



Istituto Superiore di Sanità

Studio Osservazionale

ITA-MASLD: uno strumento per valutare il profilo clinico epidemiologico e l'impatto economico dei pazienti con MASLD e fibrosi del fegato seguiti nei centri di cura multidisciplinari

PROTOCOLLO

1. Introduzione

MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)), è il nuovo termine utilizzato per indicare la malattia epatica steatosica associata alla sindrome metabolica. La malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) comprende la semplice infiltrazione grassa (una condizione benigna chiamata malattia epatica steatosica), mentre la steatoepatite associata a disfunzione metabolica (Metabolic dysfunction–Associated SteatoHepatitis, MASH) è definita come la presenza di grasso che porta alla lipotossicità e al danno infiammatorio degli epatociti. La MASH è una forma meno comune ma più grave di MASLD, ed è definita istologicamente dalla presenza di infiammazione lobulare e gonfiore degli epatociti ed è associata a un maggior rischio di fibrosi progressiva, diagnosticata il più delle volte in pazienti tra i 40 e i 60 anni, ma può verificarsi in tutte le fasce di età. La presenza di sindrome metabolica (obesità, dislipidemia, ipertensione e diabete o intolleranza al glucosio) aumenta la probabilità che un paziente abbia la MASH piuttosto che una semplice steatosi.

La diagnosi di MASLD richiede la presenza di steatosi epatica rilevata da tecniche di imaging, o istologia epatica, in presenza di almeno uno dei fattori di rischio metabolico (sovrappeso e obesità, ipertensione, diabete di tipo 2, aumento del colesterolo, iperglicemia a digiuno) in assenza di consumo significativo di alcool (Rinella ME et al. J Hepatol 2023),

Secondo le recenti linee guida EASL–EASD–EASO (Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024), la ricerca dei casi MASLD con fibrosi epatica è raccomandata anche in individui con fattori di rischio cardiometabolico, enzimi epatici anormali indipendentemente dalla diagnosi di steatosi epatica.

È stato stimato che la MASLD colpisce il 30% della popolazione adulta in tutto il mondo, con una prevalenza che è aumentata dal 22% al 37% dal 1991 al 2019. La crescente prevalenza di MASLD va di pari passo con la crescente prevalenza dell'obesità e delle malattie correlate all'obesità. Infatti la prevalenza di MASLD arriva fino al 62% nelle persone con diabete di tipo 2, 17% nelle persone con fibrosi avanzata del fegato. La prevalenza di fibrosi epatica avanzata in pazienti con MASLD è dell'1-2% in popolazione generale e del 10-15% sulla popolazione diabetica. Al danno del fegato è



Istituto Superiore di Sanità

associato danno cardiovascolare e tumori extraepatici, e insorgenza di epatocarcinoma anche in stadio non cirrotico. La malattia metabolica del fegato rappresenta oggi la prima causa di epatocarcinoma. Mentre le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità nei pazienti con MASLD, quelli con fibrosi epatica più grave sono a maggior rischio di mortalità correlata al fegato, con il rischio che aumenta esponenzialmente con lo stadio di fibrosi.

La malattia sta emergendo come una delle principali cause di morbidità, mortalità, cancro al fegato e trapianto di fegato correlate al fegato in molte parti del mondo, causando un deterioramento della qualità della vita, uno stato mentale peggiore e un livello più elevato di utilizzo delle risorse sanitarie, comprese le cure di emergenza e le ospedalizzazioni.

L'impatto economico di questa condizione è enorme: due studi hanno rilevato che solo in Europa, l'onere economico annuale di MASLD è di circa 35 miliardi di euro in costi medici diretti e circa 191 miliardi di euro in costi sociali.

La MASLD è un problema epidemiologicamente rilevante anche in Italia: si stima che tra il 20-40% della popolazione generale (in media 1 italiano su 2-5) soffra di steatosi; tali percentuali aumentano in modo significativo in pazienti obesi o nei diabetici, con prevalenze fino al 50-90%.

L'intervento sullo stile di vita è cruciale nella gestione dei pazienti con MASLD (riduzione dell'apporto calorico, perdita di peso, esercizio fisico, abolizione del consumo di alcol). Attualmente, diverse molecole sono in fase avanzata di sperimentazione come potenziali terapie farmacologiche per i pazienti con MASLD con presenza di fibrosi epatica, aprendo così nuovi orizzonti terapeutici per questa malattia.

2. Razionale e obiettivi

La MASLD è una minaccia per la salute pubblica globale, tuttavia nonostante la sua diffusa prevalenza, la MASLD rimane in gran parte sconosciuta ai medici di base, agli altri specialisti della salute non epatica e al pubblico, ed è appena menzionata nelle linee guida internazionali e nazionali sulle malattie non trasmissibili (NCD). La MASLD è prevenibile, rilevabile e le sue forme progressive e complicanze sono sempre più gestibili. Tuttavia, essa spesso rimane non diagnosticata e nei pazienti diagnosticati è una sfida complessa che richiede una cooperazione interdisciplinare e con un impatto significativo sia sulla salute che in termini socioeconomici. Pertanto, è necessario implementare politiche sanitarie che promuovano la diagnosi precoce e, nei pazienti diagnosticati, garantire approcci terapeutici efficaci, che partano dalle modifiche dello stile di vita fino a terapie efficaci.

Per raggiungere questo obiettivo, è necessario valutare l'entità del problema, nonché l'attuale e futuro impatto sanitario, sociale ed economico, basandosi su solide evidenze scientifiche che possano supportare l'implementazione di nuove politiche sanitarie.



Istituto Superiore di Sanità

In Italia, per raggiungere questo obiettivo, il Centro Nazionale per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in stretta collaborazione con le società scientifiche Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF), Società Italiana dell'Obesità (SIO), Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE), il Club Epatologi Ospedalieri (CLEO), etc insieme ai centri clinici multidisciplinari di pertinenza sia epatologica che di medicina interna (diabetologia, obesità, chirurgia bariatrica), distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha proposto la conduzione dello studio osservazionale "ITA MASLD: uno strumento per valutare il profilo clinico epidemiologico e l'impatto economico dei pazienti con MASLD e fibrosi del fegato seguiti nei centri di cura multidisciplinari".

Questo studio si inserisce nell'ambito della collaborazione tra ISS e i centri clinici multidisciplinari della rete PITER (consultabile su www.progettopiter.it) ampliata ad altri centri con profilo multidisciplinare, per la creazione di una piattaforma italiana MASLD.

L'obiettivo principale di questo studio sarà la creazione di una popolazione rappresentativa di pazienti con MASLD e con indici di fibrosi epatica (coorte ITA-MASLD), provenienti dai centri di cura partecipanti. Tale popolazione sarà fondamentale per sviluppare evidenze scientifiche utili alle istituzioni per prendere decisioni strategiche e formulare linee guida per la gestione di questi pazienti.

3. Obiettivi generali dello studio

L'obiettivo finale dello studio di coorte ITA-MASLD è quello di raccogliere su scala nazionale un numero adeguato di dati demografici, clinici, di determinati sociali di salute, e di gestione di pazienti MASLD, che contribuiranno a:

- Caratterizzare il profilo socio-demografico (età genere, professione, scolarità, residenza rurale/urbana), abitudini di vita (indice di massa corporea, uso di alcool, attività fisica) e clinico (malattia del fegato e comorbidità) della MASLD con indici di fibrosi del fegato, in un campione rappresentativo di pazienti provenienti da centri di cura clinici di differente estrazione (gastroenterologia, medicina interna, diabetologia/endocrinologia, malattie infettive).
- Valutare e simulare l'impatto economico e farmaco-economico della malattia nelle varie fasi della storia naturale considerando anche le comorbidità.
- Valutare il profilo di costo-efficacia e di costo-beneficio di strategie di screening e/o terapeutiche utilizzando gli input real-life dei pazienti diagnosticati e seguiti nei centri di cura.
- Raccogliere dati che consentano di inquadrare l'eleggibilità e la gestione dei farmaci per la MASLD che entreranno in commercio per la terapia ed eventualmente per la prevenzione della progressione di questa malattia.
- Nel lungo termine questo studio potrà contribuire all'ottimizzazione di protocolli terapeutici, fornendo informazioni sull'appropriatezza delle cure in tutto il territorio nazionale.



Istituto Superiore di Sanità

3.1 Obiettivo primario

L'obiettivo primario dello studio è quello di integrare in maniera coerente la malattia epatica steatosica associata alla sindrome metabolica nelle politiche e strategie nazionali per le malattie non trasmissibili, al fine di ottenere risposte più efficienti ed efficaci alla malattia del fegato ad altre malattie non trasmissibili legate ai disturbi metabolici, garantendo un accesso equo alla diagnosi e al trattamento per tutti i pazienti affetti da questa condizione.

3.2 Obiettivi specifici

Elaborare:

1. Stime aggiornate rappresentative del profilo clinico di pazienti con MASLD e fibrosi epatica nei centri di cura in Italia
2. Stime del burden di fibrosi epatica avanzata nella MASLD in centri di cura di differente pertinenza in Italia
3. Analisi farmaco-economiche e di costo/beneficio di vari approcci terapeutici
4. Analisi del profilo delle comorbidità e del loro ruolo nella storia naturale e nei bisogni di cura della MASLD con fibrosi al fegato

3.3 Obiettivi secondari

- Valutare l'impatto economico della malattia in varie fasi e secondo vari modelli di cura
- Simulare le stime economiche e di costo beneficio di varie strategie di screening e cura
- Valutare la fattibilità (tramite specifici sondaggi) di sviluppare un profilo multidisciplinare nei centri epatologici in Italia
- Identificare un "patient journey" basato sui dati real life della fase prospettica dello studio
- Valutare l'impatto dei trattamenti su morbilità e mortalità.

4. Disegno dello studio

ITA-MASLD è uno studio osservazionale basato su una campione rappresentativo di pazienti con diagnosi di MASLD, provenienti da centri clinici distribuiti sul territorio nazionale con profilo multidisciplinare di pertinenza sia epatologica che di medicina interna (diabetologia, obesità, chirurgia bariatrica), con una durata prevista di 15 anni (considerando una durata complessiva per gli arruolamenti di 5 anni e ulteriori 10 anni per la fase prospettica dello studio). Saranno arruolati nello studio tutti i pazienti con diagnosi di MASLD e indici di fibrosi epatica, secondo i nuovi criteri diagnostici (Rinella ME et al J Hepatol. 2023) e pazienti con fattori di rischio metabolico e indici di fibrosi epatica secondo le recenti linee guida (EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol



Istituto Superiore di Sanità

2024), che giungano consecutivamente all'osservazione nei centri clinici partecipanti in determinate finestre di arruolamento (della durata di circa 3 mesi per due volte all'anno). Le finestre di arruolamento saranno diverse in diversi periodi dell'anno negli anni successivi al primo. Lo studio ha carattere osservazionale, e non sono previste indicazioni di trattamento. Tali indicazioni, qualora necessarie, verranno fornite dal medico specialista o specializzando della struttura di riferimento.

Verrà effettuata una valutazione trasversale dei dati dei pazienti arruolati ogni anno, generando una "fotografia epidemiologica clinica" aggiornata per i successivi 5 anni dall'inizio dello studio.

Inoltre, lo studio prevede una fase prospettica con la raccolta annuale dei dati di follow-up relativi al percorso di cura dei pazienti (tipo di terapia, numero di ospedalizzazioni, numero di visite ambulatoriali, numero e tipologia degli esami biochimici e strumentali effettuati) in relazione agli outcome clinici. Tale fase verrà avviata sulla base dei risultati del primo anno di arruolamento, che ne determineranno la fattibilità. Lo studio prospettico consentirà di valutare l'impatto clinico ed economico della malattia e di analizzare il rapporto costo-beneficio di vari trattamenti utilizzati ed avrà una durata di 10 anni dall'arruolamento. Tale durata è calcolata tenendo conto del lungo tempo necessario per insorgenza di possibili eventi clinici rilevanti, tempo che dipende dal momento della diagnosi, permettendo di monitorare adeguatamente l'evoluzione della malattia e di comprendere se un eventuale trattamento ha un impatto sulla storia naturale e per condurre stime di farmaco-economia.

Particolare attenzione verrà posta alla raccolta di tutte le informazioni demografiche, cliniche e laboratoristiche che possano influenzare la storia del paziente e la risposta all'eventuale trattamento, al fine di ottenere misure di esito "aggiustate" secondo lo stato di gravità dei pazienti e le condizioni concomitanti (vedi analisi statistica).

E' prevista inoltre la raccolta di ulteriori dati riguardanti determinanti sociali di salute di natura economica, comportamentale e ambientale (questionario SDoH), tramite la compilazione facoltativa e autonoma di un questionario.

5. Coordinamento dello studio

Lo studio ITA-MASLD verrà coordinato dall'ISS, in stretta collaborazione con le società Scientifiche AISF, SIO, SIMI, SID, SIGE e CLEO, supportato da un Comitato Esecutivo con rappresentanti di ciascuna Società Scientifica e da Rappresentanti delle principali associazioni dei pazienti.

6. Considerazioni statistiche

La popolazione oggetto di studio verrà caratterizzata in base a fattori sociodemografici, stadio della malattia del fegato e comorbidità. Saranno condotte analisi descrittive e di regressione per valutare il ruolo di ciascuna variabile e/o dei fattori di rischio nello stadio clinico del paziente e in relazione sia



Istituto Superiore di Sanità

alla salute generale che specifica del fegato. In un campione rappresentativo verranno inoltre valutati i costi diretti della gestione dei pazienti con MASLD e fibrosi epatica, utilizzando dati real-life, raccolti nella fase prospettica dello studio.

Durante la fase prospettica dello studio saranno valutati le funzioni di rischio, e conseguentemente il rischio individuale di ogni esito avverso, dove per analizzare i dati, verranno implementati e valutati i modelli di regressione multipla più appropriati, relativamente ad ogni esito analizzato (modelli multivariati di regressione logistica per gli esiti a breve termine e modelli multivariati di regressione di Cox per gli esiti a medio e lungo termine).

Per ogni modello proposto sarà inoltre implementata una procedura di “cross-validation” con una selezione “stepwise” delle variabili esplicative; in particolare, l’intera coorte arruolata verrà suddivisa in due campioni secondo una selezione di tipo random: il primo campione sarà utilizzato per sviluppare i modelli di stima ed il secondo per la validazione. L’identificazione delle caratteristiche e delle comorbidità dei pazienti che saranno incluse nei modelli sarà eseguita attraverso una procedura di selezione delle variabili di tipo stepwise. Successivamente l’intero dataset sarà utilizzato per stimare i coefficienti definitivi e per calcolare i valori “p”.

I test statistici più appropriati saranno infine utilizzati per valutare la bontà dei modelli in termini di calibrazione e discriminazione.

7. Studi ancillari e sottostudi

Durante il periodo dello studio potranno essere condotti studi ancillari o sottostudi, previa richiesta di valutazione da parte del Comitato Esecutivo e approvazione del Comitato Etico Nazionale (CEN).

8. Popolazione dello studio

8.1 Numerosità della coorte

Per lo studio osservazionale ITA-MASLD saranno arruolati annualmente per ogni centro un minimo di 20 e un massimo di 100 pazienti che soddisfano i criteri di inclusione e esclusione. Per proseguire con la creazione di una coorte prospettica multicentrica, ai centri che riterranno fattibile la prosecuzione dello studio verrà proposta la compilazione annuale della scheda di follow-up del paziente, da effettuarsi nei 10 anni successivi all’arruolamento. La numerosità del campione rappresentativo prospettico sarà definita dopo il primo anno dall’inizio dell’arruolamento.



Istituto Superiore di Sanità

8.2 Criteri di inclusione

Saranno arruolati nello studio tutti i pazienti maggiori di 18 anni (nuovi o conosciuti e già seguiti) che giungono consecutivamente all'osservazione presso i centri clinici partecipanti in determinate finestre di arruolamento (della durata di circa 3 mesi per due volte all'anno) con diagnosi di MASLD e indici di fibrosi epatica, secondo i nuovi criteri diagnostici (Rinella et al, J Hepatol 2023) e pazienti con fattori di rischio metabolico e indici di fibrosi epatica secondo le recenti linee guida (EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024) (allegato 1).

Potranno essere arruolati pazienti:

- in qualsiasi stato clinico e istopatologico
- pazienti con infezione da HBV o HIV in trattamento,
- pazienti con pregressa infezione da HCV (HCV RNA negativi)

8.3 Criteri di esclusione

- età minore di 18 anni
- pazienti inclusi nei trial clinici, solo per il periodo che partecipano al trial clinico.
- consumo di alcol superiore a 140 g/settimana e 210 g/settimana (rispettivamente per le femmine e i maschi).
- pazienti con infezione attiva da HCV
- pazienti con epatite cronica attiva da HBV non in terapia
- pazienti con epatite delta
- pazienti con infezione da HIV non in terapia
- pazienti con epatite autoimmune
- pazienti con una diversa etiologia da definita del danno del fegato (es colangite biliare primitiva, morbo di Wilson)

9. Metodi

9.1 Procedure di arruolamento e follow-up

Il paziente potrà essere arruolato solo dopo aver ricevuto la scheda informativa dello studio e aver dato il proprio consenso scritto a partecipare allo studio.

Il medico dovrà informare adeguatamente il paziente, rispondere a eventuali domande riguardanti lo studio e assicurarsi che il paziente ne abbia pienamente compreso la natura e l'obiettivo. Nessun paziente dovrà essere obbligato a partecipare allo studio e dovrà essere chiaro che un eventuale rifiuto



Istituto Superiore di Sanità

o il ritiro dallo studio in qualsiasi momento non pregiudicherà il proseguimento e la qualità delle cure prestate al paziente.

I pazienti dovranno avere sufficiente tempo per decidere della loro partecipazione ed eventualmente discuterne con persone di loro fiducia (ad esempio con il medico di famiglia). Il consenso alla partecipazione allo studio e all'utilizzo dei dati raccolti per scopi di studio e ricerca scientifica dovrà essere datato e firmato dal paziente e anche dal medico o dalla persona incaricata di informare il paziente, il quale dovrà anche fornire i suoi recapiti e un numero di telefono. Il consenso originale, firmato, sarà conservato presso il Centro clinico e non verrà inviata alcuna copia all'ISS.

Solo dopo l'acquisizione del consenso da parte del paziente, si potrà procedere con la raccolta dei dati di interesse.

Lo studio prevede due fasi. La prima consiste nell'arruolamento di pazienti, da parte di diversi centri di varia pertinenza e area geografica. Gli arruolamenti saranno condotti in vari periodi di tempo per una durata complessiva di 5 anni, con previsione di ampliamento dei centri clinici partecipanti. La seconda fase prevede uno studio prospettico dei pazienti arruolati che saranno seguiti per 10 anni. La prima fase servirà a valutare la fattibilità dello studio prospettico e considerarne l'avvio, data la rappresentatività della stessa ad un anno dall'inizio degli arruolamenti.

9.2 Raccolta dei dati

L'ISS coordinerà tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dello studio. Tutte le informazioni saranno inserite dai centri clinici aderenti su una piattaforma comune a disposizione dei centri stessi.

Ogni paziente che soddisfa i criteri di inclusione verrà inserito una sola volta dal medico che visita per primo il paziente presso il centro clinico all'inizio dello studio. Il paziente dopo aver compreso gli obiettivi dello studio attraverso la lettura dell'informativa e le spiegazioni del medico che lo visita per poter entrare nello studio, deve firmare il consenso informato, pertanto fornirà il codice fiscale. Il codice fiscale verrà digitato dal medico per creare un codice ITA-MASLD univoco (pseudonimizzato), che non renderà visibili i dati identificativi dell'interessato, tale da impedirne l'identificazione diretta da parte dell'ISS, e non verrà conservato nel sistema.

Ad ogni codice fiscale potrà essere associato un solo codice. Questa procedura consentirà ai medici che visitano lo stesso paziente presso lo stesso centro durante il percorso multidisciplinare, di completare l'inserimento dei dati confluendo nella stessa eCRF dove parte dei dati sono stati precedentemente inseriti.

Nella scheda di arruolamento saranno raccolti i dati e le informazioni sintetizzate al paragrafo 8.2.2.

9.2.3. Raccolta dati SDoH

I dati riguardanti i determinanti sociali di salute di natura economica, comportamentale e ambientale verranno raccolti tramite auto compilazione da parte dei pazienti arruolati di un questionario,



Istituto Superiore di Sanità

disponibile in più lingue, fruibile su dispositivi fissi e mobili. Per accedere ai questionari, sarà necessario scansionare il QRCode, che verrà consegnato dal medico del centro clinico, tramite le apposite app (per esempio QR code Reader, disponibile sia per iOS che per android). In alternativa sarà possibile rispondere al questionario accedendo ad un link che verrà indicato ed inserendo il Codice Questionario mostrato o in formato cartaceo che verrà consegnato e raccolto dal medico del centro clinico. Le risposte fornite saranno registrate in forma pseudonimizzata; non sarà necessario inserire dati identificativi.

Il QRCode e il Codice questionario saranno generati a partire dal codice identificativo univoco assegnato al paziente al momento dell'arruolamento nello studio ITA-MASLD e da cui non sarà possibile risalire all'identità.

Il QR Code conterrà, oltre al link per accedere al questionario, un codice univoco (pseudonimizzato) ovvero non desumibile dai dati personali identificativi degli interessati assegnato dal sistema in fase di generazione del QR Code stesso. Precauzionalmente tale codice verrà crittato prima di essere inserito all'interno del QR Code.

L'accesso tramite QR Code avrà una finestra temporale limitata e non esporrà in alcun modo dati precedentemente raccolti (il paziente non avrà la possibilità di accedere tramite lo stesso QR code ad un questionario che ha già compilato).

Non verranno richiesti dati identificativi. Inoltre, non verranno raccolti dati quali identificativo del dispositivo utilizzato per la compilazione o dati di geolocalizzazione.

Il questionario sarà un'estensione delle eCRF presenti nella piattaforma ITA-MASLD. Nel caso in cui il questionario sia stato compilato dal partecipante in formato cartaceo sarà cura del medico di riferimento inserire le risposte direttamente in piattaforma, in un'apposita CRF creata ad hoc.

I dati raccolti verranno riversati nel database ITA-MASLD e conservati dall'ISS per le finalità dello studio. Potranno essere diffusi solo in forma aggregata. La conservazione di tali dati avverrà secondo modalità digitali per tutto il tempo necessario alla conduzione dello Studio in oggetto; al termine, i dati verranno cancellati, salvo la possibilità di permettere la conservazione per un tempo illimitato qualora gli stessi vengano adeguatamente anonimizzati.

9.2.2. Piattaforma informatica

I centri clinici partecipanti inseriranno i dati dei pazienti arruolati in una piattaforma informatica, in loro dotazione, sviluppata dalla ditta Medisoft. Tale piattaforma risponderà alle normative vigenti in termini di privacy, Regolamento UE 2016/679 (GDPR).

La piattaforma verrà ubicata in cloud UE presso uno dei principali provider europei in possesso delle seguenti certificazioni:



Istituto Superiore di Sanità

ISO 27001 / 27017 / 27018

Certificazione e SGSI per la gestione della sicurezza delle informazioni per i servizi Cloud ISO/IEC 27001:2013

ISO 27701

Certificazione e PIMS relativi alla gestione della sicurezza del trattamento dei dati personali ISO/IEC 27701:2019

GDPR

Conformità al Regolamento (UE) 2016/679, detto Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR)

AgID e ACN

Certificazione per la fornitura di servizi Cloud al settore pubblico in Italia

SOC 1, 2, 3

Certificazione AICPA relativa al controllo dei report finanziari SSAE 16/ISAE 3402 Type 2

CSA STAR

Autovalutazione delle best practice della Cloud Security Alliance (CSA) Livello 1

CISPE

Membro fondatore di Cloud Infrastructure Services Providers in Europe (CISPE) e firmatario del suo codice di condotta

ANSSI SecNumCloud

Qualificazione francese dell'ANSSI per i provider di servizi Cloud di fiducia

HDS

Certificazione dell'agenzia francese per la sanità digitale (ANS) per l'hosting di dati sanitari

Dati sanitari in Europa

Conformità per l'hosting di dati sanitari di cittadini francesi, inglesi, italiani, tedeschi e polacchi.

HIPAA e HITECH

Conformità alla legge americana "Health Insurance Portability and Accountability Act" nei nostri datacenter US.

PCI-DSS

Certificazione "Payment Card Industry Data Security Standard" livello 1 relativa all'hosting di dati di pagamento



Istituto Superiore di Sanità

EBA

Conformità agli orientamenti dell'European Banking Authority (EBA) per gli operatori di servizi finanziari in Europa

ACPR PSEE

Conformità per la fornitura di servizi essenziali esternalizzati attribuita dall'Autorità francese di Controllo Prudenziale e Risoluzione

SWIPO

Firmatario del codice di condotta IaaS SWIPO sulla portabilità dei servizi Cloud

C5

Cloud Computing Compliance Criteria Catalogue

9.2.3. Dati raccolti

Visita di arruolamento

Nella visita di reclutamento verranno raccolti i dati necessari a definire il profilo clinico di malattia e i possibili fattori di rischio.

Il set di dati raccolti sarà di natura sociodemografica, anamnestica, clinica, laboratoristica e anatomopatologica (allegato 3):

- Dati anagrafici e socio-demografici: anno di nascita, sesso, etnia, livello di istruzione, luogo di nascita e di residenza
- Anamnesi e fattori di rischio: uso di alcool, farmaci, droghe e/o esposizione ad altre sostanze epatotossiche, familiarità per epatopatie virali e non.
- Co-morbidità con particolare riferimento a patologie cardiovascolari, diabete o altra patologia metabolica, patologie ematologiche in atto o pregresse, malattie autoimmuni, tireopatie ed endocrinopatie, nefropatie, patologie neurologiche o psichiatriche.
- Test ematochimici (AST/ALT, GGT, ALP, bilirubina, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, emocromo completo, glicemia, creatinina, urea, uricemia, alfafetoproteina) svolti durante la visita di arruolamento (se previsti secondo la normale pratica clinica) o i valori disponibili più prossimi alla visita stessa.
- Child Pugh e Meld score
- Co-infezioni (HCV, HBV e HIV)
- Ecografia epatosplenica svolta durante la visita di arruolamento (se prevista secondo la normale pratica clinica) o la più prossima alla visita stessa.
- Valutazione non invasiva della fibrosi (elastometria)
- Eventuale Biopsia epatica (data dell'esecuzione, Grading, Staging sistema di score utilizzato)
- Eventuale Esofagogastroduodenoscopia (nel paziente con cirrosi)



Istituto Superiore di Sanità

- Eventuale Risonanza Magnetica o tomografia assiale computerizzata
- Eventuali altri esami biochimici e/o strumentali che fanno parte dell'iter diagnostico e terapeutico del paziente
- Eventuale trapianto di organo precedente
- Eventuali trattamenti precedenti (incluso interventi chirurgico e trattamento bariatrico)
- Terapie concomitanti

Il questionario da compilare in autonomia prevede la raccolta dei seguenti determinanti sociali di salute di natura economica, comportamentale e ambientale:

- Luogo di nascita, nazionalità, CAP di domicilio
- Livello di istruzione
- Attività lavorativa
- Stato coniugale
- Numero e tipologia di persone conviventi (familiari/coniugati, coinquilini)
- Possesso di mezzo di trasporto autonomo
- Abitudini di vita (consumo di alcol, consumo di tabacco, esercizio fisico, cura dell'alimentazione)
- Informazioni sull'atteggiamento nei confronti della medicina

Visita di follow-up

Per i centri che parteciperanno nella fase prospettica dello studio, verranno raccolti nelle visite di follow-up gli stessi dati presenti nella scheda di arruolamento e anche dati relativi agli esami strumentali o visite ambulatoriali o in regime di day hospital o ricoveri, effettuati dal paziente nel corso dell'anno.

9.3 Confidenzialità e sicurezza dei dati

La procedura di arruolamento e la raccolta dei dati saranno centralizzate attraverso un sistema web a disposizione dei centri clinici partecipanti.

L'accesso al sistema da parte del centro clinico avverrà a mezzo credenziali personali, assegnate al medico responsabile dello studio presso il centro stesso.

Alla prima registrazione del paziente, a partire dal codice fiscale verrà generato un codice univoco (pseudonimizzato), ovvero dal quale risultato non sarà possibile risalire all'identificativo dell'interessato.

L'ISS potrà accedere al sistema web mediante credenziali rilasciate ad hoc solamente per scaricare i dati inseriti dai singoli centri e salvarli presso la propria infrastruttura.



Istituto Superiore di Sanità

Inoltre, ai dati esportati da sottoporre ad analisi, verrà assegnato un secondo codice ai fini di disaccoppiarli da quelli residenti in piattaforma e impedirne l'identificazione diretta da parte di chi tratta i dati a fini di monitoraggio epidemiologico, studio e ricerca scientifica in campo clinico.

La lista di corrispondenza tra i dati anagrafici e i codici identificativi dei pazienti dovrà essere conservata presso il centro clinico che ne sarà responsabile.

La piattaforma adotta specifiche misure per incrementare il livello di sicurezza dei dati acquisiti implementando:

- idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per le esigenze di accesso e trattamento, avendo cura di utilizzare credenziali di validità limitata alla durata dello studio e di disattivarle al termine dello stesso,
- procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati agli incaricati del trattamento;
- sistemi di audit log per il controllo degli accessi al database e per il rilevamento di eventuali anomalie.

10. Centri partecipanti

Saranno invitati a partecipare allo studio tutti i centri già aderenti alla Rete PITER distribuiti su tutto il territorio nazionale (www.progettopiter.it) con i centri multidisciplinari afferenti, con previsione di aumentare il numero dei centri partecipanti grazie al supporto delle Società Scientifiche coinvolte.

11. Aspetti etici

Come già ricordato (8.1) prima dell'arruolamento ogni paziente dovrà sottoscrivere un modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio ITA-MASLD, Lo studio verrà condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e con la normativa italiana vigente sulla ricerca biomedica. Il protocollo dovrà essere approvato dal Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale (CEN) dell'ISS.

12. Trattamento dei dati personali

Il trattamento dei dati personali raccolti avverrà in forma pseudonimizzata, mediante assegnazione ad ogni paziente, da parte del Centro di riferimento, di un codice univoco alfanumerico personale (c.d. Codice Studio ITA-MASLD). Nessuno, ad eccezione dei medici specialisti o specializzandi che hanno in cura il paziente presso il Centro di riferimento, potrà risalire all'identità del paziente. La lista di corrispondenza tra i dati anagrafici e il codice identificativo sarà conservata presso il Centro di riferimento, che ne sarà responsabile.



Istituto Superiore di Sanità

Ogni Centro partecipante è titolare autonomo dei dati personali dei propri pazienti. La titolarità del Promotore (ISS) nel trattamento dei dati personali dello Studio decorre dal momento in cui acquisisce i dati inseriti dai centri partecipanti scaricandoli dalla piattaforma. Tutte le attività di raccolta e trattamento dei dati che hanno luogo presso il centro partecipante, benché finalizzate alla comunicazione dei dati all'ISS, sono soggette ad altra titolarità del trattamento dei dati.

Il Centro di riferimento ha la responsabilità di proporre le informazioni privacy e far firmare il Consenso al Trattamento dei dati personali, al fine di rispettare la normativa sulla tutela dei dati personali ai sensi del regolamento generale di protezione dei dati personali (RGPD) UE 2016/679. Sarà inoltre conservata presso il Centro di riferimento la modulistica relativa al Consenso al Trattamento dei dati personali, attraverso misure idonee a garantire la sicurezza delle informazioni in essa contenute, ed in luogo separato rispetto alla lista di corrispondenza.

Il consenso al Trattamento dei dati personali è una condizione essenziale ai fini della partecipazione allo Studio.

I dati raccolti dal medico curante specialista del Centro Clinico di riferimento durante la visita di arruolamento del paziente e nel corso delle varie visite di follow-up verranno inseriti sulla piattaforma ITA-MASLD.

La conservazione dei dati scaricati dalla piattaforma da parte dell'ISS su server locale sarà persistente per tutto il tempo necessario alla conduzione dello Studio in oggetto.

Al termine, i dati verranno cancellati, salvo la possibilità di permettere la conservazione per un tempo illimitato qualora gli stessi vengano adeguatamente anonimizzati. Il personale addetto allo studio, i rappresentanti del Comitato Etico e delle autorità sanitarie italiane, potranno conoscere i dati contenuti anche nella documentazione clinica originale, sempre in conformità con la legislazione vigente per gli studi farmacologici clinici.

13. Gestione dei dati e diffusione dei risultati

L'ISS garantisce la diffusione e la pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico secondo quanto previsto dal protocollo, senza alcun vincolo e garantendo al centro partecipante visibilità proporzionale alla effettiva partecipazione. I dati potranno essere diffusi esclusivamente in forma aggregata, attraverso riunioni, convegni e pubblicazioni scientifiche.

Il Centro partecipante, al fine di non vanificare la pubblicazione dei dati dello studio multicentrico, potrà diffondere e pubblicare i dati parziali relativi ai pazienti trattati presso di esso dopo la pubblicazione dei risultati globali dello studio multicentrico, indipendentemente da quale sia il Centro presso il quale l'ultimo paziente è stato arruolato.

14. Proprietà dei dati



Istituto Superiore di Sanità

Fermo restando il diritto morale di autore e di inventore, l'Istituto Superiore di Sanità, in qualità di promotore dello studio, ha la piena ed esclusiva proprietà dei dati e dei risultati derivanti dallo studio.

15. Costi a carico del SSN

Non sono previste indagini aggiuntive rispetto a quelle eseguite di routine. Per i costi di gestione e di coordinamento, lo studio osservazionale ITA-MASLD potrà avvalersi di finanziamenti pubblici (Ricerca Finalizzata) e privati non condizionanti. Nel caso in cui vi fosse un'offerta di supporto privato, il Comitato Etico Nazionale dovrà valutarla per quanto riguarda entità del finanziamento e modalità di interazione con la/le ditta/e, in relazione a eventuali problematiche etiche, in particolare a potenziali conflitti di interesse e al mantenimento dell'indipendenza dello studio.



Istituto Superiore di Sanità

16. Bibliografia

- Rinella ME, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023 Dec;79(6):1542-1556. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* July 2024. vol. - j 1–51.
- Krag A, et al. Uniting to defeat steatotic liver disease: A global mission to promote healthy livers and healthy lives. *J Hepatol.* 2023 Nov;79(5):1076-1078. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.029.



Istituto Superiore di Sanità

ALLEGATO 1

MASLD (con indici di fibrosi epatica):

-Evidenza di steatosi epatica (identificata tramite imaging o istologia) e stiffness ≥ 8 e/o Fib4 $\geq 1,3$ e almeno uno dei seguenti fattori di rischio cardiometabolici:

1. BMI ≥ 25 kg/m² OPPURE circonferenza vita >94 cm (uomini) 80 cm (donne)
2. Glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L [100 mg/dl] OPPURE livelli di glucosio 2 ore dopo carico $\geq 7,8$ mmol/L [140 mg/dl] OPPURE HbA1c $\geq 5,7\%$ [39 mmol/mol] OPPURE diabete di tipo 2 OPPURE trattamento per diabete di tipo 2
3. Pressione sanguigna $\geq 130/85$ mmHg OPPURE trattamento specifico con farmaci antipertensivi
4. Trigliceridi plasmatici $\geq 1,70$ mmol/L [150 mg/dl] OPPURE trattamento con farmaci ipolipemizzanti
5. Colesterolo HDL plasmatico $\leq 1,0$ mmol/L [40 mg/dl] (uomini) e $\leq 1,3$ mmol/L [50 mg/dl] (donne) OPPURE trattamento con farmaci ipolipemizzanti

Individui con fattori di rischio metabolici (con indici di fibrosi epatica):

Presenza di (A) diabete di tipo 2 o (B) obesità addominale e >1 fattore di rischio cardiometabolico aggiuntivo o (C) enzimi epatici persistentemente elevati e (D) stiffness ≥ 8 e/o Fib4 $\geq 1,3$