

Documento Farmindustria sulla rilevanza della *Real World Evidence*: strumento innovativo per contribuire al miglioramento della governance sanitaria

Premessa

La *Real World Evidence* rappresenta uno strumento innovativo che contribuisce al miglioramento della *governance* sanitaria attraverso la generazione di informazioni su tutto il ciclo di vita del farmaco finalizzate ad acquisire dati di efficacia e sicurezza ad integrazione di quelli prodotti dagli studi clinici randomizzati a supporto dei processi regolatori e di mantenimento e accesso al mercato.

Le aziende farmaceutiche sono molto impegnate ad investire risorse economiche e a strutturare collaborazioni con i medici e le Società scientifiche per ampliare le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza dei medicinali e migliorare, quindi, l'uso appropriato di trattamenti per i pazienti.

Il documento intende costituire un mezzo attraverso il quale instaurare un dialogo con le Istituzioni e proporre la realizzazione di un tavolo di lavoro, che veda la partecipazione di rappresentanti di AIFA, Ministero della Salute, Società Scientifiche, Associazioni dei pazienti, Comitati etici a valenza nazionale, AGENAS, Farmindustria, allo scopo di definire i requisiti di qualità richiesti dall'Autorità regolatoria per una adeguata valutazione delle evidenze raccolte dalla *real life* e condividere proposte di linee guida operative rivolte a generazione, valutazione e utilizzo di dati di RWE.

Razionale

I *Real World Data* (RWD) sono quelli che vengono prodotti dai pazienti nel loro percorso diagnostico terapeutico nella reale pratica clinica. Data la loro eterogeneità, tali informazioni possono derivare da diverse fonti: *database* clinici, *database* amministrativi, registri di popolazione e di malattia, registri AIFA o registri di farmaco, cartelle cliniche elettroniche, *population health surveys* e dati di mobile *devices*, *wearable* e apps.

Per *Real World Evidence* (RWE) si intende l'analisi strutturata e organizzata di dati provenienti dalla reale pratica clinica (RWD), che consente di generare informazioni a integrazione delle evidenze prodotte dagli studi clinici sperimentali. Oltre le valutazioni sul rischio-beneficio di un farmaco, possono supportare quelle di tipo economico-organizzativo, relative ai percorsi diagnostico-terapeutici e all'allocazione delle risorse, in una logica di *Value Based Healthcare* (VBHC).

Nelle fasi di sviluppo del farmaco, ad integrazione dei risultati ottenuti dagli studi clinici randomizzati, la RWE può fornire diverse ed ulteriori informazioni in grado di migliorare le conoscenze del farmaco in termini di efficacia, sicurezza, *compliance*; identificare particolari caratteristiche di una specifica popolazione; definire il *burden of disease*, dal punto di vista sia epidemiologico sia economico; identificare lo standard of care e i bisogni clinici ancora insoddisfatti.



Nelle fasi *post-marketing* contribuisce a generare evidenze scientifiche sui farmaci per definire appropriatezza prescrittiva, aderenza alla terapia, sicurezza ed efficacia a lungo termine sulle popolazioni osservate e ottenere dati sulla qualità di vita dei pazienti (PROMs e PREMs). Contribuiscono, inoltre, a conoscere l'esperienza e la prospettiva dei pazienti (ad es., QoL, PROs), implementando anche a comprendere l'impatto di misure di minimizzazione del rischio nella pratica clinica.

La *Real World Evidence* (RWE) è in grado di fornire informazioni per consentire alla comunità clinico-scientifica e alle Istituzioni di prendere delle decisioni a livello clinico, assistenziale, regolatorio ed economico.

I RWD sono in grado di generare informazioni in diversi ambiti:

- epidemiologia (es. prevalenza e incidenza, caratteristiche di una determinata popolazione);
- *burden* della malattia (impatto della malattia sul paziente, sulla società e sul sistema salute);
- sviluppo di indicatori relativi al processo assistenziale, ai relativi costi ed esiti in una visione integrata e non a silos del percorso di diagnosi e cura;
- sviluppo di indicatori di appropriatezza delle terapie;
- stratificazione del rischio, in particolare nella gestione efficace della cronicità con inquadramento dei pazienti con multi morbidità, e identificazione delle principali criticità dell'assistenza;
- profilo di efficacia clinica e di sicurezza degli interventi terapeutici (ruolo complementare a quello dei dati generati dagli studi clinici randomizzati nella misura in cui forniscono conoscenze utili a supportare il riconoscimento del valore del farmaco non solo in termini di *effectiveness* ma anche sotto il profilo economico e sociale);
- possibilità di definire nuovi quesiti di ricerca per la promozione di ulteriore attività scientifica;
- conferma del *personal value* (la disponibilità di cure adeguate al raggiungimento di specifici *outcome* nel singolo paziente), *technical value* (raggiungimento dei migliori risultati possibili con le risorse disponibili), *allocative value* (equa distribuzione delle risorse tra gruppi di pazienti, *societal value* (contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale);
- scelte di cura, uso appropriato di *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP), le terapie oncologiche *mutation* o *target driven*, terapie digitali;
- stratificazione della popolazione attraverso modelli che tengano conto dei bisogni sanitari e socioeconomici;
- decisioni regolatorie da parte delle Autorità (accelerare i tempi normalmente richiesti per ottenere l'autorizzazione grazie alla raccolta di ulteriori evidenze sul beneficio del farmaco anche al di fuori del *setting* sperimentale per consolidare il profilo rischio/beneficio dei farmaci nella popolazione generale);
- fasi di negoziazione del prezzo e rimborso dei farmaci che richiedono l'implementazione di nuove procedure valutative in ambito regolatorio, nella consapevolezza che allo stato attuale AIFA conferisce scarso rilievo a tali evidenze, anche nei casi relativi a farmaci già commercializzati.



Ciò richiede la disponibilità di:

- dati adeguatamente strutturati che rispettino gli standard di qualità riconosciuti;
- protocolli basati su rigorosi e predefiniti disegni dello studio con obiettivi, metodologia, procedure e analisi chiaramente dettagliate;
- risultati aggregati in documenti standardizzati (*report*) per l'opportuna pubblicazione.

La rilevanza crescente della RWE è confermata dalle significative iniziative dedicate anche a livello europeo. Questa è la visione dell'Agenzia regolatoria europea – EMA (*'A vision for use of real-world evidence in EU medicines regulation'* <https://www.ema.europa.eu/en/news/vision-use-real-world-evidence-eu-medicines-regulation>) che trova riscontro nella 'Strategia europea in materia di dati' della Commissione Europea https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_it).

L'obiettivo di EMA è promuovere attraverso la creazione di reti sempre più strutturate di relazioni e di infrastrutture (*Health Data Space*), l'uso di prove dal mondo reale e stabilirne il valore per i processi decisionali correlati allo sviluppo, autorizzazione e monitoraggio dei farmaci in Europa.

A tale proposito, il *Data Analytics and Real World Interrogation Network* (DARWIN EU) intende collegare il *network* regolatorio di EMA all'*Health Data Space* per promuovere un migliore interscambio e accesso ai dati sanitari; il *cloud* federato Gaia X, che mira allo sviluppo di una "*data economy*" nel continente, prevede l'utilizzo di standard europei anche nelle *Life Sciences*, uno dei cluster di riferimento identificati dal sistema italiano.

Anche negli USA le evidenze generate a partire dai dati della reale pratica clinica costituiscono un valido strumento di supporto al miglioramento della governance sanitaria, dal momento che sono riconosciuti nell'iter di registrazione di nuovi farmaci, specialmente in ambito delle patologie rare e oncologiche.

Obiettivi

1. La redazione del documento è finalizzata a sottolineare il valore della *Real World Evidence*, quale strumento complementare e innovativo per accrescere le informazioni sui farmaci e, quindi, migliorare la governance sanitaria a vantaggio dell'uso appropriato delle terapie nei pazienti.

Affinché le evidenze generate possano essere riconosciute e accettate dagli Enti regolatori e dalle Istituzioni, è necessario che il dato sia raccolto da fonti accurate, aggiornate e facilmente accessibili. Finalità favorita anche dagli investimenti stanziati dal PNRR per sviluppare infrastrutture tecnologiche interconnesse e utilizzare le tecnologie digitali nella garanzia degli standard qualitativi riconosciuti e nel rispetto dei requisiti normativi sulla protezione dei dati.

2. La proposta del tavolo di lavoro richiamato in premessa è finalizzata a sensibilizzare i diversi *stakeholder* e attivare un percorso finalizzato a supportare e valorizzare:

- le informazioni generate dagli studi clinici randomizzati, acquisendo ulteriori dati di efficacia e sicurezza a vantaggio
 - ✓ della salute e della qualità di vita dei pazienti che, così, possono ricevere le cure più appropriate;
 - ✓ dei medici, che possono disporre di informazioni più complete, per la corretta gestione del paziente;
 - ✓ del Servizio Sanitario Nazionale, che può migliorare la programmazione ed allocare in modo più efficace le proprie risorse;
 - ✓ del Ministero della Salute, per ottimizzare la definizione di linee guida e dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la gestione del rischio clinico, le valutazioni dell'impatto sulla salute, i piani di prevenzione, l'*Health Technology Assessment*, la verifica della qualità delle cure e la valutazione dell'assistenza sanitaria.
- i processi di valutazione dei farmaci da parte di AIFA, in particolare in riferimento a una logica *value-based*, che consenta di focalizzarsi sull'impatto del farmaco in relazione all'effetto prodotto nelle diverse dimensioni del percorso di cura;
- la valutazione dell'intero percorso diagnostico-terapeutico, soprattutto nella cronicità, nei pazienti fragili e nelle emergenze sanitarie (sviluppo e monitoraggio di indicatori di esito e processo), anche in relazione alla prevista riorganizzazione del Servizio Sanitario in una logica di integrazione fra ospedale e territorio.

Uso della Real World Evidence a supporto delle valutazioni regolatorie

La *Real World Evidence* (RWE) è una tematica estremamente attuale per il contributo che può avere su tutte le fasi di ciclo di vita di una tecnologia farmaceutica anche per generare valore a supporto dell'iter valutativo dei farmaci.

La RWE non ha l'intento di sostituirsi alle evidenze generate da uno studio randomizzato (il cosiddetto '*gold standard*' riconosciuto dalla comunità scientifica) ma di integrarsi a esse e, nel caso di malattie rare, poter anche sostituirsi, ove applicabile.

Riuscire ad analizzare dati raccolti in cartelle cliniche, interrogare database già strutturati, utilizzare *app*, *wearable* o altri strumenti digitali per la raccolta di RWD consentirebbe di integrare informazioni utili che, relative ad un contesto specifico, possono essere estrapolate da una popolazione di pazienti più allargata e meno selezionata rispetto a quella degli studi clinici interventistici, per ottenere evidenze aggiornate anche con risparmio di tempo e di investimenti in risorse umane ed economiche.

Le informazioni così raccolte potrebbero essere utilizzate anche dagli Enti regolatori per un monitoraggio costante (valutazione progressiva) del farmaco ed avere delle informazioni per poter prendere delle decisioni in merito all'appropriatezza degli interventi terapeutici nella pratica clinica.

L'AIFA valuta un farmaco in base all'efficacia, alla sicurezza e all'impatto che può avere sulla qualità di vita di un paziente, confrontando il medicinale con quello che è lo *standard of care*, se esistente. Nell'attuale contesto e con l'implementazione di terapie innovative, ha la

necessità di misurare anche la sostenibilità del sistema salute per garantire cure omogenee ed essenziali a tutti i pazienti tramite l'identificazione di appositi indicatori che restituiscano il valore del farmaco anche in termini di risparmio e costi evitati per il Servizio Sanitario Nazionale, migliorando il percorso e la presa in carico del paziente (la cosiddetta '*value based healthcare*').

Potenziati ambiti di utilizzo di Real World Evidence nelle procedure di accesso

Per portare i farmaci più rapidamente possibile ai pazienti, è necessario soddisfare le esigenze dei *payer* relativamente al valore che il farmaco porta nel percorso di cura e al suo impatto in termini di *budget*, basato non solo sul costo del singolo prodotto ma sui correlati costi aggiuntivi o evitati generati per il Sistema.

La produzione e l'analisi dei *Real World Data* possono dare un valido contributo nel:

- riconoscere e condividere una definizione di valore;
- costruire basi di dati interrogabili facilmente anche dagli stessi *payer* e dai decisori per avere informazioni utili a supporto del valore del farmaco;
- agevolare il bilanciamento tra gestione del *budget* e assistenza sanitaria basata sul valore;
- guidare i sistemi sanitari per costruire una solida infrastruttura e capacità di tracciamento dei dati *real world* provenienti dall'effettiva pratica clinica che sia semplice ed accessibile;
- contribuire a riformare il quadro normativo e regolatorio per supportare l'innovazione.

L'Italia è ben posizionata nel contesto europeo: i registri di monitoraggio AIFA difficilmente trovano omologhi presso altri Paesi, che spesso ancora stentano a tracciare l'utilizzo dei farmaci innovativi nei propri flussi amministrativi. Tali registri andrebbero resi fruibili come fonte dati per uso secondario e integrati con le altre sorgenti di informazioni disponibili nella pratica clinica.

La sfida adesso è creare le precondizioni per l'utilizzo dei dati nella ricerca e nel monitoraggio degli esiti attraverso una data governance condivisa, anche in vista dell'arrivo di trattamenti innovativi a fronte dei quali sarà fondamentale regolare e rendere disponibili i RWD per disporre di informazioni integrative sul profilo dell'uso dei farmaci necessarie ad applicare decisioni puntuali e personalizzate.

Così come appare necessario sviluppare definizioni chiare e condivise anche a livello europeo sulle varie tipologie dei dati, sui criteri di accesso e sugli standard di interoperabilità tra piattaforme e sistemi e trovare un consenso sull'uso secondario dei dati anche in ottica di GDPR *by design*, per evitare di dover richiedere il consenso ai singoli pazienti in un secondo momento.

La mole di dati raccolti attraverso dispositivi e piattaforme ai fini del monitoraggio, della ricerca scientifica e della rendicontazione offre opportunità senza precedenti per la misurazione del valore delle terapie per i pazienti e per la società.

Le aziende farmaceutiche sono impegnate da diversi anni attraverso varie *partnership* finalizzate alla raccolta di dati *real world* per sostanziare il valore dei propri farmaci e alimentare accordi innovativi basati sul valore per orientare le decisioni sanitarie, in un

contesto il più possibile basato su evidenze, completo di tutte le dimensioni (cliniche, economiche, sociali, organizzative) e possibilmente con dati e informazioni accessibili e utilizzabili anche dalle autorità regolatorie per le decisioni di HTA.

Questo obiettivo ambizioso richiede un nuovo approccio collaborativo e non competitivo tra i partner pubblici e privati coinvolti, con lo scopo di utilizzare efficacemente le risorse previste dal *Recovery Fund* e riportare il Paese ad una maggiore centralità nel contesto europeo.

Metodologia e qualità dei dati

Le fonti di RWD possono essere primarie (ad es., *trials* pragmatici, studi osservazionali retrospettivi e prospettici), se raccolgono dati per rispondere al quesito clinico definito nell'obiettivo del progetto, e secondarie se forniscono informazioni che, collezionate per rispondere ad una determinata finalità di ricerca, sono utilizzate per scopi diversi da quelli iniziali (ad es., *database* clinico-genomici, *eletronic helath record* (EHR) *database* amministrativi, registri AIFA, registri di patologia etc). Per un approfondimento dell'argomento si rimanda all'allegato.

Per poter garantire la generazione di *Real World Evidence* è necessario assicurare la disponibilità e l'accessibilità dei dati sanitari, nel rispetto degli standard di *privacy* e di sicurezza e di aggiornamento continuo, attraverso forme di '*Data sharing agreements*' che prevedano, tramite accessi riservati e controllati (anche per l'uso secondario dei dati) l'utilizzo dei *Real World Data* da istituzioni pubbliche e da privati in un'ottica di condivisione della conoscenza e miglioramento della pratica clinica e sostenibilità del sistema.

Le principali aree di attenzione relative al processo che dalla disponibilità/accessibilità ai RWD conduce alla generazione di RWE affidabile sono:

- natura dei RWD, per definizione sensibili, e quindi da sottoporre a doverose cautele che tutelino il cittadino salvaguardandone il diritto alla riservatezza;
- difficoltà di muoversi tra le norme che regolano l'accesso ai RWD;
- dati spesso carenti di informazioni cliniche e non raccolte in maniera armonica e strutturata per generare evidenze sufficientemente solide e trasferibili ai pazienti;
- principi di buona pratica farmaco epidemiologica (*GPP dell'International Society for Pharmacoepidemiology*) l'applicazione dei quali, richiede l'evoluzione delle competenze in materia nei diversi comparti del Sistema Salute.

Oltre che regolatoria, la sfida è di tipo sia tecnologico/infrastrutturale sia metodologico, per quanto riguarda l'analisi del dato e l'interpretazione dei risultati.

Ciò determina la necessità di garantire l'accurata generazione e l'oggettiva interpretazione delle evidenze, la costruzione sia di piani osservazionali robusti sia di adeguate metodologie di analisi che richiedono opportuni corsi di formazione professionale da sviluppare insieme all'Accademia e le Società scientifiche maggiormente interessate. Pertanto, solo una corretta raccolta, gestione e garantita fruibilità dei RWD consentirà di produrre valide evidenze che possano essere di supporto nei diversi processi decisionali.

A tale proposito, bisogna considerare che l'attenzione verso la RWE è aumentata dopo l'istituzione dell'*HMA/EMA Joint Big Data Task Force* (2017), con l'obiettivo di promuovere

l'uso dei *Big Data*, tra cui i *Real World Data*, all'interno dei processi decisionali in ambito regolatorio.

Le raccomandazioni EMA per sbloccare l'utilizzo e ottimizzare il potenziale dei *Real World Data* e dei *big data* includono i punti di seguito indicati:

- circolazione dei dati all'interno dell'UE e in maniera trans settoriale, a beneficio di tutti, con spazi di dati interoperabili e comuni a livello dell'UE, *Data Space* governati e riconosciuti e applicabilità del concetto di federazione dei dati;
- investimento in norme, strumenti e infrastrutture di nuova generazione (affidabili ed efficienti dal punto di vista energetico oltre che interoperabili) per l'archiviazione e l'elaborazione dei dati; identificazione di un *minimal common data code* tra le diverse fonti di dati;
- pieno rispetto delle norme europee, in particolare delle norme in materia di tutela della vita privata e protezione dei dati (*privacy by design*) e del diritto della concorrenza;
- strumenti e competenze offerti agli utenti per consentire loro di mantenere il pieno controllo dei propri dati;
- accesso ai dati e al loro utilizzo /ri-utilizzo secondo regole eque, pratiche e chiare.

In Italia, un primo segnale di attenzione da parte delle Istituzioni è dato dalla pubblicazione sulla G.U del 19 febbraio 2022 del Decreto del Ministero della Salute 30 novembre 2021 sulle misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione di sperimentazioni cliniche non a fini commerciali, di sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento e di studi osservazionali che saranno oggetto di una prossima linea guida (classificazione e conduzione) da parte dell'AIFA.

I requisiti fondamentali per una piattaforma dati sanitaria a supporto di *trial* clinici e di ricerca dovrebbero comprendere:

- interoperabilità;
- completezza dei dati;
- sicurezza/*privacy* (conformità normativa);
- sostenibilità/scalabilità;
- integrazione dei *workflow* sanitari.

Sul tema dell'interoperabilità, la piattaforma deve mettere insieme dati prodotti da una moltitudine di sistemi clinici e di terze parti, superando differenze a livello di semantica, standard di codifica, modelli di dati e sistemi. I dati delle Cartelle Cliniche Elettroniche (EMR) e di altri sistemi clinici devono essere condivisibili attraverso una vasta gamma di linguaggi.

Per quanto riguarda qualità e completezza dei dati, l'imperativo è fruire di tutti i dati, sia strutturati che non strutturati, a condizione che siano affidabili. Oltre a normalizzare i dati da fonti diverse, vengono impiegate sofisticate tecnologie semantiche per aggregare informazioni eterogenee che comprendono immagini, diagnosi strutturate, elenchi di reazioni avverse, somministrazioni di farmaci, risultati clinici, note infermieristiche e mediche, risposte a sondaggi e così via.

Un altro argomento importante è la sicurezza dei dati e il rispetto delle normative sulla *privacy* in accordo con i requisiti etici, legali e di riservatezza in vigore nei Paesi dove viene condotta la ricerca. Rientrano in quest'ambito i supporti per la raccolta del consenso di pazienti, le capacità di anonimizzare i dati, d'impedire l'identificazione del paziente in alcune fasi o di operare in collegamento con le terze parti che garantiscono la sicurezza, le politiche d'accesso e di *privacy* in ambiti normativi diversi.

Per essere efficace la piattaforma deve poter essere sostenibile e scalabile, supportare un ampio spettro di casistiche d'uso grazie a componenti adattabili, riutilizzabili, basati su standard e facili da governare. Deve inoltre integrarsi nel flusso di lavoro sanitario per riuscire, per esempio, a coinvolgere i medici e i pazienti durante le visite, per aumentare il tasso di successo nel reclutamento dei pazienti.

Azioni

Alla luce delle considerazioni esposte nel documento e della proposta di istituire un tavolo di discussione multidisciplinare che veda il confronto fra pubblico e privato (AIFA, Ministero della Salute, Società Scientifiche, Associazioni dei pazienti, Comitati etici a valenza nazionale, AGENAS), si propongono le azioni di seguito indicate da perseguire insieme ai singoli stakeholder precedentemente considerati.

- Definizione di una *Health Data Governance* applicabile all'uso secondario dei dati, ispirata al modello dei paesi europei più avanzati (AIFA, Ministero della Salute, AGENAS)
- Definizione degli ambiti di applicazione principali per la RWE nelle valutazioni regolatorie e delle linee guida metodologiche di riferimento (AIFA, Ministero della Salute, Società scientifiche, Comitati etici)
- Definizione degli ambiti di applicazione principali per la RWE nelle valutazioni dell'accesso (AIFA, Ministero della Salute, Società scientifiche, Comitati etici)
- Aggiornamento delle linee guida AIFA sulla ricerca osservazionale (non solo su quella dei farmaci) (AIFA, Società scientifiche, Comitati etici, Associazioni dei pazienti)
- Disposizione di linee guida di indirizzo per la generazione di RWE in logica *Value Based*, a supporto delle valutazioni condotte da parte dai *payers* e decisori (AIFA, Società scientifiche, Associazioni dei pazienti)
- Piano di formazione volto ad incrementare le competenze in ambito RWE (Società scientifiche, Associazioni dei pazienti)

Fonti dei dati

- *Trial* clinici pragmatici, ovvero studi clinici randomizzati che, con l'obiettivo di mimare le condizioni di vita reale, utilizzano criteri di inclusione/esclusione dei pazienti meno rigidi rispetto ai convenzionali trial randomizzati preregistrativi, e considerano esiti il cui impatto clinico sia più vicino possibile a quello osservato nella pratica clinica.
- Studi osservazionali che non prevedono la randomizzazione dei pazienti ma si limitano ad osservare un contesto di vita reale. Possono essere di tipo analitico o descrittivo a seconda dell'obiettivo che si vuole verificare. Possono essere usati per valutare la generalizzabilità delle evidenze derivanti dagli studi registrativi nel mondo reale, ovvero in popolazioni più ampie, diverse (ad esempio più fragili, complesse o rare) o comunque meno selezionate e più eterogenee, osservate per più lunghi periodi di tempo, per approfondire l'uso (compresa l'appropriatezza clinica), la sicurezza, l'efficacia (*effectiveness*) e il profilo costo-efficacia (*cost-effectiveness*) di una tecnologia sanitaria o dei percorsi diagnostico-terapeutici sperimentati dai pazienti.

Tali fonti hanno due caratteristiche: presuppongono la raccolta prospettica dei dati (ovvero quando lo studio è pianificato non si sono ancora verificati né l'esposizione alle cure né gli esiti di interesse); sono fonti primarie (ovvero i dati sono raccolti per rispondere ad uno specifico quesito clinico).

- Flussi correnti propri del SSN (i cosiddetti database amministrativi), che includono i flussi con i quali regioni e province autonome amministrano il sistema di rimborsi ai servizi accreditati dal SSN che erogano le cure; ad esempio,
 - ✓ il *database* su farmaceutica territoriale
 - ✓ le prestazioni di assistenza farmaceutica in distribuzione diretta
 - ✓ le schede di dimissione ospedaliera
 - ✓ gli accessi in pronto soccorso
 - ✓ le prestazioni ambulatoriali e di diagnostica strumentale (ad esempio TC, RMN, PET)
 - ✓ assistenza al parto
 - ✓ vaccinazioni
 - ✓ ogni altra forma di assistenza garantita dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)
- Fonti istituzionali
 - ✓ registri AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio
 - ✓ *surveys* ISTAT (indagini multiscopo, indagini sullo stato di salute, censimento di popolazione)
 - ✓ registri e *surveys* gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS, registri patologie, indagini sullo stato di salute)
 - ✓ *database* curati/gestiti da INAIL, INPS
- Fonti non istituzionali tra le quali:
 - ✓ registri di patologia con base di popolazione, ambulatoriale o ospedaliera
 - ✓ *surveys* campionarie
 - ✓ *networks* di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta

Tali fonti hanno tre caratteristiche:

- sono retrospettive, ovvero quando lo studio è pianificato, e/o i relativi dati vengono elaborati, si sono già verificati sia l'esposizione alle cure che gli esiti di interesse;
- rispondono ad una richiesta di uso secondario dei dati, che, pertanto, sono raccolti per ragioni diverse da quelle legate alla produzione di evidenze, ovvero per scopi gestionali (del SSN, dei pazienti, ecc.);
- sono interconnettibili, dal momento che sono riconducibili all'individuo al quale si riferiscono attraverso un codice univoco identificativo.

Novembre 2022