

T4F Series
PAPER N. 8
a.a. 2023/2024

**IA e medicina
di precisione**

ARIANNA RICHIEDEI, CAROLINA ROSSI,
SARA TITI, MARTA VENIER

Trento BiLaw Selected Student Papers

I paper sono stati selezionati a conclusione del corso *Diritto e Intelligenza Artificiale* a.a. 2023-2024, organizzato all'interno della Cattedra Jean Monnet "T4F – TrAIning 4 Future. Artificial Intelligence and EU Law", coordinato presso l'Università di Trento dal docente Carlo Casonato.

IA e medicina di precisione

*Arianna Richiedei, Carolina Rossi, Sara Titi, Marta Venier**

ABSTRACT: Partendo dalla distinzione tra medicina di precisione e medicina personalizzata, è possibile apprezzare le potenzialità e sfide poste dall'intelligenza artificiale. Una delle questioni più delicate riguarda il principio di eguaglianza e di non discriminazione come dimostra il caso BiDil. Scientificamente il concetto di razza non esiste, ma ciò che esiste è una grandissima varietà genetica tra le diverse etnie, che deve essere presa in considerazione nella ricerca farmacogenomica. Per migliorare la mappatura genomica, l'intelligenza artificiale può rivelarsi uno strumento estremamente utile come dimostra il *case study* selezionato. Tuttavia, l'utilizzo di queste tecnologie mette in evidenza alcune importanti problematiche. La sua introduzione incide sui diritti esistenti e porta alla configurazione di nuovi. A livello normativo il tema sta acquisendo una crescente rilevanza, come dimostrano i primi tentativi di disciplina.

PAROLE CHIAVE: Intelligenza artificiale; medicina di precisione; africa; discriminazione; equo accesso

AI AND PRECISION MEDICINE

ABSTRACT: Starting from the distinction between precision and personalised medicine, it is possible to acknowledge the potentiality and challenges of Artificial Intelligence. One of the most delicate matters regards the principle of equality and non-discrimination as shown by the BiDil case. Scientifically speaking, the concept of "race" does not exist, but what does is a wide genetic difference within different ethnic groups which must be kept under consideration in the pharmacogenomics research.

In the scope of improving the genomic mapping, Artificial Intelligence could be an extremely useful tool, as shown by the case study. However, the use of such a technology highlights few problems. Its usage affects already existing rights and leads to the recognition of new ones. On a legal perspective, the matter is gaining growing relevance according to the arising laws.

KEYWORDS: Artificial Intelligence; Precision medicine; Africa; Discrimination; Fair access.

SOMMARIO: 1. Introduzione: Medicina di precisione e Genetica – 2. Il caso BiDil – 3. Case Study: AI can help to tailor drugs for Africa, but Africans should lead the way – 4. Vecchi e nuovi diritti – 5. Normative – 6. Conclusioni e proposte.

1. Introduzione: medicina di precisione e genetica

Negli ultimi anni si è assistito a un grande miglioramento della qualità e delle aspettative di vita delle persone, soprattutto grazie agli enormi sviluppi della medicina, ma oggi la pratica medica si basa per la maggior parte sull'applicazione di linee guida. Oggi si riesce a capire come affrontare al meglio una data patologia in modo tale che quando viene diagnosticata il medico sappia già quali procedure deve seguire e quali farmaci prescrivere in base alla percentuale di successo dimostrato nella fase di sperimentazione del farmaco. Importanti studi hanno mostrato come questo metodo funzioni, ma con forti limitazioni. Basti pensare al fatto che i dieci farmaci con il più alto incasso negli Stati Uniti risultano efficaci per 1 persona su

* Studentessa dell'Università degli studi di Trento, Facoltà di Giurisprudenza. Email: arianna.richiedei@studenti.unitn.it, carolina.rossi@studenti.unitn.it, sara.titi@studenti.unitn.it, e marta.venier@studenti.unitn.it.

4 e per 1 persona su 25¹. Oltre a differenze dovute a stili di vita e abitudini, il funzionamento dei farmaci, cioè la farmacodinamica², è fortemente influenzato dalle caratteristiche genetiche del paziente, che differenziano ciascun individuo da tutti gli altri. Se però prendiamo la totalità degli esseri umani, ci si rende conto che una percentuale della variabilità genetica è rintracciabile nei raggruppamenti etnici³. L'obiettivo, anche delle stesse linee guida elaborate e applicate in questo settore, è raggiungere l'adeguatezza e la pertinenza dei trattamenti medici. Per appropriatezza si intende l'analisi rischi-benefici di una determinata pratica medica in base alle evidenze disponibili e alle preferenze o alle aspettative del paziente⁴. Su questi concetti si innesta anche l'art 2 della L. 219/2017 che recita «E' promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico che si basa sul consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico». Ma come si fa ad instaurare un tale rapporto sapendo che quel farmaco potrebbe non funzionare per il paziente? Partendo da questi presupposti nascono i concetti di medicina di precisione e medicina personalizzata. Spesso si considerano assimilabili, ma il secondo guarda alla persona singola, considerando anche storia clinica, ambiente in cui vive, abitudini e stili di vita; al contrario la medicina di precisione si occupa maggiormente delle caratteristiche genetiche in termini di variabilità fenotipica⁵ dei pazienti per classificarli in gruppi da un punto di vista genetico⁶. La medicina di precisione è uno strumento estremamente utile da numerosi punti di vista. In primo luogo, risulta un approccio che si pone in termini favorevoli per il paziente al quale verrà fornita una terapia mirata ed efficace, rispettando quindi il principio di adeguatezza per cui i risultati positivi del trattamento devono verificarsi sul singolo paziente, non a livello statistico. E in secondo luogo è vantaggiosa anche per il sistema sanitario in generale che risulterà più efficiente in quanto si evitano tentativi con farmaci costosi che poi possono rivelarsi inutili. Per ottenere questi risultati però è necessario partire dalla caratterizzazione genomica del paziente che consente di individuare marcatori genetici di suscettibilità a stati fisio-patologici e di risposta ai trattamenti medici (in termini di efficacia e tossicità)⁷. Nel contesto della promozione di un simile approccio medico, risulta però necessario chiarire, per evitare equivoci, la distinzione tra il concetto di gruppo etnico e di razza. È stato dimostrato che le razze non esistono e che, anzi, questo termine oggi ha un significato

¹ N. J. SCHORK, *Personalized Medicine: time for one person trial*, in *Nature*, 520, 2015.

² Farmacocinetica: Studio dell'evoluzione temporale della concentrazione dei farmaci nell'organismo. Viene idealmente suddivisa in quattro fasi: assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione. Farmacodinamica: studio dell'effetto dei farmaci sull'organismo, delle interazioni farmaco-recettore e del meccanismo di azione terapeutica o tossica. Definizioni tratte da *Farmacocinetica*, in Treccani.it – Vocabolario Treccani on line, disponibile al link <https://www.treccani.it/enciclopedia/farmacocinetica/> (ultima consultazione 12/10/2024) e da *Farmacodinamica*, in Treccani.it – Vocabolario Treccani on line, disponibile al link <https://www.treccani.it/enciclopedia/farmacodinamica/> (ultima consultazione 12/10/2024).

³ HUANG T, SHU Y, CAI YD, *Genetic differences among ethnic groups* in *BMC Genomics*, 16, 2015.

⁴ G. BANCHIERI, G. TULLI, A. VANNUCCI, *Intelligenza artificiale e medicina di precisione. Ripensare l'appropriatezza e valore delle cure*, in *Quotidiano sanità*, 2024.

⁵ Insieme di tutti gli aspetti visibili, cioè estetici, che dipendono da certe caratteristiche del genotipo.

⁶ Definizioni tratte da <https://mutagens.it/informati/medicina-di-precisione/> (ultima consultazione 12/10/2024).

⁷ COMMISSIONE "MEDICINA DI PRECISIONE" OMCEO, *Medicina di precisione: un approccio ineludibile alla pratica clinica?*, disponibile al link https://www.ordinemediciroma.it/download/allegati/304/242918114510_Odocumentocommissioneomceo_MedicinadiPrecisione.docx.pdf (ultima consultazione 12/10/2024).

esclusivamente socio culturale per di più di natura negativa⁸. Non si possono però ignorare, al contempo, le differenze genetiche che esistono tra le diverse popolazioni del mondo e in questo senso, oggi, gli scienziati preferiscono parlare di “ancestry” o di etnia per creare raggruppamenti accomunati da simili caratteristiche genetiche⁹. Questo aspetto è particolarmente rilevante in ambito di *research integrity* dal momento che quando si conducono studi con grandi quantità di dati è rilevante sapere se i risultati possano essere influenzati dalla presenza di caratteristiche genetiche diverse. Al contempo è altrettanto importante che gli studi tengano conto di tali differenze affinché possano essere positivamente prese in considerazione.

Al contempo queste differenze possono essere un importante oggetto d’analisi affinché vengano comprese in modo completo senza creare quegli squilibri che spesso sono presenti negli studi clinici? a causa della sottorappresentazione delle popolazioni del cosiddetto “sud del mondo”. Per applicare efficacemente la medicina di precisione è importante poter paragonare le caratteristiche genetiche del paziente con un genoma di riferimento. In particolare, ci sono numerosi studi, il maggiore dei quali è lo *Human Pangenome Reference Consortium*¹⁰, che creano sequenze di riferimento caratterizzanti una data popolazione per poterne descrivere le unicità proprie. Nell’ambito di questo tipo di medicina, poter confrontare la sequenza genetica del paziente con una costruita partendo da membri della medesima etnia porta a risultati biologicamente molto più affidabili e precisi rispetto ad una sequenza generale per la specie umana: ciò anche in considerazione del fatto che farmacocinetica e farmacodinamica sono strettamente dipendenti dalle differenze tra i tratti genetici in gruppi etnici diversi¹¹. Il tutto è chiaramente complicato dalle caratteristiche uniche del singolo paziente, ma sapere come un farmaco agisce in presenza di proprietà specifiche di quell’etnia può costruire una solida base per giungere alla medicina di precisione.

È evidente come un simile processo di indagine, per produrre risultati efficace, debba partire da un elevatissimo numero di dati, veri e propri Big Data, che presuppone computer con amplissime potenze di calcolo. Per questo obiettivo si può utilizzare come valido strumento l’Intelligenza Artificiale, come è illustrato nel case study qui di seguito esaminato.

2. Il caso BiDil

La necessità della medicina di precisione di lavorare raggruppando le persone in categorie che hanno caratteristiche genetiche omogenee può far sorgere dei problemi rispetto ai principi di uguaglianza e di non discriminazione. Ciò avvenne nel caso del farmaco BiDil¹², in cui si verificò un episodio di race-based medicine, dal momento che venne fatto un uso strategico della razza come categoria genetica per ottenere un brevetto. Nel caso di specie nel 1993, negli Stati Uniti, vennero effettuati dei trial clinici da Medco Research (successivamente acquistata da King Pharmaceuticals), combinando in un’unica pillola due

⁸ M. GANNON, *Race Is a Social Construct, Scientists Argue*, in *Scientific American*, 5 febbraio 2016, disponibile al link <https://www.scientificamerican.com/article/race-is-a-social-construct-scientists-argue/> (ultima consultazione 12/10/2024).

⁹ V. CHOU, *How Science and Genetics are Reshaping the Race Debate of the 21st Century*, in *SITN. Science in the News*, 17 aprile 2017, disponibile al link <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2017/science-genetics-reshaping-race-debate-21st-century/> (ultima consultazione 12/10/2024).

¹⁰ <https://humanpangenome.org/> (ultima consultazione 12/10/2024).

¹¹ B. J. KIM, J. CHOI, S.-K-KIM, *On whole-genome demography of world’s ethnic groups and individual genomic identity*, in *Sci Rep*, 13, 2023, pp. 1-13.

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1687161/> (ultima consultazione 12/10/2024).

farmaci generici esistenti da una decina di anni e utilizzati per l'insufficienza cardiaca (isosorbide dinitrato e idralazina), per capire se questo farmaco riuscisse a ridurre la probabilità di rischi di infarto ma lo studio inizialmente non diede risultati soddisfacenti.

Qualche anno dopo i dati vennero riesaminati e sembrò emergere che la combinazione dei due farmaci funzionasse in maniera positiva per la popolazione afroamericana, con una riduzione del 43% della mortalità¹³ dovuta alle patologie cardiache. Venne dunque condotto un nuovo studio fra il 2001 e il 2004, denominato A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) e che coinvolse solo persone afroamericane (un migliaio)¹⁴. I risultati furono buoni e quindi, su richiesta della NitroMed, nel 2005 l'FDA approvò questo farmaco apportando nel foglietto illustrativo una dicitura in cui si affermava che questo funzionasse per le persone che «*si autodefiniscono nere*»¹⁵. Questo dato derivava dal fatto che per partecipare al trial clinico le persone si auto identificavano come afroamericane e non poteva che essere così, dal momento che questa identificazione all'epoca era solo personale, non essendo il risultato di un dato biologico poiché non si erano ancora compiuti quegli studi che hanno mostrato i possibili raggruppamenti etnici su base genetica. Il problema di fondo è che, seppur geneticamente non esistono le razze umane per come storicamente e socialmente intese come ampiamente dimostrato dagli studi di antropologia molecolare¹⁶, è però vero che si possono dividere le persone in gruppi sulla base di caratteristiche genetiche comuni¹⁷.

Risulta dunque evidente quale fu il grosso problema alla base dello studio in questione: si tentò di far passare per esistente una "razza" che non esiste¹⁸. Ecco, dunque, che l'identificazione del gruppo "afroamericani" non deve essere considerata una categoria dal punto di vista biologico¹⁹ bensì di natura sociale, in cui sono gli individui che decidono di riconoscersi. È però necessario tenere conto di quelle che sono le differenze genetiche e biologiche tra i vari individui e anziché servirsene per attuare comportamenti discriminatori è essenziale farsene carico, poiché solo in questo modo si può offrire a ciascuno la cura più mirata e adatta alle sue esigenze. Bisogna dunque prendere le distanze dal principio anticlassificatorio²⁰ che per anni ha animato i dibattiti in merito al principio di non discriminazione e ripensare la materia non in un'ottica di anticlassificazione ma di antisubordinazione²¹, recuperando la divisione in categorie quando funzionale ad offrire le cure migliori, ma assicurandosi che ciò non porti a effettuare valutazioni qualitative che possano implicare la superiorità o l'inferiorità di una categoria rispetto ad un'altra.

¹³ African American Heart Failure Trial (A-HeFT).

¹⁴ www.bidil.com/about-bidil/clinical-trial-results (ultima consultazione 12/10/2024).

¹⁵ www.bidil.com (ultima consultazione 12/10/2024).

¹⁶ V. CHOU, *op. cit.*

¹⁷ La suddivisione della popolazione secondo caratteristiche genetiche comuni si traduce nella creazione di categorie non fisse ma mutevoli a seconda dell'oggetto dello studio.

¹⁸ Il dato secondo cui gli eventi infartivi abbiano una incidenza superiore nella popolazione afroamericana è veritiero, tuttavia le ragioni alla base di ciò non sono genetiche, bensì sociali, culturali ed economiche.

¹⁹ B.H. HUNT, *BiDil: assessing a race-based pharmaceutical*, in *Ann Fam Med*, 6, 2006, pp. 556-60.

²⁰ Cfr. la sentenza della Corte Suprema degli Stati Uniti *Adarand Constructors, Inc. v. Peña*, 515 U.S. 200 (1995) e R. A. EPSTEIN, *Forbidden Grounds: The Case Against Employment Discrimination Laws*, Harvard, 1995.

²¹ C.A. MACKINNON, *Feminism, Marxism, Method, and the State: Toward Feminist Jurisprudence*, in *Signs: Journal of Women in Culture and Society*, 4, 1983; N.S. SIEGEL, *The Anti-Subordination Principle and the Equal Protection Clause*, in *North Carolina Law Review*, 2, 2004.

3. Case study: AI can help to tailor drugs for Africa, but Africans should lead the way

Le potenzialità e le sfide nell'applicazione dell'intelligenza artificiale (IA) alla medicina di precisione vengono ben evidenziate da un articolo di *Nature*²², che affronta nello specifico l'utilizzo di tali tecnologie per lo sviluppo di terapie farmacologiche appropriate per la popolazione africana. Analizzare questo tema è di notevole rilevanza sulla base di due presupposti fondamentali: se da una parte l'Africa presenta la maggiore diversità genetica a livello globale²³, dall'altra questa varietà è fortemente sottorappresentata nella ricerca farmacogenetica contemporanea²⁴. Questi dati sollevano notevoli preoccupazioni in ragione della maggiore esposizione a rischi, anche gravi, per la salute di persone che presentano un corredo genetico differente. L'impatto diretto sull'efficacia dei medicinali emerge chiaramente dal caso *efavirenz*²⁵, relativo ad un medicinale per la lotta contro HIV/AIDS. Più precisamente, il farmaco, in seguito agli effetti positivi registrati durante la sua somministrazione negli Stati Uniti e in Europa, è stato introdotto nel mercato dello Zimbabwe, dove si registra un elevato numero di pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia, nonostante il medicinale abbia permesso di salvare delle vite, i dati raccolti hanno rivelato un aumento significativo degli effetti collaterali manifestati dai pazienti, tra gli altri, disturbi psichiatrici, come depressione e paranoia fino alla manifestazione di tendenze suicide²⁶. I risultati relativi alla somministrazione mettono chiaramente in luce come i pazienti africani siano statisticamente più esposti a tali effetti, rispetto alla popolazione di origine caucasica, in ragione delle loro specificità genetiche²⁷.

La necessità di ricorrere a nuovi strumenti per lo sviluppo della medicina di precisione si manifesta anche se si considera l'inefficienza del tradizionale processo di sviluppo farmaceutico, caratterizzato da costi elevati – stimati intorno ai 3 miliardi di dollari²⁸ - con solo il 13% circa di approvazione dei composti che raggiungono i trial clinici. Alla luce di questi dati, l'intelligenza artificiale manifesta un potenziale rivoluzionario in questo ambito grazie alla sua capacità di ridurre significativamente i costi e di incrementare l'efficienza attraverso la simulazione digitale e l'analisi predittiva. Tra le diverse tecnologie di IA applicabili in questo settore, una delle soluzioni più promettenti, considerando le esigenze della medicina di precisione, è il cd. *transfer learning*²⁹. Il *transfer learning*³⁰ è una tipologia di *machine learning* che impiega un modello preesistente e addestrato per un compito specifico e lo adatta per lo svolgimento

²² G. TURON, M. NJORGE, M. MULUBWA, M. DURAN-FRIGOLA, K. CHIBALE, *AI can help to tailor drugs for Africa - but Africans should lead the way*, in *Nature*, 628, 2024, pp. 265-267.

²³ P. OWOLABI, Y. ADAM, E. ADEBIYI, *Personalizing medicine in Africa: current state, progress and challenges*, in *Frontiers in Genetics*, 19 settembre 2023, pp. 1-14.

²⁴ M. CORPAS ET AL., *Addressing Ancestry and Sex Bias in Pharmacogenetics*, in *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1, 2024, pp. 53-64.

²⁵ R. SANTODOMINGO, *Drugs tested on white people that don't work for Black patients*, in *El Pais*, 19 maggio 2023 disponibile al link <https://english.elpais.com/society/2023-05-19/drugs-tested-on-white-people-that-dont-work-for-black-patients.html> (ultima consultazione 12/10/2024).

²⁶ L. NORDLING, *How the genomics revolution could finally help Africa*, in *Nature*, 544, 2017, pp. 20–22.

²⁷ F. RADOUANI ET AL., *A Review of Clinical Pharmacogenetics Studies in African Populations*, in *Personalized Medicine*, 2, 2020, pp. 155–170.

²⁸ O.J. WOUTERS, M. MCKEE, J. LUYTEN, *Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market*, in *JAMA*, 9, 2020, pp. 2009-2018.

²⁹ C.V. THEODORIS ET AL., *Transfer learning enables predictions in network biology*, in *Nature*, 618, 2023, pp. 616-624.

³⁰ A.W. SALEHI, S. KHAN, G. GUPTA, B.I. ALABDUALLAH, A. ALMJALLY, H. ALSOLAI, T. SIDDIQUI, A. MELLIT, *A Study of CNN and Transfer Learning in Medical Imaging: Advantages, Challenges, Future Scope*, in *Sustainability*, 7, 2023, pp.1-28.

di un'attività diversa ma affine. A differenza degli approcci di modellazione che richiedono l'addestramento *ex novo* di un modello per ogni compito specifico, il *transfer learning* impiega una base di conoscenza acquisita su larga scala, questa viene poi trasferita e adattata alle nuove esigenze applicative permettendo un'ottimizzazione dell'uso delle risorse e un incremento della versatilità dei modelli. Uno dei problemi principali nell'uso dell'IA è il rischio che il *software* non riesca ad operare correttamente quando si adopera lo stesso *training* su dati differenti da quelli sul quale è stato allenato. L'unico rimedio rispetto a questo problema consiste nell'utilizzare un numero sempre maggiore di dati in modo che nell'evenienza di una modificazione di dati, l'output del sistema dia un risultato apprezzabile e per raggiungere questo obiettivo è particolarmente indicato il *transfer learning*. Permetterebbe, infatti, agli stati africani di utilizzare modelli o sistemi già esistenti e addestrati con *data set* (come GPT-4 o LLaM), riaddestrando e selezionando solamente quei dati rilevanti per le funzioni prescelte - nel caso di specie si tratterebbe delle informazioni relative al patrimonio genetico africano³¹. L'utilizzo di sistemi di IA permetterebbe di processare una quantità significativa di dati su larga scala come biobanche e registri sanitari elettronici che contengono test medici e risposte ai trattamenti, rapporti di studi clinici e dati *in vitro* e *in vivo* relativi alla genetica.

L'adozione di modelli e sistemi di IA comporta però anche sfide significative ed inedite. La prima riguarda l'incremento della dipendenza tra i cd. Paesi del Sud rispetto a quelli del Nord del mondo. Attualmente gli Stati africani non dispongono delle risorse finanziarie e tecnologiche necessarie per lo sviluppo di sistemi e modelli di IA³². A tal proposito basti pensare che i paesi del continente ricoprono le posizioni più basse dell'*AI readiness index* pubblicato da *UK consultancy Oxford Insight*³³. Da questo ne consegue che gli Stati del Nord dovrebbero rendere disponibili agli Stati africani le tecnologie necessarie per lo sviluppo di farmaci adatti alle caratteristiche genetiche dei loro popoli. La dipendenza si presenta non solo con riferimento ai sistemi, ma anche alla formazione di scienziati e medici locali. La loro preparazione è fondamentale in ragione del fatto che non solo sono a conoscenza delle malattie più diffuse nel contesto dove operano, ma anche delle abitudini di vita, le quali a loro volta giocano un ruolo importante sulla risposta dei pazienti a determinati medicinali. Tuttavia, molto spesso mancano le competenze in ambito sanitario, e inoltre, in questo nuovo contesto, risulta fondamentale anche una preparazione tecnologicamente adeguata. Alla luce di queste considerazioni, una probabile subordinazione diventa un rischio concreto³⁴.

Un'ulteriore questione da affrontare riguarda la mancanza di un quadro normativo comune africano relativo alla condivisione dei dati e alla ricerca etica. Come precedentemente evidenziato, attualmente è altamente improbabile che un'istituzione o un singolo Stato africano disponga delle risorse necessarie per condurre le ricerche farmaco-genetiche rendendo necessaria la condivisione di dati³⁵. Al contrario, però, la

³¹ H.E. KIM, A. COSA-LINAN, N. SANTHANAM *et al.*, *Transfer learning for medical image classification: a literature review*, in *BMC Med Imaging*, 22, 2022, pp. 1-13.

³² E.O. ARAKPOGUN, Z. ELSAHN, F. OLAN, F. ELSAHN, *Artificial Intelligence in Africa: Challenges and Opportunities*, in A. HAMDAN, A.E. HASSANIEN, A. RAZZAQUE, B. ALAREENI (a cura di) *The Fourth Industrial Revolution: Implementation of Artificial Intelligence for Growing Business Success*, Cham, 2021, pp. 375-388.

³³ E. HANKINS ET AL., *Government AI Readiness Index 2023*, in *Oxford insight*, 6 dicembre 2023, disponibile al link <https://oxfordinsights.com/wp-content/uploads/2023/12/2023-Government-AI-Readiness-Index-1.pdf> (ultima consultazione 12/10/2024).

³⁴ A. SHARAF ET AL., *Establishing African genomics and bioinformatics programs through annual regional workshops*, in *Nature Genetics*, 8, 2024, pp. 1556-1565.

³⁵ A. CHOUDHURY, D. SENGUPTA, S. ARON, M. RAMSAY, *The H3Africa Consortium: Publication Outputs of a Pan-African Genomics Collaboration*, in C. FORTES-LIMA, E. MTETWA, C. SCHLEBUSCH (a cura di) *Africa, the Cradle of Human Diversity*, Leiden, 2022, pp. 257-259.

manca di un quadro normativo comune in grado di tutelare le informazioni delle popolazioni africane pone questi ultimi, oltre che i ricercatori locali, in una posizione di svantaggio rispetto ai colleghi occidentali³⁶. Si prenda in considerazione il consenso informato. Affinché possa essere veramente tale sarebbe necessario tradurre il testo nella lingua del paziente i cui dati verranno trattati, nonché adattarlo al contesto giuridico di interesse. Questo procedimento richiede però non solo un notevole impiego di tempo, ma anche di risorse e pertanto costituisce un possibile ostacolo rispetto alla condivisione dei dati nel contesto africano. Attualmente, a questo proposito, è possibile richiamare un tentativo che sta ottenendo buoni risultati, ossia la *Pan-African Bioinformatics Network (H3ABioNet)*³⁷. Si tratta di un consorzio di ricerca che si occupa della raccolta di dati genetici e delle infrastrutture di rete necessarie per studiarli. In questi anni è stata in grado di facilitarne la condivisione all'interno del continente africano. Una possibile e ulteriore soluzione al problema potrebbe essere la decentralizzazione degli algoritmi di IA (cd. *federated learning*), che permetterebbe a diversi istituti di condividere i propri Big Data, pur facendo sì che ogni istituto mantenga privati i dati sensibili di partenza³⁸. Uno dei problemi più rilevanti che si pone quando si analizza il tema della ricerca e dello sviluppo della medicina di precisione è che si tende a considerare in via generale i “popoli africani” come se invece si trattasse di un unico gruppo con caratteristiche assimilabili. In realtà il continente africano e la sua popolazione non sono omogenei e pertanto i diversi gruppi etnico-geografici dovrebbero essere considerati separatamente, tenendo conto delle specificità del loro patrimonio genetico³⁹. Questa diversità, che si registra nel continente africano, inevitabilmente comporta un significativo aumento delle spese necessarie per la ricerca e sviluppo di medicinali *ad hoc*, in quanto anche se si ricorresse a tecnologie di IA è comunque necessario un numero adeguato di dati relativi ad un determinato gruppo genetico⁴⁰.

4. Vecchi e nuovi diritti

L'introduzione di sistemi di intelligenza artificiale in un ambito delicato come la medicina di precisione ha un impatto significativo su diversi diritti e solleva interrogativi non solo riguardo alle loro possibili trasformazioni ma anche sulla configurazione di nuove posizioni giuridiche soggettive.

Il primo diritto che assume rilevanza con riferimento alla medicina di precisione è l'accesso alle cure. Questo diritto ha trovato affermazione non solo a livello nazionale, ma anche sul piano sovranazionale.

Con riferimento al contesto giuridico italiano la disposizione che assume rilevanza è l'art. 32 Costituzione il quale prevede la tutela della salute, estendendola non solo ai cittadini italiani, ma a tutte le persone indipendentemente dalla loro cittadinanza. A livello sovranazionale è possibile richiamare l'art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'UE, dove si ribadisce il diritto di accesso alla prevenzione sanitaria e ad ottenere cure mediche a prescindere dal contesto di provenienza. Anche in ossequio a convenzioni

³⁶ G. TURON, M. NJORGE, M. MULUBWA, M. DURAN-FRIGOLA, K. CHIBALE, *op. cit.*, p. 267.

³⁷ www.h3abionet.org (ultima consultazione 12/10/2024).

³⁸ E. POURNARAS, M. C. BALLANDIES, S. BENNATI, C. CHEN, *Collective privacy recovery: Data-sharing coordination via decentralized artificial intelligence*, in *PNAS Nexus*, 2, 2024, pp. 1-15.

³⁹ L. PEREIRA ET AL., *African genetic diversity and adaptation inform a precision medicine agenda*, in *Nat Rev Genet*, 2, 2021, pp. 284–306.

⁴⁰ L. NORDLING, *op. cit.*, pp. 20-22.

internazionali⁴¹, il diritto all'accesso equo e universale alle cure dovrebbe includere anche la medicina di precisione. Particolarmente significativo in questo contesto è il principio di eguaglianza, che assume un ruolo rilevante, sia nella sua dimensione formale che sostanziale, come sancito dall'art. 3 Costituzione. Il concetto di eguaglianza, o "*fairness*", a cui si deve fare riferimento, implica quindi il bisogno di trattare situazioni eguali in modo uniforme e situazioni differenti in modo diverso, in base al contesto di riferimento. In ambito di medicina di precisione, il principio di eguaglianza si traduce non solo nell'equo accesso ai farmaci (eguaglianza formale)⁴², ma anche nel diritto a una medicina attenta alle specificità genetiche dei pazienti (eguaglianza sostanziale), che, se ignorate nella sperimentazione farmaceutica possono condurre a discriminazioni. Di conseguenza, alla luce delle recenti evoluzioni dell'IA e della crescente importanza che queste tecnologie assumeranno in futuro, ci si potrebbe interrogare sulla possibilità di riconoscere un diritto inedito: il diritto all'accesso all'IA. L'intelligenza artificiale permette di avere performance migliori, più veloci e più accurate⁴³, caratteristica fondamentale nel campo della medicina. Un utilizzo massiccio della tecnologia in ambito medico sarebbe sicuramente benefico, avendo pur sempre riguardo dei vecchi diritti sanciti dalla Costituzione⁴⁴. Inoltre, la configurazione di questo nuovo diritto potrebbe garantire un utilizzo autonomo delle tecnologie di punta, riducendo, auspicabilmente, la dipendenza da altri Paesi. Ciò porterebbe ad una promozione dell'inclusione digitale e consentirebbe ad un numero sempre maggiore di persone di beneficiare dei progressi tecnologici. Infine, permetterebbe di stimolare l'innovazione e la ricerca nel settore, creando un ambiente ancora più favorevole per lo sviluppo. Come precedentemente messo in evidenza, uno dei problemi che si pone in relazione all'utilizzo di modelli di IA riguarda la mancanza di un quadro normativo comune. Questo dato rappresenta un ostacolo con riferimento al tema della privacy e del consenso informato, in quanto rende più complessa per i cittadini la possibilità di visionare e comprendere l'oggetto su cui verte il loro consenso, ovvero l'utilizzo dei dati sanitari. Alla luce di quanto appena detto, le tecnologie di IA dovrebbero sottostare al concetto di *explicability*, declinato come *transparency* e *trustworthiness*. Infatti, solo nel momento in cui coloro che forniranno i dati avranno accesso a spiegazioni sul loro utilizzo, in modo tale da rispettare questi principi, si potrà parlare di un consenso informato che sia veramente tale.

5. Normativa

In questo contesto risulta dunque centrale capire quale sia la disciplina normativa da applicare, nonostante la già segnalata mancanza di una normazione omogenea. Ai fini della regolamentazione è necessario chiedersi se eventuali software che elaborino i dati personali per la creazione di farmaci maggiormente rispondenti alle esigenze della medicina personalizzata rientrino o meno nella categoria dei dispositivi medici. Arrestandosi allo stadio della ricerca, come nel caso esemplificato nell'articolo pubblicato su

⁴¹ Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, art. 3 che sottolinea la necessità di adottare misure adeguate ad assicurare «*un equo accesso alle cure sanitarie di qualità appropriata*».

⁴² EMERGENCY, *Manifesto per una medicina basata sui diritti umani*, 2008, disponibile al link <https://www.emergency.it/cosa-facciamo/medicina-e-diritti-umani/>, (ultima consultazione 12/10/2024).

⁴³ C. CASONATO, *Unlocking the Synergy: Artificial Intelligence and (old and new) Human Rights*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 3, 2023, pp. 233-40.

⁴⁴ C. CASONATO, *Costituzione e intelligenza artificiale: un'agenda per il prossimo futuro*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 25, 2019, pp. 711-25.

Nature, è applicabile il considerando 25 dell'AI Act⁴⁵, che esclude la sua stessa applicazione a «*sistemi di IA specificamente sviluppati e messi in servizio solo a scopo di ricerca e sviluppo in ambito scientifico, qualsiasi altro sistema di IA che possa essere utilizzato per lo svolgimento di qualsiasi attività di ricerca e sviluppo dovrebbe rimanere soggetto alle disposizioni del presente regolamento. In ogni caso, qualsiasi attività di ricerca e sviluppo dovrebbe essere svolta conformemente alle norme etiche e professionali riconosciute nell'ambito della ricerca scientifica e dovrebbe essere condotta conformemente al diritto dell'Unione applicabile*». Ugualmente l'art. 2 par. 6 relativo all'ambito di applicazione dell'AI Act stabilisce che «*il presente regolamento non si applica ai sistemi di IA o modelli di IA, ivi compresi i loro output, specificamente sviluppati e messi in servizio al solo scopo di ricerca e sviluppo scientifici*». Alla luce della normativa europea non si ritiene applicabile l'AI Act poiché ci si limita a prendere in considerazione un sistema di intelligenza artificiale utilizzato al solo scopo di ricerca medico-scientifica che asseconi le esigenze della medicina personalizzata.

A livello di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano la normativa è rinvenibile nel regolamento (UE) n. 536/2014⁴⁶, adottato per garantire una maggiore uniformità nella disciplina di questo settore. Il Regolamento detta procedure specifiche per gli studi clinici e per la sperimentazione, con particolare attenzione alla protezione dei soggetti e al consenso informato. Per i cluster trials, dal momento che riguardano gruppi di pazienti e non soggetti singoli, sono previste norme ad hoc.

L'art. 30 regola la raccolta del consenso informato nei cluster trial: è possibile una raccolta con modalità semplificate se «*la metodologia della sperimentazione clinica presuppone, nell'ambito della sperimentazione clinica, la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di soggetti singoli per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali*». I dati e le informazioni presentati mediante il portale UE (art. 80 ss.), istituito presso l'EMA, sono conservati nella banca dati UE, anch'essa istituita e gestita dall'Agenzia europea per i medicinali, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione.

In Italia vi è un disegno di legge recante disposizioni e delega al Governo in materia di AI. L'art. 7 è relativo all'uso dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario e stabilisce che l'AI deve rispettare i diritti e le libertà individuali, il suo utilizzo non può essere discriminatorio, vi è il diritto ad essere informati circa l'uso di tecnologie di AI. È precisata la funzione di supporto all'attività medica dei dispositivi tecnologici, rimettendo le decisioni ai professionisti sanitari. I sistemi utilizzati in ambito sanitario e i dati impiegati devono essere affidabili, periodicamente verificati e aggiornati per minimizzare il rischio di errori. L'art. 8 riguarda la ricerca e sperimentazione scientifica nella realizzazione di sistemi di intelligenza artificiale in ambito sanitario. Al comma 1 è stabilito che i dati trattati da soggetti sia pubblici sia privati per la ricerca e sperimentazione scientifica per la creazione di sistemi di AI con varie finalità scientifiche, tra cui lo sviluppo di farmaci, sono di rilevante interesse pubblico, ai sensi dell'art. 32 Cost. Permane un obbligo di informativa dell'interessato. Il trattamento dei dati deve essere oggetto di approvazione da parte dei comitati etici interessati e comunicato al Garante della Privacy, fermi i suoi poteri ispettivi, interdittivi e sanzionatori.

A venire in rilievo in questo ambito è anche il GDPR, che si occupa del trattamento dei dati personali, anche genetici: "dati personali" (definiti all'art. 4 come «qualsiasi informazione riguardante una persona fisica

⁴⁵ Regolamento (UE) n. 2024/1689 del Parlamento e del Consiglio del 13 giugno 2024 che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale e modifica alcuni atti legislativi dell'unione (regolamento sull'intelligenza artificiale).

⁴⁶ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

identificata o identificabile»), “dati genetici”, ossia «i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione» (art. 4, n. 13, GDPR). Prosegue poi regolando il trattamento di questi dati particolarmente sensibili, indicando all'art. 9 il divieto di trattare dati genetici e biomedici, salvo la previsione di specifiche eccezioni, quali, ad esempio, il consenso esplicito prestato dall'interessato, consenso che potrà poi essere revocato in ogni momento a norma dell'art. 17. Tuttavia, il par. 3 dello stesso articolo prevede che il titolare dei dati possa rifiutare la richiesta di cancellazione da parte del soggetto interessato, per esempio per l'esercizio del diritto alla libertà di espressione e di informazione. L'art. 9 conclude, in riferimento proprio al trattamento dei dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute, statuendo che gli Stati membri potranno mantenere o introdurre ulteriori condizioni, comprese limitazioni al trattamento e all'uso di questa tipologia di informazioni. Questa clausola di apertura, insieme ad altre eccezioni, mettono in dubbio il rigore che il GDPR avrebbe voluto introdurre nel trattamento e nella circolazione di questi dati. Servirà dunque, in futuro, una analisi più approfondita sulla questione, alla luce delle applicazioni (e disapplicazioni) pratiche del Regolamento da parte degli Stati membri.

6. Conclusioni e proposte

Il quadro normativo illustrato risulta dunque poco omogeneo e definito, proprio per questo emerge la necessità di avere a disposizione principi chiari che guidino le azioni in questa materia, riuscendo a fornire un correttivo a eventuali problematiche e dubbi anche in merito all'applicazione delle norme. Tuttavia, attualmente mancano principi chiari e specifici che regolamentino l'utilizzo delle tecnologie di IA in maniera univoca. Per colmare questa lacuna normativa, è possibile elaborare nuovi principi interpretando quelli già esistenti in altri ambiti di studio, come gli indici elaborati nel 2023 dal Centro per l'Intelligenza Artificiale e la Polizia Digitale⁴⁷ che sono: «*to document AI policies and practices, based on publicly available sources, to establish a methodology for the evaluation of AI policies and practices, based on global norms, to provide a basis for comparative evaluation, to provide the basis for future evaluations, to ultimately encourage all countries to make real the promise of AI that is trustworthy, human-centric, and provides broad social benefit to all*». Ebbene, rielaborando questi principi si possono trovare almeno tre possibili indici da utilizzare come metodo di monitoraggio per l'uso dell'AI nell'ambito della medicina di precisione. Con riferimento alla documentazione delle politiche e pratiche dell'AI, basandosi su fonti pubblicamente disponibili, si potrebbe prevedere una raccolta nel database EMA, facilmente accessibile a tutti, degli studi che coinvolgono medicina di precisione che utilizza l'AI con ogni indicazione utile al riguardo. Per quanto riguarda, invece, la ricerca di norme globali che forniscano la base per stabilire una metodologia per le valutazioni delle politiche e delle pratiche dell'AI, queste potrebbero essere rinvenute negli standard della *research integrity*. Tuttavia, è necessario rilevare che gli stessi si traducano solamente in principi etici, con una vincolatività limitata e non ancora equiparabile ad un testo normativo. L'appello all'etica del ricercatore nell'utilizzo di dati scientifici può, infatti, ridurre sensibilmente l'efficacia dei principi enunciati

⁴⁷ N. MASLEJ ET AL., *The AI Index 2023 Annual Report*, in *AI Index Steering Committee*, Institute for Human-Centered AI, Stanford University, Stanford (CA), 2023.

Infine, apparirebbe necessario attuare un coinvolgimento ed una formazione rispetto alla materia per tutte le persone a vario titolo coinvolte in questo tipo di attività, e quindi indubbiamente per il personale sanitario che opera in questo settore ma anche per la società civile in generale.