

## Ripensare l'evidenza: approccio multidisciplinare all'uso dei dati sintetici in ambito sanitario – Parte II

**Domenico Russo, Daniele Avenoso, Luigi De Angelis, Anna La Salvia, Elena Tratta, Elena Guerra, Lorenzo Romagnoli, Davide Ruffo, Giorgio Lorenzo Colombo\***

RETHINKING EVIDENCE: A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE USE OF SYNTHETIC DATA IN  
HEALTHCARE – PART II

**ABSTRACT:** The essay examines the role of synthetic data in clinical trials and health technology assessment, highlighting its epistemological, legal, and ethical implications. Moving beyond the dichotomy between real and virtual data, it seeks to affirm the full scientific and regulatory legitimacy of synthesization as a generative operation of evidence. Through a multidisciplinary approach and the analysis of a clinical case study, the essay underscores the need for new legal grammar capable of governing the ongoing transformation, combining technological innovation with the protection of fundamental rights and the systemic coherence of the legal order.

\*Domenico Russo: Ordinario di Ematologia - Università degli Studi di Brescia - Direttore Programma Terapie Cellulari e Medicina Rigenerativa - ASST Spedali Civili di Brescia. L'autore ha curato: Introduzione; Caso di studio: 'Progettazione di un modello di Intelligenza Artificiale Generativa basato su una metodologia di Propensity Score Matching per la validazione dello studio di Fase II su Venetoclax (VEN) più Decitabina (DEC) in pazienti con Leucemia Mieloide Acuta'. Mail: [domenico.russo@unibs.it](mailto:domenico.russo@unibs.it). Daniele Avenoso: Associato di Ematologia - Università degli Studi di Brescia - Direttore Scuola di Specializzazione in Ematologia - Unità di Malattie del Sangue e Trapianto Midollo Osseo - ASST Spedali Civili di Brescia. L'autore ha curato: 'Progettazione di un modello di Intelligenza Artificiale Generativa basato su una metodologia di Propensity Score Matching per la validazione dello studio di Fase II su Venetoclax (VEN) più Decitabina (DEC) in pazienti con Leucemia Mieloide Acuta'. Mail: [daniele.avenoso@unibs.it](mailto:daniele.avenoso@unibs.it). Luigi De Angelis: Presidente Società Italiana Intelligenza Artificiale in Medicina. L'autore ha curato: La sinergia tra IA e dati sintetici: un'alleanza per l'innovazione nella ricerca clinica. Mail: [luigi.de.angelis@siam.it](mailto:luigi.de.angelis@siam.it). Anna La Salvia: Ricercatrice, Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità. L'autore ha curato: Il problema della scarsità di dati nella sperimentazione clinica nell'ambito delle neoplasie rare: nuove frontiere dell'evidence-based medicine. Mail: [anna.lasalvia@iss.it](mailto:anna.lasalvia@iss.it). Elena Tratta: Dirigente farmacista, ASST Spedali Civili. L'autore ha curato: Dall'empirismo sperimentale alla simulazione computazionale: l'evoluzione dei trial clinici. Mail: [Elena.tratta@gmail.com](mailto:Elena.tratta@gmail.com). Elena Guerra: Dottoranda in Ingegneria Meccanica e Industriale presso il Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Industriale dell'Università degli Studi di Brescia, Cultore della Materia in Filosofia Morale presso l'Università degli Studi Internazionali di Roma. L'autore ha curato: Dati sintetici e prospettiva etica nella sperimentazione clinica, verso una nuova responsabilità. Mail: [elena.guerra@unibs.it](mailto:elena.guerra@unibs.it). Lorenzo Romagnoli: Dottorando in Intelligenza Artificiale in Medicina e Innovazione nella Ricerca Clinica e Metodologica presso il Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali dell'Università degli Studi di Brescia, Cultore della Materia in Filosofia Teoretica presso l'Università degli Studi Internazionali di Roma. L'autore ha curato: Preliminari riflessioni filosofiche. L'autore inoltre è co-responsabile della curatela editoriale dell'intero saggio (Parte I e Parte II). Mail: [lorenzo.romagnoli@unibs.it](mailto:lorenzo.romagnoli@unibs.it). Davide Ruffo: Avvocato, Cultore della Materia in Diritto Comunitario presso l'Università Europea di Roma, Chief Institutional Officer AINDO. L'autore ha curato: Riflessioni conclusive. Mail: [davide.ruffo@aindo.com](mailto:davide.ruffo@aindo.com). Giorgio Colombo: Direttore Scientifico CEFAT - Centro di Economia del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia. L'autore ha curato: Implicazioni economiche e organizzative dell'impiego dei dati sintetici nei sistemi sanitari. Mail: [giorgio.colombo@savestudi.it](mailto:giorgio.colombo@savestudi.it). Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.





**KEYWORDS:** Synthetic data; clinical trials; Health Technology Assessment (HTA); artificial intelligence; data protection

**ABSTRACT:** Il saggio analizza il ruolo dei dati sintetici nella sperimentazione clinica e nella valutazione delle tecnologie sanitarie, mettendone in luce le implicazioni epistemologiche, giuridiche ed etiche. Superando la dicotomia tra dato reale e virtuale, si vuole sostenere la piena legittimità scientifica e regolatoria della sintetizzazione come operazione generativa di evidenza. Attraverso un approccio multidisciplinare e l'analisi di un caso studio clinico, si evidenzia la necessità di una nuova grammatica giuridica capace di governare la trasformazione in atto, coniugando l'innovazione tecnologica con la tutela dei diritti fondamentali e la coerenza sistematica dell'ordinamento.

**PAROLE CHIAVE:** Dati sintetici; sperimentazione clinica; valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA); intelligenza artificiale; protezione dei dati personali

**SOMMARIO:** 1. Introduzione - 2. L'evoluzione dei trial clinici: dati sintetici, evidenze scientifiche - 2.1. La sinergia tra IA e dati sintetici: un'alleanza per l'innovazione nella ricerca clinica - 2.2. Il problema della scarsità di dati nella sperimentazione clinica nell'ambito delle neoplasie rare: nuove frontiere dell'evidence-based medicine - 2.3. Dall'empirismo sperimentale alla simulazione computazionale: l'evoluzione dei trial clinici - 2.4. Caso di studio: 'Progettazione di un modello di Intelligenza Artificiale Generativa basato su una metodologia di Propensity Score Matching per la validazione dello studio di Fase II su Venetoclax (VEN) più Decitabina (DEC) in pazienti con Leucemia Mieloide Acuta' - 2.5. Dati sintetici e prospettiva etica nella sperimentazione clinica, verso una nuova responsabilità - 3. Implicazioni economiche e organizzative dell'impiego dei dati sintetici nei sistemi sanitari - 3.1. Dati sintetici e valutazione HTA: promesse e sfide metodologiche - 3.2. Implicazioni economiche: costi, efficienza e value- based assessment - 3.3 Pricing e rimborso nell'era dei dati sintetici - 3.4 Considerazioni organizzative e di sistema - 4. Conclusioni - 4.1. Preliminari riflessioni filosofiche - 4.2 Riflessioni conclusive.

## 1. Introduzione

I presenti lavori prendono in esame le rilevanti implicazioni giuridiche, clinico-scientifiche, etiche ed economiche del rivoluzionario impatto derivante dall'impiego dei dati sintetici nella sperimentazione clinica, nella deliberazione di nuovi farmaci da parte delle Autorità Regolatorie, quali FDA ed EMA, nel processo di Health Technology Assessment (HTA) e di generazione di nuovi modelli sanitari.

I contributi degli Autori mostrano come i dati sintetici possono essere validi da un punto di vista scientifico ed etico così come i dati clinici di partenza dai quali vengono generati, partendo dal presupposto che dati clinici e dati sintetici appartengono ad un unico ambiente o ecosistema. È per questo che, seguendo l'ipotesi di lavoro, in tutto il saggio non si sostiene la contrapposizione tra dato reale e dato sintetico, piuttosto, il fatto che operino e si integrano in un unico nuovo piano di realtà operativa.

L'impiego dei dati sintetici, infine, sta conducendo rapidamente ad una trasformazione strutturale dei processi di produzione e utilizzo dell'evidenza all'interno dei sistemi sanitari. Essi, infatti, non sono





semplicemente un'alternativa ai dati clinici di partenza, ma una nuova infrastruttura informativa in grado di potenziare le valutazioni cliniche, economiche e organizzative per la governance complessiva dei sistemi sanitari, presentando importanti ricadute economiche, in termini di riduzione dei costi diretti di ricerca, valutazione dell'HTA, valorizzazione anticipata delle tecnologie sanitarie, fino alla preparazione dei dossier per le negoziazioni regolatorie.

## 2. L'evoluzione dei trial clinici: dati sintetici, evidenze scientifiche

### 2.1. La sinergia tra IA e dati sintetici: un'alleanza per l'innovazione nella ricerca clinica

Come anticipato e in parte delineato nel precedente contributo, è indubbio che l'innovazione nella ricerca clinica sia sempre più legata alla capacità di integrare tecnologie emergenti in grado di ampliare, arricchire e talvolta sostituire le fonti tradizionali di dati.

In questo contesto, la sinergia tra IA generativa e dati sintetici rappresenta una delle frontiere più promettenti del progresso scientifico<sup>1</sup>. Le moderne tecniche di IA generativa, dalle reti generative avversarie (GANs) ai modelli di diffusione, dai variational autoencoders (VAEs) fino ai più recenti large language models (LLMs), consentono oggi di produrre dati sintetici ad alta fedeltà, capaci di emulare le caratteristiche statistiche, strutturali e semantiche dei dati clinici<sup>2</sup>. Si tratta di una corrispondenza funzionale profonda: l'IA generativa non solo apprende da grandi volumi di dati, ma è anche in grado di restituirli sotto forma di nuove istanze simulate, utili per testare ipotesi, addestrare modelli o costruire scenari clinici.

Questa alleanza apre prospettive trasformative in ambiti dove l'accesso ai dati è limitato per ragioni etiche, logistiche o epidemiologiche, come ad esempio nel caso delle malattie rare, come si avrà modo di approfondire nel successivo paragrafo con particolare riferimento alle neoplasie rare, dei trial pediatrici o di disturbi stigmatizzati. La capacità di generare dati che rispettano i vincoli di privacy consente inoltre di superare ostacoli normativi, facilitando l'uso secondario dei dati clinici. Tuttavia, questa espansione non può prescindere dalla necessità di produrre evidenze scientifiche solide: i dati sintetici devono essere validati attraverso criteri rigorosi di fedeltà, utilità e coerenza con il contesto clinico. In altre parole, il loro valore non dipende dalla natura del dato, ma dalla loro capacità di contribuire ad inferenze robuste e riproducibili.

Le tecniche di generazione si differenziano per struttura, modalità di funzionamento e ambiti applicativi. Le GANs, introdotte nel 2014, si basano su una competizione tra due reti neurali e sono state impiegate con successo per generare immagini diagnostiche come radiografie e risonanze<sup>3</sup>. Il rischio principale è il *mode collapse*, fenomeno che avviene quando la rete genera numerose repliche molto simili tra loro, il

---

<sup>1</sup> M. GIUFFRÈ, D.L. SHUNG, *Harnessing the power of synthetic data in healthcare: innovation, application, and privacy*, in *NPJ Digital Medicine*, 6, 2023, 186. DOI: [10.1038/s41746-023-00927-3](https://doi.org/10.1038/s41746-023-00927-3).

<sup>2</sup> V.C. PEZOLAS, D.I. ZARIDIS, E. MYLONA et al., *Synthetic data generation methods in healthcare: A review on open-source tools and methods*, in *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 23, 2024, 2892-2910. DOI: [10.1016/j.csbj.2024.07.005](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.07.005).

<sup>3</sup> A. ARORA, *Generative adversarial networks and synthetic patient data: current challenges and future perspectives*, in *Future Healthcare Journal*, 9(2), 2022, 190-193. DOI: [10.7861/fhj.2022-0013](https://doi.org/10.7861/fhj.2022-0013).





che compromette la diversità dei dati generati<sup>4</sup>. Un'altra tecnica generativa è basata sui modelli di diffusione, che operano degradando progressivamente i dati e apprendono a ricostruirli, risultando efficaci nella generazione di immagini ad alta fedeltà e segnali clinici complessi (ad es. elettroencefalogramma)<sup>5,6</sup>. Un'altra strategia ampiamente utilizzata per la generazione di dati sintetici è rappresentata dai VAEs. Questi modelli combinano l'apprendimento di una rappresentazione latente dei dati con la capacità di generare nuove istanze a partire da tale rappresentazione. La componente probabilistica che li caratterizza consente di modellare l'incertezza e la variabilità dei dati clinici in modo più flessibile rispetto ad approcci deterministici. I VAEs si rivelano particolarmente adatti alla generazione di dati tabulari, come parametri ematochimici, variabili demografiche o misure biometriche, e trovano applicazioni anche nella rilevazione di anomalie nei dataset clinici<sup>7</sup>.

I LLMs rappresentano oggi una delle tecnologie più dirompenti per la generazione di dati sintetici. La loro architettura si basa sul modello dei *transformer*, introdotto nel 2017, che ha rivoluzionato il modo in cui i modelli neurali gestiscono le sequenze testuali. Il funzionamento dei LLMs si fonda sulla previsione del token (sequenza di testo) successivo: dato un input iniziale (prompt), il modello predice il completamento più probabile in modo iterativo. La loro scala di centinaia di miliardi di parametri combinata con un vastissimo corpus testuale di addestramento ha portato allo sviluppo di capacità emergenti di questi modelli con un'altissima qualità di produzione testuale. L'evoluzione verso modelli multimodali permette inoltre di integrare dati testuali, visuali e numerici in un'unica rappresentazione computazionale, espandendo le possibilità applicative verso dataset synthetic-by-design che riproducono in modo coerente la complessità delle caratteristiche cliniche dei pazienti<sup>8</sup>.

Nonostante ciò, un limite strutturale dei LLMs è rappresentato dalle cosiddette allucinazioni, cioè dalla produzione di contenuti plausibili ma infondati, dovuta alla natura probabilistica della predizione e all'assenza di connessione diretta con fonti di conoscenza esterne. Per affrontare questo problema sono state proposte diverse strategie: l'integrazione con basi di conoscenza mediante Retrieval-Augmented Generation (RAG), tecniche di prompt engineering, moduli di verifica automatica post-generazione e fine-tuning supervisionato su dati clinici validati. In prospettiva, i LLMs possono essere intesi non solo come generatori di dati, ma come modelli computazionali del sapere clinico, in grado di contribuire attivamente alla costruzione dell'evidenza scientifica<sup>9</sup>.

<sup>4</sup> Y. KOSSALE, M. AIRAJ, A. DAROUICHI, *Mode Collapse in Generative Adversarial Networks: An Overview*, in *Proceedings of the 2022 8th International Conference on Optimization and Applications (ICOA)*, Genoa, 2022, 1-6. DOI: [10.1109/ICOA55659.2022.9934291](https://doi.org/10.1109/ICOA55659.2022.9934291).

<sup>5</sup> A. KAZEROUNI, E.K. AGHDAM, M. HEIDARI et al., *Diffusion models in medical imaging: A comprehensive survey*, in *Medical Image Analysis*, 88, 2023, 102846. DOI: [10.1016/j.media.2023.102846](https://doi.org/10.1016/j.media.2023.102846)

<sup>6</sup> S. TORMA, L. SZEGLETES, *Generative modeling and augmentation of EEG signals using improved diffusion probabilistic models*, in *Journal of Neural Engineering*, 22(1), 2025. DOI: [10.1088/1741-2552/ada0e4](https://doi.org/10.1088/1741-2552/ada0e4).

<sup>7</sup> G. NIKOLENTZOS, M. VAZIRGIANNIS, C. XYPOLPOULOS et al., *Synthetic electronic health records generated with variational graph autoencoders*, in *NPJ Digital Medicine*, 6, 2023, 83. DOI: [10.1038/s41746-023-00822-x](https://doi.org/10.1038/s41746-023-00822-x).

<sup>8</sup> A.A. BARR, J. QUAN, E. GUO, E. SEZGIN, *Large language models generating synthetic clinical datasets: a feasibility and comparative analysis with real-world perioperative data*, in *Frontiers in Artificial Intelligence*, 8, 2025, 1533508. DOI: [10.3389/frai.2025.1533508](https://doi.org/10.3389/frai.2025.1533508).

<sup>9</sup> M. IBRAHIM, Y.A. KHALIL, S. AMIRRAJAB et al., *Generative AI for synthetic data across multiple medical modalities: A systematic review of recent developments and challenges*, in *Computers in Biology and Medicine*, 189, 2025, 109834. DOI: [10.1016/j.combiomed.2025.109834](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2025.109834).



chiaro

L'impiego di dati sintetici nella ricerca clinica ha oggi ricadute concrete lungo un ampio spettro di applicazioni. Un primo ambito riguarda l'ottimizzazione dei trial clinici, dove i dati sintetici consentono di aumentare la dimensione campionaria in studi su patologie rare o pediatriche e di generare bracci di controllo virtuali, con benefici metodologici ed etici. In secondo luogo, i dati sintetici potenziano la medicina personalizzata, permettendo di costruire modelli adattivi capaci di rappresentare l'eterogeneità interindividuale. In questo contesto si inserisce il concetto di *digital twin*: rappresentazioni digitali dinamiche di singoli pazienti, alimentate da dati sintetici ad alta fedeltà, utilizzabili per la simulazione di scenari clinici, la previsione di esiti o la personalizzazione dei trattamenti<sup>10</sup>.

I dati sintetici rappresentano inoltre uno strumento utile per migliorare l'equità degli algoritmi clinici, grazie alla già menzionata possibilità di generare dati che compensino la sottorappresentazione di specifici gruppi demografici o clinici nei dataset originali. Questo consente di ridurre i bias e di sviluppare modelli maggiormente generalizzabili. L'integrazione multimodale estende ulteriormente le potenzialità applicative, permettendo di simulare scenari clinici complessi e di migliorare la formazione dei professionisti sanitari e la robustezza dei sistemi predittivi<sup>11</sup>.

In questo contesto, si delinea una sinergia sempre più rilevante tra dati sintetici e l'intero spettro delle tecniche di IA, non solo generativa ma anche predittiva e tradizionale. I dati sintetici possono essere utilizzati per addestrare modelli di machine learning supervisionati o non supervisionati, migliorando la generalizzazione in presenza di dataset limitati o sbilanciati. Inoltre, l'utilizzo di *synthetic data* consente di effettuare analisi di sensibilità, validazioni incrociate e simulazioni *what-if*, che sarebbero eticamente o logisticamente impossibili. Questo approccio può permettere di incrementare la trasparenza e la riproducibilità dei modelli, due requisiti fondamentali per l'integrazione dell'IA nei contesti clinici soprattutto alla luce delle indicazioni dell'AI Act.

La validazione dei dati sintetici deve comunque basarsi su metriche che ne valutino non solo la similarità rispetto ai dati originali, ma anche l'utilità in compiti clinici specifici. La disponibilità di strumenti *open-source*, modelli pre-addestrati e dataset pubblici sta accelerando la diffusione della tecnologia, riducendo le barriere di accesso e democratizzando l'innovazione anche nei contesti a bassa capacità tecnologica. In definitiva, l'impiego dei dati sintetici non è solo una strategia per colmare la scarsità di dati, ma una componente chiave di un nuovo paradigma di ricerca clinica più accessibile, equo, riproducibile e personalizzato.

Nei paragrafi successivi del presente capitolo, preceduto da una disamina approfondita della problematica della scarsità dei dati nel caso delle neoplasie rare, verrà presentato un caso di studio volto precisamente a proporre una possibile metodologia attraverso cui validare clinicamente dati generati da IA (dati sintetici) in ambito oncoematologico.

<sup>10</sup> M. PAMMI, P.S. SHAH, L.K. YANG et al., *Digital twins, synthetic patient data, and in-silico trials: can they empower paediatric clinical trials?*, in *Lancet Digital Health*, 7(5), 2025, 100851. DOI: [10.1016/j.landig.2025.01.007](https://doi.org/10.1016/j.landig.2025.01.007).

<sup>11</sup> B. DRAGHI, Z. WANG, P. MYLES, A. TUCKER, *Identifying and handling data bias within primary healthcare data using synthetic data generators*, in *Heliyon*, 10(2), 2024, e24164. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e24164](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24164).



## 2.2. Il problema della scarsità di dati nella sperimentazione clinica nell'ambito delle neoplasie rare: nuove frontiere dell'evidence-based medicine

Le neoplasie rare, definite come neoplasie la cui incidenza è inferiore è di 6 casi su 100.000 nella popolazione europea, costituiscono una sfida importante per la ricerca oncologica. Infatti, le neoplasie rare, pur rappresentando nel loro complesso circa il 20-25% di tutti i nuovi casi di tumore, sono spesso caratterizzate da una limitata disponibilità di dati sia derivanti da studi clinici (siano essi *profit* o *non profit*) sia dati omogenei ottenuti da studi *real-world* (*Real World Evidence-RWE*).

Le neoplasie rare, infatti, presentano caratteristiche peculiari che rendono complessa la sperimentazione clinica ed anche la conduzione di studi *real-world*: esiguità dei casi, eterogeneità istologica, mancanza di standard terapeutici.

A causa della bassa incidenza, un notevole limite nell'ambito dei trial clinici per i tumori rari è rappresentato dal reclutamento, i cui tempi possono essere considerevolmente protratti rispetto a quanto prefissato, proprio per le difficoltà intrinseche della scarsa numerosità ed incidenza di tali neoplasie, determinando in casi selezionati anche la chiusura dello studio stesso. Un esempio in tal senso è rappresentato dal trial clinico di fase III SPINET, volto a testare l'utilizzo degli analoghi della somatostatina nell'ambito dei tumori neuroendocrini (NET) toracici, che appunto è stato chiuso per scarso *accrual*<sup>12</sup>. Inoltre, data la grande eterogeneità istologica, che è tipica delle neoplasie rare (si considerino a titolo esemplificativo i numerosi sottotipi di sarcomi), i dati disponibili sono spesso frammentari e, pertanto, non conclusivi. Tali dati, infatti, sia che essi provengano da sperimentazioni cliniche che da studi *real world*, proprio in virtù di questa variegata popolazione di pazienti affetti da sottotipi diversi di neoplasie rare, difficilmente risultano "disegnati" ed analizzati per la singola tipologia di neoplasia rara o, ancor più, in ottica di medicina personalizzata, per ciascuna tipologia di neoplasia rara con determinate caratteristiche istologiche e molecolari.

Pertanto, sono diversi fattori non modificabili (quali fondamentalmente la scarsa numerosità e l'estrema varietà delle neoplasie rare) a rendere quasi impossibile l'applicazione dei classici modelli di sperimentazione randomizzata, rappresentando quindi una sfida per l'evidence-based medicine, che si basa, invece, su evidenze solide e riproducibili.

In questo contesto, l'IA sta emergendo come uno strumento promettente per affrontare tali criticità, grazie alla sua capacità di elaborare grandi quantità di dati eterogenei e di supportare il processo decisionale clinico.

La necessità clinica di ottenere dati robusti da un punto di vista metodologico che permettano la definizione di linee guida terapeutiche unificate costituisce, infatti, una spinta per la comunità scientifica verso approcci alternativi basati su tecnologie emergenti.

L'IA, appunto, viene sempre più utilizzata per ottimizzare la progettazione e la conduzione degli studi clinici, avendo il potenziale per rivoluzionare la progettazione, il tasso di arruolamento e la previsione dei risultati degli studi clinici oncologici<sup>13</sup>. Algoritmi di machine learning possono permettere di identificare

<sup>12</sup> E. BAUDIN, J. CAPDEVILA, D. HÖRSCH et al., *Treatment of advanced BP-NETS with lanreotide autogel depot vs placebo: the phase III SPINET study*, in *Endocrine-Related Cancer*, 31(9), 2024, e230337. DOI: [10.1530/ERC-23-0337](https://doi.org/10.1530/ERC-23-0337).

<sup>13</sup> M. SAADY, M. EISSL, A.S. YACOUB, A.B. HAMED, H.M.E. AZZAZY, *Implementation of artificial intelligence approaches in oncology clinical trials: A systematic review*, in *Artificial Intelligence in Medicine*, 161, 2025, 103066. DOI: [10.1016/j.artmed.2025.103066](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2025.103066).





pazienti potenzialmente idonei sulla base di criteri clinici, genetici e molecolari, migliorando così l'arruolamento in contesti di malattie rare. Inoltre, l'IA può consentire l'analisi predittiva dell'efficacia e della tossicità dei trattamenti sperimentali, favorendo modelli di sperimentazione adattiva e la personalizzazione dei protocolli terapeutici. Tali tecnologie sono anche in grado di identificare correlazioni complesse tra variabili cliniche, demografiche e molecolari, rappresentando quindi un potenziamento dell'analisi statistica tradizionale. L'elaborazione mediante IA può consentire inoltre di estrarre informazioni rilevanti da cartelle cliniche elettroniche, migliorando ulteriormente la selezione dei candidati per gli studi clinici.

Ciò detto, nell'ambito delle neoplasie rare i limiti relativi ai fattori intrinseci, precedentemente descritti (ovvero, limitata numerosità ed estrema eterogeneità biologica), possono essere parzialmente superati mediante l'impiego di IA, in particolare con modelli bayesiani, simulazioni in silico e sistemi di supporto alla decisione clinica basati sui *RWD*. L'IA può contribuire inoltre alla stratificazione dei pazienti, rendendo più robusti e affidabili anche gli studi condotti su coorti ridotte<sup>14</sup>. Un altro aspetto cruciale è rappresentato dalla mancanza di endpoint<sup>15</sup> validati specifici per ciascun tipo di neoplasia rara. L'IA può contribuire allo sviluppo di endpoint surrogati più sensibili e tempestivi, supportando la valutazione precoce dell'efficacia terapeutica. Inoltre, l'integrazione di dati longitudinali può migliorare la comprensione dell'evoluzione della malattia nel tempo.

Nell'Era della Medicina di Precisione, e dell'Oncologia di Precisione, anche nel campo delle neoplasie rare è sempre più importante approfondire la caratterizzazione della neoplasia anche a diversi livelli molecolari, mediante le scienze "omiche", che appunto approfondiscono le alterazioni genomiche, trascrittomiche, metabolomiche della neoplasia stessa. A tal riguardo, l'IA può trovare applicazione anche nell'analisi dei dati "omici", quali quelli genomici, trascrittomici, o derivanti da studi di proteomica e metabolomica<sup>16</sup>. Questi approcci, infatti, generano una mole di informazioni che richiede strumenti avanzati di analisi per individuare pattern significativi. Modelli di deep learning permettono di identificare biomarcatori utili per il monitoraggio della malattia, la selezione dei pazienti e l'identificazione di nuovi target terapeutici. L'analisi integrata multi-omica permette di ottenere una visione sistemica della biologia tumorale, essenziale per malattie rare dove la conoscenza è ancora limitata. L'IA può inoltre facilitare l'identificazione di fenotipi molecolari emergenti, aiutando ad implementare la classificazione dei tumori rari.

Affinché l'IA possa essere pienamente integrata nella sperimentazione clinica anche nell'ambito delle neoplasie rare, è necessario garantire la validazione scientifica e clinica degli algoritmi utilizzati. È altresì

<sup>14</sup> T. AZENKOT, D.R. RIVERA, M.D. STEWART, S.P. PATEL, *Artificial Intelligence and Machine Learning Innovations to Improve Design and Representativeness in Oncology Clinical Trials*, in *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 45(3), 2025, e473590. DOI: [10.1200/EDBK-25-473590](https://doi.org/10.1200/EDBK-25-473590).

<sup>15</sup> In ambito clinico, per endpoint di uno studio si intende una variabile predefinita utilizzata per misurare l'effetto di un intervento terapeutico, diagnostico o preventivo. L'endpoint primario rappresenta l'esito principale su cui si fonda l'ipotesi dello studio ed è utilizzato per determinarne la potenza statistica; può consistere in un evento clinico oggettivo (es. sopravvivenza globale, progressione di malattia) o in un biomarcatore validato. Gli endpoint secondari forniscono informazioni aggiuntive su altri effetti dell'intervento. La selezione degli endpoint deve rispondere a criteri di rilevanza clinica, validità scientifica, sensibilità al cambiamento e misurabilità, ed è cruciale ai fini della valutazione regolatoria e dell'HTA.

<sup>16</sup> C. LUCHINI, A. PEA, A. SCARPA, *Artificial intelligence in oncology: current applications and future perspectives*, in *British Journal of Cancer*, 126(1), 2022, 4-9. DOI: [10.1038/s41416-021-01633-1](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01633-1).





importante assicurare trasparenza e riproducibilità dei modelli, nonché il rispetto delle normative vigenti in materia di sicurezza, efficacia e protezione dei dati personali. Le agenzie regolatorie stanno sviluppando framework dedicati per la valutazione delle tecnologie basate su IA, con un'attenzione particolare ai dispositivi che influenzano decisioni terapeutiche. Un aspetto particolarmente delicato riguarda la replicabilità dei modelli in contesti clinici diversi da quelli in cui sono stati addestrati, ad esempio appunto in setting di specifiche neoplasie rare (se essi siano stati sviluppati in neoplasie diverse in termini biologici, istologici, clinici e prognostici). Per garantire sicurezza ed efficacia, è fondamentale che gli algoritmi siano sottoposti a processi di verifica e validazione indipendenti, analoghi a quelli previsti per i farmaci.

Infine, l'uso dell'IA solleva questioni etiche rilevanti anche nelle sue applicazioni all'ambito delle neoplasie rare, tra cui la gestione del consenso informato e la prevenzione di bias algoritmici, in analogia ad altri ambiti di applicazione. La qualità e la rappresentatività dei dati di addestramento sono determinanti per garantire l'accuratezza e l'affidabilità dei modelli. È quindi fondamentale promuovere un approccio trasparente, partecipativo e interdisciplinare nella progettazione e implementazione di soluzioni di IA in ambito oncologico e, in particolare, nel complesso universo dei tumori rari. La governance dei dati deve includere strategie per mitigare questi rischi, come l'uso di set di dati bilanciati, la validazione trasversale multicentrica e la supervisione umana nei processi decisionali automatizzati.

In conclusione, l'IA rappresenta un'opportunità concreta per innovare la sperimentazione clinica nelle neoplasie rare, superando vincoli metodologici e logistici storici<sup>17</sup>. Affinché il suo impatto sia duraturo e sostenibile, è essenziale investire in infrastrutture digitali interoperabili, garantire la qualità dei dati e favorire un dialogo continuo tra ricercatori, clinici, regolatori e pazienti. Solo attraverso una strategia integrata sarà possibile valorizzare appieno il potenziale dell'IA come valido strumento di supporto e slancio della sperimentazione clinica per i tumori rari. La continua evoluzione delle tecnologie di IA lascia intravedere possibilità ancora inespresse che potrebbero consentire di ottimizzare il disegno degli studi e la loro fattibilità, portando a risultati accurati e riproducibili. Questi strumenti, se opportunamente integrati in ecosistemi sanitari digitali, potrebbero accelerare l'identificazione di soluzioni terapeutiche per patologie finora orfane di trattamento, garantendo equità nell'accesso all'innovazione terapeutica.

### **2.3. Dall'empirismo sperimentale alla simulazione computazionale: l'evoluzione dei trial clinici**

Lo sviluppo di un nuovo farmaco è un processo lungo, complesso e costoso. Tradizionalmente, questo percorso si basa su studi clinici condotti su esseri umani, suddivisi in diverse fasi per valutarne sicurezza ed efficacia. La Fase I coinvolge un piccolo gruppo di volontari sani per determinare la sicurezza del farmaco e il dosaggio. La Fase II testa il farmaco su un numero maggiore di pazienti con la condizione target, per valutarne l'efficacia preliminare e continuare a monitorare la sicurezza. Infine, la Fase III è uno studio su larga scala che confronta il nuovo farmaco con trattamenti standard o placebo, confermando l'efficacia, monitorando gli effetti collaterali e raccogliendo dati per l'approvazione regolatoria. Dopo l'approvazione, la Fase IV continua a monitorare il farmaco sul mercato per effetti a lungo termine e popolazioni specifiche.

Il gold standard per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali è lo studio clinico randomizzato controllato, nel quale i partecipanti vengono randomizzati (assegnati casualmente) al

<sup>17</sup> G. CHRISTYANI, M. CARSWELL, S. QIN, W. KIM, *An Overview of Advances in Rare Cancer Diagnosis and Treatment*, in *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 2024, 1201. DOI: [10.3390/ijms25021201](https://doi.org/10.3390/ijms25021201).



gruppo di intervento, nel quale viene somministrato il medicinale oggetto di sperimentazione, oppure al gruppo di controllo, nel quale ricevono la miglior terapia disponibile al momento per la loro patologia, oppure un placebo. La randomizzazione riduce i possibili bias e permette di ottenere risultati più attendibili.

Questo approccio, pur essendo il gold standard per garantire la sicurezza e l'efficacia dei nuovi medicinali, presenta sfide significative. In particolare, i costi da sostenere per condurre uno studio clinico randomizzato sono elevati, sia in termini economici che di risorse umane impiegate. Inoltre, i tempi di sviluppo possono estendersi anche oltre un decennio. Oltre all'impatto economico, vi sono considerazioni etiche importanti legate al reclutamento dei pazienti, al rischio di effetti collaterali e all'esposizione a placebo in studi randomizzati.

Per affrontare queste criticità, l'industria farmaceutica e le agenzie regolatorie sono costantemente alla ricerca di metodi innovativi che possano accelerare lo sviluppo dei farmaci, ridurne i costi e promuoverne la conformità a principi etici. Tra le strategie emergenti, spiccano l'ottimizzazione del disegno degli studi, l'uso di biomarcatori precoci, l'impiego di RWD<sup>18</sup> e l'impiego di metodiche che utilizzano l'IA, tra cui i dati sintetici.

L'uso dei dati sintetici sta emergendo come una soluzione potenzialmente rivoluzionaria per superare alcune delle sfide inerenti agli studi clinici tradizionali. La loro principale attrattiva risiede nella capacità di preservare la privacy dei pazienti pur consentendo l'analisi e la modellazione di informazioni sensibili. Inoltre, una loro implementazione su larga scala potrebbe consentire, come già illustrato nel primo capitolo, di limitare la necessità di arruolare i pazienti nei bracci di controllo, nei quali il paziente arruolato viene sottoposto alla miglior terapia disponibile (Best Standard of Care, BSC) per la patologia, da confrontarsi con il trattamento sperimentale, riducendo così il numero di pazienti esposti a terapie di cui si conoscono già gli effetti, potenzialmente inferiori rispetto al trattamento sperimentale stesso.

Quindi, con l'avvento delle tecnologie computazionali e dei dati sintetici si assiste a una profonda metamorfosi epistemologica: il corpo del paziente cede progressivamente il passo al dato come luogo di conoscenza scientifica. In tal senso, la sperimentazione clinica sembra affiancare alla logica di "verità osservata" una logica di "verità modellata": è il modello, e non più soltanto l'esperienza clinica diretta, a diventare teatro della conoscenza. Questo passaggio implica una riconfigurazione del trial come spazio computazionale, dove i soggetti coinvolti non sono più unicamente pazienti in carne e ossa, ma anche entità sintetiche che incarnano scenari probabilistici di risposta terapeutica.

In letteratura si trovano diversi esempi di utilizzo di dati sintetici per lo sviluppo di bracci di controllo, con particolare riferimento ai casi di malattie o tumori rari. Nello specifico, i dati sintetici possono essere utilizzati per completare Bracci di Controllo Storici (Synthetic Control Arms - SCAs): in alcune malattie rare o in condizioni con piccole popolazioni di pazienti, è eticamente problematico e logisticamente complesso reclutare un numero sufficiente di partecipanti per un braccio di controllo tradizionale (placebo o trattamento standard). Recentemente, sono stati sviluppati bracci di controllo storici utilizzando i dati

<sup>18</sup> A tal proposito si veda il recente documento predisposto dall'EMA: *Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence for regulatory purposes* ([Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence - Scientific guideline | European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence-scientific-guideline_europa_ema_en.pdf))





provenienti da diversi trial randomizzati per la leucemia mieloide acuta<sup>19</sup> e per il mieloma multiplo<sup>20</sup>, ma anche per altre patologie.

In alcuni casi, l'utilizzo di bracci di controllo storici ha portato all'autorizzazione e all'immissione in commercio di medicinali. È il caso di blinatumomab (Blincyto), medicinale approvato per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta recidivante/refrattaria, Philadelphia negativa, sulla scorta di uno studio di Fase II a braccio singolo, in aperto: l'efficacia del medicinale è stata dimostrata comparando i risultati con quelli di una coorte storica. È importante sottolineare che, per ottenere autorizzazione piena alla commercializzazione, la ditta produttrice ha dovuto presentare poi i dati di uno studio randomizzato di Fase III<sup>21</sup>.

Avelumab, anticorpo monoclonale utilizzato per il trattamento del carcinoma a cellule di Merckel, è stato autorizzato negli Stati Uniti ed in Europa sulla base dei risultati di uno studio a braccio singolo, in aperto, di fase II, in cui i controlli erano rappresentati da pazienti inseriti in un registro elettronico, non compilato, direttamente correlato allo studio<sup>22</sup>.

Attualmente, le agenzie regolatorie responsabili dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, EMA per l'Europa e FDA per gli Stati Uniti, richiedono, come prova dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali, la presentazione di risultati ottenuti da studi condotti secondo lo standard internazionale costituito dalle Good Clinical Practice, un insieme di norme che regolano in modo specifico la conduzione degli studi clinici, a garanzia di standard qualitativi ed etici elevati.

Nonostante attualmente esistano esempi limitati di autorizzazioni ottenute utilizzando i dati provenienti non da studi clinici randomizzati e controllati, le agenzie regolatorie stanno mostrando apertura nei confronti di nuove tecniche atte a dimostrare efficacia e sicurezza dei medicinali.

A titolo di esempio, EMA e l'Heads of Medicines Agencies (HMA) hanno pubblicato un piano di lavoro comune denominato 'Data and AI in medicines regulation to 2028'. Il documento, che prende in considerazione i diversi aspetti dell'utilizzo di dati e sistemi di IA in ambito di salute e ricerca, illustra il modo in cui la rete europea di regolamentazione dei medicinali intende impiegare grandi volumi di dati regolatori e sanitari, oltre a nuovi strumenti che utilizzano anche l'IA e alla produzione di dati sintetici, per incoraggiare la ricerca, l'innovazione e sostenere il processo decisionale regolatorio per ottenere, in tempi più contenuti, medicinali la cui sicurezza ed efficacia sia dimostrata<sup>23</sup>.

L'adozione dei dati sintetici negli studi clinici porta con sé un notevole potenziale, ma anche sfide significative che richiedono attenzione.

<sup>19</sup> D.A. BERRY, M. ESTEY, *Creating a synthetic control arm from previous clinical trials: Application to establishing early end points as indicators of overall survival in acute myeloid leukemia (AML)*, in *Journal of Clinical Oncology*, 2017.

<sup>20</sup> Y. XIANG, *The Validity of a Synthetic Control Arm Derived from Historical Multiple Myeloma Clinical Trials*, in *Blood*, 2023, 6628.

<sup>21</sup> A tal proposito si veda E.B. ANDRE, *Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process*, in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2019. Si veda anche K. HAGOP, *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*, in *New England Journal of Medicine*, 2017.

<sup>22</sup> MERCK GROUP, *Bavencio EC approval*, disponibile su: <https://www.merckgroup.com/en/news/bavencio-ec-approval-2017-09-20.html>(ultima consultazione 21/06/2025).

<sup>23</sup> EMA, *How EMA evaluates medicines for human use – Preparing an application*, disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines-human-use - preparing-an-application-section>(ultima consultazione 21/06/2025).





Nonostante i vantaggi esposti, l'utilizzo di dati sintetici come parte del processo di sviluppo di un medicinale deve necessariamente tenere conto di alcune criticità intrinseche, che vanno gestite in modo da garantire la qualità del risultato prodotto: mentre la sperimentazione tradizionale era fondata su protocolli osservabili e replicabili, la sperimentazione computazionale espone il sapere medico a dinamiche opache, dove la trasparenza algoritmica e la validazione dei modelli diventano condizioni imprescindibili per conferire legittimità scientifica e regolatoria ai risultati.

In primis, va garantita la qualità del Dato Fonte. La qualità dei dati sintetici è intrinsecamente legata alla qualità dei dati clinici da cui sono stati generati. Se i dati clinici contengono bias, errori o sono incompleti, queste imperfezioni saranno inevitabilmente replicate nei dati sintetici. È fondamentale che i dati originali siano accurati, rappresentativi e privi di anomalie significative. Questo problema si può presentare soprattutto perché spesso i dati sintetici vengono generati a partire da dati raccolti per scopi diversi dalla generazione di dati sintetici.

Inoltre, devono replicare fedelmente le relazioni statistiche, le correlazioni e le distribuzioni dei dati raccolti. Una bassa fedeltà statistica può portare a conclusioni errate ed a decisioni non valide. È essenziale utilizzare metriche robuste per valutare la somiglianza tra i dati sintetici e quelli originali, oltre ad assicurare che i dati siano rappresentativi della popolazione di interesse.

Trattandosi di dati generati tramite modelli matematici, potrebbe non essere possibile replicare eventi molto rari o valori anomali presenti nei dati clinici, che a volte sono proprio le informazioni più critiche in ambito clinico (es. effetti avversi rari ma gravi), perdendo informazioni potenzialmente fondamentali.

In conclusione, i dati sintetici rappresentano una promettente innovazione che può rivoluzionare lo sviluppo dei farmaci, rendendolo più rapido e più sostenibile da un punto di vista economico ed etico. Non è, infatti, solo la pratica sperimentale a mutare, ma l'intera architettura del disegno clinico, che tende verso l'abbandono dell'idea del paziente come unico "sito della prova" per accogliere entità computazionali in qualità di nuove figure epistemiche dell'evidenza. Tuttavia, il successo dei dati sintetici dipenderà dalla capacità di affrontare le sfide legate alla qualità del dato fonte, alla fedeltà statistica e all'accettazione regolatoria, garantendo che i farmaci sviluppati con il loro ausilio siano sicuri ed efficaci quanto quelli basati su studi tradizionali. La ricerca e l'implementazione in questo campo continueranno a richiedere un'attenta valutazione e un approccio basato sull'evidenza.

#### **2.4. Caso di studio: ‘Progettazione di un modello di Intelligenza Artificiale Generativa basato su una metodologia di Propensity Score Matching per la validazione dello studio di Fase II su Venetoclax (VEN) più Decitabina (DEC) in pazienti con Leucemia Mieloide Acuta’**

Negli ultimi anni, la sperimentazione clinica è diventata straordinariamente rapida. Ciò è stato reso possibile da una somma di fattori, tra cui i progressi nella scoperta dei meccanismi patogenetici della malattia, la rapida produzione di una quantità enorme di nuovi agenti terapeutici in grado di agire su uno o più bersagli specifici della patologia e, non da ultimo, la progressiva riduzione del tempo necessario per passare dagli studi di Fase I alla pratica clinica.

I progressi tecnologici, insieme all'adozione crescente di metodi statistici sofisticati e dell'IA, hanno accelerato in modo sostanziale il ritmo della ricerca clinica. Contemporaneamente, la crescente domanda da parte dei pazienti di terapie curative o in grado di controllare la malattia, soprattutto in ambito oncologico, e di un miglioramento della qualità della vita ha spinto l'industria farmaceutica a ridurre





significativamente i tempi di sviluppo dei farmaci, come esemplificato dalla rapida produzione dei vaccini anti-COVID-19, o nei casi succitati nel paragrafo precedente. Parallelamente, le autorità regolatorie, FDA ed EMA, hanno progressivamente abbreviato i tempi richiesti per l'approvazione e l'implementazione clinica dei farmaci.

In questi casi, è noto che alcuni farmaci sono stati approvati dalla FDA sulla base di studi che confrontavano gli esiti nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale con quelli osservati in coorti storiche trattate con la terapia standard, utilizzando il metodo statistico del *Propensity Score Matching* (d'ora in poi PSM).

Seguendo l'approccio convenzionale, la validazione dell'efficacia e della sicurezza di un nuovo trattamento dovrebbe avvenire tramite uno studio di Fase III su larga scala. Tuttavia, la conduzione di un trial clinico di Fase III comporta alcuni pro e contro.

Gli studi di Fase III coinvolgono centinaia o migliaia di partecipanti, fornendo una conferma statisticamente solida dell'efficacia e della sicurezza della terapia o del farmaco. Questa ampia dimensione campionaria garantisce che i risultati non siano dovuti al caso o limitati a specifiche caratteristiche demografiche, cliniche o biologiche. La maggiore numerosità del campione consente inoltre analisi più precise per identificare il dosaggio ottimale che massimizzi l'efficacia minimizzando al contempo gli effetti avversi. Inoltre, la durata estesa degli studi di Fase III permette di osservare eventuali effetti collaterali tardivi o a lungo termine, fornendo un profilo di sicurezza più completo del farmaco.

Tuttavia, il lungo follow-up necessario per raggiungere gli endpoint, in particolare quelli di sopravvivenza in ambito ematologico/oncologico, può ritardare la disponibilità di nuove terapie potenzialmente salvavita. Per i trattamenti sperimentali che dimostrano un'efficacia significativa già nella Fase II, l'avvio di uno studio di Fase III può rappresentare un ritardo nell'accesso dei pazienti a terapie superiori.

Il numero elevato di partecipanti e il follow-up prolungato aumentano in modo significativo sia i costi che la complessità logistica degli studi di Fase III. Inoltre, i pazienti assegnati al braccio di controllo possono ricevere trattamenti meno efficaci o più tossici rispetto al farmaco sperimentale, specialmente quando i risultati della Fase II indicano chiaramente un vantaggio sostanziale della terapia sperimentale.

Ciò solleva importanti questioni etiche, in particolare in ematologia e oncologia, dove i trattamenti di controllo possono esporre i pazienti a regimi inferiori o più dannosi.

Il PSM si è affermato come una preziosa metodologia statistica per simulare i rigorosi standard degli studi clinici di Fase III senza la necessità di condurre ampi studi randomizzati controllati (RCT). Il PSM offre un approccio statistico per emulare la comparabilità ottenuta negli RCT, creando una coorte "appaiata" a partire da dataset esistenti, ed è particolarmente utile nei casi in cui siano disponibili dati storici sufficienti e covariate chiaramente definite.

Come tutti i modelli statistici, anche il PSM presenta vantaggi e svantaggi. Tra i vantaggi, il PSM consente un confronto diretto con il gruppo di controllo bilanciando le covariate in modo da rendere i gruppi di trattamento e controllo il più possibile simili; è economicamente vantaggioso, poiché meno intensivo dal punto di vista computazionale rispetto alla modellizzazione tramite IA; è eticamente favorevole, riducendo la necessità di nuovi gruppi di controllo in contesti sensibili; infine, è una metodologia consolidata, ampiamente riconosciuta e accettata dalle autorità regolatorie.

D'altra parte, gli svantaggi derivano da:

- limitazioni dei dati – si basa su dati storici, con il rischio di introdurre bias;



chiaro

- assenza di randomizzazione – non può replicare pienamente la validità dell'assegnazione casuale;
- limitazione alle covariate note – considera solo le variabili conosciute, con il rischio di trascurare fattori di confondimento non noti.

Attualmente, il PSM è accettato dalle agenzie regolatorie, come FDA e EMA, per la generazione di bracci di controllo appaiati, grazie alla sua semplicità, trasparenza e coerenza con i metodi statistici tradizionali. In effetti, sia FDA che EMA hanno riconosciuto il potenziale del PSM e delle evidenze provenienti dalla RWE come strumenti di supporto agli studi randomizzati di Fase III, soprattutto nei casi in cui gli RCT presentano criticità etiche, pratiche o logistiche.

Sebbene gli studi randomizzati restino il gold standard, il PSM può creare gruppi di controllo comparabili utilizzando dati storici o real-world, rappresentando un'alternativa significativa in ambiti come l'oncologia, dove i bisogni clinici sono urgenti e la partecipazione agli studi può sollevare complessità etiche.

FDA è stata pioniera nell'accettare le evidenze supportate dal PSM, in particolare nei percorsi di approvazione accelerata, dove esistono bisogni clinici insoddisfatti e la conduzione di trial tradizionali risulta meno fattibile. Ad esempio, FDA ha utilizzato il PSM e i bracci di controllo appaiati per confermare efficacia e sicurezza in malattie rare o in trattamenti ad alta priorità, in cui costruire nuovi bracci di controllo randomizzati risulta complesso.

Allo stesso modo, EMA ha seguito questa direzione, considerando studi basati su RWE per la valutazione regolatoria, a condizione che rispettino standard rigorosi che riproducano il più possibile le condizioni degli RCT.

Pur non rappresentando una sostituzione completa degli studi randomizzati, il PSM consente ai ricercatori di attingere a coorti storiche o real-world ben appaiate, spesso facilitando un accesso più rapido a trattamenti promettenti nel rispetto degli standard etici. Questa metodologia permette ai comitati etici di valutare con attenzione le evidenze provenienti da formati di studio meno convenzionali, garantendo un equilibrio tra rigore scientifico e la necessità di rispondere tempestivamente a bisogni clinici urgenti.

Molto recentemente, l'IA ha mostrato un notevole potenziale nella modellizzazione delle malattie o nella simulazione di trial clinici, inclusi quelli di Fase III, utilizzando dati clinici provenienti da fasi precedenti degli studi o da coorti storiche. Attraverso modelli computazionali avanzati e *machine learning*, i modelli di IA si sono dimostrati utili non solo nella diagnosi delle malattie, ma anche nella previsione degli esiti e nell'ottimizzazione del disegno sperimentale, rappresentando così uno strumento potente nello sviluppo di nuovi farmaci.

Ad esempio, un modello di IA può essere utilizzato per stimare gli esiti attesi del trattamento standard, apprendendo dai dati clinici storici le associazioni tra le variabili basali dei pazienti e i risultati ottenuti. In questo modo, è possibile generare un gruppo di controllo virtuale da confrontare con una coorte trattata con una nuova terapia, evitando la necessità di uno studio randomizzato di Fase III. Questo approccio può affiancare in modo complementare il PSM, offrendo una base per confrontare i due metodi e rafforzare l'affidabilità delle evidenze prodotte.

Il modello di IA presenta inoltre diverse caratteristiche che migliorano la stima del propensity score. In effetti, le tecniche di *Generative AI* possono essere particolarmente adatte alla creazione di propensity score a partire da dati ad alta dimensionalità, nei quali una specificazione parametrica inadeguata delle relazioni tra le variabili può condurre a stime distorte. L'utilizzo di tecniche di IA per stimare i propensity





score può ridurre significativamente i bias in una varietà di dimensioni campionarie, scenari e modalità applicative del propensity score. Queste tecniche, quindi, possono offrire diversi vantaggi rispetto alla regressione logistica nella stima del propensity score.

Partendo dallo studio di Fase II VEN-DEC, recentemente pubblicato su *The Lancet Haematology*<sup>24</sup>, che ha evidenziato l'elevata efficacia e la bassa tossicità della combinazione di venetoclax e decitabina nei pazienti anziani ( $\geq 60$  e  $< 75$  anni) con leucemia mieloide acuta (AML) di nuova diagnosi eleggibili al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (Allo-HSCT), è stato sviluppato un modello basato sulla metodologia del PSM e sull'IA Generativa per validare i risultati e valutare un approccio esplorativo a uno studio randomizzato di Fase III.

Lo studio pubblicato ha mostrato che il regime di induzione/consolidamento a bassa intensità con VEN-DEC è stato in grado di indurre un'alta percentuale di remissione completa (CR) (69%), di preservare la fitness clinica e di condurre al trapianto allogenico l'82% dei pazienti in CR e il 57% dei pazienti secondo l'analisi *intention to treat* (ITT).

Questo studio ha dimostrato che l'utilizzo della combinazione VEN-DEC, al posto della chemioterapia intensiva, può migliorare la fattibilità del trapianto allogenico in una popolazione di anziani con AML ancora "fit", aprendo un nuovo scenario strategico nel trattamento di questi pazienti.

Per espandere e validare i risultati dello studio di Fase II VEN-DEC, il passo successivo sarebbe, convenzionalmente, la realizzazione di uno studio randomizzato di Fase III in una popolazione simile di pazienti con AML a rischio intermedio/alto e di età compresa tra  $\geq 60$  e  $< 75$  anni. Tuttavia, la conduzione di un trial clinico di Fase III comporta una serie di implicazioni metodologiche, economiche ed etiche che ne potrebbero condizionare l'effettiva realizzabilità.

Pertanto, al fine di delineare meglio il contributo della combinazione VEN-DEC nel trattamento dei pazienti con AML di età compresa tra  $\geq 60$  e  $< 75$  anni e ritenuti idonei al trapianto allogenico di cellule staminali, verranno raccolti dati real-world a livello individuale per generare una coorte di controllo appaiata costituita da pazienti AML trattati con chemioterapia intensiva.

I dati saranno raccolti retrospettivamente dai registri dei pazienti con AML trattati con chemioterapia intensiva in contesti clinici, presso gli stessi Centri che hanno partecipato allo studio di Fase II VEN-DEC.

Nel primo step, mediante l'applicazione della metodologia del PSM, l'obiettivo dell'analisi è validare il programma terapeutico VEN-DEC come più efficace rispetto alla chemioterapia convenzionale nell'indurre la remissione completa nei pazienti AML a rischio intermedio/alto di età superiore ai 60 anni, offrendo loro una maggiore probabilità di accedere al trapianto e di guarire.

Come già spiegato, questo strumento mira a validare i risultati dello studio di Fase II VEN-DEC costruendo un braccio di controllo sintetico a partire da dati storici, simulando così gli esiti di uno studio randomizzato di Fase III senza la necessità di arruolare nuovi pazienti nel gruppo di controllo.

Attingendo a una coorte ben definita di pazienti trattati con chemioterapia convenzionale, il PSM consente un confronto statisticamente solido che riproduce da vicino gli standard della randomizzazione. Questo approccio abbina ciascun paziente dello studio di Fase II VEN-DEC a controlli storici con

<sup>24</sup> D. Russo, N. POLVERELLI, S. BERNARDI et al., *Venetoclax plus decitabine as a bridge to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with acute myeloid leukaemia (VEN-DEC GITMO): final report of a multicentre, single-arm, phase 2 trial*, in *The Lancet Haematology*, 11, 11, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00241-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00241-2).



caratteristiche chiave simili, come età, gravità della malattia, marcatori genetici e criteri di eleggibilità al trattamento, garantendo che entrambi i gruppi siano bilanciati rispetto a tutte le covariate basali rilevanti. Raggiungendo questo equilibrio tra le covariate, il PSM permette una valutazione chiara dell'efficacia e della sicurezza della combinazione VEN-DEC rispetto ai trattamenti standard, consentendo di stabilire se il nuovo trattamento migliori significativamente i tassi di remissione, riduca la tossicità o aumenti l'eleggibilità al trapianto allogenico nei pazienti anziani con AML.

Questo metodo di validazione risulta particolarmente vantaggioso poiché evita le problematiche etiche di un tradizionale braccio di controllo di Fase III, in cui pazienti anziani potrebbero essere esposti a trattamenti meno efficaci o più tossici. Inoltre, sfruttando le coorte storiche, il PSM accelera il processo di validazione, offrendo alle autorità regolatorie evidenze tempestive che potrebbero supportare un'approvazione accelerata della combinazione VEN-DEC come nuovo standard terapeutico per questa popolazione ad alto rischio.

In una seconda fase, tramite la metodologia basata sull'IA Generativa, l'obiettivo è confermare la superiorità della combinazione VEN-DEC nei pazienti con AML di età superiore ai 60 anni e acquisire informazioni utili a guidare l'impiego di VEN-DEC o di trattamenti analoghi anche in pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle della popolazione dello studio di Fase II VEN-DEC, ma di età inferiore ai 60 anni.

Il modello di IA mira a simulare gli esiti basandosi sul trattamento chemioterapico standard, apprendendo le relazioni sottostanti tra le caratteristiche cliniche basali e gli esiti terapeutici in una coorte storica. Questo modello funge da controllo sintetico per la coorte sperimentale trattata con VEN-DEC, consentendo un confronto con lo standard terapeutico senza dover ricorrere a uno studio randomizzato di Fase III tradizionale.

Questa metodologia andrà a completare l'approccio più consolidato del PSM, consentendo al contempo un'analisi comparativa tra i due metodi che potrà rafforzare ulteriormente la robustezza dei risultati.

Il modello di IA Generativa sarà sviluppato utilizzando i dati anonimizzati della coorte storica, comprendente pazienti trattati con regimi chemioterapici standard. Mediante tecniche avanzate di *machine learning*, il modello apprenderà a prevedere esiti chiave, come il tasso di remissione completa, la sopravvivenza globale (OS) e l'eleggibilità al trapianto, sulla base delle 13 covariate basali identificate come clinicamente rilevanti. Il modello sarà addestrato a stimare le distribuzioni di probabilità degli esiti simulando le traiettorie cliniche dei pazienti sottoposti al trattamento standard.

L'utilizzo della modellizzazione generativa permette di approssimare quali sarebbero verosimilmente stati gli esiti se i pazienti dello studio VEN-DEC fossero stati trattati con chemioterapia tradizionale, facilitando un confronto significativo tra il regime sperimentale VEN-DEC e lo standard di cura storico.

#### 2.4.1. Rilevanza etica e impatto scientifico dello studio

La configurazione metodologica di questo approccio innovativo, potenzialmente alternativo a uno studio di Fase III, rappresenta un modello di ricerca di straordinaria rilevanza etica e scientifica. L'impiego di dati retrospettivi, ottenuti da una coorte storica ampia e ben caratterizzata, integrato dal confronto con una coorte sperimentale sottoposta a trattamenti innovativi, consente di generare evidenze cliniche solide senza la necessità di sottoporre ulteriori soggetti a sperimentazioni gravose o potenzialmente dannose.





Questo approccio, oltre a minimizzare i rischi legati all'arruolamento di nuovi partecipanti, permette un'accelerazione significativa nella generazione dei risultati, con un impatto positivo sulla disponibilità e sull'ottimizzazione delle strategie terapeutiche per un numero più ampio di pazienti.

Sebbene la rilevanza etica di uno studio non costituisca, in senso stretto, una base giuridica sufficiente per il trattamento dei dati personali in assenza di consenso informato, come chiarito nel Provvedimento n. 298/2024, essa sostiene comunque l'avanzamento della ricerca biomedica in modo responsabile e rispettoso dei principi etici.

La capacità di generare conoscenze clinicamente rilevanti senza aumentare il rischio per i pazienti rappresenta una scelta metodologica che non solo soddisfa i criteri del rigore scientifico, ma si allinea anche a una visione etica del progresso medico orientato al bene comune.

## **2.5. Dati sintetici e prospettiva etica nella sperimentazione clinica, verso una nuova responsabilità**

Partendo dal presupposto che dati clinici e dati sintetici appartengono ad un unico ambiente, o meglio ecosistema, che è quello in cui siamo immersi, dove dati generati digitalmente e dati originali si contemperano l'uno nell'altro<sup>25</sup>, se si vuole analizzare la questione etica relativa ai dati sintetici, sembra prima di tutto opportuno chiarire la loro natura, per poi indagare se vi siano o meno, dal punto di vista etico, elementi discriminanti nell'uso dei dati in ambito biomedico che facciano prediligere l'insieme dei dati clinici originali rispetto a quello dei dati sintetici o viceversa, oppure se essi siano invece complementari e persino intercambiabili.

I dati sintetici sono il risultato di un'operazione di *mimesis*, di imitazione delle caratteristiche statistiche del dato originale, e sono il prodotto di algoritmi o modelli matematici. Come già ampiamente descritto nei capitoli precedenti, i dati sintetici, costruiti sulla base di dati originali che spesso si rivelano altrimenti insufficienti, riproducono alcune peculiarità di quegli stessi dati e riescono ad amplificarle per svariati usi, specie nella clinica medica<sup>26</sup>. Dai dati sanitari di partenza, che sono correlati ai soggetti portatori delle patologie oggetto di studio, ne vengono generati di nuovi, i quali, pur mantenendo la distribuzione statistica del dataset originale, sono privi di carattere personale. Così, irrelati dai riferimenti personali, ad esempio dall'età, dal genere, dall'etnia, vengono elaborati in maniera da produrre ulteriori dati consimili agli originali ma più consistenti, in grado di fornire modelli predittivi attendibili. Il processo sotteso è quello di astrazione dal particolare al generale.

Questo processo apre tuttavia molti interrogativi di tipo etico e giuridico. Sotto il profilo etico, appaiono sfidanti due questioni centrali, quali la garanzia di veridicità dei dati sintetici e la possibilità di generalizzare dei modelli addestrati su dati sintetici. Sotto il profilo giuridico risulta invece centrale la garanzia di un uso sicuro dei dati<sup>27</sup>. Nonostante le problematiche di tipo etico e giuridico siano evidentemente fortemente connesse, il presente paragrafo si concentrerà principalmente sulle prime e lascerà le seconde sullo sfondo, senza per questo rinunciare a considerarle centrali, anche perché già ampiamente trattate nel primo capitolo del lavoro.

<sup>25</sup> L. FLORIDI, *La quarta rivoluzione. Come l'infosfera sta trasformando il mondo*, Milano, 2017.

<sup>26</sup> E. KARIMIAN SICANI, A. SMITH, K. EL EMAM, L. MOSQUERA, *Creating High-Quality Synthetic Health Data: Framework for Model Development and Validation*, in *JMIR Formative Research*, 8, 2024, e53241. DOI: [10.2196/53241](https://doi.org/10.2196/53241).

<sup>27</sup> L.R. KOETZIER, J. WU, D. MASTRODICASA et al., *Generating Synthetic Data for Medical Imaging*, in *Radiology*, 312(3), 2024, e232471. DOI: [10.1148/radiol.232471](https://doi.org/10.1148/radiol.232471).



Il discorso morale, a differenza di quello teoretico guidato dalla rigorosa necessità logica, deve confrontarsi continuamente con i fatti e con la vita, con le sue variabilità e molteplicità, proprio perché legato alle azioni dell'uomo e alla loro mutevolezza. La natura dell'etica come scienza pratica è stata definita da Aristotele nell' *Etica Nicomachea*, che ha riferito il suo campo d'azione a quegli enti che sono oggetto d'azione e sono realizzati nella prassi. In quanto tale essa implica un sapere che è finalizzato all'agire (τὰ πράκτα)<sup>28</sup>.

Tuttavia, e qui si esprime la straordinaria attualità del pensiero dello Stagirita, il carattere approssimativo del discorso morale è fin da subito messo in chiaro in virtù dell'instabilità del suo oggetto<sup>29</sup>e, anzi, ne interpreta correttamente la natura del campo di ricerca (ENI, 1 1094b 25 sgg). Per questo Aristotele, ritenendo utile partire dalle opinioni autorevoli per individuare i comportamenti morali più adatti alle circostanze, identifica nella capacità di esercitare il giusto mezzo una saggia linea di condotta. Quella che esprime è un'ottica ragionata di bilanciamento tra bene collettivo e bene individuale. In campo sanitario, ad esempio, questa necessità di bilanciamento tra diritto alla salute come bene individuale e bene collettivo è emersa in maniera evidente nel contesto pandemico da Covid-19, circostanza in cui prendere delle decisioni adatte al contesto si è dimostrato molto complesso.

In aggiunta, lo stesso Aristotele, nella trattazione della Metafisica, differenzia tra sostanza prima e sostanza seconda, che costituiscono insieme il fondamento dell'essere<sup>30</sup>. La sostanza prima è espressione del particolare e delle qualità accidentali, come ad esempio il colore dei capelli e la forma degli occhi di un individuo, o anche il colore del mantello e della stazza di un cavallo; la seconda è invece espressione dell'essenza universale comune a individui di una stessa specie, come l'umanità o la cavallinità. Per capire cosa sia un uomo o un cavallo non sarà necessario che si faccia esperienza della totalità degli umani o dei cavalli, ma da alcuni esempi particolari si potranno *indurre*<sup>31</sup> le caratteristiche essenziali di questi due gruppi. Esse vengono sussunte in un'idea generale che ha perso le singole connotazioni, ma ha mantenuto i tratti generali, tali da farci riconoscere in maniera inequivoca un umano o un cavallo, se lo abbiamo davanti. Dal particolare, o dall'insieme dei particolari, è possibile quindi *indurre* l'idea generale, utile come modello di quella che potremmo definire una teoria della conoscenza.

Analogamente, possiamo trattare l'insieme dei dati sintetici in ambito clinico: pur riassumendo la totalità dei dati particolari dei singoli soggetti, hanno perso le caratteristiche riferibili all'individualità degli stessi e ciò che rappresentano è una sintesi astratta, che mantiene in maniera generale e non più particolare le caratteristiche dell'individuo. Potremmo parlare di metaindividualità. Epurati dagli elementi individuali, i dati sintetici rappresentano infatti un modello astratto ma verosimile, che consente sia di completare dei dataset organizzati sulla base di informazioni che provengono dal contesto clinico, sia di creare dei dataset *ex novo*.

Proprio questa possibilità di aumentare i dataset su cui fare sperimentazioni cliniche attraverso l'utilizzo di dati sintetici si rivela preziosa in molti campi della ricerca. Per esempio, nella generazione di gruppi di controllo sintetici ampliati, giacché sono utili nel contesto dello studio e della cura di malattie rare o

<sup>28</sup> ARISTOTELE, *Etica Nicomachea*, a cura di M. ZANATTA, Milano, 1986, I, Eth. Nic. VI, 1140 a2.

<sup>29</sup> ARISTOTELE, *Etica Nicomachea*, cit., 17.

<sup>30</sup> ARISTOTELE, *Metafisica*, in E. BERTI (a cura di), Roma-Bari, 2017.

<sup>31</sup> ARISTOTELE, in generale, per induzione intende il processo cognitivo che dall'analisi di singoli casi o elementi particolari permette di raggiungere una conoscenza universale, mentre la deduzione è il processo inverso: da premesse universali si arriva, attraverso un processo logico, a una conclusione particolare.





estremamente rare (dove i dati originali disponibili sono pochissimi); oppure, in presenza di dati eterogenei non strutturati, l'utilizzo di dati sintetici può evitare, come nella sperimentazione di nuovi farmaci, l'uso del braccio placebo, ovvero di quel gruppo di controllo a cui viene somministrato un placebo anziché il farmaco. Ciò significa che i dati sintetici consentono di ridurre sia l'esposizione dei pazienti a trattamenti potenzialmente meno efficaci, sia addirittura a placebo. Se pensiamo infatti a pazienti oncologici sottoposti a cure sperimentali, proprio sotto il profilo etico la possibilità di evitare il placebo, sicuramente inefficace, appare una scelta elettiva, che i dati sintetici prospettano. Lo stesso legislatore europeo all'art. 29 dell'HTA riconosce l'impatto sui pazienti come criterio centrale nella valutazione delle tecnologie sanitarie emergenti.

A questo proposito è importante sottolineare che, nella diagnostica per immagini, come attesta uno studio recente, l'addestramento su modelli generati sulla base di dati sintetici può raggiungere prestazioni di livello comparabile a quello dell'allenamento su dati clinici<sup>32</sup>.

Una volta chiarito che nella sperimentazione clinica non è tanto la natura dei dati ad essere discriminante, intendiamo porre attenzione alla qualità dei dati, che non dipende dalla natura ma dipende dalla correttezza con cui sono stati raccolti e dal fatto che sia i dati clinici che quelli sintetici devono essere privi di bias, scevri cioè da pregiudizi che ne inficino la validità.

A questo proposito sembra interessante un recente studio di Sergei Polevikov che, in una revisione del 2023, prende in esame 12 obiettivi dell'IA nella pratica clinica, che egli definisce sfide e opportunità. Li traduciamo e riportiamo, poiché focalizzano alcuni grandi temi legati all'etica nell'IA che ben si attagliano ad approfondire l'uso dei dati sintetici sotto il profilo etico: 1) IA Etica; 2) IA comprensibile; 3) Equità sanitaria e bias nell'IA; 4) Bias legati alla sponsorizzazione; 5) Privacy dei dati; 6) Genomica e privacy; 7) Dimensione insufficiente del campione e self-serving bias; 8) Colmare il divario fra i dataset di addestramento e gli scenari del mondo reale; 9) Open source e sviluppo collaborativo; 10) Bias dei dataset e dati sintetici; 11) Bias di misurazione; 12) Riproducibilità nella ricerca sull'IA<sup>33</sup>.

A ben vedere, a un'IA etica e comprensibile si accompagnano due grandi temi che rappresentano delle sfide estremamente delicate: uno è quello della Privacy e della sua regolamentazione, l'altro quello del superamento dei bias, dei pregiudizi che possono limitare uno sviluppo delle ricerche in ambito biomedico. Come si evince infatti dal *Documento del 6 aprile 2023 del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE)*:

«Proprietà e privacy (spesso erroneamente considerati coincidenti o in rapporto di dipendenza) sono concetti significativamente diversi e, soprattutto in ambito bioetico, vanno tenuti separati e autonomi. Se il termine "privacy" può essere inteso come un diritto qualificato a "essere liberi da intrusioni ingiustificate" nella propria vita individuale e di relazione, il termine proprietà va inteso come diritto assoluto ed esclusivo di usare, possedere e disporre di beni. Questo concetto, chiaro dal punto di vista della proprietà di beni tangibili, ivi inclusa quella sul proprio corpo, diventa molto più complicato quando

<sup>32</sup> B. KHOSRAVI et al., *Synthetically enhanced: unveiling synthetic data's potential in medical imaging research*, in *eBiomedicine*, 104, 2024, 105174.

<sup>33</sup> S. POLEVIKOV, *Advancing AI in healthcare: A comprehensive review of best practices*, in *Clinica Chimica Acta*, 548, 2023, 117519. DOI: [10.1016/j.cca.2023.117519](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117519).



si considera una proprietà “incorporea”, come quella sui dati e le informazioni che dal bene tangibile-corpo (o parti di esso) si possono trarre»<sup>34</sup>.

Se riportiamo questo ragionamento alla gestione della privacy nell’uso dei dati sintetici, appare evidente che essi costituiscono un bene astratto dal dato personale e ormai distante dal suo proprietario originale, e quindi apparentemente il legame tra dato sintetico e paziente sembra essere più debole. Ma questo si configura come un pregiudizio, perché, se invece, sulla base del ragionamento sovraesposto, accettiamo che dati clinici e dati sintetici abbiano la stessa valenza, pur manifestandosi in maniera differente, ci renderemo conto che la tutela della privacy e della loro proprietà dovrà essere la medesima, benché possa rendersi necessario garantirla con differenti procedure. Nel superamento di questa visione dicotomica, a parere di chi scrive si gioca la capacità del legislatore di esercitare la tutela del paziente-cittadino, ma anche la possibilità di concorrere alla creazione di una nuova visione prospettica che aiuti a superare i bias nell’uso dei dati sintetici in sanità e ne assicuri un uso appropriato sotto il profilo etico e giuridico insieme. Più in generale, stiamo vivendo un periodo che delinea una soglia cronologica irreversibile, in cui il campo della medicina e il modo attraverso il quale si stanno strutturando sia la narrazione sia la responsabilità dell’esperienza clinica sta mutando velocemente. Proprio per questo, il rapporto tra la cura e il sapere che l’accompagna si deve aprire costantemente a una riorganizzazione epistemologica ed etica della medicina. Ciò comporta, contestualmente, una ridefinizione del concetto di *spazializzazione*, dello spazio in cui agisce la malattia e di quello in cui opera la cura. L’importanza di tale dimensione non era sfuggita al filosofo francese Michel Foucault, che dedica a questo tema il primo capitolo del suo *Naissance de la clinique*<sup>35</sup>. I dati sintetici, nel contesto attuale, sembrano entrare a buon diritto in una geometria dello spazio terapeutico che inglobi la complessità anatomica del corpo in un ambiente multifattoriale più esteso rispetto a quello a cui lo aveva confinato la clinica tradizionale. Essi, opportunamente utilizzati e sorvegliati, possono costituire una leva fondamentale per migliorare la ricerca in medicina, anche se in quest’ambito c’è ancora molto da indagare per superare alcune criticità. Secondo un recente studio, infatti: «I dati sintetici attenuano le preoccupazioni relative alla privacy e all’accessibilità dei dati, ma mancano metriche di valutazione standardizzate»<sup>36</sup>.

In conclusione, i dati clinici e i dati sintetici, sotto il profilo etico sono intercambiabili. Inoltre, i dati sintetici concorrono ad attutire l’impatto dei pazienti con le terapie di cura e offrono la possibilità di accelerare l’immissione in commercio di farmaci salvavita, con tutto ciò che questo comporta sotto il profilo etico, in termini di giustizia, equità e accesso alle cure.

L’utilizzo dei dati sintetici favorisce, infatti, una mitigazione dei bias presenti nei dataset tradizionali, migliorando la composizione delle coorti in ragione di un migliore bilanciamento e di una più compiuta rappresentatività. Nel caso di pazienti oncologici, di pazienti con malattie rare o portatori di comorbilità, favorisce infatti una visione più ampia delle possibilità terapeutiche e consente di sviluppare terapie pensate per esigenze specifiche di gruppi di pazienti che altrimenti sarebbero in parte trascurati dalle

<sup>34</sup> CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI (CCNCE), *Criticità etiche e normative del trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale*, 6 aprile 2023, 12.

<sup>35</sup> M. FOUCAULT, *Nascita della clinica. Una archeologia dello sguardo medico*, trad. it. M. BERTANI, Torino, 1998.

<sup>36</sup> G. SANTANGELO, G. NICORA, R. BELLAZZI, A. DAGLIATI, *How good is your synthetic data? SynthRO, a dashboard to evaluate and benchmark synthetic tabular data*, in *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 25(1), 2025, 89. DOI: [10.1186/s12911-024-02731-9](https://doi.org/10.1186/s12911-024-02731-9).





politiche sanitarie. L'uso dei dati sintetici, in questo senso, favorisce un allargamento della base terapeutica e una maggiore equità sociale.

Prevedere l'impiego dei dati sintetici nello sviluppo di farmaci salvavita implica anche snellire tempi e lungaggini burocratiche a vantaggio della possibilità di accedere più rapidamente alla fruizione di cure avanzate. Questo aspetto è fondamentale per pazienti che stanno affrontando situazioni critiche in cui il fattore tempo è determinante. I dati sintetici prospettano, in questo senso, una via privilegiata di accesso alle cure e concorrono alla costruzione di una medicina più democratica e accessibile.

Molto però resta ancora da fare per migliorare le metriche di valutazione potenziandone la standardizzazione, che è un obiettivo importante per la condivisione dei dati sintetici e l'aumento responsabile del loro utilizzo.

### **3. Implicazioni economiche e organizzative dell'impiego dei dati sintetici nei sistemi sanitari**

Come ampiamente illustrato, l'impiego di dati sintetici rappresenta una delle innovazioni più promettenti per la trasformazione digitale dei sistemi sanitari, con implicazioni crescenti anche sul piano economico e organizzativo. Come osservato da Lee, entro il 2030 una quota rilevante dei dati utilizzati nei processi di machine learning sarà di tipo sintetico, grazie ai benefici in termini di privacy, scalabilità e costi ridotti<sup>37</sup>. Inoltre, secondo quanto riportato da Cipriani e Della Porta, l'impiego dei dati sintetici ha permesso di accelerare studi clinici, ridurre tempi e costi e mantenere alti standard di validità interna<sup>38</sup>.

In ambito regolatorio e di rimborsabilità delle tecnologie sanitarie, emerge sempre più chiaramente l'esigenza di definire un nuovo quadro metodologico e normativo che consenta di valutare in modo adeguato l'utilizzo dei dati sintetici e il loro valore scientifico (Tab. 1)<sup>39</sup>.

Nel contesto del Regolamento (UE) 2021/2282, i dati sintetici offrono un'opportunità di rinnovamento del paradigma evidence-based, contribuendo alla generazione di evidenza anche in condizioni di incertezza, scarsità di dati o vincoli etici<sup>40/41</sup>. Tuttavia, la loro adozione, come precedentemente delineato, solleva interrogativi importanti; l'uso dei dati sintetici comporta alcuni rischi, come la possibilità che i modelli generino distorsioni (bias) o si adattino troppo ai dati di partenza perdendo capacità di previsione (overfitting). Per questo motivo, è fondamentale disporre di metriche solide che permettano di valutare la qualità dei dati sintetici in termini di somiglianza ai dati di partenza (fidelity), capacità di adattarsi a nuovi contesti (generalization) e utilità pratica nei modelli decisionali (utility)<sup>42</sup>.

---

<sup>37</sup> P. LEE, *Synthetic Data and the Future of AI*, 110 Cornell Law Review (Forthcoming), 2024. Disponibile su SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4722162>

<sup>38</sup> M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *Dati sintetici per accelerare la ricerca clinica*, White Paper, AINDO, ultima cons.: 05.05.2025.

<sup>39</sup> Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

<sup>40</sup> L. RUJAS, et al., *Synthetic data generation in healthcare: A scoping review of reviews*, Journal of Biomedical Informatics, 146/2025.

<sup>41</sup> Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

<sup>42</sup> A tal proposito si veda L. RUJAS, et al., *op.cit*, 146/2025. Si veda anche M. LENATTI, et al., *Characterization of Synthetic Health Data Using Rule-Based Artificial Intelligence Models*, Artificial Intelligence in Medicine, 143/2023.



Questo capitolo si propone di analizzare criticamente le implicazioni economiche e organizzative legate all'introduzione dei dati sintetici nei sistemi sanitari. Attraverso l'analisi del loro impiego nell'HTA, nei trial clinici e nei modelli di pricing e rimborso, si propone una riflessione interdisciplinare sul potenziale dei dati sintetici, considerando le principali sfide metodologiche, regolatorie e sistemiche.

*Tabella 1 – Confronto tra dati clinici e dati sintetici*

Caratteristica	Dati clinici	Dati sintetici
Origine	Rilevati da soggetti/pazienti fisici	Generati da modelli AI o simulazioni
Privacy	Richiede anonimizzazione o consenso	Non contiene dati identificabili
Disponibilità	Limitata, dipendente da raccolta sul campo	Altamente scalabile
Rappresentatività	Alta, ma soggetta a bias e incompletezza	Dipende dalla qualità del modello generativo
Rischio etico/regolatorio	Alto	Ridotto (se ben validati)
Tempo di generazione	Lungo	Rapido

### 3.1 Dati sintetici e valutazione HTA: promesse e sfide metodologiche

Uno degli ambiti più promettenti per l'impiego dei dati sintetici nell'Health Technology Assessment è rappresentato dalla loro integrazione nei modelli decisionali, in particolare nei modelli di Markov, microsimulazione o reti dinamiche di eventi. Tali modelli costituiscono il nucleo analitico delle valutazioni economiche comparative, in quanto permettono di stimare costi, esiti in salute (es. QALY) e impatti di lungo periodo sulla base di traiettorie di malattia simulate.

Sebbene i dati sintetici non sostituiscano la struttura logica del modello decisionale – che rimane ancorata a ipotesi cliniche ed evidenze validate – possono rappresentare una fonte innovativa di input parametrici, specialmente in contesti dove i dati di partenza siano scarsi, inaccessibili o eticamente problematici da utilizzare<sup>43</sup>. Tali dati possono essere generati utilizzando diverse tecniche avanzate, quali quelle descritte nel secondo paragrafo del precedente capitolo. Questi metodi consentono di creare dataset artificiali che riproducono fedelmente le relazioni statistiche presenti nei dati clinici, mantenendo coerenza tra variabili e struttura interna dei dati originali<sup>44</sup>. Ad esempio, una coorte virtuale costruita artificialmente può essere utilizzata per stimare: le probabilità di transizione tra stati di salute, i costi medi associati a ciascuno stato o evento, le utilità derivanti da scenari di trattamento simulati. Questa pratica è già stata sperimentata nella letteratura internazionale per alimentare modelli in ambiti come l'oncologia, la cardiologia e le malattie croniche<sup>45</sup>.

<sup>43</sup> A tal proposito si veda P. LEE, *op.cit.*, 2024. Si veda anche M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.*

<sup>44</sup> L. RUIAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.

<sup>45</sup> A tal proposito si veda A. GONÇALVES, et al., *Generation and evaluation of synthetic patient data*, BMC Medical Research Methodology, 20 (2020), p. 108. Si veda anche Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.





L'introduzione di modelli predittivi e generativi nel processo di valutazione delle tecnologie sanitarie, in particolare quando alimentati da dati sintetici, pone una sfida centrale: la trasparenza. In risposta a questa esigenza, le tecniche di Explainable AI (XAI) stanno emergendo come strumenti fondamentali sia sotto il profilo metodologico che regolatorio<sup>46</sup>.

Le XAI permettono di interpretare in modo comprensibile il funzionamento dei modelli di IA, chiarendo come questi giungano a produrre una determinata stima o classificazione (ad esempio, la risposta a un trattamento, il rischio di progressione della malattia o l'impatto economico di un intervento). Questo aspetto è particolarmente rilevante in ambito sanitario, poiché consente di:

- garantire fiducia nei risultati generati da modelli di simulazione basati su dati sintetici;
- giustificare in modo trasparente le decisioni di policy, come pricing o rimborsi condizionati;
- identificare le variabili cliniche chiave che influenzano outcome e costi<sup>47</sup>.

Tra le tecniche XAI più diffuse vi sono i metodi SHAP (Shapley Additive Explanations), che attribuiscono a ciascuna variabile il suo contributo alla predizione del modello, e LIME (Local Interpretable Model-agnostic Explanations), che costruisce modelli locali semplificati per spiegare decisioni specifiche<sup>48</sup>. Inoltre, l'impiego della XAI nel contesto dei dati sintetici permette di validare la coerenza tra le regole decisionali apprese da tali dati e quelle derivate dai dataset, rafforzando la trasparenza e la legittimità del processo valutativo<sup>49</sup>. L'integrazione tra XAI e synthetic data contribuisce così a rendere più robusta l'evidenza prodotta e a consolidare la fiducia degli stakeholder nelle decisioni di HTA.

### **3.2. Implicazioni economiche: costi, efficienza e value-based assessment**

L'impiego dei dati sintetici nei contesti clinici e valutativi presenta importanti ricadute economiche, sia in termini di riduzione dei costi diretti di ricerca, sia in relazione alla valorizzazione anticipata delle tecnologie sanitarie. Tali effetti si manifestano lungo tutto il ciclo di vita della valutazione HTA, dalla generazione dell'evidenza alla modellazione costo-efficacia, fino alla preparazione dei dossier per le negoziazioni regolatorie<sup>50</sup>.

Dal punto di vista dei costi, numerosi studi evidenziano come la generazione di coorti sintetiche o di bracci di controllo simulati permetta di ridurre significativamente le spese associate al reclutamento e al follow-up dei pazienti nei trial clinici<sup>51/52</sup>. Ad esempio, nell'ambito delle malattie rare o dei tumori con bassa incidenza, dove i campioni disponibili sono limitati e il disegno di studi randomizzati risulta economicamente oneroso, i dati sintetici consentono la creazione di popolazioni virtuali omogenee, con caratteristiche cliniche e demografiche comparabili a quelle dei dati originali, senza dover estendere temporalmente o geograficamente la sperimentazione<sup>53</sup>. Oltre al risparmio economico, vi è un guadagno in efficienza legato alla maggiore rapidità nella generazione di evidenza e alla possibilità di iterare scenari

<sup>46</sup> A tal proposito si veda P. LEE, *op.cit.*, 2024. Si veda anche M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.*

<sup>47</sup> L. RUJAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.

<sup>48</sup> A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020.

<sup>49</sup> Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

<sup>50</sup> A tal proposito si veda M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.* Si veda anche L. RUJAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.

<sup>51</sup> M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.*

<sup>52</sup> A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020.

<sup>53</sup> A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020.





clinici multipli in ambienti simulati. In particolare, le tecniche di sintesi basate su GAN e algoritmi bayesiani permettono di costruire dataset che mantengono la struttura relazionale dei dati originali, rendendoli utili per l'analisi predittiva, la simulazione di outcome e la costruzione di modelli di costo-efficacia su base computazionale<sup>54</sup>.

Un ulteriore ambito di rilevanza economica è rappresentato dal value-based assessment, ovvero dalla possibilità di attribuire un valore economico a una tecnologia sanitaria in base ai benefici clinici attesi e all'impatto complessivo sul sistema sanitario. I dati sintetici possono essere utilizzati per alimentare modelli predittivi in grado di stimare, ad esempio, la probabilità di risposta al trattamento in specifici sottogruppi di popolazione, i costi evitati per eventi avversi, o i guadagni attesi in termini di QALY<sup>55,56</sup>. Affinché i dati sintetici siano effettivamente utilizzabili nei modelli di valutazione economica, non è sufficiente che imitino caratteristiche cliniche e demografiche: devono includere anche quantità osservabili di consumo sanitario, come numero di visite, esami, ricoveri o giorni di degenza<sup>57</sup>. È infatti su queste quantità che vengono successivamente applicate tariffe o costi unitari per stimare i costi totali per paziente. L'assenza di tali elementi limita fortemente la validità HTA del dataset sintetico, specialmente nei modelli di costo-efficacia o costo-utilità<sup>58</sup>.

Tali applicazioni si intrecciano con la logica dell'HTA dinamico e adattivo, orientato a revisioni periodiche del rapporto costo-beneficio sulla base di dati progressivamente aggiornati. In questo contesto, i dati sintetici possono rappresentare una fonte alternativa di real-world evidence simulata, utile ad anticipare impatti sistematici o a testare scenari ipotetici difficilmente osservabili nel breve termine<sup>59</sup>.

Nei contesti di malattie rare, la disponibilità di dati clinici è spesso limitata a piccoli numeri di pazienti (es. <10), con difficoltà nel condurre trial randomizzati o costruire modelli economici robusti. I dati sintetici offrono una soluzione eticamente sostenibile e metodologicamente innovativa per espandere artificialmente coorti di pazienti, replicandone la distribuzione statistica e mantenendo le relazioni tra variabili chiave (età, gravità, risposta al trattamento).

Partendo da un piccolo campione osservazionale (es. 10 pazienti con miastenia grave), è possibile generare decine o centinaia di pazienti virtuali tramite modelli bayesiani o reti neurali generative. I nuovi dataset possono essere utilizzati per:

- simulare un braccio di controllo virtuale,
- costruire modelli di costo-utilità realistici,
- alimentare dossier HTA anche in fase precoce (es. early access o conditional reimbursement).

Affinché l'evidenza sintetica sia utilizzabile in sede regolatoria, è essenziale garantirne: la fidelity rispetto al campione di partenza, la trasparenza metodologica nella generazione e la validazione esterna da parte di enti indipendenti, come ad esempio clinici e/o enti di ricerca.

<sup>54</sup> L. RUIAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.

<sup>55</sup> P. LEE, *op.cit.*, 2024

<sup>56</sup> L. RUIAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.

<sup>57</sup> M. LENATTI, et al., *op.cit.*, 143/2023.

<sup>58</sup> ISPOR, Good Practices for Outcomes Research: Cost Estimation, Value in Health, 26(1), 2023. 40–50.

<sup>59</sup> L. RUIAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.





### 3.3 Pricing e rimborso nell'era dei dati sintetici

L'introduzione dei dati sintetici nei processi di valutazione economica apre scenari innovativi anche per le politiche di prezzo e rimborso dei farmaci e delle tecnologie sanitarie. In particolare, i dati sintetici possono supportare approcci basati sul value-based pricing, su modelli condizionali di rimborso e su strumenti predittivi per la negoziazione con le autorità regolatorie<sup>60</sup>.

Nel contesto italiano ed europeo, la determinazione del prezzo e la decisione di rimborsabilità si basano sempre più su evidenze di efficacia comparativa, impatto economico e benefici per il paziente. Nei casi in cui la disponibilità di dati è limitata, parziale o soggetta a bias di selezione, i dati sintetici potrebbero offrire una risorsa per costruire coorti virtuali a supporto di modelli di costo-efficacia e simulazioni di impatto sul budget sanitario<sup>61</sup>.

Un ambito emergente di particolare interesse è quello della rimborsabilità condizionata, in cui l'accesso al mercato di una tecnologia sanitaria viene autorizzato in via temporanea o sperimentale, subordinatamente alla raccolta progressiva di evidenze (Tab. 2). In questo contesto, i dati sintetici possono svolgere un ruolo strategico, fornendo una base preliminare per valutazioni iniziali anche in assenza di RWD consolidati, a condizione che vengano applicate metriche solide per valutarne affidabilità, coerenza e validità<sup>62</sup>. In particolare, la possibilità di simulare molteplici scenari su popolazioni virtuali consente di costruire curve prezzo-sostenibilità più raffinate, simulando l'impatto economico in diversi sottogruppi clinici o in contesti di vincoli di budget.

*Tabella 2 – Potenziali usi dei dati sintetici nei modelli di pricing e rimborso*

Applicazione	Obiettivo	Beneficio atteso
Rimborsabilità condizionata	Valutare tecnologie in fase precoce	Accelerare l'accesso in assenza di dati di partenza completi
Simulazione scenari prezzo-sostenibilità	Calcolare impatti economici su popolazioni virtuali	Supporto a negoziazioni flessibili con vincoli di budget
Analisi costo-utilità simulate	Stime in condizioni di incertezza clinica	Riduzione del rischio nella decisione regolatoria

Questo approccio si inserisce nella logica di un HTA più dinamico e adattivo, in cui la simulazione supporta decisioni iterative e aggiornabili nel tempo.

Esempi applicativi includono:

- analisi di costo-utilità simulate per terapie avanzate (es. CAR-T) in pazienti con resistenza a trattamenti multipli;
- valutazioni di sostenibilità economica per farmaci orfani su coorti virtuali costruite a partire da pazienti fisici;

<sup>60</sup> A tal proposito si veda M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.* Si veda anche A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020. Si veda anche Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

<sup>61</sup> L. RUJAS, et al., *op.cit.* 146/2025.

<sup>62</sup> A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020.





- definizione di scenari di rimborso condizionato, modulati sull'efficacia predetta da modelli di IA addestrati su dati sintetici<sup>63</sup>.

Tuttavia, l'utilizzo di dati sintetici in questo ambito richiede particolare attenzione su tre aspetti fondamentali:

- validazione trasparente delle fonti e delle tecniche generative utilizzate;
- coinvolgimento attivo delle autorità regolatorie (es. AIFA, EMA) nella definizione degli standard metodologici;
- integrazione dei dati sintetici con evidenze osservazionali e RWD, per rafforzare la credibilità delle analisi nei processi di negoziazione.

In conclusione, i dati sintetici possono rappresentare un potente strumento di supporto per modelli di rimborsabilità flessibili e basati sul valore, a patto che siano inseriti in un framework metodologico validato, trasparente e integrato con le evidenze disponibili. La loro adozione consente di anticipare scenari, testare politiche di prezzo e ridurre l'incertezza nei primi stadi di accesso al mercato, contribuendo a un HTA più agile e reattivo ai bisogni emergenti.

### **3.4 Considerazioni organizzative e di sistema**

L'adozione strutturale dei dati sintetici nei sistemi sanitari non può prescindere da un'analisi delle implicazioni organizzative e delle trasformazioni necessarie in termini di governance, competenze e infrastrutture. L'integrazione di questa tecnologia nei processi di valutazione e decisione richiede infatti un adattamento non solo metodologico, ma anche istituzionale<sup>64</sup>. Dal punto di vista delle strutture sanitarie, l'utilizzo di dati sintetici implica la disponibilità di infrastrutture digitali ad alte prestazioni, capaci di supportare processi di generazione, validazione e archiviazione dei dati. Questo comporta investimenti in architetture cloud, potenza computazionale e soluzioni di cybersecurity, coerenti con i più recenti standard europei in materia di interoperabilità e sicurezza dei dati<sup>65</sup>.

Sul piano delle risorse umane, si evidenzia la necessità di competenze interdisciplinari che integrino conoscenze di tipo biomedico, statistico, informatico e regolatorio. Il personale coinvolto nei processi HTA, nei comitati etici, nei centri di ricerca e nelle agenzie dovrà essere formato per comprendere e valutare le logiche di generazione dei dati sintetici e il loro impiego in modelli di simulazione e valutazione. Dal lato istituzionale, occorre rafforzare il ruolo di enti pubblici (come AGENAS, ISS e i centri HTA regionali) nella definizione di standard metodologici e nella funzione di terza parte per la certificazione di dataset sintetici e modelli predittivi. Questo è cruciale per evitare asimmetrie informative tra sponsor industriali e valutatori pubblici.

In particolare, per garantire la validità dei modelli economici alimentati da dati sintetici, è essenziale che questi siano integrati con fonti amministrative, come i flussi SDO, farmaceutica e ambulatoriale. L'accesso

---

<sup>63</sup> M. LENATTI, et al., *op.cit.*, 143/2023.

<sup>64</sup> A tal proposito si veda M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.* Si veda anche L. RUIAS, et al., *op.cit.*, 146/2025. Si veda anche Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

<sup>65</sup> A tal proposito si veda M. DRUMMOND, et al., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press, Oxford, 2015. Si veda anche Syntho, Guide to Synthetic Data Generation: Definition, Types, Applications, 2024, ultima cons.: 05.05.2025. <https://www.syntho.ai/guide-to-synthetic-data-generation-definition-types-applications/>. Si veda anche IBM, What is Synthetic Data?, 2023, ultima cons.: 05.05.2025.





a tali dati (in forma aggregata o anonimizzata) consente di calibrare e validare gli algoritmi generativi, migliorando la credibilità e l'accettabilità regolatoria dei profili simulati<sup>66</sup>.

Infine, i dati sintetici non sono solo uno strumento tecnico per la ricerca e l'HTA, ma potrebbero rappresentare anche un vero e proprio asset strategico per la governance dei sistemi sanitari. La loro capacità di simulare artificialmente scenari possibili offre ai decisori pubblici nuove possibilità operative, tra cui:

- valutare *ex ante* l'impatto di nuove tecnologie o modelli organizzativi;
- stimare la sostenibilità economica e l'equità distributiva di diverse strategie di rimborso;
- anticipare squilibri tra domanda e offerta in specifiche aree terapeutiche o territori.

Nel medio periodo, i dati sintetici potranno essere utilizzati anche per analisi di budget impact a livello nazionale o regionale, nonché integrati nei processi di programmazione sanitaria. Affinché ciò avvenga in modo efficace, sarà però essenziale garantire: trasparenza metodologica, validazione indipendente dei modelli e una governance condivisa delle infrastrutture dati.

*Tabella 3 – Impatti organizzativi dell'adozione di dati sintetici nei sistemi sanitari*

Dimensione organizzativa	Approccio tradizionale	Con dati sintetici
Raccolta dati	Tempi lunghi, variabilità tra centri	Generazione centralizzata, omogenea
Condivisione e interoperabilità	Limitata da privacy e silos informativi	Alta, dati condivisibili e riproducibili
Flessibilità per health policy testing	Limitata	Elevata, possibile testare molteplici scenari <i>ex ante</i>
Integrazione nella programmazione	Reattiva ( <i>ex post</i> )	Proattiva ( <i>ex ante</i> )
Bisogno di infrastruttura	Alto, frammentato	Richiede governance centralizzata

L'impiego dei dati sintetici rappresenta dunque una trasformazione strutturale dei processi di produzione e utilizzo dell'evidenza all'interno dei sistemi sanitari. Come discusso in questo capitolo, essi non sono semplicemente un'alternativa ai dati di partenza, ma una nuova infrastruttura informativa in grado di potenziare le valutazioni cliniche, economiche e organizzative, che potrebbe diventare di particolare rilevanza per l'HTA e per la governance complessiva dei sistemi sanitari<sup>67</sup>.

L'adozione dei dati sintetici consente infatti di affrontare scenari ad alta incertezza, come le malattie rare, le innovazioni ad accesso accelerato o i contesti con vincoli etici e legali sul trattamento dei dati. Essi permettono la generazione di coorti virtuali, la simulazione di comparatori mancanti, la costruzione di modelli decisionali e di impatto economico anche in assenza di RWD consolidati<sup>68</sup>. Un elemento chiave emerso riguarda il fatto che i dati sintetici non incorporano direttamente costi o indicatori di qualità della vita, ma ne costituiscono il presupposto: è necessario derivare *ex post* i costi attraverso l'attribuzione di

<sup>66</sup> A tal proposito si veda M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.* Si veda anche L. RUJAS, et al., *op.cit.*, 146/2025. Si veda anche Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

<sup>67</sup> A tal proposito si veda P. LEE, *op.cit.*, 2024. Si veda anche L. RUJAS, et al., *op.cit.*, 146/2025.

<sup>68</sup> A tal proposito si veda M. CIPRIANI, F. DELLA PORTA, *op.cit.* Si veda anche A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020.





tariffe ai consumi sanitari simulati, così come i QALY richiedono una mappatura coerente degli stati di salute su scale di utilità validate<sup>69</sup>.

Affinché queste potenzialità si traducano in impatti effettivi sui processi di pricing, rimborso e programmazione sanitaria, è fondamentale sviluppare una governance istituzionale solida. Essa deve includere competenze interdisciplinari, strutture digitali adeguate, repository trasparenti e meccanismi di validazione indipendente<sup>70</sup>. In definitiva, i dati sintetici possono rafforzare l'efficienza, la tempestività e la precisione delle valutazioni sanitarie. Tuttavia, il loro effettivo valore dipenderà dalla capacità del sistema di incorporarli in un modello valutativo trasparente, equo e metodologicamente rigoroso, capace di coniugare innovazione e responsabilità.

## 4. Conclusioni

### 4.1. Preliminari riflessioni filosofiche

L'intero percorso concettuale delineato nel presente lavoro ha messo in evidenza le rilevanti implicazioni giuridiche, clinico-scientifiche, etiche ed economiche del rivoluzionario impatto derivante dall'impiego dei dati sintetici nella sperimentazione clinica. Ha tentato inoltre di mostrare e dimostrare che i dati sintetici possono essere validi da un punto di vista scientifico così come i dati clinici di partenza dai quali vengono generati. Sono stati quindi illustrati gli importanti vantaggi dei quali potrebbe beneficiare una sperimentazione clinica dove i dati sintetici rivestono un ruolo chiave, come evidenziato dal caso di studio riportato nel primo capitolo del presente contributo.

Ora, l'ipotesi che si vuole avanzare in questa sezione conclusiva è che i dati sintetici siano reali tanto quanto i dati clinici. Nonostante la letteratura scientifica sull'argomento, compresa quella utilizzata per il presente saggio, contrapponga il dato clinico a quello sintetico concependo e indicando come reale solamente il primo e dando per scontato che il dato sintetico, virtuale e digitale, sia qualcosa di altro e diverso rispetto al dato clinico in termini di meno reale o comunque non reale quanto quest'ultimo, in tutto il saggio non si è mai deliberatamente utilizzata la contrapposizione tra dato reale e dato sintetico, mossi dall'idea, intesa come ipotesi di lavoro, che vi sia un unico nuovo piano di realtà all'interno del quale operano sia i dati clinici che i dati sintetici.

Alla base di quest'idea agiscono le riflessioni elaborate dalla filosofia teoretica, il cui compito è quello di indagare approfonditamente la realtà al fine di individuare il fondamento primo e ultimo di tutte le cose, in altre parole l'essenza stessa della realtà. Se questo è il compito che la filosofia teoretica ha svolto sin dagli albori, è a maggior ragione oggi fondamentale seguire le sue indicazioni in quanto ci troviamo immersi in un universo profondamente e radicalmente influenzato e trasformato dall'onnipervasività dell'IA. Il nuovo e inedito scenario di fronte al quale ci troviamo è determinato quindi dalla forte impronta trasformativa dell'IA, che ci ha catapultati in una dimensione caratterizzata da entità quali i dati sintetici, il metaverso e i digital twin, solo per citarne alcune, che sono rese tali dalla fusione di eventi fisici e digitali. Come sostenuto sia da Nicoletta Cusano in *Logica e Ontologia del Fi-gitale. Il caso del Metaverso e del*

<sup>69</sup> A tal proposito si veda L. RUJAS, et al., *op.cit.*, 146/2025. Si veda anche A. GONÇALVES, et al., *op.cit.*, 2020.

<sup>70</sup> A tal proposito si veda M. LENATTI, et al., *op.cit.*, 143/2023. Si veda anche ISPOR, *op. cit.*, 2023, 40–50.





*Gemello Digitale* (2024)<sup>71</sup> che da Silvano Tagliagambe in *Metaverso e gemelli digitali. La nuova alleanza tra reti neurali e artificiali* (2023)<sup>72</sup>, l'integrazione e la fusione di eventi fisici e digitali origina una dimensione nuova: uno spazio d'interazione che fa convergere e coinvolge insieme, in un flusso bidirezionale e interattivo, la dimensione fisica e quella virtuale, costantemente interconnesse. Siamo cioè di fronte a una realtà nuova, una sola, quella che Nicoletta Cusano definisce *Fi-gitale*: non esiste più la contrapposizione tra il reale (fisico) e il virtuale. Detto in altri termini, per usare quelli di David Chalmers in *Più Realtà. I mondi virtuali e i problemi della filosofia* (2023)<sup>73</sup>, il virtuale è reale a tutti gli effetti. Ammesso dunque che la dimensione virtuale sia reale al pari della dimensione fisica, sorge immediatamente una domanda, dinanzi alla quale la filosofia teoretica non può tirarsi indietro: sulla base di cosa viene operata questa fusione delle due dimensioni? Che può essere così riformulata: da un punto di vista ontologico, cosa fa sì che il grado di realtà possa essere “assegnato” indistintamente sia alla dimensione fisica che a quella digitale/virtuale? A queste cruciali domande Nicoletta Cusano trova una risposta ben precisa, assolutamente valida e consistente dal punto di vista logico e teoretico: sia gli eventi fisici che quelli virtuali sono dei *fatti*. Pur non essendo questa la sede opportuna per poter ripercorrere l'intero percorso teoretico-concettuale proposto da Nicoletta Cusano in *Logica e Ontologia del Fi-gitale*, percorso che parte da Platone e, passando per Leibniz, arriva fino al categoriale filosofico contemporaneo, con particolare riferimento a pensatori quali Nietzsche, Heidegger, Bergson e Gentile, è fondamentale tenere a mente che è propriamente la nozione di *fatto* che rende possibile da un punto di vista logico parlare di indistinzione ontologica fra fisico e digitale. Il fatto può accadere o non accadere (la sua natura è dunque quella della possibilità) e può accadere come fisico o come virtuale. Come anticipato già nell'introduzione della prima parte del saggio, questa audace e rivoluzionaria tesi si pone in contrasto con la convinzione del senso comune, abituato da sempre a considerare reale solo la dimensione fisica. Anche il già menzionato David Chalmers, quando riflette sull'affermazione pronunciata da uno dei personaggi del film *Ready Player One* (2018), ossia che “la realtà è l'unica cosa che è reale”, ritiene che, nonostante ad un primo sguardo tale affermazione sembri una mera tautologia, «il messaggio di fondo è abbastanza chiaro. Nel contesto del film, il narratore elogia la realtà fisica e declassa la realtà virtuale. Il messaggio che intende trasmettere è: la realtà fisica è l'unica reale. E la realtà virtuale non è reale»<sup>74</sup>. Se però teniamo come punto di riferimento la tesi sostenuta da Nicoletta Cusano e sopra riportata, allora siamo obbligati (da un punto di vista logico e teoretico) a non fermarci in superficie (quella propria del senso comune) e a scavare in profondità, arrivando a “vedere” che virtuale e fisico si muovono sullo stesso piano di realtà. Assunta questa premessa, è doveroso quindi sostenere che i dati sintetici non solo possono essere scientificamente validi come i dati clinici, ma sono reali come quest'ultimi. È questa la cornice teoretica che supporta l'ipotesi che i dati sintetici non debbano essere considerati come un qualcosa di meno reale, di meno vero e dunque di meno valido dei dati clinici, bensì come un'alternativa possibile, egualmente reale, in grado anche, come ampiamente evidenziato nel corso del presente lavoro, di colmare eventuali lacune o mancanze di sperimentazioni cliniche basate esclusivamente sul supporto dei dati clinici di

<sup>71</sup> N. CUSANO, *Logica e Ontologia del Fi-gitale. Il caso del Metaverso e del Gemello Digitale*, in *estetica. studi e ricerche*, Vol. XIV -2, 2024.

<sup>72</sup> S. TAGLIAGAMBE, *Metaverso e gemelli digitali. La nuova alleanza tra reti neurali e artificiali*, Milano, 2023.

<sup>73</sup> D.J. CHALMERS, *Più Realtà. I mondi virtuali e i problemi della filosofia*, Milano, 2023.

<sup>74</sup> D.J. CHALMERS, *op.cit.*, 149.



partenza. Se quindi sino ad ora, supportati dalla filosofia teoretica, si è insistito sulla indistinzione ontologica di fisico e virtuale, indistinzione volta a non squalificare la dimensione dei dati sintetici relegandola al rango di “non reale”, è opportuno comunque specificare che, seppur il grado di realtà sia il medesimo, dati sintetici e dati clinici non sono la medesima cosa, in quanto i primi sono una derivazione (generata artificialmente) dei secondi resa possibile da processi algoritmici di modellizzazione statistica. Tale derivazione, come si è avuto modo di appurare, consiste, grazie alla potenzialità di simulare numerosi scenari possibili, in un ampliamento e arricchimento significativo della base di conoscenza di partenza. Si genera nuova conoscenza o, per dirlo con altri termini, si dà origine ad un “più di realtà”<sup>75</sup>. È in questo di più di realtà e conoscenza che consiste il valore aggiunto, o plus-valore, dei dati sintetici. È interessante notare come anche in filosofia, con particolare riferimento al pensiero hegeliano che della sintesi ha fatto la sua cifra distintiva, il termine ‘sintesi’ stia proprio ad indicare il valore aggiunto di cui sopra. Hegel utilizza un termine tedesco, *Aufhebung*, la cui complessità semantica non è ben espressa e valorizzata dal termine ‘sintesi’. Hegel infatti con il termine *Aufhebung*<sup>76</sup> intende quell’operazione concettuale che permette di superare la contrapposizione tra tesi e antitesi<sup>77</sup>, pur mantenendo e conservando il “meglio” e dell’una e dell’altra. Se pensiamo ai dati sintetici e non ci soffermiamo sulla contrapposizione tra tesi e antitesi ma riflettiamo criticamente sul significato del termine ‘sintesi’ considerato secondo l’accezione hegeliana di cui sopra, si manifesta in maniera evidente la portata decisiva dell’operazione di sintetizzazione, un’operazione, basata sull’astrazione, che consente sia di preservare, pur disancorandole da un referente empirico specifico, le caratteristiche dei dati clinici di partenza, sia di generare qualcosa di nuovo, qualcosa di più, dove questo più può essere declinato come maggiore conoscenza, maggiori possibilità, come ampliamento del dataset originario, come, in definitiva, maggiore valore.

Tenendo ferme queste due cruciali tesi, ossia l’equivalenza ontologica di dato clinico e dato sintetico, non più contrapposti ma entrambi collocati all’interno della stessa dimensione di realtà, e il valore aggiunto generato dall’operazione di sintesi, che origina dati nuovi che mantengono un legame con quelli “vecchi” ma si configurano come più performanti e potenzialmente maggiormente impattanti dal punto di vista clinico-scientifico, ben si evincono sia la cesura epistemologica già menzionata nel corso del saggio, sia l’”ondata” rivoluzionaria prodotta dall’avvento dei dati sintetici in particolare e dell’IA in generale. “Onadata” rivoluzionaria che ha originato una realtà nuova, inedita, che ci costringe a ripensare completamente gli schemi interpretativi e le categorie logico-concettuali con le quali fino ad oggi l’abbiamo considerata e affrontata.

#### 4.2 Riflessioni conclusive

Le riflessioni finora elaborate manifestano con chiarezza l’entità delle sfide che l’ordinamento giuridico contemporaneo è chiamato ad affrontare nell’era dell’IA.

La trasformazione paradigmatica che conduce dai tradizionali modelli conoscitivi fondati sulla rappresentazione empirica della realtà fenomenica verso sistemi predittivi basati su inferenze statistiche

<sup>75</sup>A tal proposito si veda sempre D.J. CHALMERS, *Più Realtà. I mondi virtuali e i problemi della filosofia*.

<sup>76</sup>A tal proposito si veda G.W.F. HEGEL, *Enciclopedia delle scienze filosofiche*, I, Bari, 1997.

<sup>77</sup>Tesi, antitesi e sintesi costituiscono propriamente il movimento dialettico hegeliano che caratterizza essenzialmente il pensiero e, di conseguenza, l’intera realtà, in quanto l’idealismo hegeliano vede una totale e perfetta coincidenza fra pensiero e realtà, dove quest’ultima è “prodotta” dal primo.





e modellizzazioni algoritmiche imporrà sempre di più nel futuro una riconsiderazione delle categorie giuridiche consolidate e dei principi regolativi che hanno sinora presieduto alla disciplina del rapporto tra progresso scientifico e ordinamento normativo.

L'introduzione di nuove modalità di trattamento e generazione dei dati nell'ambito della ricerca scientifica si configura come elemento significativo di questa transizione, rappresentando non soltanto uno strumento tecnico, ma potenzialmente una categoria giuridica che segna il passaggio verso un rinnovato equilibrio tra scienza e diritto. La corretta integrazione di tali elementi all'interno di un sistema normativo coerente e multilivello richiede l'elaborazione di una grammatica giuridica inedita, che dovrà governare la complessità dei fenomeni emergenti superando le antinomie sistemiche che caratterizzano l'attuale fase di transizione normativa, preservando al contempo i principi di tutela della dignità umana e dei diritti fondamentali che costituiscono il nucleo assiologico dell'ordinamento costituzionale.

La sfida cruciale che si pone all'interprete consiste nel garantire che l'accelerazione dell'innovazione tecnologica non determini un'erosione dei valori costituzionali che fondano l'ordinamento democratico, ma piuttosto contribuisca al loro rafforzamento attraverso l'implementazione di strumenti regolativi sofisticati, capaci di realizzare una sintesi efficace tra progresso scientifico e tutela sostanziale dei diritti della persona. L'esito positivo di tale complessa operazione normativa dipenderà decisivamente dalla capacità dei decisorи di anticipare gli sviluppi tecnologici mantenendo fermi i principi di stabilità e prevedibilità del diritto, elementi constitutivi essenziali per la tutela dell'affidamento legittimo dei cittadini e per la preservazione della coerenza sistematica dell'ordinamento giuridico.

