

Versione 1.0 del 3 maggio 2022

## **Protocollo dello studio**



**MargheritaTRE**

**(Una cartella clinica elettronica per migliorare la qualità dell'assistenza in Terapia Intensiva)**

Centro di Coordinamento GiViTI ([www.giviti.marionegri.it](http://www.giviti.marionegri.it))

Laboratorio di Clinical Data Science

Dipartimento di Salute Pubblica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Villa Camozzi - Ranica (Bergamo)

tel. 035 4535313; fax: 0354535354; e-mail: [giviti@marionegri.it](mailto:giviti@marionegri.it)

## Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
1.1 Quadro generale.....	3
1.2 Il gruppo GiViTI.....	4
1.3 Razionale dello studio.....	4
2. OBIETTIVI .....	4
2.1 Obiettivi generali.....	4
2.2 Obiettivi specifici.....	4
3. DISEGNO DELLO STUDIO .....	5
4. METODI DI ANALISI.....	5
4.1 Criteri di valutazione e indicatori .....	5
4.2 Tecniche di analisi.....	5
4.2.1 Analisi descrittive.....	5
4.2.2 Modelli prognostici.....	6
4.2.3 Indicatori aggiustati.....	6
4.2.4 Analisi di sopravvivenza.....	7
4.2.5 Analisi testo libero.....	7
5. GESTIONE DEI DATI.....	7
5.1 Flusso dei dati.....	7
5.2 Dati raccolti.....	8
6. CENTRI PARTECIPANTI.....	9
7. POPOLAZIONE DELLO STUDIO .....	9
7.1 Criteri di inclusione.....	9
7.2 Criteri di esclusione .....	9
8. DURATA DELLO STUDIO.....	9
9. CONSIDERAZIONI ETICHE.....	9
9.1 Reclutamento dei pazienti.....	9
9.2 Consenso allo studio e al trattamento dei dati .....	10
9.3 Creazione di un database anonimizzato.....	12
10. INTERRUZIONE DELLO STUDIO .....	13
10.1 Uscita del paziente dallo studio.....	13
10.2 Interruzione della partecipazione di un centro .....	13
11. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO .....	13
11.1 Comitato.....	13

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Quadro generale

Il miglioramento continuo della qualità dell'assistenza e la promozione della sicurezza dei pazienti sono obiettivi fondamentali di ogni servizio di cura. In particolare, nelle unità di Terapia Intensiva il monitoraggio e il miglioramento continuo delle prestazioni sono ancor più rilevanti se si considerano gli alti costi di gestione e i tassi di mortalità elevati. Un'efficace attività di monitoraggio richiede una revisione permanente dell'attività svolta, basata sul confronto rigoroso con la letteratura scientifica e con la performance di altri reparti.

La valutazione dell'assistenza clinica erogata è resa possibile dalla grande quantità di dati generata nel processo assistenziale e terapeutico. In Terapia Intensiva quest'attività è ulteriormente agevolata poiché vengono raccolti dati ad alta frequenza. Grazie alle nuove tecnologie informatiche sviluppate negli ultimi decenni, le informazioni cliniche possono essere facilmente gestite, archiviate e condivise. In particolare, l'introduzione di cartelle cliniche elettroniche all'interno della rete ospedaliera ha semplificato l'utilizzo e l'analisi delle informazioni e della documentazione generate dalla presa in carico dei pazienti. I dati raccolti nelle cartelle informatizzate si rivelano quindi informazioni fondamentali per condurre progetti di ricerca clinica orientati a valutare la qualità dell'assistenza. Gli stessi dati possono inoltre essere riutilizzati per fini di ricerca fisiopatologica. Le informazioni raccolte nella pratica clinica permettono pertanto di sviluppare conoscenze medico-scientifiche utili a migliorare la qualità delle cure che saranno disponibili ai pazienti futuri.

Per sfruttare a pieno il potenziale di queste miniere di dati, alcuni gruppi hanno messo a disposizione della comunità scientifica database clinici, previa anonimizzazione, in formato facilmente fruibile, ben organizzato e con adeguata documentazione [MIMIC-III (Medical Information Mart for Intensive Care) e Amsterdam Medical Data Science (Alistair EW Johnson, Tom J Pollard, Lu Shen, H Lehman Li-wei, Mengling Feng, Mohammad Ghassemi, Benjamin Moody, Peter Szolovits, Leo Anthony Celi, and Roger G Mark. Mimic-iii, a freely accessible critical care database. *Scientific data*, 3:160035, 2016)]. La disponibilità di questi database e la pubblicazione del codice utilizzato per analizzarne i dati [MIMIC-III (Medical Information Mart for Intensive Care) e Amsterdam Medical Data Science (Alistair EW Johnson, Tom J Pollard, Lu Shen, H Lehman Li-wei, Mengling Feng, Mohammad Ghassemi, Benjamin Moody, Peter Szolovits, Leo Anthony Celi, and Roger G Mark. Mimic-iii, a freely accessible critical care database. *Scientific data*, 3:160035, 2016)] hanno aumentato la trasparenza e la riproducibilità dei risultati della ricerca medica con un impatto positivo sulla conoscenza scientifica.

## **1.2 Il gruppo GiViTI**

Il GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) è una rete di Terapie Intensive italiane nata nel 1991 per promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e a un più razionale uso delle risorse. Il GiViTI coinvolge attualmente circa 250 reparti.

In collaborazione con intensivisti e personale infermieristico di area critica, il GiViTI ha sviluppato la cartella clinica elettronica MargheritaTre, per rispondere al molteplice scopo di integrare pratica medica, valutazione della qualità dell'assistenza, conduzione di progetti di ricerca clinica e studi fisiopatologici. MargheritaTre è attualmente in uso in più di 70 reparti di Terapia Intensiva.

## **1.3 Razionale dello studio**

Il miglioramento continuo della qualità dell'assistenza e l'ottimizzazione delle risorse sono tra gli obiettivi più importanti e impegnativi di ogni servizio di cura (cfr. Sezione 1.1).

La cartella clinica elettronica MargheritaTre consente di raccogliere dati in modo omogeneo e strutturato da numerosi reparti di Terapia Intensiva. Questa base di dati armonizzata rende possibile il monitoraggio dell'attività clinica e la valutazione comparativa della qualità e dell'efficacia delle prestazioni erogate. La rete dei reparti aderenti al progetto favorisce lo scambio di conoscenze e la condivisione di strategie di miglioramento dell'assistenza sanitaria.

Infine, rendere disponibile il database alla comunità scientifica consente di massimizzare l'utilità dei dati raccolti per la realizzazione di progetti di ricerca.

# **2. OBIETTIVI**

## **2.1 Obiettivi generali**

L'obiettivo primario di questo progetto di ricerca clinica è l'implementazione di un sistema permanente per la valutazione continua della performance attraverso l'analisi dei dati raccolti con la cartella clinica elettronica MargheritaTre.

Obiettivo secondario è la realizzazione di un database anonimizzato e accessibile alla comunità scientifica a partire dai dati raccolti per l'obiettivo primario del progetto.

## **2.2 Obiettivi specifici**

- Monitorare e valutare in continuo la qualità dell'assistenza utilizzando indicatori di struttura, processo ed esito;
- Confrontare la performance dei reparti;
- Ottimizzare l'uso delle risorse disponibili;

- Accrescere la sicurezza del paziente;
- Migliorare l'outcome dei reparti, riducendo la mortalità;
- Introdurre strategie efficaci di condivisione di buone pratiche cliniche tra i reparti;
- Condividere dati clinici anonimizzati per scopi di ricerca.

### **3. DISEGNO DELLO STUDIO**

Il progetto MargheritaTre è uno studio non interventistico (osservazionale), multicentrico, con lo scopo di implementare un sistema di valutazione e miglioramento della qualità dell'assistenza dei pazienti critici e creare un database pubblico per fare ricerca medica.

Qualora il centro partecipante utilizzi già la cartella clinica elettronica MargheritaTre, lo studio è ambispettico e prevede l'utilizzo retrospettivo dei dati già raccolti, oltre a quelli derivanti dal reclutamento dei pazienti ammessi dopo l'inizio dello studio.

Lo studio è prospettico qualora il centro partecipante inizi l'arruolamento dei pazienti a partire dall'inizio dello studio e dunque non si preveda l'utilizzo di dati retrospettivi.

### **4. METODI DI ANALISI**

#### **4.1 Criteri di valutazione e indicatori**

Il monitoraggio della qualità dell'assistenza è basato sulla misurazione quantitativa del livello dei servizi erogati, attraverso il calcolo di una serie di indicatori a partire dai dati raccolti con la cartella clinica elettronica MargheritaTre. La lista degli indicatori di base utilizzati è riportata nell'Allegato A. Altri indicatori potranno essere calcolati su richiesta dei centri. Alcuni di questi indicatori verranno aggiustati in funzione della gravità dei pazienti, stimata con modelli prognostici come descritto in sez. 4.2.2.

#### **4.2 Tecniche di analisi**

La costruzione dei suddetti indicatori richiede l'elaborazione dei dati raccolti, con tecniche di analisi diverse a seconda della tipologia di indicatore.

##### **4.2.1 Analisi descrittive**

Verrà eseguita un'analisi descrittiva delle variabili utilizzate per il calcolo degli indicatori. Per le variabili categoriche, verranno costruiti la tabella di frequenze e il relativo istogramma. Per le variabili continue si calcoleranno media, deviazione standard, mediana, range e range interquartile e verranno costruiti boxplot e density plot. Il confronto fra variabili categoriche nei diversi livelli di outcome sarà effettuato con test del chi quadro o con test esatto di Fisher. Differenze fra variabili continue saranno testate con test  $t$  o di Wilcoxon.

#### 4.2.2 Modelli prognostici

Modelli prognostici verranno costruiti per stimare le probabilità di realizzazione degli outcome considerati (es. mortalità) in funzione delle variabili che descrivono le condizioni cliniche dei pazienti. Si utilizzeranno modelli logistici per outcome dicotomici. I modelli verranno costruiti selezionando le variabili con tecniche stepwise, scartando le variabili risultate poco significative al test del rapporto della verosimiglianza. Verrà testata la linearità del logit in funzione delle variabili continue, eventualmente sostituendo le relazioni non lineari con funzioni lineari a tratti, polinomiali, esponenziali o logaritmiche. I livelli delle variabili categoriche verranno aggregati sulla base del ragionamento clinico e della significatività statistica dei coefficienti associati. La calibrazione del modello verrà testata complessivamente e in sottogruppi di pazienti (definiti dalle variabili nel modello e sulla base della rilevanza clinica), utilizzando il test Hosmer-Lemeshow [Standardizing the power of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test in large data sets (P Paul, ML Pennel, S Lemeshow – Statistics in medicine, 2013 – Wiley Online Library)] e la banda e il test di calibrazione GiViTI [GiViTI, Progetto MargheritaPROSAFE – PROMoting patient SAFETy research and quality improvement in critical care medicine. RAPPORTO 2018. Bergamo: Edizioni Sestante, 2019]. La discriminazione verrà valutata misurando l'area sotto la curva ROC.

#### 4.2.3 Indicatori aggiustati

Verranno costruite tre tipologie di indicatori aggiustati utilizzando i modelli prognostici costruiti *ad hoc* come descritto in Sez. 4.2.2, per misurare la performance dei centri (o per categorie di trattamento ricevuto) overall, la sua variazione nel tempo ed eventuali differenze per classi di rischio.

Nel caso specifico dell'analisi di mortalità verranno utilizzati:

- *Standardized Mortality Ratio (SMR)* - rapporto tra il numero di morti osservati in un centro (o per categoria di trattamento ricevuto) e quello atteso se questo stesso centro avesse lavorato in accordo alla performance media di tutti i centri partecipanti, valutati con i suddetti modelli prognostici [Ulm, Kurt. "Simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR)." American journal of epidemiology 131.2 (1990): 373-375]. La performance dei centri verrà confrontata tramite forest plot con intervallo di confidenza al 95%.
- *Variable Life Adjusted Display (VLAD)* - mostra la prestazione di un singolo centro in funzione del tempo [Coory M, Duckett S, Sketcher-Baker K, 'Using control charts to monitor quality of hospital care with administrative data', International Journal for Quality in Health Care 2007:1-9].

- *Banda di calibrazione* - Rappresentazione grafica della relazione che lega, in ciascun centro, la mortalità osservata a quella attesa, ottenuta con i modelli prognostici suddetti. Le bande di calibrazione verranno costruite per la totalità dei pazienti ammessi e distintamente per sottogruppi di pazienti (es. medici, chirurgici d'elezione, chirurgici d'urgenza, infetti, traumatizzati, per diverse insufficienze d'organo) [Stat Med. 2014;33(14):2390-407 e Stat Med. 2016;35(5):709-20].

#### **4.2.4 Analisi di sopravvivenza**

Alcuni degli indicatori riportati nell'Allegato A richiedono di stimare la durata di fenomeni o trattamenti nei pazienti ricoverati. Questi indicatori possono essere soggetti a bias dovuti alla mancanza di follow-up dei pazienti (es. durata di una terapia che prosegue dopo la dimissione del paziente dal reparto di Terapia Intensiva). Essi verranno corretti utilizzando analisi di sopravvivenza [Goel, Manish Kumar, Pardeep Khanna, and Jugal Kishore. "Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate." *International journal of Ayurveda research* 1.4 (2010): 274]. La durata mediana di un trattamento verrà determinata come la mediana ricavata dalla curva di Kaplan-Meier corrispondente costruita censorizzando i pazienti dimessi con terapia in corso.

#### **4.2.5 Analisi testo libero**

Per rendere possibile l'analisi del testo libero verranno applicate tecniche di elaborazione del linguaggio naturale (NL) per classificare le note di testo libero (es. diario clinico) [I Neamatullah et al. *BMC Med Inform Decis Mak*, 8(1):32,2008]. Informazioni cliniche in forma strutturata (sintomi, patologie, storia clinica) verranno estratte dalle note in lingua italiana attraverso Metathesaurus UMLS [E Chiaramello et al. *J Biomed Inform*, 63:22-32, 2016] e codificate secondo standard internazionali (es. ICD11-CM). Per entrambi gli obiettivi si utilizzeranno algoritmi di text-mining basati su dizionari standard o sviluppati *ad hoc*.

## **5. GESTIONE DEI DATI**

### **5.1 Flusso dei dati**

I dati relativi ad ogni paziente sono conservati su un database locale, presso i reparti che utilizzano la cartella clinica elettronica MargheritaTre. Ogni informazione contenuta nel database di MargheritaTre è inserita manualmente da medici e infermieri o importata automaticamente dai sistemi di monitoraggio e dai sistemi informativi ospedalieri (ammissione-dimissione-trasferimento, anagrafica, laboratorio, etc.) con cui la cartella clinica elettronica è integrata.

Qualora il centro decidesse di partecipare al progetto di ricerca, dopo approvazione del presente protocollo, il database del reparto viene sincronizzato su un server del Centro di Coordinamento

GiViTI che ha sede presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. I dati vengono crittografati prima di essere trasmessi e il trasferimento avviene tramite protocollo sicuro HTTPS. Gli identificatori diretti dei pazienti sono contenuti in un database separato da quello contenente le informazioni cliniche e non verranno mai trasferiti al di fuori del server ospedaliero su cui sono ospitati. Pertanto tutti i dati ricevuti dal Centro di Coordinamento GiViTI saranno pseudonomizzati.

## 5.2 Dati raccolti

La maggior parte delle informazioni è raccolta in MargheritaTre in forma strutturata. Le note cliniche, l'anamnesi e l'epicrisi sono solitamente registrate come testo libero nelle tradizionali cartelle cliniche elettroniche. Tuttavia, per facilitare l'analisi dei dati, MargheritaTre registra anche queste informazioni in modo parzialmente strutturato, infatti i compilatori possono comporre note attraverso tag selezionati da un elenco di circa cinquecento parole chiave. Nella tabella seguente sono descritte le principali tipologie di informazioni presenti nel database con la modalità di raccolta (S = strutturata, PS = parzialmente strutturata, ossia testo libero e informazioni strutturate). Tutte queste informazioni verranno analizzate per lo studio.

Tipo di informazione	Modalità	Contenuto
Ammissione	S	Una riga per paziente, data e ora di ricovero
Anamnesi	PS	Storia medica, comorbilità, allergie (tramite testo libero e parole chiave)
Diagnosi	PS	Condizioni cliniche, intervento chirurgico, diagnosi, motivo di ammissione (tramite testo libero e parole chiave)
Diario clinico	PS	Data, ora, utente e contenuto (tramite testo libero e parole chiave)
Parametri vitali	S	Variabile, data, ora, valore, unità
Risultati laboratorio	S	Nome esame, data, ora, valore, unità
Risultati microbiologia	S	Data, ora, microorganismo, diagramma antimicrobico
Somministrazione di farmaci	S	Farmaco, ora di inizio e fine, velocità di infusione, quantità di farmaco, percorso
Nutrizione	S	Borsa nutrizionale, ora di inizio e fine, velocità di infusione, percorso



Trattamenti di purificazione del sangue	S	Tecniche, ora di inizio e fine, parametri
Procedure	S	Tipologia di procedura (esempio ventilazione), ora di inizio e fine
Attività infermieristica	S	Tipologia di attività, ora di inizio e fine
Patologie	S	Inizio e tempo di risoluzione di infezione, insufficienza, lesione

## 6. CENTRI PARTECIPANTI

Possono aderire al progetto tutti i reparti di Terapia Intensiva aderenti alla rete GiViTI che utilizzano la cartella clinica elettronica MargheritaTre.

## 7. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

### 7.1 Criteri di inclusione

Tutti i pazienti ammessi in Terapia Intensiva.

### 7.2 Criteri di esclusione

Negato consenso.

## 8. DURATA DELLO STUDIO

Il progetto ha durata di 10 anni dal nulla osta aziendale conseguente all'approvazione del Comitato Etico. Al termine di questo periodo verrà eventualmente fatta richiesta di proseguimento al Comitato Etico competente.

## 9. CONSIDERAZIONI ETICHE

Lo studio affronterà tre questioni etiche specifiche, ovvero:

- Il reclutamento dei pazienti;
- Consenso informato;
- Creazione di un database anonimizzato.

### 9.1 Reclutamento dei pazienti

Tutti i pazienti ammessi in Terapia Intensiva saranno da considerare eleggibili e quindi reclutabili nello studio. Nessun incentivo verrà corrisposto ai centri per la partecipazione allo studio, né per il reclutamento dei pazienti.

Data la natura osservazionale dello studio, la partecipazione al progetto non comporta rischi aggiuntivi per il paziente rispetto ai rischi associati alla normale pratica clinica in Terapia Intensiva.

## **9.2 Consenso allo studio e al trattamento dei dati**

Il progetto MargheritaTre si propone di raccogliere i dati clinici di tutti i pazienti ammessi nei reparti di Terapia Intensiva (TI) partecipanti allo studio, al fine di costruire un database per la valutazione continua della performance. I dati vengono analizzati per costruire statistiche descrittive, indicatori clinici e di performance (strutturali, relativi all'ammissione e alla degenza in terapia intensiva, di processo e di esito). Le informazioni necessarie allo studio sono quelle abitualmente raccolte durante la normale pratica clinica.

Qualora possibile, i pazienti o i loro rappresentanti legali verranno informati sulle finalità e le modalità con cui verrà condotto lo studio e trattati i dati. È stato all'uopo messa a punto un'informativa, sottomessa anch'essa all'approvazione ai competenti Comitati Etici, che spiega il razionale e gli obiettivi dello studio. L'informativa dovrà essere consegnata al paziente e sarà compito del medico chiarire tutti i suoi eventuali dubbi.

Va precisato che i pazienti arruolabili nello studio sono ricoverati in TI, dunque tutti presentano uno stato di salute critico. Spesso questi pazienti non sono nelle condizioni di comprendere quello che sta accadendo durante la degenza in TI. In questa situazione si intuisce quanto possa essere difficile informare i pazienti rispetto ad uno studio clinico e, successivamente, ottenere da loro un reale consenso al trattamento dei dati. Per i medici di TI è complesso trovare il momento idoneo in cui richiedere il consenso. Si deve infatti tenere in considerazione che i ricoveri in questi reparti sono in acuto, quindi, non appena i pazienti si stabilizzano, vengono dimessi e solitamente non sono più rivisti dall'equipe di TI. L'ottenimento del consenso nello studio MargheritaTre diventa ancor più gravoso per un altro aspetto, strettamente legato ai criteri di inclusione dello studio e al conseguimento delle sue finalità. MargheritaTre prevede infatti l'arruolamento di tutti i pazienti ammessi in TI, in quanto vuole analizzare l'epidemiologia e valutare la performance del reparto che vi partecipa. Recuperare il consenso per ogni paziente ammesso comporta un impegno di risorse non disponibili, in particolare se si considera che quando il paziente è ricoverato, e quindi raggiungibile, non è possibile informarlo sullo studio a causa delle sue condizioni. Le criticità esposte potrebbero portare a decidere di arruolare i soli pazienti per i quali il consenso è ottenibile. Tuttavia la mancata considerazione dei rimanenti pazienti non permetterebbe il raggiungimento degli obiettivi del progetto. L'esclusione dei pazienti per i quali non si riesce a recuperare il consenso comporterebbe una perdita di informazioni tale da inficiare la realizzazione dello studio stesso. Non è pensabile descrivere l'epidemiologia di un reparto e valutarne la performance elaborando i dati di un sottogruppo di pazienti.

Alla luce di quanto riportato, qualora non sia possibile acquisire il consenso del paziente, si farà riferimento al Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101, Registro dei provvedimenti n. 146 del 5 giugno 2019, in particolare al paragrafo 5.3, punto "2. motivi di impossibilità organizzativa". Date le caratteristiche dello studio si ritiene di rientrare nei casi descritti dal Provvedimento, del quale vengono di seguito citate le parti pertinenti:

[...] quando non è possibile acquisire il consenso degli interessati, i titolari del trattamento devono documentare, nel progetto di ricerca, la sussistenza delle ragioni, considerate del tutto particolari o eccezionali, per le quali informare gli interessati risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca, tra le quali in particolare:

[...] 2. i motivi di impossibilità organizzativa riconducibili alla circostanza che la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati; ciò avuto riguardo, in particolare, ai criteri di inclusione previsti dallo studio, alle modalità di arruolamento, alla numerosità statistica del campione prescelto, nonché al periodo di tempo trascorso dal momento in cui i dati riferiti agli interessati sono stati originariamente raccolti (ad esempio, nei casi in cui lo studio riguarda interessati con patologie ad elevata incidenza di mortalità o in fase terminale della malattia o in età avanzata e in gravi condizioni di salute).

Con riferimento a tali motivi di impossibilità organizzativa, le seguenti prescrizioni concernono anche il trattamento dei dati di coloro i quali, all'esito di ogni ragionevole sforzo compiuto per contattarli (anche attraverso la verifica dello stato in vita, la consultazione dei dati riportati nella documentazione clinica, l'impiego dei recapiti telefonici eventualmente forniti, nonché l'acquisizione dei dati di contatto presso l'anagrafe degli assistiti o della popolazione residente) risultino essere al momento dell'arruolamento nello studio:

- deceduti o
- non contattabili.

[...]

Secondo quanto indicato, nell'ambito dello studio MargheritaTre il trattamento dei dati personali sarà possibile per i pazienti i quali, compiuto un ragionevole sforzo per contattarli, risultino essere al

momento dell'arruolamento deceduti o incontattabili. Per il trattamento dei dati verranno adottate idonee misure di sicurezza. Sempre in accordo al Provvedimento sopracitato, resterà l'obbligo di raccogliere il consenso al trattamento dei dati degli interessati inclusi nello studio in tutti i casi in cui, nel corso dello studio stesso, sia possibile rendere loro un'adeguata informativa e, in particolare, quando gli interessati tornino in reparto per prestazioni sanitarie o visite di controllo.

Si precisa in ultimo che lo studio in questione si configura come osservazionale, quindi l'inclusione dei pazienti non comporta nessun cambiamento nelle cure rispetto alla normale pratica clinica. Come già specificato, le informazioni raccolte sono estraibili dalla cartella clinica del paziente.

### **9.3 Creazione di un database anonimizzato**

La messa a disposizione alla comunità scientifica di un database clinico contenente informazioni su centinaia di migliaia di pazienti critici favorisce lo sviluppo di nuove conoscenze cliniche volte al miglioramento della qualità delle cure erogate nei reparti di Terapia Intensiva. A tal fine è necessario garantire la non identificabilità dei pazienti i cui dati vengono condivisi, in accordo con il considerando 26 del GDPR.

Per la creazione e la condivisione di un database anonimizzato a partire dai dati raccolti con la cartella clinica elettronica MargheritaTre nell'ambito di questo progetto si eseguiranno le seguenti attività:

1. Definizione di un insieme di procedure operative per anonimizzare i dati in conformità al GDPR, a partire dai criteri utilizzati per la creazione di database clinici anonimizzati in paesi dell'Unione Europea [Il Parlamento europeo e il Consiglio, Regolamento (UE) 2016/679];
2. Applicazione di algoritmi di deidentificazione per ridurre la probabilità di re-identificazione con una perdita accettabile di informazioni (tutte le date verranno traslate; i parametri numerici verranno modificati rimuovendo gli outliers; si applicheranno tecniche di elaborazione del linguaggio naturale per rimuovere informazioni che permetterebbero di re-identificare i pazienti da note di testo libero);
3. Valutazione del rischio di re-identificazione del paziente da dati deidentificati (*k*-anonimizzazione e/o privacy differenziale [Gruppo di lavoro articolo 29 per la protezione dei dati]);
4. Stesura di un documento di Non Disclosure Agreement (NDA) che dovrà essere firmato dagli utenti per garantire che:
  - a. I dati verranno utilizzati solo per scopi di ricerca scientifica;
  - b. Non verrà fatto alcuno sforzo per re-identificare i pazienti;

- c. Nel caso di individuazione di informazioni che consentissero di re-identificare un paziente, queste informazioni dovranno essere tempestivamente comunicate al database manager;
- d. I dati non saranno trasmessi a terzi.

La realizzazione di una piattaforma web per la condivisione dei dati necessita di un'infrastruttura informatica presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. A livello hardware verrà predisposto, in collaborazione con il Servizio di Information Technology (IT) dell'Istituto Mario Negri, un set di file server per ospitare i dati. Per garantire una protezione sicura degli stessi, i dati originali pseudonimizzati e in seguito deidentificati saranno ospitati su server differenti. A livello di software verranno sviluppate tre applicazioni principali: un repository di codice, un manager di autenticazione e un'interfaccia per esporre i dati tramite linguaggi di query standard. Verranno inoltre predisposte delle tabelle facilmente leggibili e analizzabili dagli utenti che non hanno familiarità con tali database, rendendo inoltre disponibile un'adeguata documentazione con la definizione di tutte le variabili.

## **10. INTERRUZIONE DELLO STUDIO**

### **10.1 Uscita del paziente dallo studio**

I pazienti possono uscire dallo studio nel caso di rifiuto da parte del paziente stesso o del suo rappresentante legale a proseguire. La procedura di uscita dallo studio deve essere documentata.

### **10.2 Interruzione della partecipazione di un centro**

La partecipazione di un centro allo studio può essere interrotta in qualsiasi momento.

## **11. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO**

Il promotore dello studio è l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Via Mario Negri 2, 20156 Milano. L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS è responsabile della conduzione dello studio, dell'analisi dei dati, del monitoraggio e si configura come Titolare del trattamento. Ciascun centro partecipante al progetto di ricerca è Titolare dei dati generati presso la propria struttura. I responsabili dello studio e il comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa.

### **11.1 Comitato**

Responsabile del progetto	Dott. Stefano Finazzi Laboratorio di Clinical Data Science IRFMN – IRCCS
---------------------------	--

	Ranica (BG)
Project manager	<p>Dott.ssa Valentina Barbetta Laboratorio di Clinical Data Science IRFMN – IRCCS Ranica (BG)</p> <p>Dott.ssa Elena Garbero Laboratorio di Clinical Data Science IRFMN – IRCCS Ranica (BG)</p> <p>Dott.ssa Francesca Sommariva Laboratorio di Clinical Data Science IRFMN – IRCCS Ranica (BG)</p>
Analisi statistiche	<p>Dott. Demetrio Magatti Laboratorio di Clinical Data Science IRFMN - IRCCS Ranica (BG)</p> <p>Dott. Giovanni Tricella Laboratorio di Clinical Data Science IRFMN - IRCCS Ranica (BG)</p>
Comitato Scientifico	<p>Dott. Massimo Barattini Azienda USL Toscana Centro Ospedale Santa Maria Nuova di Firenze</p> <p>Dott. Bergamini Carlo Azienda USL Romagna Ospedale Bufalini di Cesena</p>

	<p>Dott. Michele Bertelli Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero di Brescia</p> <p>Dott. Andrea Bottazzi Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia</p> <p>Dott.ssa Cristiana Alessandra Cipolla ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda</p> <p>Dott.ssa Dorella Donati Azienda USL Toscana Centro Ospedale Santa Maria Nuova di Firenze</p> <p>Dott.ssa Fiorenza Ferrari ASST Lariana Ospedale Sant'Anna di Como</p> <p>Dott.ssa Francesca Covani Frigieri Azienda USL Toscana Centro Ospedale Santa Maria Annunziata di Bagno a Ripoli</p> <p>Ing. Pierfrancesco Ghedini ICT Azienda USL Bologna</p> <p>Dott. Aimone Giugni Azienda USL Bologna Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi</p>
--	--

	<p>Dott. Lorenzo Giuntoli Azienda USL Bologna Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi</p> <p>Dott. Stefano Gori Azienda USL Toscana Centro Ospedale Santa Maria Annunziata di Bagno a Ripoli</p> <p>Dott. Alessandro Monesi Azienda USL Bologna Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi</p> <p>Dott. Jonathan Montomoli Azienda USL Romagna Ospedale Infermi di Rimini</p> <p>Dott. Vittorio Pavoni Azienda USL Toscana Centro Ospedale Santa Maria Annunziata di Bagno a Ripoli</p> <p>Dott.ssa Clara Ripamonti ASST Lecco Ospedale A. Manzoni</p> <p>Dott. Mario Tavola Associazione GiViTI</p>
--	---