamento è finalizzato alla ricerca scientifica e si basa sul diritto nazionale o dell'Unione, se è proporzionato a tale finalità, se rispetta l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e le libertà degli interessati. Le garanzie richieste dalla normativa europea a garanzia dei diritti e delle libertà degli interessati hanno lo scopo di assicurare la predisposizione di adeguate misure (tecniche ed organizzative) a tutela, in particolare, del principio di minimizzazione (art. 5, par. 1, lett. c), GDPR).

⁴ Affinché un dato personale possa essere considerato anonimo, dovrà essere sottoposto a un processo di anonimizzazione secondo le tecniche indicate dai Garanti europei – e.g., mascheramento, randomizzazione, generalizzazione ecc. – nonché in base al nuovo standard ISO/IEC 27559:2022 "Information security, cybersecurity and privacy protection – Privacy enhancing data de-identification framework", e la valutazione sull'efficacia del processo di anonimizzazione di volta in volta adottato dovrà tenere conto, in ultima analisi, anche delle specifiche indicazioni fornite nei provvedimenti delle Autorità di Controllo, nonché dalla giurisprudenza (nazionale ed europea).

⁵ Per approfondimenti, si rimanda a Finocchiaro G, Landi A, Polifrone G, Ruffo D, Tortolano F (2024). The Regulatory Future Of Synthetic Data: Data synthesis as a resource for scientific research, innovation, and public policy in the European legal landscape. Italian Institute for Privacy and Data Protection and the Data Intermediaries Alliance.

riore trattamento che necessita di un valido presupposto giuridico per rendere lecito il trattamento stesso.

Al contempo, **diversi regolamenti europei sostengono l'utilizzo dei dati sintetici promuovendo la sintetizzazione come tecnica di anonimizzazione**. La dirompente diffusione dei sistemi di intelligenza artificiale ha in effetti fatto emergere l'esigenza, puntualmente interpretata dal legislatore europeo, di regolamentare l'utilizzo di tali strumenti, ed in particolare di prevedere norme specifiche tese a disciplinare gli aspetti connessi alla protezione dei dati personali, ponendo al centro la protezione dei diritti e delle libertà fondamentali degli individui. In questo senso, appaiono di rilievo in questa rassegna sul contesto normativo correlato alla generazione, all'uso e alla protezione dei dati sanitari sintetici, la disciplina contenuta nell'AI Act, in particolare negli artt. 10 *“Dati e governance dei dati”* – e 59 – *“Ulteriore trattamento dei dati personali per lo sviluppo nello spazio di sperimentazione normativa per l'IA di determinati sistemi di IA nell'interesse pubblico”*. In proposito, **l'AI Act individua nei dati sintetici una soluzione adeguata a minimizzare la quantità di dati personali trattati da sistemi di IA**. Inoltre, il legislatore intravede nei dati sintetici, a seconda della metodologia utilizzata nel processo di sintetizzazione, una tecnica utile per impedire il recupero di informazioni che consentirebbero di risalire agli interessati (garantendo quindi la non reversibilità della de-identificazione), in questo modo **superando anche certe prescrizioni restrittive poste dalla normativa in materia di protezione dei dati personali**.

Ben si comprende, allora, perché l'AI Act si riferisca ai dati sintetici e a quelli anonimi in termini di equivalenza, e perché all'art. 59 vengono disciplinate le condizioni che devono essere soddisfatte per poter riutilizzare ai soli fini di sviluppo, addestramento e collaudo dei sistemi di IA i dati personali precedentemente raccolti per altre finalità. In sostanza, da un'interpretazione letterale del par. 1, lett. b) del citato art. 59, **l'utilizzo dei dati sintetici al pari di quelli anonimi/non personali sembra doversi considerare prevalente** – e preferibile, salvo eccezioni – **nel soddisfare i requisiti previsti dall'AI Act per i sistemi di IA classificati ad alto rischio come quelli sanitari**. In particolare, intendendo equiparare i dati sintetici ai dati di natura non personale, il legislatore ha provveduto all'inserimento nello stesso art. 59, par. 1, lett. b) della locuzione *“altri dati non personali”*, preceduto dal riferimento ai dati sintetici (nonché a quelli anonimi). **Dunque, il regolamento europeo sull'IA, oltre a fare esplicito riferimento ai dati sintetici considerandoli equivalenti a dati anonimi/non personali, ne preferisce l'uso per correggere pregiudizi/distorsioni (c.d. bias) di sistemi IA ad alto rischio sviluppati con tecniche di addestramento**, laddove all'art. 10, par. 5 i fornitori di IA ad alto rischio sono autorizzati a trattare solo eccezionalmente dati personali⁶ e nella misura strettamente necessaria a garantire la rilevazione/correzione di tali bias non altrimenti rilevabili. Tale trattamento deve essere soggetto ad

adeguate garanzie per i diritti e le libertà fondamentali delle persone fisiche, comprese limitazioni tecniche al riutilizzo e all'uso di misure di sicurezza e di tutela della privacy all'avanguardia.

Quadro sinottico dati sintetici e Reg. (UE) 2024/1689 (AI Act).

La norma fa esplicito riferimento ai dati sintetici considerati equivalenti ai dati anonimizzati e quindi non personali.

Art. 10 – “Dati e governance dei dati”: “1. I sistemi di IA ad **alto rischio** che utilizzano tecniche che prevedono l'uso di dati per l'**addestramento** di modelli di IA sono sviluppati sulla base di **set di dati** di addestramento, convalida e prova che soddisfano i **criteri di qualità** di cui ai paragrafi da 2 a 5 ogniqualvolta siano utilizzati tali set di dati. ...”.

I dati non personali (inclusi quelli sintetici) sono preferiti per correggere distorsioni di sistemi IA ad alto rischio sviluppati con tecniche di addestramento. Infatti, l'AI Act autorizza (art 10, paragrafo 5) **i fornitori di IA ad alto rischio a trattare eccezionalmente dati personali, nella misura strettamente necessaria** a garantire rilevazione/correzione di pregiudizi negativi o distorsioni (c.d. bias) non altrimenti rilevabili. I fornitori (art. 50). *“...garantiscono che gli output del sistema di IA siano marcati in un formato leggibile meccanicamente e **rilevabili come generati o manipolati artificialmente**”.*

Art. 59 – “Ulteriore trattamento dei dati personali per lo sviluppo nello spazio di sperimentazione normativa per l'IA di determinati sistemi di IA nell'interesse pubblico”. **Dati sintetici considerati equivalenti a dati anonimi, quindi come dati non personali** (art. 59, par. 1, lett. b: *“altri dati non personali”*, preceduto dal riferimento ai dati sintetici (nonché a quelli anonimi).

⁶ Si tratta di dati appartenenti alle categorie particolari di cui agli artt. 9(1) del Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR), 10 della Direttiva (UE) 2016/680 e 10(1) del Regolamento (UE) 2018/1725.

2.3. Il Data Governance Act (Regolamento (UE) 2022/868 – DGA)

Coerentemente con quanto sopra, **il legislatore europeo richiama il concetto dei dati sintetici anche in altre norme come il regolamento sulla governance dei dati, che non si applica ai soli dati personali (secondo l'accezione prevista nel GDPR), ma si estende ad ulteriori informazioni** che comprendono “...qualsiasi rappresentazione digitale di atti, fatti o informazioni e qualsiasi raccolta di tali atti, fatti o informazioni, anche sotto forma di registrazione sonora, visiva e audiovisiva”⁷. Il DGA si applica ai dati in possesso di enti pubblici (titolari dei dati) che risultano protetti per motivi di riservatezza commerciale (compresi i segreti commerciali, professionali o d'impresa); riservatezza statistica; protezione della proprietà intellettuale di terzi; protezione dei dati personali (salvo che non rientrino nell'ambito di applicazione della direttiva (UE) 2019/1024 sul riutilizzo delle informazioni del settore pubblico). **Per quanto riguarda il riutilizzo dei dati, si osserva come la norma sulla governance dei dati abbia stabilito regole e garanzie (da leggere nel combinato dell'art. 5 e del considerando 15) per agevolare tale riutilizzo, permettendo l'estrazione di informazioni da tali dati, senza comprometterne la natura protetta.** Ai sensi dell'art. 5 DGA, per quanto concerne i dati personali, la pseudonimizzazione prevista dal GDPR quale misura di sicurezza di tipo tecnico non sembra sia sufficiente ad ottenere l'accesso ai dati per il loro riutilizzo, atteso che il rispetto delle condizioni previste dal DGA è vincolato all'attuazione di un'adeguata anonimizzazione.

D'altro canto, ai sensi del considerando 15 DGA la trasmissione a terzi di dati anche personali (pseudonimizzati) per il loro riutilizzo, può essere consentita purché sia impossibile procedere alla re-identificazione degli interessati. In proposito, **fra le tecniche che il regolamento sulla governance dei dati giudica idonee a garantire la protezione dei dati personali e ridurre il rischio di identificazione degli interessati è espressamente citato l'uso di dati sintetici (considerando 7 DGA).** Sotto questo profilo, è di sicuro rilievo l'apertura della normativa europea all'uso dei dati ottenuti mediante sintetizzazione, la cui applicazione è equiparata, quanto a livello di protezione della *privacy* degli individui, ad altre tecniche quali l'anonimizzazione. In altri termini, la sintetizzazione dei dati potrebbe essere utilizzata, negli ambiti individuati dal DGA, come efficace tecnica di anonimizzazione per accedere, analizzare, condividere, riutilizzare e pubblicare i dati senza rivelare informazioni personali. **La sintesi dei dati è vista, in questo senso, come uno strumento che rispetta i requisiti di protezione dei dati e allo stesso tempo stimola l'innovazione tecnologica.**

Quadro sinottico dati sintetici e Reg. (UE) 2022/868 (DGA).

La norma promuove condivisione e riuso di dati personali e **non personali**. Azioni su: **enti pubblici, altruismo, intermediazione.**

Ampia definizione di dati: “...**qualsiasi rappresentazione digitale** di atti, fatti o informazioni e qualsiasi raccolta di tali atti, fatti o informazioni, ...” (art.2.1)

Il DGA favorisce il riutilizzo dei dati (anche sintetici) stabilendo regole per tale riutilizzo, senza compromettere la natura protetta di tali dati (art. 5: condizioni di riutilizzo da parte **enti pubblici che hanno responsabilità della protezione dei dati e di renderli anonimi**; considerando 15: chiarisce che la protezione delle persone fisiche si applica a qualsiasi trattamento di dati personali, sia automatizzato che manuale. La protezione deve quindi essere garantita **indipendentemente** dalle tecniche di trattamento utilizzate).

Considerando 7: riconosce e promuove l'utilizzo di diverse tecniche di anonimizzazione e pseudonimizzazione per proteggere i dati personali durante il loro riutilizzo. **La produzione di dati sintetici è tecnica idonea per anonimizzazione e riduzione rischio di re-identificazione.**

⁷ Si veda in proposito la definizione di “dati” ai sensi dell'art. 2, n. 1) del Data Governance Act.

Box 2 – Le Linee Guida dell'Agenzia per l'Italia Digitale (AgID)

L'Agenzia per l'Italia Digitale (AgID) è l'autorità italiana cui fanno capo, tra le altre, competenze in materia di regolamentazione dei dati e del relativo utilizzo nel contesto digitale e da parte della pubblica amministrazione. In questo ambito, AgID opera in stretta connessione con il quadro regolatorio europeo delineato dal *Data Governance Act* (DGA).

In particolare, con il Decreto Legislativo del 7 ottobre 2024, n. 144, l'Italia ha adeguato la normativa nazionale al DGA e ha individuato AgID quale autorità competente in una serie di materie individuate dallo stesso Regolamento, quali la notifica dei servizi di intermediazione dei dati, la registrazione delle organizzazioni che perseguono l'altruismo dei dati e il riutilizzo dei dati detenuti dagli enti pubblici. Nell'esecuzione del proprio mandato, AgID opera in collaborazione con ulteriori autorità quali il Garante per la protezione dei dati personali, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato e l'Agenzia per la Cybersicurezza Nazionale.

AgID riveste altresì una funzione strategica nella *governance* e nello sviluppo dell'intelligenza artificiale a livello nazionale, tra l'altro, partecipando attivamente alla costruzione della strategia nazionale in materia di IA attraverso sinergie con altri organismi pubblici e istituzionali, promuovendo l'implementazione di soluzioni di intelligenza artificiale nell'ambito delle amministrazioni pubbliche, assicurando il rispetto dei principi etici e dei requisiti di sicurezza nell'impiego di tali tecnologie.

In tale contesto, AgID ha predisposto le *“Linee guida per l'adozione, l'acquisto e lo sviluppo di sistemi di intelligenza artificiale nella Pubblica Amministrazione”*, sottoposte a consultazione pubblica dal 18 febbraio al 20 marzo 2025, e il cui iter di piena adozione risulta ancora in corso.

In questo documento, uno dei capitoli centrali riguarda la gestione e la *governance* dei dati, con una trattazione specifica riservata ai dati sintetici: da un lato ne viene riconosciuta l'utilità — ad esempio per superare i vincoli legati alla *privacy* o affrontare la scarsità di dati reali — dall'altro sono evidenziate alcune sfide quali la rappresentatività dei dati sintetici e l'adeguatezza delle proprietà statistiche.

Le linee guida di AgID individuano quindi un modello di qualità dei dati che — pur non essendo limitato ai soli dati sintetici — si applica a tutte le tipologie di dati. Il modello si basa su standard internazionali, come, a titolo esemplificativo, ISO/IEC 25012 e ISO/IEC 25024 (modello e misurazione della qualità dei dati). Fra le caratteristiche di qualità richiamate nelle linee guida, coerentemente con le metriche individuate nel presente lavoro, figurano: rappresentatività, bilanciamento, credibilità, riservatezza.

Le linee si propongono pertanto di declinare sul piano operativo le indicazioni e i principi fissati dall'AI Act a livello dell'Unione Europea chiarendo, al contempo, che le stesse non si applicano solo ai sistemi di IA “ad alto rischio”, ma sono estese a tutti i sistemi di intelligenza artificiale adottati dalla Pubblica Amministrazione, a prescindere dal relativo livello di rischio.

2.4. Lo European Health Data Space (Regolamento (UE) 2025/327 - EHDS)

Tra le altre norme europee di rilievo sul tema in questione, si colloca il regolamento sullo Spazio Europeo dei Dati Sanitari (EHDS) che, **pur non facendo esplicito riferimento ai dati sintetici, consente un ampio utilizzo dei dati sanitari per le finalità secondarie disciplinate all'art. 53 e pone requisiti stringenti per poter accedere ai dati sanitari elettronici e procedere al loro utilizzo**. L'EHDS annovera tra dette finalità secondarie espressamente anche le attività di addestramento, prova e valutazione degli algoritmi di IA, anche relativi a dispositivi medici, dispositivi medico-diagnostici in vitro, sistemi di IA e applicazioni di sanità digitale, nell'ambito di finalità di ricerca scientifica nel settore sanitario o dell'assistenza che contribuisce alla sanità pubblica o alla valutazione delle tecnologie sanitarie o che garantisce elevati livelli di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria, dei medicinali o dei dispositivi medici, con l'obiettivo di favorire gli utenti finali, quali i pazienti, i professionisti sanitari e gli amministratori sanitari (art. 53, par. 1, e, ii). **Nella richiesta di accesso ai dati sanitari elettronici per uso secondario, da presentare all'organismo responsabile per l'accesso ai dati sanitari, l'utente interessato ad accedere ai dati è obbligato a fornire una serie di elementi, tra cui una spiegazione dettagliata dell'uso previsto di tali dati e l'indicazione delle finalità perseguite**, fra quelle previste dal regolamento stesso al menzionato art. 53, e tra le informazioni che devono essere contenute nella richiesta di accesso, è necessario sia indicato se la richiesta si riferisca a dati anonimizzati ovvero pseudonimizzati.

La distinzione non è banale posto che, se i dati a cui l'utente interessato intende accedere sono in forma anonimizzata, l'EHDS prevede requisiti meno stringenti ai fini dell'autorizzazione che l'Organismo responsabile dell'Accesso ai dati sarà chiamato a rilasciare. Di contro, qualora si trattasse di una domanda per l'accesso indirizzata a dati sanitari solo pseudonimizzati (quindi dati di natura personale, a cui è applicabile la normativa in materia di protezione dei dati personali), colui che formula la domanda di accesso è tenuto a comunicare alcune informazioni integrative, tra cui la motivazione su cui si basa la domanda di accesso, esplicitando le ragioni per le quali i dati anonimi non sono sufficienti al perseguimento delle finalità manifestate. L'EHDS attribuisce compiti di interesse pubblico agli organismi responsabili dell'accesso ai dati sanitari ai sensi dell'art. 6, par. 1, lett. e) del GDPR e, allo stesso tempo, costituisce la base giuridica idonea a soddisfare le condizioni per il trattamento ai sensi dell'art. 9, par. 2, lett. g), h), i) e j) del GDPR.

Quadro sinottico dati sintetici e Reg. (UE) 2025/327 (EHDS).

Capo IV uso secondario

Condizioni e regole per il riutilizzo dei dati personali e non personali (inclusi quelli sintetici, anche se non vi è esplicito riferimento), conservati e protetti da qualunque titolare di dati sanitari.

Categorie minime di dati sanitari elettronici per l'uso secondario (art.51): molte e diverse. **Ampia opportunità per sviluppo di diverse categorie di dati sintetici.**

L'accesso e l'uso sono **limitati ai soli dati sanitari e al settore della salute.** EHDS prende le mosse dal combinato disposto art 6, par.1, lett. a), c), e) o f) GDPR con art 9, par 2 lett. da g) a j) GDPR e **fornisce una base giuridica per l'uso secondario dei dati sanitari elettronici personali** definendo finalità legittime, governance affidabile e trattamento in ambiente sicuro sotto il controllo dell'autorità competente (HDAB).

Finalità per le quali è possibile trattare i dati per uso secondario (art.53): è inclusa la ricerca scientifica nel settore sanitario e dell'assistenza (art. 53, par.1, e) incluse: **attività di sviluppo e innovazione**; attività di addestramento prova e valutazione di **algoritmi.**

Ampia opportunità di uso delle categorie all'art 51 per la ricerca di tecniche per la produzione di dati sintetici in ambito sanitario.

Usi vietati (art 54): decisioni pregiudizievoli per persona fisica; pubblicità...

2.5. Legge sull'intelligenza artificiale (Legge 23 settembre 2025, n. 132)

Anche quando riferito al panorama italiano, l'impiego di dati sintetici richiede un esame attento dal punto di vista normativo ed etico per assicurare che l'utilizzo di tali tecnologie sia in linea con i principi di giustizia ed equità. Il panorama normativo sull'uso dei dati sanitari sintetici si inserisce, come visto, in un contesto più ampio di regolamentazione europea, mirato a bilanciare l'innovazione tecnologica con la tutela della *privacy* e la sicurezza dei dati. Si è fatto cenno in precedenza a come queste tecnologie, pur promettendo notevoli benefici richiedano una attenta valutazione dei rischi e dei benefici associati,

nonché l'adozione di un quadro legale adeguato che ne regoli l'impiego in maniera efficace e sicura.

In questo scenario si colloca la **Legge italiana 132/2025 sulla intelligenza artificiale, che stabilisce i principi in materia di ricerca, sperimentazione, sviluppo, adozione e applicazione di sistemi e modelli di intelligenza artificiale (IA)**, promuovendone un impiego corretto, trasparente e responsabile in chiave antropocentrica, con vigilanza sui rischi economici, sociali e sui diritti fondamentali.

Suddetta legge si inserisce nel contesto di una ricerca scientifica in rapida trasformazione, particolarmente nei settori medico, biomedico ed epidemiologico e rappresenta la prima normativa in Europa a disciplinare organicamente l'intelligenza artificiale, allineandosi al Regolamento UE 2024/1689 e introducendo principi specifici per la ricerca sanitaria.

La Legge 132/2025 **fa riferimento esplicito alla sintesi dei dati sanitari, in particolare, per ricerca e sperimentazione:** i trattamenti — anche di dati personali — sono qualificati di rilevante interesse pubblico ed è **sempre consentito l'uso secondario di dati pseudonimizzati o privi di identificativi diretti con adeguata informativa**, e sono ammessi trattamenti funzionali ad anonimizzazione, pseudonimizzazione e sintesi dei dati. **La prassi operativa prevede la notifica al Garante con possibilità di procedere dopo trenta giorni, salvo interventi inibitori.**

In particolare, con il comma 1 dell'art. 8 il legislatore delimita tassativamente il **perimetro di applicazione della norma** individuando:

- **ambito oggettivo costituito dai** “trattamenti di dati anche personali e di quelli particolari/sensibili, rivolti a ricerca, sperimentazione scientifica nella realizzazione di sistemi di intelligenza artificiale finalizzati alla prevenzione, diagnosi, cura di malattie, sviluppo di farmaci, terapie e tecnologie riabilitative, realizzazione di apparati medicali, salute pubblica, incolumità della persona; nonché a quei trattamenti rivolti alla: ricerca e sperimentazione scientifica nella realizzazione di sistemi di intelligenza artificiale finalizzati allo studio della fisiologia, della biomeccanica e della biologia umana anche in ambito non sanitario in quanto necessari alla realizzazione e all'utilizzazione di banche dati e modelli di base”;
- **ambito soggettivo, laddove stabilisce che la norma si applica ai** “soggetti pubblici e privati senza scopo di lucro, IRCCS + soggetti privati operanti nel settore sanitario nell'ambito di progetti di ricerca a cui partecipano soggetti pubblici e privati senza scopo di lucro”.

Al comma 2, invece, si prevede la possibilità del c.d. **uso secondario dei dati personali** e particolari a condizione che questi vengano privati degli elementi identificativi diretti. Quindi, per poter fare “uso secondario dei dati” sarà necessario dotarsi di tecnologie adeguate a realizzare delle robuste pseudonimizzazioni o anonimizzazioni dei dati personali.

Il comma 3 riconosce come **base giuridica la legge** per alcuni **trattamenti come** l'anonimizzazione, la pseudonimizzazione e la **sintetizzazione di dati sanitari**, che prima, invece, potevano essere eseguiti esclusivamente con il consenso dell'interessato. Tuttavia, questa base giuridica si applica solo se tali trattamenti rientrano nelle attività di ricerca e sperimentazione scientifica di sistemi di AI finalizzati a quanto previsto nel comma 1 (alla prevenzione, diagnosi, cura, sviluppo di farmaci, ecc.) o siano rivolti ad attività di programmazione, gestione, controllo e valutazione dell'assistenza sanitaria (c.d. finalità di governo della salute).

Ad oggi, **manca una definizione autentica di dato sintetico e dei requisiti che questo deve avere così come mancano regole chiare sulle modalità di sintetizzazione**, che tengano conto sia degli aspetti tecnico-informatici che dei profili più giuridici ed etici. Decisivo sarà quindi il ruolo di **AGENAS**, alla quale il legislatore, al comma 4, riconosce la possibilità, di stabilire ed aggiornare linee guida per le procedure di anonimizzazione e le tecniche di sintetizzazione di cui al comma 3, previo parere all'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Quadro sinottico dati sintetici e Legge 132/2025 sull'IA.

Disposizioni e deleghe al Governo in materia di intelligenza artificiale, riguardanti diversi settori per introdurre una normativa nazionale sull'IA in armonia con la normativa UE.

Art. 8 (Ricerca e sperimentazione scientifica nella realizzazione di sistemi di IA in ambito sanitario). Riconosce l'interesse pubblico del trattamento dei dati, anche personali, per finalità di ricerca, nonché terapeutiche e farmacologiche, regolando l'uso secondario dei dati anonimi e semplificando le informative. **Rimosso l'obbligo di approvazione dei trattamenti dei dati, anche secondari, per le citate finalità, da parte dei comitati etici interessati** (comma 5). Resta fermo che i trattamenti in questione devono essere comunicati al Garante Privacy.

- **Autorizzato l'uso secondario di dati personali privi degli elementi identificativi diretti per le finalità di pubblico interesse indicate.**

- **Sempre consentito il trattamento per finalità di** anonimizzazione, pseudonimizzazione o **sintetizzazione** dei dati personali.

- Agenas può stabilire e aggiornare linee guida per le procedure di anonimizzazione di dati personali, di cui al comma 3, e per la creazione di dati sintetici, anche per categorie di dati e finalità di trattamento.

Box 3 – Focus: L'Ecosistema dei Dati Sanitari

L'Ecosistema dei Dati Sanitari (EDS) è uno dei progetti strategici finanziati nell'ambito del **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)**, con un forte rilievo a livello governativo. L'obiettivo principale dell'iniziativa è **estrarre, integrare e conservare** in un'unica piattaforma nazionale le informazioni relative alle prestazioni sanitarie registrate nei **Fascicoli Sanitari Elettronici (FSE)**, rendendole disponibili agli operatori sanitari per migliorare la gestione clinica e il percorso di cura del paziente.

L'EDS è stato **istituito con il Decreto del Ministro della Salute del 31 dicembre 2024**, emanato di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze e con il Sottosegretario di Stato alla Presidenza del Consiglio dei Ministri con delega all'innovazione tecnologica. I servizi dell'ecosistema saranno **pienamente operativi entro il 2026**.

Architettura e livelli informativi

L'architettura dell'EDS è articolata in **tre livelli di informazione**, differenziati per finalità d'uso e grado di anonimizzazione.

1. Livello dei dati in chiaro

È il livello operativo, costituito dai dati identificabili dell'assistito, organizzati per **territorio di assistenza** (ossia per Regione). Questo livello riflette la natura **di competenza concorrente** della sanità tra Stato e Regioni, garantendo quindi la possibilità per ciascuna Regione di **gestire autonomamente** i propri archivi informativi. A livello tecnico, il sistema prevede **21 nodi informativi** (uno per ciascuna Regione e Provincia Autonoma), che possono essere centralizzati o distribuiti. Questo livello supporta direttamente le attività del personale sanitario — prevenzione, diagnosi e cura — consentendo la creazione di un **"Patient Summary"** aggiornato e interoperabile. In tal modo, il medico può accedere al quadro clinico complessivo del paziente indipendentemente dalla Regione o dall'ente presso cui è in cura, superando i limiti dell'attuale Fascicolo Sanitario Elettronico.

2. Livello dei dati pseudo-anonimizzati

In questo livello i dati vengono **privati dei riferimenti diretti alla persona** tramite processi di **pseudo-anonimizzazione**, consentendo il loro utilizzo per **finalità secondarie, come la programmazione sanitaria o di ricerca**. Le informazioni vengono aggregate per territorio o ambito clinico, permettendo di monitorare l'efficacia dei servizi e supportare le decisioni di governance sanitaria.

3. Livello dei dati anonimizzati

L'ultimo livello prevede la **completa anonimizzazione dei dati**, che diventano così utilizzabili per **finalità di ricerca scientifica, epidemiologica e di innovazione tecnologica**. In questa fase è possibile condurre **analisi aggregate** su patologie, aree terapeutiche e percorsi di cura, oltre a supportare attività di prevenzione, valutazione dell'impatto delle politiche sanitarie e controllo della spesa pubblica.

Flusso informativo e finalità

Il modello dell'EDS è concepito come un **sistema a cascata**:

- i **dati in chiaro** alimentano quelli **pseudo-anonimizzati**;
- i **dati pseudo-anonimizzati** alimentano quelli **anonimizzati**.

Questa struttura multilivello consente di **preservare la sicurezza e la riservatezza dei dati**, garantendo al tempo stesso la loro valorizzazione per **finalità di programmazione, prevenzione, ricerca e sviluppo**.

Grazie all'EDS sarà quindi possibile **utilizzare in modo sicuro e avanzato i dati sanitari**, sfruttando appieno le potenzialità offerte dalle **tecnologie di intelligenza artificiale e machine learning** per il miglioramento continuo dei servizi di salute pubblica.

Stato di avanzamento e prospettive

Il progetto EDS prevede una serie di *milestone* legate al PNRR, ma al tempo stesso costituisce la base di un programma di lungo periodo più ampio, che mira a promuovere una diffusa formazione del personale sanitario su tutto il territorio nazionale.

L'obiettivo è fornire agli operatori le competenze necessarie per sfruttare appieno il potenziale informativo e analitico dell'ecosistema.

Il rilascio del primo nucleo operativo dell'EDS, con i relativi servizi, è previsto per il **30 settembre 2026**.

Le attività di sviluppo dei servizi applicativi (ad esempio, Dossier Farmaceutico e *Patient Summary*) inizieranno il 30 marzo 2026, mentre il completamento del progetto è pianificato entro il 30 giugno 2026.

In prospettiva, il terzo livello dell'EDS potrebbe evolversi in una banca dati pubblica nazionale, accessibile — nel rispetto della normativa sulla *privacy* — a centri di ricerca, università e industria per finalità di ricerca e sviluppo.

Sebbene tale obiettivo non rientri tra le *milestone* del PNRR, potrà essere perseguito attraverso progetti complementari, sfruttando fondi europei e partenariati pubblico-privati (PPP).

3. Applicazione dei dati sintetici nella ricerca clinica: potenzialità e limiti

3.1. Dati sintetici nei *clinical trials*

Tradizionalmente, le sperimentazioni cliniche sui farmaci condotte per la generazione di evidenze cliniche da utilizzare nei percorsi regolatori di autorizzazione e HTA si configurano come **trial controllati randomizzati** (*randomized controlled trial*, RCT), in cui i partecipanti vengono suddivisi in due gruppi (o bracci): uno riceve il trattamento sperimentale, l'altro un placebo o la terapia standard, utilizzata come comparatore. La randomizzazione riduce i possibili *bias* e permette di ottenere risultati maggiormente attendibili.

Questo approccio metodologico, pur essendo ritenuto, sotto il profilo regolatorio, il gold standard per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi trattamenti, si scontra sempre più frequentemente con **ostacoli di natura etica, logistica ed economica**. In particolare, nelle malattie particolarmente gravi o rare, negare un trattamento potenzialmente efficace a una parte dei pazienti solleva questioni etiche rilevanti. Parallelamente, le difficoltà di reclutamento e i costi elevati dei *trial* rendono difficoltoso mantenere gruppi di controllo di dimensioni adeguate alla significatività statistica richiesta. Inoltre, la fattibilità di RCT nell'ambito delle malattie rare è nei fatti estremamente difficoltosa, per via dell'assenza di un campione di pazienti sufficientemente numeroso e statisticamente rilevante, o per la mancanza di un'alternativa terapeutica efficace e validamente utilizzabile quale comparatore. Per ovviare a questo problema, la maggior parte degli studi clinici nell'ambito delle malattie rare viene eseguita sulla base di un protocollo sperimentale a braccio singolo, in cui tutti i partecipanti ricevono il trattamento sperimentale e il confronto viene condotto valutando i risultati dei pazienti nel tempo o confrontandolo con dati di letteratura.

È in questo contesto che si inseriscono i **bracci di controllo sintetici**, una soluzione innovativa che consente di sostituire o almeno ridurre il numero di pazienti assegnati al gruppo di controllo tradizionale. **Questi bracci sintetici vengono costruiti utilizzando dati provenienti da fonti di Real-World Data (RWD), quali registri clinici, cartelle elettroniche sanitarie (EHR), database amministrativi o dati storici di trial precedenti, per generare un gruppo di controllo "virtuale" statisticamente comparabile a quello sperimentale**. La risposta clinica dei pazienti reali viene quindi confrontata con quella di "gemelli digitali" (*digital twins*) generati artificialmente, intesi come rappresentazioni digitali dinamiche di singoli pazienti, alimentate da dati sintetici ad alta fedeltà⁸, capaci di

⁸ Per un approfondimento in materia v. Pammi M, Prakesh S, Yang L et al. (2025). Digital twins, synthetic patient data, and in-silico trials: can they empower paediatric clinical trials?, The Lancet Digital Health. 7. 100851.10.1016/j.landig.2025.01.007.

riprodurre la progressione della malattia attesa in assenza del trattamento sperimentale. I dati sintetici e i *digital twins* sono pertanto strettamente interconnessi: i primi rappresentano una risorsa fondamentale per alimentare e addestrare i secondi. I *digital twins* necessitano di grandi quantità di dati multi-modali e longitudinali per simulare in modo realistico l'evoluzione clinica di un paziente. In questo quadro, i dati sintetici consentono di integrare o arricchire *dataset* reali, colmando lacune, riducendo il rischio di violazioni della *privacy* e migliorando la capacità predittiva dei modelli. Allo stesso tempo, i *digital twins* possono generare nuovi dati sintetici attraverso simulazioni *in silico*, creando un ciclo virtuoso in cui la produzione di dati e la modellizzazione si rafforzano reciprocamente, favorendo lo sviluppo di una medicina sempre più predittiva e personalizzata.

Con specifico riferimento alle possibili forme di integrazione di bracci sintetici all'interno di disegni sperimentali più tradizionali, la letteratura scientifica, tanto nazionale quanto internazionale, ha identificato quattro modalità principali:

1. **Trial clinico a braccio unico con controllo sintetico.**

Tutti i pazienti reali arruolati ricevono il trattamento sperimentale. I risultati vengono confrontati con un braccio di controllo esterno sintetico, costruito a partire da dati *real-world* (EHR, registri clinici, database sanitari) o da dati storici provenienti da *trial* precedenti condotti nella stessa popolazione e stadio di malattia.

2. **RCT con controllo sintetico come terzo braccio.**

Lo studio include due gruppi randomizzati tradizionali (braccio sperimentale e braccio di controllo/placebo, entrambi reali), ai quali si aggiunge un terzo braccio sintetico esterno, utilizzato per rafforzare o validare l'analisi statistica. I dati sintetici sono generati da fonti RWD, EHR e registri, ma devono essere sincronizzati con il *trial* in termini di periodo temporale, popolazione target e contesto terapeutico.

3. **Trial a braccio unico con controllo sintetico come secondo braccio.**

Lo studio prevede un braccio sperimentale reale e un braccio di confronto interamente sintetico, costruito con dati esterni comparabili come, ad esempio, registri clinici contemporanei (es. Flatiron, SEER) e coorti storiche pubblicate.

4. **RCT con sostituzione completa del controllo con braccio sintetico.**

Il gruppo di controllo non viene reclutato direttamente, ma viene ricostruito interamente tramite dati esterni bilanciati, validati e compatibili con la popolazione in studio. I dati sintetici vengono generati utilizzando *real-world data* (RWD) che devono essere armonizzati con il protocollo dello studio.

Oltre alle quattro configurazioni principali sopra descritte, merita menzione l'utilizzo della **Real-World Evidence (RWE) derivata da studi osservazionali post-approval**, un approccio aggiuntivo e complementare rispetto ai bracci sintetici tradizionali. La *RWE post-approval* rappresenta un **ambito strategico e distinto**, in cui i dati osservazionali possono essere impiegati per **rafforzare l'evidenza scientifica**, in particolare dopo l'immissione in commercio di un trattamento, contribuendo a valutazioni sulla sua efficacia nel mondo reale, sulla sua sicurezza a lungo termine, e al confronto con altre terapie in contesti non sperimentali. Nell'ipotesi in esame, i dati sintetici vengono generati a partire da database sanitari (segnalazioni, cartelle cliniche, EHR) e da registri nazionali, da studi retrospettivi, e da coorti di popolazione.

In estrema sintesi, pertanto, **le principali fonti per la generazione di dati sintetici comprendono un ampio spettro di risorse informative**: dati *real-world* (RWD): cartelle cliniche elettroniche (EHR), registri di malattia, database amministrativi, dati storici provenienti da *trial* precedenti, database clinici standardizzati (es. Flatiron, SEER, Optum), dati di coorti storiche ben documentate, registri di pazienti trattati con *standard of care*, studi osservazionali preesistenti con popolazione comparabile, dati di routine raccolti da reti ospedaliere o sistemi sanitari, dati longitudinali, registri nazionali di utilizzo farmaco, coorti retrospettive da studi di pratica clinica, database regolatori (FDA Sentinel, EMA Darwin EU).

In ogni caso, per comprendere appieno le potenzialità ma anche i limiti dell'uso estensivo dei dati sintetici nell'ambito di protocolli sperimentali, di cui si tratterà più approfonditamente nel seguito, è fondamentale distinguere due aspetti: da un lato, la capacità di replicare fedelmente le relazioni statistiche presenti nei dati reali; dall'altro, la correzione dei *bias* di selezione, che rappresentano una delle principali fonti di distorsione nelle analisi cliniche.

Il *bias* di selezione si verifica quando il campione di pazienti osservato non è rappresentativo della popolazione a cui si vuole generalizzare il risultato. È un problema frequente, ad esempio, quando i dati provengono da centri di eccellenza o da pazienti con caratteristiche socioeconomiche particolari, che non riflettono l'intera popolazione di riferimento. In questi casi, anche un *dataset* perfettamente riprodotto sul piano statistico rischia di perpetuare una distorsione sistematica, producendo modelli apparentemente accurati ma poco generalizzabili.

Per affrontare questo problema, la sola generazione sintetica non basta: **occorre integrare le tecniche di machine learning con strumenti statistici ed econometrici classici, come il matching, l'inverse probability weighting e i modelli di propensity score**. Questi metodi consentono di riequilibrare le differenze tra gruppi di trattamento e di controllo, ricreando le condizioni di una sperimentazione randomizzata anche a partire da dati osservazionali.

L'intelligenza artificiale e la statistica avanzata non sono pertanto approcci alternativi, ma complementari. L'IA offre la capacità di generare e modellare grandi volumi di dati coerenti e privi di vincoli di *privacy*; la statistica fornisce il rigore metodologico necessario per garantire l'affidabilità causale delle analisi. Dall'integrazione tra questi due mondi nasce la possibilità di costruire *dataset* veramente rappresentativi, privi di distorsioni sistematiche e scientificamente riproducibili.

Un esempio emblematico di integrazione tra metodi tradizionali e tecniche di intelligenza artificiale è rappresentato da PROCOVA (*Prognostic Covariate Adjustment*), metodologia sviluppata da Unlearn.AI, oggetto di una *Qualification Opinion* da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA)⁹ e accettata dalla *Food and Drug Administration* (FDA). PROCOVA unisce la struttura classica dell'Analisi della Covarianza (ANCOVA), ampiamente utilizzata nei *trial* clinici per stimare l'effetto del trattamento tenendo conto di variabili di base, con l'uso innovativo di gemelli digitali generati tramite modelli di IA. In pratica, per ogni partecipante viene associato un *digital twin* che predice, in modo probabilistico, quale sarebbe stato il suo esito se avesse ricevuto il trattamento di controllo. Da queste previsioni si ricava un punteggio prognostico (*prognostic score*) che viene poi inserito come variabile nel modello statistico del *trial*. Questa combinazione consente di aumentare la potenza statistica e ridurre il numero di pazienti necessari nel gruppo di controllo, mantenendo al contempo la solidità inferenziale e la trasparenza metodologica proprie dell'approccio tradizionale. PROCOVA fornisce un'evidenza concreta che l'integrazione fra rigore statistico classico e modelli predittivi basati su IA è non solo possibile, ma già riconosciuta dalle principali autorità regolatorie come via praticabile per il futuro della sperimentazione clinica.

⁹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Qualification opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™)", 20 settembre 2022, consultabile online al seguente link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-prognostic-covariate-adjustment-procovatm_en.pdf

Box 4

Lo Studio del Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano per la valutazione dei dati sintetici generati dall'intelligenza artificiale per la ricerca clinica nella prevenzione cardiovascolare secondaria dei pazienti con dislipidemia

Nell'ambito del Centro Cardiologico Monzino di Milano è stato condotto uno studio volto a confrontare i dati sintetici e quelli reali, nel contesto della ricerca clinica per la prevenzione cardiovascolare secondaria dei pazienti con dislipidemia, al fine di valutare in che modo i dati sintetici riproducessero le caratteristiche statistiche dei dati reali e potessero essere utilizzati in modelli predittivi o nell'ambito della ricerca clinica.

Tale studio ha previsto l'utilizzo di tecniche di sintesi dei dati per creare coorti di pazienti con caratteristiche specifiche statisticamente simili a quelle dei pazienti reali, utilizzando strumenti di intelligenza artificiale. I set di dati reali provenivano dalla piattaforma clinica del Centro Cardiologico Monzino e il confronto con i dati sintetici è avvenuto attraverso metodologie statistiche avanzate.

All'esito dello studio è emerso che il set di dati sintetici presentava un ottimo grado di affidabilità e comparabilità con i dati reali. Pur avendo un margine di errore leggermente più elevato, la validazione incrociata dei predittori SAMS (sintomi muscolari associati alle statine) ha infatti mostrato che i modelli addestrati su dati sintetici possono essere trasferiti efficacemente alle applicazioni con dati reali, favorendo un uso più ampio dei set di dati sintetici negli studi clinici ed epidemiologici.

3.2. Vantaggi e opportunità offerte dall'utilizzo dei dati sintetici

L'impiego di bracci di controllo sintetici e più in generale di dati sintetici nel disegno e conduzione di sperimentazioni cliniche offre molteplici vantaggi, che possono essere articolati in diverse dimensioni strategiche

Espansione della disponibilità di dati nelle malattie rare

In ambiti caratterizzati da scarsità intrinseca di informazioni, quali le malattie rare o le sperimentazioni su soggetti pediatrici, la generazione di dati sintetici consente di aumentare significativamente la dimensione campionaria, superando uno dei limiti più stringenti della ricerca clinica. Nelle malattie rare e ultra-rare, la casistica disponibile può limitarsi a poche decine di pazienti, rendendo difficoltoso o impossibile il raggiungimento di un campione statistico adeguato a far fronte agli standard e requisiti previsti dalla normativa applicabile. I dati sintetici permettono di generare coorti di pazienti virtuali che mantengono le proprietà statistiche dei dati originali, consentendo analisi più robuste e riducendo il rischio di errori. Questa capacità di amplificazione risulta particolarmente preziosa anche per la creazione di sottogruppi di pazienti con caratteristiche specifiche, facilitando analisi stratificate che sarebbero altrimenti impossibili con i soli dati reali disponibili.

Box 5 – Case study: La sindrome di White Sutton

La sindrome di White-Sutton è una patologia del neurosviluppo dovuta a mutazioni del gene POGZ e caratterizzata da un numero di pazienti estremamente ridotto (in Italia ad oggi sono stati identificati meno di 50 casi) e da un fenotipo clinico assolutamente complesso (sistemico, multiorgano e caratterizzato da deficit cognitivi e disturbi comportamentali entrambi di difficile inquadramento). Sul dataset originario selezionato sono state condotte una serie di analisi che dimostrano quanto segue:

- 1) i dati sintetici generati presentano una sovrapposizione stretta con i dati fenotipici originali
- 2) la procedura di *data augmentation* (essenziale in una malattia estremamente rara) ha confermato che i dati sintetici generati in quantità aumentata sono coerenti con quelli reali
- 3) i dati sintetici generati tramite *data augmentation* possono migliorare la capacità predittiva di un modello nel classificare la gravità del livello cognitivo (IQ), distinto in due categorie ordinali: Moderato e Grave. In sintesi, il modello addestrato solo su dati reali non è riuscito a rilevare in modo affidabile i casi gravi di deficit cognitivo. Al contrario, il modello addestrato su dati reali combinati con dati sintetici bilanciati ha ottenuto prestazioni perfette classificando correttamente tutti i casi, inclusi quelli appartenenti alla classe più rara. Questo risultato evidenzia l'efficacia della generazione sintetica anche quando si modellano fenotipi rari in coorti di piccole dimensioni.

Ottimizzazione degli studi clinici e riduzione dei dilemmi etici

Sul fronte dell'ottimizzazione degli studi clinici, emergono vantaggi concreti in termini di efficienza operativa e sostenibilità etica. La creazione di bracci di controllo con pazienti virtuali e la possibilità di condurre simulazioni adattive consentono potenzialmente di ridurre l'esposizione dei pazienti a rischi diretti, quali ad esempio l'esposizione a trattamenti subottimali o placebo, mitigando al contempo i dilemmi etici associati ai bracci di controllo. Questa opportunità assume particolare rilevanza nell'ambito delle malattie rare o dell'oncologia, dove la somministrazione di placebo solleva rilevanti questioni deontologiche, considerando che si tratta di pazienti affetti da patologie che, ove non adeguatamente trattate, possono avere esito fatale. L'utilizzo di dati sintetici per simulare o riprodurre l'effetto placebo con pazienti virtuali si rivelerebbe pertanto particolarmente vantaggioso per tutti i partecipanti coinvolti in sperimentazioni cliniche di questa tipologia.

Box 6

Alleanza contro il Cancro: progetti e attività per l'innovazione nella oncologia di precisione attraverso dati sintetici e intelligenza artificiale

Alleanza contro il Cancro, la federazione degli IRCCS oncologici nazionali sta sviluppando un progetto con un finanziamento specifico del **Ministero della Salute**, volto ad esplorare fattivamente le potenzialità dell'utilizzo dei **dati sintetici** per quanto riguarda gli aspetti della validazione di nuovi trattamenti nell'ambito dell'oncologia di precisione.

Nell'ambito del progetto, è stato innanzitutto sviluppato un modello di **Molecular Tumor Board**, che punta a estendere l'uso di questi sistemi di supporto alla **decisione clinica** nel settore dell'oncologia anche al di fuori di Alleanza contro il Cancro. In questo modello, vengono utilizzati **agenti dotati di intelligenza artificiale** per supportare gli oncologi nella valutazione del percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti, ma anche per raccogliere **dati prospettici** che possano essere utilizzati come **dati sintetici**.

Il primo passo nel processo è un **agente che riassume** le caratteristiche cliniche del paziente, raccogliendo e sistematizzando le informazioni in modo che siano facilmente utilizzabili. Questo è particolarmente utile, perché nella pratica clinica molte informazioni rischiano di essere perse per la necessità di semplificare l'acquisizione di questi dati in un percorso strutturato. Successivamente, un altro agente valuta la **profilazione genomica**, non tanto per seguire semplicemente l'associazione farmaco-mutazione, ma per acquisire informazioni che possano guidarci verso la previsione di una resistenza nei confronti di determinati trattamenti in presenza di specifiche mutazioni, consentendo di sviluppare approcci terapeutici alternativi.

Un altro aspetto importante riguarda la **riconciliazione terapeutica**. Grazie a una piattaforma sviluppata con l'**Ospedale universitario della Charité di Berlino**, il sistema verifica le **interazioni negative** tra i farmaci che il paziente sta assumendo per altre patologie concomitanti, cercando di ottimizzare il trattamento complessivo. Dopo aver registrato il colloquio con il paziente e le informazioni fornite, il sistema suggerisce le **linee guida più appropriate** e segnala eventuali **studi clinici aperti** che potrebbero essere rilevanti per il caso specifico. Il medico, a quel punto, propone una terapia che viene verificata dal sistema per assicurarsi che non ci siano conflitti o errori.

Il passo successivo riguarda il monitoraggio continuo. Quando il paziente torna, l'esito viene registrato, e nel tempo il sistema accumula dati che, una volta raccolti in maniera rigidamente controllata e prospettica, consentiranno di creare una **terza finestra** di analisi: oltre alle linee guida e agli studi già aperti, ci sarà modo di presentare i **Real World Data** raccolti nell'ambito del progetto.

Un altro aspetto importante del progetto riguarda i **Patient Reported Outcomes**, che vengono raccolti tramite un sistema di intelligenza artificiale generativa che raccoglie le informazioni direttamente dal paziente, evidenziando le difficoltà nella gestione degli effetti collaterali delle terapie, soprattutto in trattamenti che durano nel tempo. Questi dati sono cruciali per ottenere una comprensione più approfondita delle esperienze quotidiane dei pazienti, andando oltre gli aspetti puramente clinici.

In parallelo, merita menzione un secondo progetto sviluppato con **AIFA** e all'interno del **Consiglio Superiore di Sanità** che si propone di acquisire i dati dei gruppi di controllo degli studi clinici randomizzati per creare una **fonte di dati certificata** che non solo possa essere utilizzata per studi registrativi, ma anche come strumento straordinario per creare **bracci di controllo sintetici**, a partire da **dati reali**, per confrontare l'efficacia di trattamenti senza dover ricorrere a un braccio di controllo in cui i pazienti ricevono trattamenti meno efficaci solo per motivi regolatori, consentendo il superamento di sfide etiche particolarmente critiche in un settore come quello dell'oncologia.

Pertanto, la possibilità, da un lato di acquisire dati di **Real World** nell'ambito di Alleanza contro il Cancro e condividerli poi con l'oncologia del Paese, creando una **piattaforma costante** di raccolta dati, finanziata dal **Ministero della Salute** e in collaborazione con **Cineca** e l'**Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e**, dall'altro, la possibilità di creare nuove modalità di implementazione di dati che possano costituire un braccio sintetico di controllo fondato su evidenze scientifiche dirette appaiono essere due percorsi fondamentali. Questi strumenti non solo forniranno una base di **evidenze scientifiche** più solida, ma apriranno la strada a **innovazioni future** nel trattamento dei pazienti oncologici, in un contesto sempre più globale e integrato.

Privacy, conformità normativa e condivisione dei dati

Nel settore sanitario, i dati sintetici possono consentire la condivisione di informazioni, effettuare nuovi studi e ricerche senza esporre i dati sensibili dei pazienti. Quando i dati sintetici non contengono informazioni personali identificabili, consentono di superare le sfide poste dal GDPR, facilitando significativamente la condivisione e l'utilizzo dei dati per scopi di ricerca. La tecnica di sintetizzazione, infatti, non opera per sottrazione di elementi identificativi, come avviene ad esempio nel caso della pseudonimizzazione o della anonimizzazione, ma per generazione autonoma di nuovi dati privi di qualsiasi ancoraggio empirico a soggetti fisici puntualmente individuati. A livello teorico, tali informazioni potrebbero essere qualificate come informazioni anonime e in quanto tali risultare estranee al campo di applicazione del GDPR. A tal riguardo, affinché il dato possa considerarsi anonimo è necessario che ricorrano le seguenti condizioni:

- **Assenza di single out** - È impossibile risalire a un individuo specifico tramite i dati.
- **Assenza di inference** - Non è possibile dedurre informazioni personali a partire dai dati.
- **Assenza di linkability** - I dati non possono essere ricondotti a un singolo individuo attraverso altre informazioni.

Digital twins per sperimentazioni in silico

I *digital twins*, permettono di testare trattamenti, simulare progressioni patologiche e prevedere traiettorie cliniche senza esporre i pazienti reali a rischi diretti. L'integrazione di dati sintetici in questi modelli ne migliora sensibilmente la robustezza e la generalizzabilità, particolarmente quando i dataset reali risultano frammentari o limitati. I *digital twins* alimentati da dati sintetici consentono di esplorare scenari ipotetici difficili da osservare nella pratica clinica quotidiana, come la risposta a trattamenti innovativi in popolazioni particolari o l'evoluzione di patologie in condizioni controllate. Questa tecnologia trasforma il paradigma della ricerca clinica, permettendo sperimentazioni virtuali che precedono e guidano gli studi su pazienti reali, ottimizzando le risorse e riducendo i tempi di sviluppo delle terapie. Un esempio è quello della malattia di Gaucher dove i dati sintetici hanno dimostrato di essere realistici e potere, pertanto, essere utilizzati nel prevedere le risposte dei pazienti al trattamento.

Conformità ai requisiti HTA e supporto decisionale

Recenti analisi¹⁰ hanno evidenziato come la costruzione di bracci di controllo a partire da dati sintetici potrebbe rappresentare un valido supporto per l'adempimento delle finalità regolatorie individuate dal Regolamento europeo sulle valutazioni delle tecnologie sanitarie (v. *infra*) nonché, più in generale, ai fini di un *appraisal* più informato da parte delle competenti autorità regolatorie. In particolare, la possibilità di creare dati più robusti attraverso l'integrazione di dati sintetici potrebbe portare vantaggi significativi durante la fase di valutazione dei domini clinici nell'ambito delle procedure HTA previste a livello europeo, nonché dei successi percorsi regolatori ai fini della rimborsabilità dei trattamenti. **La creazione di coorti amplificate e bilanciate consente di produrre analisi comparative più solide**, incluse valutazioni di sottogruppi e analisi di sensibilità a supporto delle *submission* regolatorie. Questa capacità risulta particolarmente rilevante nel contesto delle malattie rare, dove la dimostrazione del valore terapeutico aggiunto può beneficiare significativamente dall'ampliamento delle evidenze disponibili attraverso l'utilizzo appropriato di dati sintetici validati. Inoltre, è stato evidenziato che l'adozione dei dati sintetici nei processi di valutazione economica apre nuove prospettive per le politiche di prezzo e rimborso delle terapie farmaceutiche e delle tecnologie sanitarie. **I dati sintetici consentono infatti l'adozione efficace di approcci orientati al value-based pricing**, permettendo l'elaborazione di modelli di costo-efficacia e simulazioni dell'impatto sul budget sanitario più accurati¹¹, attraverso, ad esempio, la costruzione di curve prezzo-sostenibilità più accurate o simulando l'impatto economico in specifici sottogruppi clinici o in contesti caratterizzati da vincoli di budget.

Personalizzazione terapeutica e precision medicine

L'impiego e la diffusione dei dati sintetici nella ricerca possono portare a nuove prospettive su come diversi pazienti rispondono ai trattamenti, permettendo di identificare sottogruppi di *responders* e di stratificare le popolazioni in base a caratteristiche predittive di efficacia, nonché modellando, virtualmente, le variabilità genetiche, fenotipiche e ambientali che influenzano la risposta ai trattamenti. Questo approccio consente ai clinici di simulare virtualmente l'impatto di diverse opzioni terapeutiche sul singolo paziente prima di intraprendere il trattamento reale, ottimizzando le decisioni cliniche e aumentando la probabilità di successo terapeutico. Inoltre, nel contesto delle scienze "omiche" (i.e. genomica, trascrittomica e metabolomica) che permettono di indagare le alterazioni molecolari alla base della neoplasia, l'intelligenza artificiale trova applicazione nell'analisi dei dati derivanti da studi omici, come quelli genomici, trascrittomici, proteomici e

metabolomici, i quali generano volumi massicci di dati che richiedono tecniche avanzate per l'individuazione di pattern significativi. I modelli di deep learning, in particolare, sono in grado di identificare biomarcatori cruciali per il monitoraggio della malattia, la selezione dei pazienti e la scoperta di nuovi *target* terapeutici. L'approccio multi-omico integrato offre una visione sistemica della biologia tumorale, fondamentale per le malattie rare, dove la conoscenza è ancora limitata. Inoltre, l'IA può facilitare l'identificazione di fenotipi molecolari emergenti, supportando l'evoluzione delle classificazioni dei tumori rari.

Box 7 – Case Study: Leucemia Mieloide Acuta (AML)

Partendo da un dataset pubblicamente accessibile, si è esplorata l'idoneità dei dati sintetici a supportare lo sviluppo di un *framework* predittivo unificato capace di collegare la classificazione diagnostica alla stratificazione del rischio, analizzando le relazioni tra alterazioni genetiche, quadro clinico, risposta al trattamento e *outcome*.

I dati sintetici sono stati generati tramite **Variational AutoEncoder (VAE)** con codifica specifica per dati di sopravvivenza multistato.

È stato sviluppato un *framework* automatico di validazione, finalizzato alla valutazione di diverse metriche chiave, con l'obiettivo di garantire la qualità e l'affidabilità dei dati sintetici. In particolare, il *framework* considera:

- Similarità rispetto ai dati originali
- Preservazione della *privacy*
- Similarità interna (coerenza statistica all'interno del dataset sintetico)
- Utilità clinica (capacità di supportare compiti predittivi rilevanti)

Risultati Ottenuti

Validazione delle frequenze mutazionali: Le distribuzioni hanno mostrato un'elevata sovrapposizione, indicando che il modello generativo è stato in grado di riprodurre fedelmente le frequenze delle principali mutazioni presenti nel dataset reale di partenza.

Validazione strutturale mediante PCA: L'*embedding* PCA ha evidenziato un'ottima sovrapposizione tra dati sintetici e reali, indicando la preservazione della struttura globale delle mutazioni e della variabilità globale del dataset.

Validazione tramite clustering: È stata eseguita un'analisi di clustering dei percorsi clinici utilizzando un modello a miscela di Dirichlet (DMM). I dati sintetici hanno preservato la distribuzione relativa dei *cluster* e la diversità dei percorsi clinici osservati nei pazienti reali.

Analisi di sopravvivenza: Le curve di sopravvivenza calcolate separatamente per ciascun *cluster* hanno mostrato buona coerenza tra dati reali e sintetici, confermando il mantenimento della struttura prognostica.

Implicazioni: La complessità della AML, derivante dalla necessità di combinare dati genetici, clinici e longitudinali, è stata gestita efficacemente. I modelli generativi hanno dimostrato la possibilità di riprodurre fedelmente la dinamica temporale della malattia e le distribuzioni mutazionali, rendendo astrattamente possibile la creazione di bracci sintetici clinicamente realistici.

¹⁰ Cfr. Russo D, Avenoso D, De Angelis L, La Salvia A, Tratta E, Guerra E, Romagnoli L, Ruffo D, Colombo GL. Ripensare l'evidenza: approccio multidisciplinare all'uso dei dati sintetici in ambito sanitario – Parte II. *BioLaw Journal* – Rivista di BioDiritto. 2025;3:343–374. Disponibile su: <https://teseo.unitn.it/biolaw/article/view/3750/4079>

¹¹ Ibid

Equità, inclusione e riduzione dei bias nella ricerca

L'equità e l'inclusione nella ricerca clinica traggono beneficio sostanziale dalla possibilità di generare sinteticamente dati demografici o clinici sottorappresentati. I dati sintetici possono essere progettati intenzionalmente per bilanciare i *dataset*, mitigando i *bias* statistici e migliorando la rappresentatività delle coorti studiate. Questo approccio contribuisce a ridurre le disuguaglianze nell'accesso alle terapie innovative e assicura che i risultati della ricerca siano applicabili a popolazioni più ampie e diverse, nell'ottica di una maggiore equità dei sistemi sanitari. In tale contesto, emerge una crescente sinergia tra i dati sintetici e l'intero spettro delle tecniche di intelligenza artificiale, incluse non solo quelle generative, ma anche predittive e tradizionali. I dati sintetici possono essere impiegati per l'addestramento di modelli di *machine learning*, contribuendo a migliorare la capacità di generalizzazione in presenza di dataset limitati o sbilanciati. Inoltre, l'utilizzo di dati sintetici consente di eseguire analisi di sensibilità, validazioni incrociate e simulazioni di scenari alternativi, che altrimenti sarebbero eticamente o logisticamente irrealizzabili.

Box 8 – Case Study: Diabete di tipo 1

Partendo dal *dataset* del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, l'analisi si è posta l'obiettivo di valutare l'utilità dei dati sintetici per l'addestramento di un modello volto a prevedere la presenza di diabete sulla base di misurazioni diagnostiche. Il *dataset* originale presentava una forte asimmetria tra pazienti sani e affetti da diabete.

La generazione dei dati sintetici è stata effettuata mediante **approssimazione tramite distribuzione normale multivariata** per stimare la distribuzione congiunta delle variabili reali e generare nuovi campioni coerenti con la struttura statistica osservata nei dati originali.

Le variabili analizzate includevano: numero di gravidanze, concentrazione di glucosio plasmatico, pressione arteriosa diastolica, spessore della plica cutanea, insulina sierica, BMI, funzione pedigree del diabete, età ed esito (diabetico/non diabetico).

Sulla base dell'analisi delle metriche di similarità tra il *dataset* originale e quello sintetico sul diabete (es. distanza di Wasserstein, divergenza di Jensen-Shannon, test di Kolmogorov-Smirnov), è emersa una buona corrispondenza statistica tra i dati sintetici e i dati originali di partenza.

Nota metodologica: come meglio specificato nell'Appendice 1, si evidenzia che il *dataset* di riferimento non specifica il tipo di diabete (tipo 1 o tipo 2) associato al campione di riferimento. Quanto sopra premesso, i risultati e le considerazioni riportate sono stati inquadrati nell'ambito del **diabete di tipo 1**, per riflettere il contesto clinico e gli obiettivi applicativi del progetto. Poiché la struttura del database è standard, l'algoritmo di generazione di dati sintetici può essere applicata a tutti i casi di diabete mellito.

Risultati: l'utilizzo di dati sintetici bilanciati, generati appositamente per compensare lo sbilanciamento tra le classi nel *dataset* originale, ha portato a un miglioramento delle prestazioni del modello predittivo. In particolare, si è osservato un incremento in metriche chiave come l'accuratezza bilanciata, l'AUC-ROC, e la sensibilità sulla classe minoritaria, suggerendo che l'*augmentation* sintetica può essere uno strumento efficace per migliorare la generalizzazione su set di dati sbilanciati.

Applicazioni sistemiche e programmazione

L'applicazione dei dati sintetici si estende oltre il livello del singolo paziente, offrendo opportunità per l'ottimizzazione sistemica delle organizzazioni sanitarie. Modelli predittivi basati su dati sintetici permettono di simulare flussi di pazienti, ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici e prevedere fabbisogni di risorse in scenari diversi, come picchi epidemici o introduzione di nuove tecnologie. L'utilizzo di dati sintetici per alimentare questi modelli consente di testare strategie organizzative prima della loro implementazione reale, riducendo i rischi e i costi associati a cambiamenti strutturali. Inoltre, la possibilità di integrare dati provenienti da diverse istituzioni sanitarie, opportunamente sintetizzati per garantire la *privacy*, facilita l'apprendimento comparativo e la diffusione delle *best practices* tra organizzazioni diverse, contribuendo al miglioramento complessivo della qualità e dell'efficienza dei sistemi sanitari.

Box 9 – Dati sintetici come leva per la programmazione sanitaria e la valutazione di efficacia ed efficienza: l'esperienza modenese

La Data Unit Interaziendale rappresenta un passo decisivo verso una sanità basata sulla conoscenza e sull'integrazione dei dati. Si tratta di una struttura organizzativa nata dalla collaborazione tra le aziende sanitarie modenesi - AUSL di Modena, AOU di Modena, Ospedale di Sassuolo Spa - e l'Università di Modena e Reggio Emilia, con l'obiettivo di mettere a sistema le informazioni cliniche, ambientali e demografiche per migliorare la programmazione dei servizi e anticipare i bisogni di salute della popolazione.

Il cuore dell'iniziativa è l'accordo di contitolarità dei dati, che consente alle aziende di condividere in modo sicuro e regolamentato le informazioni cliniche, superando le barriere organizzative e tecnologiche che in passato limitavano l'analisi integrata. Grazie a tale accordo, la Data Unit dispone di un *repository* unico che raccoglie i dati provenienti dalle diverse strutture, garantendo al contempo il rispetto delle normative sulla privacy e la protezione dell'identità dei pazienti.

La missione della Data Unit è duplice: da un lato, ottimizzare i processi di cura e la distribuzione delle risorse, dall'altro stimare l'evoluzione dei bisogni sanitari e dei costi associati. Questo approccio consente di passare da una logica reattiva a una strategia proattiva, orientata alla prevenzione e alla sostenibilità. L'integrazione dei dati clinici con informazioni ambientali e di mobilità apre inoltre la strada ad analisi avanzate e a politiche di salute pubblica ispirate al paradigma *"One Health"*, che considera la salute umana e ambientale come elementi interconnessi.

Operativamente, la Data Unit si avvale di strumenti analitici e di intelligenza artificiale per elaborare grandi volumi di dati, individuare pattern di rischio e costruire scenari predittivi. In questo contesto, l'utilizzo di dati sintetici rappresenta una leva strategica per aumentare la potenza statistica delle analisi, soprattutto quando i dati reali sono limitati o frammentati. Ciò permette di stimare con maggiore precisione l'impatto futuro delle patologie croniche e delle loro condizioni precoci di rischio sui servizi sanitari, supportando decisioni basate su evidenze e non su ipotesi.

Un esempio concreto di applicazione riguarda l'identificazione di condizioni di salute che possono anticipare l'insorgenza di malattie croniche. Analizzando i dati clinici e incrociandoli con fattori ambientali, è possibile individuare pattern di rischio che precedono patologie più gravi. Tuttavia, queste analisi richiedono una forte capacità statistica, spesso limitata dalla disponibilità di dati reali.

Per superare questo limite, la Data Unit sta progettando di ricorrere a dati sintetici, per ampliare i campioni e migliorare la robustezza dei modelli predittivi.

L'uso di dati sintetici consentirà di potenziare le analisi previsionali, stimando con maggiore precisione l'impatto futuro di queste condizioni sui servizi sanitari. Si potranno così elaborare scenari di domanda di prestazioni, valutare la sostenibilità delle risorse e stimare i costi futuri delle patologie croniche, supportando scelte strategiche per la programmazione sanitaria. Questo approccio non solo migliorerà la capacità di risposta del sistema, ma favorisce interventi preventivi mirati, riducendo i costi e migliorando la qualità della vita dei cittadini.

3.3. Limiti e sfide nell'implementazione dei dati sintetici

Nonostante le significative potenzialità, l'implementazione sicura e completa dei dati sintetici deve confrontarsi con delicate sfide metodologiche, tecnologiche, etiche e regolatorie. La comprensione di queste criticità risulta essenziale per sviluppare standard di valutazione precisi, che consentano di gestire e mitigare prontamente i rischi legati alle tecniche e alle tecnologie, e promuovere un quadro normativo chiaro e una cornice etica di riferimento allo scopo di bilanciare innovazione e protezione dei diritti della persona.

Qualità e completezza dei dati reali di partenza

La validità dei dati sintetici dipende in larga misura dalla qualità dei dati reali utilizzati per addestrare i modelli generativi. Se i dataset sorgente non sono adeguatamente controllati e validati, i dati sintetici inevitabilmente replicano e possono amplificare i difetti presenti nei dati originali. I dataset clinici presentano frequentemente problemi significativi di completezza, con valori mancanti che possono raggiungere anche percentuali significative per alcune variabili. Il risultato è la produzione di dati sintetici che, pur apparendo statisticamente validi e internamente coerenti, non rappresentano accuratamente la popolazione target reale, portando a risultati potenzialmente fuorvianti.

Amplificazione e perpetuazione dei bias esistenti

Il rischio di amplificazione dei *bias* preesistenti rappresenta un aspetto meritevole di particolare attenzione. I *trial* clinici storici, che costituiscono spesso la base per la generazione di dati sintetici, sovrarappresentano sistematicamente popolazioni specifiche: pazienti provenienti da Paesi ad alto reddito, individui con età mediana inferiore rispetto alla popolazione generale che utilizzerà il farmaco, e soggetti selezionati attraverso criteri di esclusione stringenti che eliminano pazienti con comorbidità multiple. Qualora i modelli generativi replichino fedelmente questi dataset storici distorti, si verifica una perpetuazione e potenziale amplificazione delle disuguaglianze nell'accesso e nell'efficacia delle terapie. I dati sintetici generati da tali fonti *biased* continueranno a sottorappresentare le popolazioni già marginalizzate, consolidando una ricerca clinica non rappresentativa della reale eterogeneità dei pazienti. La questione risulta quantomai rilevante gravità per popolazioni cronicamente sottorappresentate nella ricerca, tra cui anziani, donne in età fertile, minoranze etniche, pazienti con condizioni mediche complesse. Si tratta di tematiche che determinano il sorgere di alcune domande: quando i dati sintetici sono utilizzati per migliorare la rappresentazione, fino a che punto la diversità e le novità emergenti vengono prese in considerazione? In che modo gli sviluppatori rimangono attenti all'emergere di nuove caratteristiche, tratti o fenomeni all'interno del set di dati sintetici? Come possono gli sviluppatori

essere attenti all'eccessivo affidamento ai dati sintetici in gruppi o popolazioni in cui la raccolta dei dati è più difficile o costosa? Un metodo giusto richiede inclusione ed equità nella sua creazione, accesso e benefici, nonché accesso a un risarcimento in caso di potenziale danno.

Attuale assenza di standard per la validazione scientifica

Mentre esistono misure statistiche per confrontare distribuzioni sintetiche e reali, attualmente sembrerebbe mancare ancora un consenso consolidato in merito a quali metriche siano più appropriate per contesti clinici specifici e quali soglie debbano essere soddisfatte per garantire adeguatezza scientifica. Le agenzie regolatorie hanno pubblicato linee guida che stabiliscono principi generali per l'uso di controlli esterni, ma l'applicazione pratica richiede valutazioni caso per caso. La validazione prospettica dei bracci di controllo sintetici richiede studi che confrontino risultati di *trial* randomizzati con ricostruzioni sintetiche a posteriori. Mentre alcuni studi pubblicati hanno dimostrato che controlli sintetici ben costruiti possono replicare i risultati di *trial* randomizzati, il numero di validazioni rimane limitato e concentrato in specifiche aree terapeutiche, principalmente oncologia ed ematologia.

Coerenza statistica e coerenza clinica

La coerenza statistica rispetto ai dati sorgente richiede che i dati sintetici conservino non solo le distribuzioni marginali delle singole variabili, ma anche le complesse relazioni multivariate e le strutture di correlazione presenti nei dati originali. Questa preservazione risulta particolarmente sfidante quando si tratta di relazioni non lineari, nonché in virtù della natura multidimensionale dei dati clinici moderni, che includono informazioni genomiche, metabolomiche, di *imaging* e *real-world data*, ciascuna con proprie specificità statistiche e necessità di preservazione.

La coerenza clinica rappresenta una dimensione fondamentale che va oltre la mera correttezza statistica, richiedendo che i dati sintetici replichino fedelmente caratteristiche cliniche rilevanti e mantengano plausibilità biologica. Questa esigenza pone sfide particolari in domini clinici complessi. In studi su malattie genetiche rare, ad esempio, è importante accertare che i dati sintetici non omettano o sottostimino condizioni rare ma clinicamente rilevanti, come specifiche manifestazioni fenotipiche o complicanze che si verificano con bassa frequenza ma hanno impatto significativo sul management clinico. O, ancora, in caso di malattie non oncologiche, dove i dati rilevanti da generare e confrontare spesso non riguardano la sopravvivenza ma una molteplicità di risposte biochimiche, metaboliche, comportamentali e neurologiche, il quadro diventa particolarmente complesso e articolato.

Trasparenza e spiegabilità

La generazione di dati sintetici coinvolge molteplici stadi – dalla selezione e *pre-processing* dei dati reali, all'addestramento del modello generativo,

alla generazione vera e propria e alla *post-processing* – ciascuno dei quali può introdurre variabilità e influenzare la qualità del risultato finale. La documentazione completa di tutti questi passaggi, incluse le scelte metodologiche e le procedure di validazione implementate, risulta essenziale per garantire la riproducibilità scientifica e la trasparenza regolatoria. I metodi utilizzati nelle applicazioni di IA finalizzati alla generazione di dati sintetici sono assimilabili ad altri sistemi di IA ma hanno specificità legate al fatto di essere requisiti necessari a rendere i dati sintetici sostituti sufficienti e appropriati dei fenomeni reali. Quanto bene i dati sintetici catturano determinati fenomeni e quali fenomeni specifici cercano di rappresentare? Quando si utilizzano dati reali per generare dati sintetici, in che modo esattamente possono discostarsi? Quando utilizzati per mitigare i *bias*, quali considerazioni sono state fatte e cosa viene esattamente mitigato? È importante identificare in che modo le idee esistenti sulla trasparenza nell'IA vengano rimodellate nel contesto del suo utilizzo a proposito dei dati sintetici. Oltre alla trasparenza sulla creazione e la modifica dei dati, è evidente la necessità di separare ed etichettare, in modo da evitare contaminazioni e distorsioni causate dal riutilizzo involontario di set di dati in future analisi dei dati.

Rischi di re-identificazione

Per sfruttarne appieno il potenziale dei dati sintetici anche a proposito di replicabilità senza limiti e senza rischi per la *privacy* degli interessati, è necessario non soltanto sviluppare metodi rigorosi per quanto riguarda i processi di creazione e di utilizzo dei dati sintetici, ma anche avere a disposizione un quadro normativo chiaro che bilanci innovazione e protezione dei dati personali reali originali con riferimento ai diversi momenti del ciclo di vita del dato sintetico. Vi sono, ad esempio, concreti rischi di divulgazione dell'identità o delle caratteristiche di un soggetto a cui i dati sintetici si riferiscono quando modelli di IA generativa memorizzano e riproducano fedelmente i dati originali reali nei casi di serie di dati rari o caratterizzati da valori fuori scala (*outlier*). Inoltre, mediante sofisticate tecniche di re-identificazione è ancora possibile recuperare informazioni sensibili che siano state utilizzate come input per i modelli di IA da cui derivano i dati sintetici.

In linea generale, occorre considerare che l'anonimizzazione dei dati non è sempre possibile e non si può ridurre il rischio di re-identificazione al di sotto di una soglia ben definita al contempo mantenendo l'utilità/utilizzabilità delle serie di dati. L'anonimizzazione rappresenta, cioè, un processo che serve a trovare un equilibrio tra la riduzione del rischio di re-identificazione e la conservazione dell'utilità di un dataset per la finalità che si intende perseguire. Ma con determinate tipologie di dati e per talune finalità, i rischi di re-identificazione possono persistere volendo mantenere i dati utilizzabili. Questo si verifica, ad esempio, nel caso in cui il numero totale di individui cui si riferiscono i dati del dataset sia troppo limitato (es. alcune decine o centinaia di soggetti), come pure il caso in cui le categorie di dati siano altamente

distintive tra gli individui, permettendo il loro isolamento (es. impronte digitali o parametri biometrici utilizzati per accedere ad una app), oppure il caso in cui le serie di dati comprendano un numero sostanziale di attributi demografici o dati di localizzazione. Inoltre, la disponibilità di informazioni aggiuntive e la combinazione di diverse serie di dati sintetici potrebbero aumentare ulteriormente il rischio di re-identificazione laddove non vi sia stata una adeguata e aggiornata valutazione del rischio. Resta il fatto che quanto più fedelmente i dati sintetici riproducono i dati originali reali, tanto più tali dati saranno utili ma forniranno una minore protezione della *privacy*. Per mitigare tali rischi, pertanto, il processo di generazione dei dati sintetici, allo stesso modo di altri processi di anonimizzazione, dovrebbe quindi includere una fase di preparazione delle serie di dati dopo selezione e preparazione del modello prescelto e una valutazione del rischio di violazione della *privacy* a partire dalla serie di dati allo scopo di verificare che i dati sintetici generati non siano dati personali reali.

4. Prospettive di utilizzo dei dati sintetici nell'ambito delle procedure di autorizzazione dei medicinali e di Health Technology Assessment

Premessa

Il quadro giuridico europeo e nazionale di riferimento è attualmente caratterizzato dall'**assenza di disposizioni normative specifiche che disciplinino puntualmente le modalità per l'utilizzo dei dati sintetici** nell'ambito dei **percorsi regolatori autorizzativi e di HTA dei medicinali**.

Come evidenziato nei precedenti capitoli, i **dati sintetici possono essere integrati all'interno dei protocolli sperimentali secondo diverse modalità operative**, ciascuna delle quali suscettibile di sollevare specifiche questioni regolatorie e metodologiche che richiedono precise valutazioni caso per caso. Si è detto, in particolare, che le principali forme di integrazione dei dati sintetici nella ricerca clinica farmaceutica includono: (i) **trial clinici a braccio unico con controllo sintetico**; (ii) **RCT con controllo sintetico come terzo braccio**; (iii) **trial a braccio unico con controllo sintetico come secondo braccio**, (iv) **RCT con sostituzione completa del controllo con braccio sintetico**. Si è poi menzionata l'utilità dei dati sintetici per ottimizzare l'accesso alla **RWE** (v. *infra*).

Queste differenti modalità di integrazione comportano implicazioni regolatorie distinte che variano in funzione dell'utilizzo previsto, del contesto clinico di applicazione, della fase di sviluppo del medicinale e del peso che le evidenze generate assumono nel processo decisionale regolatorio.

In particolare, la distinzione tra **utilizzo "complementare" dei dati sintetici** - inteso come strumento complementare a evidenze derivanti da sperimentazioni randomizzate tradizionali - e **utilizzo "sostitutivo"** - in cui i dati sintetici rappresentano la principale, se non l'unica, fonte di evidenza per il controllo - **rivestirebbe un'importanza giuridica** fondamentale nella determinazione dei requisiti metodologici applicabili e del grado di scrutinio regolatorio richiesto, attualmente non precisamente affrontata.

Nonostante l'assenza di una normativa specifica, alcuni **recenti orientamenti** cristallizzati all'interno di nuove proposte normative e documenti regolatori elaborati dall'EMA consentono di **delineare un framework interpretativo emergente** che potrebbe rappresentare il punto di partenza per l'individuazione dei principi giuridici applicabili e delle prospettive evolutive del sistema. I paragrafi che seguono si propongono pertanto di illustrare, sulla scorta delle riflessioni svolte nei capitoli precedenti rispetto alle potenzialità e ai limiti dei dati sintetici, le **prospettive di utilizzo di tale tecnologia alla luce del quadro normativo-regolatorio vigente a livello europeo e nazionale**, considerando in particolare tre ambiti applicativi: le **sperimentazioni cliniche a fini registrativi**,

la **sorveglianza post-marketing** (PASS e PAES) e le valutazioni di **Health Technology Assessment**.

4.1. La questione definitoria nel panorama regolatorio europeo

Prima di procedere all'approfondimento dei singoli domini di rilievo, è necessario sottolineare che la normativa farmaceutica europea si confronta innanzitutto con una **significativa lacuna definitoria concernente i concetti di "dati sintetici" e "braccio di controllo sintetico"**.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense definisce i dati sintetici come *"dati creati artificialmente (ad esempio, attraverso modellazione statistica, simulazione computerizzata) in modo tale che vengano generati nuovi valori e/o elementi di dati. Generalmente, i dati sintetici sono intesi a rappresentare la struttura, le proprietà e le relazioni osservate nei dati reali dei pazienti, eccetto per il fatto che non contengono alcuna informazione reale o specifica su individui"*¹².

L'European Medicines Agency (EMA), nel proprio *Reflection Paper sull'intelligenza artificiale nel ciclo di vita dei medicinali*, adottato il 9 settembre 2024, pur menzionando espressamente i dati sintetici per sottolinearne l'utilità ai fini dell'ampliamento dei set di dati di addestramento di modelli di IA/ML, riconosce implicitamente la rilevanza nell'ambito dello sviluppo dei medicinali, non fornisce tuttavia una definizione compiuta.

L'assenza di definizioni normative univoche e condivise assume rilevanza giuridica fondamentale, in quanto impedisce di delineare compiutamente i confini dell'utilizzo di tali approcci innovativi e genera incertezza giuridica circa la disciplina applicabile alle evidenze cliniche generate attraverso il relativo impiego.

Sul tema è di estremo interesse il lavoro di revisione critica della letteratura scientifica e regolatoria condotta da Pasculli et al.¹³, dal quale è emersa la mancanza di consenso rispetto al termine "sintetico", laddove ci si riferisce a dati utilizzati per la creazione di bracci di controllo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e dello sviluppo dei medicinali. Gli autori hanno infatti identificato un **uso non univoco della locuzione "synthetic control"**: il termine sembrerebbe essere stato impiegato, in diversi casi, anche per riferirsi a dati

¹² Food and Drug Administration (FDA), "FDA Glossary on Digital Health and Artificial Intelligence," <https://www.fda.gov/science-research/artificial-intelligence-and-medical-products/fda-digital-health-and-artificial-intelligence-glossary-educational-resource#>. Traduzione a cura degli autori.

¹³ Cfr. Pasculli G, Virgolin M, Myles P, et al. Synthetic Data in Healthcare and Drug Development: Definitions, Regulatory Frameworks, Issues. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2025;14(5):840-852. doi:10.1002/psp4.70021

derivati da fonti osservate reali, quali i *Real-World Data* o i dati provenienti da studi clinici randomizzati storici, e non, come invece chiarito anche nell'ambito del presente lavoro, per identificare specificamente bracci di controllo costruiti a partire da dati generati artificialmente. Se, invece, è possibile sostenere che i bracci di controllo sintetici (SCA) rappresentino una *species* all'interno del più ampio *genus* dei bracci di controllo esterni (ECA), i primi, per le caratteristiche e peculiarità che li caratterizzano, meriterebbero una propria e specifica definizione.

A tale riguardo, il **Draft Concept Paper** dell'EMA sullo sviluppo di un **Reflection Paper** sull'uso di controlli esterni per la generazione di evidenze nel *decision-making* regolatorio, pubblicato nel luglio 2025, ha riconosciuto esplicitamente che "sebbene esistano varie linee guida su argomenti attinenti questo settore, attualmente **mancano linee guida regolatorie specifiche sull'uso di controlli esterni a supporto del processo decisionale regolatorio in Europa**"¹⁴. Il documento **annuncia che tale lacuna definitoria sarà affrontata nel futuro reflection paper, la cui adozione è prevista per il secondo trimestre del 2027**. Questo documento dovrebbe fornire una definizione standardizzata di "controllo esterno", che possa auspicabilmente chiarirne pure il rapporto rispetto all'utilizzo di bracci di controllo sintetici, e individuare le circostanze metodologiche in cui l'utilizzo di controlli esterni basati su dati sintetici potrebbe essere considerato appropriato per generare evidenze pivotali o di supporto nei processi decisionali regolatori. In tale contesto di incertezza normativa, l'iniziativa dell'EMA rappresenta un importante passo verso la sistematizzazione dei principi giuridici applicabili e potrà contribuire all'armonizzazione delle prassi regolatorie a livello europeo. La timeline prevista dal *Concept Paper* include un *workshop* con gli *stakeholders* nel novembre 2025, seguito da una consultazione pubblica di tre mesi a partire dal quarto trimestre 2026, e l'adozione definitiva del documento nel secondo trimestre 2027. Tale processo potrebbe progressivamente colmare la lacuna normativa esistente e fornire maggiore certezza giuridica agli operatori del settore.

4.2. Utilizzo dei dati sintetici per la generazione di evidenze cliniche a supporto della registrazione dei medicinali

4.2.1. Il quadro normativo delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio

L'utilizzo dei dati sintetici per la generazione di evidenze cliniche a supporto

delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali si inserisce nel contesto normativo delineato dal Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, dal Regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali, e dalla Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, recepita a livello nazionale dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Il sistema regolatorio europeo si fonda sul principio secondo cui le domande di autorizzazione all'immissione in commercio **(AIC) devono essere corredate da evidenze derivanti da sperimentazioni cliniche condotte secondo rigorosi standard metodologici**. L'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), della Direttiva 2001/83/CE prescrive che la domanda di autorizzazione deve includere i risultati delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche), delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche) e delle prove cliniche relative al medicinale. Le medesime informazioni devono essere contenute, per espresso richiamo all'articolo 8 sopra menzionato, nelle domande di AIC presentate nell'ambito delle procedure centralizzate (art. 6 del Regolamento (CE) n. 726/2004).

Il Regolamento (UE) n. 536/2014 definisce all'articolo 2, paragrafo 2, la "*sperimentazione clinica*" come uno studio clinico che soddisfa determinate condizioni: (a) l'assegnazione del soggetto a una particolare strategia terapeutica è decisa in anticipo e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato; (b) la decisione di prescrivere i medicinali in fase di sperimentazione è presa insieme alla decisione di includere il soggetto nello studio clinico; (c) ai soggetti sono applicate procedure diagnostiche o di monitoraggio che vanno oltre la normale pratica clinica. Le sperimentazioni cliniche eseguite nell'Unione devono pertanto essere condotte nel rispetto dei requisiti e delle procedure previste dal Regolamento, nonché delle *Good Clinical Practice* (GCP) stabilite in ambito internazionale attraverso le linee guida dell'*International Council for Harmonisation* (ICH) e degli orientamenti metodologici pubblicati dall'EMA.

In questo contesto, **la prassi regolatoria consolidata accorda agli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) preferenza primaria** per la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali. L'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE, recante i requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio, chiarisce che "*in generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di prove cliniche controllate se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata*".

Coerentemente, il *Concept Paper* dell'EMA sugli *external controls* ribadisce espressamente che "**gli studi controllati randomizzati rappresentano il gold standard di evidenza per supportare conclusioni causali sui benefici e rischi dei**

¹⁴ Traduzione a cura degli autori.

medicinali nel decision-making regolatorio lungo l'intero ciclo di vita¹⁵."

Tuttavia, il medesimo documento riconosce che **"in alcune situazioni, conclusioni causali possono essere derivate da un contesto in cui i dati relativi al medicinale sperimentale sono stati raccolti secondo un protocollo di sperimentazione clinica mentre il braccio di controllo (controfattuale nell'affermazione causale) non era un braccio randomizzato in quello stesso protocollo"**. In tali situazioni, un **cosiddetto controllo esterno può essere derivato da dati provenienti** da altri studi clinici, da *Real-World Evidence* o **da altre fonti di dati**.

La più risalente *"Guideline On Clinical Trials In Small Populations"*, pubblicata da EMA (allora EMEA) nel 2006, aveva già enunciato il principio secondo cui **"nei casi in cui non sia possibile ottenere prove controllate sull'efficacia e la sicurezza di un nuovo trattamento, la valutazione regolatoria può accettare approcci diversi, purché garantiscano la tutela degli interessi dei pazienti"**.

L'**apertura dell'EMA verso l'utilizzo di disegni di studio alternativi alla randomizzazione e al controllo con placebo** si fonda sul riconoscimento che, come già ampiamente discusso, in determinati contesti clinici - quali le malattie rare con popolazioni di pazienti estremamente limitate, le patologie con elevata mortalità o morbidità per cui l'utilizzo di placebo solleva significative questioni etiche, o le situazioni in cui il confronto con un trattamento attivo non è fattibile per motivi pratici - **l'utilizzo di controlli esterni può rappresentare l'unica alternativa** metodologicamente accettabile per generare evidenze comparative sull'efficacia e la sicurezza del medicinale in esame.

4.2.2. Responsabilità e requisiti metodologici per l'utilizzo dei dati sintetici derivabili dal *Reflection paper* di EMA sull'intelligenza artificiale

Fermo quanto sopra, alcuni principi di massima che dovrebbero governare l'utilizzo di dati sintetici o di bracci di controllo sintetico nelle sperimentazioni cliniche destinate a supportare domande di autorizzazione all'immissione in commercio potrebbero essere ravvisabili in alcuni recenti *reflection paper* dell'EMA.

Nello specifico, il *Reflection Paper* sull'intelligenza artificiale nel ciclo di vita dei medicinali, menzionato in precedenza, stabilisce, innanzitutto, il principio cardine secondo cui **"rimane responsabilità dello sponsor della sperimentazione clinica, del richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del produttore garantire che tutti gli algoritmi, modelli, dataset e pipeline di elaborazione dei dati utilizzati siano adeguati allo scopo (fit for purpose) e siano in linea con gli standard legali, etici, tecnici, scientifici e regolatori come descritti nella legislazione dell'UE, negli standard GxP e nelle attuali linee guida EMA¹⁶"**.

Per quanto di specifico interesse, il *Reflection Paper* identifica inoltre specifici

¹⁵ Traduzione a cura degli autori.

¹⁶ Traduzione a cura degli autori.

aspetti da attenzionare nei processi di acquisizione e *augmentation* dei dati. Il documento sottolinea che **"i modelli di AI/ML sono intrinsecamente data-driven, poiché estraggono o adattano i loro parametri dai dati di addestramento. Ciò li rende vulnerabili all'integrazione di bias nei modelli¹⁷". Per mitigare tale rischio, devono essere "compiuti sforzi per acquisire un training dataset bilanciato e sufficientemente ampio in relazione al contesto d'uso previsto¹⁸"**.

Nel contesto della generazione di dati sintetici destinati all'impiego nell'ambito della generazione di evidenze cliniche, ciò implicherebbe la necessità di documentare che i dataset reali utilizzati come base per la generazione sintetica siano stati accuratamente selezionati, validati e rappresentativi della popolazione target. Il *Reflection Paper* riconosce esplicitamente che i dati sintetici possono essere utili per ampliare il set di dati di addestramento, sia per aumentare le prestazioni del modello che in relazione alla non discriminazione, ma sottolinea la necessità che tali tecniche siano rigorosamente validate e documentate.

4.2.3. L'approccio basato sul rischio e i livelli di scrutinio regolatorio

Un elemento strutturale del *framework* regolatorio emergente è rappresentato dall'adozione di un approccio basato sul rischio (*risk-based approach*) per lo sviluppo, l'implementazione e il monitoraggio delle prestazioni degli strumenti di AI/ML impiegati nel ciclo di vita dei medicinali. Vengono infatti espressamente categorizzati sistemi che presentano "alto rischio per il paziente" (*high patient risk*), definiti come sistemi il cui malfunzionamento può impattare sulla sicurezza del paziente, e sistemi con "alto impatto regolatorio" (*high regulatory impact*), utilizzati per generare evidenze che avranno un peso sostanziale nel *decision-making* regolatorio.

Il grado di scrutinio regolatorio è modulato in funzione del livello di rischio e dell'impatto regolatorio posto dal sistema. L'utilizzo di dati sintetici o di controlli esterni per generare evidenze pivotali a supporto di domande di autorizzazione all'immissione in commercio potrebbe rientrare nella categoria ad alto impatto regolatorio, postulando pertanto un elevato livello di scrutinio da parte delle Autorità competenti.

Il *Reflection Paper* raccomanda poi che **gli sponsor** delle sperimentazioni cliniche e i richiedenti l'autorizzazione effettuino **un'analisi dell'impatto regolatorio e del rischio di tutte le applicazioni di IA/ML** e richiedano interazioni regolatorie quando non siano disponibili linee guida chiaramente applicabili. Nei casi in cui l'impatto sul *decision-making* regolatorio possa essere elevato, si raccomanda sempre l'interazione con i regolatori.

Nello specifico, vengono individuati i seguenti meccanismi di interazione precoce: (i) *Innovation Task Force* (ITF), che consentendo agli sviluppatori

¹⁷ Traduzione a cura degli autori.

¹⁸ Traduzione a cura degli autori.

supporto per la discussione di approcci innovativi in una fase iniziale dello sviluppo di medicinali innovativi; (ii) *Scientific Advice Working Party* (SAWP), che fornisce consulenza scientifica su aspetti specifici dello sviluppo dei medicinali, inclusa astrattamente la possibilità di ottenere pareri sulla appropriatezza di disegni di studio che utilizzino controlli esterni o dati sintetici; (iii) *Qualification of novel methodologies*, procedura attraverso la quale metodologie innovative possono essere valutate e, se del caso, "qualificate" per l'utilizzo nel contesto dello sviluppo di medicinali, in modo idealmente indipendente dallo specifico prodotto o dispositivo medico utilizzato.

4.3. Le prospettive di utilizzo nell'ambito delle autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate

L'istituto dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionale (AIC condizionale), attualmente disciplinato dall'art. 14-bis del Regolamento (CE) n. 726/2004 e ulteriormente implementato dal Regolamento (CE) n. 507/2006, si fonda sulla possibilità di **rilasciare un'AIC prima della presentazione di dati clinici dettagliati**, in casi debitamente giustificati, per rispondere a esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti, per medicinali volti a trattare, prevenire o diagnosticare malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, a condizione che i benefici derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superino il rischio dovuto al fatto che sono ancora necessari dati supplementari.

Fermo quanto sopra, la medesima disposizione chiarisce che l'AIC condizionale: può essere concessa solo se il rapporto rischio/beneficio del medicinale è favorevole e se il richiedente è presumibilmente in grado di fornire dati completi;

è subordinata a obblighi specifici. Tali obblighi specifici e, se del caso, il termine di adempimento sono precisati nelle condizioni dell'AIC e sono annualmente riesaminati dall'EMA.

Si tratta di uno strumento concepito per garantire un accesso precoce a terapie innovative in aree di bisogno medico insoddisfatto, consentendo dunque un approccio regolatorio più flessibile, demandando la produzione di ulteriori evidenze a studi post-autorizzativi successivi, da completarsi entro termini definiti.

Proprio in virtù della natura progressiva e adattiva dell'AIC condizionale, **essa rappresenta l'ambito nel quale l'impiego di dati sintetici potrebbe esprimere validamente le proprie potenzialità**. Laddove le evidenze disponibili siano limitate – come nei casi di malattie rare o di popolazioni cliniche ristrette – i dati sintetici potrebbero essere utilizzati nella fase pre-autorizzativa per integrare o simulare dati clinici mancanti, consentendo alle autorità regolatorie

di valutare anticipatamente scenari di efficacia e sicurezza. In tal modo, sarebbe possibile **supportare il rilascio dell'AIC condizionata, senza pregiudicare la successiva produzione di evidenze ulteriori** e più complete attraverso studi clinici randomizzati controllati.

4.4. Utilizzo dei dati sintetici nella fase post-autorizzativa

Nel ciclo di vita di un medicinale, la produzione di evidenze scientifiche non si esaurisce con il rilascio dell'AIC. In diversi casi, infatti, le autorità regolatorie possono richiedere al titolare dell'AIC di condurre studi successivi, finalizzati ad approfondire aspetti di sicurezza o efficacia nella pratica clinica reale. Questi studi, noti come *Post-Authorisation Safety Studies* (PASS) e *Post-Authorisation Efficacy Studies* (PAES), si inseriscono in un quadro normativo articolato che comprende il Regolamento (CE) n. 726/2004 e la Direttiva 2001/83/CE, come successivamente modificati, e le ulteriori linee guida sul tema.

Molto sinteticamente, i PASS hanno l'obiettivo di individuare, caratterizzare e quantificare i rischi connessi all'uso del farmaco in condizioni reali, mentre i PAES sono studi condotti successivamente al rilascio dell'AIC per affrontare specifiche problematiche ben argomentate in relazione all'evidenza dei benefici clinici di un medicinale, che dovrebbero essere, o possono essere, affrontati solo dopo l'autorizzazione.

Con specifico riferimento ai PAES, infatti, EMA ha espressamente riconosciuto che la scelta del disegno dello studio deve essere basata sul particolare medicinale e sulla problematica scientifica da affrontare, avendo in particolare riguardo al contesto post-autorizzazione ed essere realizzabile entro i tempi indicati. Pur esprimendo una preferenza nei confronti di studi randomizzati, l'Autorità, nella propria "*Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies*", entrata in vigore il primo giugno 2017, passa in rassegna, evidenziandone caratteristiche e requisiti metodologici, ulteriori tipologie di studi (e.g. *studi non randomizzati*, *studi con dati comparativi concomitanti*, *studi con dati comparativi storici*), includendo altresì specifiche considerazioni metodologiche in relazione alle fonti utilizzate per la raccolta dei dati, senza evidentemente contenere tuttavia alcuno specifico riferimento nei confronti dei dati sintetici.

Viceversa, lo stesso *Reflection Paper* sull'intelligenza artificiale riconosce esplicitamente che gli strumenti di IA/ML possono supportare efficacemente le attività post-autorizzazione, ivi inclusa la realizzazione di studi di efficacia e sicurezza post-autorizzazione, nonché le attività di farmacovigilanza inclusa la gestione delle segnalazioni di reazioni avverse.

In siffatto contesto, merita altresì menzione il recente *Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence for regulatory purposes*, formalmente adottato nel marzo 2025, che

individua i requisiti metodologici per la conduzione di studi non-interventistici finalizzati a generare evidenze per scopi regolatori.

Dopo aver chiarito che il ricorso a studi osservazionali per valutare la sicurezza e l'efficacia dei medicinali è spesso limitato dall'assenza di randomizzazione, da condizioni non controllate, da trattamenti non standardizzati e da incertezze relative alla qualità e alla completezza dei dati osservati, **il documento chiarisce espressamente che la capacità di acquisire dati sanitari elettronici e dati dai registri offre ora nuove opportunità di utilizzare i RWD al fine di generare RWE che rifletta la pratica clinica.** In quanto tali, studi osservazionali che utilizzano dati del mondo reale possono integrare e supportare i dati provenienti da studi clinici randomizzati controllati, colmando eventuali lacune e riducendo le incertezze sulla sicurezza e l'efficacia di un prodotto.

In questa prospettiva, le potenzialità offerte dai dati sintetici possono pertanto validamente supportare i processi di generazione di *Real World Evidence* pianificata, in grado di rispondere adeguatamente alle precise problematiche cliniche richieste dall'ente regolatore nella fase post-autorizzativa, sfruttando proficuamente i dati provenienti dall'esperienza clinica reale.

4.5. Utilizzo dei dati sintetici nelle procedure di Health Technology Assessment europee

Il Regolamento HTA, entrato ufficialmente in vigore nel gennaio 2022 e applicato a decorrere dal 12 gennaio 2025, introduce, a livello europeo, un processo multidisciplinare centralizzato per la valutazione clinica congiunta delle tecnologie sanitarie, con la finalità di migliorare la disponibilità di tecnologie sanitarie innovative per i pazienti dell'UE e ridurre la duplicazione degli sforzi da parte degli organismi di valutazione di dette tecnologie.

Le **valutazioni cliniche congiunte (JCA)**, che rappresentano l'elemento cardine del sistema di cooperazione tra gli Stati Membri delineato dal Regolamento, consistono, nei termini di cui al relativo art. 2, n. 6, nella *"raccolta scientifica e la descrizione di un'analisi comparativa delle evidenze cliniche disponibili in merito a una tecnologia sanitaria rispetto a una o più altre tecnologie sanitarie o procedure esistenti, conformemente a un ambito di valutazione"* basato sugli aspetti scientifici di alcuni predeterminati domini clinici.

Le valutazioni cliniche congiunte si concludono con una descrizione dell'analisi scientifica degli aspetti seguenti:

- a) gli effetti relativi della tecnologia sanitaria valutata sugli esiti di salute in relazione ai parametri selezionati;
- b) il grado di certezza degli effetti relativi in considerazione dei punti di forza e dei limiti delle evidenze disponibili.

Nel quadro delle JCA, i dossier devono presentare evidenze cliniche complete

e metodologicamente robuste tratte da studi randomizzati, da RWE e da altre fonti qualificate, conformemente ai principi e criteri individuati dalle metodologie adottate dal Gruppo di Coordinamento (HTACG).

Tuttavia, **sul piano metodologico, le linee guida dell'HTA Coordination Group non contemplano riferimenti espressi ai dati sintetici né chiariscono in quale modo tali dati possano effettivamente essere utilizzati per la generazione di evidenze cliniche a supporto**, nonostante i significativi vantaggi offerti da questa tecnologia per consentire valutazioni complete e informate.

A titolo esemplificativo, la *Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis* ammetterebbe, a determinate condizioni e nel rispetto di determinati requisiti, il ricorso a *external control arms* costruiti a partire da fonti esterne osservazionali (*trial* storici, registri, database RWD), ma non contiene espliciti riferimenti a bracci costruiti con dati artificialmente generati: l'ambiguità terminologica di *"synthetic control arms"* rilevata in letteratura, e la necessità che tale categoria sia destinataria di indicazioni specifiche, imporrebbero tuttavia una concettualizzazione puntuale e *ad hoc* all'interno di appositi documenti di orientamento metodologico.

Nel contesto in esame, particolare rilevanza è riservata all'istituto delle *Joint Clinical Consultations*, regolate dagli articoli 16-21 del Regolamento (UE) 2021/2282, che consentono allo sviluppatore di tecnologie sanitarie di avviare delle consultazioni scientifiche congiunte con il Gruppo di Coordinamento al fine di scambiare informazioni in merito ai piani di sviluppo per una determinata tecnologia sanitaria. Tali consultazioni facilitano la produzione di evidenze che possano soddisfare i requisiti di una successiva valutazione clinica congiunta della tecnologia sanitaria in questione. Le consultazioni scientifiche congiunte, infatti, consistono in un confronto con lo sviluppatore della tecnologia e culminano in un documento finale che contiene la raccomandazione scientifica. Tali consultazioni riguardano vari aspetti, tra cui la progettazione degli studi clinici, i comparatori, gli esiti di salute e le popolazioni target, nonché, quando applicabile, le specificità proprie delle tecnologie sanitarie non medicinali.

Alla luce di quanto sopra, **le Joint Scientific Consultations (JSC) sembrerebbero essere lo strumento privilegiato per ottenere orientamenti preliminari e per definire, in modo preventivo, la compatibilità dell'approccio basato su dati sintetici con i requisiti accettabili dall'HTACG.** Le JSC potrebbero consentire, inoltre, di allineare i requisiti necessari per la validazione, la documentazione e la trasparenza dei dati sintetici, di definire il piano di sviluppo degli studi, nonché di concordare le metodologie di generazione e validazione di tali dati, mitigando così il rischio di investire risorse in approcci metodologici che potrebbero non essere accettati nella fase di JCA e promuovendo lo sviluppo di standard condivisi e la raccolta di *best practices* sull'impiego dei dati sintetici nell'ambito HTA.

4.6. Le procedure nazionali di *pricing* e *reimbursement*: autonomia degli Stati membri

Mentre il sistema europeo di HTA si limita alla valutazione clinica congiunta di alcuni specifici domini clinici dei medicinali, le decisioni relative al *pricing* e *reimbursement* rimangono di competenza esclusiva degli Stati membri, in virtù del principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 168, paragrafo 7, del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea. Lo stesso art. 1, par. 2 del Regolamento HTA chiarisce, infatti, che la disciplina delineata dal Regolamento HTA *“lascia impregiudicata la competenza degli Stati membri di trarre conclusioni sull'efficacia relativa delle tecnologie sanitarie o di adottare decisioni sull'uso di una tecnologia sanitaria nel rispettivo contesto sanitario nazionale specifico. Non interferisce con la competenza nazionale esclusiva degli Stati membri, comprese le competenze relative alle decisioni nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, né pregiudica qualsiasi altra competenza che riguardi la gestione e la fornitura, da parte degli Stati membri, di servizi sanitari o di assistenza medica o l'assegnazione delle risorse loro destinate”*. A livello nazionale, i criteri e le modalità con cui l'AIFA determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN sono delineati dal Decreto Ministeriale 2 agosto 2019, che disciplina l'intera procedura di negoziazione del prezzo e del rimborso.

Nel contesto di tali valutazioni nazionali, l'utilizzo di dati sintetici potrebbe assumere rilevanza particolare per: (i) valutazioni di *cost-effectiveness*, dove i dati sintetici potrebbero arricchire le evidenze disponibili sull'efficacia comparata dei trattamenti; (ii) analisi di impatto sul *budget* (*Budget Impact Analysis*), dove modelli predittivi basati su dati sintetici potrebbero supportare stime più accurate dell'impatto economico dell'introduzione di nuove tecnologie nel sistema sanitario nazionale; (iii) valutazioni in contesti di incertezza caratterizzati da limitata disponibilità di dati clinici.

Tuttavia, anche a livello nazionale, l'utilizzo dei dati sintetici è attualmente limitato dall'assenza di linee guida specifiche e di un *framework* metodologico condiviso: le modalità per determinare l'accettazione e la rilevanza di evidenze generate mediante dati sintetici richiederebbe un'esplicita presa di posizione metodologica da parte dell'Agenzia.

Box 10

Il protocollo di intesa per l'accesso ai Registri di monitoraggio AIFA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sta lavorando alla piena implementazione del Protocollo di Intesa volto a poter consentire alle aziende farmaceutiche titolari di medicinali oggetto di monitoraggio tramite Registro AIFA di accedere ai dati raccolti attraverso i suddetti registri. Tali dati, a loro volta, potrebbero pertanto essere utilizzati per generare dati sintetici sfruttabili, successivamente, nell'ambito dei percorsi regolatori.

A tal riguardo, è importante evidenziare che i Registri di monitoraggio AIFA rappresentano una fonte estremamente preziosa e particolareggiata di dati del mondo reale: la raccolta di dati tramite Registri, infatti, non è facoltativa ma censuaria. In altre parole, le informazioni ivi riportate sono raccolte, a livello nazionale, in maniera sistematica, consentendo così di ridurre notevolmente i *bias* legati all'inclusione selettiva delle informazioni e incrementando la rappresentatività dei dati riportati.

L'idea che AIFA permetta l'utilizzo di questi dati per generare dati sintetici, e che poi questi ultimi possano essere impiegati anche per valutazioni regolatorie, apre nuove opportunità non solo a livello europeo ma anche nazionale, con importanti e ulteriori implicazioni di sistema.

Grazie a dati di elevata qualità — reali e sintetici — si potrebbe migliorare la programmazione sanitaria e prendere decisioni più informate e appropriate.

5. L'impatto economico dei dati sintetici nel ciclo di sviluppo del farmaco

Premessa

L'introduzione dei dati sintetici nel ciclo di vita dello sviluppo farmaceutico non rappresenta un semplice miglioramento incrementale, ma un **cambiamento di paradigma con profonde implicazioni economiche**. Il valore generato si articola su tre livelli distinti ma interconnessi: l'ottimizzazione diretta dei costi e dei tempi dei *trial* clinici, la creazione di valore indiretto attraverso l'accelerazione del *time-to-market* e, infine, l'abilitazione di nuove aree di ricerca precedentemente non sostenibili economicamente.

Come già accennato, **l'impatto più immediato e quantificabile dei dati sintetici si manifesta nell'efficientamento dei processi di sperimentazione clinica**, in particolare attraverso l'uso di bracci di controllo sintetici (*Synthetic Control Arms, SCA*). Il braccio sintetico di controllo si rivela particolarmente efficace in **aree ad alto costo e complessità, come l'oncologia di precisione e le malattie rare**, dove le difficoltà di arruolamento rappresentano un ostacolo quasi insormontabile. L'adozione di SCA non solo riduce drasticamente i costi diretti e i tempi di arruolamento, ma genera un valore indiretto ancora maggiore accelerando l'immissione sul mercato dei farmaci e, di conseguenza, estendendo la loro vita brevettuale effettiva.

Portare un singolo farmaco sul mercato comporta costi estremamente elevati e tempi molto lunghi. Secondo le stime più accreditate, lo sviluppo medio di un nuovo farmaco richiede circa 12 anni e un investimento complessivo di 2,6 miliardi di dollari¹⁹.

Il tasso di successo resta drammaticamente basso: meno del 10% dei farmaci che entrano in fase clinica ottiene l'autorizzazione all'immissione in commercio. A questo risultato contribuisce certamente la crescente complessità delle patologie affrontate, ma una parte significativa del problema è riconducibile alle difficoltà operative dei *trial* clinici. **Circa l'85% degli studi subisce ritardi nel reclutamento dei pazienti**, mentre l'80% dei partecipanti abbandona lo studio prima del completamento. Questi tassi elevati di inefficienza sono dovuti a una combinazione di barriere finanziarie, logistiche ed emotive: la distanza geografica dai centri di ricerca, i costi di spostamento, la complessità delle procedure e

il peso psicologico della partecipazione scoraggiano molti pazienti, riducendo la rappresentatività e la produttività dei *trial*.

Ogni ritardo o fallimento di studio comporta non solo perdite economiche dirette, ma ingenti costi derivanti dal rallentamento del ciclo di innovazione terapeutica. In un settore dove ogni mese di ritardo può tradursi in centinaia di milioni di dollari di mancati ricavi e migliaia di vite salvate, l'efficienza del processo sperimentale diventa un fattore decisivo.

L'utilizzo dei dati sintetici rappresenta una risposta concreta alle inefficienze strutturali del modello tradizionale. Attraverso la creazione di *dataset* virtuali di alta qualità, è possibile ridurre il numero di pazienti da arruolare nei gruppi di controllo, accelerare le fasi di reclutamento e di validazione dei modelli clinici, e migliorare la robustezza statistica delle analisi. In altre parole, **i dati sintetici attaccano direttamente i principali punti di perdita economica dello sviluppo farmaceutico**: tempi lunghi, costi elevati e spreco di risorse dovuto a *trial* incompleti o mal progettati.

5.1. Impatto economico per fase del *clinical trial*

Lo sviluppo clinico di un nuovo farmaco attraversa quattro fasi sequenziali.

La **Fase I** costituisce il primo test sull'uomo. Coinvolge tipicamente 20-80 volontari sani o pazienti per valutare la sicurezza del farmaco, identificarne gli effetti collaterali e determinarne il dosaggio appropriato. In questa fase non si utilizzano studi randomizzati con gruppi di controllo e i **costi sono relativamente contenuti** compresi fra uno e cinque milioni di dollari.

La **Fase II** include solitamente 100-300 pazienti affetti dalla patologia che il farmaco mira a trattare e mira a stabilire l'efficacia preliminare del farmaco, ottimizzare il dosaggio e continuare a monitorare la sicurezza. In questa fase vengono utilizzati disegni *single-arm* o piccoli gruppi di controllo i cui risultati rappresentano un punto decisionale fondamentale per la decisione di procedere con lo sviluppo e la sperimentazione.

¹⁹ Per un approfondimento in materia v. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33. doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012

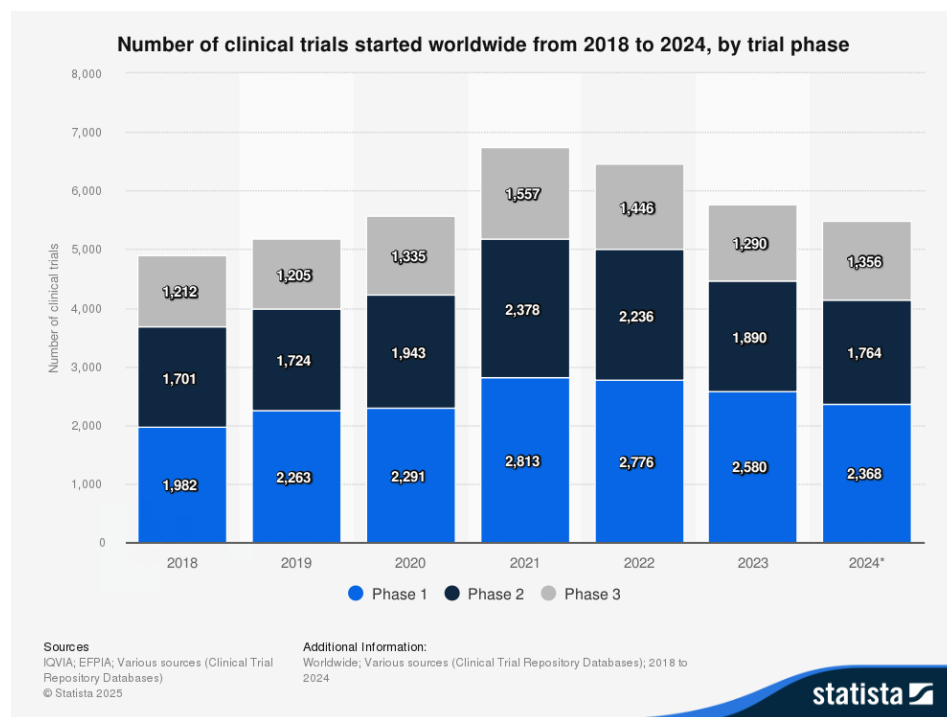


Figura 8 Andamento dei trial clinici avviati globalmente nel periodo 2018-2024, suddivisi per fase di sviluppo. Nel 2024 sono stati avviati 5.488 trial, con 2.368 in Fase I (43%), 1.764 in Fase II (32%) e 1.356 in Fase III (25%). I trial di Fase III, che rappresentano la fase più costosa dello sviluppo farmaceutico con costi medi compresi tra 20 e 60 milioni di dollari per studio, costituiscono circa un quarto del totale dei trial avviati annualmente. La riduzione post-2021 è largamente attribuibile alla diminuzione dei trial COVID-19, riportando i volumi sotto i livelli pre-pandemici. Fonte: IQVIA, EFPIA, Clinical Trial Repository Databases.

La **Fase III** è la fase **più lunga e costosa**. L'obiettivo è dimostrare l'efficacia e la sicurezza del farmaco su larga scala attraverso studi randomizzati con gruppi di controllo che coinvolgono centinaia o migliaia di pazienti distribuiti in numerosi centri clinici. Questi trial richiedono randomizzazione dei pazienti tra trattamento sperimentale e controllo (placebo o terapia standard), un follow-up prolungato per valutare outcome clinici rilevanti e infrastrutture complesse di gestione. **I costi possono arrivare a superare i 100 milioni di dollari per trial e rappresentano circa il 60% del costo totale dello sviluppo clinico.**

La **Fase IV**, condotta dopo l'approvazione regolatoria, monitora l'efficacia e la sicurezza del farmaco nella pratica clinica reale su popolazioni ampie e diver-

sificate, identificando effetti collaterali rari o a lungo termine e valutando l'uso del farmaco in sottopopolazioni specifiche. In questa fase vengono utilizzati principalmente dati osservazionali da registri, cartelle cliniche elettroniche e database di richieste di rimborso, con costi variabili che dipendono dalla natura e dall'estensione della sorveglianza richiesta dalle autorità regolatorie.

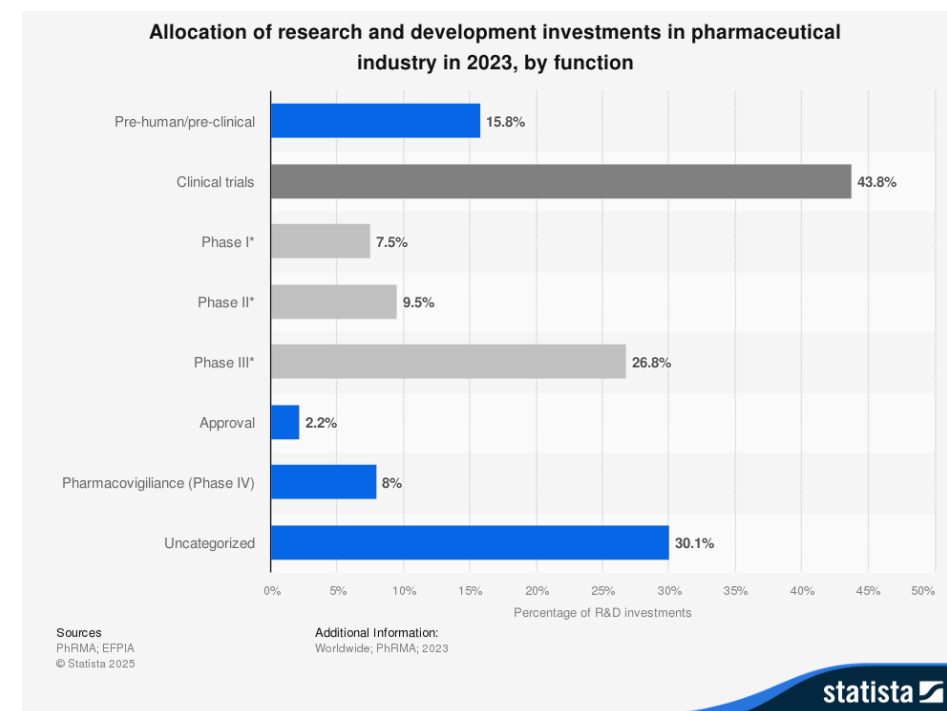


Figura 9 Allocazione degli investimenti di ricerca e sviluppo nell'industria farmaceutica per funzione, 2023. Il grafico illustra la distribuzione degli investimenti di R&D nell'industria farmaceutica globale nel 2023. I trial clinici assorbono complessivamente il 43,8% degli investimenti totali di R&D, con la Fase III che rappresenta da sola il 26,8% del totale, seguita dalla Fase II (9,5%) e dalla Fase I (7,5%). Le attività pre-umane e precliniche costituiscono il 15,8% degli investimenti, mentre l'approvazione regolatoria il 2,2% e la farmacovigilanza post-marketing (Fase IV) l'8,0%. Una quota significativa (30,1%) rimane non categorizzata, riflettendo attività trasversali o non allocabili a fasi specifiche. La predominanza della Fase III negli investimenti conferma che questa rappresenta la fase più onerosa dello sviluppo farmaceutico, dove le tecnologie di dati sintetici possono generare i risparmi più significativi attraverso la riduzione dei gruppi di controllo e l'accelerazione dei tempi di arruolamento. Fonte: PhRMA Annual Membership Survey 2024.

L'adozione di dati sintetici e bracci di controllo sintetici produce benefici economici quantificabili lungo l'intero ciclo di sviluppo farmaceutico. Le evidenze disponibili indicano risparmi che variano significativamente in base alla fase di sviluppo, al tipo di patologia e al disegno del *trial*.

5.1.1. Fase I: limitata applicabilità dei dati sintetici

Gli studi di Fase I presentano applicabilità limitata per i dati sintetici. Questa fase richiede monitoraggio diretto della sicurezza e raccolta in tempo reale di campioni biologici per analisi farmacocinetiche. La letteratura scientifica non riporta esempi significativi di bracci di controllo sintetici in Fase I. Tale lacuna riflette gli stringenti requisiti regolatori di osservazione diretta dei dati di sicurezza. Inoltre, le dimensioni campionarie riducono il potenziale beneficio dell'uso di dati sintetici.

5.1.2. Fase II: potenziamento degli studi *single-arm*

La Fase II è la fase decisionale critica per l'avanzamento verso la costosa Fase III. **L'utilizzo di controlli esterni, ivi inclusi pertanto i bracci di controllo sintetici, può essere utile nel fornire un contesto comparativo** per l'interpretazione di tassi di risposta e dati di sopravvivenza.

Il caso del principio attivo MDNA55 per il glioblastoma ricorrente illustra questo beneficio. L'azienda ha utilizzato un SCA per fornire un contesto comparativo ai risultati *single-arm* di Fase II, permettendo una migliore comprensione del beneficio atteso in termini di sopravvivenza e supportando il piano di analisi statistica per il disegno di Fase III. Questa analisi SCA in Fase II è stata strumentale nell'ottenere l'approvazione dell'FDA per il disegno ibrido di Fase III nell'ottobre 2020.

5.1.3. Fase III

La Fase III rappresenta la **fase più costosa e complessa dello sviluppo farmaceutico**. Il costo operativo giornaliero di un *trial* di Fase III può raggiungere i 55.000 dollari, con costi per paziente che variano da 35.000 a 69.000 dollari nei *trial* oncologici non-orfani. Per i farmaci orfani, destinati a malattie rare, i costi per paziente possono salire drammaticamente fino a 137.000-5,7 milioni di dollari, nonostante coinvolgano popolazioni di appena 12-33 pazienti.

L'elevato costo della Fase III deriva dalla necessità di dimostrare efficacia e sicurezza su larga scala prima dell'approvazione regolatoria. I *trial* devono includere gruppi di controllo adeguati, seguire i pazienti per periodi prolungati e

coinvolgere numerosi centri clinici. La gestione dei siti clinici rappresenta da sola il 40-60% del budget totale di un *trial*. Circa l'85% dei *trial* affrontano ritardi nel reclutamento dei pazienti e fino all'80% dei pazienti arruolati possono abbandonare lo studio prima del completamento, generando sprechi significativi di risorse.

L'utilizzo di dati provenienti da *trial* precedenti o da registri di pazienti riduce o elimina la necessità di arruolare pazienti nel braccio di controllo. Questa riduzione si traduce direttamente in minori costi di reclutamento, gestione dei siti clinici, monitoraggio e retention dei pazienti.

Quantificare l'entità dei risparmi varia tipicamente da studio a studio a seconda della tipologia del farmaco e della patologia.

MDNA55 per glioblastoma ricorrente

Il *trial* della terapia MDNA55 è uno dei primi esempi di approvazione FDA di un disegno di Fase III che combina controlli esterni con pazienti randomizzati. L'approvazione è stata concessa nell'ottobre 2020 e rappresenta un precedente significativo per l'accettazione regolatoria di metodologie innovative.

Il glioblastoma ricorrente presenta una sopravvivenza mediana di 6-9 mesi, rendendo particolarmente complesso il reclutamento per *trial* randomizzati tradizionali. Un *trial* randomizzato tradizionale avrebbe richiesto l'arruolamento di circa 300 pazienti (150 per braccio), con tempi di reclutamento stimati in 2-3 anni e costi superiori a 50 milioni di dollari. L'azienda ha invece adottato un disegno ibrido con randomizzazione 3:1 (tre pazienti nel braccio sperimentale per ogni paziente nel braccio di controllo standard) e ha integrato controlli esterni provenienti da oltre 36.000 *trial* clinici e 11 milioni di pazienti.

Questo approccio ha permesso una riduzione di circa 100 pazienti nel braccio di controllo, corrispondente a una diminuzione del 66% dell'arruolamento necessario per il gruppo di controllo. Il risparmio diretto stimato si attesta in una forchetta compresa fra i 3 e 5 milioni di dollari. Considerando i costi completi di gestione del *trial*, inclusi monitoraggio, gestione dei siti clinici e analisi dei dati, il risparmio totale risulta significativamente superiore. Il *trial* ha completato l'arruolamento in circa 12 mesi anziché 24-30 mesi, accelerando il *time-to-market* di 12-18 mesi.

Alectinib: accelerazione dell'accesso al mercato europeo

Il caso dell'Alectinib illustra come i bracci sintetici possano accelerare l'accesso al mercato.

Per ottenere l'approvazione in Europa, l'azienda avrebbe dovuto condurre un *trial* randomizzato che avrebbe richiesto almeno tre anni. L'azienda ha invece creato un braccio di controllo sintetico di 67 pazienti utilizzando dati storici di *trial* precedenti e registri di pazienti. Questo approccio ha permesso di ottenere l'approvazione condizionata europea con 18 mesi di anticipo rispetto a un disegno tradizionale, garantendo la disponibilità del farmaco in 20 paesi europei.

Blinatumomab: *trial* in popolazioni rare²⁰

Il Blinatumomab illustra l'applicazione di bracci sintetici nelle malattie ematologiche rare, dove i *trial* randomizzati tradizionali risultano estremamente difficili.

L'azienda ha utilizzato 45 pazienti trattati confrontati con controlli esterni basati su revisione di cartelle cliniche mediche. I controlli storici sono stati derivati da 2.000 cartelle di pazienti, da cui sono stati selezionati 694 controlli utilizzando criteri di *matching* rigorosi basati su caratteristiche demografiche, stadio della malattia e trattamenti precedenti.

La FDA ha concesso l'approvazione accelerata nel 2014, con espansioni successive nel 2017-2018. L'EMA ha approvato il farmaco nel 2015. Un *trial* randomizzato tradizionale sarebbe stato impossibile dato il *pool* di pazienti estremamente limitato e le questioni etiche legate al fornire placebo in una malattia rara e grave. Il costo evitato del reclutamento di 45 pazienti di controllo aggiuntivi, stimato a 200.000-300.000 dollari per paziente in questa popolazione complessa, ha rappresentato un risparmio di 9-13,5 milioni di dollari. Oltre ai risparmi diretti, il disegno con controllo esterno ha permesso di allocare tutti i pazienti disponibili al trattamento sperimentale, aspetto particolarmente rilevante nelle malattie rare.

²⁰ Cfr. Khachatryan, Artak, Stephanie H Read, and Terri Madison. 2023. "External Control Arms for Rare Diseases: Building a Body of Supporting Evidence". *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 50 (6): 501-6.

Avelumab: uso innovativo di cartelle cliniche elettroniche²¹

L'Avelumab rappresenta un esempio di uso innovativo di cartelle cliniche elettroniche per creare controlli sintetici. Il carcinoma a cellule di Merkel metastatico è un tumore cutaneo aggressivo raro caratterizzato da breve sopravvivenza dei pazienti.

Lo studio condotto si è basato su un protocollo sperimentale *single-arm* con controlli storici basati su cartelle cliniche elettroniche da fonti multiple, creando un braccio di controllo sintetico che rifletteva l'*outcome* atteso con terapia standard. La FDA ha concesso l'approvazione accelerata nel 2018 e l'EMA ha concesso l'autorizzazione condizionata nel 2017.

La breve sopravvivenza dei pazienti rendeva problematico un *trial* randomizzato tradizionale sia per questioni etiche (negare trattamento potenzialmente efficace in una malattia aggressiva) sia per difficoltà pratiche di reclutamento. Il *trial* è stato completabile unicamente grazie all'approccio con controllo esterno. Il risparmio sui costi di reclutamento e gestione è stimato in 5-8 milioni di dollari, con un'accelerazione del *time-to-market* di circa 18 mesi rispetto a un ipotetico *trial* tradizionale.

²¹ *Ibid*

5.2. Effetti economici dell'adozione di dati sintetici

L'impatto economico dei dati sintetici sui *trial* clinici si articola lungo due dimensioni complementari. Gli **effetti diretti attengono ai risparmi immediati e quantificabili sui costi operativi e sui tempi di sviluppo**. Gli **effetti indiretti operano a livello sistemico, modificando la struttura degli incentivi alla ricerca e ampliando le opportunità di innovazione**. Questa distinzione permette di comprendere come i dati sintetici non rappresentino soltanto uno strumento di ottimizzazione dei costi, ma un fattore di trasformazione dell'intero ecosistema della ricerca farmaceutica.

5.2.1. Effetti economici diretti

Riduzione del campione di controllo

La riduzione della dimensione del gruppo di controllo costituisce il meccanismo più immediato attraverso cui i dati sintetici generano risparmi. In un *trial* randomizzato tradizionale, metà dei pazienti viene allocata al braccio di controllo per permettere il confronto con il trattamento sperimentale. I bracci di controllo sintetici consentono di ridurre o eliminare questa componente, utilizzando dati storici o generati artificialmente per creare un gruppo di confronto equivalente dal punto di vista statistico.

Le evidenze raccolte indicano che le riduzioni tipiche del gruppo di controllo variano dal 25% al 66%. Nel *trial* di MDNA55, la riduzione è stata del 66%, eliminando circa 100 pazienti dal braccio di controllo. Per *trial* di dimensioni standard, una riduzione del 50% del gruppo di controllo rappresenta lo scenario intermedio più comunemente osservato.

I risparmi per singolo studio dipendono dal costo per paziente, che varia significativamente in base alla patologia e alla complessità del *trial*. **Per *trial* oncologici di Fase III su farmaci non-orfani, il costo per paziente si colloca tra 35.000 e 69.000 dollari. Utilizzando una stima conservativa di 30.000 dollari per paziente in *trial* oncologici complessi, una riduzione di 250 pazienti nel gruppo di controllo genera un risparmio diretto (medio) di 7,5 milioni di dollari.**

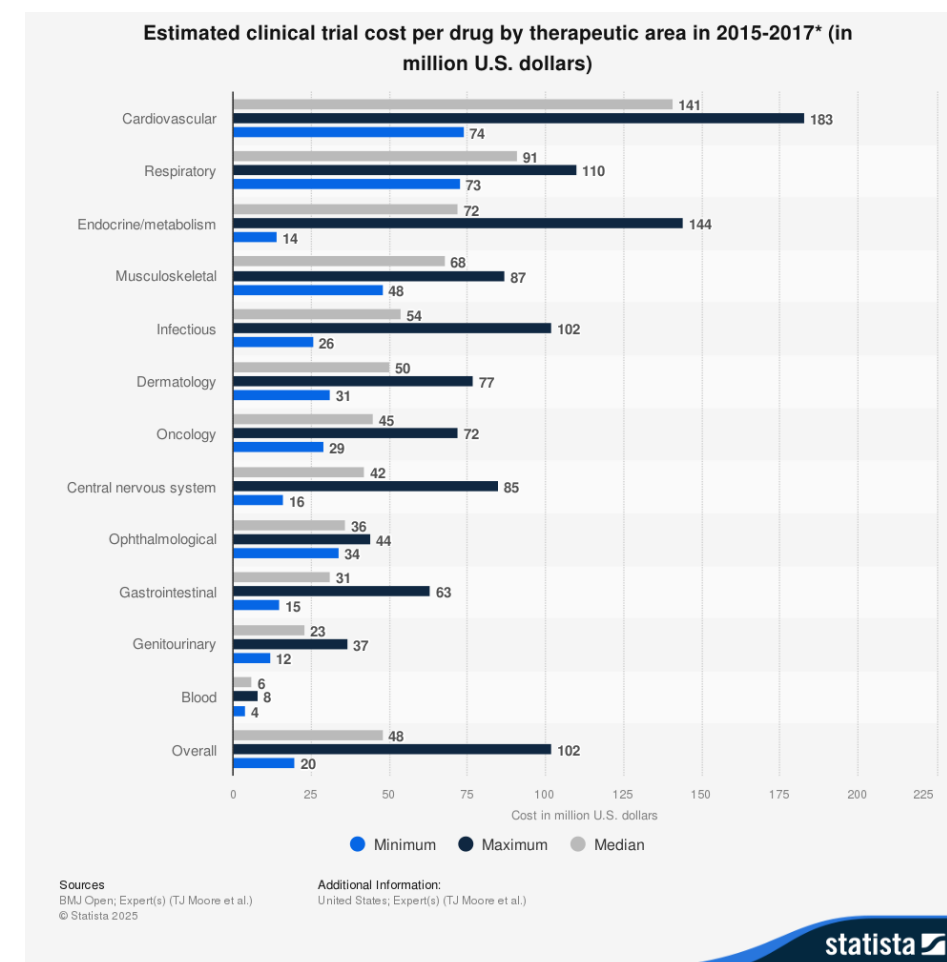


Figura 10 Costi stimati dei *trial* clinici per farmaco per area terapeutica, 2015-2017 (milioni di dollari USA). Il grafico mostra la variabilità dei costi dei *trial* clinici tra diverse aree terapeutiche nel periodo 2015-2017. I costi mediani per portare un farmaco attraverso tutte le fasi cliniche variano da 6 milioni di dollari per i farmaci ematologici a 141 milioni per i farmaci cardiovascolari, con una mediana complessiva di 48 milioni di dollari. Le aree terapeutiche più costose includono cardiovascolare (141 milioni di dollari mediani), endocrino/metabolismo (72 milioni) e respiratorio (91 milioni), mentre le meno costose sono ematologia (6 milioni), genitourinario (23 milioni) e gastrointestinale (31 milioni). L'oncologia, che rappresenta la più grande quota di *trial* clinici globalmente, presenta costi mediani di 45 milioni di dollari con un range da 29 a 72 milioni²².

²² Moore TJ, Heyward J, Anderson G, et al. Variation in the estimated costs of pivotal clinical benefit trials supporting the US approval of new therapeutic agents, 2015-2017: a crosssectional study. *BMJ Open* 2020;10:e038863. doi:10.1136/bmjopen-2020-038863

Oltre ai costi diretti di reclutamento e gestione dei pazienti, la riduzione del campione comporta risparmi proporzionali sui costi dei siti clinici, che rappresentano il 40-60% del budget totale di un *trial*. Una riduzione del 25% del campione permette di ridurre proporzionalmente il numero di centri coinvolti, con conseguente diminuzione dei costi di monitoraggio, gestione e coordinamento. Il costo operativo giornaliero di un *trial* di Fase III, che può raggiungere 55.000 dollari, diminuisce proporzionalmente alla riduzione dell'infrastruttura necessaria.

Per quantificare l'impatto aggregato a livello di sistema, consideriamo i dati globali sui *trial* clinici. Secondo IQVIA Institute for Human Data Science, nel 2023 sono stati avviati circa 4.900 *trial* clinici. Assumendo che circa il 30% di questi *trial* siano studi di Fase III, si ottengono approssimativamente 1.470 *trial* di Fase III avviati nel 2023. Considerando che il 20% di questi *trial* (circa 294 studi) possa beneficiare dell'uso di bracci di controllo sintetici con una riduzione media del 30% del gruppo di controllo, e utilizzando un costo medio per *trial* di Fase III compreso tra 20 e 60 milioni di dollari (valore medio 40 milioni), il risparmio potenziale per singolo *trial* sarebbe di circa 12 milioni di dollari. Il risparmio aggregato annuale ammonterebbe quindi a circa **3,5 miliardi** di dollari. Questa stima è conservativa poiché non include i *trial* di Fase II, dove l'adozione di dati sintetici sta crescendo rapidamente, né considera l'effetto dell'adozione crescente nel tempo.

Riduzione del time-to-market

L'accelerazione dei tempi di sviluppo genera benefici economici che spesso superano i risparmi diretti sui costi di *trial*. La riduzione del campione di controllo accorcia il periodo di reclutamento, che rappresenta tipicamente il collo di bottiglia principale nei *trial* clinici. L'85% dei *trial* affronta ritardi nel reclutamento e molti studi non raggiungono mai la dimensione campionaria prevista.

Il valore economico dell'accelerazione per l'azienda dipende dal potenziale di vendita del farmaco e dalla durata dell'esclusività brevettuale. Per i farmaci orfani, che godono di sette anni di esclusività di mercato a partire dall'approvazione, ogni mese di anticipo estende il periodo di protezione dei ricavi.

Considerando il portfolio aggregato di farmaci in sviluppo, il valore dell'accelerazione risulta ancora più significativo. I *trial* di Fase III hanno una durata media di circa 4 anni. Una riduzione del 30% del gruppo di controllo, che tipicamente riduce i tempi di reclutamento di 6-8 mesi, accorcia la durata complessiva del *trial* di circa 15-20%.

5.2.2. Effetti economici indiretti

Gli effetti indiretti dei dati sintetici operano a livello sistemico e **modificano la struttura economica della ricerca farmaceutica in modi meno immediatamente quantificabili ma potenzialmente più trasformativi**. Questi benefici si manifestano attraverso la riduzione del rischio di fallimento dei *trial*, l'abilitazione di ricerca in aree precedentemente non sostenibili e il miglioramento della qualità delle decisioni di sviluppo.

La riduzione del rischio di fallimento rappresenta uno degli effetti indiretti più rilevanti. Molti *trial* clinici vengono interrotti prematuramente o producono risultati inconcludenti a causa di errori di disegno, campioni non rappresentativi o problemi di reclutamento. L'uso di simulazioni basate su dati sintetici, i cosiddetti *in silico trials*, permette di testare virtualmente multipli scenari sperimentali prima di avviare uno studio reale. Questo approccio consente di ottimizzare il protocollo, identificare le popolazioni di pazienti più appropriate e stimare con maggiore accuratezza la dimensione campionaria necessaria.

I *digital twins* abilitano l'ottimizzazione del protocollo prima dell'arruolamento dei pazienti, riducendo i tassi di fallimento. Una migliore selezione dei pazienti attraverso algoritmi di *matching* basati su intelligenza artificiale migliora la potenza statistica anche con campioni più piccoli. I tassi di abbandono diminuiscono perché i pazienti preferiscono partecipare a *trial* che garantiscono l'accesso al trattamento attivo piuttosto che affrontare il rischio di ricevere un placebo. Questa preferenza è particolarmente pronunciata nelle malattie gravi dove le alternative terapeutiche sono limitate. **L'impatto economico della riduzione del rischio è considerevole**. Considerando che il tasso di successo complessivo dallo sviluppo preclinico all'approvazione è circa del 10%, anche miglioramenti marginali nella probabilità di successo generano ritorni economici significativi attraverso l'intero portfolio di sviluppo.

L'espansione delle aree di ricerca sostenibili costituisce un secondo effetto indiretto di rilievo. Le malattie rare e ultra-rare sono rimaste a lungo al margine dell'interesse commerciale per l'impossibilità di reclutare un numero sufficiente di pazienti per *trial* randomizzati tradizionali. I dati sintetici permettono di creare coorti virtuali che rendono statisticamente valide ricerche altrimenti impraticabili, aprendo opportunità di sviluppo per indicazioni che non giustificano *trial* randomizzati tradizionali per ragioni di costo o fattibilità.

Un terzo effetto indiretto riguarda il **miglioramento della qualità delle decisioni di sviluppo**. Le decisioni *go/no-go* alla fine della Fase II rappresentano punti critici nel ciclo di sviluppo, determinando se procedere con programmi di Fase III che possono costare tra 20 e 60 milioni di dollari. I dati sintetici forniscono

un contesto comparativo per interpretare i risultati di *trial single-arm* e permettono stime preliminari di efficacia comparativa prima di *trial* randomizzati. Questo supporto decisionale riduce gli investimenti in programmi con bassa probabilità di successo e accelera l'avanzamento di candidati promettenti.

5.3. Benefici macroeconomici e sociali dell'efficienza indotta dai dati sintetici

L'introduzione dei dati sintetici nel processo di ricerca e sviluppo farmaceutico genera benefici che si estendono ben oltre le imprese del settore, producendo effetti economici e sociali di ampia portata sulla salute pubblica, la produttività del lavoro e la sostenibilità dei sistemi sanitari.

5.3.1. Il contributo economico dell'industria farmaceutica

L'industria farmaceutica rappresenta un pilastro dell'economia globale. Gli effetti di *spillover* dell'attività dell'industria farmaceutica hanno un impatto positivo considerevole sull'economia globale. Per ogni dollaro di PIL generato direttamente dall'industria, si creano ulteriori 2,04 dollari di valore lungo la catena di fornitura globale attraverso effetti indiretti (978 miliardi di dollari) e indotti (562 miliardi di dollari). Inoltre, le attività di ricerca e sviluppo dell'industria farmaceutica globale hanno contribuito da soli a 227 miliardi di dollari al PIL nel 2022, costituendo circa il 30% del contributo diretto totale dell'industria. Questa cifra riflette un aumento del 49% rispetto al 2014 (152 miliardi di dollari).

5.3.2. Salute e crescita economica: il quadro concettuale

La cattiva salute rappresenta una delle principali barriere allo sviluppo economico, non solo per il peso diretto sui bilanci pubblici, ma per l'impatto indiretto sul capitale umano e sulla produttività complessiva. La *World Health Organization* ha stimato che un incremento del 10% dell'aspettativa di vita alla nascita è associato a una crescita economica annuale aggiuntiva compresa tra lo 0,3% e lo 0,4%, a parità di altri fattori macroeconomici. La diffusione di malattie croniche o infettive può ridurre il tasso di crescita di un Paese anche di un punto percentuale all'anno, specialmente in economie con sistemi sanitari fragili. **L'efficienza indotta dai dati sintetici può agire come moltiplicatore dei benefici sanitari.** Accelerando la fase di sperimentazione clinica e consentendo un'immissione più rapida di farmaci efficaci sul mercato, i dati sintetici permettono di anticipare gli effetti positivi della salute sulla crescita economica.

5.3.3. Risparmi per i sistemi sanitari

Lo sviluppo più rapido di farmaci genera risparmi di centinaia di miliardi di dollari per i sistemi sanitari attraverso due meccanismi principali: l'accesso anticipato a terapie efficaci e la competizione di prezzo successiva alla scadenza dei brevetti.

I dati sintetici che accelerano l'approvazione di 4-18 mesi producono due effetti economici concatenati. Nel breve termine, i pazienti accedono più rapidamente a terapie innovative, migliorando gli *outcome* clinici e riducendo i costi delle complicazioni evitate. Nel lungo termine, l'accelerazione anticipa anche il momento in cui l'esclusività di mercato scade e i generici o biosimilari, a un costo ridotto, possono entrare nel mercato. Un ciclo di sviluppo più efficiente libera risorse che possono essere reinvestite in nuove innovazioni, accelerando il ciclo complessivo di innovazione farmaceutica.

L'impatto dell'innovazione farmaceutica sulla salute della popolazione è stato quantificato in modo sistematico dalla ricerca economica. Frank Lichtenberg e Billie Patterson²³ hanno condotto delle analisi che dimostrano una relazione causale robusta tra disponibilità di farmaci innovativi e aspettativa di vita. La ricerca ha analizzato dati da 52 paesi nel periodo 2000-2010, misurando l'innovazione farmaceutica attraverso il "vintage" dei farmaci, cioè l'anno medio di approvazione dei farmaci utilizzati in ciascun paese. I risultati mostrano che il 73% dell'aumento dell'aspettativa di vita ponderato per popolazione nei paesi sviluppati durante questo periodo è attribuibile all'innovazione farmaceutica.

L'analisi ha inoltre identificato differenze sostanziali tra Paesi ad alto e basso accesso ai farmaci innovativi. La differenza di 9,1 anni nell'aspettativa di vita tra questi due gruppi di Paesi è spiegata per il 37% dalle differenze nel vintage dei farmaci disponibili. Questo significa che popolazioni con accesso a farmaci più recenti e innovativi vivono significativamente più a lungo rispetto a popolazioni che utilizzano prevalentemente farmaci più vecchi. L'effetto è particolarmente pronunciato per condizioni come malattie cardiovascolari, tumori e malattie infettive, dove l'innovazione terapeutica ha prodotto miglioramenti drammatici negli *outcome* clinici.

I dati sintetici che accelerano l'innovazione di 6-18 mesi per *trial* alimentano direttamente questi guadagni nella salute della popolazione. Considerando che lo sviluppo di un farmaco richiede tipicamente 12 anni dalla scoperta all'approvazione, un'accelerazione cumulativa del 10-15% attraverso l'intero ciclo di sviluppo può anticipare di 12-18 mesi la disponibilità di terapie innovative. Su scala

23 Cfr. Lichtenberg, Frank R., and Billie Pettersson. "The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: evidence from longitudinal, disease-level data." *Economics of Innovation and New Technology* 23, no. 3 (2014): 239-273.

di popolazione, questo anticipo si traduce in vite salvate e anni di vita guadagnati quantificabili attraverso analisi di impatto sulla salute pubblica.

5.3.4. Accesso equo e malattie rare

I dati sintetici hanno un impatto particolarmente significativo sullo sviluppo di farmaci per malattie rare, dove i metodi tradizionali si scontrano con vincoli insormontabili. Le malattie rare, definite negli Stati Uniti come condizioni che colpiscono meno di 200.000 persone, presentano sfide uniche: le popolazioni di pazienti sono geograficamente disperse, i tassi di fallimento dello screening sono estremi data la ristrettezza dei criteri di eleggibilità, e i periodi di reclutamento si estendono per anni, esaurendo rapidamente le popolazioni disponibili.

Negli Stati Uniti, l'*Orphan Drug Act* del 1983 ha creato incentivi per lo sviluppo di farmaci per malattie rare attraverso sette anni di esclusività di mercato, crediti d'imposta per ricerca e altre agevolazioni. Tuttavia, anche con questi incentivi, molti *trial* per malattie rare rimangono economicamente o eticamente problematici con disegni randomizzati tradizionali. I dati sintetici trasformano questa equazione: *trial* che altrimenti costerebbero oltre 50 milioni di dollari o sarebbero impossibili diventano realizzabili a 15-20 milioni con l'uso di bracci di controllo sintetici, rappresentando riduzioni dei costi del 60-70%.

I dati sintetici eliminano la necessità di infrastruttura dati costosa e processi di approvazione lunghi, riducendo le barriere alla ricerca in contesti a risorse limitate. La crescita del mercato di *Real-World Evidence* da 18,6 miliardi di dollari (2024) a 68,7 miliardi (2034) riflette l'adozione globale di queste tecnologie. Le popolazioni di pazienti in Asia-Pacifico, America Latina e Africa ottengono accesso alla partecipazione alla ricerca clinica attraverso *trial* digitali e controlli sintetici che superano le barriere geografiche.

5.4. Sfide per la realizzazione dei benefici economici

Esistono alcune barriere di natura tecnica e organizzativa, alcune delle quali già discusse, che condizionano la capacità delle aziende farmaceutiche di catturare i risparmi potenziali e dei sistemi sanitari di beneficiare della riduzione dei costi.

Integrazione tecnologica e frammentazione dei sistemi IT

L'ecosistema tecnologico dell'industria farmaceutica presenta un livello di frammentazione che ostacolerebbe attualmente l'adozione efficiente dei dati sintetici. Un'analisi condotta da McKinsey ha identificato che le aziende biofarmaceutiche utilizzano in media 40-50 applicazioni *software* diverse per gestire le attività di ricerca e sviluppo, con limitata integrazione tra i sistemi. Questa frammentazione genera inefficienze operative sostanziali: i ricercatori impiegano il 20-30% del loro tempo in attività di trasferimento manuale dei dati tra piattaforme diverse anziché in analisi scientifiche.

L'implementazione di soluzioni basate su dati sintetici richiede investimenti iniziali significativi in infrastruttura tecnologica, formazione del personale e riorganizzazione dei processi. Le aziende farmaceutiche devono integrare piattaforme di generazione di dati sintetici con sistemi esistenti di *Electronic Data Capture* (EDC), *Clinical Trial Management Systems* (CTMS), database di farmacovigilanza e piattaforme di analisi statistica. Questa integrazione comporta costi di implementazione che possono raggiungere diversi milioni di dollari per azienda, con tempi di adozione che vanno dai 12 ai 24 mesi.

La mancanza di standardizzazione nei formati dei dati clinici aggrava ulteriormente il problema. Diverse organizzazioni utilizzano terminologie, codifiche e strutture dati differenti per registrare le stesse informazioni cliniche. Questa eterogeneità riduce l'interoperabilità dei dati e complica la creazione di bracci di controllo sintetici che integrino informazioni da fonti multiple. L'adozione di standard internazionali come CDISC (*Clinical Data Interchange Standards Consortium*) rimane incompleta, con molti dataset storici non conformi agli standard attuali.

Costi di implementazione e distribuzione dei benefici

L'adozione di tecnologie basate su dati sintetici comporta costi diretti che devono essere considerati nel calcolo del beneficio economico netto. L'accesso a database di *Real-World Data* di alta qualità richiede licenze che variano da 100.000 dollari a diversi milioni per dataset completi. Le piattaforme commerciali per la generazione di bracci di controllo sintetici comportano costi di licenza e servizi professionali. La formazione del personale interno sulle metodologie statistiche avanzate necessarie per validare e interpretare i dati sintetici rappresenta un investimento aggiuntivo. La distribuzione dei benefici economici tra i diversi *stakeholder* rimane una questione aperta. Le aziende farmaceutiche che investono nell'adozione di queste tecnologie catturano risparmi diretti sui costi dei *trial*, ma questi risparmi non si traducono automaticamente in prezzi più bassi per i pazienti o minori spese per i sistemi sanitari. Come visto, il mercato farmaceutico presenta caratteristiche che limitano la trasmissione dei risparmi ai prezzi finali.

I *policy makers* devono considerare meccanismi per assicurare che i guadagni di efficienza generati dai dati sintetici beneficino l'intero sistema sanitario attraverso appropriati meccanismi di *governance*.

6. Raccomandazioni

Alla luce delle opportunità e delle criticità identificate, emergono alcune raccomandazioni operative fondamentali per l'implementazione sicura ed efficace dei dati sintetici nella ricerca clinica.

In primo luogo, appare imprescindibile l'adozione di *framework* di validazione standardizzati e clinicamente validati, con protocolli di verifica indipendenti.

La qualità dei dati di input richiede processi di *data quality assurance* rigorosi. Prima della generazione sintetica, i dataset reali devono essere sottoposti a procedure sistematiche di controllo qualità, gestione dei dati mancanti e identificazione dei *bias*. È raccomandabile l'implementazione di sistemi di *data governance* che documentino la provenienza dei dati (*data lineage*), le trasformazioni applicate e i criteri di selezione, garantendo tracciabilità *end-to-end*. Tale approccio risulta essenziale per soddisfare i requisiti di trasparenza. Il processo di generazione dei dati sintetici, allo stesso modo di altri processi di anonimizzazione, dovrebbe quindi includere una fase di preparazione delle serie di dati dopo selezione e preparazione del modello prescelto e una valutazione del rischio di violazione della *privacy* a partire dalla serie di dati allo scopo di verificare che i dati sintetici generati non siano dati personali reali.

Dal punto di vista metodologico, appare necessaria la definizione di *framework* condivisi e *context-specific*, che includano in primo luogo **metriche multidimensionali** in grado di valutare **non solo la corrispondenza statistica, ma anche l'utilità clinica, la coerenza clinica, la variabilità interna e l'idoneità dei dati sintetici a garantire la riservatezza** dei soggetti cui i dati reali si riferiscono.

Tali *framework* dovrebbero poi intervenire nella definizione dei principi specifici applicabili per la corretta integrazione dei dati sintetici nell'ambito della ricerca clinica, definendo standard e requisiti per la costruzione di protocolli sperimentali in grado di coniugare metodiche consolidate e soluzioni innovative, che garantiscano, tra gli altri, la mitigazione dei *bias*.

È poi fondamentale che il recepimento di tali *framework* avvenga a livello europeo, per consentire l'implementazione di un approccio condiviso da parte di tutti gli Stati Membri. Le competenti autorità regolatorie dovrebbero procedere all'elaborazione di linee guida specifiche che definiscano criteri di qualità, validazione, tracciabilità per l'accettabilità dei dati sintetici nei percorsi regolatori inerenti alla registrazione dei medicinali e nell'ambito delle procedure di HTA.

Appare, in tale contesto, raccomandabile un dialogo proattivo tra sviluppatori/

utilizzatori di tali tecnologie e le agenzie regolatorie attraverso meccanismi di *scientific advice* e consultazioni precoci, che consentano agli enti preposti di valutare, caso per caso, le implicazioni concrete che derivano dal ricorso a soluzioni più innovative. In quest'ottica, risulta quantomai opportuno:

- promuovere la realizzazione di progetti pilota, anche nell'ambito di apposite *sandbox regolatorie*, e collaborazioni pubblico-private per testare applicazioni concrete e sviluppare standard condivisi;
- finanziare progetti di ricerca in maniera tale da consolidare l'esperienza e renderla condivisibile con tutto il resto della comunità scientifica.

Sul piano etico e legale, è necessario implementare percorsi volti ad accertare che, nella generazione e utilizzo dei dati sintetici per finalità di ricerca clinica, siano stati adottati tutti gli accorgimenti necessari a garantire il rispetto dei diritti dei pazienti, definendo e chiarendo puntualmente le responsabilità degli sviluppatori delle tecnologie, da un lato, e dei ricercatori, dall'altro. Modelli di *governance* dei dati che bilanciano la necessità di proteggere la *privacy* individuale con l'interesse pubblico nell'avanzamento della ricerca medica devono essere codificati in normative aggiornate. Sul panorama italiano, è in tal senso auspicabile un intervento del Garante per la protezione dei dati personali che fornisca chiarimenti e indirizzi interpretativi ed indichi regole chiare per la sintetizzazione dei dati che non si limitino alle technicalità informatiche, ma investano anche gli aspetti giuridici del trattamento – per esempio, individuando le basi giuridiche legittimanti la trasformazione dei dati reali in dati sintetici – soprattutto in riferimento a quegli ambiti in cui l'utilizzo dei dati sintetici è da ritenere nevralgico come nell'ambito sanitario e della ricerca scientifica.

Infine, appare fondamentale investire nella formazione della classe medica e degli ulteriori stakeholder, nonché in infrastrutture di dati interoperabili, supportati da iniziative pubblico-private, al fine di ridurre la frammentazione dei sistemi IT. Clinici, ricercatori, pazienti e regolatori devono sviluppare una comprensione condivisa delle potenzialità e dei limiti dei dati sintetici.

7. Conclusioni

L'innovazione nella ricerca clinica dipende sempre più dalla capacità di integrare nuove tecnologie che arricchiscano o sostituiscano le fonti tradizionali di dati. In questo scenario, come emerso dall'analisi svolta, i dati sintetici generati da intelligenza artificiale (IA) rappresentano una delle frontiere più promettenti: possono consentire di riprodurre fedelmente le caratteristiche statistiche, strutturali e semantiche dei dati clinici, preservando al contempo la *privacy* dei soggetti cui i dati reali si riferiscono e riducendo le barriere etiche e logistiche che rallentano, attualmente, la ricerca clinica. Parallelamente, la medicina contemporanea si trova ad affrontare un processo trasformativo significativo. In questo percorso, un ruolo chiave è svolto dai *digital twins*, definiti come rappresentazioni virtuali dinamiche di singoli pazienti, alimentate da dati clinici longitudinali e capaci di simulare scenari terapeutici in tempo reale. L'applicazione dei dati sintetici e dei *digital twins* nella ricerca sulle malattie rare rappresenta, inoltre, un'opportunità significativa per accelerare lo sviluppo di terapie innovative, migliorare la comprensione fisiopatologica di queste condizioni e, in ultima analisi, offrire nuove speranze ai pazienti affetti da patologie per le quali le opzioni terapeutiche sono attualmente limitate o inesistenti.

Sotto il profilo economico, l'analisi di impatto dei dati sintetici nello sviluppo farmaceutico ha mostrato benefici quantificabili su tre livelli distinti: risparmi diretti per chi fa ricerca, accelerazione dell'accesso alle terapie per i pazienti, e potenziali guadagni di efficienza per i sistemi sanitari nazionali.

Sul piano dei costi diretti, l'evidenza empirica mostra risparmi compresi tra 10 e 137 milioni di dollari per singolo *trial* clinico, con riduzioni percentuali del 25-30% per studi oncologici di Fase III e del 60-70% per malattie rare. L'accelerazione dei tempi di sviluppo si quantifica in 4-18 mesi di anticipo nell'approvazione regolatoria, con conseguente estensione del periodo di esclusività commerciale. Per farmaci con vendite annuali nell'ordine dei miliardi di dollari, ogni mese di anticipo genera centinaia di milioni in ricavi aggiuntivi. Tali benefici presuppongono investimenti iniziali significativi in infrastruttura tecnologica, che possono raggiungere diversi milioni di dollari per azienda, con tempi di implementazione di 12-24 mesi.

L'impatto sulla salute pubblica deriva principalmente dall'accelerazione dell'innovazione terapeutica. La ricerca economica ha quantificato che il 73% dell'aumento dell'aspettativa di vita nei paesi sviluppati è attribuibile alla disponibilità di farmaci più recenti. I dati sintetici che riducono i tempi di sviluppo di 6-18 mesi per *trial* contribuiscono a questo progresso, anticipando l'accesso a terapie innovative per milioni di pazienti. Nel caso specifico delle malattie rare,

i dati sintetici non rappresentano solo un'ottimizzazione economica ma l'unica via percorribile per condurre ricerca clinica su popolazioni troppo ristrette per *trial* tradizionali. Dal 2000, il 33% delle prime approvazioni FDA per malattie rare ha utilizzato controlli esterni, stabilendo questo approccio come prassi consolidata.

Tuttavia, la realizzazione dei benefici e vantaggi descritti richiede il superamento di alcune sfide di natura tecnica, organizzativa e regolatoria. Appare infatti fondamentale la costruzione di un *framework* metodologico e regolatorio puntuale, che individui procedure e metriche condivise per la validazione dei dati sintetici e relativi processi di generazione, al fine di assicurare che gli stessi siano affidabili e comparabili ai dati reali di partenza.

La panoramica dei regolamenti per quanto concerne la realizzazione e l'utilizzo dei dati sintetici indica come l'indirizzo del legislatore sia europeo che nazionale sia coerente nel promuoverne il riconoscimento e la diffusione nel settore sanitario, viste le promettenti applicazioni soprattutto in ambito di ricerca scientifica.

A tale riguardo, si segnala infatti che nel contesto della riforma della legislazione farmaceutica, il legislatore europeo avrebbe manifestato un espresso interesse verso le nuove tecnologie, quali l'intelligenza artificiale, come strumenti a supporto del processo normativo. Tale orientamento emerge con evidenza in diverse disposizioni e passaggi delle proposte legislative attualmente in discussione, nell'ambito delle quali viene esplicitamente riconosciuto il valore dei dati sanitari provenienti da fonti diverse da studi clinici, quali i dati del mondo reale, nonché dei dati generati mediante *metodologie in silico*²⁴.

Tali orientamenti, se opportunamente attuati, potranno porre le basi per la costruzione di una cornice normativa solida in grado di valorizzare l'innovazione tecnologica, senza rinunciare ai principi fondamentali di scientificità, trasparenza e tutela dei pazienti.

²⁴ V. Proposta di Direttiva recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano, così come emendata dal Parlamento europeo il 10 aprile 2024 e Proposta di Regolamento che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, così come emendato dal Parlamento europeo il 10 aprile 2024.

Appendice – I Case Studies del Gruppo di Lavoro

Al fine di illustrare operativamente le potenzialità e i limiti dell'impiego dei dati sintetici, il Gruppo di Lavoro ha individuato alcuni *case studies* paradigmatici, scelti per rappresentare contesti clinici differenti.

Caso 1: RCT in patologie ad alta prevalenza (Alzheimer (AD) e Diabete tipo 1 (DM))

Questo scenario è stato selezionato per valutare le potenzialità derivanti dall'utilizzo dei dati sintetici nell'ambito di patologie ad alta prevalenza, con ampia disponibilità di dati *real-world* e strutture di raccolta dati longitudinali ben consolidate. In questo settore, il terzo braccio sintetico avrebbe la funzione di rafforzare l'analisi dei sottogruppi e la validazione esterna dei risultati, garantendo maggiore robustezza statistica.

Il braccio sintetico verrebbe generato a partire da *real-world data* (RWD), ivi inclusi quelli reperibili dai registri EMA (<https://catalogues.ema.europa.eu/>) e AIFA.

Con riferimento all'Alzheimer, una lista non esaustiva di database rilevanti è illustrata nella seguente tabella:

DB	Provenienza	Tipo di dati	Note
ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)	USA Internazionale	Imaging (MRI, PET), Fluido Cerebro Spinale, genomica, test cognitivi, follow-up longitudinale	Ampio uso in ricerca, qualità elevata, ideale per previsioni di traiettorie patologiche
NACC (National Alzheimer's Coordinating Center)	USA	Dati clinici e cognitivi standardizzati da centri ADC (Alzheimer's Disease Centers)	Grande numerosità, accesso relativamente aperto

DB	Provenienza	Tipo di dati	Note
AIBL (Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing)	Australia	Imaging, test cognitivi, dati di stile di vita, biomarcatori	Simile ad ADNI, include anche fattori ambientali e dietetici
EPAD (European Prevention of Alzheimer's Dementia)	Europa	Longitudinale, include test cognitivi, MRI, genomica	Studi su pazienti preclinici e a rischio
J-ADNI (Japanese ADNI)	Giappone	Imaging, biomarcatori, test cognitivi	Coorte parallela ad ADNI, utile per generalizzazione etnica
AddNeuroMed	Europa	Imaging, neuropsicologia, genomica	Progetto europeo simile ad ADNI ma meno aggiornato
DPUK (Dementias Platform UK)	UK	Federazione di più coorti UK su demenze (20+ studi)	Infrastruttura utile per creare dati sintetici con accesso a più coorti
OASIS (Open Access Series of Imaging Studies)	USA	MRI e test cognitivi su soggetti sani, MCI, Alzheimer	Utile per modelli predittivi open-source

Le metodiche per la generazione di dati sintetici comprendono Modelli generativi (GANs, VAEs), *Propensity score matching*, *Synthetic control methods* (Bayesian modeling, causal inference) e anche Metodi più avanzati come *Flux matching* e *conditional Flux*. Nel caso di dati distribuiti, si possono anche usare metodiche di *Federated learning*.

Caso 2: Patologie rare e ultra-rare (Leucemia Mieloide Acuta (AML) e White-Sutton Syndrome (WSS))

Questo esempio è stato selezionato per esplorare il potenziale dei dati sintetici in contesti clinici ad alta complessità, come le malattie rare, dove il reclutamento di pazienti e la disponibilità di dati reali risultano fortemente limitati. L'impiego di dati sintetici permette in questi contesti di sostituire o rafforzare bracci di controllo difficilmente realizzabili, con benefici etici, logistici e scientifici. Anche in questa ipotesi, il braccio sintetico può essere costruito integrando i dati dai registri EMA e AIFA oltre a dei DB specifici, quali, a titolo esemplificativo, quelli riportati nella tabella seguente in relazione alla AML.

DB	Provenienza	Tipo di dati	Note
SEER-Medicare	USA	Registro oncologico + dati sanitari	Include pazienti AML >65 anni, utile per OS, co-morbidità
Flatiron Health AML dataset	USA (privato)	EHR strutturati di pazienti AML in ambienti real-world	Include età, mutazioni, trattamenti, sopravvivenza; dati granulari longitudinali
CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research)	Internazionale	Dati su trapianti, terapia intensiva, risposte	Molto dettagliato per pazienti post-trapianto e in terapia avanzata
EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)	Europa	Trapianti e terapie cellulari	Ottimo per pazienti ad alto rischio o con recidiva
GIMEMA AML Registries	Italia	Trial e coorti osservazionali su AML	Include mutazioni, trattamenti, MRD
The Beat AML Dataset (Leukemia & Lymphoma Society)	USA	Dati genetici + clinici integrati	Include sequenziamento completo, clinica, risposta a farmaci
HARMONY Alliance	Europa	Big data integrati da trial clinici e registri	Progetto europeo con dati armonizzati su ematologie maligne

Fra le tecniche utili per la costruzione del braccio sintetico si ricordano: **Propensity score matching / IPTW**, per bilanciare i gruppi, **Bayesian dynamic borrowing**, per integrare in modo flessibile le evidenze sintetiche, **Disease progression modeling (DPM)**, per simulare traiettorie individuali, **Generative AI** (es. GANs), per la simulazione realistica di pazienti su larga scala

Caso 3: RWE post-approval - Costruzione di bracci di confronto sintetici ex-post

Il presente caso è stato individuato per le sue implicazioni metodologiche, senza individuare patologie specifiche. L'obiettivo è illustrare l'impiego dei dati sintetici nel confronto retrospettivo dell'efficacia e della sicurezza di farmaci già approvati, rispetto ad alternative terapeutiche o all'assenza di trattamento, sfruttando dati *real-world* in assenza di nuovi *trial* controllati randomizzati. In questo contesto, il braccio sintetico *post-approval* costituisce un gruppo di controllo costruito a partire da dati osservazionali (registri, EHR, claims sanitari, studi longitudinali) per confrontare retrospettivamente un trattamento approvato con altri trattamenti disponibili (*standard of care*), con nessun trattamento, o con popolazioni storiche comparabili.

Le principali metodiche per la generazione di dati sintetici sono

- **Propensity score matching / stratification / IPTW**
- **Marginal structural models**
- **Target trial emulation**
- **Bayesian borrowing** (es. power priors)
- **Disease progression modeling** per simulare le traiettorie dei pazienti

Sintesi dei risultati

Nel caso del diabete, la difficoltà principale era la forte asimmetria tra i pazienti sani e quelli affetti dalla malattia. I dati sintetici hanno permesso di ricreare un campione bilanciato, consentendo l'addestramento di modelli predittivi più stabili e capaci di cogliere precocemente i segnali di rischio.

Nel caso dell'Alzheimer si è verificata la capacità dei dati sintetici di riprodurre l'andamento di un biomarcatore biologico lungo il tempo. I risultati hanno mostrato un allineamento quasi perfetto con i dati reali.

Nel *case study* sulla leucemia mieloide acuta (AML), la complessità deriva dalla necessità di combinare dati genetici, clinici e longitudinali. L'uso di modelli generativi consente di riprodurre fedelmente la dinamica temporale della malattia e le distribuzioni mutazionali, dimostrando la possibilità di creare un braccio sintetico clinicamente realistico.

Per il caso della sindrome di White-Sutton, la sfida è stata rappresentata dalla scarsità di dati reali (meno di venti pazienti). La generazione sintetica ha evi-

denziato la possibilità di ampliare artificialmente il numero di pazienti, preservando la struttura fenotipica e consentendo l'applicazione di algoritmi predittivi che, con i soli dati reali, non sarebbero stati statisticamente validi.

L'esercizio empirico condotto dimostra, in linea con le migliori evidenze internazionali, che l'integrazione tra *data science* e scienze cliniche può oggi fornire basi solide per la costruzione di bracci sintetici affidabili, riducendo la dipendenza dai dati reali senza compromettere la validità scientifica dello studio.

Si riportano qui di seguito i risultati per esteso delle analisi svolte.

1. Diabete tipo 1

Diabetes Dataset

Questo dataset pubblico proviene originariamente dal *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* ([link a Kaggle](#)).

L'obiettivo è stato quello di valutare l'utilità dei dati sintetici per supportare l'addestramento di un modello volto a prevedere la presenza di diabete sulla base di misurazioni diagnostiche. Sono stati applicati diversi criteri di selezione per estrarre questi casi da un database più ampio. In particolare, il dataset reale di partenza include solo **donne** di almeno **21 anni** di età appartenenti alla popolazione **Pima Indian**.

Le variabili incluse sono:

- **Pregnancies:** Numero di gravidanze
- **Glucose:** Concentrazione di glucosio nel plasma due ore dopo un test orale di tolleranza al glucosio
- **BloodPressure:** Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)
- **SkinThickness:** Spessore della plica cutanea del tricipite (mm)
- **Insulin:** Insulina sierica a 2 ore ($\mu\text{U/ml}$)
- **BMI:** Indice di massa corporea (peso in kg / altezza in m^2)
- **DiabetesPedigreeFunction:** Indice che stima la probabilità di sviluppare diabete in base alla storia familiare e all'età
- **Age:** Età (in anni)
- **Outcome:** Variabile di classe (0 o 1), dove **0 = non diabetica**, **1 = diabetica**

Come premessa metodologica, si evidenzia che il *Pima Indians Diabetes Database* non contiene una classificazione esplicita della forma diabetica (Diabete mellito di Tipo 1 o Tipo 2), rappresentando pertanto un campione eterogeneo dal punto di vista eziopatogenetico. Nondimeno, l'interpretazione e la discussione dei risultati presentati sono state contestualizzate nell'ambito del Diabete mellito di Tipo 1, in coerenza con gli obiettivi applicativi del presente lavoro. Le

inferenze sviluppate devono pertanto essere interpretate tenendo conto di tale astrazione metodologica, alla luce dell'assenza di specificazione della tipologia diabetica nel campione originale. Poiché la struttura del database è standard, l'algoritmo di generazione di dati sintetici può essere applicata a tutti i casi di diabete mellito.

Generazione di dati sintetici

Per la generazione dei dati sintetici, è stato adottato un approccio rapido basato su campionamento statistico. In particolare, è stata utilizzata un'approssimazione tramite distribuzione normale multivariata per stimare la distribuzione congiunta delle variabili reali e generare nuovi campioni coerenti con la struttura statistica osservata nei dati originali.

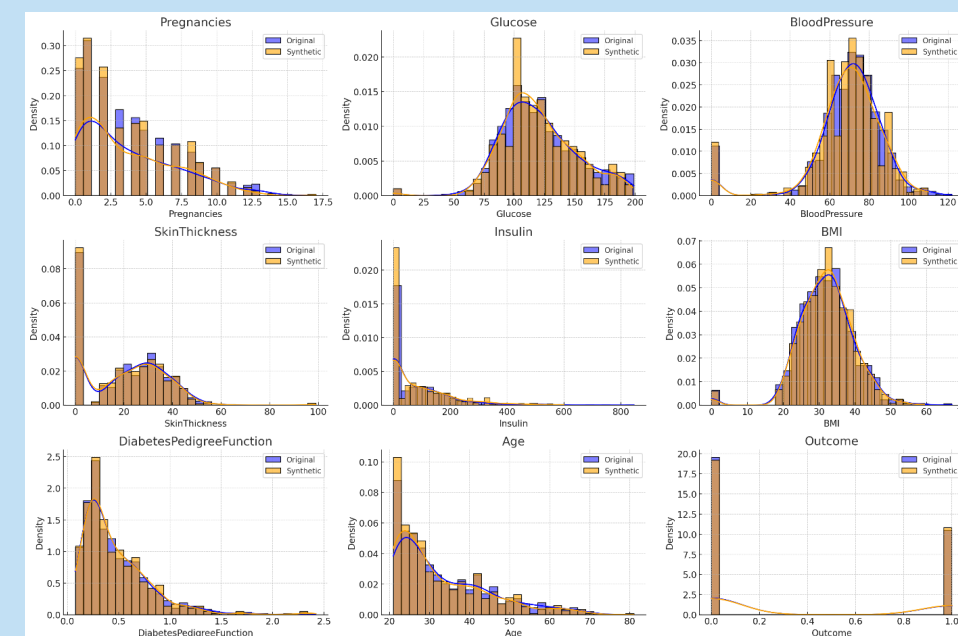


Figura 1. Gli istogrammi sopra confrontano le distribuzioni dei dati originali (blu) e sintetici basati su campionamento multinomiale (arancione) per ciascuna variabile.

Si osserva che le variabili **discrete**, come **Pregnancies**, **Glucose** e **Age**, riproducono fedelmente le rispettive distribuzioni originali grazie al campionamento multinomiale. Le variabili **continue**, come **BMI** e **DiabetesPedigreeFunction**, mantengono la forma generale della distribuzione ma risultano **lievemente smussate** a causa dell'introduzione di rumore statistico.

Il **bilanciamento della variabile target Outcome** (classe 0 vs 1) è stato **correttamente preservato**.

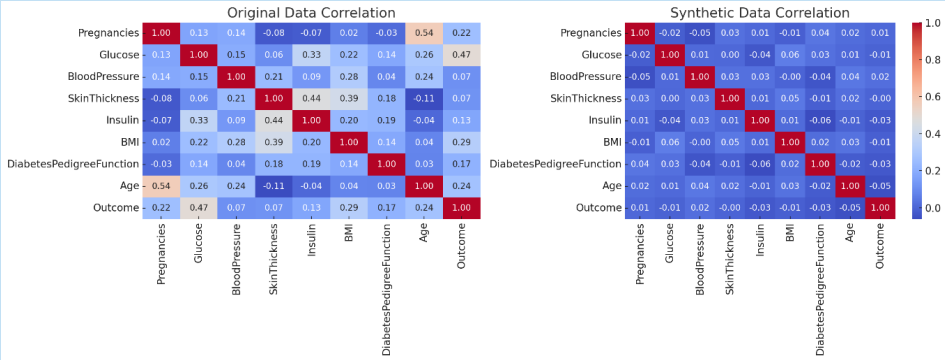


Figura 2. La maggior parte delle relazioni tra variabili — ad esempio tra **Glucose**, **Insulin** e **BMI** — risultano **ragionevolmente ben preservate** nei dati sintetici. Tuttavia, alcune **dipendenze statistiche** risultano **lievemente attenuate**, verosimilmente a causa del campionamento marginale utilizzato nel processo generativo.

Confronto delle statistiche descrittive

Nella **Tabella 1** vengono confrontate le **medie** e le **deviazioni standard** di ciascuna variabile, calcolate sia sui dati originali che su quelli sintetici. Questo confronto fornisce una misura sintetica della capacità dei dati sintetici di **riprodurre fedelmente le distribuzioni univariate** osservate nel dataset reale.

	Original Mean	Synthetic Mean	Original Std	Synthetic Std
Pregnancies	3.85	3.73	3.37	3.18
Glucose	120.89	120.98	31.97	34.94
BloodPressure	69.11	69.96	19.36	17.99
SkinThickness	20.54	21.07	15.95	15.33
Insulin	79.80	72.75	115.24	99.52
BMI	31.99	32.22	7.88	7.79
DiabetesPedigree-Function	0.47	0.49	0.33	0.35
Age	33.24	33.02	11.76	11.36
Outcome	0.35	0.26	0.48	0.44

Tabella 1. Confronto tra i valori medi e le deviazioni standard di ciascuna variabile nei dataset originale e sintetico. Le statistiche riassuntive forniscono un'indicazione della somiglianza univariata tra i due domini, utile per valutare la fedeltà statistica dei dati sintetici rispetto a quelli reali.

	KS Statistic	KS p-value	Wasserstein Distance
Pregnancies	0.022135	0.991868	0.076823
Glucose	0.016927	0.999901	0.740885
BloodPressure	0.02474	0.973004	0.511719
SkinThickness	0.013021	1	0.239583
Insulin	0.016927	0.999901	3.486979
BMI	0.032552	0.810856	0.371591
DiabetesPedigreeFunction	0.039063	0.601523	0.025326
Age	0.03776	0.644438	0.397135
Outcome	0.029948	0.881504	0.029948

Tabella 2. Metriche di similarità tra il dataset originale e quello sintetico sul diabete. Le metriche riportate (es. distanza di Wasserstein, divergenza di Jensen-Shannon, statistica di Kolmogorov-Smirnov) quantificano il grado di somiglianza statistica tra le distribuzioni delle variabili nei due dataset, permettendo una valutazione oggettiva della qualità generativa.

Metriche di similarità: KS e Distanza di Wasserstein

La **statistica di Kolmogorov-Smirnov (KS)** misura la **massima distanza** tra le **funzioni di distribuzione cumulata (CDF)** empiriche di due campioni. **Valori bassi** indicano una **maggiore similarità** tra le distribuzioni. Il relativo **p-value** assume un ruolo fondamentale: **valori elevati ($p > 0.05$)** suggeriscono che **non possiamo rifiutare l'ipotesi nulla** secondo cui i due campioni provengano dalla **stessa distribuzione**, indicando quindi una **buona corrispondenza statistica**.

La **distanza di Wasserstein**, invece, quantifica **quanto “trasporto di massa” è necessario** per trasformare una distribuzione nell'altra. Anche in questo caso, **valori bassi** indicano una **buona similarità**.

Nel nostro caso, **tutte le variabili presentano p-value elevati**, supportando l'ipotesi di **similarità tra i dati sintetici e originali**. Inoltre, le **distanze di Wasserstein** risultano **globalmente basse**, con **lievi variazioni osservabili** soprattutto nelle variabili **Insulin** e **Glucose**.

Validazione dei dati sintetici tramite Feature Importance

Per valutare la **coerenza strutturale** dei dati sintetici, è stato sviluppato un **modello predittivo** addestrato **esclusivamente sui dati sintetici**. L'obiettivo era verificare se il modello fosse in grado di apprendere **relazioni significative tra le**

variabili coerenti con quelle osservate nei dati reali.

In particolare, è stata analizzata l'**importanza delle variabili (feature importance)** appresa dal modello, confrontandola con quella ottenuta addestrando lo stesso modello sui dati originali. Un **profilo simile di importanza** tra i due domini (sintetico vs reale) rappresenta un **ulteriore indicatore di validità e fedele riproduzione delle dipendenze** informative presenti nei dati originali.

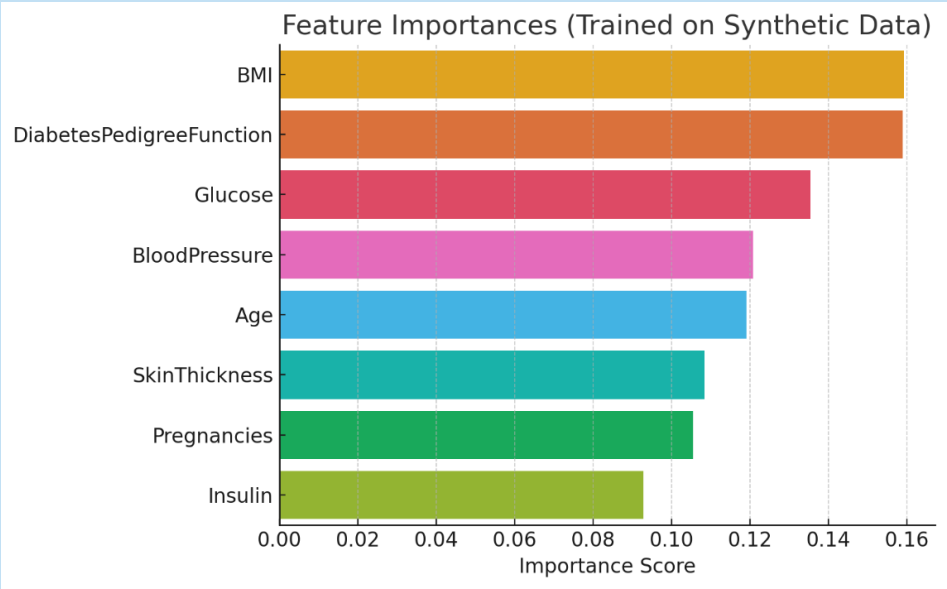


Figura 3. Ordine di importanza delle variabili appreso dal modello predittivo addestrato sui dati sintetici. Come atteso, le variabili **BMI**, **storia familiare di diabete (DiabetesPedigreeFunction)** e **Glucose** risultano essere le più rilevanti nella previsione della presenza di diabete.

Miglioramento delle Prestazioni del Modello tramite Dati Sintetici Bilanciati

L'utilizzo di **dati sintetici bilanciati**, generati appositamente per compensare lo sbilanciamento tra le classi nel dataset originale, ha portato a un **miglioramento delle prestazioni del modello predittivo**. In particolare, si è osservato un incremento in metriche chiave come l'**accuratezza bilanciata**, l'**AUC-ROC**, e la **sensibilità sulla classe minoritaria**, suggerendo che l'augmentazione sintetica può essere uno strumento efficace per migliorare la generalizzazione su set di dati sbilanciati.

Class	Real -> Real	Synthetic -> Real	Balanced Synthetic -> Real
0 (No Diabetes)	0.81	0.78	0.94
1 (Diabetes)	0.65	0.19	0.90

Tabella 3. Prestazioni del modello predittivo dopo l'applicazione del bilanciamento tramite dati sintetici. Sono riportate le principali metriche di classificazione (accuratezza, precisione, recall, F1-score, AUC) calcolate sul dataset reale, a confronto con il modello addestrato senza bilanciamento. I risultati mostrano un miglioramento soprattutto nella capacità del modello di riconoscere correttamente la classe minoritaria (diabete positivo).

Bilanciamento della Classe Minoritaria tramite Dati Sintetici

La **classe 1 (diabetici)** era **sottorappresentata** nel dataset originale. Per affrontare questo sbilanciamento, è stata applicata una strategia di **data augmentation** utilizzando **dati sintetici generati specificamente per la classe minoritaria**.

L'**oversampling della classe 1**, combinato con l'**iniezione controllata di rumore**, ha portato a un **notevole miglioramento della capacità di generalizzazione** del modello. In particolare, il classificatore addestrato sui dati sintetici bilanciati ha ottenuto **prestazioni superiori rispetto al modello addestrato esclusivamente su dati reali**, pur essendo valutato sullo stesso test set reale. Il miglioramento è particolarmente evidente nella **capacità di identificare correttamente i casi positivi** (classe minoritaria).

Vantaggi del metodo

- **Bilancia la distribuzione del target:** le frequenze di classe vengono rese comparabili (**classe 0 $\approx$ classe 1**)
- **Riduce l'overfitting:** l'aggiunta di rumore nei dati sintetici contribuisce a migliorare la **robustezza del modello**

2. Alzheimer disease

L'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) contiene un'ampia raccolta di dati longitudinali ad accesso aperto, provenienti da individui con e senza malattia di Alzheimer (AD). Include un'ampia gamma di tipologie di dati, tra cui informazioni cliniche, dati di *neuroimaging* (RMN, PET), biomarcatori (inclusi biofluidi e dati genetici) e dati di neuropatologia. L'ADNI mira a sviluppare e validare biomarcatori per la diagnosi precoce e il monitoraggio della progressione dell'AD.

Fra le caratteristiche principali del dataset ADNI ricordiamo: dati longitudinali, dati multimodali (come ad esempio dati clinici, valutazioni cognitive, informazioni demografiche e anamnesi), dati di *neuroimaging* (risonanza magnetica strutturale e funzionale, PET per l'*imaging* di amiloide e tau), biomarcatori (come quelli del sangue e del liquido cerebrospinale (CSF)), dati genetici (ad es. allele APOE4), dati di neuropatologia (come preparati istopatologici di tessuto cerebrale).

Gli obiettivi principali di ADNI sono di identificare e validare biomarcatori per la diagnosi precoce e il monitoraggio dell'AD, di sviluppare studi clinici più efficaci per la prevenzione e il trattamento dell'AD e di migliorare la nostra comprensione dei meccanismi alla base della progressione dell'AD.

PhenoAge è un algoritmo che stima l'età biologica di una persona basandosi su specifici biomarcatori nel sangue. A differenza dell'età cronologica, che è basata sulla data di nascita, l'età biologica riflette lo stato fisiologico e lo stato di salute dell'organismo. Un'età biologica superiore all'età cronologica può indicare un invecchiamento più rapido, mentre un'età biologica inferiore può suggerire un invecchiamento più lento.

Calcolo dell'età biologica: PhenoAge utilizza nove biomarcatori del sangue, insieme all'età cronologica, per calcolare l'età biologica. Questi biomarcatori sono associati all'insorgenza di malattie legate all'età e alla mortalità.

Significato dell'età biologica: L'età biologica può fornire informazioni preziose sullo stato di salute di un individuo e sul suo rischio di sviluppare malattie legate all'età.

Applicazioni: PhenoAge può essere utilizzato per monitorare l'invecchiamento, identificare precocemente i segni di invecchiamento e personalizzare strategie di longevità, come modifiche alla dieta, all'esercizio fisico e all'integrazione, secondo xLongevity.

Test: Esistono test disponibili per misurare l'età biologica tramite PhenoAge, spesso basati sull'analisi di campioni di sangue.

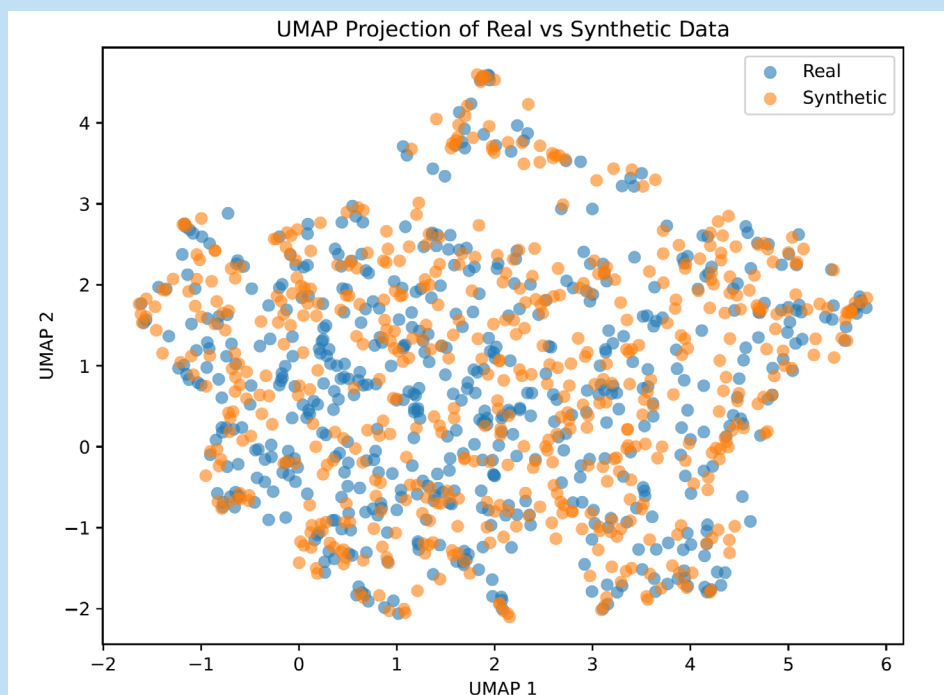
In sintesi, PhenoAge offre uno strumento per valutare il processo di invecchiamento a livello biologico, fornendo informazioni utili per la prevenzione e la gestione delle malattie legate all'età. [Kwon D, Belsky DW. A toolkit for quantification of biological age from blood chemistry and organ function test data: BioAge. *Geroscience*. 2021 Dec;43(6):2795-2808. doi: 10.1007/s11357-021-00480-5. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34725754; PMCID: PMC8602613]

Il metodo PhenoAge utilizza i seguenti biomarcatori:

- Albumina
- Creatina
- Glucosio
- Alp (fosfatasi alcalina)
- Wbc (globuli bianchi)
- Mcv (volume corpuscolare medio)
- Linf (percentuale di linfociti rispetto al numero totale di cellule bianche.)

I dati, acquisiti dal sito ADNI (<https://adni.loni.usc.edu/>), sono stati prima pre-processati per imputare i dati mancanti. I dati sintetici sono stati creati con un nuovo metodo detto *Continuous Matched Flow* (descritto nel documento sulla generazione di dati sintetici).

L'aderenza dei dati sintetici a quelli reali è stata quantificata sia visivamente che numericamente tramite proiezione su un sottospazio in seguito a riduzione di dimensionalità con UMAP.



La proiezione 2D dei dati sintetici risulta essere molto vicina a quella dei dati reali, come si evince dalle metriche sull'*embedding* UMAP:

- **Punteggio Silhouette (Δ): 0,004 Silhouette score $\approx$ 0: Dati sintetici e reali ben mescolati $\rightarrow$ Buona generazione.**
- **Accuratezza di classificazione (RF): 0,486 $\sim$ 0.5 Modello non riesce a distinguere reale da sintetico $\rightarrow$ Buona generazione**
- **Indice Davies-Bouldin (Δ): 17,09 $>$ 1.0 Dati sintetici facilmente distinguibili $\rightarrow$ Scarso realismo**

Infine la bontà dei dati sintetici è stata testata con l'algoritmo PhenoAge.

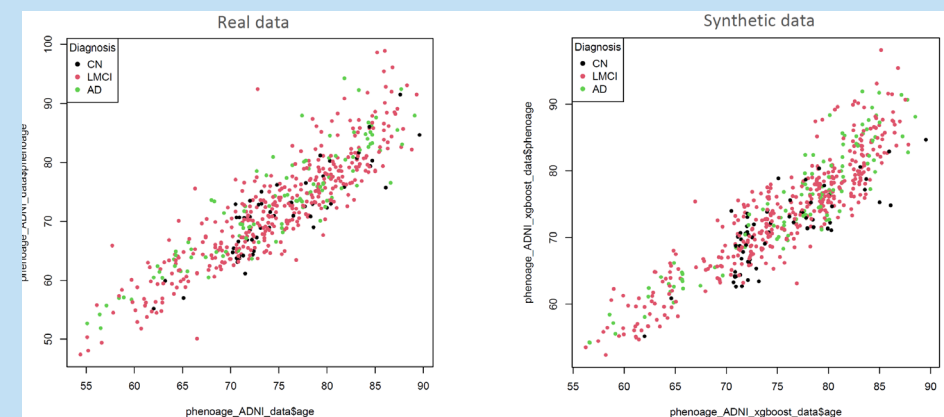


Figura 1. Scatter plot delle età biologiche vs l'età cronologica nei 3 casi CN, LMCI e AD,

Anche l'età biologica è stata calcolata sia coi dati reali che in quelli sintetici nei tre casi Controlli (CN) *Late Mild Cognitive Impairment* (LMCI) e Alzheimer (AD) come illustrato in Fig.1. La discrepanza media massima tra dati reali e sintetici (MMD) è di $3,47 \times 10^{-7}$. Sulla base di ricerche precedenti ci si aspetta che l'età biologica aumenti passando dai CN ai LMCI e all'AD come è illustrato in Fig. 2. Sempre Fig. 2 si vede come questo andamento sia replicato anche usando i dati sintetici.

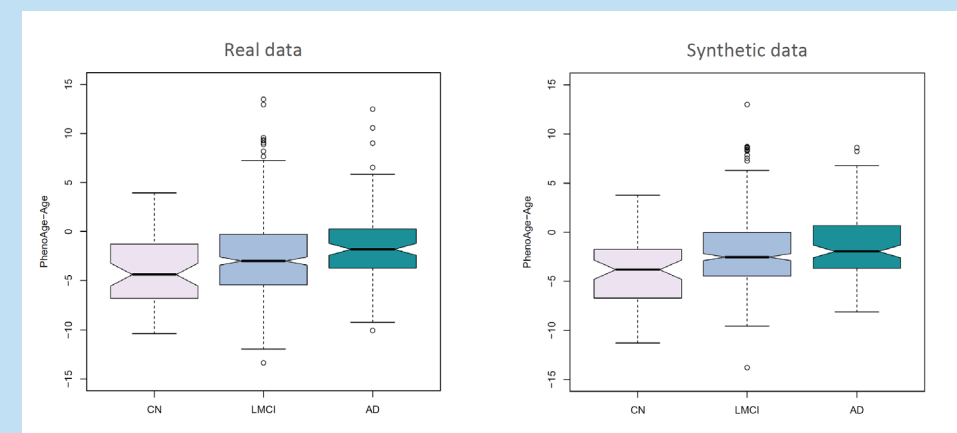


Figura 2. Andamento dell'età biologica nei tre casi CN, LMCI e AD per dati reali e sintetici.

Come si vede dai grafici, i dati sintetici riproducono fedelmente tutti gli andamenti osservati coi dati reali.

3. Leucemia Mieloide Acuta (AML)

In questa ipotesi, sono stati integrati i dati di **2.113 pazienti con AML** rappresentativi, arruolati in tre *trial* clinici del consorzio **UK-NCRI**. L'obiettivo è quello di analizzare le **relazioni tra alterazioni genetiche, quadro clinico, risposta al trattamento e outcome**, allo scopo di supportare lo sviluppo di un **framework predittivo unificato**, capace di collegare la **classificazione diagnostica alla stratificazione del rischio**, con un **significativo miglioramento dell'accuratezza predittiva**.

I dati sintetici sono stati generati tramite *Variational Autoencoder* modificato.

I risultati ottenuti sono stati **validati in una coorte indipendente** composta da **1.540 pazienti** affetti da AML. I dati sono disponibili al seguente link: [Nature Communications 2022](#)

Il dataset include **informazioni genotipiche e cliniche** relative a **70 anomalie citogenetiche ricorrenti** e **84 geni** noti, per un totale di circa **150 alterazioni citogenetiche o genomiche**, codificate in **formato binario** (presenza/assenza). Questi dati risultano **coerenti con evidenze precedenti** nella letteratura scientifica. Sono state analizzate in dettaglio le **relazioni tra genotipo e fenotipo clinico**, includendo:

- **Pattern di co-mutazione**
- **Correlazioni con variabili cliniche**
- **Associazioni con l'outcome**

Per ciascuna delle **70 anomalie citogenetiche ricorrenti** (frequenza >1%) e degli **84 geni** coinvolti nella patogenesi dell'AML, sono state valutate le **associazioni con risposta al trattamento e sopravvivenza**. Le **variabili principali** comprendono:

- Il **profilo mutazionale AML** (150 mutazioni binarie)
- Dati **clinici e di sopravvivenza**
- Informazioni relative agli **stati clinici**

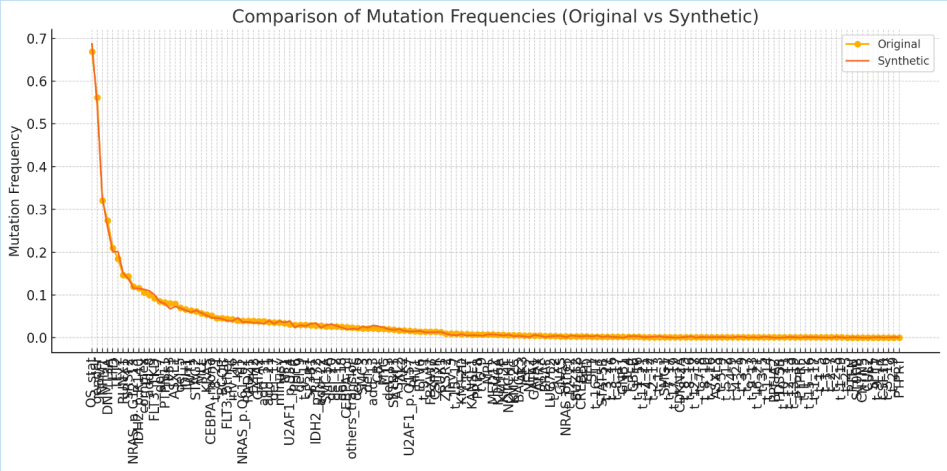


Figura 1. Istogramma delle frequenze mutazionali osservate nei dati reali e nei dati sintetici. Le distribuzioni mostrano un'elevata sovrapposizione, indicando che il modello generativo è stato in grado di riprodurre fedelmente le frequenze delle principali mutazioni presenti nella coorte reale di pazienti affetti da AML.

Validazione Quantitativa Globale (Frequenze Mutazionali)

La valutazione quantitativa delle **frequenze mutazionali** tra i dati reali e sintetici evidenzia un'elevata fedeltà statistica:

- La **differenza media assoluta (MAD)** tra le frequenze mutazionali osservate nei due dataset è pari a **0.0024**, indicando una **deviazione minima**.
- La **correlazione di Pearson** tra le frequenze nei dati reali e sintetici è pari a **0.9988**, confermando una **forte coerenza del paesaggio mutazionale globale**.

Questi risultati suggeriscono che, nonostante sia stato utilizzato un **campionamento marginale**, i dati sintetici **riproducono accuratamente la distribuzione delle mutazioni** presenti nella coorte reale.

Altre metriche confermano l'allineamento statistico:

- **Statistica di Kolmogorov-Smirnov (KS):** molto bassa per tutte le variabili ($\approx 0.00-0.02$), indicando una **buona sovrapposizione tra distribuzioni**.
- **p-value del test KS:** per la maggior parte delle variabili **> 0.5**, segnalando **assenza di differenze statisticamente significative** tra i due dataset.
- **Distanza di Wasserstein:** prossima a zero, a ulteriore conferma della **forte similarità distributiva** tra dati sintetici e reali.

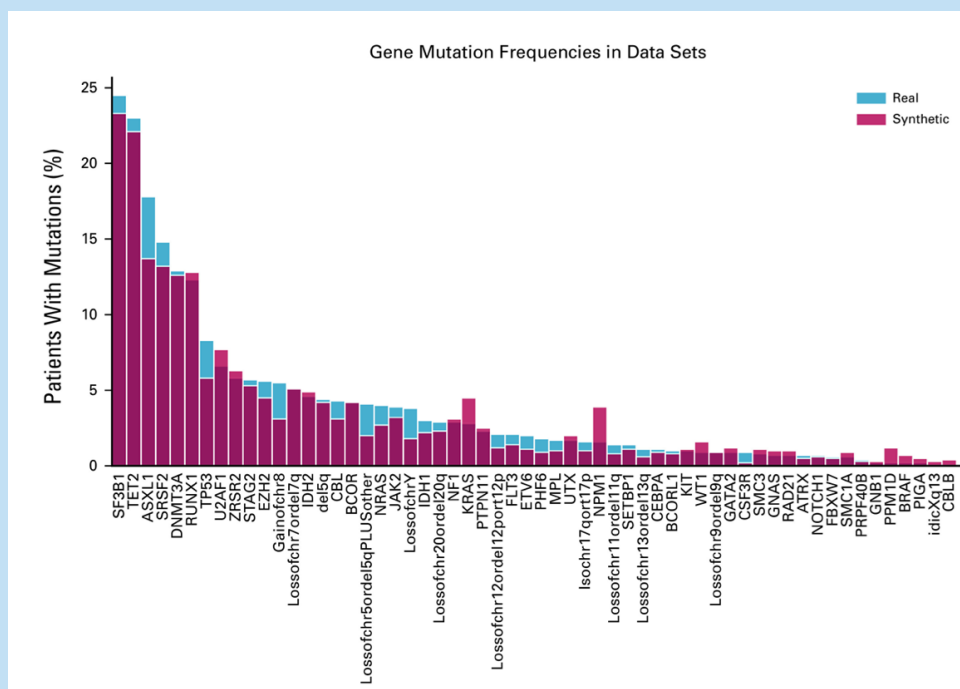


Figura 2. Frequenze mutazionali dei geni nel pannello di analisi, confrontate tra dati reali e sintetici. Si osserva un'elevata somiglianza tra le due distribuzioni, confermando che il modello sintetico è in grado di preservare accuratamente la struttura globale delle frequenze mutazionali nei dati reali. The synthetic data were generated by a Variational Autoencoder with a tailored data encoding, specific for multistate survival data to improve the performances.

Framework di Validazione dei Dati Sintetici

È stato sviluppato un **framework automatico di validazione**, finalizzato alla valutazione di diverse metriche chiave, con l'obiettivo di garantire la qualità e l'affidabilità dei dati sintetici. In particolare, il *framework* considera:

- **Similarità rispetto ai dati originali**
- **Preservazione della privacy**
- **Similarità interna** (coerenza statistica all'interno del dataset sintetico)
- **Utilità clinica** (capacità di supportare compiti predittivi rilevanti)

Embedding PCA come validazione visiva

Come ulteriore fase di validazione, è stato utilizzato l'**embedding PCA** (Principal Component Analysis). Questa tecnica consente di **ridurre la dimensionalità** dei dati ad alta dimensione — come i **profili mutazionali genetici** — in uno spazio a bassa dimensione che cattura le **componenti principali della variabilità**.

Ciò permette un **confronto visivo diretto** tra dataset reali e sintetici, utile per valutare:

- Il **grado di sovrapposizione** tra i due domini
- La **struttura globale della variabilità**
- La **preservazione dei pattern di clustering** osservati nei dati reali

Questa analisi offre un'**indicazione qualitativa** della capacità dei dati sintetici di **replicare la struttura latente** e la **distribuzione globale** dei dati originali.

Questo grafico PCA mostra l'*embedding* dei dati sintetici (in colore) proiettato nello spazio delle componenti principali definito dai dati mutazionali reali. I dati sintetici risultano ben allineati con la nube di punti dei dati reali, indicando che la **struttura globale delle mutazioni** e la **variabilità presente nel dataset reale** sono state **preservate in modo accurato** nei dati sintetici.

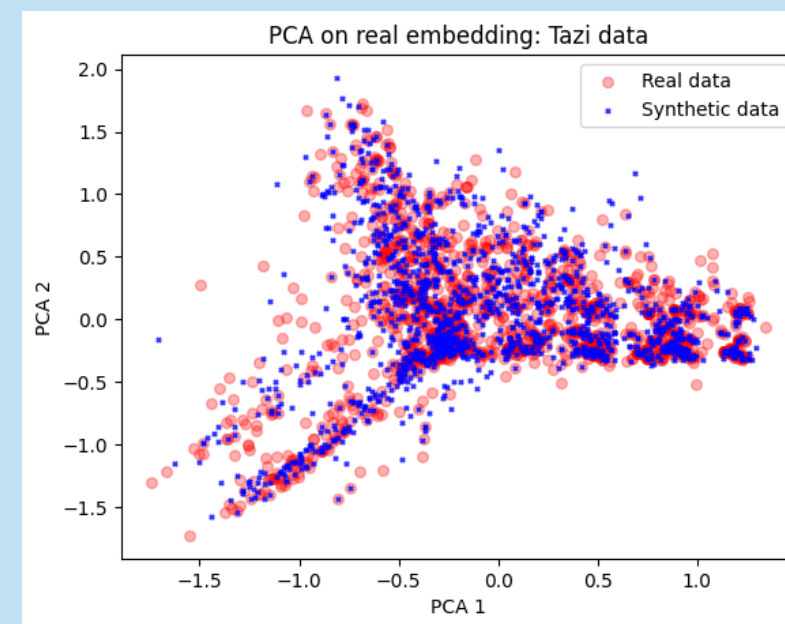


Figura 3. Embedding PCA calcolato sui dati reali; successivamente, sia i dati reali che quelli sintetici sono stati proiettati nello stesso spazio. La buona sovrapposizione evidenzia la coerenza tra la struttura latente dei due dataset.

Validazione tramite modello multistato

Come ulteriore fase di validazione, è stata verificata la **coerenza dei dati sintetici rispetto ai dati reali** attraverso l'utilizzo di un **modello multistato**, illustrato in **Figura 4**. Questo tipo di modello è comunemente impiegato nell'ambito dell'**analisi di sopravvivenza** e dell'**oncologia** per descrivere la progressione clinica dei pazienti nel tempo.

Il modello include **sei stati clinici distinti** e le **transizioni osservate** tra di essi, rappresentando il decorso della malattia e la risposta al trattamento nella coorte di pazienti affetti da **Leucemia Mieloide Acuta (AML)**.

I pazienti iniziano nello stato "Vivo" (Alive, n = 2017), da cui possono:

- raggiungere la **remissione completa (CR)** (Alive in CR, n = 1460)
- **morire senza aver raggiunto la remissione** (Death without CR, n = 543)
- o **rimanere nello stato iniziale** (n = 14).

Da "Alive in CR", i pazienti possono:

- **ricadere** (Alive in Relapse, n = 778)
- **morire in remissione** (Death in CR, n = 199)
- oppure **rimanere in remissione** (n = 483).

I pazienti in "Alive in Relapse" possono a loro volta:

- **morire in recidiva** (Death in Relapse, n = 607)
- oppure **continuare a vivere nello stato di recidiva** (n = 171).

Le transizioni terminano in tre stati **assorbenti** (terminali), ovvero:

- **Death without CR** (543 pazienti)
- **Death in CR** (199 pazienti)
- **Death in Relapse** (607 pazienti)

Questa struttura a stati e transizioni, annotata con le **frequenze osservate**, è tipica dei **modelli di sopravvivenza multistato** utilizzati per analizzare gli esiti del trattamento e la **dinamica temporale della malattia**. Il flusso numerico osservato riflette il decorso clinico reale dei pazienti e rappresenta una base robusta per la modellazione predittiva della sopravvivenza nel tempo.

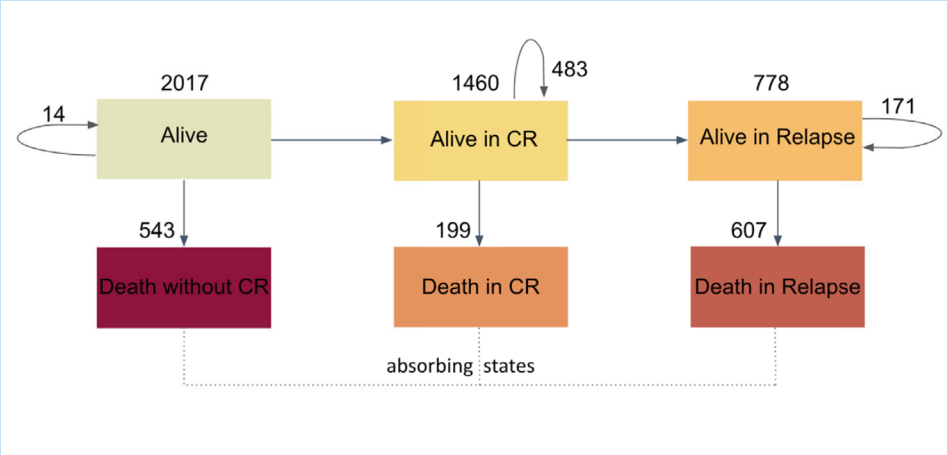


Figura 4. Diagramma multistato dei dati AML. Il modello rappresenta la progressione clinica dei pazienti attraverso sei stati distinti: "Vivo", "Vivo in remissione completa (CR)", "Vivo in recidiva", "Morte senza CR", "Morte in CR" e "Morte in recidiva". Le frecce indicano le transizioni osservate tra gli stati, annotate con il numero di pazienti per ciascun passaggio. I tre stati di morte sono assorbenti e rappresentano gli esiti terminali. Questo modello consente di descrivere e analizzare la dinamica temporale della malattia e della risposta al trattamento nella coorte AML.

Clustering basato sul modello multistato

A partire dal **modello multistato**, è stata eseguita un'analisi di **clustering** dei percorsi clinici. A tal fine, abbiamo utilizzato un **modello a miscela di Dirichlet** (Dirichlet Mixture Model, DMM), adatto per identificare gruppi latenti in dati categoriali e sequenziali.

Il modello è stato **addestrato sui dati reali**, al fine di individuare **cluster caratteristici di evoluzione clinica** nei pazienti AML. Una volta stimata la distribuzione a priori, sia in **pazienti reali** che quelli **sintetici**, sono stati **assegnati ai cluster** ottenuti, permettendo di confrontare la distribuzione dei profili clinici tra i due domini.

Questa analisi consente di verificare se i dati sintetici **riproducono coerentemente la struttura latente** e la **diversità dei percorsi di malattia** osservati nei dati reali.

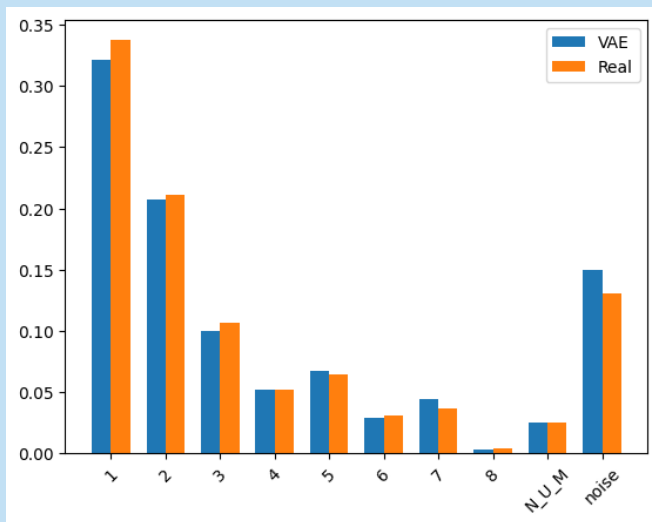


Figura 5. Distribuzione relativa dei cluster nei dati reali e sintetici. I cluster sono stati identificati tramite un modello a miscela di Dirichlet addestrato sui dati reali. La sovrapposizione delle abbondanze relative tra i due domini suggerisce che i dati sintetici preservano la diversità dei percorsi clinici osservati nei pazienti reali.

Infine, per ciascun **cluster** identificato, è stata condotta un'analisi di **sopravvivenza** separatamente sui dati reali e sintetici, come illustrato nella **Figura 6**.

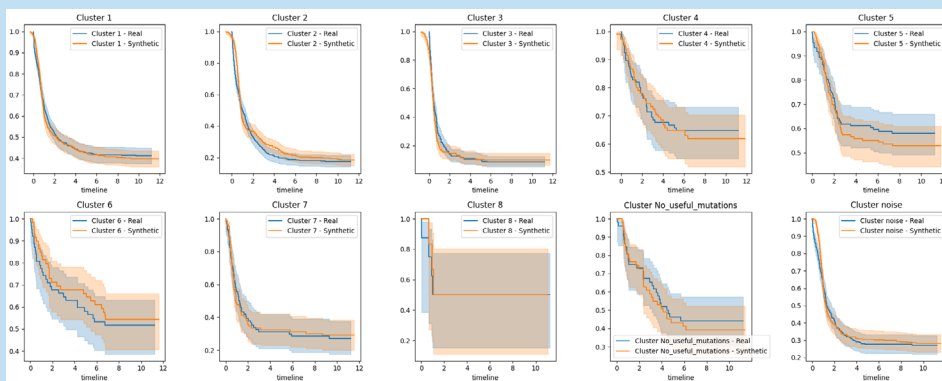


Figura 6. Analisi di sopravvivenza per ciascun cluster, confrontando dati reali e sintetici. Le curve di sopravvivenza evidenziano una buona coerenza tra le due sorgenti di dati, indicando che i dati sintetici mantengono la struttura prognostica appresa dai dati reali.

4. Sindrome di White-Sutton

La **sindrome di White-Sutton** è una **malattia neuroevolutiva estremamente rara**, causata da **mutazioni nel gene POGZ**. È caratterizzata da un quadro clinico complesso che include **disabilità intellettiva**, **caratteristiche dello spettro autistico**, **ritardi nello sviluppo del linguaggio e delle capacità motorie**, e talvolta **crisi epilettiche o disformismi craniofacciali**. Molti pazienti presentano **ipotonìa** e manifestano **comportamenti iperattivi o ansiosi**. Sebbene i parametri di crescita siano spesso nella norma, alcuni individui mostrano **microcefalia** o **bassa statura**. La diagnosi avviene generalmente tramite **test genetici**, in particolare **sequenziamento dell'esoma**, e la gestione è di tipo **multidisciplinare** con terapie del linguaggio, supporto educativo e riabilitazione. In quanto **disturbo del rimodellamento della cromatina**, la sindrome di White-Sutton sottolinea il ruolo sempre più centrale della **regolazione epigenetica nello sviluppo neurologico**.

Dataset clinico e fenotipico

Il dataset anonimizzato, fornito dal gruppo del **Prof. Gasparini**, include **informazioni fenotipiche cliniche** su **19 individui** con diagnosi confermata di **disturbo neuroevolutivo legato a mutazioni di POGZ**, verosimilmente compatibili con la sindrome di White-Sutton. La matrice dati comprende **116 variabili categoriche**, che descrivono la **presenza (1)**, **assenza (0)** o **stato sconosciuto (ND, NaN)** di un ampio spettro di caratteristiche cliniche. Queste variabili coprono diversi domini, tra cui:

- **Morfologia craniofacciale** (es. fronte ampia, ipertelorismo)
- **Segni neurologici** (es. ipotonìa, disturbi del sonno)
- **Anomalie urogenitali** (es. criptorchidismo, micropene, amenorrea)
- **Infezioni ricorrenti** (es. otiti medie, infezioni respiratorie)

I valori **mancanti o "ND"** sono stati **imputati** e tutte le variabili sono state **convertite in formato numerico**, rendendo la matrice idonea per analisi statistiche su:

- **Frequenza fenotipica**
- **Clustering di profili clinici**
- **Studi di correlazione genotipo-fenotipo** in malattie rare associate a **POGZ**

Generazione e validazione dei dati sintetici

Per creare dati sintetici rappresentativi, è stato utilizzato il metodo **copula**, che consente di modellare **strutture di dipendenza multivariata** preservando le distribuzioni marginali osservate.

- Sono stati generati nuovi campioni tramite **campionamento casuale con reinserimento** (*sampling with replacement*) a partire dal modello copula.
- È stata calcolata la **similarità di Jaccard media** tra il dataset sintetico copula-like e i dati reali imputati, ottenendo un valore pari a **0.55**.

Questo risultato suggerisce che la **sintesi basata su copula** riesce a **preservare meglio le relazioni multivariate** e i **pattern di co-occorrenza** delle caratteristiche fenotipiche, rendendo il dataset sintetico **maggiormente rappresentativo dei profili clinici reali legati alle mutazioni POGZ**.

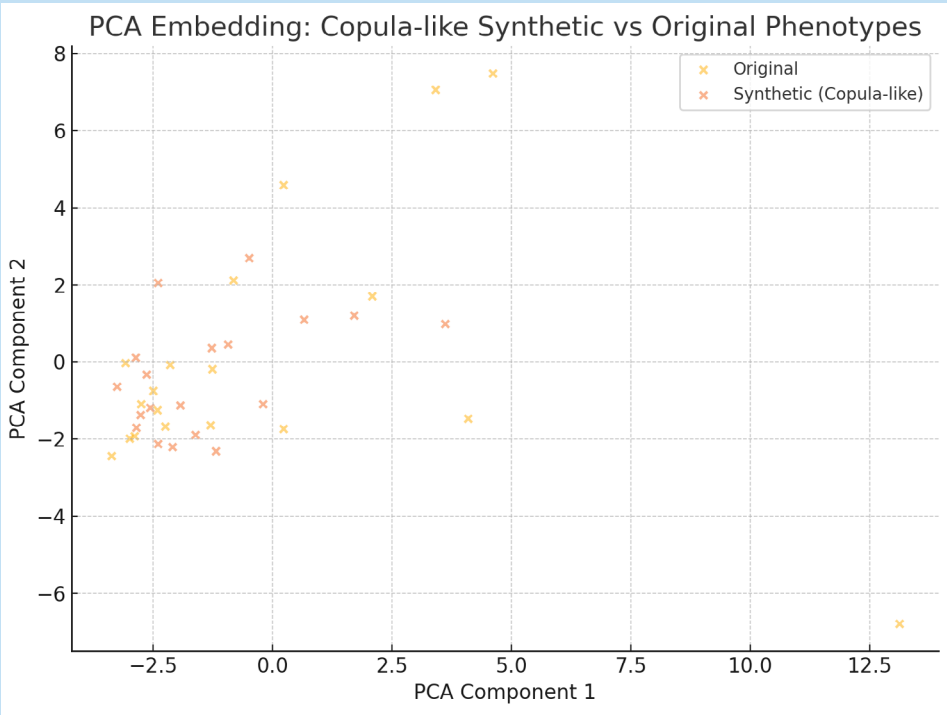


Figura 1. Embedding PCA dei dati reali e sintetici per il confronto strutturale. La proiezione nello spazio delle componenti principali consente di valutare la similarità globale tra i due dataset. La sovrapposizione osservata indica una buona preservazione della struttura latente e della variabilità fenotipica nei dati sintetici generati con metodo copula.

Il grafico di *embedding* sui due assi della PCA mostra che i dati sintetici generati con metodo copula presentano una **sovrapposizione stretta** con i dati fenotipici originali, indicando che le **principali direzioni di variabilità** sono **ben preservate**.

Questa conferma visiva supporta i risultati ottenuti con la **similarità di Jaccard** e suggerisce che il metodo basato su copula **riproduce efficacemente la struttura multivariata** delle caratteristiche cliniche associate a mutazioni del gene **POGZ**.

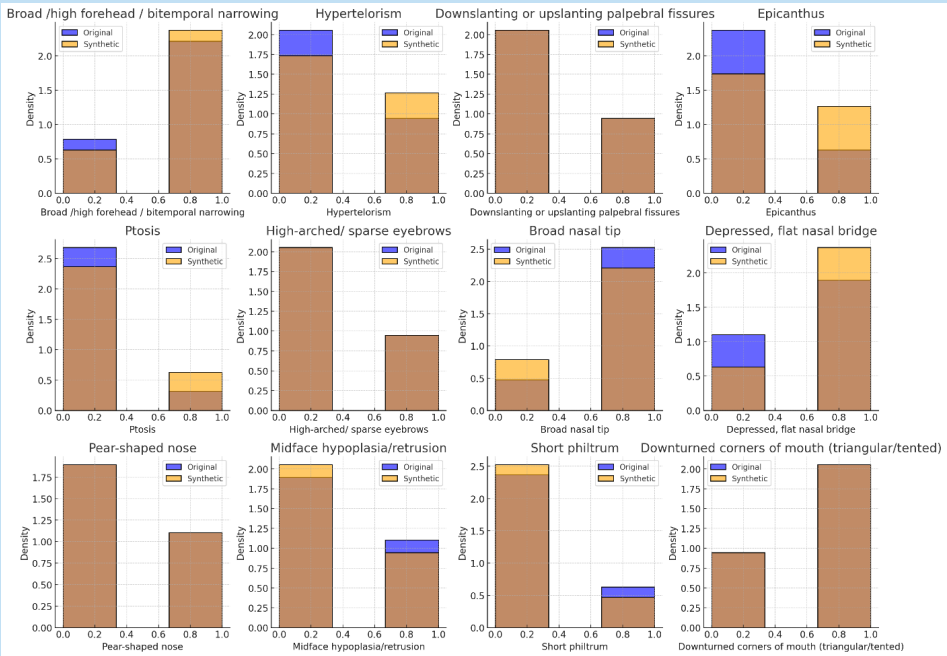


Figura 2. Confronto visivo tra le distribuzioni dei dati originali (blu) e sintetici (arancione) per le prime 12 variabili fenotipiche. L'allineamento tra le due distribuzioni suggerisce una buona coerenza tra il dataset sintetico generato con metodo copula e i dati reali imputati.

Le distribuzioni risultano **strettamente allineate per la maggior parte delle variabili**, confermando una **replicazione efficace** da parte del modello sintetico. **Lievi variazioni** sono presenti e attribuibili alla **casualità del campionamento** e alla **dimensione ridotta del campione originale**.

Mean KS Statistic	Mean KS p-value	Mean Wasserstein Distance
0.0784936479128856	0.973200436841789	0.072323049001815

Tabella 1. Valori medi delle metriche di similarità tra i dati reali e quelli sintetici. Le metriche includono la similarità di Jaccard, la distanza di Wasserstein e la statistica di Kolmogorov–Smirnov, e forniscono una misura quantitativa della coerenza tra le distribuzioni univariate e multivariate dei due dataset.

Tutti i valori della **statistica di Kolmogorov–Smirnov (KS)** risultano pari a **0.0** molto prossimi a 0, indicando che le distribuzioni sintetiche **riproducono fedelmente** quelle originali. I relativi **p-value del test KS** sono tutti pari a **1.0**, segnalando l'**assenza di differenze statisticamente significative** tra i due dataset. Anche le **distanze di Wasserstein** sono **molto basse** per tutte le variabili confrontate, confermando un **forte allineamento tra le distribuzioni**.

Gli **istogrammi** mostrano un confronto visivo tra i dati originali (in blu) e quelli sintetici generati tramite **copula gaussiana** (in verde) per le **prime 12 variabili**.

Si osserva che i dati sintetici **ricalcano fedelmente la distribuzione di ciascuna variabile originale**, confermando che il metodo copula gaussiana semplificato (con approssimazione multinomiale) è **efficace nel preservare la struttura distribuzionale** del dataset reale.

Data Augmentation

Poiché i dati originali provengono da una **malattia estremamente rara**, è stata effettuata una procedura di **data augmentation** al fine di valutare se i **dati sintetici generati in quantità aumentata** risultassero **ancora coerenti** con i dati reali.

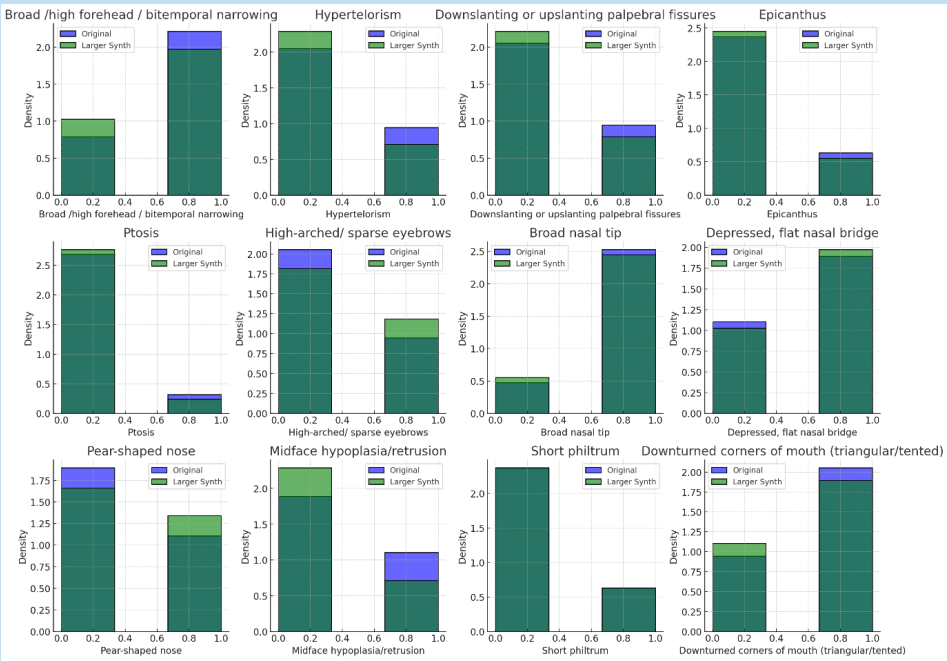


Figura 3. Confronto visivo tra i dati originali (blu) e il dataset sintetico, ampliato con data augmentation (verde), per le prime 12 variabili. La buona sovrapposizione tra le distribuzioni suggerisce che l'aumento della dimensione del dataset sintetico (2x) preserva fedelmente la struttura statistica delle caratteristiche fenotipiche originali.

Confronto statistico (Dataset sintetico ampliato – Copula Gaussiana)

L'approssimazione basata su **copula gaussiana** preserva in modo efficace le forme delle distribuzioni, anche in presenza di un **dataset sintetico raddoppiato** in dimensione tramite *data augmentation*. La **bassa divergenza statistica** osservata tra dati reali e sintetici conferma che il modello generativo è in grado di **generalizzare correttamente la struttura del dataset originale**, evitando fenomeni di *overfitting*.

Metric	Interpretation
KS Statistic	Low values (≤ 0.08) show close match between distributions
KS p-value	All values $\approx 1 \rightarrow$ No statistically significant differences
Wasserstein Distance	Very low $\rightarrow$ Minimal transformation effort required

Tabella 2. Metriche di valutazione per i dati sintetici generati tramite copula gaussiana. Sono riportati i valori delle principali misure di similarità statistica (es. statistica di Kolmogorov–Smirnov, p-value, distanza di Wasserstein e similarità di Jaccard), utili a quantificare l'allineamento tra dati sintetici e dati reali, sia nella versione originale che dopo l'augmentazione (2x).

Predizione dei livelli di gravità dell'IQ (Moderato vs Severo) con dati reali e aumentati

L'obiettivo di questa analisi è valutare se l'aggiunta di **dati sintetici generati tramite data augmentation** possa migliorare la **capacità predittiva di un modello** nel classificare la **gravità del livello cognitivo (IQ)**, distinto in due categorie ordinali: **Moderato** e **Grave**.

Abbiamo confrontato le **prestazioni di classificazione** tra due modelli:

- Uno addestrato solo su dati reali
- Uno addestrato su dati reali + sintetici.

Set di dati utilizzati:

- Set di addestramento reale: 13 individui (solo classi Moderate e Severe)
- Set sintetico aumentato: 13 individui addizionali, generati per riflettere le stesse classi IQ
- Set di test: 6 individui reali e su 12 reali e sintetici

Procedura utilizzata:

- Selezione delle variabili tramite ANOVA F-score: sono state selezionate le 10 caratteristiche fenotipiche più informative

- È stato utilizzato lo spazio delle feature originali (senza riduzione dimensionale)
- È stato applicato un bilanciamento delle classi tramite oversampling nel dataset aumentato
- Il modello predittivo è stato addestrato utilizzando un classificatore XG-Boost

Metric	Real Only	Real + Augmented (Oversampled)
Accuracy	66.7%	100%
Macro F1 Score	0.63	1.00
Moderate F1	0.75	1.00
Severe F1	0.50	1.00

Tabella 3. Confronto delle prestazioni di classificazione tra il modello addestrato esclusivamente su dati reali e quello addestrato su dati reali combinati con dati sintetici (*data augmentation*). Le metriche includono accuratezza, precisione, recall e F1-score, calcolate sul set di test. L'inclusione dei dati sintetici ha permesso un miglioramento nella capacità predittiva, in particolare nella classificazione della classe minoritaria (IQ Grave).

L'addestramento con **dati aumentati e oversampling** ha portato a un **miglioramento significativo delle prestazioni di classificazione**. Il modello addestrato solo su dati reali non è riuscito a rilevare in modo affidabile i casi gravi di deficit cognitivo. Al contrario, il modello addestrato su **dati reali combinati con dati sintetici bilanciati** ha ottenuto **prestazioni perfette sul set di test**, classificando correttamente tutti i casi, inclusi quelli appartenenti alla classe più rara.

Questo risultato evidenzia l'efficacia della **generazione sintetica controllata** e delle tecniche di **bilanciamento delle classi**, soprattutto quando si modellano **fenotipi rari** in coorti di piccole dimensioni.

BIBLIOGRAFIA

Bellovin S, Dutta P, Reitering N (2018). Privacy and Synthetic Datasets. *Stanford Technology Law Review*, Forthcoming, Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3255766> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3255766>

Bolognini L (2024). Un focus su dati sintetici e privacy, con proposte evolutive di soft regulation, Giuffrè Francis Lefebvre.

Boudewijn A, Panfilo D, Zinutti S, Ferraris A, De Schepper K, Cocca V, Rossi Chauvenet C R (2023). Privacy Measurement in Tabular Synthetic Data: State of the Art and Future Research Directions. *NeurIPS 2023 Workshop on Synthetic Data Generation with Generative AI*.

Brusadelli A, Ruffo D, Di Somma C, Boudewijn A (2025). Ripensare l'evidenza: approccio multidisciplinare all'uso dei dati sintetici in ambito sanitario – Parte I. *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*. 2025;3:317–342. Disponibile su: <https://teseo.unitn.it/biolaw/article/view/3749/4078>

Chen R TQ, Rubanova Y, Bettencourt J, Duvenaud D (2018). "Neural ordinary differential equations." *Advances in neural information processing systems* 31.

D'Amico S, Dall'Olio D, Sala C, Dall'Olio L, Sauta E, Zampini M, Asti G, Lanino L, Maggioni G, Campagna A, Ubezio M, Russo A, Bicchieri ME, Riva E, Tentori CA, Travaglino E, Morandini P, Savevski V, Santoro A, Prada-Luengo I, Krogh A, Santini V, Kordasti S, Platzbecker U, Diez-Campelo M, Fenaux P, Haferlach T, Castellani G, Della Porta MG (2023). Synthetic Data Generation by Artificial Intelligence to Accelerate Research and Precision Medicine in Hematology. *JCO Clin Cancer Inform*. 2023 Jun;7:e2300021. doi: 10.1200/CCI.23.00021. PMID: 37390377; PMCID: PMC10569771.

D'Amico S, Dall'Olio L, Rollo C, ... Castellani G (2024). MOSAIC: An Artificial Intelligence-Based Framework for Multimodal Analysis, Classification, and Personalized Prognostic Assessment in Rare Cancers. *JCO Clin Cancer Inform*. 2024;8:e2400008. doi:10.1200/CCI.24.00008

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

DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A (2010). Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):272–277. doi:10.1038/clpt.2009.295

Dunson DB, Xing C (2012). Nonparametric Bayes Modeling of Multivariate Categorical Data. *J Am Stat Assoc*. 2012;104(487):1042–1051. doi:10.1198/jasa.2009.tmo8439

European Medicines Agency (EMA), *Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation. Considerations on evidence from single-arm trials*, 16 settembre 2024.

European Medicines Agency (EMA), *Draft Concept Paper on the Development of a Reflection Paper on the Use of External Controls for Evidence Generation in Regulatory Decision-Making*, 24 luglio 2025

European Medicines Agency (EMA), *Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle*, 9 settembre 2024.

European Medicines Agency (EMA), *Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence for regulatory purposes*, 17 marzo 2025.

European Medicines Agency (EMA), *Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies*, 12 ottobre 2016.

European Medicines Agency (EMA), *Guideline On Clinical Trials In Small Populations*, 27 luglio 2006.

Finocchiaro G, Landi A, Polifrone G, Ruffo D, Torlontano F (2024). The Regulatory Future Of Synthetic Data: Data synthesis as a resource for scientific research, innovation, and public policy in the European legal landscape. *Italian Institute for Privacy and Data Protection and the Data Intermediaries Alliance*.

Fredrikson M, Jha S, Ristenpart T (2015). Model Inversion Attacks that Exploit Confidence Information and Basic Countermeasures. *Proceedings of the 22nd ACM SIGSAC Conference on Computer and Communications Security* (pp. 1322–1333).

Goncalves A, Ray P, Soper B, Stevens J, Coyle L, Sales A (2020). Generation and evaluation of synthetic patient data. *BMC Medical Research Methodology*, 20(1), 108.

Gonzales A, Guruswamy G, Smith SR (2023). Synthetic data in health care: A narrative review. *PLOS Digit Health* 2(1): e0000082. <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000082>.

Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S, Courville A, Bengio Y (2014). Generative Adversarial Nets. In *Advances in Neural Information Processing Systems* 27 (NIPS 2014) (pp. 2672–2680).

Ho J, Jain A, Abbeel P (2020). Denoising Diffusion Probabilistic Models. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, 33, 6840–6851.

HTA Coordination Group, *Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons*, 8 marzo 2024.

HTA Coordination Group, *Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons*, 8 marzo 2024.

Hu J, Bowen CM (2023). Advancing Microdata Privacy Protection: A Review of Synthetic Data. *arXiv preprint arXiv:2308.00872*.

Ibrahim M, Khalil YA, Amirrajab S, et al. (2025). Generative AI for synthetic data across multiple medical modalities: A systematic review of recent developments and challenges. *Comput Biol Med*. 2025;189:109834. doi:10.1016/j.combiomed.2025.109834

Jordon J, Szpruch L, Houssiau F, Bottarelli M, Cherubin G, Maple C, Cohen SN, Weller A

(2022). Synthetic data – what, why and how?. *arXiv preprint arXiv:2205.02100*.

Kaabachi B, Despraz J, Meurers T et al (2025). A scoping review of privacy and utility metrics in medical synthetic data. *npj Digit. Med.* 8, 60 <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01359-3>

Kabaachi B, Despraz J, Meurers T, Otte K, Halilovic M, Prasser F, Raisaro JL (2023). Can We Trust Synthetic Data in Medicine? A Scoping Review of Privacy and Utility Metrics. *medRxiv preprint*.

Khachatryan A, Read SH, Madison T (2023). External control arms for rare diseases: building a body of supporting evidence. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2023;50(6):501-506. doi:10.1007/s10928-023-09858-8

Kobyzev I, Prince S JD, Brubaker MA (2021). Normalizing Flows: An Introduction and Review of Current Methods. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 43, no. 11, pp. 3964-3979, doi: 10.1109/TPAMI.2020.2992934.

LeCun Y, Bengio Y, Hinton G (2015). Deep learning. *Nature* 521, no. 7553: 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>

Lichtenberg FR, Pettersson B (2014). The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: evidence from longitudinal, disease-level data. *Economics of Innovation and New Technology* 23, no. 3: 239-273.

Lipman Y, Chen R TQ, Ben-Hamu H, Nickel M, Le M (2022). Flow matching for generative modeling. *arXiv preprint arXiv:2210.02747*.

Mckinsey & Company (2025). Faster, smarter trials: Modernizing biopharma's R&D IT applications. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/faster-smarter-trials-modernizing-biopharmas-r-and-d-it-applications>

Moore TJ, Heyward J, Anderson G, et al. (2020). Variation in the estimated costs of pivotal clinical benefit trials supporting the US approval of new therapeutic agents, 2015-2017: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020;10:e038863. doi:10.1136/bmjopen-2020-038863

Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I (2025). Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000-20: a retrospective analysis. *Lancet.* 2025;405(10472):50-60. doi:10.1016/S0140-6736(24)02352-3

Pammi M, Prakesh S, Yang L et al. (2025). Digital twins, synthetic patient data, and in-silico trials: can they empower paediatric clinical trials?, *The Lancet Digital Health.* 7, 100851. doi:10.1016/j.landig.2025.01.007.

Panfilio D, Boudewijn A, Saccani S, Coser A, Svar B, Chauvenet C, Mami C, Medvet E (2023). A deep learning-based pipeline for the generation of synthetic tabular data. *IEEE Access*, 11, 126938-126952.

Pasculli G, Virgolin M, Myles P, et al. Synthetic Data in Healthcare and Drug Development: Definitions, Regulatory Frameworks, Issues. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2025;14(5):840-852. doi:10.1002/psp4.70021

Raab G, Nowok B, Dibben C (2024). Practical privacy metrics for synthetic data. *arXiv preprint arXiv:2406.16826*.

Reiter J (2005). Using CART to Generate Partially Synthetic Public Use Microdata. *Journal of Official Statistics*, 21(3), 441.

Riemann R. Synthetic data. TechSonar blog consultabile online al seguente link: https://www.edps.europa.eu/press-publications/publications/techsonar/synthetic-data_en

Russo D, Avenoso D, De Angelis L, La Salvia A, Tratta E, Guerra E, Romagnoli L, Ruffo D, Colombo GL (2025). Ripensare l'evidenza: approccio multidisciplinare all'uso dei dati sintetici in ambito sanitario – Parte II. *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto.* 2025;3:343-374. Disponibile su: <https://teseo.unitn.it/biolaw/article/view/3750/4079>

Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, Sommers BD (2024). Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2415445. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.15445

Wiewiórowski W (2021). Synthetic data: what use cases as privacy enhancing technology?. OPEN Webinar on synthetic data.

WifOR Institute (2024). The Economic Impact of the Global Pharmaceutical Industry: Measurement of the Economic Impact Relating to the Pharmaceutical Industry's Global Economic and R&D Activities. Research Report. Germany. <https://www.wifor.com/en/download/economic-impact-of-the-global-pharmaceutical-industry/?wpdmdl=351721&refresh=68f4bcddg88191760869597>

World Health Organization, Commission on Macroeconomics and Health (2001). Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Geneva: WHO. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha55/ea555.pdf

Yap TA, Jacobs I, Baumfeld Andre E, Lee LJ, Beaupre D, Azoulay L (2022). Application of Real-World Data to External Control Groups in Oncology Clinical Trial Drug Development. *Front Oncol.* 2022;11:695936. doi:10.3389/fonc.2021.695936

Il Volume tiene conto e recepisce i contributi scritti e orali forniti dalle istituzioni e dagli enti che hanno partecipato ai momenti di condivisione del work in progress del Gruppo di Lavoro.

NORMATIVA

Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, “Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano”, G.U. n. 142 del 21 giugno 2006.

Decreto legislativo 7 ottobre 2024, n. 144, “Norme di adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2022/868 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 maggio 2022, relativo alla governance europea dei dati e che modifica il regolamento (UE) 2018/1724”, G.U. n. 238 del 10 ottobre 2024.

Decreto ministeriale 2 agosto 2019, “Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale”, G.U. n. 185 del 24 luglio 2020.

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (come successivamente modificata), GU L 311/67 del 28.11.2001.

Legge 23 settembre 2025, n. 132, “Disposizioni e deleghe al Governo in materia di intelligenza artificiale”, G.U. n. 223 del 25 settembre 2025.

Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (come successivamente modificato), GU L 136 del 30.4.2004.

Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione del 29 marzo 2006 relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo di applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, GU L 92 del 30.3.2006.

Regolamento (UE) n. 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 (come successivamente modificato), GU L 158 del 27.5.2014.

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), GU L 119 del 4.5.2016.

Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE, GU L 458 del 22.12.2021.

Regolamento (UE) 2022/868 del Parlamento europeo e del Consiglio del 30 maggio 2022 relativo alla governance europea dei dati e che modifica il regolamento (UE) 2018/1724 (Regolamento sulla governance dei dati), GU L 152 del 3.6.2022.

Regolamento (UE) 2023/2854 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 dicembre 2023 riguardante norme armonizzate sull'accesso equo ai dati e sul loro utilizzo e che modifica il regolamento (UE) 2017/2394 e la direttiva (UE) 2020/1828 (regolamento sui dati), GU L del 22.12.2023.

Regolamento (UE) 2024/1689 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 giugno 2024 che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale e che modifica i regolamenti (CE) n. 300/2008, (UE) n. 167/2013, (UE) n. 168/2013, (UE) 2018/858, (UE) 2018/1139 e (UE) 2019/2144 e le direttive 2014/90/UE, (UE) 2016/797 e (UE) 2020/1828 (regolamento sull'intelligenza artificiale), GU L del 12.7.2024.

Regolamento (UE) 2025/327 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2025 sullo spazio europeo dei dati sanitari e che modifica la direttiva 2011/24/UE e il regolamento (UE) 2024/2847, GU L del 5.3.2025.

Sistemi premiali avanzati leve ed incentivi per migliorare le performance regionali nell'erogazione dei LEA

Coordinatori Scientifici:

Prof. Massimo Bordignon¹; Prof. Gilberto Turati²

Autori:

Dott.ssa Daniela Bresciani³; Dott. Eugenio Di Brino⁴; Dott.ssa Martina Fedele⁵,
Dott. Luciano Flor⁶; Dott.ssa Silvia Mandarino⁷; Dott. Paolo Sciattella⁸

-
- ¹ Professore ordinario di Economia pubblica presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore;
 - ² Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore
 - ³ Giurista già consigliere giuridico ed esperto in diversi gabinetti ministeriali, enti regionali e società a partecipazione pubblica
 - ⁴ Co-founder e partner ALTEMS
 - ⁵ Junior Policy Specialist presso LS CUBE;
 - ⁶ Esperto in Medicina preventiva e già Direttore Generale della Sanità della Regione Veneto
 - ⁷ Public Policy Director presso LS CUBE;
 - ⁸ Statistico e Responsabile scientifico del CEIS-EEHTA presso l'Università di Roma "Tor Vergata"

Executive summary

Il presente documento raccoglie gli esiti del **Tavolo di lavoro sui sistemi premiali avanzati per le Regioni**, istituito con l'obiettivo di individuare nuovi meccanismi di allocazione e incentivazione delle risorse sanitarie in grado di rafforzare la coerenza tra finanziamento, *performance* e risultati di salute.

L'analisi condotta ha evidenziato come l'attuale sistema di finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), pur garantendo una stabilità complessiva delle risorse a disposizione di ogni amministrazione regionale, presenti limiti strutturali significativi: criteri di riparto ancora prevalentemente centrati sul pro-capite con una correzione per i fabbisogni misurati in base a variabili demografiche (età), una quota vincolata spesso indistinta, una quota premiale ridotta (0,25% del Fondo Sanitario Nazionale) e poco connessa agli effettivi risultati delle Regioni.

A tali criticità si aggiungono le persistenti disuguaglianze territoriali nell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), evidenziate da ultimo dai risultati del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG). Il NSG, pur rappresentando un passo avanti nella misurazione delle *performance*, rimane un esercizio separato dalle valutazioni sulla spesa e sul finanziamento, non riuscendo ancora a tradurre la valutazione in strumenti premiali efficaci, né a correlare in modo sistematico la spesa sostenuta con i risultati raggiunti.

Negli ultimi anni, tuttavia, il quadro di riforma delle politiche pubbliche in sanità ha tracciato una direzione chiara, volta a rafforzare la correlazione tra finanziamento, spesa, qualità dei servizi e risultati di salute.

Il **Documento di Finanza Pubblica 2025** ha individuato, tra le priorità strategiche, la necessità di allineare la dinamica della spesa sanitaria alla capacità del sistema di generare valore, sottolineando l'importanza di strumenti di monitoraggio e valutazione più integrati.

In questa prospettiva, la **Legge di Bilancio 2025** (art. 1, commi 302-304) ha avviato la revisione del **Nuovo Sistema di Garanzia (NSG)**, con l'obiettivo di ampliare la capacità di misurazione delle *performance* regionali, includendo dimensioni gestionali, organizzative, economico-contabili e patrimoniali.

La successiva **Legge di Bilancio 2026** (art. 93) ha previsto un **monitoraggio permanente** dell'equilibrio tra i livelli di finanziamento del SSN e l'evoluzione dei servizi erogati, in coerenza con i criteri di riparto dei fabbisogni standard definiti dal D.Lgs. 68/2011.

Parallelamente, il **PNRR** ha avviato la transizione verso una *governance* sanitaria *data-driven*, grazie allo sviluppo di un'infrastruttura tecnologica e informativa integrata. L'interconnessione tra NSIS, Fascicolo Sanitario Elettronico e sistemi

di classificazione e stratificazione della popolazione consente oggi di elaborare analisi predittive sui fabbisogni assistenziali, favorendo decisioni più mirate e coerenti con le specificità territoriali.

Questi interventi hanno posto le basi per un approccio più evoluto alla misurazione della *performance* sanitaria, in cui la dimensione finanziaria e quella di risultato siano parte di un unico processo valutativo integrato che mira a definire misure di efficienza nell'erogazione della spesa.

In tale contesto normativo e programmatico, il **Tavolo sui sistemi premiali avanzati** si inserisce pienamente nel percorso di riforma delineato dal Governo, proponendo un necessario cambio di paradigma: il superamento della logica della mera redistribuzione basata sul pro-capite corretto in base ad un qualche indicatore di fabbisogno e l'adozione di un sistema premiale orientato al valore, capace di misurare e incentivare il miglioramento continuo delle *performance* regionali, in coerenza con i principi di equità, efficienza e sostenibilità.

Le proposte operative si articolano su due direttrici principali:

1. **la revisione dei meccanismi di finanziamento della quota premiale** attraverso:
 - l'introduzione di un **indicatore sintetico di efficienza (PEI)**, basato sull'integrazione tra NSG, spesa sanitaria e popolazione residente;
 - l'istituzione di due fondi distinti:
 - un **Fondo Performance**, che premia il miglioramento registrato rispetto all'anno precedente;
 - un **Fondo Stabilità**, che valorizza la continuità e l'elevato livello delle *performance* nel tempo.

Il modello, testato attraverso simulazioni, evidenzia come una distribuzione equilibrata tra le due componenti (50%-50%) favorisca la convergenza tra Regioni, premiando sia il progresso che la continuità delle migliori *performance*.

2. **La definizione di nuovi meccanismi di premialità tematica** attraverso:
 - l'applicazione di **logiche "progressive milestones" ispirate al modello PNRR**, con erogazione delle risorse subordinata al raggiungimento di obiettivi intermedi e verificabili;
 - una prima **sperimentazione pilota** dedicata all'adozione e all'implementazione di **PDTA oncologici**, con una *roadmap* articolata in più fasi – dal mandato istituzionale al monitoraggio dei risultati – supportata da indicatori di esito e di capacità organizzativa.

Il modello mira a incentivare l'adozione omogenea a livello nazionale dei PDTA regionali e a premiare la capacità delle Regioni di mettere a terra percorsi strutturati e valutabili.

Il lavoro del Tavolo evidenzia, inoltre, la necessità di adottare alcune condizioni abilitanti ritenute indispensabili:

- **incrementare la quota premiale del FSN** per renderla realmente incentivante;

- rafforzare l'interoperabilità dei **flussi informativi**, nonché la **qualità e la tempestività dei dati sanitari**;
- assicurare una **governance multilivello** chiara, che assegni al Ministero della Salute un ruolo di indirizzo tecnico, il Ministero dell'Economia la funzione di garanzia sulla sostenibilità finanziaria, e ad AGENAS quella di struttura operativa di supporto e valutazione.

In prospettiva, il sistema premiale avanzato delineato rappresenta una leva strategica di politica sanitaria: uno strumento stabile e permanente capace di sostenere le Regioni nel miglioramento continuo, ridurre le disuguaglianze territoriali e orientare la spesa pubblica verso servizi che generino valore per i cittadini.

1. Introduzione

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si trova oggi in un momento cruciale della propria storia, ormai lunga quasi cinquant'anni. I principi fondanti su cui è stato costruito nel 1978 – universalità, equità e solidarietà – continuano a rappresentare il perno irrinunciabile del sistema e la garanzia della sua legittimazione sociale. Gli obiettivi di riduzione delle disuguaglianze territoriali nell'accesso ai servizi (tra aree diverse del paese, tra centri urbani e periferie) sono però ben lungi dall'essere raggiunti. Non è un caso che, come evidenziato nella parte introduttiva di questo lavoro, tra le priorità relative al futuro indicate dai cittadini e dai decisori politici nel sondaggio condotto da Quorum – YouTrend per NET-HEALTH, continua ad essere presente proprio la riduzione delle disuguaglianze territoriali nell'accesso alle cure.

Le trasformazioni demografiche, epidemiologiche e tecnologiche degli ultimi anni, unite a un contesto economico e normativo sempre più complesso, impongono una ristrutturazione della struttura di offerta pubblica per adeguarla ai nuovi bisogni, accompagnata da un ripensamento profondo dei meccanismi di *governance* e di allocazione delle risorse.

Tra le principali criticità si evidenzia il **difficile aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza (LEA)**, dovuto alla complessità dei processi di revisione, alla necessità di adeguarli ai progressi scientifici e tecnologici, con la conseguente sfida di assicurarne una piena applicazione su tutto il territorio nazionale. A ciò si aggiunge la **persistenza di differenze regionali**, che si riflettono in disuguaglianze nell'accesso a cure e prestazioni, sia relativamente alle tempistiche che alla disponibilità delle stesse, riflettendo una disuguaglianza nella capacità gestionale dei sistemi sanitari locali che mina il principio di equità che costituisce la base del SSN. Non da ultimo, la **difficoltà a reperire nuove risorse**, aggravata dall'attuale quadro macroeconomico e dai nuovi vincoli di bilancio europei, rende sempre più necessario individuare strumenti capaci di promuovere efficienza, evitare sprechi e orientare la spesa verso obiettivi misurabili di salute pubblica. Nonostante il dibattito attuale sul sottofinanziamento della sanità, la percezione prevalente che viene sempre da cittadini e consiglieri regionali nel sondaggio per NET-HEALTH è che il sistema sanitario possa essere comunque migliorato ottimizzando l'uso delle risorse già disponibili.

In questo contesto che richiede significative trasformazioni, emerge con forza l'esigenza di potenziare i meccanismi di valutazione e incentivazione delle *performance* regionali, affinché il sistema possa evolvere da una logica puramente "redistributiva" a una logica realmente premiale e orientata ai risultati, capace di favorire la convergenza verso le *best practices*. È proprio da questa consapevolezza che ha preso avvio il **Gruppo di lavoro sui**

sistemi premiali avanzati, il cui obiettivo è stato quello di individuare strumenti innovativi in grado di incentivare le Regioni al miglioramento continuo delle proprie *performance* nell'erogazione dei LEA, garantendo al tempo stesso una gestione efficace e sostenibile delle risorse.

Il Gruppo - composto da accademici, economisti, ed esperti del management sanitario - ha svolto un'analisi approfondita delle criticità e delle opportunità legate ai meccanismi di riparto delle risorse e dei sistemi premiali attualmente disponibili per arrivare ad individuare meccanismi più dinamici, differenziati e orientati al miglioramento continuo, volti a supportare ed incentivare le Regioni a migliorare le proprie *performance* con l'idea di costruire un sistema che riduca le disuguaglianze territoriali attraverso il sostegno all'innovazione organizzativa e che favorisca una *governance* sanitaria nazionale più coesa, trasparente e orientata ai risultati.

2. Spesa sanitaria: l'importanza di adeguarla ai reali bisogni sanitari

Il **Documento di Finanza Pubblica 2025 (DFP)**¹, che definisce il quadro programmatico e le previsioni economico-finanziarie del Paese, ha evidenziato come la spesa sanitaria pubblica per il SSN continui a crescere in termini nominali. Nel 2024 essa è stata pari a 138,3 miliardi di euro (+4,9%) e nel 2025 la previsione è di arrivare a 143,4 miliardi (+3,6%). Per il biennio 2026-2027 si prevedono ulteriori aumenti con un tasso medio annuo del 2,8%, sostanzialmente in linea con l'andamento del PIL nominale, che dovrebbero portare la spesa sanitaria oltre la soglia dei 150 miliardi.

La **Legge di Bilancio 2026**², in coerenza con tali previsioni, interviene sul finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard, incrementandolo di ulteriori 2,4 miliardi per il 2026 (rispetto ai 4 già disposti dalla Legge di Bilancio per il 2025) e di 2,65 miliardi a decorrere dal 2027. Ne risulta un ammontare complessivo pari a 142,9 miliardi nel 2026 e a 141,3 miliardi nel 2027, rispetto ai 136,5 miliardi previsti per il 2025.

L'articolo 63 della stessa legge introduce inoltre una specifica destinazione di risorse incrementalmente per il perseguimento di **obiettivi sanitari di carattere**

prioritario e di rilievo nazionale. A tal fine, vengono stanziati 206 milioni di euro per il 2026, 17 milioni per il 2027 e 60 milioni annui a partire dal 2029. Queste risorse saranno impiegate per finanziare progetti mirati alla tutela della salute materno-infantile, mentale e degli anziani, alla prevenzione delle malattie ereditarie e infettive, nonché al **miglioramento dell'erogazione dei LEA nell'ambito degli obiettivi definiti dal Patto per la Salute**.

Nonostante il costante incremento del finanziamento pubblico, la dinamica della spesa sanitaria continua a evidenziare un disallineamento rispetto ai reali bisogni della popolazione, sempre più condizionati dall'invecchiamento demografico e dalla diffusione di malattie croniche, e dall'offerta di servizi, influenzata dall'innovazione tecnologica.

Questa divergenza segnala una criticità strutturale: la pianificazione finanziaria sanitaria tende a muoversi secondo logiche incrementalmente — basate su aggiustamenti percentuali rispetto agli esercizi precedenti — piuttosto che su una valutazione sistematica dei bisogni di salute, delle *performance* regionali e dei risultati conseguiti in termini di esiti clinici e qualità dell'assistenza.

Il rischio è quello di una crescita puramente “quantitativa” della spesa che però non si traduce in un miglioramento “qualitativo” dell'assistenza. L'**assenza di una correlazione positiva tra risorse e risultati** può infatti perpetuare inefficienze e disuguaglianze territoriali, soprattutto in un contesto in cui la capacità di spesa e la qualità dei servizi variano significativamente tra le Regioni.

Ne deriva la necessità di un'**evoluzione del modello di allocazione delle risorse**, che integri la dimensione economica con quella della valutazione dei bisogni e degli esiti di salute, orientando il finanziamento verso **progetti e interventi che generino valore misurabile** per i cittadini e per l'intero SSN.

In questa prospettiva, l'introduzione di meccanismi premiali basati sulla *performance* e sull'effettivo miglioramento dei LEA rappresenta un passaggio strategico per rendere la spesa sanitaria non solo sostenibile, ma anche più equa e aderente alle reali priorità di salute pubblica.

¹ Documento di finanza pubblica 2025 <https://www.mef.gov.it/focus/Documento-di-finanza-pubblica-2025/>

² Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e bilancio pluriennale per il triennio 2026-2028 <https://www.senato.it/leggi-e-documenti/disegni-di-legge/scheda-ddl?tab=testiEmendamenti&did=59654>

3. Il Fabbisogno Sanitario Nazionale: composizione, criteri di riparto, criticità strutturali e nuovi modelli di calcolo del fabbisogno

3.1. Struttura del Fabbisogno Sanitario Nazionale e criteri di riparto

Il **Servizio Sanitario Nazionale (SSN)** è stato istituito con la legge n. 833 del 1978³, in attuazione dell'articolo 32 della Costituzione, con l'obiettivo di garantire il diritto fondamentale alla salute a tutti i cittadini, in condizioni di uguaglianza. Il modello adottato si fonda su principi universalistici e solidaristici: l'accesso alle cure e all'assistenza è assicurato indipendentemente dal reddito, dalla cittadinanza o dalla residenza, secondo criteri di equità e uniformità.

La **riforma del Titolo V** della Costituzione, introdotta con la legge costituzionale n. 3 del 2001⁴, prendendo atto delle riforme intervenute nel SSN durante gli anni Novanta, ha ridefinito l'assetto delle competenze in materia sanitaria, attribuendo una potestà legislativa concorrente a Stato e Regioni. In questo contesto, allo Stato spetta – oltre alla legislazione quadro relativa all'organizzazione del SSN – il compito di individuare i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), di determinare il fabbisogno sanitario complessivo necessario a fornirli, garantendo a tutte le Regioni le risorse necessarie. Alle Regioni, invece, compete l'organizzazione e la gestione dei rispettivi Servizi Sanitari Regionali (SSR), nel rispetto dei LEA e degli standard stabiliti a livello nazionale.

Il **Fabbisogno Sanitario Nazionale Standard (FSN)** rappresenta il livello complessivo delle risorse finanziarie destinate annualmente al SSN e al cui finanziamento lo Stato concorre in misura prevalente. La sua determinazione avviene nell'ambito della legge annuale di bilancio, che ne definisce l'entità complessiva, mentre il suo riparto avviene in sede di Conferenza Stato-Regioni (v. box 1 - Criteri di riparto del FSN).

Il FSN si articola in diverse componenti:

- **Quota indistinta** destinata alle Regioni per la copertura delle spese

³ Legge 23 dicembre 1978, n. 833 "Istituzione del servizio sanitario nazionale" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2L5?urn:nir:stato:legge:1978-12-23:833>

⁴ Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2L5?urn:nir:stato:legge.costituzionale:2001-10-18:3>

connesse all'**erogazione dei LEA**. Si tratta della componente principale, ben oltre il 96% per il FSN 2024 (vedi Tabella 1), il cui riparto viene definito secondo criteri specifici definiti da ultimo dal DM 30 dicembre 2022⁵:

- Popolazione residente pesata per età – 98,5%;
- Mortalità sotto i 75 anni – 0,75%;
- Indicatori socioeconomici (es. povertà, disoccupazione e scolarizzazione) – 0,75%.

In sintesi, poiché la pesatura per età (che, nei fatti, rappresenta un indicatore di fabbisogno) interviene solo su parte del finanziamento, circa il 59% del riparto è su base pro capite, il 39% tiene conto dei fabbisogni definiti dalla struttura anagrafica, meno dell'1% rispettivamente per mortalità e per fattori socioeconomici territoriali.

- **Quota vincolata**, utile a finanziare specifici **obiettivi nazionali** (es. farmaci innovativi, obiettivi specifici del Piano Sanitario Nazionale), le cui risorse sono allocate con vincoli di destinazione. Non esiste un criterio uniforme di redistribuzione.
- **Quota premiale**, finalizzata a incentivare il **miglioramento della qualità ed efficienza dei servizi sanitari regionali**. Si tratta di un ammontare che viene accantonato e poi distribuito tra le Regioni, senza tuttavia tener conto dell'effettivo miglioramento delle *performance*. Trattandosi, inoltre, di una quota marginale (0,25% del Fondo), ha una efficacia davvero limitata.

⁵ Decreto 30 Dicembre 2022 "Definizione dei nuovi criteri e dei pesi relativi per la ripartizione del fabbisogno sanitario nazionale standard" <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/03/13/23A01554/sg>

Tabella 1 – La composizione del Fabbisogno Sanitario Nazionale per il 2024

Delibera CIPESS n. 88/2024 ⁶	Importo	Macro - destinazione
Lettera a)	128.600.231.509	Finanziamento indistinto dei LEA con quote vincolate da specifiche norme di legge (es. fibrosi cistica, convenzioni con SSN, dipendenza da gioco, stipendi lavoratori, vaccini, ecc.).
Lettera b)	2.306.826.256	Somme vincolate per specifiche attività delle regioni , di cui 1,5 miliardi per l'attuazione di specifici obiettivi individuati nel Piano sanitario nazionale .
Lettera c)	340.300.000	Somme finalizzate e già ripartite alle Regioni e P.A. per interventi urgenti dovuti all'emergenza sanitaria Covid-19 (potenziamento assistenza territoriale), per il bonus psicologico
Lettera d)	1.135.567.235	Finanziamento di attività di specifici enti del SSN ed oneri per servizi di enti terzi (es. personale degli Istituti zooprofilattici sperimentali; Centro Nazionale Trapianti; muti CdP; medici specialistici, ecc..)
Lettera e)	670.075.000	Risorse accantonate per la ripartizione delle quote premiali (con decreto interministeriale Salute - MEF, previa intesa in Conferenza Stato-regioni e province autonome)
Totale	133.053.000.000	

3.2. Le criticità del sistema di finanziamento

Il sistema di finanziamento così come concepito oggi presenta criticità strutturali che ne limitano l'efficacia nel **rispondere ai fabbisogni reali** delle Regioni e nel promuovere *performance* uniformi ed elevate nell'erogazione dei LEA sull'intero territorio nazionale:

6 Delibera CIPESS n. 88 del 19 dicembre 2024 "Fondo sanitario nazionale 2024. Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale" https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2025-01-31&atto.codiceRedazionale=25A00541&elenco30giorni=false

- il **meccanismo di riparto del FSN** rimane, seppur parzialmente, basato su criteri ormai obsoleti di misurazione dei fabbisogni, con una netta prevalenza del criterio pro-capite, definito oltre dieci anni fa. Questa impostazione, se da un lato garantisce continuità nel tempo, dall'altro non rispecchia i fabbisogni reali delle Regioni né tiene conto dei cambiamenti intervenuti nei modelli organizzativi, nelle modalità di erogazione delle cure e nei progressi tecnologici.
- Ne deriva un **approccio sostanzialmente top-down**, in cui le risorse per i LEA vengono definite in funzione della disponibilità finanziaria complessiva piuttosto che dei bisogni di salute effettivi della popolazione. Tale impostazione tende a vincolare la programmazione regionale a logiche di equilibrio contabile, indebolendo la capacità di pianificazione strategica (v. par. 6).
- Le Regioni si confrontano costantemente **sull'introduzione di meccanismi correttivi di ponderazione della quota capitaria**, legati ad aspetti demografici, sociali, morfologici dei vari territori, con l'intento di migliorare la propria quota di accesso al FSN. Tuttavia, né i singoli criteri né la combinazione tra loro producono effetti significativi rispetto alla metodologia di riparto prevista dal D.lgs 68/2011, che continua a rappresentare la procedura di riferimento.
- Il confronto tra le Regioni si concentra, quindi, sugli aspetti di riparto, con lunghe negoziazioni sia sul piano tecnico che su quello politico, **mancando nei fatti un'analisi sistematica delle diverse modalità di utilizzo delle risorse e delle performance conseguite**. In tal modo, i differenti livelli di efficienza e di efficacia nell'impiego delle risorse vengono considerati come variabili esogene, anziché il risultato di scelte gestionali e organizzative. Non sorprende, quindi, che la quota premiale e le quote vincolate risultino ancora oggi marginali rispetto alla quota indistinta, assegnata indipendentemente da qualsiasi valutazione di risultato.

A queste criticità si aggiungono distorsioni nella gestione delle principali componenti del Fondo:

- la **quota indistinta**, che costituisce la parte prevalente del FSN, risulta difficilmente tracciabile nel suo utilizzo effettivo, rendendo complesso verificare come le risorse vengano impiegate per il raggiungimento degli obiettivi di salute impliciti nella definizione dei LEA;
- la **quota vincolata**, formalmente destinata a interventi specifici e obiettivi di rilevanza nazionale, assume spesso una natura di fatto indistinta, poiché i vincoli di destinazione si rivelano poco stringenti e difficilmente verificabili;
- infine, la **quota premiale**, nata con l'obiettivo di incentivare il miglioramento delle *performance* regionali, evidenzia limiti strutturali, metodologici e finanziari che ne riducono l'efficacia come leva di *governance*.

Infine, vi sono limiti legati alla reale capacità di incentivare dei miglioramenti di *performance*:

- innanzitutto, in quanto la **distribuzione delle risorse avviene indipendentemente dal raggiungimento di performance soddisfacenti nell'erogazione dei LEA**. Questo meccanismo attenua gli incentivi a migliorare la qualità, l'efficienza e l'equità dei servizi offerti dai sistemi regionali. Al momento, infatti, i risultati del monitoraggio LEA non hanno alcun effetto sull'allocazione delle risorse;
- in secondo luogo, in quanto l'attuale sistema di finanziamento **non consente di integrare la valutazione delle performance con la dimensione economica**, ossia con le risorse effettivamente consumate rispetto ai risultati ottenuti in termini di salute. L'assenza di indicatori che misurino l'efficienza complessiva dei sistemi sanitari implica che maggiori livelli di spesa non corrispondano necessariamente a un miglioramento delle prestazioni, riducendo la capacità del FSN di indirizzare in modo mirato le politiche regionali verso obiettivi di efficacia, sostenibilità e qualità delle cure;
- infine, in quanto, a regole attuali, l'eccessivo ricorso allo strumento del finanziamento vincolato, in assenza di adeguati strumenti di misurazione dell'impatto degli stessi, si traduce in una mera riduzione dello spazio di autonomia regionale, e di conseguenza, in un indebolimento della responsabilizzazione gestionale. La difficoltà nella definizione di chiari obiettivi misurabili e di strumenti di monitoraggio, sostituiti spesso con l'utilizzo di adempimenti, rappresenta una debolezza dell'attuale sistema di governo e uno dei principali ostacoli anche alla formulazione di un sistema premiante.

Per superare tali criticità, è necessario adottare soluzioni strategiche mirate, a partire da una **revisione complessiva del riparto del Fabbisogno Sanitario Nazionale (FSN)** che integri **indicatori di bisogno e di performance** (considerando quindi i risultati conseguiti in base alle risorse consumate). Questa riforma dovrebbe essere accompagnata da un rafforzamento del peso finanziario della **quota premiale** e da una revisione dei suoi **criteri di allocazione**, così da creare incentivi realmente efficaci per tutte le Regioni (più e meno virtuose) verso il perseguimento delle migliori pratiche. Un simile rafforzamento dovrebbe poggiare sulla piena **digitalizzazione e armonizzazione dei sistemi di monitoraggio** e dall'attivazione di un piano nazionale di assistenza tecnica volto a sostenere le Regioni con maggiori difficoltà.

La discussione sulla revisione del sistema complessivo di riparto del FSN esula tuttavia dal presente lavoro, che si concentra invece in modo specifico sulla quota premiale. In questo quadro, la linea di lavoro non può che essere quella di definire obiettivi di salute chiari e misurabili in termini di esito di performance, e di rafforzare i **sistemi di contabilità analitica regionali**. Solo

attraverso una misurazione sistematica delle differenze tra le performance regionali e aziendali sarà possibile identificare, valorizzare e diffondere le migliori pratiche, contribuendo a una maggiore equità, efficienza e coesione del Servizio Sanitario Nazionale.

4. Disomogeneità nell'erogazione dei LEA: monitoraggio, indicatori NSG e mancato efficientamento delle performance

4.1. Differenze territoriali nell'erogazione dei LEA

I **Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)**⁷ rappresentano il perno attorno al quale ruota l'**universalità del SSN**, in grado di definire ciò che deve essere assicurato in modo uniforme a tutti i cittadini, indipendentemente dal luogo in cui vivono, rispondendo dunque ai principi di equità di accesso e impiego efficiente delle risorse (v. box 2 – I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)).

Tuttavia, negli anni si sono consolidati divari a livello territoriale, che si traducono in differenze sostanziali nella qualità e nella tempestività delle prestazioni erogate, sia tra Regioni che all'interno delle stesse.

Le ragioni di tale divario sono molteplici e riconducibili a fattori strutturali, organizzativi e finanziari. Da un lato, incidono la diversa capacità di programmazione e di *governance* dei sistemi sanitari regionali, la variabilità nei modelli di presa in carico e l'eterogenea diffusione delle reti assistenziali sul territorio. Dall'altro, pesano la disparità nelle dotazioni infrastrutturali e tecnologiche, la carenza di personale sanitario e le differenti strategie di utilizzo delle risorse, spesso influenzate da vincoli di bilancio o da precedenti situazioni di disavanzo.

Il risultato è una frammentazione che contraddice il principio di equità quale fondamento del Servizio Sanitario Nazionale e ne indebolisce la capacità di assicurare pari opportunità di cura a tutti i cittadini. Ridurre queste disuguaglianze rappresenta pertanto un dovere da parte dei decisori pubblici, ma anche una priorità strategica, considerando la salute dei cittadini quale un investimento nel capitale umano del paese.

⁷ Decreto del presidente del consiglio dei ministri 29 novembre 2001 "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" Gazzetta Ufficiale

4.2. Analisi dei dati del monitoraggio LEA e Ruolo del Nuovo Sistema di Garanzia

Il passaggio al **Nuovo Sistema di Garanzia (NSG)**⁸ ha sicuramente rappresentato una tappa fondamentale nel processo di evoluzione degli strumenti di monitoraggio e valutazione dell'erogazione dei LEA. Esso ha infatti consentito una profonda revisione metodologica rispetto al precedente sistema – la cosiddetta Griglia LEA – introducendo un approccio più avanzato, sistematico e oggettivo al controllo della qualità e quantità dei servizi sanitari garantiti ai cittadini (v. box 3 – *Il Nuovo Sistema di Garanzia*). A differenza della c.d. Griglia LEA, che si basava su un questionario annuale e su una logica prevalentemente descrittiva, il NSG ha promosso un impianto valutativo più strutturato e dinamico, capace di restituire una fotografia più aderente alla realtà dei sistemi sanitari regionali. Il modello, fondato su 88 indicatori che coprono le principali aree dell'assistenza sanitaria – prevenzione collettiva, assistenza distrettuale e assistenza ospedaliera – ha permesso di poter analizzare più nel dettaglio l'organizzazione dei vari sistemi regionali. Tra questi, un sottoinsieme di 22 indicatori CORE, quale parte integrante del Sistema di Verifica degli Adempimenti regionali per accedere alla quota integrativa (di cui all'art. 2, comma 68, della Legge n. 191/2009) di competenza del Comitato LEA (v. box 4 – *Il Comitato LEA*), è utilizzato ai fini della valutazione complessiva delle Regioni, assumendo dunque un ruolo centrale nel determinare il livello di adempienza rispetto agli standard nazionali.

Il passaggio al NSG ha avuto un duplice obiettivo: da un lato, assicurare che le prestazioni comprese nei LEA non siano soltanto formalmente previste, ma concretamente accessibili e fruibili in modo uniforme su tutto il territorio nazionale; dall'altro, orientare le politiche sanitarie regionali verso un percorso di miglioramento continuo, attraverso strumenti di monitoraggio condivisi, basati su dati oggettivi e comparabili. In questa prospettiva, il NSG non è stato pensato per limitarsi soltanto a una funzione di controllo, ma l'intenzione era quella di integrare uno strumento di *governance* strategica, capace di indirizzare le scelte organizzative e gestionali delle Regioni in coerenza con gli obiettivi di equità e sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

Nonostante l'impianto metodologico avanzato e la solidità del quadro normativo di riferimento, il passaggio dalla Griglia LEA al NSG non sembra tuttavia ancora perfettamente completato. Permangono criticità legate alla piena implementazione del sistema, alla disponibilità e alla qualità dei flussi informativi, nonché alla capacità di tradurre i risultati del monitoraggio in leve effettive di miglioramento.

8 Decreto del Ministero della Salute 12 marzo 2019 "Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria" <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=69576&completo=false>

La Legge di Bilancio 2025 (L. 207/2024)⁹, proprio al fine di potenziare le modalità di valutazione delle *performance* dell'assistenza sanitaria resa dalle Regioni, ha previsto un'integrazione del sistema di garanzia con **indicatori relativi al monitoraggio e alla valutazione della capacità operativa delle Regioni** con specifico riferimento agli **aspetti gestionali, organizzativi, economici, contabili, finanziari e patrimoniali**. La previsione di questi indicatori dovrebbe consentire di migliorare l'efficienza regionale, riducendo gli sprechi e ottimizzando i processi previsti dai relativi percorsi di cura. Si tratta dunque di una misura che guarda verso la creazione di un sistema equo basato su *performance* verificabili, tenendo fermo il fine ultimo volto all'efficientamento della gestione dei servizi sanitari regionali affinché possano continuare a mantenere standard elevati di cura su tutto il territorio nazionale.

4.3. Criticità strutturali e aree di miglioramento

L'analisi dei risultati del NSG relativi al 2023¹⁰ - gli ultimi resi disponibili dal Ministero, rappresentati nella *Immagine 1 – Risultati NSG 2023*, ha confermato come, nonostante un quadro finanziario complessivamente stabile e un monitoraggio sempre più sofisticato, la leva valutativa non si traduca ancora in uno strumento premiale efficace, lasciando sostanzialmente inalterate le distanze tra le Regioni in termini di accesso, qualità e appropriatezza delle cure.

Tra le principali criticità dell'attuale sistema emerge **l'assenza di misure correttive o di percorsi di accompagnamento** per le Regioni che non conseguono i punteg-

Regioni	2023		
	Area Prevenzione	Area Distrettuale	Area Ospedaliera
Piemonte	93	90	87
Valle d'Aosta	77	35	53
Lombardia	95	76	86
P.A. Bolzano	58	82	62
P.A. Trento	98	83	97
Veneto	98	96	94
Friuli Venezia Giulia	81	81	73
Liguria	54	85	80
Emilia Romagna	97	89	92
Toscana	95	95	96
Umbria	93	80	84
Marche	74	83	91
Lazio	63	68	85
Abruzzo	54	45	83
Molise	58	73	62
Campania	61	72	72
Puglia	74	69	85
Basilicata	68	52	69
Calabria	41	40	69
Sicilia	49	44	80
Sardegna	65	67	60

Fonte: Ministero della Salute

9 "Legge di Bilancio 2025, art. 1, comma 303. Al fine di potenziare il monitoraggio della spesa e le modalità di valutazione delle performance dell'assistenza sanitaria resa dalle regioni e dalle province autonome di Trento e di Bolzano considerando il finanziamento regionale, il sistema di garanzia di cui all'articolo 9, comma 1, del decreto legislativo 18 febbraio 2000, n. 56, è integrato con indicatori relativi al monitoraggio e alla valutazione delle performance regionali e delle province autonome con riferimento ad aspetti gestionali, organizzativi, economici, contabili, finanziari e patrimoniali". LEGGE 30 dicembre 2024, n. 207 <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2024-12-30;207>

10 I risultati NSG 2023 sono reperibili all'indirizzo web <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/livelli-essenziali-di-assistenza/il-nuovo-sistema-di-garanzia-nsg/?paragraph=o#body>

gi minimi richiesti nelle tre macroaree assistenziali – prevenzione, assistenza distrettuale e ospedaliera. Parallelamente, **l'assenza di un sistema di incentivazione stabile** per le Regioni che registrano miglioramenti significativi nella qualità e nell'efficienza dei propri servizi, riduce la capacità del NSG di stimolare un progresso reale e continuo.

La **discontinuità nell'invio** e nella **qualità dei dati regionali** limita la possibilità di aggiornare tempestivamente il quadro complessivo delle *performance*, riducendo la comparabilità tra le Regioni e ostacolando la costruzione di serie storiche affidabili, fondamentali per monitorare i progressi nel tempo e identificare eventuali ritardi strutturali.

Dal punto di vista finanziario, il NSG presenta **limiti strutturali** che ne riducono la capacità di rappresentare in modo completo e oggettivo la *performance* dei sistemi sanitari regionali. Gli attuali indicatori forniscono una fotografia dettagliata dei livelli di erogazione dei LEA, ma non riescono sempre a valorizzare le caratteristiche distintive delle Regioni più virtuose. In particolare, non viene adeguatamente riconosciuta l'esistenza di **organizzazioni amministrative e gestionali solide**, capaci di garantire continuità ed efficienza dei servizi, né viene pienamente valutata la **capacità programmatica** delle Regioni, basata sulla pianificazione coerente della spesa e delle risorse umane in funzione dei bisogni di salute.

La **carenza di indicatori gestionali ed economici** impedisce di fatto di mettere in rapporto **il miglioramento dell'erogazione dei LEA con l'efficientamento delle risorse economiche**, un approccio che sarebbe invece perfettamente in linea con quanto previsto dal **Piano Strutturale di Bilancio di Medio Termine (PSBMT)**, presentato dal governo a ottobre 2024¹¹. Quest'ultimo, infatti, al fine di rafforzare il legame tra sostenibilità finanziaria e qualità della spesa pubblica, richiede alle Regioni non solo di dimostrare la capacità di mantenere l'equilibrio economico-finanziario, ma di accompagnare tale obiettivo con evidenze circa il miglioramento dell'efficienza allocativa e la qualità dei servizi erogati. Tuttavia, uno dei principali nodi che il PSBMT non affronta è il modo in cui le riforme sanitarie introdotte contribuiscano al miglioramento della spesa. Ciò sembrerebbe costituire una ulteriore "sfida" per le Regioni: **dotarsi di strumenti metodologici e valutativi più sofisticati**, capaci di misurare l'impatto delle politiche sanitarie in termini sia di efficienza economica che di efficacia clinica e organizzativa.

È evidente quindi la necessità di superare l'assunto base sul quale si poggia l'attuale logica di misurazione NSG, secondo cui «a parità di spesa deve corrispondere parità di *performance* dei servizi sanitari». L'attuale NSG rileva i LEA senza metterli in relazione con i costi sostenuti, impedendo di valutare la produttività e la sostenibilità delle politiche regionali. In un'ottica di

razionalizzazione e qualificazione della spesa sanitaria, l'attenzione non può limitarsi al mero confronto dei livelli di spesa pro-capite tra le diverse Regioni, ma deve necessariamente estendersi alla capacità del sistema di migliorare l'erogazione dei LEA, garantendo al contempo un uso più efficiente delle risorse economiche disponibili. Questo principio, che rappresenta la logica di fondo dei piani di rientro per le regioni che presentano deficit sanitari, deve diventare anche l'asse portante di ogni iniziativa di revisione della spesa nel settore sanitario. Il concetto di "efficientamento" non può essere ridotto a un contenimento lineare dei costi, ma deve poggiare su una valutazione concreta degli impatti generati in termini di qualità, accessibilità ed equità dei servizi erogati.

La revisione della spesa sanitaria, per essere davvero funzionale al rafforzamento del SSN, deve quindi fondarsi su una logica di valore: ridurre sprechi e duplicazioni, riallocare risorse in base ai bisogni di salute e migliorare i processi organizzativi, a beneficio diretto dei cittadini. È solo in questo modo che si può coniugare la sostenibilità economica del SSN con l'effettivo miglioramento delle prestazioni sanitarie, evitando che il contenimento della spesa si traduca in un depotenziamento dell'offerta assistenziale.

Meccanismi specifici di incentivazione delle Regioni, in linea con l'esigenza di rafforzamento degli indicatori NSG, possono quindi rivelarsi fondamentali affinché le attività di monitoraggio e misurazione non restino confinate a un esercizio formale di controllo, ma possano avere un reale impatto sul miglioramento delle *performance* regionali e sull'effettiva garanzia dei LEA.

4.3.1. Correlazione tra spesa sanitaria e risultati conseguiti

L'analisi dei dati relativi alla spesa sanitaria e ai risultati conseguiti nel monitoraggio NSG del 2023 evidenzia una disconnessione significativa tra risorse impiegate e *performance* effettive dei sistemi regionali. Come confermato anche dalla Corte dei conti¹², livelli di spesa pro-capite più elevati non si traducono automaticamente in migliori risultati in termini di erogazione dei LEA. Nel 2023, solo tredici Regioni hanno raggiunto la sufficienza in tutte le macroaree di valutazione (e possono quindi essere valutate come "adempienti" rispetto all'erogazione dei LEA), mentre otto Regioni continuano a registrare gravi criticità, in particolare nella prevenzione.

Questa situazione emerge nonostante un incremento complessivo della spesa sanitaria pari a circa 13 miliardi di euro nel triennio 2021-2023, corrispondente

¹¹ Piano Strutturale di Bilancio di Medio Termine (PSBMT) <https://www.mef.gov.it/export/sites/MEF/inevidenza/2024/Piano-strutturale-di-bilancio-e-di-medio-termini-Italia-2025-2029.pdf>

¹² Corte dei Conti – Sezione delle Autonomie "Relazione sulla gestione finanziaria degli enti locali" esercizi 2021-2023 <https://www.corteconti.it/HOME/StampaMedia/Notizie/DetailNotizia?id=c-61df3ce-g25c-4faa-g184-fb713802b8e8>

a un aumento del 9,3%, che ha portato la spesa totale a 139,5 miliardi di euro nel 2023, di cui oltre il 91% destinato alla spesa corrente. Nonostante questo incremento, i risultati in termini di accesso, qualità e appropriatezza dei servizi restano fortemente disomogenei tra le Regioni, con persistenti differenze strutturali che continuano a incidere sulla capacità del sistema di garantire equità e uniformità nell'erogazione dei LEA.

Alla luce di tali evidenze, la Corte dei conti ha individuato **cinque ambiti prioritari di intervento** per consolidare i progressi e migliorare l'efficacia complessiva del sistema. In primo luogo, la **governance** e la **programmazione integrata**, con una valutazione sistematica dell'impatto delle politiche sanitarie, al fine di orientare le scelte in maniera coerente ed efficace. In secondo luogo, il potenziamento della **prevenzione**, riconosciuta come area strategica per il ritorno in termini di salute e sostenibilità economica. Altri interventi riguardano il superamento della logica della spesa storica attraverso **criteri basati sui fabbisogni e sui costi standard**, il miglioramento della **gestione dei residui** per accelerare l'attuazione dei programmi e ridurre le inefficienze e, infine, il **rafforzamento del NSG** quale strumento non solo di valutazione, ma anche di incentivo e correzione.

Sebbene si registri un calo del disavanzo sanitario (da 2,8 a 1,4 miliardi tra 2021 e 2023), la Corte evidenzia come questo risultato non sia sufficiente senza **riforme strutturali** che migliorino l'efficacia, la qualità e la capacità allocativa dei sistemi sanitari regionali. La leva finanziaria, per essere realmente efficace, deve essere accompagnata da una *governance* solida, un monitoraggio orientato ai risultati e investimenti mirati sul piano organizzativo e tecnologico.

Da queste riflessioni emerge la necessità di un vero **cambio di paradigma nella valutazione dei LEA**, spostando il focus da una semplice misurazione degli *output*, basata sui volumi di servizio erogati, a una valutazione degli *outcome*, ovvero del reale impatto sulla salute dei cittadini con una chiara misura dei risultati attesi.

Un approccio più efficace – che tuttavia si scontra con la necessità di rispettare i vincoli della finanza pubblica a livello nazionale – prevedrebbe di invertire il processo decisionale, partendo dalla valutazione dei LEA e dai *benchmark* regionali per stimare successivamente le risorse necessarie e allocarle in maniera mirata. Tale metodologia, pur complessa, consentirebbe di migliorare l'efficienza dell'allocazione delle risorse e, al contempo, di garantire la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Una programmazione “dal basso verso l'alto” potrebbe inoltre contribuire a un utilizzo più mirato e razionale delle risorse, riducendo la spesa complessiva e rendendola coerente con i bisogni reali dei cittadini, in un'ottica di maggiore equità, efficienza e sostenibilità del sistema.

4.3.2 Le misure normative nelle ultime Leggi di Bilancio

La Legge di Bilancio 2025 (Legge 30 dicembre 2024, n. 207¹³) è intervenuta proprio in materia di aggiornamento NSG prevedendo il potenziamento del sistema di valutazione delle *performance* sanitarie regionali mediante l'istituzione di un sistema strutturato di monitoraggio, volto a migliorare la capacità del SSN di misurare la qualità e l'appropriatezza dell'assistenza. La legge ha previsto, quindi, l'adozione di un apposito decreto del Ministero della Salute, non ancora emanato, volto a integrare il Nuovo Sistema di Garanzia attraverso la definizione di un **set di indicatori di performance** dei servizi sanitari regionali. Tali indicatori saranno utilizzati per la valutazione dell'equità, dell'efficienza e della qualità dei sistemi territoriali¹⁴.

In particolare, i nuovi criteri di valutazione interesseranno aspetti strutturali e organizzativi del sistema sanitario regionale, tra cui la qualità della *governance*, la solidità economico-finanziaria, la capacità di programmazione, la qualità della pianificazione strategica e l'efficienza nella gestione delle risorse. Il potenziamento del NSG in questa direzione risponde alla necessità di dotare il sistema sanitario nazionale di strumenti di misurazione della performance e di valorizzazione dei risultati sempre più sofisticati per la lettura integrata dei fenomeni sanitari, economici e organizzativi, offrendo così una base informativa più solida per le scelte di programmazione.

In coerenza con la volontà di potenziare il sistema di valutazione, il comma 358 della stessa Legge di Bilancio 2025¹⁵ intende incentivare e premiare le Regioni che rispettano gli obblighi di erogazione e monitoraggio relativi alla gestione delle **liste di attesa**¹⁶, così come previsto dalla documentazione per la verifica degli adempimenti predisposta dal Comitato LEA, garantendo così un'effettiva

¹³ Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027 <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2024-12-30;207>

¹⁴ Al fine di potenziare il monitoraggio della spesa e le modalità di valutazione delle performance dell'assistenza sanitaria resa dalle regioni e dalle province autonome di Trento e di Bolzano, considerando il finanziamento regionale, il sistema di garanzia di cui all'articolo 9, comma 1, del decreto legislativo 18 febbraio 2000, n. 56 è integrato con indicatori relativi al monitoraggio e alla valutazione delle performance regionali e delle province autonome con riferimento ad aspetti gestionali, organizzativi, economici, contabili, finanziari e patrimoniali.

¹⁵ In favore delle regioni che risultino adempienti con riferimento alla voce «Liste di attesa (H)» del documento per la raccolta della documentazione necessaria per la verifica degli adempimenti, predisposto dal Comitato di cui all'articolo 9 dell'intesa sancita in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano il 23 marzo 2005, pubblicata nel supplemento ordinario n. 83 alla Gazzetta Ufficiale n. 105 del 7 maggio 2005, in attuazione dell'articolo 12 della medesima intesa, denominato «questionario LEA», è vincolata una quota del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato pari a 50 milioni di euro per l'anno 2025 e a 100 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2026.

¹⁶ In linea con quanto previsto dal decreto-Legge 7 giugno 2024, n. 73, convertito con la L. 29 luglio 2024, n. 107 (c.d. DL liste di attesa), con cui si prevede, tra l'altro, l'istituzione presso AGENAS della Piattaforma Nazionale delle Liste di Attesa, al fine di monitorare i tempi di attesa in modo trasparente.

appropriatezza e tempestività nell'accesso alle prestazioni sanitarie essenziali. Tale approccio viene mantenuto altresì nel Documento Programmatico di Finanza Pubblica 2025 nel quale si fa riferimento alle misure in corso volte a rivedere i criteri di riparto delle risorse destinate alla copertura dei fabbisogni standard nel settore sanitario, al fine di rendere coerenti gli indicatori utilizzati con il NSG con l'evoluzione dei sistemi di monitoraggio dell'assistenza regionale e gli obiettivi assistenziali.

La proposta inserita nell'attuale art. 93 del Disegno di legge di Bilancio 2026 (AS 1689)¹⁷, attualmente in discussione in Parlamento e quindi non ancora in vigore, ha l'intenzione di rafforzare il tema del monitoraggio della spesa sanitaria, prevedendo che il nuovo sistema di indicatori di *performance* dei servizi nazionali (introdotto con la Legge di Bilancio 2025) venga integrato con **un monitoraggio permanente dell'equilibrio tra i livelli di finanziamento del SSN, le loro variazioni e l'evoluzione dei servizi effettivamente erogati**. L'obiettivo è garantire una maggiore coerenza tra la distribuzione delle risorse e i fabbisogni standard, superando logiche meramente contabili e orientando il sistema verso una valutazione più strutturata della qualità e dell'efficacia della spesa.

¹⁷ Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e bilancio pluriennale per il triennio 2026-2028 <https://www.senato.it/leggi-e-documenti/disegni-di-legge/scheda-ddl?tab=testiEmendamenti&did=59654>

5. Quota Premiale: criticità e prospettive di revisione

5.1. Analisi dell'attuale modello di quota premiale

Il focus di questo lavoro, come anticipato, è sulla **quota premiale del FSN** (v. box 5 – *Focus premialità*), concepita proprio per stimolare le Regioni a migliorare costantemente la qualità e l'efficienza dei propri servizi, premiando i risultati migliori e favorendo la convergenza verso standard omogenei di erogazione dei LEA, ma che di fatto nel corso degli anni, ha progressivamente mostrato limiti strutturali che ne hanno ridotto l'efficacia e, in parte, ne hanno snaturato la funzione originaria.

Le ragioni di insoddisfazione si possono chiaramente evidenziare guardando ad esempio all'ultimo riparto. Con il DM 30 dicembre 2024¹⁸ pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 31 luglio 2025, è stata definita la **ripartizione regionale della quota premiale del FSN per l'anno 2024**. L'ammontare complessivo delle risorse da assegnare è pari a **670.075.000 euro**, con un piccolo aumento in termini nominali rispetto ai 644.346.000 euro previsti per il 2023 (DM 6 febbraio 2024¹⁹). Sebbene non sia-

Regione	Importo (€)
Piemonte	16.973.039
Valle d'Aosta	-
Lombardia	154.999.435
P.A. Bolzano	-
P.A. Trento	-
Veneto	46.910.377
Friuli Venezia Giulia	-
Liguria	107.538.820
Emilia-Romagna	38.616.652
Toscana	31.576.695
Umbria	17.695.443
Marche	11.997.502
Lazio	52.984.291
Abruzzo	6.636.564
Molise	3.224.598
Campania	130.865.002
Puglia	15.816.727
Basilicata	4.088.229
Calabria	4.422.626
Sicilia (*)	-
Sardegna	-
Totale	644.346.000

Fonte: rielaborazione dell'Allegato 1 del DM 6 febbraio 2024 di ripartizione della quota premiale del FSN 2023

¹⁸ Decreto 30 dicembre 2025 "Ripartizione tra le regioni e le province autonome delle quote premiali relative all'anno 2024" https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2025-07-31&atto.codiceRedazionale=25A04151&elenco30giorni=false

¹⁹ Decreto 6 febbraio 2024 "Fondo sanitario nazionale 2023 - Ripartizione tra le regioni delle quote premiali di cui all'art.2, comma 67-bis, della legge n. 191/2009" <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/06/11/24A02962/sg>

no stati resi noti in modo puntuale i criteri adottati per la distribuzione delle risorse, è possibile rilevare variazioni significative tra le Regioni, con alcune che registrano incrementi rilevanti e altre che, al contrario, subiscono una riduzione della quota assegnata rispetto all'anno precedente. Tali differenze sembrerebbero riconducibili, almeno in parte, ai risultati del monitoraggio del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG), benché i dati relativi all'anno di riferimento 2024 non siano ancora stati pubblicati.

In particolare, la ripartizione del Fondo Sanitario Nazionale è stata definita nell'ambito di un accordo politico raggiunto in sede di Conferenza Stato-Regioni, approvato in data 2 agosto²⁰.

La proposta di riparto è stata elaborata congiuntamente dalla Commissione Salute e dalla Commissione Affari finanziari della Conferenza delle Regioni, ed è stata recepita all'interno della tabella allegata al relativo Decreto ministeriale concernente la quota premiale, senza tuttavia riportare le motivazioni legate alla distribuzione. Questa assenza di indicazioni circa la logica distributiva sottostante potrebbe non limitarsi ad accordi formali raggiunti in sede di Conferenza Stato-Regioni ma riflettere anche dinamiche di compensazione interregionale. In particolare, negli ultimi anni si è osservata una tendenza da parte di alcune Regioni ad utilizzare la quota premiale come strumento per riequilibrare elementi ritenuti critici del riparto della quota indistinta quali, ad esempio, le differenze nelle quote capitarie standardizzate o i disallineamenti nella dinamica evolutiva delle assegnazioni annuali.

A fronte di tale evoluzione del ruolo attribuito alla quota premiale, si rileva inoltre una progressiva riduzione del suo peso complessivo sul Fondo. Se fino al 2024 essa era stabilmente fissata allo 0,50% del FSN, nel 2025 è stata ridotta allo 0,25%, proprio su richiesta di alcune Regioni che, in sede di confronto politico, avrebbero espresso la propria preferenza verso un contenimento della quota premiale al fine di destinare eventuali risorse aggiuntive alla quota indistinta del Fondo, ritenuta prioritaria.

Sembrerebbe dunque che la quota premiale sia ormai percepita come marginale e la sua efficacia rischia di essere del tutto compromessa, a meno di una riforma radicale dei criteri e dell'impatto effettivo che essa può generare.

Le cause di questo progressivo indebolimento delle finalità proprie della quota premiale possono riassumersi in una serie di **criticità strutturali**:

- **Limitata entità finanziaria:** l'ammontare complessivo della quota premiale è troppo ridotto per produrre effetti significativi sulle scelte delle

²⁰ Proposta di accordo politico complessivo sul riparto FSN 2023 <https://www.camera.it/temiap/2023/10/30/OCD177-6711.pdf>

Regioni. La dimensione attuale dello 0,25% del FSN²¹ non è sufficiente a generare un reale effetto incentivante sui comportamenti gestionali e organizzativi regionali, impedendo la creazione di un circolo virtuoso di miglioramento continuo.

- **Mancata connessione tra premialità e risultati del NSG:** tale connessione non è diretta né sistematica, limitando di fatto il riconoscimento delle Regioni effettivamente più virtuose, sia in termini di qualità sia di efficienza gestionale.
- **Carenza di flussi informativi completi, tempestivi e confrontabili:** rende difficile progettare indicatori premiali robusti e valutare con rigore la relazione tra risultati conseguiti e risorse impiegate. Queste evidenze convergono su un punto centrale: l'attuale configurazione del FSN, e in particolare della sua componente premiale, necessita di una profonda revisione.
- **Tempistiche troppo dilatate:** i tempi di valutazione e di assegnazione delle risorse premiali sono eccessivamente lunghi, con il risultato che l'accesso effettivo avviene a distanza di circa due anni rispetto all'esercizio di riferimento, compromettendo ogni funzione di stimolo o premio. Non a caso, nel 2025 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Decreto Ministeriale che ha provveduto alla ripartizione delle quote premiali riferite all'anno 2023, come richiamato nei paragrafi precedenti.
- **Assenza di una metodologia tecnica condivisa:** la mancanza di criteri ministeriali standardizzati per il riparto della quota premiale genera lunghi negoziati tra le Regioni e lo Stato. Questo rallenta l'intero iter del riparto del fabbisogno sanitario, che negli ultimi anni ha spesso trovato formalizzazione solo a esercizio concluso.
- **Disparità di partenza non compensate:** le Regioni con condizioni di partenza più svantaggiate – in particolare del Mezzogiorno – incontrano maggiori difficoltà nel raggiungere i criteri richiesti per l'accesso alla premialità, con il rischio di alimentare ulteriori divari territoriali invece di colmarli.
- **Utilizzo strumentale della premialità:** in alcuni casi, la quota premiale è stata impiegata come strumento di compensazione per riequilibrare effetti considerati iniqui nella ripartizione della quota indistinta (es. diffe-

²¹ Decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 "A decorrere dall'anno 2013, la quota premiale a valere sulle risorse ordinarie previste dalla vigente legislazione per il finanziamento del Servizio sanitario nazionale, disposta dall'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 6 settembre 2011, n. 149, è annualmente pari allo 0,25 per cento delle predette risorse". <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto-legge:2012-07-06:95>

renze nella quota capitaria o nella crescita annuale del finanziamento), perdendo il legame diretto con le *performance* sanitarie.

- **Divergenze interpretative sulla “virtù” da premiare** in base ai punti di forza di ciascuna regione.

Dalla disamina di queste criticità emerge, quale prima azione necessaria al loro superamento, un **incremento significativo dell'entità finanziaria della quota premiale**, così da rafforzarne la capacità di agire come leva strategica e realmente incentivante. Una quota più consistente, ancorata a obiettivi chiari e verificabili, potrebbe costituire un segnale operativo di grande rilevanza, in grado di orientare in modo concreto le politiche sanitarie regionali.

Un ulteriore elemento di rafforzamento dovrebbe riguardare l'introduzione di **meccanismi premianti-incentivanti** ispirati a modelli già esistenti quali ad esempio il **PNRR** o quello che regola l'erogazione dei **Fondi per l'implementazione del Piano Oncologico Nazionale** (v. box 6 - *I meccanismi di erogazione risorse finanziarie esistenti*), in cui le risorse vengono destinate sulla base di priorità definite a livello centrale ed erogate solo al raggiungimento di risultati verificabili. Questo approccio consentirebbe di legare in modo stringente la premialità alla *performance*, garantendo coerenza, trasparenza e responsabilità nell'uso delle risorse pubbliche.

A tal riguardo, un elemento di forte innovatività consiste nell'introduzione di una **premialità basata sui progressi ottenuti**, ossia su una valutazione dinamica della *performance* regionale che tenga in considerazione il **“delta” di miglioramento**. In tale modello, la ripartizione delle risorse avverrebbe tenendo conto del miglioramento effettivamente registrato rispetto a uno specifico punto di partenza, e non esclusivamente del livello assoluto raggiunto. Ciò consentirebbe di valorizzare il progresso compiuto dalle Regioni che, pur partendo da posizioni più svantaggiate, dimostrano capacità di recupero e di crescita, evitando che il sistema premiale finisca per avvantaggiare unicamente i territori già più forti o strutturalmente solidi. L'erogazione delle risorse premiali avverrebbe, quindi, previa verifica del raggiungimento di propri target e specifici obiettivi, concordati preliminarmente con il Ministero della Salute.

In tale quadro, si potrebbe valutare anche l'introduzione di **ulteriori adempimenti specifici** per l'accesso alla quota premiale, collegati non solo ai risultati di salute ma anche alla capacità amministrativa e gestionale delle Regioni, alla qualità e tempestività dei flussi informativi e alla partecipazione a programmi di miglioramento continuo coordinati dal livello centrale.

Il rafforzamento della quota premiale dovrebbe integrarsi in una più ampia **ri-forma del sistema di finanziamento del SSN**, che persegue tre obiettivi strategici:

1. Ottimizzazione dell'uso delle risorse e riduzione delle spese improduttive;
2. Valorizzazione delle Regioni che misurano e migliorano la propria efficienza in modo trasparente;
3. Pubblicazione dei risultati per favorire un meccanismo di emulazione virtuosa tra i sistemi sanitari regionali.

Una ristrutturazione della quota premiale da mero strumento di distribuzione delle risorse a leva strategica di *governance* può supportare nell'orientare efficacemente le Regioni verso un miglioramento continuo della qualità e dell'efficienza dei servizi, promuovendo standard più omogenei di erogazione dei LEA e rafforzando la sostenibilità complessiva del Servizio Sanitario Nazionale.

5.2 Le misure normative in tema di premialità

Tra le misure contenute nella proposta di legge di Bilancio 2026 (AS 168g), attualmente in discussione in Parlamento, vi è la proroga per gli anni 2025 e 2026 del riparto della quota premiale, fissandone la percentuale allo 0,25% del Fondo Sanitario Nazionale (FSN). Tale misura, da una parte, conferma l'importanza per le Regioni di avere a disposizione uno strumento che possa valorizzare i risultati, dall'altra cristallizza la scarsità delle risorse a disposizione e la mancanza, ancora, di un meccanismo chiaro ed incentivante di riparto.

Intanto, il **Disegno di Legge sulle Liste di Attesa (AC 2365)**²², attualmente in esame in seconda lettura alla Camera dei deputati, intende introdurre ulteriori elementi in materia di misurazione delle *performance* e premialità. L'articolo 12 prevede infatti che, tra i criteri di accesso alle misure premiali, venga incluso anche il **rispetto dei tempi di attesa** per l'erogazione delle prestazioni ricomprese nei LEA. In questo modo, la riduzione delle liste di attesa diventa non solo un obiettivo organizzativo, ma anche un parametro diretto di valutazione della capacità regionale di garantire equità e tempestività nell'accesso alle cure. L'articolo 2, comma 3-bis, stabilisce inoltre che entro sei mesi dall'entrata in vigore della legge, un decreto del Ministro della Salute provveda a modificare il decreto del 12 marzo 2019 sul sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria, introducendo un **nuovo indicatore idoneo a misurare l'aderenza terapeutica**. Tale disposizione rappresenterebbe un passo importante verso una valutazione più completa della qualità dei percorsi assistenziali,

²² All'articolo 2, comma 67-bis, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, al primo periodo, dopo le parole: «per le regioni che» sono inserite le seguenti: «garantiscono il rispetto dei tempi massimi di attesa per l'erogazione ai cittadini delle prestazioni sanitarie rientranti nei livelli essenziali di assistenza, per quelle che». Disegno di legge Misure di garanzia per l'erogazione delle prestazioni sanitarie e altre disposizioni in materia sanitaria (AC.2365) https://www.camera.it/leg19/gg5?sezione=documenti&tipoDoc=lavori_testo_pdf&idLegislatura=19&codice=leg.19.pdf.camera.2365.19PDL0139380&back_to=#art.12

includendo dimensioni di *outcome* clinico e di appropriatezza terapeutica, oltre ai tradizionali indicatori di accesso e volume di attività.

Nel complesso, le due iniziative legislative delineano la volontà di un'evoluzione verso un modello di *governance* sanitaria più orientato alla valutazione delle *performance*, alla responsabilizzazione delle Regioni e alla qualità dei servizi erogati.

6. Verso un nuovo sistema di premialità: il miglioramento della performance quale indicatore di accesso

In questo contesto, la transizione digitale e l'innovazione organizzativa avviate nell'ambito del SSN hanno segnato l'inizio di una fase evolutiva profonda nei processi di programmazione e gestione delle politiche sanitarie. Lo sviluppo e l'integrazione crescente tra flussi informativi strutturati, sistemi interoperabili e modelli analitico-predittivi consentono di disporre di una lettura sistemica, tempestiva e affidabile dei bisogni di salute della popolazione, includendo anche quelli latenti o inespressi. Si tratta di un passaggio strategico che consente di superare logiche di allocazione puramente reattive – fondate sulla ricognizione del consumo storico e sull'inerzia amministrativa – a favore di un **paradigma proattivo ed evidence-based**, capace di coniugare sostenibilità, innovazione e coerenza con i LEA. L'evoluzione digitale, se adeguatamente accompagnata da una visione di sistema, può trasformare radicalmente la *governance* sanitaria, rendendola più trasparente, misurabile e orientata agli esiti.

L'impiego sistematico di strumenti valutativi multidimensionali, come l'*Health Technology Assessment* (HTA), consente alle amministrazioni regionali di ancorare le proprie decisioni a criteri di valore clinico, sostenibilità economico-organizzativa e coerenza con i bisogni assistenziali reali, superando approcci parziali o frammentari. L'adozione di modelli decisionali basati sull'evidenza non rappresenta soltanto un presidio metodologico, ma un indicatore concreto di responsabilità istituzionale, in grado di rafforzare la capacità di programmazione e di indirizzo dell'intero sistema.

In questa prospettiva, la costruzione di **meccanismi premiali coerenti con l'approccio evidence-based** può incentivare un utilizzo appropriato e mirato delle risorse pubbliche, orientando le politiche regionali verso risultati misurabili in termini di qualità, equità e impatto.

Il **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)** ha posto le basi di questa

trasformazione, delineando un'infrastruttura tecnologica e informativa capace di abilitare una vera e propria ***governance data-driven***. L'integrazione tra le componenti analitiche del **Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)**²³, il completamento del **Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)**²⁴ e l'adozione di logiche di classificazione e stratificazione della popolazione per profili clinici, epidemiologici e sociali consentono oggi di elaborare analisi predittive e simulazioni prospettiche sui fabbisogni assistenziali, supportando decisioni più mirate e coerenti con le caratteristiche territoriali.

Le amministrazioni che riescono a integrare efficacemente tali strumenti nei propri processi di pianificazione, valutazione e controllo rappresentano modelli di alta capacità programmatoria e dovrebbero essere riconosciute e valorizzate come tali anche in sede di riparto delle risorse. In quest'ottica, la strutturazione di sistemi premiali differenziati, capaci di riconoscere il valore dell'innovazione digitale e organizzativa, costituirebbe un passaggio decisivo per orientare l'azione pubblica verso una *governance* fondata su evidenza, impatto e giustizia allocativa.

La trasformazione digitale del SSN, se accompagnata da una visione strategica e da adeguati investimenti in competenze, infrastrutture e interoperabilità dei dati, può dunque rappresentare la chiave per evolvere da un sistema di monitoraggio *ex post* a un modello di governo predittivo e integrato, capace di anticipare i bisogni, ottimizzare le risorse e migliorare in modo sostenibile la qualità dell'assistenza sanitaria in tutto il Paese. La trasformazione digitale del Servizio Sanitario Nazionale segna quindi il superamento definitivo dell'inerzia della spesa storica e consente – ma al tempo stesso impone alle Regioni – **una qualità del dato caratterizzata da completezza, tempestività e verificabilità**. Essa richiede la produzione di informazioni confrontabili e tracciabili e abilita criteri allocativi basati su fabbisogno evolutivo, miglioramento per voce NSG e capacità programmatoria. È in questa logica che la quota premiale ritrova legittimità e funzione, divenendo leva di equità, efficienza e responsabilità nel governo della sanità pubblica.

23 Istituito con Legge 23 dicembre 2000, n. 388 Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2000-12-23;388>

24 Decreto-Legge convertito con modificazioni dalla L. 17 dicembre 2012, n. 221 "Ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legge:2012-10-18;179!-vig=>

7. Quali proposte di premialità avanzata per le Regioni

Come brevemente analizzato, il quadro delineato dal DPFP 2025 si pone in continuità con gli indirizzi già avviati dalla precedente Legge di Bilancio 2025, che spinge verso una revisione del sistema NSG, attualmente in fase di attuazione. In questa prospettiva, anche la proposta di Legge di Bilancio 2026 prosegue nel percorso di costruzione di un sistema di un monitoraggio integrato e continuo, finalizzato a rafforzare la correlazione tra risorse assegnate e risultati effettivamente conseguiti.

La previsione di una quota premiale ancora limitata allo 0,25% del fabbisogno sanitario standard richiede quantomeno di rivedere in modo più strutturale l'attuale meccanismo di riparto, affinché esso possa evolvere verso un sistema realmente capace di premiare l'efficientamento delle *performance* regionali.

In tale contesto si collocano le proposte del **Gruppo di lavoro sui sistemi premiali avanzati**, finalizzate alla revisione dei meccanismi di finanziamento esistenti e alla definizione di **nuovi strumenti premianti** capaci di **valorizzare le Regioni per la concreta attuazione di priorità specifiche e misurabili, valorizzando tanto il raggiungimento degli obiettivi quanto il progresso rispetto ai livelli di partenza**. Il punto di partenza per una revisione del sistema premiale è una **governance chiara, coerente e condivisa**, in grado di coniugare responsabilità tecnica e indirizzo politico-istituzionale. La definizione dei criteri e degli obiettivi deve essere guidata dal Ministero della Salute, in stretto raccordo con il Ministero dell'Economia e delle Finanze – Ragioneria Generale dello Stato, così da assicurare la coerenza tra la programmazione sanitaria nazionale e la sostenibilità complessiva della spesa.

La base informativa del sistema è costituita dai flussi del **Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)**, la cui trasmissione completa e puntuale rappresenta un obbligo per le Regioni, come previsto dal DPCM del 12 gennaio 2017. Sulla base di tali informazioni, AGENAS elabora i risultati del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG), integrandoli con i dati provenienti dal **Programma Nazionale Esiti (PNE)**²⁵ e dal **monitoraggio nazionale delle liste d'attesa**.

Questo processo consente di costruire un quadro unico, solido e comparabile delle *performance* regionali, elemento imprescindibile per l'attuazione di un sistema premiale realmente efficace, trasparente e orientato al miglioramento continuo dell'erogazione dei LEA.

Obiettivi e criteri operativi del gruppo di lavoro:

- **COLLEGAMENTO TRA RISORSE E RISULTATI:** per rendere più aderente il finanziamento agli esiti conseguiti. Destinare una quota della crescita del FSN al raggiungimento di target misurabili tramite NSG, PNE e liste di attesa su aree sanitarie prioritarie (es. oncologia, PDTA, ecc).
- **ORIENTARE L'INNOVAZIONE:** per accompagnare precetti innovativi e favorire diffusione di modelli regionali virtuosi. Prevedere una premialità aggiuntiva a chi introduce sistemi organizzativi avanzati e replicabili.
- **PREMIARE PERFORMANCE ED EFFICIENZA:** non limitarsi a premiare i livelli di erogazione ma anche l'efficienza nell'uso delle risorse. Oltre ai punteggi NSG, introdurre l'indicatore "spesa per punto NSG".
- **PRINCIPIO DI GRADUALITÀ:** incentivare miglioramento e continuità buone pratiche premiando sia miglioramenti (delta) che mantenimento sopra soglia, con criteri stabili per più anni consecutivi.
- **GARANTIRE STABILITÀ E PREVEDIBILITÀ:** per assicurare certezza del quadro regolatorio. criteri, pesi e soglie siano definiti e confermati per almeno un triennio, per facilitare la programmazione.
- **INCREMENTARE PROGRESSIVAMENTE LA QUOTA PREMIALE:** per rafforzare il peso della premialità senza compromettere la quota indistinta già assegnata. Aumentare gradualmente la percentuale della crescita del FSN destinata a finalità premiali.
- **RENDERE LA PREMIALITÀ CLINICAMENTE RILEVANTE:** collegare risorse a risultati tangibili per i cittadini. Individuare indicatori su patologie ad alta prevalenza (es. carcinoma mammario), sul rispetto dei PDTA e su riduzione tempi di attesa.
- **SALVAGUARDARE L'EQUITÀ:** evitare che i divari strutturali penalizzino irragionevolmente alcune Regioni.
- **ASSICURARE ACCOUNTABILITY E TRASPARENZA:** rafforzare responsabilizzazione istituzionale. Pubblicazione annuale di criteri, risultati e risorse erogate tramite rapporto approvato in Conf. Stato-Regioni.

²⁵ Report 2024 "Programma Nazionale Esiti (PNE)" AGENAS https://pne.agenas.it/assets/documentation/report/agenas_pne_report_2024.pdf

7.1. Una soluzione composita

La proposta elaborata dal gruppo di lavoro mira, quindi, a favorire un uso più strategico e orientato ai risultati derivanti dal consumo di risorse pubbliche, incentivando il miglioramento continuo delle *performance* regionali e il rafforzamento della capacità del sistema sanitario di rispondere in modo misurabile ai bisogni reali della popolazione.

Essa si articola su **due livelli di intervento distinti ma complementari**, ampiamente discussi anche nel corso degli incontri con l'*Advocacy Platform*²⁶ durante gli incontri svoltisi in sede parlamentare.

Il primo livello riguarda la **revisione dei meccanismi di finanziamento premiali**, con l'obiettivo di rendere il sistema più coerente con le *performance* effettive e l'efficienza dei servizi erogati. In questo ambito, si prevedono due azioni principali:

1. la prima, consiste nell'**integrazione tra flussi finanziari e indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG)**, al fine di utilizzare in modo congiunto i dati economici e quelli di *performance*. Ciò permetterebbe di stimare, secondo criteri standardizzati e comparabili, il costo sostenuto da ciascuna Regione per ottenere un punto NSG, fornendo così una base oggettiva per valutare l'efficienza allocativa delle risorse;
2. la seconda, prevede la definizione di un **indicatore sintetico delle performance basato sul NSG**, volto a misurare in modo integrato la qualità e l'efficienza dell'erogazione dei LEA. Tale indicatore consentirebbe di **vincolare una quota, seppur limitata, delle nuove risorse del FFSN a un meccanismo incentivante**, premiando le Regioni che mostrano un miglioramento progressivo nel tempo delle proprie *performance*.

Il secondo livello di intervento è invece orientato alla definizione di nuovi meccanismi di premialità collegati al **raggiungimento di obiettivi specifici in ambiti prioritari di intervento**.

L'idea è quella di introdurre una **premialità vincolata al conseguimento di risultati concreti e verificabili**, secondo una logica di "*progressive milestones*" ispirata ai modelli di attuazione del PNRR. Ad esempio, potrebbe essere prevista una premialità legata alla progressiva adozione e attuazione dei **PDTA in oncologia**, un ambito in cui la disponibilità di dati e la maturità organizzativa delle Regioni risultano più avanzate (v. box 7 - *Gli indicatori NSG per i PDTA*; v. box 8 - *Le misure normative per l'implementazione dei PDTA*).

Il modello proposto prevede una rendicontazione progressiva e l'erogazione delle risorse al raggiungimento degli obiettivi intermedi, con la possibilità di un accompagnamento tecnico e di un recupero nei cicli successivi in caso di mancato conseguimento dei risultati previsti.

7.2. Le componenti del nuovo sistema di premialità

Il sistema di premialità proposto si articola in **tre componenti complementari**, che mirano a valorizzare in modo equilibrato la *performance*, la stabilità e la capacità di attuazione strategica delle Regioni:

- La **quota performance** si basa su un indicatore composito che integra i punteggi del NSG, la spesa per punto e il rispetto di soglie minime su indicatori core, con l'obiettivo di misurare in modo integrato l'efficacia e l'efficienza dei servizi erogati;
- La **quota stabilità** è destinata a premiare le Regioni che mantengono livelli elevati di *performance* per più anni consecutivi, riconoscendo la continuità dei risultati e incentivando un miglioramento strutturale e duraturo;
- La **quota progetti strategici** è collegata al raggiungimento di obiettivi prioritari, come l'attuazione dei PDTA oncologici, la riduzione delle liste d'attesa o il rafforzamento della prevenzione, orientando così le risorse verso le aree di maggiore rilevanza strategica per il SSN.

Nel loro insieme, queste tre componenti definiscono un **modello di premialità avanzata**, capace di combinare misurazione oggettiva, continuità dei risultati e orientamento strategico, promuovendo una governance fondata sulla trasparenza, sulla responsabilizzazione e sulla valorizzazione delle buone pratiche regionali.

7.3. Primo livello di intervento: la revisione dei meccanismi di finanziamento della quota premiale

Il primo livello di intervento prevede una rivisitazione degli indicatori in base ai quali redistribuire la quota premiale al fine di tener conto dell'efficienza nell'erogazione dei LEA, riconoscendo sia le migliori *performance* in termini assoluti in base ad un *ranking* delle regioni, sia le migliori *performance* in termini relativi, premiando i miglioramenti degli indicatori. Per rafforzare l'impianto metodologico alla base, il gruppo di lavoro ha condotto alcuni esercizi volti a simulare il modo in cui l'allocazione delle risorse cambierebbe qualora il nuovo modello fosse applicato. Questo esercizio, pur nella consapevolezza dei limiti derivanti dalla disponibilità e dalla qualità dei dati, si ritiene utile per conferire maggiore concretezza alla proposta e per offrire una base empirica alla discussione sul suo potenziale impatto.

Il punto di partenza è stato la costruzione di un **indicatore sintetico di efficienza (PEI)** capace di misurare, in modo comparabile tra le Regioni, il rapporto tra risorse impiegate e risultati conseguiti nell'erogazione dei LEA. A tal fine, il

²⁶ Per la composizione dell'*Advocacy Platform*, fare riferimento alla parte conclusiva del volume stesso

gruppo ha individuato un set di fonti di dati stabili e pubbliche, individuate nel NSG – con particolare riferimento agli indicatori CORE – nonché nei dati relativi alla spesa sanitaria corrente (Ministero dell'Economia e delle Finanze) e alla popolazione residente ISTAT.

L'indicatore complessivo proposto si basa sulla media ponderata degli indicatori CORE riferiti alle tre macroaree di assistenza – prevenzione (5%), distrettuale (51%) e ospedaliera (44%)²⁷ – calcolata tenendo conto delle rispettive quote di finanziamento (riportate nelle parentesi). Una volta determinato tale indice sintetico di *performance*, è stato costruito un **indicatore di spesa pro capite per punto NSG**, utile a misurare l'efficienza della spesa sanitaria regionale in relazione ai risultati ottenuti.

Sulla base di questo impianto, è stata ipotizzata la **distribuzione di un fondo premiale** alimentato da una quota delle risorse incrementali destinate al Fabbisogno Sanitario Nazionale, per semplicità fissata pari a **1 miliardo di euro**, e suddivisa in **due sottofondi**:

- un **Fondo Performance**, volto a premiare le Regioni che conseguono un incremento significativo rispetto ai propri risultati dell'anno precedente;
- un **Fondo Stabilità**, finalizzato a riconoscere e valorizzare le Regioni che mantengono nel tempo *performance* elevate.

Per il **Fondo Performance**, il gruppo ha proposto di calcolare, per ciascuna Regione, la variazione percentuale annua rispetto all'anno precedente, normalizzandola su una scala 0-1 (dove 1 rappresenta la maggiore riduzione della spesa per punto NSG). Il finanziamento verrebbe quindi ripartito sulla base delle variazioni normalizzate, tenendo conto della popolazione residente in ciascuna regione.

Per il **Fondo Stabilità**, l'assegnazione avverrebbe invece sulla base di una graduatoria di efficienza per punto NSG. L'ipotesi che il gruppo ha privilegiato è che solo le Regioni collocate nel primo quintile in termini di spesa per punto NSG ricevessero il finanziamento.

Sono stati quindi condotti tre esercizi di simulazione per valutare gli effetti distributivi della proposta:

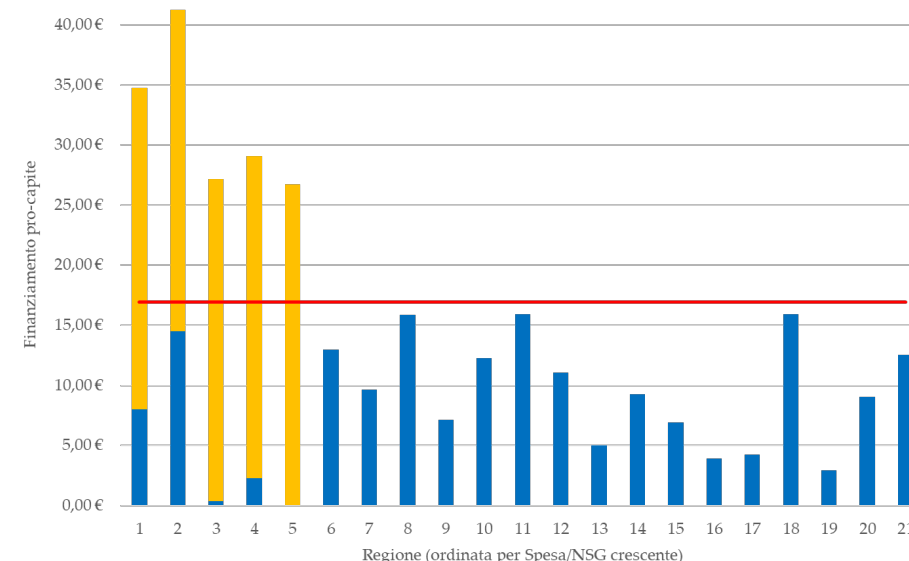
1. **Prima simulazione – scenario base:** è stato utilizzato il set di indicatori NSG del 2023, ipotizzando in modo simulato e casuale le variazioni di spesa e *performance* per il 2024.
 - Il **Fondo Performance**, idealmente pari a **500 milioni di euro**, ha premiato in modo proporzionale le Regioni che, tra il 2023 e il 2024, han-

no registrato un miglioramento superiore rispetto a quello medio. In questo scenario, data una riduzione della spesa complessiva per punto NSG dello 0,7%, è stato attribuito un premio maggiore alle Regioni con una maggiore variazione relativa, che in alcuni casi arrivava al 3%, mentre le Regioni con la spesa per punto NSG più bassa (le più virtuose) non hanno beneficiato direttamente del Fondo, distribuito esclusivamente in base alla dinamica di miglioramento.

- Il **Fondo Stabilità**, invece, pari anch'esso a **500 milioni di euro**, ha premiato le Regioni con *performance* assolute migliori, ordinandole in maniera crescente per spesa per punto NSG.

L'ipotesi di ripartizione 50%-50% (figura 1) tra i due Fondi ha consentito di bilanciare il riconoscimento del progresso e della solidità delle *performance*. Chiaramente, l'impatto complessivo dei meccanismi è fortemente influenzato dalla distribuzione percentuale delle risorse tra i due Fondi. In particolare, una ripartizione pari al 70% per il Fondo *performance* e 30% per il Fondo stabilità tende a premiare maggiormente le Regioni che registrano i miglioramenti più significativi rispetto all'anno precedente, valorizzando la capacità di progresso e di efficientamento nel tempo (figura 2). Al contrario, una ripartizione 30% *performance* e 70% stabilità attribuisce maggior peso alle Regioni che presentano livelli di efficienza già consolidati, rafforzando la continuità dei risultati raggiunti (figura 3).

Figura 1. Finanziamento pro capite per Fondo performance (50%) e Fondo stabilità (50%) – Scenario base



²⁷ D.lgs. 68/2011 "Disposizioni in materia di autonomia di entrata delle regioni a statuto ordinario e delle province, nonché di determinazione dei costi e dei fabbisogni standard nel settore sanitario" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:2011-05-06;68>

Figura 2. Finanziamento pro capite per Fondo performance (70%) e Fondo stabilità (30%) – Scenario base

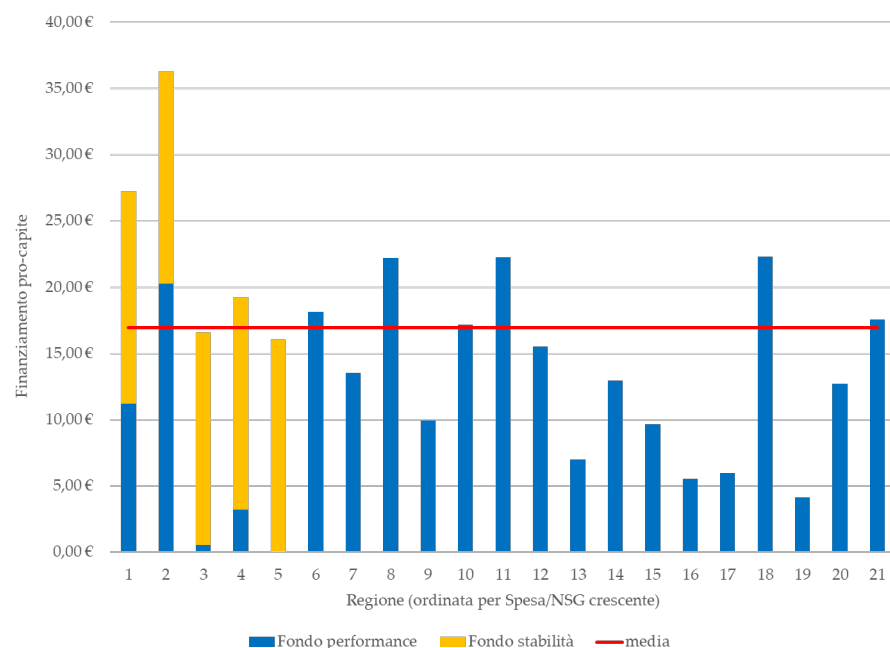
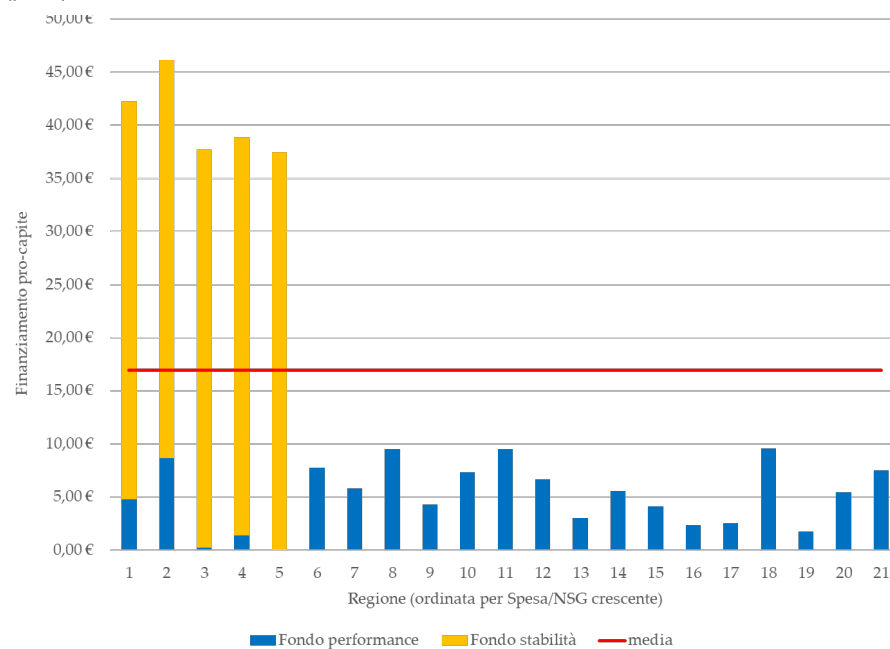


Figura 3. Finanziamento pro capite per Fondo performance (30%) e Fondo stabilità (70%) – Scenario base



2. Seconda simulazione – scenario “convergente”:

lo scenario più auspicabile e forse più ragionevole è quello in cui le Regioni con *performance* inizialmente più basse migliorano maggiormente rispetto alla media, riducendo il divario complessivo. Con una ripartizione equilibrata 50%-50% tra Fondo *Performance* e Fondo *Stabilità* (figura 4), il meccanismo di riparto genererebbe un finanziamento *pro capite* con differenze contenute – di circa **2 euro** – tra la Regione con spesa per punto NSG più efficiente e quella che, pur partendo da una posizione più debole, ha migliorato maggiormente la sua *performance* da un anno all'altro. Si osserva, in questo caso, un **“effetto a U” compensativo**, che consente di premiare sia la *performance* dinamica che la stabilità gestionale, creando un equilibrio tra incentivi all'efficienza e mantenimento dei risultati nel tempo. Di nuovo, a parità di risultati, un sistema di riparto più spostato a favore del fondo *performance* accentuerebbe il riparto a favore delle regioni che più migliorano da un anno all'altro (figura 5), viceversa nel caso di un meccanismo che premia maggiormente la stabilità (figura 6).

Figura 4. Finanziamento pro capite per Fondo performance (50%) e Fondo stabilità (50%) – Scenario convergente

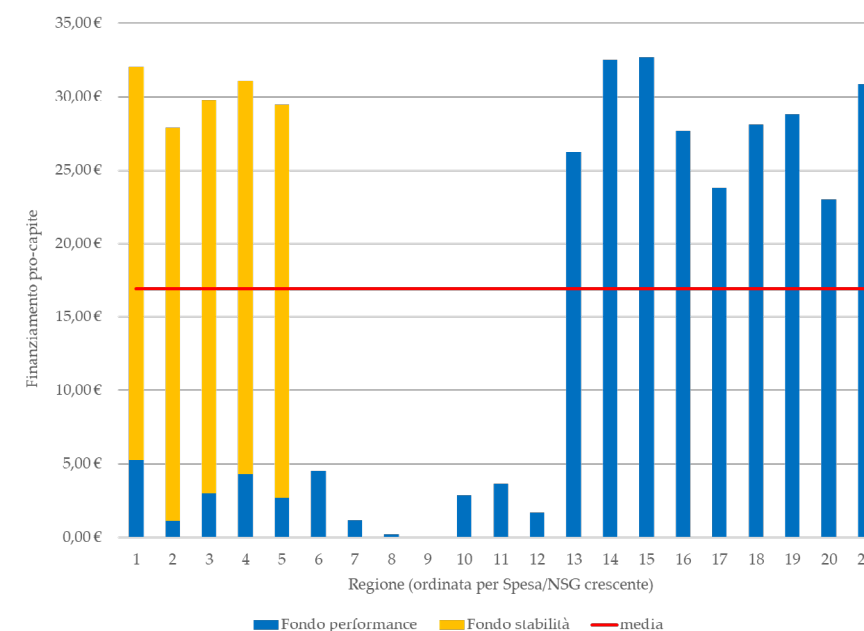


Figura 5. Finanziamento pro capite per Fondo performance (70%) e Fondo stabilità (30%) – Scenario convergente

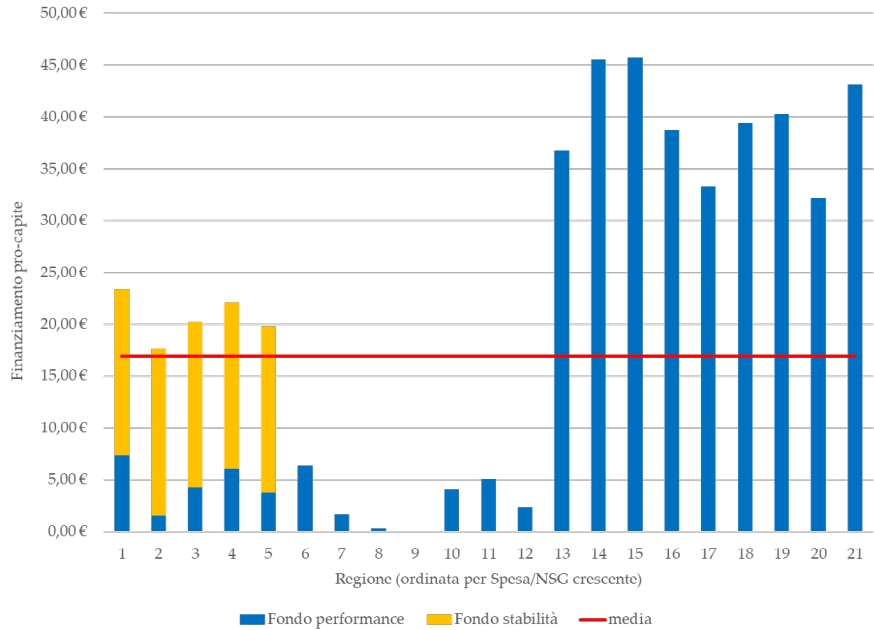
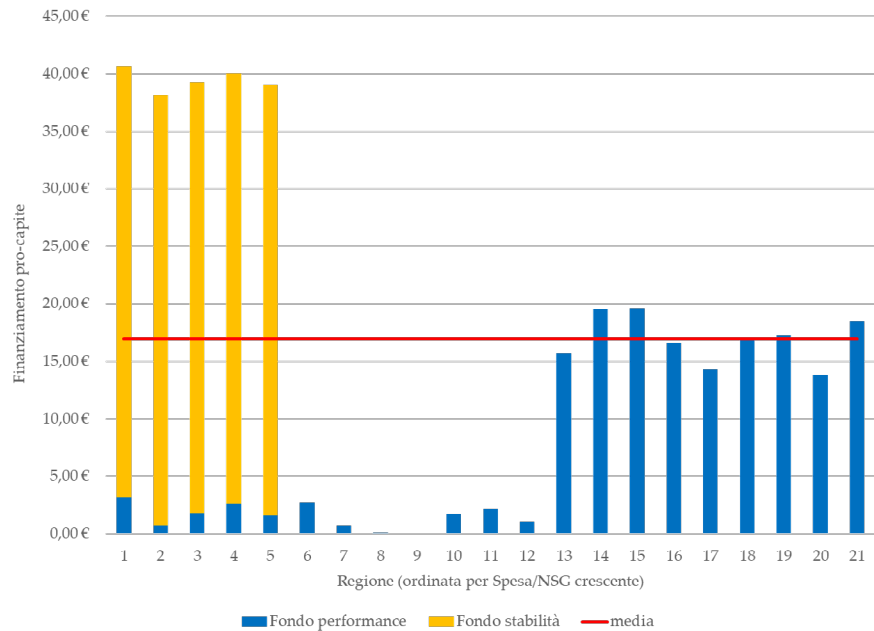


Figura 6. Finanziamento pro capite per Fondo performance (30%) e Fondo stabilità (70%) – Scenario convergente



3. Terza simulazione – scenario “divergente”:

in questo caso, abbiamo testato il meccanismo di riparto del fondo premiale anche se si ipotizzasse un peggioramento dei divari territoriali: le Regioni già più performanti migliorano ulteriormente, mentre quelle più fragili non tengono il passo. Il Fondo *Performance*, continuando a premiare le variazioni più intense, finisce per consolidare le differenze esistenti. Questo effetto è rafforzato dal Fondo Stabilità, che premia le performance migliori. In tale scenario, il meccanismo di riparto tende ovviamente a favorire ulteriormente le Regioni già virtuose (figure 7-9). Questo scenario chiaramente enfatizzerebbe la necessità di interrogarsi sulle cause delle divergenze, che a questo punto rappresenterebbero vere e proprie patologie, probabilmente favorendo meccanismi di “affiancamento” per la diffusione delle migliori pratiche gestionali o l’adozione di poteri sostitutivi da parte dello Stato.

Figura 7. Finanziamento pro capite per Fondo performance (50%) e Fondo stabilità (50%) – Scenario divergente

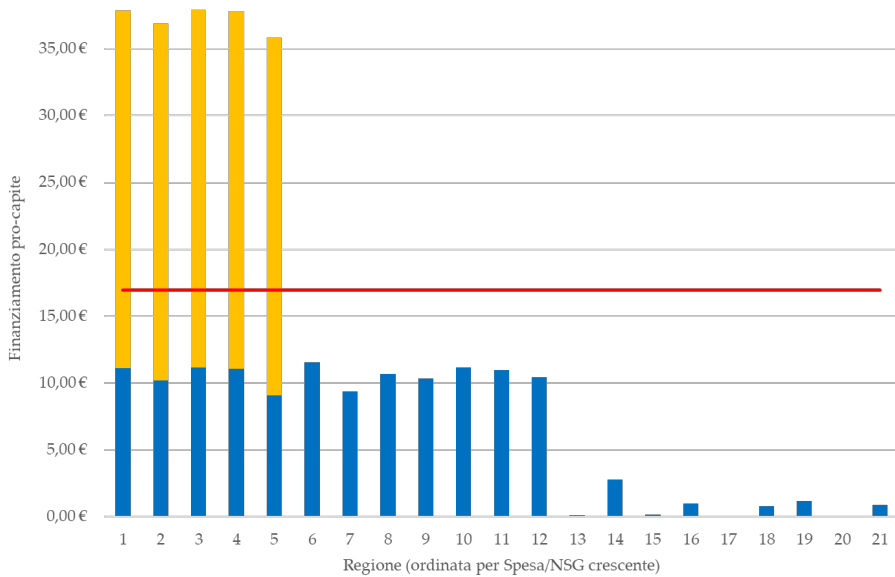


Figura 8. Finanziamento pro capite per Fondo performance (70%) e Fondo stabilità (30%) – Scenario divergente

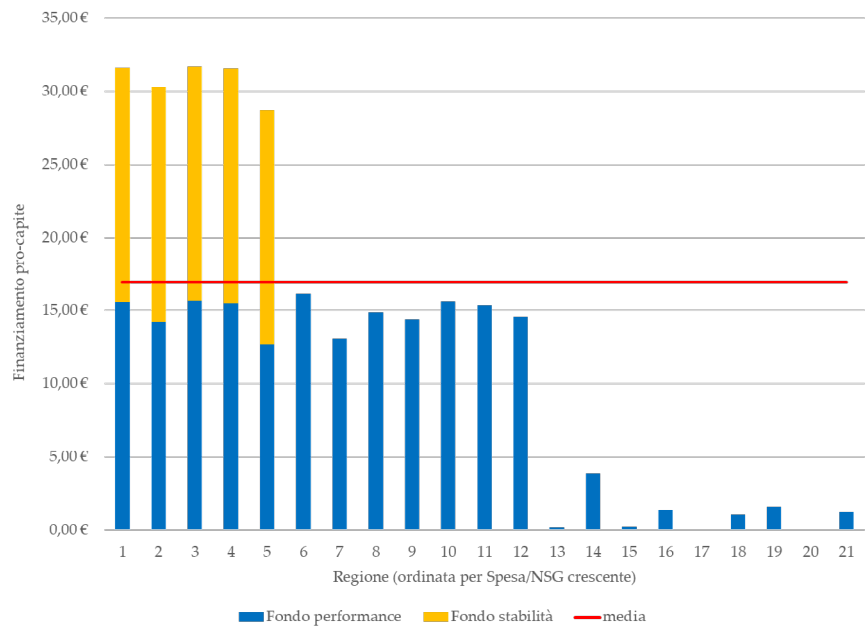
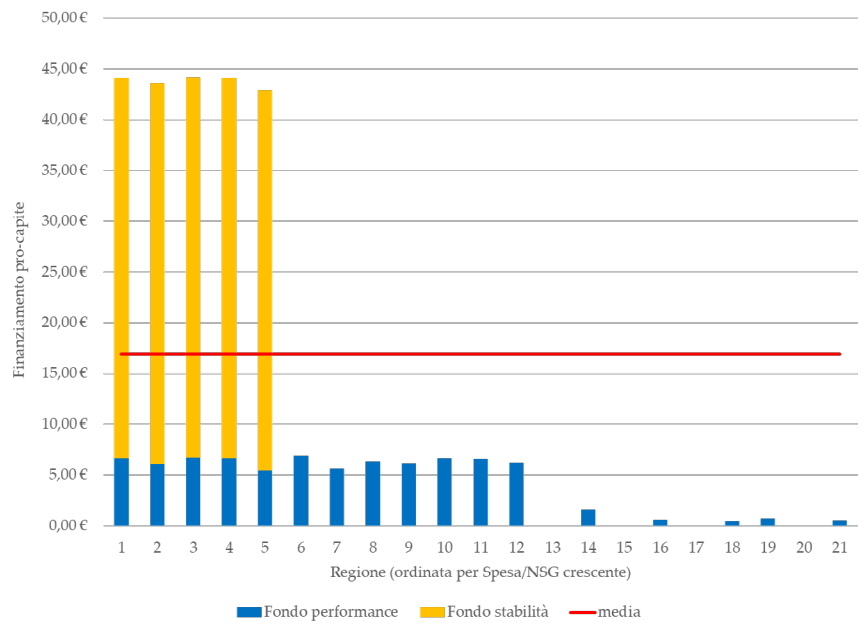


Figura 9. Finanziamento pro capite per Fondo performance (30%) e Fondo stabilità (70%) – Scenario divergente



In conclusione, il criterio proposto dal gruppo di lavoro si fonda su un equilibrio tra **premialità per la performance** e **premialità per la stabilità**, con l'obiettivo di ridurre i divari territoriali e promuovere una cultura di miglioramento continuo, soprattutto per le regioni più fragili che verrebbero così incentivate a migliorare le loro performance.

Il modello può essere tarato e aggiustato in base alle ipotesi che abbiamo utilizzato nell'esercizio. Ad esempio, la parte che premia la stabilità è basata su un'ipotesi estrema di premio solo al gruppo dei migliori. Un'ipotesi alternativa potrebbe essere quella di pensare ad un premio differenziato tra i migliori e i peggiori, per garantire comunque che una parte delle risorse affluisca a tutti i territori.

Per l'attuazione concreta del modello di incentivazione, è tuttavia necessario sottolineare l'importanza di:

- garantire la **tempestività e la completezza dei flussi informativi**, in modo da poter calcolare in tempi utili l'indicatore di *performance*; se l'impianto dei dati su cui si basa la valutazione è quello del NSG e del MEF, la disponibilità dei flussi informativi delle due fonti deve essere sincronizzata;
- assicurare la **stabilità triennale degli indicatori CORE e delle soglie di riferimento**, requisito indispensabile per il funzionamento sia del Fondo Stabilità sia del Fondo Performance, e per la comparabilità dei risultati nel tempo.

7.4. Secondo livello di intervento: la definizione di nuovi meccanismi di finanziamento della quota premiale

Il secondo livello di intervento volto alla definizione di nuovi meccanismi di riparto della quota premiale si basa sull'introduzione di un meccanismo volto a **collegare l'erogazione delle risorse al raggiungimento di target progressivi e misurabili** da parte delle Regioni, sulla base di un modello di governo delle risorse pubbliche che si ispira alla recente esperienza del PNRR.

Come caso pilota è stata individuata l'implementazione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) con particolare riferimento all'oncologia, per la rilevanza clinica, organizzativa e di sistema di questa area e per la disponibilità di dati e indicatori consolidati, che la rendono particolarmente adatta alla sperimentazione di un modello premiale evoluto.

È importante sottolineare come l'implementazione di PDTA oncologici rappresenti un progetto pilota, finalizzato a testare una metodologia replicabile

e adattabile ad altri ambiti prioritari individuabili a livello nazionale, come ad esempio, la lotta alle epatiti virali. Tale approccio può altresì supportare eventuali scelte di *governance* regionale orientate, ad esempio, alla riduzione e all'uniformità delle tempistiche di accesso ai farmaci, ambito in cui le differenze regionali continuano a generare significative disuguaglianze nell'erogazione dei LEA. Il modello premiale proposto intende, infatti, premiare le Regioni che, attraverso interventi organizzativi, l'attivazione di nuovi percorsi di cura o investimenti mirati riescano a garantire un accesso più tempestivo, equo e sostenibile ai LEA.

La proposta, nello specifico, persegue un duplice obiettivo diretto per le Regioni e i pazienti:

- da un lato, considerando l'implementazione dei PDTA quale obiettivo prioritario e misura al raggiungimento di un miglioramento degli esiti di salute dei cittadini, intende rafforzare la capacità delle Regioni di attivare e rendere operativi i PDTA secondo criteri condivisi;
- dall'altro, a rendere visibile e tracciabile l'impatto clinico-organizzativo ed economico di tali percorsi.

La forte variabilità territoriale nella configurazione dei servizi sanitari rende, infatti, complesso garantire un livello uniforme di tutela della salute, anche all'interno di una stessa Regione. Rafforzare i meccanismi premiali esistenti, prevedendo la possibilità di vincolare una quota del Fondo premiale all'attività di implementazione organizzativa, in coerenza con gli obiettivi di qualità, efficienza e continuità assistenziale, può rappresentare sicuramente uno strumento efficace.

Come accennato, l'attenzione del gruppo si è concentrata in particolare sull'ambito oncologico, per la sua rilevanza clinica e organizzativa e per la presenza di una **pluralità di variabili valutabili**: la funzionalità della Rete Oncologica Regionale, il grado di attuazione dei PDTA, la distribuzione delle unità operative e delle *Breast Unit* (BU), con un focus specifico sul tumore della mammella, ambito già oggetto di monitoraggio nazionale.

L'adozione e l'implementazione dei PDTA oncologici si inserisce perfettamente nel meccanismo di misurazione ed erogazione delle risorse delineato dal PNRR, che prevede il rilascio di quote di fondi strutturali in funzione di programmi di *performance* basati su obiettivi, target e step di avanzamento quantitativi e qualitativi.

A tal fine, è necessaria una definizione congiunta tra Stato e Regioni degli **step operativi**, degli **obiettivi** e dei **target intermedi**, da associare a specifiche tappe della messa a terra dei percorsi assistenziali. L'erogazione dei fondi premiali dovrebbe avvenire in *tranche* successive, legate al raggiungimento verificato di ciascun obiettivo intermedio.

È opportuno sottolineare che, per garantire l'efficacia del meccanismo di riparto

della quota premiale, occorre:

- definire **obiettivi chiari e condivisi** sin dall'avvio del programma;
- disporre di **indicatori misurabili, verificabili e temporalmente definiti**, con scadenze certe e procedure di monitoraggio basate su evidenze oggettive;
- mantenere **coerenza con le attività di monitoraggio già in corso**, in particolare con il **PON**, il **PNRR** e le rilevazioni **AGENAS**.

I valori di riferimento individuati dovrebbero essere inseriti nel **questionario LEA** come **"Sottoinsieme Oncologia"**, in parallelo con le delibere regionali di recepimento, per consentire una duplice misurazione – nazionale e regionale – orientata alla valorizzazione del risultato, senza generare una logica di competizione tra territori.

Le fonti dati disponibili sono già numerose e consentono un'analisi integrata dei diversi livelli di *governance*: a partire dalle modalità organizzative delle *Breast Unit* (dati Senonetwork)²⁸, fino all'implementazione delle Reti Oncologiche Regionali (monitoraggio AGENAS)²⁹, con la possibilità di correlare tali informazioni agli esiti di salute rilevati dal Programma Nazionale Esiti (PNE)³⁰, in particolare per il tumore della mammella.

Si propone, quindi, la definizione di un **modello di roadmap per l'implementazione del PDTA oncologico**, articolato in **4 fasi/obiettivi operativi**, ciascuno associato a obiettivi specifici e criteri di misurazione oggettiva, rendicontabile e certificabile:

1. Mandato istituzionale
2. Analisi del contesto e disegno del percorso
3. Formalizzazione e implementazione
4. Attivazione monitoraggio e revisione.

Un'analoga articolazione è stata pensata per l'**implementazione delle Reti Oncologiche Regionali**, anche in questo caso con **step successivi**:

1. Mandato istituzionale;
2. Mappatura dei centri e dei volumi di attività;
3. Definizione della *governance* e dei regolamenti attuativi;
4. Digitalizzazione e integrazione dei dati;
5. Allineamento con i PDTA regionali;

²⁸ Indicatori di qualità per la cura del tumore della mammella – Senonetwork <https://epiprev.it/publicazioni/indicatori-di-qualita-senonetwork-per-la-cura-del-tumore-della-mammella>

²⁹ Sesta indagine nazionale sullo stato di attuazione delle Reti Oncologiche Regionali – Rapporto 2024 https://www.agenas.gov.it/images/Rapporto_ROR_versione_finale_29052025_vers_rettifica.pdf

³⁰ Report 2024 "Programma Nazionale Esiti (PNE)" AGENAS https://pne.agenas.it/assets/documentation/report/agenas_pne_report_2024.pdf

6. Monitoraggio delle performance;
7. Ciclo di miglioramento continuo.

Il modello così delineato mirerebbe a creare un **meccanismo di premialità incentivante**, capace di accompagnare le Regioni lungo l'intero percorso di implementazione, promuovendo una crescita organizzativa progressiva. La premialità non avrebbe una funzione punitiva o selettiva ma, al contrario, stimolante e abilitante, fondata su fasi verificabili (generalmente fasi rilevanti di natura amministrativa e procedurale) e target progressivi (rappresentano risultati attesi dagli interventi, quantificati con indicatori misurabili). L'erogazione dei fondi avverrebbe quindi in *tranche* successive, subordinate alla verifica del raggiungimento di ciascun obiettivo, secondo un principio di gradualità e corresponsabilità.

Per coerenza rispetto alla prima proposta, è stato ipotizzato di distribuire **1 miliardo di euro** nell'implementazione nazionale del PDTA oncologico partendo per semplicità da una quota capitaria³¹ (**€16,97 per abitante**) da "distribuire" nei 4 obiettivi caratterizzati a loro volta da 3 target operativi.

La Tabella che segue illustra una possibile proposta operativa, assegnando *tranche* più rilevanti agli obiettivi (2) *Analisi del contesto e disegno del percorso* e (3) *Formalizzazione e implementazione*.

Tabella 2 – Riparto delle tranche per obiettivi

Fasi implementazione PDTA oncologico (Obiettivi)	Target	%	€
1. Mandato istituzionale	Approvazione con Delibera di Giunta Regionale (DGR) per istituire il PDTA oncologico	5%	€ 0,85
	Costituzione del gruppo di lavoro regionale (clinici, farmacisti, epidemiologi, patient advocacy, direzioni strategiche)		
	Definizione di obiettivi strategici e ambito di applicazione del PDTA in coerenza con il Piano Sanitario Regionale		
2. Analisi del contesto e disegno del percorso	Mappatura dei flussi di presa in carico e raccolta dati da Registri Tumori e flussi amministrativi (SDO, ambulatoriali)	45%	€ 7,64
	Identificazione delle criticità (ritardi, inappropriatezze, differenze territoriali) e definizione degli standard di processo e outcome		
	Disegno del percorso assistenziale completo (sospetto -> diagnosi -> trattamento -> follow-up -> palliative/riabilitazione), con snodi decisionali, indicatori e riferimenti a linee guida AIOM/ESMO		
3. Formalizzazione e implementazione	Approvazione formale del PDTA con DGR o decreto assessoriale e pubblicazione ufficiale sul portale regionale	40%	€ 6,79
	Nomina dei referenti PDTA (Clinical Pathway Manager o Responsabili per ASL/hub) e attivazione nei sistemi CUP/FSE		
	Formazione e diffusione operativa tramite manuali, incontri regionali e supporto ai team multidisciplinari (GOM)		
4. Attivazione monitoraggio e revisione	Attivazione di un cruscotto di indicatori (KPI) su tempi, aderenza alle linee guida, PRO/PREMs	10%	€ 1,70
	Audit annuali e aggiornamento periodico (almeno biennale) del PDTA		
	Integrazione del monitoraggio con la quota premiale LEA e i sistemi di valutazione regionale		

³¹ La distribuzione in base al criterio pro-capite è stata scelta per semplicità. In un'analisi più puntuale si potrebbe tener conto della diffusione della malattia nella popolazione, attribuendo in modo proporzionale un peso maggiore nel riparto alle regioni in cui la presenza della patologia risulta dai dati epidemiologici più elevata.

A differenza del PNRR, le risorse premiali qui ipotizzate non dovrebbero essere soggette a una scadenza temporale rigida, così da consentire alle Regioni di perseguire gli obiettivi secondo tempistiche coerenti con le proprie condizioni di partenza e capacità amministrativa, in un'ottica incentivante e non punitiva. Al tempo stesso, tuttavia, la definizione di milestone temporali e di momenti di verifica intermedia rimane essenziale per preservare il principio di responsabilità e di performance che caratterizza la logica stessa della premialità. Eventuali ritardi strutturali o inadempienze protratte potrebbero quindi richiedere un intervento di coordinamento nazionale.

In prospettiva, l'esperienza pilota proposta nell'ambito oncologico può rappresentare il punto di partenza per una nuova generazione di strumenti di governance sanitaria, in cui la premialità diventa un vero motore di miglioramento e non un mero adempimento formale. La logica che sottende il modello — fondata su misurabilità, trasparenza e corresponsabilità istituzionale — può essere progressivamente estesa ad altri ambiti prioritari, contribuendo alla costruzione di un sistema sanitario più coeso, orientato al valore e capace di apprendere dai propri risultati.

8. Conclusioni - Prospettive future per il sistema premiale

Il lavoro svolto dal Tavolo sui sistemi premiali avanzati rappresenta un passo importante verso la costruzione di una *governance* sanitaria più moderna, basata su trasparenza, responsabilità e misurazione dei risultati. Le proposte emerse — dall'integrazione dei flussi finanziari con gli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) fino all'introduzione di meccanismi di premialità progressiva — delineano un'evoluzione culturale prima ancora che tecnica: un sistema che premia la capacità delle Regioni di migliorare, innovare e misurare l'impatto delle proprie politiche sanitarie.

La prospettiva che si apre è quella di un nuovo paradigma di allocazione delle risorse, orientato non più alla spesa storica ma al valore generato per i cittadini. La premialità deve trasformarsi da strumento marginale a leva strategica di sviluppo, in grado di riconoscere e diffondere le buone pratiche, sostenere le Regioni più fragili con strumenti di accompagnamento tecnico, e favorire una convergenza progressiva verso standard di qualità uniformi. Affinché ciò si realizzi, sarà indispensabile consolidare una *governance* multilivello chiara e condivisa: il Ministero della Salute come guida tecnica e di indirizzo, il Ministero dell'Economia e delle Finanze come garante della sostenibilità, l'AGENAS come struttura operativa di valutazione e supporto, e le Regioni come protagoniste del miglioramento continuo.

Un sistema premiale efficace dovrà inoltre fondarsi su indicatori stabili, tempestivi e comparabili, su una piena interoperabilità dei flussi informativi e su una rendicontazione pubblica dei risultati, elementi chiave per rafforzare la fiducia dei cittadini e la responsabilità delle istituzioni.

In prospettiva, il rafforzamento della componente premiale dovrà accompagnarsi a un piano di *capacity building* per le amministrazioni regionali, volto a diffondere competenze di analisi, programmazione e valutazione. Solo in questo modo il sistema potrà evolvere da un modello di controllo *ex post* a un governo predittivo della spesa e della *performance*, capace di anticipare i bisogni di salute e orientare gli investimenti pubblici verso gli esiti più rilevanti per la collettività.

Il Tavolo propone, in definitiva, di fare del sistema premiale uno strumento stabile e permanente di politica sanitaria, al servizio dell'equità, della qualità e della sostenibilità. Un modello che, valorizzando la differenziazione positiva e la misurazione del valore, possa contribuire a costruire un Servizio Sanitario Nazionale più coeso, efficiente e orientato ai risultati, restituendo centralità al principio costituzionale del diritto alla salute in condizioni di uguaglianza su tutto il territorio nazionale.

Box 1 – Criteri di riparto del FSN

Il meccanismo di riparto delle risorse tra le Regioni rappresenta uno degli snodi fondamentali per garantire equità e sostenibilità nel finanziamento del SSN. Questo meccanismo ha subito numerosi aggiustamenti nel tempo: dal 2000 a oggi, i criteri di allocazione sono stati oggetto di almeno cinque revisioni formali, riflettendo la continua tensione tra obiettivi di efficienza, equità e controllo della spesa. Tuttavia, il principio pro-capite (pesato) è rimasto predominante, riflettendo un'impostazione che tende a cristallizzare le quote storiche di accesso al Fondo. Questo approccio, sebbene garantisca una certa stabilità nel tempo, risulta limitato nella capacità di cogliere la complessità dei bisogni di salute reali.

Il criterio pro-capite, infatti, rappresenta una semplificazione estrema della domanda di servizi sanitari. Sebbene la struttura per età della popolazione costituisca un elemento rilevante, non è sufficiente a spiegare l'intera variabilità dei fabbisogni. Altri fattori – di natura epidemiologica, territoriale e sociale – hanno un peso crescente, soprattutto alla luce delle disuguaglianze regionali.

Il quadro normativo di riferimento è rappresentato dal decreto legislativo n. 68 del 2011¹, che ha introdotto i criteri per la determinazione dei cosiddetti fabbisogni standard regionali, basati su:

- costi standard per l'erogazione dei LEA;
- stima oggettiva dei bisogni sanitari;
- indicatori epidemiologici e demografici;
- livelli di efficienza delle Regioni *benchmark*.

La determinazione avviene in coerenza con il quadro macroeconomico complessivo, nel rispetto dei vincoli di finanza pubblica e degli obblighi assunti dall'Italia in sede europea. In particolare, nella determinazione del fabbisogno vengono distinte:

- la quota complessiva destinata alle Regioni, comprensiva delle risorse finalizzate al perseguimento degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale, ai sensi dell'articolo 1, commi 34 e 34-bis, della legge 23 dicembre 1996, n. 662 e successive modificazioni;
- le quote destinate ad altri enti diversi dalle Regioni.

Il compito di individuare le Regioni di riferimento (c.d. *benchmark*) è affidato al Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e

¹ Decreto legislativo 6 maggio 2011, n. 68 Disposizioni in materia di autonomia di entrata delle regioni a statuto ordinario e delle province, nonché di determinazione dei costi e dei fabbisogni standard nel settore sanitario <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:2011-05-06:68>

sentito il Ministro per gli affari regionali e le autonomie. Le Regioni selezionate devono:

- aver garantito l'erogazione dei LEA in condizioni di equilibrio economico;
- rispettare criteri di qualità, appropriatezza ed efficienza dei servizi;
- non essere sottoposte a piano di rientro.

L'adempimento di tali requisiti è verificato dal Tavolo tecnico di cui all'articolo 12 dell'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005². Tra le cinque Regioni che rispondono a tali criteri, la Conferenza Stato-Regioni individua le tre Regioni da assumere come *benchmark* per la determinazione dei costi e dei fabbisogni standard del SSN.

In deroga al meccanismo ordinario previsto per la determinazione dei fabbisogni sanitari standard, l'articolo 4, comma 9-quaterdecies, del decreto-legge 29 dicembre 2022, n. 198, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 febbraio 2023, n. 14, ha integrato l'articolo 27 del decreto legislativo 6 maggio 2011, n. 68, introducendo il comma 5-ter³. La nuova formulazione prevede che, ai fini della determinazione dei fabbisogni sanitari standard regionali per gli anni 2021, 2022 e 2023, siano considerate tutte e cinque le Regioni individuate dal Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sentito il Ministro per gli affari regionali e le autonomie, ai sensi del comma 5 del medesimo articolo 27.

In base a tale disposizione, le Regioni di riferimento utilizzate per la definizione della proposta di riparto risultano, nell'ordine: Emilia-Romagna, Marche, Veneto, Lombardia e Umbria.

A integrazione di quanto sopra, si evidenzia che, con decreto del 30 dicembre 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 61 del 13 marzo 2023, il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, ha proceduto a una revisione dei criteri di riparto, in attuazione di quanto previsto dall'articolo 27, comma 7, secondo periodo, del decreto legislativo n. 68/2011.

² Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311. (GU Serie Generale n.105 del 07-05-2005 - Suppl. Ordinario n. 83) <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2005/05/07/05A03665/sg>

³ Disposizioni urgenti in materia di termini legislativi <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legge:2022-12-29:198-art3>

Tabella 3. Riparto quota indistinta

Livello assistenza	Percentuale di spesa			Disponibili da NSIS	Criteri di ponderazione popolazione
Prevenzione	5%			No	Non pesata
Distrettuale	51%	Medicina di base	7.00%	No	Non pesata
		Farmaceutica	11.84% del fabbisogno indistinto	Sì	Tetto imposto su fabbisogno complessivo delle somme vincolate
		Specialistica	13.30%	Sì (tessera Sanitaria)	Pesata
		Territoriale	18,947%	No	Non pesata
Ospedaliera	44%			Sì (Anagrafica SDO)	50% popolazione pesata 50% popolazione non pesata

Fonte: Intesa Conferenza Stato-Regioni su riparto tra le regioni delle disponibilità finanziarie per il SSN

Box 2 – I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) costituiscono il nucleo fondamentale delle prestazioni e dei servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a garantire uniformemente su tutto il territorio, a favore di ogni cittadino, gratuitamente o dietro corresponsione di un ticket. Il principio ispiratore dei LEA è quello dell'universalismo: l'intera popolazione ha diritto a ricevere cure e servizi essenziali, indipendentemente dalla condizione economica, ma nel rispetto di criteri di appropriatezza clinica, efficacia delle prestazioni e sostenibilità finanziaria. In tal modo, il sistema pubblico mira a coniugare equità nell'accesso, efficienza nell'impiego delle risorse e qualità dell'assistenza.

I LEA sono stati aggiornati con il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017⁴, pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 18 marzo dello stesso anno. Questo decreto ha aggiornato in modo sostanziale l'elenco delle prestazioni garantite dal SSN, sostituendo integralmente il precedente DPCM del 29 novembre 2001. Il DCPM ha articolato i LEA in **tre grandi macroaree**. La prima è rappresentata dalla **prevenzione collettiva e dalla sanità pubblica**, che comprende attività rivolte alla tutela della salute dell'intera collettività, come la sorveglianza e la prevenzione delle malattie infettive e croniche, l'attuazione dei programmi vaccinali, la sicurezza alimentare e ambientale, la tutela della salute nei luoghi di vita e di lavoro, la promozione di stili di vita sani e gli screening oncologici. Per essa è destinato il 5% del FSN (d.lgs. 68/2011).

La seconda macroarea è quella dell'**assistenza distrettuale**, che include l'insieme delle prestazioni sanitarie e sociosanitarie erogate a livello territoriale. Rientrano in questa area l'assistenza primaria fornita dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta, il servizio di emergenza territoriale, l'assistenza farmaceutica e protesica, le visite specialistiche ambulatoriali, i servizi di assistenza domiciliare e le prestazioni residenziali e semiresidenziali. Per essa è destinato il 51% del FSN (d.lgs. 68/2011).

La terza area riguarda l'**assistenza ospedaliera**, che comprende l'attività di pronto soccorso, i ricoveri ordinari per acuti, i ricoveri in day hospital e day surgery, la riabilitazione e la lungodegenza post-acuzie, nonché l'erogazione di prestazioni complesse come le attività di trapianto, le trasfusioni e l'assistenza dei Centri Antiveneni. Per essa è destinato il 44% del FSN (d.lgs. 68/2011).

⁴ Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 Gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg>

Per garantire la costante aderenza dei LEA all'evoluzione scientifica, tecnologica ed epidemiologica, è stata istituita la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel SSN (Commissione LEA). Tale organismo è incaricato di proporre, secondo criteri scientifici e regole trasparenti, l'inserimento o l'esclusione di prestazioni dal perimetro essenziale. A fianco della Commissione opera il Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei LEA (Comitato LEA), istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21 novembre 2005. Questo Comitato ha il compito di monitorare la reale erogazione delle prestazioni essenziali nelle Regioni, valutandone la coerenza con i criteri di appropriatezza, efficienza e compatibilità economica.

Box 3 – Il Nuovo Sistema di Garanzia

Dal 1° gennaio 2020 è operativo il Nuovo Sistema di Garanzia (NSG), istituito con il Decreto Ministeriale del 12 marzo 2019, che rappresenta il principale strumento di verifica dell'effettiva erogazione dei LEA. Il NSG segna una profonda revisione metodologica rispetto al precedente sistema di monitoraggio – la cosiddetta "Griglia LEA" – e introduce un approccio più avanzato, sistematico e oggettivo al controllo della qualità, dell'equità e dell'efficienza dei servizi sanitari garantiti ai cittadini. L'obiettivo del nuovo sistema è duplice: da un lato, assicurare che le prestazioni LEA non siano solo formalmente garantite, ma realmente fruibili in modo uniforme ed efficace su tutto il territorio nazionale; dall'altro, orientare le politiche sanitarie regionali verso un miglioramento continuo, attraverso indicatori condivisi e confrontabili.

La costruzione del NSG si fonda su un impianto valutativo articolato, basato su 88 indicatori, che coprono le principali macroaree dell'assistenza sanitaria: prevenzione collettiva, assistenza distrettuale e assistenza ospedaliera. A questi si aggiungono: i) indicatori di contesto; ii) un indicatore specifico di equità sociale; iii) una batteria di indicatori relativi alla gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA), riferiti a patologie ad alta prevalenza e rilevanza clinica come broncopneumopatia cronica ostruttiva, scompenso cardiaco, diabete e tumori della mammella, del colon e del retto.

Al centro del sistema si colloca il cosiddetto "sottoinsieme CORE", che ha sostituito la "Griglia LEA" come riferimento unico per la verifica dell'adempimento regionale. Per l'anno 2023, gli indicatori CORE sono stati 24 (contro i 22 del triennio 2020-2022), così ripartiti:

- 6 indicatori per l'area prevenzione
- 10 indicatori per l'area distrettuale
- 8 indicatori per l'area ospedaliera

Questi indicatori, selezionati in base a criteri di rilevanza, misurabilità e stabilità metodologica, coprono in modo rappresentativo tutte le aree dell'assistenza e vengono valutati singolarmente su una scala da 0 a 100 punti. A ciascuna delle tre macroaree – prevenzione, distrettuale, ospedaliera – è associato un punteggio distinto, e per essere considerata adempiente una Regione deve conseguire almeno 60 punti in ognuna delle tre aree. Tale meccanismo impedisce compensazioni tra ambiti assistenziali e impone standard omogenei e minimi per ciascun settore. La responsabilità del processo di verifica è affidata al Comitato LEA, che effettua annualmente la valutazione delle *performance* regionali. Il riconoscimento dell'adempienza da parte del Comitato è condizione

necessaria per l'accesso da parte delle Regioni alla quota integrativa del Fondo Sanitario Nazionale, secondo quanto previsto dalla Legge 191/2009 e dal Decreto-Legge 95/2012.

Tuttavia, una delle principali criticità riguarda proprio il passaggio ancora incompleto dalla c.d. Griglia LEA al Nuovo Sistema di Garanzia (NSG). Quest'ultimo si basa su indicatori differenti rispetto al passato, superando la logica del questionario annuale e introducendo una dimensione più strutturata e dinamica del monitoraggio. Inoltre, è stato osservato come il NSG, pur rappresentando uno strumento utile al fine di poter trasformare i risultati in punteggi orientati a definire il livello di *performance*, necessiti oggi di una maggiore trasparenza, così da poterne rafforzare l'efficacia e completo utilizzo.

Nonostante l'apparato normativo e gli strumenti tecnici introdotti, il sistema di monitoraggio non sembra aver raggiunto pienamente gli obiettivi sperati. Le valutazioni effettuate tramite NSG mettono regolarmente in luce criticità ricorrenti nelle performance di alcune Regioni, in particolare nel rispetto della soglia minima dei punteggi CORE nelle tre macroaree. In molte situazioni, queste inadempienze non vengono accompagnate da azioni correttive incisive o conseguenze concrete.

Tabella 4. Indicatori CORE del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) - 2023

Area	Codice	Descrizione
Prevenzione	P01C	Copertura vaccinale nei bambini a 24 mesi per ciclo base (polio, difterite, tetano, epatite B, pertosse, Hib)
Prevenzione	P02C	Copertura vaccinale nei bambini a 24 mesi per la 1° dose di vaccino contro morbillo, parotite, rosolia (MPR)
Prevenzione	P10Z	Copertura delle principali attività riferite al controllo delle anagrafi animali, della alimentazione degli animali da reddito e della somministrazione di farmaci ai fini delle garanzie di sicurezza alimentare per il cittadino
Prevenzione	P12Z	Copertura delle principali attività di controllo per la contaminazione degli alimenti, con particolare riferimento alla ricerca di sostanze illecite, di residui di contaminanti, di farmaci, di fitofarmaci e di additivi negli alimenti di origine animale e vegetale
Prevenzione	P14C	Indicatore composito stili di vita
Prevenzione	P15C	Proporzione di persone che hanno effettuato test di screening di primo livello, in un programma organizzato, per cervice uterina, colon e mammella
Distrettuale	D01C	Proporzione di eventi maggiori cardiovascolari, cerebrovascolari o decessi (MACCE) entro 12 mesi da un episodio di Infarto Miocardico Acuto (IMA)
Distrettuale	D02C	Proporzione di eventi maggiori cardiovascolari, cerebrovascolari o decessi (MACCE) entro 12 mesi da un episodio di ictus ischemico
Distrettuale	D04C	Tasso di ospedalizzazione standardizzato in età pediatrica per asma e gastroenterite
Distrettuale	D09Z	Intervallo Allarme-Target dei mezzi di soccorso
Distrettuale	D10Z	Percentuale di prestazioni, garantite entro i tempi, della classe di priorità B in rapporto al totale di prestazioni di classe B
Distrettuale	D14C	Consumo di farmaci sentinella/traccianti per 1.000 abitanti. Antibiotici
Ospedaliera	H02Z	Quota di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 150 interventi annui
Ospedaliera	H03C	Proporzione di nuovo intervento di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella

Ospedaliera	Ho4Z	Rapporto tra ricoveri attribuiti a DRG ad alto rischio di inappropriatelyzza e ricoveri attribuiti a DRG non a rischio in regime ordinario
Ospedaliera	Ho5Z	Proporzione di colecistectomie laparoscopiche con degenza post-operatoria inferiore a 3 giorni
Ospedaliera	Ho8Zb	Autosufficienza di emoderivati (immunoglobuline, Fattore VIII, Fattore IX, albumina)
Ospedaliera	H13C	Percentuale di pazienti di età ≥ 65 anni con diagnosi di frattura del collo del femore operati entro 2 giorni in regime ordinario
Ospedaliera	H017C/ H18C	Percentuale parti cesarei primari in maternità di I livello o comunque con < 1.000 parti e in maternità di II livello o comunque ≥ 1.000 parti
Ospedaliera	H23C	Mortalità a 30 giorni dal primo ricovero per ictus ischemico
Ospedaliera	Ho4Z	Rapporto tra ricoveri attribuiti a DRG ad alto rischio di inappropriatelyzza e ricoveri attribuiti a DRG non a rischio in regime ordinario
Ospedaliera	Ho5Z	Proporzione di colecistectomie laparoscopiche con degenza post-operatoria inferiore a 3 giorni
Ospedaliera	Ho8Zb	Autosufficienza di emoderivati (immunoglobuline, Fattore VIII, Fattore IX, albumina)
Ospedaliera	H13C	Percentuale di pazienti di età ≥ 65 anni con diagnosi di frattura del collo del femore operati entro 2 giorni in regime ordinario
Ospedaliera	H017C/ H18C	Percentuale parti cesarei primari in maternità di I livello o comunque con < 1.000 parti e in maternità di II livello o comunque ≥ 1.000 parti
Ospedaliera	H23C	Mortalità a 30 giorni dal primo ricovero per ictus ischemico

Box 4 – Il Comitato LEA

Il Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (Comitato LEA) è stato istituito con decreto del Ministro della Salute del 21 novembre 2005⁵. Questo organismo ha il compito di verificare che l'erogazione dei LEA avvenga nel rispetto delle condizioni di appropriatezza e nel pieno rispetto delle risorse finanziarie stanziare per il SSN. Tra le principali attività del Comitato vi è la verifica degli adempimenti regionali necessari per consentire alle Regioni di accedere alla "quota premiale" del FSN.

A tal fine, il Comitato approva annualmente il cosiddetto "Questionario LEA" (o QLEA), uno strumento volto alla raccolta della documentazione e dei dati necessari per valutare gli adempimenti delle Regioni relativi all'anno precedente.

La compilazione di questo questionario è indispensabile per accedere alla "quota premiale", anche se – come detto – i criteri di attribuzione non sono del tutto trasparenti. Inoltre, per il monitoraggio e la verifica dei LEA il Comitato si avvale del NSG: le valutazioni del sottoinsieme "CORE" costituiscono parte integrante del sistema di verifica degli adempimenti cui sono tenute le Regioni per accedere alla quota premiale.

Il Questionario LEA copre un ampio ventaglio di adempimenti, riferiti agli articoli 1, 3, 4, 10 e all'allegato 1 dell'Intesa del 23 marzo 2005⁶, e include inoltre tutte le disposizioni aggiuntive introdotte da leggi successive, accordi e intese intervenute in sede di Conferenza Stato-Regioni, nonché altri atti di programmazione sanitaria.

Questo consente di avere una fotografia aggiornata e completa del rispetto dei requisiti normativi da parte delle Regioni. In base alle informazioni raccolte e analizzate, il Comitato certifica l'avvenuta o meno adempienza delle singole Regioni, costituendo così il presupposto indispensabile per la verifica finale degli adempimenti, effettuata dal Tavolo tecnico istituito presso il MEF.

Quest'ultimo è responsabile dell'esame complessivo e della valutazione defini-

⁵ Decreto del Ministro della Salute del 21 novembre 2005 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=23982&parte=1%20&serie=null>

⁶ Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2005/05/07/05A03665/sg>

tiva ai fini dell'accesso alla quota premiale⁷, garantendo così un controllo rigoroso e trasparente delle risorse finanziarie aggiuntive.

Per supportare efficacemente le attività di affiancamento, verifica e monitoraggio, nonché per ottimizzare la gestione e l'invio della documentazione prodotta dalle Regioni o raccolta durante le fasi istruttorie, il Ministero della Salute ha messo a disposizione un sistema di gestione documentale dedicato, denominato "Si.Ve.A.S. – Gestione documenti dei Piani di rientro e del Comitato LEA". Questo strumento tecnologico consente una gestione più efficiente e trasparente dei flussi documentali, facilitando la comunicazione tra le diverse istituzioni coinvolte e garantendo un monitoraggio più puntuale degli adempimenti.

Box 5 – Focus premialità

Dal 2000, le intese raggiunte in Conferenza Stato-Regioni hanno rappresentato un importante strumento di *governance* sanitaria, come previsto dall'art.8, comma 6 della Legge 131/2003. In particolare, l'accordo dell'8 agosto del 2001⁸ ha introdotto il c.d. **"sistema premiale"**, in sanità, che consiste nel subordinare l'erogazione a ciascuna Regione di una parte del finanziamento del SSN, detta "quota premiale", il cui ammontare è fissato per legge, al rispetto di alcuni adempimenti verificati annualmente, primo fra tutti l'adempimento concernente l'equilibrio di bilancio del SSR. L'Intesa del 23 marzo 2005⁹, nel richiamare la quota integrativa quale ulteriore partecipazione statale per le regioni in disavanzo, come previsto dai commi 164 e 173 della Legge di bilancio per il 2005¹⁰, oltre a confermare i precedenti adempimenti, ne ha aggiunti ulteriori, tra cui:

- 8 Accordo tra Governo, regioni e le province autonome di Trento e Bolzano recante integrazioni e modifiche agli accordi sanciti il 3 agosto 2000 https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2001-09-06&atto.codiceRedazionale=001Ag7016elenco3ogioarni=false
- 9 Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2005/05/07/05A03665/sg>
- 10 Legge di Bilancio 2005 (Legge 30 dicembre 2004, n. 311) <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2004/12/31/004G0342/sg>
164. Per garantire il rispetto degli obblighi comunitari e la realizzazione degli obiettivi di finanza pubblica per il triennio 2005-2007 il livello complessivo della spesa del Servizio sanitario nazionale, al cui finanziamento concorre lo Stato, è determinato in 88.195 milioni di euro per l'anno 2005, 89.960 milioni di euro per l'anno 2006 e 91.759 milioni di euro per l'anno 2007. I predetti importi comprendono anche quello di 50 milioni di euro, per ciascuno degli anni indicati, a titolo di ulteriore finanziamento a carico dello Stato per l'ospedale "Bambino Gesù". Lo Stato, in deroga a quanto stabilito dall'articolo 4, comma 3, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, concorre al ripiano dei disavanzi del Servizio sanitario nazionale per gli anni 2001, 2002 e 2003. A tal fine è autorizzata, a titolo di regolazione debitoria, la spesa di 2.000 milioni di euro per l'anno 2005, di cui 50 milioni di euro finalizzati al ripiano dei disavanzi della regione Lazio per l'anno 2003, derivanti dal finanziamento dell'ospedale "Bambino Gesù". Le predette disponibilità finanziarie sono ripartite tra le regioni con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle Finanze, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni.
173. L'accesso al finanziamento integrativo a carico dello Stato derivante da quanto disposto al comma 164, rispetto al livello di cui all'accordo Stato-regioni dell'8 agosto 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 208 del 7 settembre 2001, per l'anno 2004, rivalutato del 2 per cento su base annua a decorrere dal 2005, è subordinato alla stipula di una specifica intesa tra Stato e regioni ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, che contempli ai fini del contenimento della dinamica dei costi:
a) gli adempimenti già previsti dalla vigente legislazione;
b) i casi nei quali debbano essere previste modalità di affiancamento dei rappresentanti dei Ministeri della salute e dell'economia e delle finanze ai fini di una migliore definizione delle misure da adottare;
c) ulteriori adempimenti per migliorare il monitoraggio della spesa sanitaria nell'ambito del Nuovo sistema informativo sanitario;
d) il rispetto degli obblighi di programmazione a livello regionale, al fine di garantire l'effettività del processo di razionalizzazione delle reti strutturali dell'offerta ospedaliera e della domanda ospedaliera, con particolare riguardo al riequilibrio dell'offerta di posti letto per acuti e per lungodegenza e riabilitazione, alla promozione del passaggio dal ricovero ordinario al ricovero diurno, nonché alla realizzazione degli interventi previsti dal Piano nazionale della prevenzione e dal Piano nazionale dell'aggiornamento del personale sanitario, coerentemente con il Piano sanitario nazionale;
e) il vincolo di crescita delle voci dei costi di produzione, con esclusione di quelli per il personale cui si applica la specifica normativa di settore, secondo modalità che garantiscano che, complessivamente, la loro crescita non sia superiore, a decorrere dal 2005, al 2 per cento annuo rispetto ai dati previsionali indicati nel bilancio dell'anno precedente, al netto di eventuali costi di personale di competenza di precedenti esercizi;
f) in ogni caso, l'obbligo in capo alle regioni di garantire in sede di programmazione regionale, coerentemente con gli obiettivi sull'indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l'equilibrio economico-finanziario delle proprie aziende sanitarie, aziende ospedaliere, aziende ospedaliere universitarie ed Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico sia in sede di preventivo annuale che di conto consuntivo, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi dell'indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche e prevedendo l'obbligatorietà dell'adozione di misure per la riconduzione in equilibrio della gestione ove si prospettassero situazioni di squilibrio, nonché l'ipotesi di decadenza del direttore generale.

⁷ Al fine di promuovere un uso efficiente e appropriato della tecnologia dei dispositivi medici nell'ambito delle attività assistenziali del Servizio sanitario nazionale, e per ricondurre la relativa spesa entro i limiti del tetto previsto dall'articolo 9-ter, comma 1, lettera b), del decreto-legge 19 giugno 2015, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 6 agosto 2015, n. 125:

a) Il Ministero della Salute, in attuazione di quanto disposto dall'articolo 22, commi 1 e 2, del decreto legislativo 5 agosto 2022, n. 137, e dall'articolo 18, comma 1, del decreto legislativo 5 agosto 2022, n. 138, adotta entro il 30 giugno 2025 il *Programma nazionale di Health Technology Assessment (HTA)*, con entrata in vigore dal 1° gennaio 2026, e ne cura l'aggiornamento triennale. L'attuazione del Programma da parte delle singole Regioni rappresenta adempimento ai fini dell'accesso alla quota premiale del finanziamento del SSN, da verificare a cura del Comitato paritetico permanente per la verifica dell'erogazione dei LEA, con il supporto della Cabina di regia per l'HTA e dell'Osservatorio di cui alla lettera d).

- mantenere la stabilità e l'equilibrio di gestione del SSR;
- adempiere agli obblighi formativi sul monitoraggio della spesa relativi all'invio al Sistema Informativo Sanitario;
- adempiere agli obblighi informativi sugli indicatori previsti dal DM 12 dicembre 2001 (sistema di garanzie per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria);
- mantenere l'erogazione delle prestazioni ricomprese nei LEA;
- attuare nel proprio territorio, nella prospettiva dell'eliminazione o del significativo contenimento delle liste di attesa, le adeguate iniziative, senza maggiori oneri a carico del bilancio dello Stato, dirette a favorire lo svolgimento, presso gli ospedali pubblici, di accertamenti diagnostici in maniera continuativa;
- adottare i provvedimenti diretti a prevedere la decadenza automatica dei direttori generali nell'ipotesi di mancato raggiungimento dell'equilibrio economico delle aziende sanitarie e ospedaliere.

Il sistema premiale ha permesso di individuare **due gruppi di regioni**:

- Il primo, delle c.d. **Regioni virtuose**, con bilanci in equilibrio, che ha pertanto garantito negli anni, insieme agli altri adempimenti previsti, il superamento della verifica premiale annuale;
- Il secondo, c.d. **Regioni con elevati disavanzi**, con bilanci sanitari in significativo disavanzo, tale da non poter essere coperto con le ordinarie misure a carico dei bilanci regionali.

Già con i Patti per la Salute 2007-2009 è stata implementata una strumentazione normativa per aumentare la **responsabilizzazione di entrambi i gruppi di Regioni**. In particolare, per le Regioni in disavanzo sono stati previsti percorsi di risanamento condivisi, c.d. **Piani di rientro**, che costituiscono uno strumento fondamentale per risanare i conti mediante misure di contenimento della spesa, migliorando al contempo l'efficienza e la razionalizzazione dei servizi.

Tuttavia, secondo quanto si apprende, la stessa Intesa del 23 marzo 2005 determina l'accesso al **finanziamento integrativo** a carico dello Stato, rivalutato del 2 per cento su base annua a decorrere dal 2005. Si tratterebbe di una misura *una tantum*, non collegata alla quota premiale, in quanto rappresenta una forma di partecipazione straordinaria dello Stato al ripiano dei disavanzi regionali, non prevista nelle quote in cui è suddiviso il FSN.

La previsione di forme premiali nei confronti delle Regioni è altresì disciplinata **dall'articolo 2, comma 67-bis, della legge finanziaria per il 2010** (legge n.

191/2009¹¹). In particolare, tali forme premiali sono rivolte alle Regioni che soddisfino determinati requisiti strutturali e gestionali. Le Regioni ammesse a beneficiare di tali risorse devono:

- istituire una **Centrale regionale per gli acquisti** in grado di aggiudicare gare per l'approvvigionamento di beni e servizi per un volume annuo almeno pari a una soglia stabilita dal medesimo decreto;
- adottare misure efficaci per **l'equilibrio di bilancio** per gli erogatori pubblici.

Il controllo e la verifica dei requisiti necessari per l'accesso alla quota premiale sono affidati, come previsto dalla stessa disposizione, al Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei LEA e al Tavolo tecnico per la verifica degli adempimenti regionali. Tuttavia, lo stesso articolo stabilisce che la ripartizione della quota premiale avvenga mediante decreto ministeriale, tenendo conto anche dei criteri di riequilibrio indicati dalla Conferenza Stato-Regioni.

Il quinto periodo dello stesso comma 67-bis è stato modificato dall'articolo 1, comma 234, della legge di bilancio per il 2024 (legge n. 213/2023¹²), che ha prorogato anche per l'anno 2024 l'applicazione del meccanismo **transitorio di riparto** delle quote premiali, prorogate nuovamente dall'art. 74 dalla Legge di Bilancio per il 2026. Tale meccanismo, concordato tra i Ministeri della Salute e dell'Economia e delle Finanze, d'intesa con la Conferenza permanente Stato-Regioni, si è reso necessario in considerazione della **mancata adozione del decreto ministeriale** previsto dalla norma, volto a definire in via strutturale i criteri e le modalità di riparto della quota premiale.

¹¹ Con decreto del Ministro dell'economia e delle finanze, da adottarsi entro il 30 novembre 2011, di concerto con il Ministro della salute, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabilite forme premiali a valere sulle risorse ordinarie previste dalla vigente legislazione per il finanziamento del Servizio sanitario nazionale, applicabili a decorrere dall'anno 2012, per le regioni che istituiscano una Centrale regionale per gli acquisti e l'aggiudicazione di procedure di gara per l'approvvigionamento di beni e servizi per un volume annuo non inferiore ad un importo determinato con il medesimo decreto e per quelle che introducano misure idonee a garantire, in materia di equilibrio di bilancio, la piena applicazione per gli erogatori pubblici di quanto previsto dall'articolo 4, commi 8 e 9, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, nel rispetto del principio della remunerazione a prestazione. L'accertamento delle condizioni per l'accesso regionale alle predette forme premiali è effettuato nell'ambito del Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza e del Tavolo tecnico per la verifica degli adempimenti regionali, di cui agli articoli 9 e 12 dell'Intesa 23 marzo 2005, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, pubblicata nel supplemento ordinario n. 83 alla Gazzetta Ufficiale n. 105 del 7 maggio 2005. LEGGE 23 dicembre 2009, n. 191 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2009-12-23:191:vig>

¹² 1. All'articolo 2, comma 67-bis, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, al primo periodo, dopo le parole: «per le regioni che» sono inserite le seguenti: «garantiscono il rispetto dei tempi massimi di attesa per l'erogazione ai cittadini delle prestazioni sanitarie rientranti nei livelli essenziali di assistenza, per quelle che».

Inoltre, il comma 68 della stessa legge, prevede la possibile erogazione anticipata delle risorse rientranti nella quota indistinta del FSN, pari al 97%, al netto delle entrate regionali, mentre per le Regioni che risultano adempimenti agli obblighi previsti, tale anticipazione può essere pari al 98%. La restante parte, pari al 3% o 2%, è **vincolato** alla **verifica positiva degli adempimenti regionali**, riprendendo dunque quanto precedentemente stabilito dall'Intesa della Conferenza delle Regioni in merito alla partecipazione straordinaria dello Stato.

Vi sono una serie di interventi che mirano a modificare e ampliare gli adempimenti già previsti per legge. Nel quadro di interventi volti ad affrontare l'annoso problema dei tempi di attesa per l'accesso alle prestazioni sanitarie, si inserisce il c.d. **Decreto-Legge sulle liste di attesa** (DL n. 73/2024, convertito con la Legge n. 107/2024), che sembrerebbe sostenere un nuovo modello incentrato sulla trasparenza, monitoraggio e miglioramento dei risultati. Un elemento chiave in tal senso è rappresentato dall'articolo 2, che istituisce l'**Organismo di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria**, un ente istituito presso il Ministero della Salute, con funzioni ispettive e di valutazione, volto a rafforzare le attività di controllo del Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SIVeAS). Questo Organismo, recentemente regolamentato da un DPCM che ha ottenuto non senza fatica l'intesa in Conferenza Stato-Regioni, ha il compito di verificare il rispetto dei criteri di efficienza e di appropriatezza nella erogazione dei servizi e delle prestazioni sanitarie e sul corretto funzionamento del sistema di gestione delle liste di attesa e dei piani operativi per il recupero delle liste medesime da parte delle aziende sanitarie locali, ospedaliere e degli altri enti del SSN. Le **verifiche condotte** dall'Organismo costituiscono base informativa per il **Ministero della Salute**, che potrà attivare **misure sanzionatorie o premiali nei confronti delle Regioni**, in funzione degli esiti rilevati.

L'art. 4, inoltre, mira a rafforzare l'offerta assistenziale nel breve termine, disponendo che – nel limite delle risorse disponibili – le visite diagnostiche e specialistiche possano essere effettuate anche nei fine settimana e in fasce orarie estese, così da garantire il rispetto dei tempi massimi di erogazione delle prestazioni sanitarie. Ai **direttori regionali della sanità** è attribuito il compito di vigilare sull'attuazione della norma e di trasmettere appositi rapporti al Ministero. Anche in questo caso, lo svolgimento delle attività previste è rilevante ai fini dell'applicazione di misure sanzionatorie o premiali nei confronti dei soggetti responsabili.

Nel loro insieme, queste disposizioni confermano una chiara volontà da parte del Ministero della Salute di rafforzare l'attività di monitoraggio e verifica, puntando a ridurre inefficienze, migliorare la qualità dell'assistenza e valorizzare le amministrazioni più virtuose. Sebbene tali misure non rappresentino formalmente un requisito per l'accesso alle quote premiali, né il loro ruolo sia esplicitamente dettagliato nel testo normativo, emerge con chiarezza l'intento del Ministero della Salute di orientare il sistema verso un meccanismo di valu-

tazione più stringente, fondato su principi di premialità e penalizzazione, con l'obiettivo di incidere in modo concreto e misurabile sulle *performance* complessive del SSN.

Un passaggio particolarmente significativo che segue questa logica è rappresentato dal disegno di legge recante **Misure sanitarie e liste di attesa (AC. 2365)**¹³, attualmente all'esame della Commissione Affari sociali della Camera. Tale provvedimento si pone in continuità con il DL di cui sopra, al fine di contribuire a definire un quadro normativo più ampio e concreto nell'ambito della gestione delle liste di attesa. Tra le diverse misure previste, l'art. 12 al comma 1 del disegno di legge introduce una modifica sostanziale al sistema premiale previsto dall'articolo 2, comma 67-bis, della Legge 23 dicembre 2009, n. 191 (Legge finanziaria 2010). In particolare, si intende introdurre un nuovo adempimento per l'accesso delle Regioni alla quota premiale del Fondo Sanitario Nazionale: **il rispetto dei tempi massimi di attesa per l'erogazione delle prestazioni sanitarie rientranti nei LEA**.

Le Regioni, inoltre, come previsto dal comma 2 dello stesso articolo, sono tenute ad **assegnare specifici obiettivi annuali relativi alla riduzione delle liste di attesa ai direttori regionali della sanità**, ai direttori generali delle aziende sanitarie locali, delle aziende ospedaliere e degli altri enti del SSN. Gli stessi direttori generali provvedono, a loro volta, ad assegnare analoghi obiettivi ai direttori amministrativi, sanitari e ai direttori di struttura complessa, con conseguente aggiornamento dei rispettivi contratti individuali. La verifica del rispetto degli obiettivi è effettuata, anche sulla base dei dati di monitoraggio forniti dal Ministero della Salute, rispettivamente dalla Regione per quanto concerne i direttori generali, e da questi ultimi nei confronti dei dirigenti aziendali interessati¹⁴. Con questo ulteriore intervento, il legislatore sembra voler rafforzare la responsabilizzazione delle Regioni e, in particolare, dei direttori generali, prevedendo un chiaro collegamento tra la valutazione della *performance* – con riferimento al rispetto dei tempi di attesa – e il riconoscimento economico legato al raggiungimento dei risultati attesi.

¹³ Disegno di legge "Misure di garanzia per l'erogazione delle prestazioni sanitarie e altre disposizioni in materia sanitaria" XIX Legislatura - Lavori - Progetti di legge - Scheda del progetto di legge

¹⁴ 2. Ai fini della valutazione e della verifica dell'attività dei direttori regionali della sanità nonché dei direttori generali delle aziende sanitarie locali, delle aziende ospedaliere e degli altri enti del Servizio sanitario nazionale, di cui all'articolo 2, comma 3, del decreto legislativo 4 agosto 2016, n. 171, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano assegnano, nell'ambito dei sistemi di valutazione previsti dai rispettivi ordinamenti, specifici obiettivi annuali relativi alla riduzione delle liste di attesa, integrando i relativi contratti individuali, ai fini del riconoscimento dell'indennità di risultato. Ai medesimi fini i direttori generali assegnano gli obiettivi di cui al primo periodo ai direttori amministrativi, ai direttori sanitari e ai direttori di struttura complessa, integrando i relativi contratti individuali. La quota dell'indennità di risultato condizionata al raggiungimento del predetto obiettivo non può essere inferiore al 30 per cento. Le verifiche del rispetto degli obiettivi di cui al primo e al secondo periodo sono effettuate, anche sulla base dei dati risultanti dal monitoraggio del Ministero della salute, rispettivamente, dalla regione e dal direttore generale dei predetti enti ed aziende del Servizio sanitario nazionale.

In attesa dell'adozione di un nuovo decreto ministeriale che definisca modalità strutturali e definitive per l'assegnazione delle risorse premiali, verrebbe inoltre confermata la procedura transitoria attualmente in vigore.

Sembrerebbe dunque esserci l'intento da parte del legislatore di poter individuare un nuovo impianto normativo premiale non più soltanto basato sulla verifica formale di adempienza, ma come un meccanismo dinamico di valorizzazione dei risultati, capace di premiare chi innova, riorganizza, investe e riduce le diseguaglianze regionali.

Anche in Legge di Bilancio 2025 è stato inserito un nuovo adempimento, che si colloca nella logica premiale. In attuazione dei decreti legislativi n. 137 e n. 138 del 5 agosto 2022, il Ministero della Salute è chiamato ad adottare, entro il 30 giugno 2025, il **Programma nazionale di Health Technology Assessment (HTA)**¹⁵, con entrata in vigore a partire dal 1° gennaio 2026 e aggiornamento triennale. L'attuazione del Programma da parte delle singole Regioni rappresenta adempimento obbligatorio ai fini dell'accesso alla quota premiale.

La verifica dell'adempimento, condizione necessaria per l'attribuzione della quota premiale, è affidata al Comitato LEA, che si avvale del supporto tecnico-scientifico della Cabina di Regia per l'HTA e dell'Osservatorio nazionale sui dispositivi medici. Quest'ultimo svolge un ruolo di supervisione strategica sull'attuazione del Piano, attraverso attività di monitoraggio periodico.

Sulla base delle evidenze raccolte, il Ministero della Salute elabora un indicatore sintetico dello stato di attuazione del Programma nazionale di HTA, trasmettendo alle Regioni i risultati del monitoraggio ed eventualmente formulando indicazioni correttive.

Ai fini della verifica dell'adempimento, le Regioni redigono annualmente una relazione sul proprio sistema di governo dei dispositivi medici. Inoltre, provvedono all'assegnazione del *budget* aziendale per i dispositivi medici agli enti del Servizio sanitario regionale, nel rispetto del tetto di spesa definito a livello regionale. Il rispetto del budget assegnato costituisce uno dei criteri di valutazione della *performance* dei direttori generali degli enti del Servizio sanitario regionale e dei responsabili delle strutture aziendali competenti.

L'obiettivo è dunque quello di rafforzare l'utilizzo della leva premiale come incentivo all'adozione di modelli organizzativi e decisionali più evoluti, basati

¹⁵ Il Programma nazionale HTA dei dispositivi medici 2023-2025, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, rappresenta lo strumento attuativo nazionale per allineare il sistema italiano alle richieste e agli standard del nuovo regolamento europeo. Il Programma riorganizza il modello italiano di valutazione dei dispositivi medici secondo una logica centralizzata, trasparente e coordinata tra Ministero della Salute, Regioni e Agenas, definendo un flusso procedurale unico per la selezione, valutazione e valorizzazione dei dispositivi. L'approccio metodologico adottato riflette i principi del regolamento europeo e si propone di essere progressivamente compatibile con le future valutazioni congiunte.

sulla misurazione dell'efficacia clinica, dell'efficienza allocativa e del valore per il paziente. In questa prospettiva, la premialità non assume una funzione meramente sanzionatoria o compensativa, ma diventa uno strumento proattivo di promozione dell'innovazione responsabile, capace di orientare le scelte regionali verso soluzioni ad alto impatto tecnologico e organizzativo.

Tabella 6 - Sintesi degli adempimenti per la premialità

Forme di premialità/ adempimento	Già in vigore	Note
Istituzione di una Centrale regionale per gli acquisti	Si	Prevista dall'articolo 2, comma 67-bis, della legge finanziaria per il 2010
Assicurare l'equilibrio di Bilancio	Si	Prevista dall'articolo 2, comma 67-bis, della legge finanziaria per il 2010
Rispetto dei tempi massimi di attesa per l'erogazione delle prestazioni sanitarie rientranti nei LEA	No	Previsto dal Ddl misure sanitarie e liste di attesa (AC.2365), attualmente in esa- me in Parlamento. Al termine dell'iter, questa ulteriore forma premiale si inte- grerebbe alle misure già previste di cui sopra
Attuazione del Programma nazionale di HTA	Si	Ai commi 330 e 331 della Legge di Bi- lancio 2025 viene introdotto un nuovo adempimento ai fini della valutazione dell'accesso alla quota premiale

Box 6 - I meccanismi di erogazione risorse finanziarie esistenti

L'analisi si è concentrata su esempi di meccanismi o Fondi attualmente in vigore che rispondono a logiche differenti rispetto ai criteri basati sul fabbisogno, prevedendo invece meccanismi di condizionamento o premialità legati al conseguimento di specifici obiettivi, che rivela un'impostazione orientata al risultato, alla misurabilità del progresso e alla responsabilizzazione degli attori coinvolti nell'attuazione.

L'obiettivo è stato quello di individuare modelli e strumenti potenzialmente replicabili, utili a stimolare una riflessione condivisa all'interno del gruppo di lavoro, anche in vista dell'elaborazione di proposte volte a migliorare l'efficacia delle politiche sanitarie e la qualità della spesa pubblica.

Focus su PNRR

Il **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)** costituisce lo strumento attraverso cui l'Italia attua il programma Next Generation EU, approvato dal Consiglio europeo nel luglio 2020 per sostenere la ripresa degli Stati membri a seguito della crisi pandemica. Il PNRR italiano si articola in sei Missioni, ciascuna delle quali si focalizza su ambiti strategici per il rilancio economico e sociale del Paese: digitalizzazione, transizione ecologica, infrastrutture, istruzione e ricerca, coesione e salute.

All'interno di ogni Missione sono identificate specifiche **Componenti**, che a loro volta si articolano in **Investimenti** (azioni concrete da realizzare) e **Riforme** (cambiamenti normativi o amministrativi funzionali alla realizzazione degli obiettivi del Piano). L'intera struttura è concepita secondo una logica integrata di trasformazione del sistema Paese, orientata a garantire crescita sostenibile, equità, coesione territoriale e resilienza strutturale. Ai sensi del Regolamento (UE) 2021/241¹⁶, che istituisce il Dispositivo per la Ripresa e la Resilienza, il Piano è attuato attraverso il raggiungimento di **traguardi (milestones)** e **obiettivi (targets)**, che rappresentano le **tappe intermedie e finali** delle Riforme e degli Investimenti.

Il finanziamento da parte della Commissione Europea avviene in modo condizionato e progressivo. In particolare, la Commissione procede all'erogazione

delle rate semestrali a favore del Governo italiano solo previa valutazione positiva del raggiungimento dell'intero set di traguardi e obiettivi previsti per il semestre di riferimento.

Questo impianto garantisce:

- la misurabilità concreta del progresso nella realizzazione del Piano;
- un meccanismo di responsabilizzazione dell'apparato pubblico coinvolto, a tutti i livelli.

Gli interventi previsti dalla Missione 6 – Salute del PNRR sono articolati in due macroaree strategiche, con orizzonte di attuazione entro il 2026:

1. Rafforzamento dell'assistenza sanitaria territoriale

L'obiettivo è quello di ridisegnare la rete dei servizi territoriali affinché questi siano realmente capillari, accessibili e orientati alla prossimità e alla presa in carico continuativa del cittadino. In tale ambito rientrano interventi fondamentali come:

- l'attivazione delle **Case della Comunità**, hub fondamentali per l'erogazione integrata dei servizi sanitari e sociosanitari;
- il potenziamento dell'assistenza domiciliare;
- la creazione degli **Ospedali di Comunità**;
- la promozione di un nuovo modello organizzativo fondato sul ruolo centrale della medicina generale, della sanità infermieristica e della prevenzione.

2. Ammodernamento del sistema sanitario attraverso innovazione, ricerca e digitalizzazione

La seconda area è finalizzata a rendere il SSN più moderno e sostenibile, agendo in particolare su:

- l'**ammodernamento del parco tecnologico e digitale ospedaliero**, con la sostituzione delle grandi apparecchiature obsolete;
- lo sviluppo del **Fascicolo Sanitario Elettronico** e delle infrastrutture digitali per favorire l'interoperabilità tra sistemi e Regioni;
- il rafforzamento della **ricerca scientifica in ambito biomedico e sanitario**;

¹⁶ Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Febbraio 2021 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0241>

- L'investimento in **formazione e aggiornamento continuo del personale sanitario**, con attenzione alla valorizzazione delle competenze e alla riduzione del mismatch tra fabbisogni assistenziali e risorse professionali disponibili.

Attraverso la Missione Salute, l'Italia intende quindi realizzare una profonda riforma infrastrutturale e culturale del proprio SSN, allineandolo ai principi di prossimità, universalità, equità, innovazione e sostenibilità.

Vale la pena anche brevemente ricordare le misure previste nell'ambito della Missione 5 del PNRR, volta al rafforzamento dei servizi sociali e sanitari di prossimità, con l'obiettivo di contrastare i fenomeni di marginalizzazione e spopolamento che interessano numerosi territori del Paese, in particolare quelli montani e rurali. Ne costituiscono un esempio il consolidamento delle farmacie rurali convenzionate, in particolare nei centri con popolazione inferiore ai 3.000 abitanti. L'obiettivo è valorizzare il ruolo delle farmacie come strutture sanitarie di prossimità, potenziandone le capacità organizzative e funzionali affinché possano offrire un ventaglio più ampio di prestazioni sanitarie sul territorio.

L'adozione di un sistema vincolante di traguardi e obiettivi, il cui raggiungimento è condizione necessaria per ricevere le risorse previste dal Piano, rappresenta una novità di portata strutturale per il nostro sistema. Legare l'erogazione delle rate semestrali al conseguimento effettivo dei risultati evita dispersioni e ritardi, incentivando Regioni, Aziende sanitarie e amministrazioni centrali a rispettare tempi e qualità nell'attuazione. Ciò assume particolare rilevanza per la Missione Salute, dove la tempestività e l'efficacia degli interventi sono determinanti per colmare disuguaglianze e migliorare i servizi ai cittadini. Il sistema *milestone-target* promuove un cambiamento culturale profondo nella gestione delle politiche pubbliche, ponendo al centro non solo *quanto si spende*, ma soprattutto *cosa si ottiene* in termini di benefici concreti per i cittadini, come la riduzione delle disuguaglianze territoriali, il potenziamento dei servizi sanitari territoriali, la digitalizzazione e l'innovazione tecnologica del SSN.

Infine, questo approccio può rappresentare una *best practice* da consolidare anche al di fuori del PNRR. L'introduzione di meccanismi premiali, di valutazione ex-ante ed ex-post, e di rendicontazione trasparente potrebbe diventare lo standard nella programmazione ordinaria delle politiche sanitarie, contribuendo a rendere la spesa pubblica più efficace, equa e orientata al risultato.

Focus su Fondo PON

Tra le misure più significative introdotte negli ultimi anni in ambito oncologico, si segnala l'istituzione, con l'articolo 4, commi 9-bis e 9-ter del c.d. DL Millepro-

roghe 2023¹⁷, di un **Fondo dedicato all'attuazione del Piano Oncologico Nazionale (PON)**. Tale Fondo dispone di una dotazione pari a 10 milioni di euro annui per il quinquennio 2023-2027, con l'obiettivo strategico di rafforzare le politiche regionali in materia di prevenzione, diagnosi precoce, cura e assistenza dei pazienti oncologici, secondo gli indirizzi definiti dal Piano.

Il primo decreto attuativo (DM 8 novembre 2023¹⁸) ha stabilito criteri e modalità di riparto tra le Regioni e le Province autonome, prevedendo un'impostazione programmatica vincolante: entro il 30 novembre 2023, le amministrazioni regionali hanno infatti adottato, mediante specifica delibera, le linee strategiche prioritarie da perseguire, impegnandosi formalmente all'elaborazione di un programma quinquennale di interventi, coerente con le esigenze epidemiologiche e organizzative del proprio territorio.

Elemento di particolare rilievo è rappresentato dal meccanismo premiale previsto per l'erogazione progressiva delle risorse. Il secondo decreto attuativo (DM 10 giugno 2024¹⁹) ha infatti definito il sistema di verifica degli obiettivi annuali, con riferimento specifico alla piena operatività delle Reti Oncologiche Regionali, ritenute infrastruttura fondamentale per garantire equità di accesso, qualità assistenziale e presa in carico multidisciplinare.

In tale ottica, il Fondo PON si configura come strumento di incentivazione virtuosa, vincolando la disponibilità delle risorse al conseguimento di risultati misurabili e trasparenti, che riflettono non solo la messa a terra delle linee strategiche adottate, ma anche il grado di coordinamento e funzionalità dei modelli organizzativi regionali. Si tratta, in altri termini, di una integrazione strutturata tra programmazione, attuazione e monitoraggio. Le modalità di gestione del Fondo PON rappresentano una forma avanzata di finanziamento incentivante, in cui le risorse non sono distribuite in modo statico ma in funzione della capacità delle Regioni di implementare interventi coerenti, valutabili e impattanti

Ciò consente di:

- **premiare le Regioni in modo equo le regioni più virtuose** nella realizzazione di modelli di presa in carico integrata e funzionamento delle reti oncologiche, sulla base della valutazione del raggiungimento dei propri

¹⁷ Legge 24 febbraio 2023, n. 14 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 29 dicembre 2022, n. 198, recante disposizioni urgenti in materia di termini legislativi"

¹⁸ Decreto ministeriale 8 novembre 2023 "Criteri e modalità di riparto tra le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano del Fondo per l'implementazione del Piano oncologico nazionale 2023-2027" <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/11/28/23Ao6496/sg>

¹⁹ Decreto ministeriale 10 giugno 2024 "Integrazione del decreto 8 novembre 2023, recante i criteri e le modalità di riparto tra le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano del Fondo per l'implementazione del Piano oncologico nazionale 2023-2027" https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2024-08-12&atto.codiceRedazionale=24Ao4193&elenco30giorni=false

obiettivi

- **sollecitare le Regioni in ritardo ad accelerare l'attuazione dei propri programmi**, al fine di vedersi svincolate le risorse ad esse destinate

Tale impianto intende dunque promuovere una nuova cultura della valutazione delle politiche sanitarie e può costituire una base replicabile per la definizione di futuri fondi tematici in ambito sanitario. Il fine ultimo che tale Fondo si pone sarebbe proprio quello di cercare di ridurre le disuguaglianze territoriali nell'accesso a diagnosi tempestive, promuovendo una piena attuazione del modello delle Reti.

Focus su Fondo test genomici

Negli ultimi anni, il ricorso ai test genomici in ambito oncologico si è progressivamente affermato come uno strumento cruciale per garantire cure più mirate, efficaci e sostenibili. In particolare, nel trattamento del tumore della mammella in stadio iniziale, tali test consentono di identificare con maggiore precisione le pazienti che possono trarre beneficio dalla chemioterapia adiuvante, evitando al contempo trattamenti inutili e potenzialmente dannosi per coloro che non ne avrebbero reale indicazione clinica.

Accogliendo tali istanze, la Legge di Bilancio 2021 (L. 178/2020²⁰) ha previsto l'istituzione di un apposito Fondo da 20 milioni di euro, finalizzato a coprire le spese per l'esecuzione dei test genomici. Il Fondo rappresenta un importante strumento di politica sanitaria, orientato a garantire l'accesso omogeneo su tutto il territorio nazionale a tecnologie che migliorano l'appropriatezza terapeutica e riducono i rischi di *overtreatment*.

Lo stesso Ministero della Salute ha più volte sottolineato l'importanza di questo Fondo, in quanto misura strategica in grado di migliorare la qualità della vita delle donne affette da tumore al seno, che possono beneficiare di terapie sempre più mirate e personalizzate.

Di rilievo lo stesso meccanismo di erogazione delle risorse. In particolare, il rim-

²⁰ Legge 30 dicembre 2020, n. 178 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2020-12-30:178>

borso, previsto dal decreto attuativo 18 maggio 2021²¹, è articolato in due fasi:

- una prima erogazione pari al 50% delle risorse disponibili per il 2021, subordinata al parere favorevole del Comitato di Coordinamento;
- una seconda erogazione, relativa alla quota residua, vincolata alla trasmissione da parte delle Regioni di una relazione finale, contenente i dati su numero, tipologia e costi dei test effettuati.

Questo meccanismo consente di collegare direttamente l'erogazione delle risorse al reale utilizzo delle tecnologie finanziate, assicurando che i fondi siano effettivamente destinati a prestazioni erogate, documentate e valutabili.

Tale modalità rappresenta dunque un modello significativo da replicare in altre iniziative orientate all'innovazione e alla qualità dell'assistenza.

Focus su Fondo NGS

La Legge di Bilancio 2022 (L. 234/2021)²² ha previsto, all'articolo 1 commi 684-686, l'istituzione di uno specifico Fondo finalizzato al potenziamento dell'accesso ai test di sequenziamento genomico di nuova generazione (*Next Generation Sequencing* – NGS), strumenti diagnostici avanzati che consentono una profilazione molecolare dei tumori ad elevata precisione. Il Decreto attuativo del Ministero della Salute del 30 settembre 2022 ha definito nel dettaglio i criteri e le modalità di riparto delle risorse tra le Regioni, nonché le condizioni per l'effettiva erogazione del finanziamento. Il meccanismo previsto è analogo a quello adottato per i test genomici: le Regioni sono tenute a trasmettere annualmente una relazione, con indicazione puntuale delle informazioni richieste dal decreto, tra cui il numero di test effettuati, le tipologie tumorali analizzate, i centri erogatori coinvolti e i costi sostenuti.

Sulla base della valutazione di tali relazioni, e solo in presenza di un riscontro positivo da parte del Ministero della Salute, si procede all'erogazione – parziale o totale – delle risorse spettanti. Tale impostazione introduce un principio di responsabilizzazione nell'erogazione del finanziamento, promuovendo una

²¹ Decreto ministeriale 18 maggio 2021 "Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivi per il carcinoma mammario in stadio precoce" <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/07/21A04069/SG>

²² Legge 30 dicembre 2021, n. 234 "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024" <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2021-12-30:234>

maggiore trasparenza da parte delle Regioni beneficiarie e incentivando una programmazione coerente con gli obiettivi nazionali di innovazione e appropriatezza clinica.

Come per altri fondi analoghi istituiti negli ultimi anni, anche il Fondo per i test di profilazione genomica NGS è concepito per assicurare un attento monitoraggio dell'utilizzo delle risorse stanziate. Questo approccio mira non solo a garantire la trasparenza e la correttezza nella gestione finanziaria, ma soprattutto a favorire un progressivo efficientamento dei servizi sanitari regionali. Attraverso la raccolta e l'analisi puntuale dei dati relativi all'impiego dei test, si intende promuovere una distribuzione più equa e appropriata delle tecnologie diagnostiche, sostenendo al contempo la sostenibilità economica del SSN e migliorando la qualità complessiva dell'assistenza oncologica offerta ai cittadini.

Box 7 – Gli indicatori NSG per i PDTA

Il NSG ha introdotto, per la prima volta, il **monitoraggio e la valutazione di 6 PDTA** relativi a specifiche patologie: broncopneumopatie croniche ostruttive - BPCO, scompenso cardiaco, diabete, tumore della mammella nella donna, tumore del colon, tumore del retto.

Sono stati definiti **10 indicatori di processo** che riguardano l'aderenza alle terapie farmacologiche e ai controlli periodici dei marcatori di malattia e la tempestività degli interventi terapeutici chirurgici e medici. Il monitoraggio di tali indicatori nelle 21 Regioni italiane fornisce informazioni sull'aderenza alle raccomandazioni per la gestione della patologia, al fine di garantire esiti favorevoli, nei diversi contesti organizzativi regionali.

L'obiettivo generale è quello di confrontare i diversi modelli assistenziali per le patologie croniche ed acute allo scopo di identificare la strategia migliore in termini di efficacia (*effectiveness*), costo-efficacia (*cost-effectiveness*) e sostenibilità economica con riferimento a:

- la **popolazione assistita** in termini di:
 - misura del bisogno/domanda di salute (stima della prevalenza/identificazione di coorti di pazienti che, sulla base dell'erogazione di prestazioni sanitarie da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), risultano affetti, o sono presi in carico perché affetti, da specifiche condizioni croniche);
 - classificazione dei pazienti affetti da una condizione/malattia in funzione della gravità e di altri determinanti del consumo di risorse.
- l'**intervento assistenziale** in relazione alla:
 - misura del processo di cura, eventualmente scomposto nelle fasi di accesso ai diversi livelli assistenziali e di passaggio da un livello assistenziale all'altro;
 - misura degli esiti del percorso di cura;
 - stima dei costi;
 - conoscenza del livello organizzativo in cui è attivo il PDTA.

Partendo dalle esperienze sviluppate a livello nazionale e regionale, presso il Ministero della Salute è stato costituito un **Gruppo di lavoro** che ha sviluppato e sperimentato una metodologia di monitoraggio e valutazione dei PDTA, applicabile a livello nazionale e regionale, nell'ambito delle attività di valutazione e programmazione sanitaria.

La **metodologia** individuata permette di:

1. stimare il numero complessivo di pazienti affetti dalla patologia di interesse (prevalenza);
2. stimare il numero complessivo di nuovi pazienti presi in carico annualmente per la patologia di interesse (incidenza);
3. considerare il processo temporale delle prestazioni erogate (PDTA) ai pazienti prevalenti, o incidenti, anche in riferimento al livello assistenziale (prevenzione, territoriale, ospedaliera), ed individuare idonee misure (indicatori) dei PDTA;
4. definire gli esiti di interesse per il SSN sperimentati dai pazienti prevalenti, o incidenti, ed individuare idonee misure (indicatori) di esito;
5. stimare il consumo di risorse (in termini di tariffe ma anche di stima dei costi reali) dei PDTA;
6. valutare l'efficacia pratica (*effectiveness*) e l'efficienza dei PDTA;
7. confrontare PDTA osservati per lo stesso bisogno di salute/assistenza, in termini di efficacia, qualità ed efficienza;
8. effettuare stime meta-analitiche e valutazioni a livello nazionale.

Tabella 7. Indicatori per il monitoraggio e la valutazione dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) – (Fonte: dati del NSG)

Id.	Indicatore	Significato
PDTA 01	Percentuale di pazienti con diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che aderiscono al trattamento farmacologico come previsto dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Broncopneumopatie cronico-ostruttive BPCO)	L'indicatore misura l'aderenza al trattamento farmacologico nei pazienti con diagnosi di BPCO individuati secondo il manuale PDTA del Ministero della salute (pubblicato su www.salute.gov.it). La copertura con i farmaci adeguati consente di verificare l'omogeneità dell'offerta della principale cura farmacologica della BPCO. L'aderenza al trattamento farmacologico si associa a una riduzione del rischio di re-ospedalizzazione dopo la diagnosi e/o del rischio di morte.
PDTA 02	Percentuale di pazienti con diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che sono sottoposti alla visita pneumologica secondo la tempistica prevista dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Broncopneumopatie cronico-ostruttive BPCO)	L'indicatore misura l'adeguatezza della tempistica delle visite pneumologiche nei pazienti con diagnosi di BPCO individuati secondo il manuale PDTA del Ministero della salute. Il numero di visite pneumologiche consente di valutare la presa in carico del paziente con BPCO. L'adeguatezza del numero di visite pneumologiche si associa a una riduzione del rischio di ospedalizzazione dopo la diagnosi e/o del rischio di morte.
PDTA 03	Percentuale di pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco che aderiscono al trattamento farmacologico (con ACE inibitori o sartani; con beta-bloccanti) come previsto dal Manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Scompenso cardiaco)	L'indicatore misura l'aderenza al trattamento farmacologico nei pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco individuati secondo il manuale PDTA del Ministero della salute. La copertura con i farmaci adeguati consente di verificare l'omogeneità dell'offerta della cura farmacologica dello scompenso cardiaco. L'aderenza al trattamento farmacologico si associa a una riduzione del rischio di re-ospedalizzazione dopo la diagnosi e/o del rischio di morte.
PDTA 04	Percentuale di pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco con un adeguato numero di ecocardiogrammi come previste dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Scompenso cardiaco)	L'indicatore consente di valutare una componente dell'adeguatezza della presa in carico del paziente con scompenso cardiaco. L'aderenza al controllo ecografico si associa a una riduzione del rischio di re-ospedalizzazione dopo la diagnosi e/o del rischio di morte.
PDTA 05	Percentuale di pazienti diabetici che seguono almeno 4 delle seguenti 5 raccomandazioni di controllo di emoglobina glicata, profilo lipidico, microalbuminuria, monitoraggio del filtrato glomerulare o della creatinina o clearance creatinina, fondo oculare, come previste dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Diabete)	L'indicatore misura complessivamente l'aderenza alle raccomandazioni di controllo, definite in base alle evidenze scientifiche disponibili, nei pazienti diabetici individuati secondo il manuale PDTA del Ministero della salute. L'aderenza alle raccomandazioni è associata alla riduzione della probabilità di esiti sfavorevoli (ricovero per complicanze a breve termine o per diabete non controllato o per complicanze a lungo termine o per amputazione non traumatica degli arti inferiori).

PDTA o6	Percentuale di pazienti operate per la prima volta per tumore della mammella per le quali i seguenti 4 interventi sono eseguiti secondo la tempestività prevista dal manuale PDTA del Ministero della salute: primo intervento chirurgico dalla diagnosi, inizio della terapia medica, inizio della radioterapia, follow-up mammografico dopo il primo intervento chirurgico (PDTA Tumore operato della mammella nella donna)	L'indicatore descrive la proporzione di pazienti operate per tumore alla mammella, individuate secondo il manuale PDTA del Ministero della salute, per le quali complessivamente gli interventi terapeutici sono eseguiti secondo la tempistica definita in base alle evidenze scientifiche disponibili. La tempestività di intervento sia chirurgico che medico riduce la probabilità di re-intervento per tumore alla mammella e aumenta la probabilità di sopravvivenza.
PDTA o7	Percentuale di pazienti per i quali il primo intervento chirurgico dopo diagnosi di tumore del colon è stato eseguito secondo la tempistica prevista dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Tumori operati del colon e del retto)	L'indicatore descrive la proporzione di pazienti operati per tumore del colon, individuati secondo il manuale PDTA del Ministero della salute, per i quali l'intervento chirurgico è stato eseguito secondo la tempistica definita in base alle evidenze scientifiche disponibili. La tempestività di intervento chirurgico riduce la probabilità di re-intervento per tumore del colon e aumenta la probabilità di sopravvivenza.
PDTA o8	Percentuale di pazienti operati per la prima volta per tumore del colon sottoposti a follow-up endoscopico secondo la tempistica prevista dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Tumori operati del colon e del retto)	L'indicatore descrive la proporzione di pazienti operati per tumore del colon, individuati secondo il manuale PDTA del Ministero della salute, che sono sottoposti a un follow-up attivo, finalizzato alla identificazione precoce di recidive di malattia. Un follow-up adeguato è associato alla riduzione del rischio di morte.
PDTA o9	Percentuale di pazienti per i quali il primo trattamento medico o chirurgico dopo diagnosi di tumore del retto è stato eseguito secondo la tempistica prevista dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Tumori operati del colon e del retto)	L'indicatore descrive la proporzione di pazienti operati per tumore del retto, individuati secondo il manuale PDTA, per i quali il trattamento medico o chirurgico è stato eseguito secondo la tempistica definita in base alle evidenze scientifiche disponibili. La tempestività di trattamento medico o chirurgico riduce la probabilità di re-intervento per tumore del retto e aumenta la probabilità di sopravvivenza.
PDTA 10	Percentuale di pazienti operati per la prima volta per tumore del retto sottoposti a follow-up endoscopico secondo la tempistica prevista dal manuale PDTA del Ministero della salute (PDTA Tumori operati del colon e del retto)	L'indicatore descrive la proporzione di pazienti operati per tumore del retto, individuati secondo il manuale PDTA, che sono sottoposti a un follow-up attivo, finalizzato alla identificazione precoce di recidive di malattia. Un follow-up adeguato è associato alla riduzione del rischio di morte.

Box 8 – Le misure normative per l'implementazione dei PDTA

Tra le iniziative volte al miglioramento dell'accesso e della qualità delle cure, merita particolare attenzione quanto previsto dal già citato c.d. **DL Liste di attesa**²³. Il provvedimento stabilisce che, al fine di ottimizzare la programmazione sanitaria regionale nella gestione delle patologie cronico-degenerative e oncologiche, debba essere definito e garantito l'accesso alle prestazioni previste all'interno dei PDTA attraverso agende dedicate. Si tratta di una misura che mira a garantire non solo una maggiore flessibilità organizzativa, ma soprattutto tempi certi per prestazioni necessarie e non differibili, riconoscendo nei PDTA uno snodo cruciale per assicurare continuità e tempestività dell'assistenza.

Nel corso invece dell'esame del già menzionato **Ddl Misure sanitarie e liste di attesa**²⁴ sono poi stati presentati e approvati quattro emendamenti identici e trasversali, con cui si prevede la redazione di linee guida nazionali contenenti requisiti minimi omogenei per PDTA regionali in ambito oncologico. Si tratta di un intervento normativo di particolare rilievo, che si inserisce nel solco delle politiche volte al rafforzamento della presa in carico dei pazienti oncologici in un'ottica di equità, tempestività e qualità dell'assistenza, in coerenza con quanto già tracciato dalle strategie del Piano Oncologico Nazionale. L'introduzione di linee guida nazionali con criteri minimi condivisi per la redazione dei PDTA ha come obiettivo quello di ridurre le disomogeneità territoriali oggi ancora presenti nella gestione oncologica. Il lavoro del Parlamento si inserisce pertanto in una prospettiva evolutiva del sistema sanitario, volta non solo a garantire standard minimi di appropriatezza assistenziale, ma anche a favorire la piena operatività delle Reti oncologiche regionali, la valorizzazione delle competenze multidisciplinari e la diffusione delle buone pratiche cliniche. In questa direzione, le linee guida nazionali potranno costituire uno strumento di supporto per le Regioni nella programmazione e nel monitoraggio dei PDTA, promuovendo al contempo l'adozione di indicatori comuni di esito e di processo, in un'ottica di valutazione e miglioramento continuo. Sebbene il testo non sia ancora legge, appare evidente la direzione intrapresa dal Governo e dal Parlamento, orientata a rafforzare l'equità del sistema sanitario attraverso strumenti normativi capaci di assicurare criteri minimi comuni e livelli essenziali di appropriatezza

²³ Disegno di Legge "Misure di garanzia per l'erogazione delle prestazioni sanitarie e altre disposizioni in materia sanitaria" (AC. 2365) XIX Legislatura - Testi allegati all'ordine del giorno

²⁴ Disegno di Legge "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e bilancio pluriennale per il triennio 2026-2028" (AS. 1689) Parlamento Italiano - Disegno di legge S. 1689 - 19ª Legislatura | Senato della Repubblica

in tutte le Regioni. La formalizzazione di linee guida nazionali per i PDTA oncologici rappresenterebbe quindi un passo significativo verso un modello di cura sempre più uniforme, misurabile e orientato ai risultati, coerente con gli standard più avanzati di governance sanitaria.

Questi interventi testimoniano quindi una crescente attenzione istituzionale alla qualità dei percorsi di cura oncologici e alla necessità di colmare i divari esistenti tra i territori. Una visione che pone il paziente al centro del sistema, e che riconosce nei PDTA un **pilastro strategico** per garantire cure efficaci, tempestive ed eque, in linea con i più alti standard nazionali e internazionali.

Il Volume tiene conto e recepisce i contributi scritti e orali forniti dalle istituzioni e dagli enti che hanno partecipato ai momenti di condivisione del work in progress del Gruppo di Lavoro.

NORMATIVA

Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3 “Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione” [LEGGE COSTITUZIONALE 18 ottobre 2001, n. 3 - Normattiva](#)

Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza [eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0241](#)

Legge 23 dicembre 1978, n. 883 “Istituzione del servizio sanitario nazionale” [LEGGE 23 dicembre 1978, n. 833 - Normattiva](#)

Legge 23 dicembre 2000, n.388 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato” [LEGGE 23 dicembre 2000, n. 388 - Normattiva](#)

Legge 30 dicembre 2004, n.311 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato” [LEGGE 30 dicembre 2004, n. 311 - Normattiva](#)

Legge 23 dicembre 2009, n. 191 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato” [LEGGE 23 dicembre 2009, n. 191 - Normattiva](#)

Decreto-legge 6 luglio 2012, n.95, convertito con modificazioni dalla Legge 7 agosto 2012, n.135 “Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini” [DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 - Normattiva](#)

Legge 30 dicembre 2020, n. 178 “Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023” [LEGGE 30 dicembre 2020, n. 178 - Normattiva](#)

Legge 30 dicembre 2021, n. 234 “Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024” [LEGGE 30 dicembre 2021, n. 234 - Normattiva](#)

Decreto-legge 18 ottobre 2012, n. 179, con modificazioni dalla Legge 17 dicembre 2012, n. 221 “Ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese” [DECRETO-LEGGE 18 ottobre 2012, n. 179 - Normattiva](#)

Decreto-legge 29 dicembre 2022, n. 198, convertito con modificazioni dalla Legge 24 febbraio 2023, n. 14 “Disposizioni urgenti in materia di termini legislativi” [DECRETO-LEGGE 29 dicembre 2022, n. 198 - Normattiva](#)

Decreto-legge 7 giugno 2024, n.73, convertito con modificazioni dalla Legge 29 luglio 2024, n. 107 “Misure urgenti per la riduzione dei tempi delle liste di attesa delle prestazioni sanitarie” [DECRETO-LEGGE 7 giugno 2024, n. 73 - Normattiva](#)

Legge 30 dicembre 2024, n. 207 “Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027” [LEGGE 30 dicembre 2024, n. 207 - Normattiva](#)

Decreto legislativo 6 maggio 2011, n. 68 “Disposizioni in materia di autonomia di entrata delle regioni a statuto ordinario e delle province, nonché di determinazione dei costi e dei fabbisogni standard nel settore sanitario” [DECRETO LEGISLATIVO 6 maggio 2011, n. 68 - Normattiva](#)

Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 “Definizione dei livelli essenziali di assistenza” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 21 novembre 2005 “Istituzione del Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza” [renderNormsanPdf](#)

Decreto del Ministero della Salute 12 marzo 2019 “Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 18 maggio 2021 “Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivo per il carcinoma mammario in stadio precoce” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 30 dicembre 2022 “Definizione dei nuovi criteri e dei pesi relativi per la ripartizione del fabbisogno sanitario nazionale standard” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 8 novembre 2023 “Criteri e modalità di riparto tra le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano del Fondo per l'implementazione del Piano oncologico nazionale 2023-2027” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 6 febbraio 2024 “Fondo sanitario nazionale 2023 - Ripartizione tra le regioni delle quote premiali di cui all'art.2, comma 67-bis, della legge n. 191/2009” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 10 giugno 2024 “Integrazione del decreto 8 novembre 2023, recante i criteri e le modalità di riparto tra le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano del Fondo per l'implementazione del Piano oncologico nazionale 2023-2027” [Gazzetta Ufficiale](#)

Decreto del Ministero della Salute 30 dicembre 2024 “Ripartizione tra le regioni e le province autonome delle quote premiali relative all'anno 2024” [Gazzetta Ufficiale](#)

Delibera n.88 del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica e lo Sviluppo Sostenibile del 19 dicembre 2024 "Fondo sanitario nazionale 2024. Riparto delle disponibilità finanziarie per il Servizio sanitario nazionale" [Gazzetta Ufficiale](#)

Accordo della Conferenza permanente per i Rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano dell'8 agosto 2001 "Accordo tra Governo, regioni e le province autonome di Trento e Bolzano recante integrazioni e modifiche agli accordi sanciti il 3 agosto 2000 (repertorio atti 1004) e il 22 marzo 2001 (repertorio atti 1210) in materia sanitaria" [Gazzetta Ufficiale](#)

Intesa Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 23 marzo 2005 "Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" [Gazzetta Ufficiale](#)

Proposta di Accordo Politico complessivo sul riparto FSN 2023 [OCD177-6711.pdf](#)

Disegno di Legge "Misure di garanzia per l'erogazione delle prestazioni sanitarie e altre disposizioni in materia sanitaria" (AC. 2365) XIX Legislatura - Testi allegati all'ordine del giorno

Disegno di Legge "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e bilancio pluriennale per il triennio 2026-2028" (AS. 1689) Parlamento Italiano - Disegno di legge S. 1689 - 19ª Legislatura | Senato della Repubblica

Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) [Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza \(PNRR\) - MEF](#)

Documento di finanza pubblica 2025 [Documento di finanza pubblica 2025 - MEF](#)

Piano Strutturale di Bilancio di Medio Termine 2025-2029 [Piano-strutturale-di-bilancio-e-di-medio-termini-Italia-2025-2029.pdf](#)

Rapporti e Documenti istituzionali

Corte dei Conti – Sezione delle Autonomie "Relazione sulla gestione finanziaria degli enti locali" esercizi 2021-2023 [Dettaglio Comunicati Stampa](#)

Risultati del monitoraggio dei LEA attraverso il Nuovo Sistema di Garanzia per l'anno 2023 [Ministero della Salute - Il Nuovo Sistema di Garanzia \(NSG\)](#)

Indicatori di Qualità Senonetwork per la cura del tumore della mammella – Senonetwork Indicatori di Qualità Senonetwork per la cura del tumore della mammella | [Epidemiologia&Prevenzione](#)

Rapporto AGENAS 2024 – Sesta indagine nazionale sullo stato di attuazione delle Reti Oncologiche Regionali [Rapporto_ROR_versione_finale_29052025_vers Rettifica.pdf](#)

Report AGENAS 2024 – Programma Nazionale Esiti (PNE) [agenas_pne_report_2024.pdf](#)

Monitoraggio della spesa sanitaria Rapporto n.11 del 2024 [Titolo nelle Proprietà Del documento](#)

I nostri ringraziamenti

La terza edizione di **NET-HEALTH – Sanità in Rete 2030** ha rappresentato un passaggio decisivo nel percorso avviato nel 2021 per la costruzione di uno spazio stabile di confronto tra istituzioni, comunità scientifica, professionisti sanitari, associazioni di pazienti e cittadini e industria. L'obiettivo, immutato, ma ogni anno più concreto, è favorire un ecosistema nazionale capace di governare l'innovazione in sanità con una prospettiva di lungo periodo, orientata alla sostenibilità, all'equità di accesso e al valore salute generato per i cittadini. Il lavoro svolto in questa edizione è stato possibile grazie al prezioso contributo congiunto di una rete ampia e qualificata di attori del mondo sanitario, a cui vanno i nostri più sentiti ringraziamenti, con l'auspicio di poter continuare a confrontarci in questa arena di discussione volta a proporre contributi di valore per il miglioramento del nostro sistema sanitario nazionale.

Rappresentanti istituzionali di:

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
- Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali (AGENAS)
- Agenzia per l'Italia Digitale (AgID)
- Comitato Nazionale Malattie Rare (CoNaMR)
- Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)
- Consiglio Superiore di Sanità (CSS)
- Camera dei Deputati
- Garante per la protezione dei dati personali (GPDP)
- Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità
- Istituto Superiore di Sanità (ISS)
- Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF)
- Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT)
- Ministero della Salute
- Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per la Trasformazione Digitale
- Senato della Repubblica

Le Direzioni generali salute di:

- Regione Friuli-Venezia Giulia
- Regione Liguria
- Regione Lombardia
- Regione Umbria

Aziende sanitarie e ospedaliere, Reti sanitarie e centri di ricerca:

- Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena
- Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure of Italy
- Centro Cardiologico Monzino – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

- Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Dipartimento di Medicina Digitale e Health Technology
- Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma
- Gemelli Digital Medicine & Health (GDMH)
- Rete Oncologica Campana (ROC)

Associazioni di pazienti e cittadini, Organizzazioni no profit:

- All. Can International
- Associazione Italiana Stomizzati (A.I. Stom)
- Cittadinanzattiva
- Europa Donna Italia
- Fondazione Telethon
- UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare

Federazioni e società scientifiche:

- Associazione e Fondazione Periplo
- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
- Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM)
- Federchimica Assobiotech
- Federsanità
- Società Italiana di Farmacologia (SIF)
- Società Italiana di Intelligenza Artificiale in Medicina (SIAM)
- Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA)
- Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMEF)

Università:

- Università degli Studi Internazionali di Roma (UNINT)
- Università Europea di Roma (UER)

Aziende sponsor della terza edizione:

- Novartis
- Sanofi
- AbbVie
- Exact Sciences
- Gilead Sciences

Un progetto di



Partner scientifici



Partner tecnologico

aindo

Con il contributo non condizionante di



sanofi

abbvie

**EXACT
SCIENCES**



The background is a solid light blue color. Overlaid on this are several faint, darker blue lines that form a complex, interconnected network. These lines resemble the structure of a neural network, with some lines being straight and others curved, and some having small circular nodes at their intersections or endpoints. The overall effect is a subtle, scientific, and technological aesthetic.

NET HEALTH | EDIZIONE 2025