

Tendenze

nuove

Numero Speciale 1/2022



Fondazione Smith Kline

Materiali di lavoro
su sanità e salute della
Fondazione Smith Kline

Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come?

**Multistakeholder expert opinion
su aspetti metodologici, regolatori,
etici e formativi**

*Progetto promosso da
Fondazione Smith Kline e FADOI*

Editor
Gualberto Gussoni

Passoni
EDITORE

Tendenze nuove

Rivista semestrale online

Issn: 2239-2378

Direttore Responsabile

Giuseppe Recchia

Comitato Editoriale

Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,
Francesca Maria Quaglia

Comitato Scientifico

Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,
Cristina Masella, Francesco Scaglione,
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,
Mauro Zamboni

Direzione e Redazione

Fondazione Smith Kline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia
Tel. ++39 045.505199
www.fsk.it - info@fsk.it

Tendenze Nuove

www.tendenzenuove.it

Personalità giuridica riconosciuta
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)

Registrazione al Tribunale di Bologna
numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore
http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm
e sui diritti connessi

<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista

“Tendenze nuove” pubblica articoli inviati
alla Redazione info@fsk.it sia su invito
del Comitato Editoriale che spontaneamente.
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

Editore

Passoni Editore srl
Via Boscovich 61, 20124 Milano
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121
info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

Numero speciale 1/2022

Indice

Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come?

Multistakeholder expert opinion
su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi

- Prefazione
Elio Borgonovi, Dario Manfellotto 3
- *Executive Summary* 7
Gualberto Gussoni
- Cosa sono i Decentralized Clinical Trials
e perché parlarne, per l'Italia 27
*Lucio Da Ros, Elio Borgonovi, Gualberto Gussoni,
Giuseppe Recchia, Elisa Zagarrì*
- Gli Studi Clinici Decentralizzati e l'inquadramento regolatorio
(cosa c'è e cosa manca) 37
*Lorenzo Cottini, Ferdinando Capece Minutolo, Angela Del Vecchio,
Sandra Petraglia, Alice Ravizza, Elisa Sala, Roberto Vallalta*
- Tecnologie digitali e infrastrutture abilitanti
per i Decentralized Clinical Trials (cosa c'è e cosa manca) 47
*Eleonora Sfreddo, Massimo Beccaria, Jacopo Demurtas,
Fabrizio Forini, Francesco Gabbrielli, Gianluigi Giannelli,
Maurizio Gaetano Polignano, Tommaso Antonio Stallone*
- Decentralized Clinical Trials: esperienze ed esempi 69
*Eugenio Santoro, Roberto Ascione, Mariacristina Festa,
Ilaria Maruti, Elisabetta Ravot*

-
- Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO
(e qualche FORSE)... Il punto di vista di Ricercatori/Clinici 95
*Alberto Malva, Liberato Berrino, Cristiano Chiamulera, Aldo Pietro Maggioni,
Evaristo Maiello, Filippo Pieralli, Stefano Vella, Adriano Vercellone*
 - Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO
(e qualche FORSE)... Il punto di vista dei Pazienti 115
Paola Kruger, Ilaria Galetti
 - Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO
(e qualche FORSE)... Il punto di vista dei Promotori Industriali 125
*Giuseppe Recchia, Massimo Beccaria, Marie-Georges Besse,
Lorenzo Cottini, Alfonso Gentile, Valeria Glorioso, Felice Lopane*
 - Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO
(e qualche FORSE)... Il punto di vista dei Comitati Etici 137
*Elisabetta Riva, Romano Danesi, Roberto Labianca,
Alessandro Mugelli, Massimo Reichlin*
 - Aspetti etici, legali e tutela della privacy
nei Decentralized Clinical Trials 153
*Silvia Stefanelli, Chiara Mannelli, Francesca Preite,
Alice Ravizza, Francesca Tosolini*
 - Gestione del dato, non solo digitale 173
*Paola Trogu, Celeste Cagnazzo, Stefania Collamati, Giovanni Corrao,
Gennaro Daniele, Diego Alejandro Dri, Fabrizio Galliccia,
Paolo Primiero, Enrico Serafini*
 - Formazione per la ricerca in digitale 213
*Caterina Caminiti, Giuseppe Banfi, Francesca Diodati,
Sebastiano Filetti, Stefano Marini, Sara Testoni*
 - Cosa possono significare i Decentralized Clinical Trials per
i Pazienti, per il Servizio Sanitario Nazionale e per il Paese 225
*Marianna Cavazza, Elio Borgonovi, Gualberto Gussoni, Domenico Mantoan,
Nello Martini, Sergio Scaccabarozzi, Francesca Tosolini*
 - Digitalizzazione, Ricerca clinica e Medicina,
tra cambi di paradigma, “comodità e socialità” 239
*Elio Borgonovi, Lara Bellardita, Stefano Capolongo, Carla Collicelli,
Lucio Da Ros, Ludovica Durst, Gualberto Gussoni, Chiara Mannelli,
Carlo Petrini, Giuseppe Recchia, Paola Trogu, Elisa Zagarrì*
-

Prefazione

La storica e fattiva collaborazione fra Fondazione Smith Kline e la Società Scientifica di Medicina Interna FADOI prosegue oramai da molti anni ed ha portato ad una serie di analisi e di elaborazioni che hanno riguardato vari aspetti della Medicina e della Ricerca, di tipo scientifico, etico, metodologico, legislativo, organizzativo.

La Fondazione Smith Kline si è nel tempo affermata come punto di riferimento culturale per Operatori sanitari, Pazienti e Istituzioni, affrontando moltissimi argomenti via via attuali nel complesso panorama della sanità e della ricerca; in questo percorso si inquadra il forte impegno recentemente espresso dalla Fondazione sul tema della trasformazione digitale che sta attraversando il mondo della salute.

Da parte sua FADOI ha nel tempo realizzato un progressivo incremento delle proprie attività di formazione e aggiornamento dei Professionisti sanitari, interazione con le Istituzioni e promozione della disciplina della Medicina Interna, sempre più centrale nell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale. Nello specifico ambito della ricerca, la Società ha promosso e realizzato decine di studi clinici, nazionali e internazionali, molti dei quali si sono tradotti in pubblicazioni sulle più importanti riviste medico-scientifiche.

La collaborazione ha prodotto, nell'anno 2021, un significativo ed apprezzato contributo editoriale sulle terapie digitali, una delle più interessanti frontiere della Medicina moderna. A questo hanno fatto seguito numerose iniziative di sensibilizzazione e approfondimento a livello istituzionale, scientifico, e dei cittadini, con l'obiettivo che anche l'Italia possa in breve tempo accogliere queste nuove opzioni terapeutiche, diventandone se possibile anche un Paese di riferimento per la ricerca e lo sviluppo.

Sempre ai temi dell'innovazione e delle trasformazioni potenzialmente indotte dalle tecnologie digitali, si rivolge questo numero speciale di *Tendenze nuove*, elaborato sotto la guida editoriale del Direttore del Centro Studi FADOI Gualberto Gussoni, e dedicato alla “nuova” dimensione degli Studi Clinici Decentralizzati (Decentralized Clinical Trials / DCT).

Gli studi clinici sono essenziali per generare evidenze di alta qualità rispetto all'efficacia e alla sicurezza degli interventi sanitari. Le sperimentazioni condotte con modalità tradizionali, e nelle quali gran parte delle procedure vengono effettuate in ambito ospedaliero, hanno il vantaggio di essere realizzate in ambienti controllati. Questa modalità affronta tuttavia sempre maggiori sfide in termini di utilizzo efficiente delle risorse, contenimento dei costi e se possibile dei tempi di realizzazione degli studi, ma forse soprattutto nella prospettiva dei pazienti che vi partecipano, per quanto riguarda la loro identificazione, reclutamento e mantenimento nello studio. Che fosse necessario prevedere formule di “decentralizzazione” degli studi rispetto al centro ospedaliero è apparso di drammatica attualità durante le fasi più acute della pandemia COVID-19: se in quelle circostanze le autorità regolatorie non avessero previsto deroghe ai normali percorsi procedurali, e la tecnologia non avesse permesso di eseguire in maniera efficiente alcune procedure di raccolta dati e controllo qualità degli stessi, molte sperimentazioni cliniche si sarebbero dovute interrompere e altre non sarebbero mai iniziate.

In quest'ottica si inquadra la crescente attenzione rivolta dal mondo della ricerca ai DCT che, soprattutto attraverso l'impiego delle tecnologie digitali e la valorizzazione di servizi di diagnostica e assistenza territoriali, consentono lo spostamento di attività correlate alla sperimentazione presso il domicilio del paziente o presso strutture di prossimità, minimizzando la necessità per i partecipanti allo studio di recarsi ripetutamente presso il sito ospedaliero responsabile della ricerca.

Ciò è in buona parte reso possibile dalla progressiva maggiore efficienza delle tecnologie digitali, che offrono soluzioni operative in grado di facilitare numerose attività previste nelle sperimentazioni cliniche, rispondendo all'esigenza di implementare modelli di conduzione degli studi in grado di abbinare alla qualità una maggiore flessibilità procedurale/operativa e un più agevole e diffuso accesso agli studi per i pazienti.

Il posizionamento “al centro del sistema ricerca” del paziente, con le sue esigenze, il suo “valore”, il suo ruolo attivo nella pianificazione e nella conduzione degli studi clinici, è una delle principali sfide della Medicina moderna. Nuovi criteri di valutazione degli interventi sanitari più strettamente riferiti al paziente, come PROMS (Patient Reported Outcome Measures) e PREMS (Patient Reported Experiences Measures) sono sempre più spesso introdotti fra le informazioni essenziali da raccogliere nei trial.

Anche in questa circostanza, nell'affrontare un tema di frontiera, Fondazione Smith Kline e FADOI intendono portare un contributo per consentire all'Italia di cogliere concretamente le opportunità che l'innovazione offre. Nello specifico, una efficiente implementazione dei DCT implica per il nostro Paese realizzare un sistema competitivo a livello normativo-regolatorio, culturale, organizzativo e infrastrutturale. Da quest'ultimo punto di vista, significativi benefici potranno derivare da una accelerazione della trasformazione digitale della sanità, da un rafforzamento delle strutture territoriali e del loro coordinamento con le realtà ospedaliere e specialistiche. Alcuni sforzi (la riduzione di gap tecnologico, *digital divide*, differenze geografiche nelle dotazioni digitali e la realizzazione di una rete assistenziale di maggiore prossimità rispetto al paziente) sono stati recentemente fatti. Nei prossimi anni sarà importante valorizzare al meglio le opportunità derivanti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che ha fatto della trasformazione digitale e del potenziamento dell'assistenza territoriale elementi portanti di un ampio obiettivo di innovazione della sanità.

Nello specifico settore della ricerca clinica, sarà particolarmente importante capire se e quanto l'inserimento delle tecnologie digitali e più in generale la decentralizzazione delle procedure sarà in grado di potenziare le sperimentazioni rendendole più diffuse, possibilmente più semplici e veloci, meglio accessibili per i pazienti e *time effective* per il Personale e l'organizzazione assistenziale, il tutto conservando o addirittura migliorando la qualità e il valore delle evidenze generate.

A queste nuove sfide ed esigenze, che riguardano il Servizio Sanitario Nazionale e la consolidata tradizione italiana di ricerca clinica, abbiamo inteso rivolgerci, riunendo per questo numero speciale monografico molte fra le più importanti personalità, Istituzioni e associazioni che “fanno” ricerca nel nostro Paese.

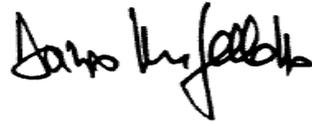
Riteniamo e auspichiamo che quanto presentato in questo numero

di *Tendenze nuove* possa stimolare il dibattito sui DCT e in generale sui più moderni, nuovi e originali aspetti e modalità di conduzione della ricerca.

Buona lettura!



Elio Borgonovi
Presidente Fondazione Smith Kline



Dario Manfellotto
Presidente Nazionale FADOI

Luglio 2022

Executive Summary

1. Gli studi clinici sono essenziali per generare prove di alta qualità rispetto all'efficacia e alla sicurezza degli interventi sanitari. Le sperimentazioni condotte con modalità tradizionali, in ambienti clinici (in genere ospedalieri) rigorosamente controllati, affrontano diverse sfide logistiche ed operative per quanto riguarda l'identificazione, il reclutamento e il mantenimento nello studio dei partecipanti, la raccolta di dati di elevata qualità, e un adeguato follow-up dei pazienti. A ciò si aggiunge la necessità di garantire un utilizzo efficiente delle risorse, un contenimento dei costi e, se possibile, dei tempi di realizzazione degli studi.

Il processo di trasformazione digitale in atto nella società sta progressivamente influenzando anche il dominio della Medicina, e quello della ricerca clinica. L'evoluzione di tali dinamiche è stata accelerata dall'emergenza della pandemia COVID-19, che ne ha documentata l'utilità per lo svolgimento di molte sperimentazioni cliniche che altrimenti si sarebbero dovute interrompere o che non sarebbero mai iniziate. Il *digital* sta offrendo soluzioni operative che possono facilitare numerose attività previste nelle sperimentazioni cliniche, rispondendo all'esigenza di implementare modelli di conduzione degli studi che abbinino alla qualità una maggiore flessibilità procedurale e un più agevole e diffuso accesso agli studi per i pazienti.

Appartengono a questa categoria i cosiddetti "studi clinici decentralizzati" (*Decentralized Clinical Trials - DCT*), oggetto del presente volume. Fra le varie definizioni di DCT disponibili a livello internazionale, una delle più note e condivise fa riferimento al programma *Trials@home*, iniziativa specificamente dedicata a questa tipologia di studi e promossa nell'ambito dell'*Innovative Medicines Initiative (IMI, partnership pub-*

blico-privata fra la Commissione Europea e la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - EFPIA). Secondo tale definizione, i (Remote) DCT sono “*Clinical trials that make use of digital innovations and other related methods to make them more accessible to participants. By moving clinical trials activities to the participant’s home or to other local settings this minimises or eliminates physical visits to a clinical trial centre...*”. Il termine (Remote) Decentralized Clinical Trials comprende sia studi “*ibridi*”, che combinano procedure in remoto con altre più convenzionali e “*site-based*”, che studi “*virtuali*” o “*digitali*” nei quali l’interazione in presenza fra il personale sanitario di studio e il paziente può essere assente.

Il termine “virtuale” può tuttavia prestarsi a misinterpretazioni, poiché a volte utilizzato anche per definire un’altra tipologia di studi, altresì definiti “in silico”, che permettono di testare gli effetti di prodotti per la salute (esempio farmaci) su “pazienti virtuali”, utilizzando sofisticati modelli computazionali e tecniche di simulazione.

I DCT rappresentano pertanto una “collezione” di strumenti/modalità/attività in remoto per i diversi passaggi della pianificazione e della conduzione di uno studio clinico, per consentire un trasferimento di procedure (quali ad esempio: raccolta del consenso, visite mediche, somministrazione del farmaco o utilizzo del dispositivo medico, rilevazione dei parametri clinici, esecuzione di indagini diagnostiche ecc.) dal centro di ricerca verso il domicilio del paziente.

Raccogliere (e vincere) la sfida di un’efficiente ed efficace implementazione dei DCT significa per il nostro Paese realizzare un intervento di sistema multimodale, che comprenda aspetti di carattere normativo-regolatorio, culturale e infrastrutturale.

2. Per ognuna delle fasi operative nelle quali può essere schematizzato lo svolgimento di un DCT, sono disponibili una o più tecnologie che consentono la conduzione dello studio clinico in parte o completamente da remoto, per quanto riguarda il coinvolgimento del paziente, o l’attività del personale sanitario e di quello di supporto, o l’acquisizione e gestione del dato. Per i vari step di uno studio clinico i DCT permettono dunque, rispetto agli studi tradizionali, di incrementare le opzioni di scelta e di selezionare il migliore metodo con il quale condurre una certa attività. La scelta di quali strumenti/modalità/attività implementare nello studio deve essere determinata dalle specifiche ne-

cessità della popolazione da arruolare, dai requisiti della domanda di ricerca, dal tipo di valutazioni cliniche da effettuare, dalla tipologia della terapia in studio e della fase di sviluppo, e non dal mero “desiderio” di utilizzare strumenti in remoto. Per quanto apparentemente banale, dovrebbero essere preferibilmente selezionate e incluse in un DCT tecnologie facili da imparare, semplici, comode da usare e fisicamente confortevoli per i pazienti, e previste attività che, se possibile, alleggeriscano gli impegni, e in ogni caso non generino per il personale di ricerca un aggravio rispetto agli studi condotti con modalità tradizionali.

Per poter realizzare efficacemente un DCT è necessaria l'esistenza di un sistema infrastrutturale *e-health* che permetta a tutti gli attori coinvolti una comunicazione efficace e una adeguata gestione delle procedure. Nello specifico della situazione italiana, salvo il caso di poche realtà particolarmente virtuose, sono generalmente insufficienti sia la dotazione tecnologica che la disponibilità di risorse umane formate e competenti in tema di sperimentazione clinica (e se questo vale per i trial tradizionali, vale ancor più per i DCT). Permane inoltre l'assenza di una piattaforma comune tra i vari ospedali per la raccolta dei dati clinici all'interno di un unico *repository* (cartella clinica informatizzata), e questa mancanza rende di difficile applicazione un trasferimento automatizzato dei dati dai centri di sperimentazione verso le schede raccolta dati elettroniche (e-CRF) degli studi clinici. Senza interoperabilità e integrazione dei sistemi tecnologici, gli obiettivi di collaborazione, condivisione dei dati, semplificazione, velocizzazione procedurale e valorizzazione dei DCT diventano di difficile realizzazione, almeno su scala sistematica.

3. Le tecnologie e le attività/procedure utilizzate in forma decentralizzata devono garantire gli stessi livelli di tutela per i pazienti e di sicurezza della gestione del dato, rispetto ai modelli tradizionali di conduzione delle sperimentazioni, cosa che pone non indifferenti sfide da un punto di vista regolatorio. Sotto questo profilo, lo scenario è in costante e rapida evoluzione, ma al momento né a livello internazionale né italiano è disponibile una normativa specifica per i DCT.

I riferimenti legali e procedurali per gli studi decentralizzati sono rappresentati da documenti di più ampio respiro come il Regolamento UE 536/2014 per la sperimentazione clinica, il Regolamento UE

679/2016 (GDPR) per la privacy, il Regolamento UE 745/2017 relativo ai dispositivi medici, le norme ISO (13485/2016 e 14155/2020 in particolare), e la Guideline ICH GCP E6 (R2) attualmente in una fase di aggiornamento che prevede anche lo sviluppo di un Annex sull'argomento "*non-traditional interventional clinical trials*".

Sono però oramai numerosi i documenti e i progetti orientati a delineare le principali direttrici di implementazione e una idonea cornice normativa per il processo di "modernizzazione degli studi clinici". Un elenco dei passaggi più significativi, certamente non esaustivo, comprende, per gli Stati Uniti d'America, il 21st *Century Act* del 2016, il progetto *Clinical Trial Transformation Initiative* (CTTI) promosso dalla Food and Drug Administration (FDA) insieme a vari partner, e una draft Guidance di FDA dedicata alle tecnologie digitali per l'acquisizione di dati da remoto negli studi clinici (dicembre 2021). Da parte sua, la European Medicines Agency (EMA), in collaborazione con la Commissione Europea e le Agenzie del Farmaco degli Stati Membri, ha recentemente dato avvio all'iniziativa "*Accelerating Clinical Trials in the EU*" (ACT EU), il cui fine è quello di aggiornare le modalità per la progettazione, l'avvio e la conduzione delle sperimentazioni cliniche, e sta lavorando ad alcuni documenti sull'utilizzo e la validazione di sistemi computerizzati e raccolta dati con modalità elettronica per gli studi clinici.

A livello di singoli Paesi europei, una specifica attenzione al tema dei DCT è stata dedicata dalle Agenzie regolatorie di Svezia, Danimarca e Svizzera, con iniziative di "*awareness*" o linee guida dedicate all'argomento.

La pandemia COVID-19 ha peraltro indotto le autorità regolatorie, da FDA a EMA alla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ad adottare tempestive misure che rendessero possibili alcune attività sperimentali in modalità digitale e decentralizzata. Nell'Unione Europea, una significativa fonte di informazioni può essere considerata la "*Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic*", con la versione n.5 pubblicata il 10 febbraio 2022. Sebbene questo documento contenga raccomandazioni temporanee e riferite al periodo della pandemia, queste indicazioni rappresentano importanti riferimenti non solo in un contesto emergenziale ma anche in prospettiva futura, e anche per l'implementazione dei DCT. Nello specifico della realtà italiana, in relazione alla pandemia AIFA ha autorizzato i) la sottomissione all'Agenzia e ai Comitati Etici delle pratiche di richiesta di autorizzazione per gli studi (o emendamenti) sulla base di documentazione fornita in forma elettro-

nica/dematerializzata; ii) la possibilità di acquisizione del consenso informato del paziente con l'ausilio di strumenti elettronici validati; iii) la fornitura del farmaco per la sperimentazione (preferibilmente per il tramite della Farmacia Ospedaliera) al domicilio del paziente; iv) sotto la supervisione del Principal Investigator, la possibilità di effettuare procedure previste dal protocollo di studio a casa del paziente (esempio valutazioni cliniche o somministrazione di terapie complesse) a cura di personale del centro di ricerca o di agenzie terze; v) effettuazione di analisi biochimiche e/o strumentali in strutture vicine al domicilio del paziente anziché presso il centro di ricerca ospedaliero; vi) la possibilità di realizzare, da remoto anziché *in situ* e secondo procedure controllate e autorizzate dai Data Protection Officer (DPO) dei centri sperimentali, la *source data verification* delle informazioni raccolte. Si tratterà ora di capire se, in quale misura e con quali condizioni specifiche, queste aperture si trasformeranno da deroga emergenziale in regola.

Sotto il profilo normativo l'Italia non potrà non tener conto delle indicazioni proposte a livello europeo, ma nulla vieta che a livello nazionale vengano assunte iniziative (in forma di linee guida/raccomandazioni) per fornire in maniera tempestiva utili indirizzi operativi, soprattutto se orientati in una logica di chiarezza e semplificazione. Oltre ai sopra descritti interventi AIFA relativi alla gestione degli studi clinici in corso di pandemia COVID-19, un avvicinamento, seppur indiretto, al tema dei DCT è stato realizzato sempre da AIFA nel maggio 2021 con la diffusione della Guida alla presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica che preveda l'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale o di Machine Learning, e dalla Conferenza Stato-Regioni con l'intesa riguardante i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi per l'autorizzazione all'esercizio e per l'accreditamento delle cure domiciliari, pubblicata ad agosto 2021.

4. Sebbene i DCT, essenzialmente in seguito alla pandemia COVID-19, stiano solo ultimamente ottenendo ampia risonanza nel mondo scientifico, le loro potenzialità sono note da anni, e il primo studio interamente *web-based* (*REMOTE - Research on Electronic Monitoring of Overactive bladder Treatment Experience*) risale al 2011. La crescente diffusione della medicina virtuale, della digital health e delle nuove tecnologie in grado di raccogliere da remoto i dati dei pazienti, sembra configurare uno scenario sufficientemente maturo perché i DCT possa-

no modificare in maniera significativa il volto delle sperimentazioni cliniche. Una precisa quantificazione del fenomeno dei DCT non è agevole in considerazione della spiccata eterogeneità procedurale che possono assumere questi studi (da più o meno “ibridi” a “fully decentralized”) e della assenza di un lessico omogeneo rispetto ai DCT che rende difficoltosa l’impostazione di chiavi di ricerca sensibili e specifiche per ottenere informazioni dai database disponibili. Almeno a livello di ordine di grandezza relativa, la prospettiva di una progressiva diffusione dei DCT sembra corroborata dalle previsioni che vedono una crescita esponenziale (con stima di aumento di circa 6 volte nei prossimi 5 anni) del numero di studi che utilizzano tecnologie per consentire la decentralizzazione di almeno alcune delle fasi del progetto di ricerca. Nello specifico della realtà italiana, una recente indagine condotta fra 25 Aziende aderenti a Farindustria ha evidenziato che nel periodo 2019-2021 il 60% degli studi da esse promossi utilizzava almeno un componente digitale o remoto. La dimensione di questo dato potrebbe essere stata influenzata e possibilmente sovrastimata dalle necessità legate alla gestione dei pazienti nel periodo pandemico, e andrà confermata nei prossimi anni. La tipologia di elementi digitali o remoti riportata in questa indagine è risultata piuttosto eterogenea, mentre l’interesse in prospettiva sembra essere riservato in particolare all’utilizzo di dispositivi indossabili e comunque di strumenti che consentono di accedere direttamente a *electronic health report*.

5. La logica degli studi clinici dovrebbe essere quella di venire incontro alle esigenze del paziente, migliorare la capacità di generare conoscenze utili alla pratica clinica, e garantire la qualità delle evidenze prodotte. I DCT devono essere intesi come una nuova opzione che si aggiunge al modello tradizionale, senza togliere o sottrarre valore a quest’ultimo, e senza modificare i canoni metodologici nella produzione delle evidenze. Si tratta di un processo evolutivo che non interessa soltanto gli aspetti logistici della sperimentazione, ma anche, per esempio, la possibilità di produrre prove di efficacia attraverso l’utilizzo di nuovi biomarcatori digitali. Le principali dimensioni positive e le incertezze legate alla implementazione dei DCT, nella prospettiva dei diversi stakeholder (pazienti e loro familiari/caregiver; ricercatori e personale sanitario; promotori industriali; Comitati Etici ecc.) possono essere indicativamente sintetizzate come riportato nella seguente *tabella*:

	Potenziali benefici	Incertezze / limiti / bisogni
A S P E T T I G E N E R A L I	Con i DCT i ricercatori e gli attori del sistema ricerca possono usufruire di una ulteriore tipologia di studio, dai tratti più agevoli e flessibili	I requisiti tecnici per condurre i trial in modo decentralizzato (come il monitoraggio clinico remoto) potrebbero rendere difficile o impossibile l'esecuzione di questo tipo di studi per particolari terapie o malattie, che prevedono una gestione particolarmente complessa
	Modalità più adatta allo sviluppo di prodotti digitali per la salute da parte di startup innovative, e che può mitigare il fenomeno dell'“eccezionalismo digitale” (che include la tendenza a sottodimensionare lo sviluppo e la validazione clinica di dispositivi medici digitali rispetto ai farmaci)	
	Maggior facilità di accesso per i pazienti (minori difficoltà logistiche ed economiche per raggiungere i centri sperimentali), e conseguente aumentata rappresentatività/generalizzabilità dei risultati ottenuti	Alcune categorie di pazienti (esempio anziani o senza assistenza) potrebbero essere condizionate nella partecipazione ai DCT per minori competenze digitali o scarsa capacità di eseguire in autonomia a domicilio attività previste dallo studio
	Aumento delle percentuali di permanenza dei pazienti nello studio, e miglior compliance alle procedure di studio (favorita dalla esecuzione a domicilio, dall'utilizzo di <i>reminder</i> elettronici ecc.)	Le esperienze disponibili sono ancora insufficienti per poter documentare l'effettiva capacità dei DCT di estendere le possibilità di arruolamento dei pazienti e la loro permanenza nei clinical trial. Il profilo psicologico e clinico dei pazienti è molto eterogeneo: è da valutare in quale misura e in quale direzione, sulla base di questo profilo, un minor contatto diretto fra ricercatore-clinico e paziente possa condizionare il loro rapporto, e l' <i>engagement</i> del paziente
	La decentralizzazione delle procedure offre aspetti di maggiore “comodità” per il paziente (e parenti / caregiver), e la possibilità di svolgere attività di studio in un ambiente più familiare	La decentralizzazione delle procedure può risultare limitante, per il paziente, sotto il profilo della “socialità” (relazioni con il medico / team di ricerca e con altri pazienti)
R E G O L A T O R I O		Preso atto dell'orientamento delle Autorità Regolatorie a definire un quadro normativo specifico per l'adozione di tecnologie digitali e procedure da remoto nella ricerca clinica, è auspicabile che tale assetto normativo sia il più possibile semplice, chiaro e tempestivo
		È auspicabile che i Comitati Etici siano riorganizzati valorizzando le competenze necessarie per una adeguata valutazione degli aspetti più delicati associati alla “centralizzazione del paziente”, e che siano emanate linee guida chiare e autorevoli per armonizzare tali modalità di valutazione

e- C O N S E N T	Il consenso informato elettronico offre la possibilità di rivedere con maggiore tranquillità le informazioni sullo studio, ed eventualmente di avere a disposizione modalità (infografiche, video esplicativi) che potrebbero aiutare i partecipanti a comprendere meglio gli aspetti della ricerca	È possibile che alcuni pazienti si sentano maggiormente rassicurati dall'incontro personale con il proprio medico e che, in un dialogo <i>vis a vis</i> , non mediato da strumenti tecnologici, possano meglio comprendere gli elementi essenziali dello studio
		In assenza di chiare linee guida da parte delle Autorità Regolatorie, l'attuale esperienza depone per una varietà di richieste di chiarimento sull' <i>e-consent</i> e sulla <i>e-signature</i> da parte dei Comitati Etici
R A C C O L T A E G E S T I O N E D A T I	Possibilità di valutare endpoint meno facilmente esaminabili con studi tradizionali (esempio monitoraggio più assiduo o continuo di alcuni parametri clinici) e in un contesto più aderente alla vita quotidiana (in particolare per i <i>patient-reported outcomes</i>)	
	La capacità degli strumenti digitali di raccogliere dati in modo continuo, potendoli anche trasmettere direttamente ai ricercatori, potrebbe migliorare il rilevamento di eventi rari o che difficilmente si verificano durante una visita di studio. La rapidità con la quale gli eventi avversi possono essere identificati e segnalati può avere un impatto significativo per consentire un più tempestivo intervento dei professionisti sanitari, in caso di necessità	
	La raccolta dati da remoto può favorire la qualità attraverso l'automatizzazione	La raccolta dati da remoto è suscettibile di criticità poiché la stessa avviene in un ambiente meno "protetto" rispetto al centro di ricerca
	I <i>wearable device</i> sono una risorsa molto importante consentendo la registrazione di numerosi parametri biologici nelle condizioni della vita quotidiana e con possibilità di trasmissione in tempo reale dei dati al team di ricerca	I <i>wearable device</i> possono in alcuni casi risultare scomodi o fastidiosi da indossare. I <i>device</i> visibili potrebbero confliggere con la riservatezza rispetto alla partecipazione del paziente a un trial. La tecnologia, per possibili timori del paziente nella sua gestione, potrebbe inoltre rivelarsi fonte di stress
		Un trial basato sui dati forniti dal paziente può rivelarsi un carico elevato da sostenere. Il paziente può dover impiegare una parte non trascurabile della propria giornata a compilare questionari e altri dati, rendendo la partecipazione allo studio gravoso, specialmente se il <i>follow-up</i> è lungo
	Laddove il DCT dovesse prevedere l'utilizzo di laboratori clinici e centri diagnostici locali, il promotore e/o il ricercatore clinico devono prevedere un complesso processo di standardizzazione dei risultati	

S E C U R I T Y	L'applicazione di tecnologie digitali può fornire ai pazienti ma anche ai ricercatori-clinici maggiori garanzie in termini di qualità e tracciabilità	
		La tecnologia sanitaria accresce la necessità di misure di sicurezza per la protezione contro le violazioni dei dati durante la loro raccolta, trasmissione e/o archiviazione, o contro un loro utilizzo inappropriato o fraudolento (esempio possibili conseguenze della geolocalizzazione)
		La gestione della sicurezza del dato deve essere effettuata con investimenti adeguati e azioni preventive atte a salvaguardare i sistemi da malfunzionamenti accidentali o dolosi
C O S T I	I costi complessivi di gestione del progetto tendono ad essere più contenuti, così come il costo per singolo dato ottenuto (essendo i dati dei DCT generalmente più numerosi)	La documentazione relativa all'impatto economico dell'implementazione dei DCT per i promotori, per i centri sperimentali e per il Sistema Sanitario è al momento limitata
	In linea di principio, questa nuova modalità di conduzione degli studi dovrebbe configurare un risparmio in termini sociali (minori costi per il paziente/caregiver/famigliari per spese di viaggio, perdita di giornate lavorative ecc.)	
	Per i promotori sono possibili risparmi generati dalla automatizzazione di processi con conseguente minor necessità di monitoraggio / controllo di qualità <i>on site</i>	Per i promotori si dovrà probabilmente tener conto di maggiori costi derivanti dalla fornitura e dalla gestione dei supporti tecnologici e dei controlli da effettuare da remoto (hardware, software, personale dedicato ecc.)
		I centri di ricerca devono prevedere investimenti in istruzione, competenza e acquisto di tecnologie necessarie per adottare una piattaforma di telemedicina e condurre DCT
T E M P I	Reclutamento più rapido, popolazione di pazienti più differenziata e quindi più rappresentativa, maggior facilità degli appuntamenti per le visite, migliore qualità dei dati si possono tradurre in studi clinici più veloci ed efficienti. Queste valenze positive accelerano la ricerca in modo che le nuove terapie possano essere immesse sul mercato con anticipo rispetto alle modalità tradizionali di sviluppo dei prodotti per la salute	Le esperienze disponibili non consentono al momento di definire se questa tipologia di studio consente una effettiva velocizzazione dei processi di valutazione / validazione dei prodotti in sperimentazione
	Il DCT ha le potenzialità per generare utili effetti per i ricercatori-clinici e più in generale per l'organizzazione ospedaliera, razionalizzando la necessità di controlli in presenza, riducendo i tempi per la raccolta e la registrazione manuale di dati, per la gestione del farmaco (quando questo è consegnato direttamente al domicilio del paziente), probabilmente per le verifiche di monitoraggio e auditing	Questi potenziali vantaggi in termini di tempo e organizzativi vanno peraltro pesati rispetto alla necessità di gestire i rapporti con attori, come i fornitori di servizi digitali e/o presso il domicilio del paziente (esempio infermieri, laboratori di analisi esterni al centro di ricerca ecc), che solo raramente sono presenti negli studi condotti con modalità tradizionali

F O R M A Z I O N E	L'implementazione dei DCT contribuisce alla promozione dello sviluppo di figure professionali di supporto alla ricerca attualmente sotto-rappresentate (esempio <i>data scientists</i> , bioinformatici ecc.)	
		La gestione degli aspetti normativi, tecnologici, organizzativi ed esecutivi dei DCT richiede acquisizione o aggiornamento di conoscenze e competenze ad oggi non adeguatamente diffuse. La necessità di formazione dovrebbe riguardare tutte le componenti interessate allo sviluppo di questa tipologia di studio, dai ricercatori ai pazienti/caregiver, dal personale del team di ricerca alle figure di supporto presenti presso i centri (data manager / coordinatori di ricerca clinica), dai professionisti responsabili per lo studio presso il promotore industriale, la CRO o il provider di servizi tecnologici o di <i>home healthcare</i> , fino ai componenti dei Comitati Etici e a chi opera negli uffici legali e amministrativi delle Aziende Sanitarie
		Forse più che per i trial tradizionali, i DCT possono beneficiare di una formazione più orientata a contenuti studio-specifici. Per i pazienti, particolare attenzione deve essere dedicata al loro livello di <i>digital literacy</i> e <i>e-health literacy</i>
S E R V I Z I O S A N I T A R I O	Il Servizio Sanitario può derivare un vantaggio per la possibilità di maggior coinvolgimento nella ricerca anche di strutture ospedaliere periferiche e di quelle territoriali	
	I DCT rivolti in particolare alle condizioni di cronicità, possono favorire un maggior coinvolgimento di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali (medici, infermieri, psicologi, ecc.) che operano in contesti territoriali, con possibile positivo effetto per l'esito del percorso di cura del paziente nella pratica clinica	
	La realizzazione di modelli gestionali riguardanti la sperimentazione clinica potrebbe ben correlarsi con modalità analoghe da applicare nella pratica clinica (telemedicina) e viceversa	Nella realtà regionalizzata della Sanità italiana è auspicabile uno sforzo che eviti eccessive eterogeneità tecnologiche e strutturali che potrebbero penalizzare il sistema compromettendo il requisito di interoperabilità degli strumenti
		Andrà verificata l'effettiva possibilità per i DCT di integrarsi nell'attività clinica del ricercatore e del team di ricerca, e nell'organizzazione sanitaria, senza significativi aggravii se non in una fase iniziale
	Disponibilità sul territorio di laboratori e servizi assistenziali idonei e certificati	

I T A L I A	Per l'Italia nel suo complesso, la crescita del settore della ricerca biomedica può generare un impatto positivo sulla cultura medico-scientifica della società, ma anche in termini economici e occupazionali	
	Uno sviluppo dei DCT può favorire positive dinamiche da un punto di vista economico ed occupazionale, per esempio attraverso la promozione di nuove figure professionali e la valorizzazione di società che sviluppano prodotti tecnologici digitali a supporto della ricerca, o che propongono soluzioni organizzative logistiche o di assistenza	
		Sono necessari investimenti (PNRR?) nel capitale strutturale abilitante per lo svolgimento dei DCT e nel capitale umano in termini di stabilizzazione, inquadramento e acquisizione di nuove competenze

6. Allo stato attuale, il quadro legislativo nazionale e/o comunitario regola in maniera puntuale i trial clinici svolti all'interno delle strutture sanitarie, mentre mancano discipline specifiche per lo svolgimento di uno studio clinico decentralizzato. In questa condizione di relativa incertezza, per prevenire pareri negativi e/o sospensivi da parte delle autorità etico-regolatorie, è quindi raccomandabile che i protocolli di studio e le istanze autorizzative per l'Autorità Competente e per i Comitati Etici descrivano in maniera adeguata le caratteristiche operative dello studio per quanto riguarda le principali modalità eventualmente applicate in maniera decentralizzata.

Fra di esse, il processo di acquisizione del consenso informato elettronico / da remoto dovrà tecnicamente garantire un'identificazione certa del paziente; un contatto preliminare (pur a distanza) paziente-sperimentatore, a scopo informativo; la possibilità per il paziente di fare un *download* e di conservare le informazioni relative allo studio e al trattamento dei dati personali; un sistema che confermi la lettura, da parte del paziente, di ogni "pagina" informativa; la possibilità di revocare il consenso, accedendo in modo rapido al sistema, senza particolari ostacoli tecnologici; una autenticazione con credenziali personali della firma elettronica.

La consegna del farmaco/dispositivo medico sperimentale al domicilio del paziente potrà avvenire, sempre sotto la responsabilità dello sperimentatore principale, direttamente a cura della Farmacia Ospedaliera o per tramite di società terze specializzate, che garantiscano un trasporto in

condizioni controllate, la riservatezza dei dati personali dei pazienti partecipanti, e un flusso operativo regolato con procedura scritta. In ogni caso, per la gestione dei prodotti in studio dovranno essere fornite al paziente tutte le informazioni che avrebbe ricevuto presso il sito di sperimentazione se il trial si fosse svolto secondo i canoni tradizionali; se il farmaco/dispositivo medico richiede una complessa manipolazione/utilizzazione, sarà necessario introdurre attività di *home healthcare*, effettuate da parte di personale specializzato.

Altra caratteristica peculiare del trial decentralizzato è l'utilizzo di soluzioni digitali e applicazioni che siano in grado di assicurare uno scambio di informazioni in tempo reale con il centro, la raccolta di dati clinici, la documentazione simultanea di ogni comunicazione, l'aderenza alla terapia ecc.. I profili relativi alla tecnologia utilizzata nel DCT dovrebbero essere chiariti nel protocollo di studio, nelle procedure autorizzative rivolte ai Comitati Etici e nelle convenzioni con i centri clinici. In particolare, andranno forniti i dettagli utili per valutare che il *tool* offerto risponda ai principi di *Privacy by Design e by Default*, la garanzia che la tecnologia poggi esclusivamente su server e servizi di assistenza europei, che i livelli di sicurezza vengano mantenuti per la durata dello studio, e che l'intero trattamento dei dati del DCT sia sottoposto ad una valutazione di impatto ex art. 35 GDPR con esito positivo. Giova ricordare che la responsabilità di raccolta, mantenimento e archiviazione dei documenti di un trial grava comunque sullo sperimentatore che, nell'ambito di un DCT, si vede spesso di fatto costretto ad affidarla al promotore e al provider dei sistemi tecnologici utilizzati. Appare pertanto opportuno che nelle convenzioni sponsor-centro-sperimentatore siano esplicitate le rispettive responsabilità sulla progettazione e sulla gestione dello strumento di tecnologia utilizzato e le conseguenze, in caso, ad esempio, di *data breach* o di accesso abusivo.

Anche nei DCT deve essere garantita la riservatezza dei pazienti rispetto a sponsor e CRO. Laddove è necessario che il paziente compaia con identificativo diretto e senza pseudonimizzazione (esempio nei sistemi di consenso), sponsor e CRO non devono avere nessun profilo abilitato all'accesso, fatta eccezione per il caso del clinical monitor, che è però tenuto al segreto professionale. Particolare attenzione deve essere poi dedicata al ruolo del *provider* di servizi (informatici e non), che è un fornitore del promotore (o della CRO) e non intrattiene rapporti contrattuali diretti con i centri di sperimentazione. Essendo però, solitamente, il fornitore della

tecnologia attraverso la quale viene effettuato il DCT, per la corretta conduzione del trial il provider potrebbe dover avere accesso all'identità dei pazienti. Si ritiene che, così come il monitor, il provider possa essere nominato responsabile del trattamento ex art. 28 GDPR dallo sponsor (titolare del trattamento), con prescrizioni severe in ordine alla riservatezza assoluta sull'identità dei pazienti e sulla disponibilità a subire controlli e audit da parte dei centri clinici.

Durante la pandemia COVID-19 è stata concessa una esenzione straordinaria che ha permesso ai monitor di effettuare la verifica dei dati sorgente (*Source Data Verification*) da remoto. Se estesa successivamente allo stato di emergenza, tale modalità può ragionevolmente ritenersi applicabile ai DCT, a determinate condizioni: i) lo sponsor-titolare ha la responsabilità di garantire che il monitoraggio da remoto sia conforme a GDPR; ii) l'accesso deve essere limitato alla sola lettura dei dati, senza permettere al monitor di fare *screen dump* o memorizzare dati personali dei pazienti sul proprio PC/tablet; iii) l'accesso remoto del monitor sarà concesso solo quando necessario e limitatamente al tempo necessario per l'attività; iv) non devono essere imposti oneri aggiuntivi e non necessari ai centri clinici, o esercitate pressioni indebite da parte degli sponsor o delle CRO per modificare le procedure esistenti presso il centro.

7. La gestione del dato, che sia generato in studi tradizionali o DCT, deve seguire un approccio metodologico che ne prevede l'identificazione, la generazione, la raccolta e l'analisi, sempre garantendone l'integrità e la qualità. Tuttavia, nel caso dei DCT, si aggiungono aree di complessità e di rischio che necessitano di attenzione, almeno fino a che l'esperienza non consentirà di arrivare ad una standardizzazione del processo (accettando nel frattempo anche un approccio "*learning by doing*"), e le linee guida e le normative non daranno un indirizzo univoco.

L'efficacia e l'efficienza di una qualsiasi soluzione "*data driven*", in generale e nello specifico dei DCT, ha un rapporto di dipendenza diretta rispetto alla natura del dato, alle sue caratteristiche e alla prestazione del metodo utilizzato per la gestione del dato stesso. Quest'ultima dimensione, come facilmente comprensibile, rappresenta un elemento cruciale per la qualità del dato, soprattutto in un contesto di sperimentazione clinica gestita con elementi da remoto.

I dati derivanti da sperimentazioni cliniche devono essere conformi alle GCP, e ciò vale certamente anche per i DCT, nel contesto dei quali

l'integrità del dato, la gestione della qualità e del rischio, i principi ALCOA++, e l'aderenza ai principi di scientificità e buona pratica di gestione della documentazione devono sempre essere assicurati. Nello specifico di un DCT, vista la possibilità di raccogliere dati non presso il centro di sperimentazione, è necessario identificare a monte quali siano i dati e i documenti sorgente; contestualmente dovrebbe essere chiaramente segnalato dove risieda il dato e ne vengano declinate le condizioni di fruibilità da parte del centro di sperimentazione, del monitor/CRA, del promotore, dell'autorità regolatoria, e di tutte le altre figure eventualmente coinvolte. In un contesto DCT, ancor più che in una sperimentazione condotta con metodi tradizionali, il profilo di integrità del dato può essere condizionato da problematiche legate alla sicurezza informatica di dati elettronici. Indicazioni sulla gestione di questi aspetti e più in generale su sviluppo e utilizzo di dispositivi e tecnologie informatiche nelle sperimentazioni cliniche sono contenute nella draft "*Guideline on computerized systems and electronic data in clinical trials*" sviluppata dal Good Clinical Practice Inspectors Working Group di EMA, e con entrata in vigore prevista nel 2022.

Problemi riguardanti la qualità del dato possono emergere a causa di errori umani nella generazione o acquisizione del dato in un ambiente non dedicato e specializzato quale può essere un centro di sperimentazione clinica, o per difetti legati al metodo o allo strumento utilizzato, alla procedura di trasferimento o di archiviazione delle informazioni. È pertanto raccomandabile che venga predisposto un documento di *risk assessment* dedicato che tenga in considerazione le caratteristiche di gestione da remoto e che ne riassume le possibili problematiche potenzialmente derivanti.

La struttura delle sperimentazioni decentralizzate, nell'affrontare nuovi e numerosi aspetti di carattere tecnico e logistico, apre anche la strada ad una riflessione sulla corretta attribuzione di ruoli e responsabilità fra gli attori coinvolti. Rispetto agli studi condotti con modalità tradizionale, nei DCT alcuni dei confini di responsabilità possono risultare sfumati; si pensi per esempio alla consegna del farmaco a casa del paziente, o ai servizi di visite a domicilio predisposti dal promotore eventualmente attraverso l'ingaggio di parti terze, e che rischiano di escludere i centri e gli sperimentatori da alcune fasi dello studio che da normativa ricadono comunque sotto la loro responsabilità. In tale prospettiva appare auspicabile una apertura da parte delle Autorità Regolatorie rispetto alla possibilità di attribuire al promotore la responsabilità di selezione dei fornitori di strumenti e servizi DCT (così come accade per la selezione degli sperimenta-

tori), e disciplinare i rispettivi ruoli prevedendo per esempio una distinzione contrattuale tra gli aspetti economici (“*contract*” - a carico del promotore) e la definizione di compiti, responsabilità e dettagli del servizio (“*agreement*” - tra centro e fornitore). Ciò consentirebbe di avere il medesimo servizio erogato da un fornitore selezionato e finanziato dal promotore, con gli stessi standard e procedure in tutti i centri, ma allo stesso tempo garantirebbe l’indipendenza delle responsabilità dello sperimentatore verso il promotore e la supervisione del servizio.

Infine, per la natura e la quantità spesso rilevante dei dati con essi ottenuti, i DCT più che gli studi tradizionali possono porre la questione della possibilità giuridica di trattamento “secondario” dei dati raccolti, per finalità che non siano strettamente quelle connesse alla sperimentazione. La materia è complessa e può prestarsi ad interpretazioni non univoche, basandosi su diversi riferimenti normativi (il Regolamento UE 536/2014, il GDPR, il Codice Privacy italiano, il Decreto Legislativo 139/2021). Complessivamente questi riferimenti normativi, previo il rispetto di condizioni di proporzionalità e di tutela dei diritti dell’interessato, sembrano aprire alla possibilità di trattamento dei dati al di fuori del campo di applicazione del protocollo di studio “per motivi di interesse pubblico (esempio sanitario) rilevante” ma anche per obiettivi di “qualità e sicurezza dell’assistenza sanitaria”. Il paziente interessato deve comunque sempre essere messo a conoscenza, attraverso l’informativa, di tutte le finalità per la quale i suoi dati verranno trattati: se ciò non è avvenuto in fase iniziale, si potrà valutare di utilizzare un’informativa successiva (art. 14 GDPR). Da ultimo, un’ulteriore via risiede nella eliminazione dai set di dati di tutti quegli indicatori (ad esempio età, sesso, particolari condizioni cliniche di base) che renderebbero identificabili i pazienti. Questa attività di “cleaning dei dati” potrebbe portare gli stessi al di fuori dell’ambito di applicazione del GDPR senza ledere i diritti dei soggetti in studio rispetto alla protezione dei propri dati.

Oltre a quelli giuridici e regolatori, per i DCT vanno tenuti in debito conto anche i profili etici correlati al loro sviluppo. Da una prospettiva etica, la decentralizzazione dei trial introduce potenziali benefici per il paziente in termini di giustizia (intesa come possibilità di accesso agli studi e a terapie innovative), autonomia, beneficenza/beneficialità ma, allo stesso tempo, comporta anche alcuni rischi. Tra le criticità più rilevanti occorre evidenziare le implicazioni nell’ambito relazionale. Il paziente trattato “a casa” vede ridursi la possibilità di interagire con gli altri pazienti che par-

tecipano al trial e che condividono la stessa condizione clinica, e di confrontarsi con loro in merito agli effetti, alle conseguenze e alle aspettative relative allo studio. Altrettanto rilevante è la necessità che durante un DCT possa essere garantita una comunicazione il più vicina possibile a quella in presenza, in modo che il paziente possa sentirsi adeguatamente supportato e assistito, e non venga penalizzata la qualità del rapporto che il paziente, anche ai fini di un costruttivo *empowerment*, intrattiene con il medico. La distanza che intercorre tra il paziente e il centro di ricerca deve essere colmata sia attraverso lo sviluppo di una attitudine del personale sanitario a gestire questo tipo di comunicazione, che da una tecnologia il più possibile *user-friendly*. La necessità di interagire con dispositivi digitali, se da un lato offre il presupposto per la decentralizzazione degli studi e il superamento di alcune barriere per un equo accesso agli studi tradizionali, dall'altro può costituire un limite alla partecipazione agli studi per pazienti con scarsa dimestichezza con la tecnologia e non adeguato supporto familiare o sociale.

8. Per massimizzare la protezione dei soggetti partecipanti, l'affidabilità dei risultati e l'efficienza di uno studio clinico, è fondamentale assicurare che i ricercatori responsabili delle sperimentazioni e i professionisti che concorrono alla conduzione degli studi siano adeguatamente educati e qualificati. Molte delle considerazioni e delle esigenze in ambito formativo pertinenti al contesto degli studi clinici sono applicabili alle diverse tipologie di ricerca, ma i DCT implicano competenze e abilità aggiuntive rispetto ai trial tradizionali, in relazione alla gestione delle tecnologie utilizzate, delle grandi quantità di dati raccolti, e dell'interazione a distanza con il paziente. Forse soprattutto per i DCT, la formazione in materia di Good Clinical Practice, pur rimanendo essenziale, non è sufficiente a conferire le necessarie competenze. In una logica ideale di sistema, la conoscenza delle dinamiche, delle opportunità e possibili criticità dei DCT dovrebbe essere diffusa a tutte le componenti interessate allo sviluppo di questa tipologia di studio, dai ricercatori ai pazienti/caregiver, dal personale del team di ricerca alle figure di supporto presenti presso i centri (data manager / coordinatori di ricerca clinica), dai professionisti responsabili per lo studio presso il promotore industriale, la CRO o il provider di servizi tecnologici o di *home healthcare*, fino ai componenti dei Comitati Etici e a chi opera negli uffici legali e amministrativi delle Aziende Sanitarie.

Anche sulla spinta delle peculiarità di questi nuovi modelli di condu-

zione degli studi, per le persone più direttamente coinvolte nel loro sviluppo, sta progressivamente emergendo la necessità di superare l'idea di formazione come intervento standard *one fits all*, per prediligere programmi più personalizzati, che evitino ridondanze di training e siano orientati a contenuti maggiormente studio-specifici. Idealmente ciò presuppone che la formazione rivolta ai professionisti coinvolti in un DCT vada pianificata fin dall'inizio, e sia basata sull'analisi preliminare dei bisogni formativi all'interno del team anche alla luce di eventuali precedenti esperienze.

La decentralizzazione della ricerca e l'impiego di tecnologie digitali fanno sì che i pazienti che partecipano alla sperimentazione diventino ancor più attivi per lo svolgimento dello studio, e in buona misura responsabili della raccolta dei dati. In tale prospettiva, il livello di *health literacy* e *technical literacy* dei pazienti deve essere opportunamente considerato ed eventualmente promosso attraverso un training specifico, per evitare che ciò possa rappresentare un ostacolo all'arruolamento nello studio e/o alla corretta conduzione dello stesso.

Più in generale, in relazione alle evoluzioni che stanno riguardando la ricerca clinica e, all'interno, di essa i DCT, si sta altresì realizzando l'esigenza di definire nuovi profili professionali per la gestione degli studi e dei risultati degli stessi (esempio data scientists, bioinformatici), e di aggiornare le competenze di figure professionali già presenti (esempio i monitor e i data manager/coordinatori di ricerca clinica), sia da un punto di vista tecnologico che per esempio delle abilità comunicazionali. L'opportunità che la sperimentazione clinica si avvalga di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca, e che per il personale sanitario sia previsto un impegno formativo a supporto della corretta applicazione delle metodologie per la ricerca clinica, è stata riconosciuta anche dalla Legge 3/2018 "*Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*". A questo obiettivo possono concorrere, ciascuno per le proprie prerogative, le Università, i provider istituzionali di Educazione Continua in Medicina, e i promotori industriali di ricerca clinica.

9. I Decentralized Clinical Trials stanno incontrando sempre maggiore interesse nella comunità scientifica e fra gli sviluppatori di prodotti per la salute, per il loro potenziale di favorire l'accesso dei pazienti agli studi, automatizzare alcune procedure di raccolta dati, creare condizioni parti-

colarmente adatte alla validazione dei nuovi prodotti digitali per la salute, e un possibile contenimento dei costi. Attraverso questi potenziali benefici e un più generale contributo alla promozione e alla modernizzazione della ricerca clinica, i DCT possono esprimere significativi vantaggi per i pazienti, ma anche nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e più in generale del sistema Paese, sotto il profilo socio-sanitario, culturale, economico e occupazionale.

L'attività di ricerca biomedica, inclusa l'opzione dei DCT, dovrebbe diventare una componente della pratica medica diffusa in tutte le componenti del sistema sanitario, ospedaliero e territoriali, probabilmente in una logica di Hub&Spoke. Un ruolo di promozione, formazione e garanzia della filiera necessaria allo svolgimento dei DCT potrebbe essere ricoperto dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), che tendenzialmente dispongono di una organizzazione di supporto alla ricerca più evoluta, e potrebbero operare nella prospettiva di una progressiva estensione dell'attitudine alla realizzazione di questa tipologia di studi ad aree progressivamente sempre più vaste del SSN. Questo aspetto è particolarmente importante in considerazione del fatto che in Italia esistono molte strutture sanitarie che, pur non essendo IRCCS, giocano un ruolo fondamentale nella conduzione e nella diffusione della ricerca clinica.

Il successo dei DCT è correlato alla loro capacità di integrarsi nelle dinamiche delle attività di ricerca e più in generale in quelle dell'assistenza, senza generare aggravii per i professionisti e i sistemi sanitari; le evidenze sotto questo profilo sono al momento limitate, anche nello specifico della realtà italiana, ma è verosimile che questo obiettivo di integrazione virtuosa sarà tanto più raggiungibile quanto maggiore sarà la determinazione con la quale il SSN e il Paese nel suo complesso sapranno operare per il potenziamento del sistema della ricerca e la valorizzazione delle innovazioni digitali. L'implementazione dei DCT non si esaurisce nell'adozione di soluzioni tecnologiche, ma impone un cambiamento del paradigma gestionale, che ponga il paziente al centro dell'organizzazione dell'attività di sperimentazione clinica. Dovrà essere valutato se le trasformazioni che in Italia dovrebbero interessare il mondo della sanità nei prossimi anni anche in relazione all'applicazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, e in particolare una revisione del sistema di assistenza territoriale e la digitalizzazione infrastrutturale, potranno offrire condizioni abilitanti anche per i DCT. Una ulteriore condizione è che il SSN inizi a investire anche in risorse umane con competenze relative alla ricerca biomedica, garantendone

un adeguato inquadramento professionale e una retribuzione competitiva rispetto al mercato privato.

Realizzare questi obiettivi comporta un impegno di sistema, e il superamento di un paradosso che talvolta vede l'Italia, che indiscutibilmente brilla per originalità e spirito di innovazione, derubricare a “futuro” quello che in altri Paesi è già “presente”. La sfida non è dunque agevole, ma l'interesse e la diffusa adesione fra gli stakeholder che questa iniziativa di Fondazione Smith Kline e FADOI ha raccolto appare una incoraggiante premessa.

10. Nella ricerca biomedica, ma più in generale nella Medicina, è da tempo in atto il dibattito sull'opportunità di un viraggio da una prospettiva centrata sul medico e sulla malattia, a un'ottica *patient-centred*. Per quanto entrambi rilevanti e sostenuti da solide motivazioni di carattere filosofico, sociologico, etico e biologico-sanitario, è ragionevole pensare che i due tipi di approccio, quello “meccanicistico e medico-centrico” da un lato, e quello “paziente-centrico” dall'altro, abbiano il limite intrinseco di porre l'attenzione su una delle due componenti fondamentali (paziente e professionista sanitario) del sistema salute, più che sul rapporto fra di esse. La sfida attuale può dunque essere individuata nel passaggio a una prospettiva di Salute, in cui l'obiettivo non sia “il paziente messo al centro”, ma “la collaborazione tra pazienti e figure sanitarie”. A questo cambiamento culturale si affianca la sempre più evidente digitalizzazione delle abitudini, dei comportamenti e dei processi, che riguarda la vita in generale e l'ambito sanitario in particolare. È possibile che ci troviamo in una fase storica nella quale il connubio fra trasformazioni culturali e opzioni offerte dall'innovazione tecnologica porterà a modificare molte modalità sia della ricerca clinica che più in generale dell'assistenza sanitaria (basti pensare ai modelli di “Ospedale del futuro” progettati per intervenire in maniera sempre più individualizzata, dove i pazienti dovranno risiedere sempre meno, con spazi architettonici pensati con finalità terapeutica e dove le macchine provvedono ai compiti routinari).

Nell'attuale scenario, insieme alla effettiva capacità di raccogliere dati ed erogare servizi sanitari in maniera performante e sicura, va pesato il livello di partecipazione e di soddisfazione di pazienti e professionisti sanitari, in una condizione per certi versi più “comoda”, per altri maggiormente limitante in termini di “socialità”, e in ogni caso sfidante sotto il profilo psicologico, etico, sociologico e relazionale. Le dimensioni di questa sfida

sono molteplici, e coinvolgono il concetto di salute e malattia, il valore della comunicazione e della costruzione di una relazione di fiducia fra pazienti, professionisti sanitari e società, il rapporto fra generazione di dati sanitari e tutela della privacy, l'impatto della digitalizzazione e della decentrazione sulla qualità di vita e il benessere soggettivo, fino all'influenza che i luoghi di cura possono generare sul rapporto paziente-medico.

I DCT rappresentano in qualche misura un modello per verificare se il sistema della salute in generale, e quello della ricerca in particolare, sono in grado di accogliere in maniera virtuosa le opportunità offerte dalla tecnologia digitale e valorizzare il percorso culturale che con sempre maggior forza sottolinea l'opportunità di armonizzare il ruolo e le responsabilità dei professionisti e delle strutture sanitarie con la "centralità" del paziente. Ciò in una più ampia dimensione di Medicina "moderna", più digitalizzata, più automatizzata, più decentralizzata, che dovrà mirare ad essere sempre più attenta ed efficiente nel rispondere ai bisogni di salute pubblica e individuale, ma anche sempre più "umana".

Cosa sono i Decentralized Clinical Trials e perché parlarne, per l'Italia

1. Una ricerca clinica che cambia

Lo sviluppo e la verifica clinica dei prodotti per la salute stanno in questi anni attraversando evoluzioni epocali, non solo relativamente alla proposta di nuove tecnologie sviluppate con metodiche sempre più innovative (anticorpi monoclonali, terapie geniche, utilizzo di cellule staminali, vaccini a mRNA, CRISPR/Cas9 gene editing technology, ecc.) ma anche rispetto ai nuovi disegni sperimentali utilizzati, ai regolamenti recentemente entrati in vigore (es. Regolamento Europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche, Regolamento Europeo 745/2017 sui dispositivi medici) e al coinvolgimento sempre più attivo dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche.

Parallelamente, anche l'evoluzione/rivoluzione delle tecnologie digitali, il cui utilizzo è oramai pervasivo nella nostra vita quotidiana, sta sempre più influenzando l'ambito sanitario e della ricerca. Basti pensare a quanto espressioni quali "sanità digitale", "medicina digitale", "telemedicina", "paziente virtuale", "App per la salute", "intelligenza artificiale per la medicina", "software come dispositivi medici" ecc. stiano sempre più entrando nel lessico e nel dibattito scientifico.

È diventato quasi banale sottolineare come la pandemia COVID-19 abbia drammaticamente amplificato e accelerato queste trasformazioni, ma è innegabile che in un contesto di emergenza sanitaria, da parte delle autorità re-

¹Fondazione Smith Kline, Verona

²Fondazione Smith Kline, Verona e CERGAS - SDA Bocconi School of Management, Milano

³Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI, Milano

⁴Fondazione Smith Kline e daVi Digital Medicine, Verona

golorie e del mondo scientifico particolare attenzione sia stata dedicata alle opportunità offerte dalle soluzioni digitali. Questo in riferimento non solo al mondo dell'assistenza e dei sistemi sanitari (come la dematerializzazione delle ricette e dei referti medici, i controlli clinici da remoto, il tracciamento digitale dei contatti) ma anche alla ricerca clinica (ad esempio, le visite di monitoraggio in remoto, la digitalizzazione della documentazione degli studi, l'utilizzo di strumenti digitali per la raccolta automatizzata dei dati clinici, ecc).

In particolare, il processo di trasformazione digitale degli studi clinici, già in atto prima del 2020, è stato accelerato nella sua evoluzione dall'emergenza della pandemia, durante la quale è stato possibile verificarne l'utilità per lo svolgimento di molte sperimentazioni cliniche che altrimenti si sarebbero dovute interrompere o che non sarebbero mai iniziate.

Anche a livello regolatorio la pandemia ha dato un impulso alla semplificazione delle procedure di studio sia a livello autorizzativo (quale esempio per l'Italia, un'unica approvazione etica valida su base nazionale per gli studi COVID), che delle attività di gestione e controllo qualità delle sperimentazioni cliniche (esempio permettendo la *source data verification* da remoto). In questo senso, le risposte alla situazione di emergenza offerte dalle autorità regolatorie, dalla Food and Drug Administration (FDA) alla European Medicines Agency (EMA) alla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sono state particolarmente tempestive. Il problema è ora capire se, e in quale misura, queste aperture e semplificazioni si potranno trasformare da deroga in regola.

2. L'impatto del digitale e i Decentralized Clinical Trials nel mondo

Il *digital* sta offrendo soluzioni operative che possono facilitare numerose procedure previste dalle sperimentazioni cliniche, rispondendo all'esigenza di implementare modelli di conduzione degli studi che abbinino alla qualità una maggiore flessibilità procedurale e un più agevole e diffuso accesso agli studi per i pazienti.

Contestualmente, dal mondo digitale è in costante crescita la proposta di tecnologie utili per il monitoraggio clinico e la terapia, particolarmente adatte all'applicazione di modelli di studio con una significativa componente «virtuale» e di automatizzazione.

È in queste dinamiche che si inserisce il tema dei (*Remote*) *Decentralized Clinical Trials* (DCT), che prevedono uno spostamento più o meno

spinto delle procedure di conduzione degli studi clinici dal centro di ricerca ospedaliero (“decentralizzazione”) verso il domicilio del paziente.

Secondo la definizione adottata nel progetto Trials@Home, promosso nell’ambito dell’*Innovative Medicines Initiative* (nota anche come “IMI”, che è una partnership pubblico-privata fra la Commissione Europea e la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - EFPIA) e specificamente dedicato a questo tema, i DCT sono “...*Clinical trials that make use of digital innovations and other related methods to make them more accessible to participants. By moving clinical trials activities to the participant’s home or to other local settings this minimises or eliminates physical visits to a clinical trial centre...*”¹. Il termine (*Remote*) *Decentralized Clinical Trials* comprende sia studi “*ibridi*”, che combinano procedure in remoto con altre più convenzionali e “*site-based*”, che studi “*virtuali*” o “*digitali*” nei quali l’interazione fra il personale sanitario di studio e il paziente può essere assente.

I DCT rappresentano pertanto una “collezione” di strumenti/modalità/attività in remoto che possono essere usati nei diversi passaggi della pianificazione e della conduzione di uno studio clinico, per consentire un trasferimento di procedure (quali ad esempio: raccolta del consenso, visite mediche, somministrazione del farmaco o utilizzo del dispositivo medico, rilevazione dei parametri clinici, esecuzioni di indagini diagnostiche ecc.) dal centro di ricerca verso il domicilio del paziente.

La scelta di quali strumenti/modalità/attività implementare nello studio deve essere determinata dalle specifiche necessità della popolazione da arruolare, dai requisiti della domanda di ricerca, dal tipo di valutazioni cliniche da effettuare, dalla tipologia della terapia in studio e della fase di sviluppo, e non dal mero “desiderio” di utilizzare strumenti in remoto. Per i vari step di uno studio clinico i DCT permettono dunque, rispetto agli studi tradizionali, di incrementare le opzioni di scelta e di selezionare il migliore metodo con il quale condurre una certa attività.

Come spesso accade quando si parla di innovazione, anche nel caso dei DCT gli Stati Uniti d’America sono al momento il Paese leader. Ciò non deve sorprendere, anche tenendo conto che già nel 2016, il “*21st Century Cures Act*” della Presidenza americana prevedeva fra gli obiettivi della legge la “modernizzazione dei trial clinici” per favorire un tempestivo accesso dei pazienti alle terapie. In realtà, già in precedenza la FDA aveva rivolto il proprio interesse verso questo argomento lanciando - insieme ad altri partner - il progetto “*Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI)*”, con l’obiettivo di guidare l’implementazione di azioni che aumentassero la qualità e l’efficienza dei trial clinici,

identificando disegni innovativi per gli studi, facilitando l'uso di *mobile technologies* e ponendo una prospettiva di visione orientata al 2030. All'interno di questa iniziativa è stato promosso il *Mobile Clinical Trial Program* (MCT) che include 4 progetti focalizzati su: *DCT, New Endpoints, Stakeholder Perceptions e Mobile Technologies*. In particolare, il progetto "*CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials*" del 2018² si concentra su aspetti legali/regolatori e su considerazioni pratiche inerenti la pianificazione e conduzione (negli Stati Uniti) di studi che applichino questa metodologia. Si tratta di un processo evolutivo che non interessa soltanto gli aspetti logistici della sperimentazione, ma anche, per esempio, la possibilità di produrre prove di efficacia attraverso l'utilizzo di nuovi biomarcatori digitali. In queste raccomandazioni i DCT sono definiti come "*studi eseguiti tramite l'utilizzo, da parte degli healthcare providers, di dispositivi digitali e di telemedicina, usando procedure diverse rispetto al modello tradizionale*". Anche queste raccomandazioni statunitensi sottolineano che i DCTs possono seguire differenti modalità, a seconda dei livelli di decentralizzazione delle attività, passando da un *fully decentralized approach* (assenza di *trial sites* fisici, con visite mediche effettuate soltanto attraverso telemedicina o strumenti digitali, e raccolte dati effettuate in modalità remota attraverso tecnologie *mobile*) ad un *parziale/hybrid approach*.

A conferma dell'interesse e dell'attualità del tema, nel dicembre 2021 FDA ha diffuso, per consultazione pubblica, il draft di una Guidance dedicata alle tecnologie digitali per l'acquisizione di dati da remoto negli studi clinici, e rivolta a industria, ricercatori e altri stakeholder³.

A livello globale, l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), come parte dell'aggiornamento della Guideline ICH GCP E6 (R2), sta lavorando allo sviluppo di un Annex sull'argomento "*non-traditional interventional clinical trials*".

Per quanto riguarda l'Europa, di recente EMA, in collaborazione con la Commissione Europea e le Agenzie del Farmaco degli Stati Membri, ha dato l'avvio all'iniziativa "*Accelerating Clinical Trials in the EU*" (ACT EU), il cui fine è quello di aggiornare le modalità per la progettazione, l'avvio e la conduzione delle sperimentazioni cliniche, in una logica di maggiore competitività per la ricerca clinica europea, di promozione dello sviluppo di farmaci di elevata qualità, e di maggiore integrazione della ricerca clinica nei sistemi sanitari⁴. Al fine di realizzare i suddetti obiettivi, le autorità hanno individuato fra le azioni prioritarie l'attuazione del Regolamento (UE) 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche, la creazione di una piattaforma multilaterale per i vari soggetti coinvolti nelle sperimentazioni, inclusi i pa-

zienti, lo sviluppo e la pubblicazione di linee guida metodologiche su temi chiave quali l'intelligenza artificiale e, appunto, le sperimentazioni cliniche decentralizzate. Inoltre EMA ha lavorato e sta lavorando ad alcuni documenti di indirizzo sull'utilizzo e la validazione di sistemi computerizzati e raccolta dati con modalità elettronica per gli studi clinici^{5,6}. Nell'Unione Europea, una significativa fonte di informazioni può essere considerata la "Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic", con la versione n.5 pubblicata il 10 Febbraio 2022⁷. Sebbene questo documento contenga raccomandazioni temporanee e riferite al periodo della pandemia, queste indicazioni rappresentano importanti riferimenti non solo in un contesto emergenziale ma anche in prospettiva futura.

A livello di singoli Paesi europei, una specifica attenzione al tema dei DCT è stata per esempio dedicata dalle Agenzie Regolatorie di Svezia, Danimarca e Svizzera. In Svezia, nel periodo 2020-2021, la *Swedish Medical Products Agency* ha condotto uno studio di fattibilità e successivamente, con ampio coinvolgimento degli stakeholders, un progetto di analisi dei pros & cons, di formazione e sensibilizzazione per stabilire le migliori condizioni per lo svolgimento nel Paese di sperimentazioni con modello decentralizzato⁸. Da parte loro la *Danish Medicines Agency* e *Swissmedic/Swissethics* hanno proposto nel 2021 due documenti di indirizzo orientati a garantire un quadro normativo locale moderno e solido per i DCT, con l'obiettivo che questi studi siano implementati nel più attento rispetto dei diritti e della sicurezza dei partecipanti allo studio, e dell'integrità dei dati, e non aumentino l'onere per lo sperimentatore e i centri di ricerca^{9,10}.

3. E il nostro Paese?

Le "dichiarazioni di intenti" a livello internazionale, europeo e di singoli Paesi sopra riportate sono un significativo indicatore dell'interesse che i DCT stanno riscuotendo fra le aziende che sviluppano prodotti per la salute, i pazienti, i ricercatori, e le autorità sanitarie.

Questo interesse dovrebbe rappresentare uno stimolo e un monito anche per l'Italia, affinché si attivi tempestivamente per promuovere e disciplinare l'utilizzo di questa nuova metodologia di conduzione degli studi clinici.

I vantaggi che i DCT possono portare riguardano:

- i pazienti, a cui vengono offerte modalità in grado di favorire la partecipazione alle sperimentazioni;

- i ricercatori e gli altri attori del sistema ricerca, che possono usufruire di un'ulteriore tipologia di studio dai tratti più agevoli e flessibili;
- le imprese, sia farmaceutiche che tecnologiche, comprese le startup innovative, che possono ridurre i tempi complessivi di sviluppo migliorando la qualità delle prove generate;
- il Servizio Sanitario Nazionale, per le potenzialità di maggior coinvolgimento anche di strutture periferiche e territoriali;
- e in generale il Paese intero, per l'impatto positivo che la crescita del settore della ricerca biomedica può generare sulla cultura medico-scientifica della società, ma anche in termini economici e occupazionali.

Raccogliere (e vincere) la sfida di un'efficiente ed efficace implementazione dei DCT significa per il nostro Paese realizzare un intervento di sistema multimodale, che comprenda aspetti di carattere normativo-regolatorio, culturale e infrastrutturale.

Sotto il profilo normativo, l'Italia non potrà non tener conto delle indicazioni che vengono proposte a livello europeo, ma nulla vieta che a livello nazionale vengano assunte iniziative (in forma di linee guida/raccomandazioni) per fornire in maniera tempestiva utili indirizzi operativi, soprattutto se orientati in una logica di chiarezza e semplificazione.

Al momento il quadro regolatorio specifico per i DCT è sostanzialmente assente, sia a livello internazionale che nazionale (e ciò non è sorprendente perché è prassi che l'innovazione corra più velocemente del framework giuridico che la regola). Allo stato attuale i riferimenti legali e procedurali per i DCT sono rappresentati da documenti di più ampio respiro come il Regolamento UE 536/2014 per la sperimentazione clinica e il Regolamento UE 679/2016 (GDPR) per la privacy, o da leggi o linee guida nazionali (incluse quelle relative alla gestione degli studi clinici in corso di pandemia COVID-19). Da questo punto di vista, nello specifico della realtà italiana, oltre ai già citati provvedimenti AIFA riguardanti il periodo di emergenza per l'infezione da SARS-CoV-2, un avvicinamento seppur indiretto al tema dei DCT è stato realizzato sempre da AIFA nel maggio 2021 con la pubblicazione della Guida alla presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica che preveda l'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale o di Machine Learning¹¹, e dalla Conferenza Stato-Regioni con l'intesa riguardante i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi per l'autorizzazione all'esercizio e per l'accREDITAMENTO delle cure domiciliari, pubblicata ad agosto 2021¹².

A livello culturale, significativo dovrà soprattutto essere lo sforzo per realizzare una maggiore consapevolezza per i cittadini/pazienti, i profes-

sionisti sanitari, la governance delle strutture ospedaliere e territoriali del SSN, i Comitati Etici, verso le potenzialità ma anche i limiti dei DCT.

Inoltre sarà importante la promozione e lo sviluppo di competenze professionali specifiche (esempio *data analysts*, *data scientists*, informatici) funzionali sia al progresso di questa tipologia di ricerca ma anche a quello del servizio sanitario, quando in esso tali professionalità saranno opportunamente integrate.

Infine, è chiaro che il successo dei DCT non potrà prescindere da condizioni infrastrutturali tecnologiche abilitanti.

Non possiamo dimenticare che l'Italia parte da un livello complessivo di competenza e digitalizzazione non brillante, come certificato dall'indice di digitalizzazione dell'economia e della società (DESI) della Commissione Europea, che nella classifica relativa al 2020 vede il nostro Paese posizionato al ventesimo posto fra i 27 Stati UE¹³.

I prossimi mesi e anni saranno fondamentali per capire se l'Italia saprà valorizzare al meglio le ingenti risorse economiche del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che fra le sue 6 Missioni ne include 3 (M1 - Digitalizzazione, Innovazione, Competitività, Cultura e Turismo / M4 - Istruzione e Ricerca / M6 - Salute) con affinità ai temi della modernizzazione della ricerca biomedica in generale e ai DCT in particolare.

Fondazione Smith Kline e FADOI hanno recentemente collaborato alla stesura del documento "Digital therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond"¹⁴ con l'obiettivo di sensibilizzare le Istituzioni e altri stakeholder rispetto alle potenzialità offerte al nostro Paese dallo sviluppo e dall'utilizzo di questi dispositivi medici per i quali il "principio attivo" è costituito da un software. Nell'ambito della *call to action* successiva alla pubblicazione del documento e che i promotori dell'iniziativa hanno programmato di realizzare, il tema dei DCT è stato identificato come meritevole di particolare attenzione, anche perchè questi studi, rispetto a quelli tradizionali, sarebbero in grado di offrire un metodo per certi versi più affine e user-friendly, per la necessaria validazione clinica di nuove tecnologie digitali per la salute, oltre che per tutti i sopracitati vantaggi.

4. "Decentralized Clinical Trials per l'Italia - #DCTxITA"

Da tutti questi presupposti e dai medesimi promotori è dunque nato il progetto "*Decentralized Clinical Trials per l'Italia - #DCTxITA*", che vuole in primo luogo sviluppare un approfondito contributo editoriale che

analisi le condizioni operative, normative, strutturali, tecnologiche ed etico-legali correlate al tema dei DCT.

Il libro al quale afferisce il presente articolo rappresenta il primo *output* di un percorso di discussione e condivisione sviluppato attraverso una serie di incontri-“forum” che hanno coinvolto un elevato numero di Esperti provenienti da diverse Istituzioni e stakeholder.

Il nostro volume si affianca ad un pregevole contributo sui DCT recentemente pubblicato a cura dell’Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con Farmindustria¹⁵, e fornisce una visione complementare dell’argomento che è stata generata, in maniera originale, attraverso le analisi e il confronto realizzati fra Colleghi che operano presso le principali realtà coinvolte nella sperimentazione clinica in Italia (Istituto Superiore di Sanità, AIFA, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Università, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e Aziende Ospedaliere, Comitati Etici, Associazioni Scientifiche e di pazienti, Organizzazioni industriali di categoria).

Il ventaglio di esperienze del nutrito gruppo di Esperti che hanno contribuito al progetto (con competenze in ambito clinico-scientifico, metodologico, etico, sociologico, psicologico, legale, imprenditoriale, economico-sanitario, formativo, organizzativo-gestionale) ha permesso di realizzare un documento capace di coprire diversi aspetti del tema dei DCT, andando ad analizzare:

- l’inquadramento regolatorio;
- tecnologie digitali e infrastrutture abilitanti;
- esperienze di pianificazione e conduzione di DCT;
- i diversi punti di vista da parte di Ricercatori/Clinici, Pazienti, Promotori Industriali e Comitati Etici;
- gli aspetti etici, legali e di tutela della privacy;
- la gestione dei dati e delle procedure;
- la formazione per la ricerca in digitale;
- cosa possono significare i DCT per i pazienti, per il SSN e per il Paese.

L’articolo finale di questo volume, dal titolo “Digitalizzazione, Ricerca clinica e Medicina, tra «comodità e socialità»” lascia spazio a spunti di riflessione e discussione sui risvolti etici, sociologici e psicologici che possono derivare dall’utilizzo dei DCT e, più in generale, di quanto le innovazioni digitali, le rinnovate modalità di organizzazione dei percorsi di assistenza e cura, fino alle evoluzioni nell’architettura dei presidi sanitari, possono influenzare la moderna medicina e la ricerca, e i rapporti fra i loro principali attori, pazienti e professionisti sanitari.

L'auspicio è che questo documento possa offrire un elemento di sintesi e di discussione per le Istituzioni e gli stakeholder, e contribuire alla definizione di una *roadmap* utile nella prospettiva di una efficiente e tempestiva implementazione dei DCT anche nel nostro Paese.

I DCT rappresentano in qualche misura un modello per verificare se il sistema della salute in generale, e quello della ricerca in particolare, sono in grado di accogliere in maniera virtuosa le opportunità offerte dalla tecnologia digitale e di valorizzare il percorso culturale che con sempre maggior forza sottolinea la “centralità” del paziente, garantendo a quest'ultimo maggiori benefici, qualità dell'offerta di cura e delle procedure degli studi clinici, come anche un'ottimizzazione dei percorsi assistenziali e di ricerca evitando aggravi per i professionisti sanitari.

Come precedentemente enunciato, realizzare questi obiettivi comporta un impegno di sistema. In questi casi l'Italia, che indiscutibilmente brilla per originalità e spirito di innovazione, è spesso purtroppo carente tanto da derubricare a “futuro” quello che in altri Paesi è già “presente”. La sfida non è dunque agevole, ma l'interesse e le adesioni che questa iniziativa di Fondazione Smith Kline e FADOI ha raccolto appare una incoraggiante e favorevole premessa.

Bibliografia

1. Trials@Home Centre of Excellence Remote Decentralised Clinical. D1.1 First set of recommendations for RDCTs (to be implemented in the pan-EU pilot RDCT) (Version 1 August 2020)
2. CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials (www.ctti-clinicaltrials.org) (September 2018)
3. U.S. Food & Drug Administration. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations - Draft Guidance. December 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>
4. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) <https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-better-clinical-trials-address-patients-needs>
5. European Medicines Agency. Notice to sponsors on validation and qualification of computerised systems used in clinical trials. 07 April 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/notice-sponsors-validation-qualification-computerised-systems-used-clinical-trials_en.pdf

6. European Medicines Agency. Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials – Draft. 10 June 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-computerised-systems-electronic-data-clinical-trials_en.pdf

7. European Commission, European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic - Version 5, 10/02/2022 https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf

8. <https://www.lakemedelsverket.se/en/permission-approval-and-control/clinical-trials/medicinal-products-for-human-use/decentralised-and-virtual-interventional-clinical-trials> (accesso 15 Febbraio 2022)

9. Danish Medicines Agency. The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products. (Version 2.0, September 2021)

10. Swiss Medic - Swiss Ethics. Decentralised clinical trials (DCTs) with medicinal products in Switzerland. (Version 1.0, 09 September 2021)

11. Agenzia Italiana del Farmaco. Guida alla presentazione della domanda di autorizzazione alla Sperimentazione Clinica che preveda l'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale (AI) o di Machine Learning (ML) (Versione 1, Maggio 2021)

12. Presidenza del Consiglio dei Ministri - Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Proposta di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'autorizzazione all'esercizio e requisiti ulteriori per l'accreditamento delle cure domiciliari, in attuazione dell'articolo 1, comma 406, della legge 30 dicembre 2020, n. 178". 4 Agosto 2021

13. https://d110erj175o600.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/11/12133053/DESI_2021__Italy__it_SsoqIPTeORTRWxVL-FRqTTlj1I_80590.pdf (accesso 8 Dicembre 2021)

14. Gussoni G. (Editor). Digital therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond. *Tendenze nuove*, numero speciale 4/2021, Passoni Editore, Milano

15. Gabbrielli F, Zibellini M, Triola R, Bocchino M, per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati. Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca. 2022, viii, 135 p. Rapporti ISTISAN 22/4 IT.

Lorenzo Cottini¹, Ferdinando Capece Minutolo²,
Angela Del Vecchio^{3*}, Sandra Petraglia^{4*},
Alice Ravizza⁵, Elisa Sala⁶, Roberto Vallalta⁷

Gli Studi Clinici Decentralizzati e l'inquadramento regolatorio (cosa c'è e cosa manca)

1. Introduzione

Negli ultimi anni, l'evoluzione delle tecnologie volte alla raccolta diretta di dati digitali ha reso fattibile la conduzione di studi clinici decentralizzati (DCT, decentralized clinical trials). Tuttavia, è subito emersa la necessità di adeguare e modernizzare le normative vigenti e le Good Clinical Practice (GCP) per effettuare questo tipo di studi¹.

La pandemia COVID-19 ha catalizzato la praticabilità e la conduzione decentralizzata degli studi clinici per permetterne la continuazione durante l'emergenza, e ha imposto di adattare velocemente le procedure GCP in vigore per far fronte alla situazione contingente.

L'esperienza pratica della conduzione degli studi clinici durante la pandemia ha fatto emergere alcune criticità per le quali le normative dovranno individuare soluzioni pragmatiche da applicare negli studi clinici

¹Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e Evidenze Clinical Research Italy, Milano

²Quality & Regulatory Affairs, Confindustria Dispositivi Medici, Roma

³Ufficio Ispezioni GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

⁴Area Pre-Autorizzazione, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

⁵Use-Me-D, Torino

⁶Freelance Medical Writer e Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI), Milano

⁷ Global Monitoring and Site Engagement (GMASE), Glaxo Smith Kline SpA, Verona

**Il punto di vista e le opinioni espresse dall'Autore sono da considerarsi a puro titolo personale e non sono attribuibili o riconducibili ad AIFA né la impegnano in alcun modo*

decentralizzati²:

1. come favorire la possibilità di effettuare procedure di studio a casa del paziente, preservando l'accuratezza e la qualità del dato;
2. come utilizzare altri laboratori rispetto a quello di riferimento del centro sperimentale;
3. come fornire il farmaco di studio direttamente al paziente;
4. come effettuare i monitoraggi da remoto dei *source document*, preservando la corretta protezione dei dati;
5. come rispettare il piano di *Source Document Verification* e *Source Document Review* come descritto nel Monitoring Plan.

2. Regolamenti e norme tecniche applicabili

I regolamenti e le norme tecniche in vigore sono già parzialmente applicabili agli studi decentralizzati su farmaco o dispositivo medico. Per il mondo dei dispositivi medici le normative di riferimento sono il Regolamento Europeo 745/2017³ e le norme ISO 14155/2020⁴. La convalida tecnica del software per garantirne la affidabilità è regolamentata dalla norma ISO 13485/2016⁵ nella quale si è introdotto il requisito che ogni applicazione software, che abbia influenza sul sistema di gestione, sia soggetta ad un processo di validazione. Tale requisito va ad aggiungersi a quanto stabilito nelle precedenti edizioni della norma che riguardava le applicazioni software direttamente coinvolte sia nel processo di produzione dei dispositivi elettromedicali sia nelle attività di monitoraggio e controllo. Nel processo di qualifica, illustrato nella norma, si definiscono, inoltre, i criteri di usabilità del software per garantirne la facilità di utilizzo.

Per il mondo farmaceutico, la revisione 3 delle GCP prevede una riorganizzazione completa delle ICH E6(R2)⁶ per far fronte alla crescente complessità degli studi clinici in termini di disegno e *data sources*. Tale revisione mantiene il focus sui principi delle GCP, ma introduce alcuni elementi di flessibilità per facilitare l'adozione di innovazioni tecnologiche. La Comunicazione AIFA "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19"⁷ ha rappresentato una linea guida fondamentale per la conduzione degli studi clinici durante la pandemia e costituisce la base per la riflessione sull'aggiornamento normativo degli studi decentralizzati.

3. La Comunicazione AIFA: cosa tenere dopo l'emergenza nello spirito delle GCP

La Comunicazione AIFA “Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19” pubblicata nella prima versione il 12 marzo 2020 e nei successivi aggiornamenti di aprile e settembre 2020^{8,9} ha fornito indicazioni per gestire le sperimentazioni a seguito delle misure restrittive durante l'emergenza COVID-19, modificando alcune procedure per permettere la continuità degli studi nella massima tutela dei partecipanti e sotto l'adeguata supervisione degli sperimentatori principali. L'esperienza acquisita durante questi due anni ha permesso di individuare alcuni aspetti che possono essere mantenuti per la conduzione degli studi clinici - sia presso i centri che decentralizzati - nei prossimi anni. Si rende però necessario l'aggiornamento delle GCP e delle normative per permettere che queste misure possano diventare prassi.

Nello specifico, la Comunicazione AIFA prevede che la valutazione/validazione delle pratiche di richiesta di autorizzazione per gli studi possa essere effettuata da AIFA e dai Comitati Etici sulla base di documentazione fornita in forma elettronica/dematerializzata, senza dunque il tradizionale invio del cartaceo e dei compact disk. Il mantenimento di questa misura appare certamente opportuno in una logica di semplificazione e sburocratizzazione, e diventerebbe essenziale se il mercato del lavoro evolvesse verso una modalità preponderante di smart-working, sia a livello delle aziende farmaceutiche che dei promotori no profit.

Riguardo la possibilità di gestione di attività della sperimentazione clinica al di fuori del centro sperimentale, la Comunicazione AIFA riconosce la possibilità di rendere disponibile il farmaco ai pazienti senza che gli stessi debbano recarsi in ospedale, così come di svolgere presso il domicilio del paziente o struttura diversa dal centro clinico sperimentale alcune attività connesse alla sperimentazione clinica (ad esempio effettuazione di visite ed esami, gestione delle reazioni avverse), comunque sotto la supervisione e la responsabilità di Promotore e Principal Investigator, eventualmente anche per tramite di agenzia/aziende specializzate di servizi (ad esempio per attività di *home nursing*).

Come indicato dalla nota AIFA⁹, tali attività di *home healthcare* possono comprendere sia procedure cliniche non effettuabili altrimenti, sia l'effettuazione di terapie non autosomministrabili (ad esempio infusive). In tale prospettiva va ricordato come l'incremento nella disponibilità di

dispositivi digitali (wearables, ecc.) rende sempre più agevole la raccolta di una serie di dati dal domicilio del paziente, mentre per gli aspetti di somministrazione di farmaci sperimentali con modalità di utilizzo complesse rimane essenziale la disponibilità di personale dedicato.

Rispetto a questi possibili adattamenti procedurali, vi sono alcune criticità che verranno di seguito discusse e dovranno essere adeguatamente chiarite con linee guida (come successo durante la pandemia) per permettere la conduzione degli studi in maniera totalmente decentralizzata o ibrida (nella quale cioè soltanto alcune procedure siano previste decentralizzate).

Spedizione farmaco a casa del paziente e relativa gestione da remoto

La Comunicazione AIFA prevede che, seppure la via prioritaria resti la consegna alla farmacia ospedaliera e da questa allo Sperimentatore che si occupa della dispensazione al paziente in ambito nosocomiale, possano essere concordate consegne dirette dalla farmacia ospedaliera ai soggetti che partecipano alla sperimentazione; ciò potrà avvenire sulla base di indicazioni da parte del Direttore della farmacia e dello sperimentatore principale, per il tramite di corrieri dedicati che provvedano alla consegna a domicilio e garantiscano il rispetto delle condizioni di trasporto e delle normative in materia di privacy. Risulta essere difficilmente praticabile, invece, l'opzione di una consegna diretta a casa del paziente a partire da un deposito che agisce per conto dello Sponsor/CRO, in quanto la norma italiana vigente (DM 21 dicembre 2007¹⁰) prevede la consegna del farmaco sperimentale soltanto alla farmacia ospedaliera. Pertanto, laddove questa opzione venisse ritenuta ragionevole e applicabile, essa andrebbe opportunamente chiarita con una norma o una linea guida.

Un modello possibile per la consegna al domicilio con corriere certificato potrebbe essere quello progettato dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO), che si propone di integrare il servizio clinico di valutazione di aderenza, persistenza e farmacovigilanza in carico alla farmacia ospedaliera¹¹; questi aspetti, essenziali in pratica clinica, sono importanti da considerare anche nella conduzione degli studi clinici.

La possibilità di collaborazione a vario titolo delle farmacie territoriali (farmaco, dati, questionari) dovrebbe essere normata ad hoc o per lo meno descritta tramite linee guida, e richiede un'adeguata formazione

dei farmacisti del territorio per quanto riguarda la gestione del farmaco sperimentale, le procedure di studio e le GCP. Occorrerà riflettere, infine, sulla modalità di condivisione delle responsabilità tra farmacia ospedaliera, farmacia territoriale e sperimentatore principale.

Analisi cliniche e indagini strumentali

Le analisi cliniche e le indagini potrebbero essere effettuate in strutture vicine al domicilio del soggetto, preferibilmente in strutture pubbliche oppure, se private, riconosciute idonee a condurre studi clinici ai sensi del Decreto Ministeriale (DM) 19 marzo 1998 o autocertificate ai sensi della Determina AIFA 809/2015¹². Attualmente vi sono numerosi impedimenti burocratici causati dal Decreto del 1998 sull'accreditamento delle strutture e dei laboratori; tale DM potrebbe essere abrogato e sostituito con quanto già presente nelle GCP con valutazione delle strutture stesse da parte dello Sponsor, anche in base alle peculiarità del singolo protocollo.

In ogni caso, l'aggiornamento della normativa che riguarda i prelievi e le analisi effettuate in ambito di un protocollo dovrebbe espressamente prevedere, come accaduto durante l'emergenza COVID, la possibilità di eseguire gli esami presso il domicilio del paziente da personale specializzato sotto il controllo e attraverso procedure gestite dallo staff del centro di sperimentazione. Le GCP rev2, tuttavia, non entrano nel merito di questo tipo di gestione.

Alcune criticità che potrebbero emergere con una decentralizzazione delle analisi cliniche riguardano la variabilità tra laboratori e la riconciliazione dei range. La raccolta dei *source document* potrebbe inoltre essere più laboriosa e complessa e richiedere sforzi organizzativi maggiori per lo Sponsor e le CRO.

Possibilità di scambio di documenti per via elettronica

Lo scambio di documenti per via elettronica necessita una linea guida *ad hoc* al momento mancante, per definire e unificare le esigenze che Comitati Etici e Data Protection Officers (DPO) possono richiedere ai provider dei servizi digitali, nonché i requisiti minimi dei quali i centri devono disporre per poter partecipare allo studio, soprattutto se lo studio è decentralizzato. Ad oggi, la mancanza in molti centri delle connessioni e di strumenti adeguati rende difficile l'implementazione delle soluzioni digitali, e a questo si aggiunge il fatto che molti centri non utilizzano ancora la car-

tella clinica elettronica. Occorre una rivoluzione culturale per tutti gli stakeholders, e la disponibilità di linee guida chiare potrebbe rendere più robusto e sicuro il processo di approvazione e conduzione degli studi decentralizzati che hanno nella digitalizzazione delle procedure (almeno di alcune di esse) uno dei loro principi fondamentali. Una linea guida efficace dovrebbe fra le varie cose permettere di evitare l'approvazione del DPO di ogni singolo centro coinvolto nello studio, ciò che rischierebbe di complicare e rallentare significativamente i processi.

Utilizzo di consenso elettronico

L'uso del consenso elettronico è già una realtà per alcuni studi clinici in corso e nei quali è stato correttamente validato il sistema di acquisizione. Il maggior vantaggio dell'utilizzo del consenso elettronico consiste nella possibilità di firma senza che il paziente si rechi al centro che conduce la ricerca, e può permettere risparmio di tempo anche per lo staff del centro sperimentale. Il sistema di acquisizione del consenso deve essere opportunamente validato secondo le normative già in vigore; è importante che i Comitati Etici siano adeguatamente formati a riguardo, per poter gestire al meglio le richieste di applicazione di questa procedura.

Le criticità associate al consenso da remoto derivano dalla mancanza di linee guida che determinino i requisiti fondamentali di funzionalità dello strumento informatico e mantenimento della privacy nello specifico caso delle sperimentazioni cliniche, con la necessità di fare riferimento a molteplici normative che riguardano da un lato la disciplina del consenso informato, dall'altro gli aspetti tecnici legati all'utilizzo delle firme elettroniche, nonché la protezione dei dati personali. Negli studi clinici nei quali è stato approvato l'utilizzo di consenso informato e firma digitale, l'iter di approvazione è stato complesso e disomogeneo a causa delle richieste di materiale informativo e dettagli rivolte ai provider da parte di Comitato Etico/DPO; la mancanza di linee guida da comunicare ai provider ha reso difficoltoso il dialogo.

Selezione e formazione adeguata dello staff

La decentralizzazione delle procedure dello studio implica uno sforzo organizzativo e gestionale maggiore da parte del centro sperimentale, che deve disporre di un team competente di study coordinator/data manager, la cui presenza dovrebbe diventare un requisito essenziale per la selezione del centro per lo studio².

Selezione e formazione adeguata degli enti terzi che erogano il servizio a domicilio, sotto il controllo del Principal Investigator

Negli studi decentralizzati è plausibile che aziende terze gestiscano i prelievi, l'erogazione dei questionari, la dispensazione del farmaco a casa del paziente ecc. sotto la supervisione del Principal Investigator. Sarà pertanto necessario indicare in una linea guida esplicativa i parametri per selezionare correttamente tali aziende, e i percorsi di formazione adeguati rispetto alle procedure di studio. Tale linea guida dovrebbe essere formulata dagli esperti afferenti agli organismi del Network Europeo delle Agenzie Regolatorie, in quanto gli studi in Europa devono essere condotti secondo gli stessi standard.

4. Prospettive future

Al momento della stesura di questo capitolo, non è ancora definitiva la revisione 3 delle ICH GCP, che potrebbe definire meglio molti aspetti sulla modernizzazione degli studi clinici, compresi quelli decentralizzati. Tuttavia, è importante sottolineare che tutte le azioni intraprese durante uno studio decentralizzato debbano essere in accordo allo spirito della versione GCP corrente e che tutti i sistemi tecnologici utilizzati debbano essere opportunamente validati. La tecnologia, infatti, si sviluppa ed evolve quasi sempre più velocemente di regolamenti e linee guida. È fondamentale, quindi, un'attenta valutazione di ogni singolo protocollo (caso per caso) e di ogni singolo piano di monitoraggio e gestione dati da parte dei promotori degli studi da un lato e delle Autorità Competenti/Comitati Etici dall'altro, perché si possano garantire livelli accettabili di sicurezza dei pazienti e qualità dei dati. È infine importante la valutazione del rapporto rischio-beneficio delle procedure messe in atto per la conduzione di ogni singolo trial decentralizzato.

What is known	<ul style="list-style-type: none">• Gli studi decentralizzati sono attualmente fattibili anche grazie alle tecnologie volte alla raccolta diretta di dati digitali; è necessario adeguare e modernizzare le normative vigenti e le Good Clinical Practice (GCP) per poter effettuare questo tipo di studi secondo indicazioni più chiare, sistematiche e standardizzate• La Comunicazione AIFA “Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)” rappresenta un importante punto di partenza per l'aggiornamento normativo inerente la conduzione degli studi clinici secondo modalità procedurali più moderne, inclusi gli studi decentralizzati
----------------------	---

What is uncertain	<ul style="list-style-type: none">• Sono ancora incerti molti aspetti organizzativi riguardanti la gestione e l'implementazione degli studi decentralizzati, che saranno probabilmente chiariti con la versione definitiva della revisione 3 delle ICH GCP, al momento non ancora disponibile• La disciplina per la raccolta del consenso informato in modalità digitale fa riferimento a molteplici normative comunitarie, extra-comunitarie e nazionali, e tale frammentarietà rende complessa la valutazione e l'autorizzazione di questo tipo di procedura da parte delle autorità competenti (Comitati Etici in particolare)• Non sono disponibili linee guida europee che descrivano i parametri per selezionare correttamente le aziende terze per l'erogazione di servizi a domicilio e validare i percorsi di formazione rispetto alle procedure di studio
What we recommend	<ul style="list-style-type: none">• Le azioni intraprese durante uno studio decentralizzato dovranno essere in accordo alla versione GCP corrente, e i sistemi tecnologici utilizzati dovranno essere opportunamente validati• Per ogni trial decentralizzato, stante l'eterogeneità con la quale questo tipo di studi può essere realizzato, è importante la valutazione del rapporto rischio/beneficio delle procedure previste per la conduzione dello studio• Si raccomanda una formazione specifica sulle procedure degli studi decentralizzati dedicata ai centri sperimentali, ai Comitati Etici e ai promotori degli studi, perché siano garantiti livelli opportuni di sicurezza dei pazienti e di qualità del dato• La decentralizzazione delle procedure dello studio implica uno sforzo organizzativo e gestionale maggiore da parte del centro sperimentale, che deve disporre, come requisito essenziale, di un team competente di study coordinator/data manager.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. Develop the regulatory framework for emerging clinical data generation, SAWP 19 - November 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-regulatory-science-2025-develop-regulatory-framework-emerging-clinical-data_en.pdf

2. Cagnazzo C, Besse M-G, Manfellotto D, Minghetti P, Cazzaniga S, Cottini L, Fontanella A, Maruti I, Stabile S, Testoni S, Trogu P, Sinno V, Gussoni G. Lessons learned from COVID-19 for clinical research opera-

tions in Italy: what have we learned and what can we apply in the future? *Tumori Journal* 2020; 1-6

3. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (Testo rilevante ai fini del SEE) <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>

4. ISO 14155:2020 -Clinical investigation of medical devices for human subjects <https://www.iso.org/standard/71690.html>

5. ISO 13485:2016 - Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes <https://www.iso.org/standard/59752.html>

6. ICH E6(R2) <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>

7. AIFA notice - Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency, version 1, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/Comunicato_gestione_studi_clinici_in_emergenza_COVID-19_EN_12.03.2020.pdf/ee1f33e3-bb3e-9ce9-2a93-b33e88eea94d (March 12, 2020)

8. AIFA notice (update of the AIFA notices published on March 12, 2020) - Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency (version 2 of 7 April 2020) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/Comunicato_gestione_studi_clinici_in_emergenza_COVID-19_EN_07.04.2020.pdf

9. AIFA notice update of the AIFA notices published on 12 March and 7 April 7 2020) – Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency (version 3 of 17 September 2020) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Comunicazione_gestione_studi_clinici_in_emergenza_COVID-19-EN_17.09.2020.pdf

10. Decreto del Ministero della Salute 21 Dicembre 2007 “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico” - *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale n.53 del 03-03-2008 - Suppl. Ordinario n. 51*

11. *Quotidiano Sanità*, 16 Ottobre 2021 - Congresso Sifo/7. Farmaci a domicilio. Puntare sulla “home delivery” e andare oltre l'emergenza

sanitaria http://www.quotidianosanita.it/lavoro-e-professioni/articolo.php?articolo_id=99119

12. Determina dell’Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2015 “Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all’articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all’articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina n. 809/2015)” - Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale n. 158 del 15-07-2015.

Eleonora Sfreddo¹, Massimo Beccaria², Jacopo Demurtas³,
Fabrizio Forini⁴, Francesco Gabbrielli⁵, Gianluigi Giannelli⁶,
Maurizio Gaetano Polignano⁷, Tommaso Antonio Stallone⁸

Tecnologie digitali e infrastrutture abilitanti per i Decentralized Clinical Trials (cosa c'è e cosa manca)

1. I trial clinici decentralizzati sono una realtà praticabile

Gli studi clinici convenzionali sono essenziali per generare prove di alta qualità misurando l'efficacia degli interventi in ambienti clinici rigorosamente controllati. Tuttavia, la loro esecuzione può essere costosa e richiedere molto tempo. Inoltre, gli studi clinici affrontano diverse sfide logistiche ed operative per quanto riguarda l'identificazione, il reclutamento e il mantenimento dei partecipanti, la raccolta di dati di elevata qualità e un adeguato follow-up dei pazienti. Tutto questo associato alla sempre più stringente necessità di garantire un utilizzo efficiente delle risorse. Al fine di affrontare parzialmente i problemi attuali con gli studi clinici convenzionali, esiste la necessità di innovazioni.

Una di queste innovazioni è lo studio clinico decentralizzato (DCT).

I DCT ("site-less"/"virtuali") sono un metodo relativamente nuovo di

¹Direzione Operativa FROM - Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo

²Direzione Generale Advice Pharma Group, Milano

³Medicina Generale e Cure Primarie USL Toscana Sud Est e Idimea, Milano

⁴Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO) e Direzione Clinical Operations IQVIA, Milano

⁵Direzione Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁶Direzione Scientifica, IRCCS "Saverio de Bellis", Castellana Grotte (BA)

⁷Unità Valorizzazione della Ricerca (UVaR), Direzione Scientifica, IRCCS "Saverio de Bellis" Castellana Grotte (BA)

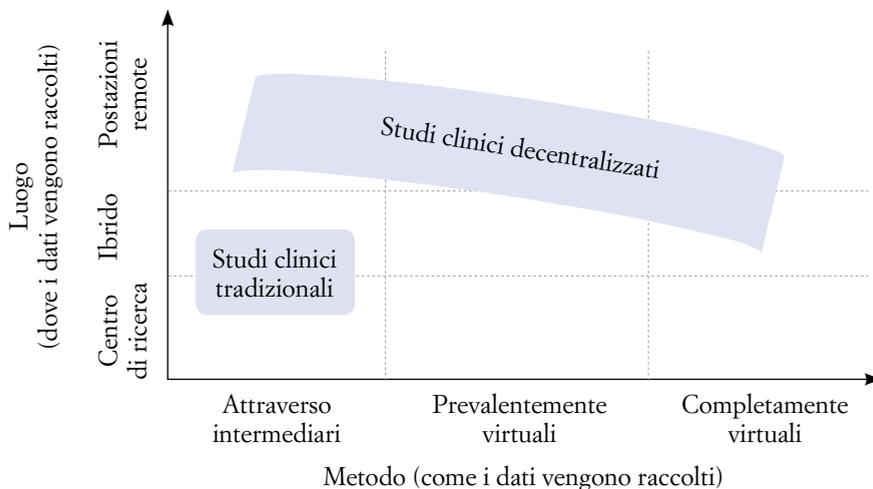
⁸Direzione Generale, IRCCS "Saverio de Bellis", Castellana Grotte (BA)

condurre uno studio clinico, che sfruttando la tecnologia (app, dispositivi di monitoraggio, ecc.) e l'inclusione di piattaforme web (per reclutamento, consenso informato, consulenza, misurazione degli endpoint ed eventuali reazioni avverse) consentono al paziente di rimanere a casa nelle diverse fasi dello studio clinico (*figura 1*). Le esperienze fino ad ora condotte con queste modalità hanno dimostrato che i DCT non sono solo operativamente fattibili, ma anche di successo. Possono avere tassi di reclutamento più alti, una migliore conformità, tassi di abbandono più bassi e, in generale, essere condotti più velocemente degli studi clinici tradizionali.

I DCT permettono la raccolta e l'integrazione di dati diversi da più fonti di informazione, come le cartelle cliniche elettroniche, i dati clinici e demografici, gli esiti riferiti dai pazienti, le misure antropometriche e di attività, oltre che i dati che i partecipanti possono raccogliere da soli. Anche se i DCT potrebbero fornire un valore sostanziale alla ricerca clinica e ai pazienti perché potenzialmente possono abbassare i costi degli studi, aumentando il volume dei dati raccolti dall'ambiente quotidiano dei soggetti partecipanti e riducendo lo stress legato ad una partecipazione di presenza, finora la loro adozione non è prassi comune.

La maggior parte dei dati dei trial clinici sono oggi raccolti diretta-

Figura 1 - Confronto fra studi tradizionali e DCT, in termini di metodo e localizzazione della raccolta dei dati



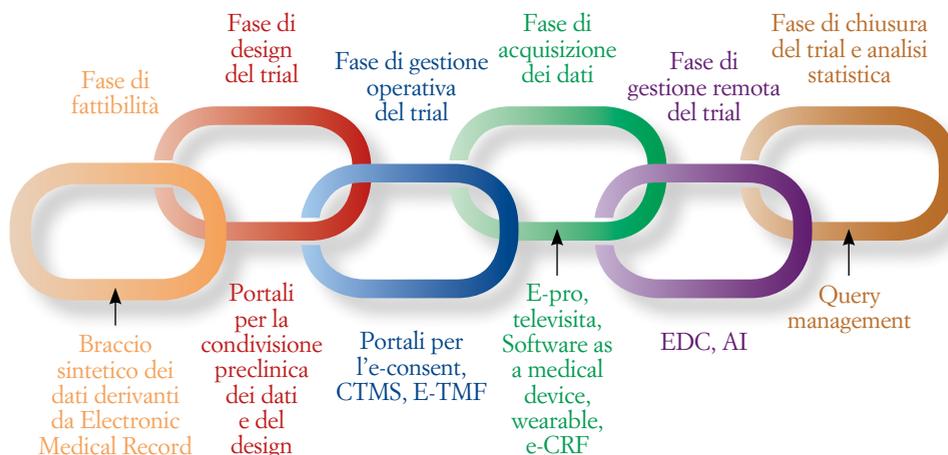
modificata da Khozin e Coravos, Clin Pharmacol Ther 2019

mente dagli sperimentatori o tramite intermediari (data-manager) che ri-registrano le informazioni presenti in una varietà di fonti in un modulo di scheda raccolta dati (CRF), cartaceo o elettronico, progettato per raccogliere tutte le informazioni sui partecipanti al trial richieste dal protocollo.

Il termine “virtuale” si riferisce generalmente all’uso di tecnologie digitali per la raccolta remota e passiva dei dati. Definiamo completamente virtuale un metodo per la raccolta di dati senza un intermediario. La raccolta virtuale di dati in modo passivo evita la necessità per i partecipanti allo studio clinico di impegnarsi attivamente con uno strumento di raccolta dati o un intermediario. Per esempio, le piattaforme di telemedicina e le applicazioni mobili che tracciano l’assunzione di calorie nella dieta sono tecnologie semi-virtuali, che richiedono un intermediario o l’impegno attivo del paziente per raccogliere informazioni. Al contrario, un accelerometro giroscopico indossabile (validato come dispositivo medico) può essere uno strumento completamente virtuale che raccoglie passivamente i dati senza la necessità di un impegno attivo del paziente o dell’intermediario. Rispetto a questa definizione, la nostra visione è di allargare il termine virtuale anche ai sistemi che in automatico aiutano in varie fasi la gestione dei dati, senza i quali i DCT non potrebbero esistere.

Parlando di DCT, possiamo tranquillamente dire che le tecnologie og-

Figura 2 - Fasi operative di uno studio clinico e tecnologie che possono ad esse essere associate



gi disponibili ci consentono di condurre uno studio clinico completamente o in parte da remoto. Se infatti andiamo ad individuare le classiche fasi legate ad un clinical trial e le schematizziamo in sei step operativi (analisi di fattibilità, fase di design del trial, fase di gestione operativa del trial, fase di acquisizione dei dati, fase di gestione remota del trial, fase di chiusura del trial e analisi statistica), possiamo associare a ciascuna di esse una o più tecnologie che ci consentano la gestione remota o del paziente o dell'operatore o del dato che andiamo ad acquisire (*figura 2*).

Da un punto di vista squisitamente tecnologico, quindi, è errato pensare che ad oggi manchino i sistemi per gestire in maniera decentralizzata (rispetto al paziente e all'operatore) il trial.

Quello che ad oggi manca è piuttosto la possibilità di avere degli standard di interfaccia per la gestione comune dei dati e la possibilità di riutilizzare i dati stessi per più studi.

Infine, i requisiti regolatori pongono delle sfide di maggiore complessità alle tecnologie che vengono utilizzate in maniera decentralizzata, in quanto queste devono garantire gli stessi parametri di sicurezza della gestione del dato rispetto ai precedenti formati, come ad esempio la carta o gli archivi situati in un unico luogo.

Questa complessità apparentemente irrisolvibile se non con orizzonti temporali molto ampi, è stata parzialmente superata dall'avvento della recente pandemia: la COVID-19 ha cambiato la nostra società.

Oggi è impensabile ignorare i progressi fatti che hanno consentito di realizzare i trial clinici utilizzando le opportunità offerte dalla tecnologia. È necessaria, perciò, una revisione dei punti di vista a lungo sostenuti su come la ricerca clinica e gli studi debbano essere condotti, perché questi nuovi cambiamenti diventino consolidati, permettendo lo sviluppo di studi clinici che sempre più incontrino le esigenze dei partecipanti.

2. E-health e trial clinici decentralizzati

Con il termine “sanità digitale”, o “e-health”, si fa riferimento all'applicazione di alcuni strumenti nel settore sanitario, i quali consentono al cittadino di poter usufruire comodamente da casa di servizi essenziali, come nel caso di monitoraggio delle condizioni cliniche e prenotazione di visite e servizi sanitari. Nel dettaglio ci si riferisce ad un'ampia gamma di funzioni connesse alla sanità, comprese quelle riguardanti il rapporto tra medico e pa-

ziente. Alcune delle aree implicate sono l'assistenza, la sorveglianza, lo studio per promuovere prevenzione e diagnosi ma anche il trattamento e, come precedentemente ricordato, il monitoraggio delle condizioni cliniche.

La telemedicina rientra in questo cambiamento più ampio noto appunto come e-health, che viene definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "l'uso di tecnologie informatiche e di telecomunicazione (Information Communication Technology, ICT) a vantaggio della salute umana".

In quest'ottica, la e-health non deve essere vista solo come una modalità con cui la tecnologia digitale ci assiste nella pratica clinica, ma deve divenire uno strumento per realizzare una medicina nella quale le tecnologie digitali siano applicabili anche ad ambiti di ricerca clinica, quale nuova frontiera per rendere disponibili a tutti coloro che ne hanno la volontà e la necessità, l'accesso precoce a terapie innovative.

Per poter realizzare efficacemente un trial decentralizzato utilizzando supporti informatici è necessaria l'esistenza di un sistema e-health efficiente che permetta a tutti gli attori coinvolti una comunicazione efficace.

Tra i principali problemi che si riscontrano in questo ambito, con particolare riferimento al nostro Paese, quello della standardizzazione dei sistemi di raccolta dei dati è tra i più rilevanti.

Nelle strutture ospedaliere vengono applicati diversi strumenti di sanità digitale che cambiano da una Regione italiana all'altra e spesso anche nella stessa Regione. La mancanza di standardizzazione dei sistemi complica enormemente la raccolta del dato nell'ambito dello stesso studio clinico obbligando il promotore dello studio a sviluppare spesso tecnologie di comunicazione ad hoc, oltre che protocolli specifici di standardizzazione dei dati stessi.

Inoltre, l'assenza di una piattaforma comune tra i vari ospedali per la raccolta dei dati clinici all'interno di un unico repository (cartella clinica informatizzata) e la sua parcellizzazione in diversi applicativi, rende difficile il processo di alimentazione automatizzata dei dati dai centri di sperimentazione verso le e-CRF degli studi clinici.

Per contro i promotori utilizzano loro stessi sistemi per la raccolta dei dati (e-CRF) diversi, rendendo difficoltosa ai centri di sperimentazione la gestione di tali applicativi e creando inevitabili lungaggini dovute al periodo di adattamento a tecnologie sempre differenti.

Pertanto, un'applicazione efficace della e-health nell'ambito degli studi clinici digitalizzati e gestiti da remoto, richiederà interventi strutturali che creino in un ragionevole arco temporale le condizioni più idonee per lo sviluppo e l'utilizzo delle tecnologie già esistenti.

Senza interoperabilità dei sistemi tecnologici, il rischio di fallimento o comunque di sotto-valorizzazione degli studi clinici decentralizzati è verosimilmente molto elevato.

I sistemi tecnologici obsoleti non supporteranno gli studi clinici decentralizzati. Una piattaforma software che non è progettata per la ricerca o costringe le organizzazioni a usare solo un fornitore porterà a duplicare il lavoro, a processi che richiedono tempo e a risultati sfavorevoli.

Senza interoperabilità, l'obiettivo di collaborazione e condivisione dei dati diventa difficile o impossibile da raggiungere. I sistemi tecnologici devono integrarsi tra loro per condividere i dati. La questione poi si deve spostare su chi avrà il potere di creare questi standard (a livello istituzionale oppure locale) e su quali indicazioni dare per il loro mantenimento. Infine, ci si deve chiedere chi avrà l'onere di mantenere aggiornato il training degli operatori o come istruire i pazienti all'utilizzo della tecnologia.

In base alle considerazioni precedenti, si auspica che in Italia sia adottato un approccio di sistema, con un forte coordinamento a livello nazionale, la disponibilità di risorse adeguate e un quadro complessivo che non potrà però prescindere da un coinvolgimento sia a livello regionale che locale, per creare il più possibile un contesto di uniformità nelle infrastrutture a partire dal livello di maturità dei singoli contesti.

Benché lo sviluppo e la diffusione di soluzioni di e-health nei sistemi sanitari siano di competenza nazionale, il tema è ben noto anche a livello europeo dove alcuni aspetti, come l'interoperabilità e le norme di qualità, sono affrontati tramite un'azione coordinata e l'allineamento digitale; l'UE si impegna a fornire assistenza tramite finanziamenti e piattaforme per favorire la collaborazione fra gli Stati membri su questioni relative all'e-health.

Sussistono comunque problemi legati alla standardizzazione delle soluzioni tecnologiche utilizzate. L'interoperabilità, pur essendo una questione prettamente tecnica, rappresenta comunque la chiave di volta per spingere ad un'ulteriore diffusione dei servizi sanitari digitali e rendere concreta la possibilità d'utilizzo dei dati raccolti attraverso tali servizi.

Per quanto attiene allo specifico campo dei trial clinici l'EMA, con il documento redatto da Inspectors Working Group (GCP IWG) dal titolo "Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials", già nel 2010 si è posta la questione di quali requisiti debbano possedere i software adibiti alla registrazione ed archiviazione dei dati clinici dei pazienti arruolati in trial, introducendo il concetto di "Validazione" definito come: "processo

di determinazione dell'idoneità allo scopo per software e sistemi, in grado di produrre prove documentate con alto grado di certezza che un processo specifico produrrà costantemente un prodotto che soddisfi le specifiche e gli attributi di qualità predeterminati”.

Questo documento, oggi in corso di revisione, rappresenta una guida per la produzione di software in grado di garantire la qualità del dato ad un livello almeno paragonabile alla classica registrazione cartacea.

È del tutto evidente che senza la chiara definizione di linee guida e standard internazionali non si potrà assistere ad una piena e ampia diffusione delle tecnologie legate al mondo dell'e-health.

3. Alfabetizzazione, divario digitale e resistenza culturale

In generale è possibile dire che il livello di adeguatezza tecnologica tra le parti interessate alla progettazione ed esecuzione di uno studio clinico DCT è differenziata. La disponibilità di strumenti tecnologici aggiornati ed efficienti è buona o ottima tra i promotori, ed esistono numerose società di servizi, con buona competenza ed esperienza in questo ambito, che possono offrire soluzioni avanzate. È da rimarcare come alcune tecnologie evolute, benché disponibili, non sono tuttavia sempre state verificate (in termini di robustezza, scalabilità e facilità d'uso) in situazioni “sul campo”, e il loro impiego è talvolta sporadico e in alcuni casi pionieristico.

Il livello di alfabetizzazione digitale si può considerare in generale adeguato alle necessità, soprattutto per quelle componenti che sono più naturalmente esposte ad aggiornamento continuo (esempio aziende farmaceutiche e CRO, service providers), e per le quali l'introduzione di nuovi tools o prodotti tecnologici è in generale bene accetta e rapidamente assimilata.

La situazione è in qualche modo diversa per quanto riguarda i centri sperimentali. Spesso le dotazioni tecnologiche e addirittura la disponibilità di connessioni Internet veloci ed affidabili non sono garantite, e non è infrequente che i centri richiedano un supporto ai promotori anche in termini di dotazioni molto basiche. Di fatto, la situazione è molto variegata, e sul territorio esistono centri ben attrezzati e che dispongono di competenze ed attrezzature anche molto avanzate, a fronte di numerose altre nelle quali le infrastrutture necessarie per un'adozione efficace dei DCT non sono presenti. Nello specifico, salvo il caso di poche realtà particolarmente virtuose, è insufficiente la disponibilità di risorse umane addestrate e com-

petenti in tema di sperimentazione clinica. L'adozione di modelli metodologicamente innovativi richiede necessariamente l'esistenza di personale dedicato e specializzato e soprattutto aperto alla formazione e al miglioramento continuo. Troppo spesso la fase valutativa e di selezione dei centri si basa sulle competenze mediche e sull'esistenza al centro di strutture adeguate al trattamento e alla cura dei pazienti, mentre si sottovaluta la disponibilità di risorse umane dedicate, di competenze digitali e di un adeguato livello di infrastrutture tecnologiche. Una delle aree più critiche nella valutazione di strutture adeguate per la sperimentazione clinica è la disponibilità di vere e proprie cartelle cliniche elettroniche, come già accennato. La situazione attuale vede, anche in questo caso, un'estrema variabilità e adozioni anche molto fantasiose. Il percorso intrapreso verso una digitalizzazione nel sistema sanitario richiede tempo ed ingenti risorse, ma la mancanza di una vera e propria orchestrazione di questo sforzo rischia di comprometterne la fruibilità a causa di mancanza di interoperabilità tra le varie fonti di dati. L'adozione già attuata di alcune nuove tecnologie ha rivelato occasionalmente qualche diffidenza soprattutto da parte dei Comitati Etici, per le ben note cautele circa il trattamento di dati sensibili, e a volte per un'attitudine conservativa da parte degli operatori sanitari. Più raramente le difficoltà di adozione provengono da una resistenza all'utilizzo da parte dei pazienti. Laddove applicate, queste tecnologie sono state utilizzate *"cum grano salis"* in popolazioni più predisposte all'uso di dispositivi digitali e alle comunicazioni "virtuali" (esempio pazienti in età relativamente giovane, non affetti da patologie particolarmente invalidanti). Certo l'esperienza accumulata finora è ancora relativamente limitata e non si possono escludere a priori difficoltà relative a un vero e proprio divario digitale. In sintesi, i limiti relativi all'alfabetizzazione ed eventuali divari digitali sono per lo più da ricondursi alle difficoltà dei centri sperimentali a dotarsi di infrastrutture tecnologicamente adatte a supportare i DCT e soprattutto di risorse e competenze orientate all'innovazione.

L'esposizione dei pazienti agli aspetti tecnologicamente più innovativi è ancora limitata e le esperienze sono ancora insufficienti per poter dare una valutazione di merito, anche se le prime osservazioni sembrano incoraggianti.

È tuttavia opportuno segnalare che per alcune categorie di pazienti l'esperienza dei DCT potrebbe non essere agevole e positiva. In particolare, i pazienti anziani potrebbero non avere l'esperienza richiesta per partecipare, e non essere in grado di utilizzare la strumentazione necessaria allo svolgimento del trial; di conseguenza, una parte rilevante della popolazio-

ne potrebbe non essere inclusa nei DCT, il che potrebbe portare a distorsione e imprecisione nelle stime di efficacia e sicurezza dell'intervento sperimentale, in termini di rappresentatività rispetto alla popolazione patologica di riferimento. In questi casi, per limitare l'impatto di tali criticità, e per superare la diffidenza di pazienti meno alfabetizzati rispetto all'utilizzo di dispositivi elettronici smart, è opportuno prevedere livelli incrementati di assistenza. È cruciale una esposizione di istruzioni adeguate chiare e semplici, poiché i pazienti devono comprendere appieno cosa ci si aspetta da loro come partner attivi in uno studio, e devono sapere come ottenere e fornire informazioni nella maniera più agevole possibile. È quindi necessario che il protocollo sia essenziale, chiaro e semplice.

Altrettanto, tecnologie che sono facili da imparare, semplici, comode da usare e fisicamente confortevoli dovrebbero essere preferibilmente selezionate e incluse in un DCT. Più la tecnologia risulta invisibile agli occhi degli utenti, più aumenta la probabilità che questa venga adottata a livello globale, e in tal senso le soluzioni disponibili sono oramai ben rappresentate, ma ad oggi la mancanza di standard e di interoperabilità, unita alla pesante burocrazia legata alla privacy, non permettono di valorizzare appieno i benefici che le piattaforme tecnologiche possono offrire.

Infine, è opportuno rilevare che gli studi clinici sono progetti che durano anni e spesso non incrociano i cicli di vita delle infrastrutture tecnologiche utilizzate. Si comprende quindi che alcune tecnologie come, ad esempio, specifici tablet o specifiche versioni di software montate su dispositivi medici, possono nel corso dello studio clinico diventare obsolete o impossibili da aggiornare, esponendo lo studio a delle falle di sicurezza. Diventa quindi fondamentale che la fase di fattibilità di uno studio clinico decentralizzato preveda il mantenimento e la possibilità di aggiornamento nel tempo delle infrastrutture tecnologiche.

4. Archiviazione dei dati e sicurezza informatica

Dal punto di vista della cybersecurity il DCT è decisamente complesso da gestire. Infatti, gli usi estensivi o intensivi di tecnologie di gestione remota dei dati e dei pazienti vanno assicurati da processi e standard pensati ad hoc, che differiscono sensibilmente rispetto alla progettazione (più semplice) dei classici trial, per i quali sono previsti relativamente pochi punti di accesso ai dati.

I rischi per la sicurezza dei dati aumentano esponenzialmente man mano che si sedimentano dei layer specifici di tecnologie applicate. La sfida risiede nella complessità di rendere sicuro un ecosistema di studi clinici che può coinvolgere centinaia di punti di ingresso dei dati, siti di sperimentazione, reti e applicazioni, compresi i dispositivi del paziente stesso. Wearables, app per smartphone, piattaforme di telemedicina e kit di test a distanza (per il sangue, per esempio), sono solo alcuni esempi. Avere un piano di business continuity nelle proprie procedure operative è un processo che andrebbe evoluto considerando (in elettronico) tutte le minacce attive e le potenziali azioni correttive volte a prevenire l'interruzione del servizio. Ovviamente sui trial tradizionali ci si poteva limitare al ripristino dell'interruzione di servizio.

Quando si progetta questa tipologia di studio clinico, si dovrebbe ragionare sui flussi di dati e sulla loro mappatura, iniziando da dove i dati vengono generati, dove vengono memorizzati e quanti sistemi software attraversano. Gli sponsor degli studi clinici devono anche essere consapevoli di quali controlli sono in atto per proteggere quel flusso di dati, ed eventuali lacune. Per raggiungere questo obiettivo è necessario intervistare i partner della sperimentazione clinica sul loro flusso di dati e su come lo proteggono, ed esaminare le piattaforme tecnologiche per capire i loro controlli. Infine, è necessario identificare le *data source* per i dati della sperimentazione, e dove queste risiedono. Nelle sperimentazioni decentralizzate, i dati possono fluire dal WiFi così come dalle reti private virtuali (VPN), quindi gli sponsor della sperimentazione hanno anche bisogno della crittografia dei dati, oltre che di persone per monitorare la rete.

Oltre a mappare il flusso di dati, gli sponsor devono garantire che le patch di software e firmware siano applicate non appena diventano disponibili, ma se l'attrezzatura è in uso costante, gli aggiornamenti di sicurezza verranno rimandati e lasceranno il dispositivo o la rete vulnerabile. Rimandare le patch di sicurezza per qualsiasi cosa collegata a Internet rende più facile agli hacker ottenere l'accesso. Qualsiasi vulnerabilità lascia la possibilità di compromettere i flussi di dati e determinare la perdita degli stessi, come più volte accaduto in questi anni. La rapida evoluzione delle tecnologie fa sottostimare le loro vulnerabilità, che si spingono fino al rischio di un blocco totale dei sistemi. Sempre più la gestione della sicurezza del dato deve essere effettuata con investimenti adeguati e azioni preventive atte a salvaguardare i sistemi, come ad esem-

pio software che scansionano periodicamente i sistemi installati sulle reti aziendali e pubbliche, e segnalino ai dipartimenti competenti eventuali vulnerabilità.

Nell'ambito della sanità pubblica o privata la situazione è disomogenea e, spesso, gli investimenti poco adeguati, tanto che mentre gli attacchi ransomware all'industria farmaceutica sono rari, essi sono molto più comuni nell'ambiente sanitario.

Nei trial, gli sponsor tendono a fidarsi dei loro partner ma, in definitiva, la sicurezza dei dati è responsabilità dello sponsor. Gli sponsor, quindi, devono fidarsi ma verificare. Pertanto, i controlli devono essere in atto non solo presso il sito dello sponsor stesso, ma anche tra tutti i partner di un trial, e ciò per quanto riguarda la scansione del malware, le patch delle applicazioni non appena le patch diventano disponibili, e il requisito che il personale debba essere adeguatamente formato e aggiornato su come proteggere i dati.

Ci sono grandi opportunità per i promotori delle sperimentazioni cliniche che scelgano di adottare l'impiego di tecnologie digitali per i loro studi. Ma, per farlo con successo, è necessario assicurarsi che controlli adeguati e prudenti siano distribuiti in tutto l'ecosistema di sperimentazione clinica, così da garantire l'integrità dei dati raccolti.

5. Costi e risparmi

Parlando dell'utilizzo di soluzioni tecnologiche nell'ambito dei DTC, un aspetto imprescindibile da considerare riguarda l'analisi dei costi.

Il costo per sviluppare una terapia farmacologica si ritiene compreso tra 1 e 3 miliardi di dollari statunitensi, e più di due terzi del costo totale è associato alla fase di sperimentazione clinica. Il reclutamento dei pazienti rappresenta il principale fattore determinante le tempistiche per la preparazione di un dossier registrativo, e si è stimato che ogni giorno di ritardo nella conclusione di uno studio pivotal possa comportare, per un promotore industriale, fino a 8 milioni di dollari di perdita di entrate.

Inoltre, le sperimentazioni cliniche faticano a mantenere i partecipanti impegnati nello studio, con tassi di abbandono fino al 40% che determinano complicazioni a livello metodologico e ulteriori ritardi.

L'introduzione delle nuove tecnologie nell'ambito della ricerca clinica genera un'economia diversa rispetto a quella legata ai trial condotti in ma-

niera tradizionale, che merita un adeguato approfondimento.

L'analisi deve prendere in considerazione i costi derivanti dalla progettazione e dall'impiego di nuove soluzioni tecnologiche, oltre che una disamina degli eventuali risparmi per il Servizio Sanitario generati dal loro utilizzo.

La progettazione di soluzioni tecnologiche e la fornitura di servizi collegati possono costituire per il promotore una voce di costo importante nell'esecuzione di un DCT. La scarsità di soluzioni "off the shelf" e la necessità imprescindibile di customizzare le esigenze di ciascun protocollo fanno sì che molti di questi costi siano incompressibili. È però importante sottolineare come questi costi non siano sempre aggiuntivi rispetto al budget "classico" di uno studio clinico. Qualitativamente si può supporre che l'introduzione di soluzioni tecnologiche vada infatti a diminuire altri costi tradizionalmente legati alla sperimentazione. L'esempio più pertinente potrebbe essere la riduzione dei costi di monitoraggio on site che, se non del tutto eliminabili, possono essere effettivamente ridotti, e su un lungo periodo di tempo, dalla disponibilità di soluzioni adeguate di *remote monitoring/remote source data verification-SDV*.

Non si può presupporre con sicurezza che l'esecuzione di DCT costituisca un costo minore per i centri sperimentali (se confrontata con una metodologia classica). Il numero di ore lavorate e la necessità di trattamento e di follow-up dei pazienti, nonché la maggior parte delle procedure diagnostiche sono infatti verosimilmente le stesse. Addirittura, si potrebbe pensare che le necessità formative per il personale dei centri possa/debba essere superiore, almeno all'inizio. Altre voci importanti di costo per uno studio in DCT potrebbero essere invariati rispetto a uno studio tradizionale, ad esempio la fase di sottomissione regolatoria, oppure i costi relativi all'analisi statistica.

L'impatto più positivo si avrebbe nella gestione dei dati e nella gestione documentale. Per quanto riguarda i dati, si presuppone una minore necessità di round successivi di queries, sfruttando direttamente la componente dei wearables e degli e-PRO. La gestione smaterializzata dei documenti di studio tramite un e-trial master file potrebbe senz'altro contribuire ad una maggiore efficienza.

Come detto però l'introduzione di tecnologie prevede necessariamente dei costi non presenti in un modello tradizionale. In sintesi, il "pricing" di tutte queste soluzioni dovrebbe poter portare come minimo ad una invarianza di costi generali nell'esecuzione di uno studio, a fronte però di un guadagno in termini di tempo. In effetti la variabile tempo

è quella che potrebbe essere più positivamente influenzata dall'uso di tecnologie. L'utilizzo efficace di wearables, e-PRO, remote monitoring, e-documents, accelera la gestione dei dati, così come della documentazione essenziale. Una componente di "costo", generalmente non considerata nella pianificazione di un budget di studio clinico e che verrebbe invece sicuramente minimizzata, è il tempo e costo sociale per le visite di trattamento e controllo dei pazienti. Tradizionalmente l'onere delle trasferte presso i centri specializzati è interamente sopportato dai pazienti. Il concetto stesso di studio decentralizzato prevede minor tempo, minori disagi e minor costo proprio per i pazienti stessi che possono essere maggiormente invogliati alla partecipazione e a rimanere nello studio più a lungo grazie a minori trasferte presso l'ospedale, e ciò a fronte della garanzia di una adeguata supervisione medica, sia pure tramite telemedicina. Con l'aumentare della sensibilità ecologica collettiva, è importante sottolineare che tramite smaterializzazione e virtualizzazione si possa avere un impatto positivo sull'ambiente, mediante ridotte emissioni di CO₂ conseguentemente a minori spostamenti fisici dei pazienti e del personale addetto allo studio (in particolare dei CRA).

In estrema sintesi: l'investimento iniziale per l'utilizzo delle tecnologie fornite da aziende specializzate comporta oneri probabilmente superiori a uno studio tradizionale. Tuttavia, è lecito supporre che un trial decentralizzato opportunamente gestito possa essere più rapido e conveniente nella sua fase di validazione e raccolta dati, comportando così in effetti un risparmio anche economico nel lungo termine. La fase formativa potrà richiedere più tempo o anche più risorse umane con maggiori competenze, ma questo investimento iniziale potrà essere utilizzato per studi successivi fornendo un effetto moltiplicatore di risparmi in centri molto orientati alla ricerca applicata. Il risparmio economico è invece indubbio per i pazienti, soprattutto in quelle situazioni in cui la patologia affrontata è particolare o rara, e i centri in grado di trattarla sono in genere pochi e possono essere a notevole distanza rispetto al domicilio del paziente.

Altro scenario si prospetta se l'analisi dei costi derivanti da una maggiore digitalizzazione dei processi viene sviluppata dal lato dei centri e dei promotori di studi non industriali.

Parlando dei centri di sperimentazione è d'obbligo premettere che una delle leve di maggiore efficacia per una consistente applicazione delle tecnologie nell'ambito della sanità e di riflesso per lo svolgimento degli studi clinici, riguarda la quantificazione dei risparmi che potrebbero deri-

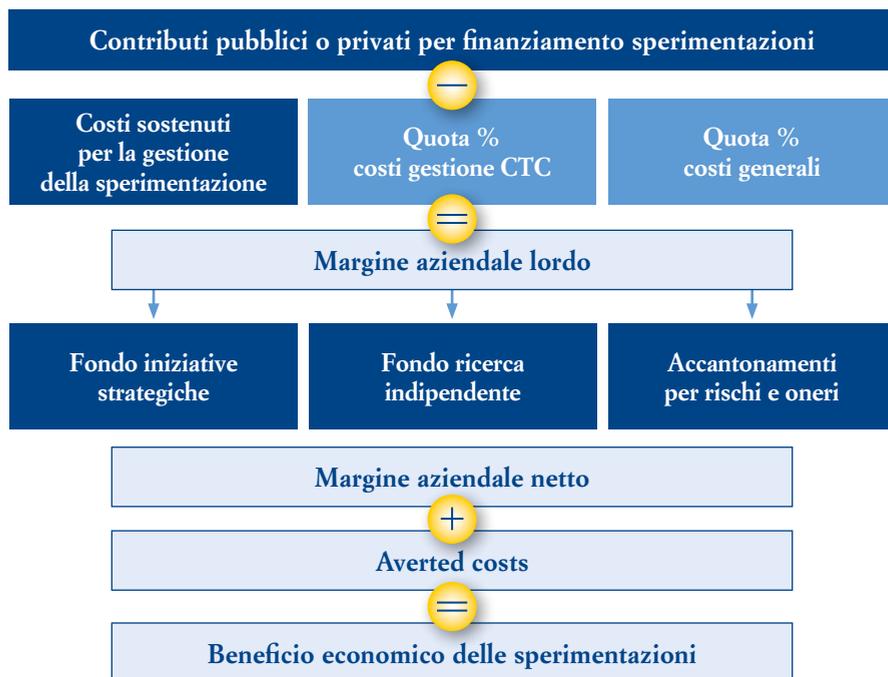
vare al Servizio Sanitario da una maggiore digitalizzazione delle attività legate sia all'assistenza sia alla ricerca.

Ma, mentre nell'ambito assistenziale il percorso verso una maggiore digitalizzazione della sanità è ormai tracciato, di più difficile interpretazione è il fenomeno della rilevazione dei costi e dei potenziali risparmi nell'ambito della ricerca clinica, in quanto più che di risparmio è corretto parlare di costi evitati al Servizio Sanitario.

L'analisi dei dati relativi ai costi evitati per quanto concerne i farmaci nell'ambito degli studi clinici è stata ampiamente documentata secondo il modello dettagliato nella *figura 3*, mentre la quantificazione di queste informazioni per quanto concerne una maggiore digitalizzazione dei processi, vede la mancanza di dati oggettivi e necessita quindi di approfondimento.

Per le grosse aziende e le CRO, lo sviluppo della tecnologia applicata alla ricerca è parte delle linee strategiche di sviluppo ed è quindi inter-

Figura 3 - Il business model delle sperimentazioni cliniche in un'azienda sanitaria. Fonte elaborazione ALTEMS



modificata da Cicchetti A. et al. 2018

pretabile come una linea di investimento necessaria che in prospettiva sarà in grado di generare una migliore razionalizzazione dei processi, e quindi indirettamente anche dei risparmi.

Per i centri, una maggiore digitalizzazione dei processi legati alla ricerca clinica genera costi vivi derivanti dall'acquisizione degli strumenti informatici necessari, costi derivanti dai cambiamenti strutturali richiesti per un corretto funzionamento delle tecnologie, e costi relativi alla formazione e al lavoro dei singoli operatori impiegati. Inoltre un'analisi dei costi condotta a livello di sistema, per essere efficace e predittiva di eventuali risparmi/costi evitati nella gestione di studi clinici, dovrebbe svolgersi in un arco temporale adeguato.

La complessità di questo percorso avrà forzatamente un impatto molto diverso nei processi di digitalizzazione tra i vari centri, andando a tracciare un solco ancora più profondo tra quelli più votati alla ricerca rispetto a quelli preferibilmente orientati all'assistenza, e ciò a volte a scapito delle opportunità di cura offerte ai pazienti.

Per i promotori di ricerca non-profit, lo sviluppo di tecnologie genera costi iniziali di investimento che spesso non sono sostenibili, a meno di non creare partnership o networking, giustificando l'iniziale investimento con una maggiore efficienza e qualità delle attività da raggiungere nel più lungo periodo.

Tali investimenti sia per i centri che per i promotori di ricerca non-profit sono comunque un percorso obbligato per garantire lo sviluppo di una ricerca che risponda a reali bisogni dei pazienti, e non solo legata a strategie industriali di sviluppo.

6. Aspetti normativi rilevanti: la gestione della privacy

Attualmente (inizio 2022) non esistono menzioni specifiche nelle normative nazionali relativamente ai DCT. L'impianto metodologico ed etico delle sperimentazioni cliniche si basa essenzialmente sulle Norme di Buona Pratica Clinica - GCP-ICH (DM 15/7/97) e sui riferimenti legislativi ad esse collegate. Sebbene nulla nell'impianto teorico dei DCT sia in contraddizione con quanto stabiliscono le GCP, sarebbe tuttavia lecito attendersi delle linee guida, o quantomeno una posizione ufficialmente espressa da parte delle autorità regolatorie circa l'effettiva accettabilità dei dossier ai fini di autorizzazione e contenenti dati relativi a sperimentazioni condotte

in modalità decentralizzata.

A valle di questa premessa, nulla cambia in teoria circa i requisiti per GCP dei documenti fondamentali (protocollo, Investigator's Brochure, consenso informato), e nemmeno relativamente alle responsabilità fondamentali delle parti coinvolte (Sponsor/CRO, Comitati Etici, Sperimentatori) nella progettazione ed esecuzione degli studi clinici anche in modalità decentralizzata.

Esistono già esperienze consolidate circa l'utilizzo degli elementi costitutivi dei DCT presi "uno per uno", anche a seguito della situazione pandemica, che hanno dimostrato in generale una buona accettabilità e hanno dato prova di sufficiente sicurezza. Questi elementi sono stati inseriti però nel contesto formale di disegni di studio tradizionali, come soluzioni "stand alone", e non pensati e utilizzati con un approccio di "quality by design" complessivo.

Le criticità ad ora evidenziate nell'utilizzo di questi elementi sono occasionalmente di natura tecnica (ad es. la non uniformità delle cartelle cliniche elettroniche presso i centri) o relativa alla sicurezza dei dati (privacy) (ad es. circa l'uso dei consensi informati elettronici), ma più spesso sono di natura culturale o di arretratezza nelle dotazioni tecnologiche, soprattutto dei centri.

Una focalizzazione appare in particolare opportuna rispetto alle tematiche di data privacy nel contesto degli studi clinici, con particolare riferimento a quelli che utilizzano modalità decentralizzate. Attualmente sia le domande che le risposte in termini di chi può avere accesso a quali dati e a quali condizioni sono molto frammentate, e vi è amplissima discrezionalità da parte dei Data Protection Officers, dei Comitati Etici e da parte dell'Autorità Garante (laddove interpellata) circa le decisioni conseguenti.

Sarebbe opportuno, beneficiando dell'esperienza fin qui accumulata, delineare delle linee guida condivise, soprattutto nell'ottica di un allargamento delle parti interessate (pazienti, sponsors, sperimentatori, CRO, service providers). Da questo punto di vista, mentre alcune autorità regolatorie (FDA) hanno già espressamente dichiarato che sono intenzionate a favorire l'utilizzo dei DCT e sono disposte a collaborare con tutte le parti interessate per un pieno sviluppo di queste nuove metodologie, a livello nazionale italiano (ma anche a livello europeo) sembra prevalente l'atteggiamento di cautela secondo il principio che "se qualcosa non è espressamente autorizzato allora non si può fare". L'esperien-

za maturata finora, in realtà, prova il contrario, ma è sicuramente necessaria una maggiore uniformità di approccio.

In questo scenario decisamente variegato e in rapida evoluzione, uno dei temi più rilevanti è senza dubbio quello della protezione dei dati. Nel campo delle sperimentazioni cliniche (e in particolare nei DCT), per effetto dell'uso di sensori e dispositivi elettronici per acquisire dati clinici, vengono spesso a crearsi grossi set di dati, non sempre strettamente necessari alla determinazione degli endpoint primari e secondari dello studio. Il primo problema che si pone è quindi quello di valutare la possibilità giuridica di trattare questi dati anche per altre finalità, che non siano strettamente quelle connesse alla sperimentazione.

Sul punto si osserva quanto segue. Il consenso del paziente (art. 9 lett. a del GDPR) è considerato, in generale, la base giuridica idonea per il trattamento dei dati nell'ambito di una sperimentazione clinica, seppure da più parti siano stati sollevati dubbi sull'idoneità di tale base giuridica - si veda il Parere 3/2019 dello European Data Protection Board relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b).

Nello specifico poi il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (CTR), divenuto pienamente efficace il 31 gennaio 2022, prevede espressamente secondo l'art. 28 comma 2, che il promotore possa chiedere al soggetto arruolato nella sperimentazione, ottenendo dal soggetto stesso uno specifico consenso, di poter trattare i suoi dati al di fuori del campo di applicazione del protocollo per ulteriore finalità di ricerca scientifica.

A prescindere da tale caso espressamente disciplinato, appare rilevante tenere presente che il GDPR introduce altre basi giuridiche che potrebbero essere utilizzate per trattare l'ampio set di informazioni che vengono raccolte nel corso di una sperimentazione, sia on site che decentralizzata. In primo luogo si richiama l'art. 9 lett. g che ammette il trattamento di particolari categorie di dati quando "il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico rilevante sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri, che deve essere proporzionato alla finalità perseguita, rispettare l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevedere misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato". Tale norma ha poi trovato una sua disciplina di dettaglio nell'art. 2-sexies del nostro Codice Privacy che elenca tutti i casi conside-

rati di “pubblico interesse” in cui i dati possono essere trattati. Tale art. 2-sexies del Codice Privacy è stato poi di recente modificato dal DL 139/2021 - c.d. Decreto Capienze (convertito in legge dalla l.n. 205/2021): l’attuale versione dell’art. 2-sexies ammette oggi la possibilità di trattare i dati sulla base di atti amministrativi generali a patto che tali atti “specificano i tipi di dati che possono essere trattati, le operazioni eseguibili e il motivo di interesse pubblico rilevante, nonché le misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell’interessato”. Tale apertura del legislatore italiano (seppur fortemente criticata dal Garante Privacy) sembra presupporre la possibilità di trattare i dati per altre finalità ed in forza di altre basi giuridiche.

Un’altra previsione legislativa che potrebbe essere utile per trattare i dati raccolti nel corso delle sperimentazioni cliniche on site e/o decentralizzate è l’art. 9 comma 2 lett. i, GDPR. Tale norma stabilisce la possibilità di trattare particolari categorie di dati ove il trattamento sia “necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell’assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell’Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell’interessato, in particolare il segreto professionale”. Anche in questo caso il GDPR prevede la possibilità di un trattamento dei dati per motivi non solo di “interesse pubblico nella sanità pubblica”, ma altresì per la “qualità e la sicurezza dell’assistenza sanitaria”: tale previsione legislativa sembra aprire la possibilità di delineare ulteriori finalità per le quali i dati raccolti possono essere trattati.

Per completezza espositiva si segnala che su questi temi è aperto a livello comunitario un ampio dibattito. Solo a titolo di esempio si segnala che di recente (febbraio 2022) l’Associazione Farmaindustria Spagnola ha emanato un Codice di Condotta ex art. 40 GDPR - regolarmente approvato dal Garante Spagnolo (AEPD - Agencia Española Protección Datos) e intitolato “Código de Conducta regulador del tratamiento de datos personales en el ámbito de los ensayos clínicos y otras investigaciones clínicas y de la farmacovigilancia” - nel quale si afferma che

- la base giuridica per la sperimentazione clinica non è il consenso, ma l’obbligo legislativo (art. 6 lett. GDPR) nonché il pubblico interesse e la ricerca (art. 9 lett. i e j GDPR) - ciò vale non solo per promotori pub-

blici ma anche per i privati

- per la sperimentazione deve essere svolta una Valutazione d'impatto ex art. 35 GDPR

- è legittimo il *secondary use* dei dati (art. 5 lett. b GDPR) a queste condizioni:

- lo sperimentatore principale e i membri del suo team non potranno avere accesso ai dati di identificazione dei partecipanti. La codifica dovrà quindi essere effettuata da una terza parte non appartenente al team di ricerca che dovrà conservare le informazioni necessarie per l'eventuale re-identificazione dei partecipanti
- tutti i membri del team di ricerca dovranno firmare un impegno di riservatezza, così come l'obbligo di non svolgere alcuna attività volta alla re-identificazione dei partecipanti.
- il centro di ricerca dovrà mettere in atto tutte le misure di sicurezza necessarie per evitare la re-identificazione dei partecipanti e l'accesso da parte di terzi non autorizzati.

Occorre in ogni caso ricordare che l'interessato deve sempre essere messo a conoscenza, attraverso l'informativa, di tutte le finalità per la quale i suoi dati verranno trattati: se ciò non è avvenuto attraverso l'informativa iniziale, si potrà valutare di utilizzare un'informativa successiva (art. 14 GDPR).

Da ultimo, un'ulteriore via, più facilmente percorribile qualora lo studio faccia ampio uso di sistemi di raccolta dati informatizzati (come nel caso dei DCT) risiede nella loro completa anonimizzazione quando trattati al di fuori dello stretto ambito del trial per cui sono raccolti, ovvero l'eliminazione dai set di dati di tutti quegli indicatori (ad es. età, sesso, particolari condizioni cliniche di base) che renderebbero identificabili i soggetti in studio dai quali sono raccolti. Questa attività di "cleaning dei dati" potrebbe portare gli stessi al di fuori dell'ambito di applicazione del GDPR senza ledere in alcun modo i diritti alla protezione dei propri dati da parte dei soggetti in studio.

7. Conclusioni

I DCT sembrano rappresentare, grazie anche alla spinta verso la digitalizzazione prodotta dalla pandemia COVID-19, una grande opportunità per la ricerca pubblica e privata. Pur potendo necessitare - alme-

no in una prima fase - di periodi più lunghi e investimenti consistenti per la formazione degli operatori, questi studi potrebbero essere nel medio termine efficaci ed erogabili su tutto il territorio nazionale, specie se venissero risolti i problemi legati alla privacy e quelli conseguenti alla presenza a livello nazionale, regionale e locale, di tecnologie digitali fra loro diverse e non comunicanti. Con un'azione strutturata si potrà anche aumentare la sensibilità dei pazienti e la loro possibilità di partecipare ai DCT, ad oggi spesso limitati a pazienti giovani e senza gravi morbidità.

Infine, un aspetto da approfondire particolarmente promettente e che potrà essere oggetto di valutazioni e misurazioni ulteriori, data la riduzione degli spostamenti e dei consumabili, è quello dell'impatto ecologico dei DCT.

What is known	<ul style="list-style-type: none">• Per ognuna delle fasi operative nelle quali può essere schematizzato lo svolgimento di un DCT (analisi di fattibilità, design del trial, gestione operativa, acquisizione dei dati, gestione remota, chiusura del trial e analisi statistica), possiamo avere a disposizione una o più tecnologie che ci consentono la conduzione dello studio clinico in parte o completamente da remoto• Per poter realizzare efficacemente un trial decentralizzato è necessaria l'esistenza di un sistema e-health efficiente che permetta a tutti gli attori coinvolti una comunicazione efficace. Tra i principali problemi che si riscontrano in questo ambito, con particolare riferimento al nostro Paese, vi è quello dell'assenza di una piattaforma comune tra i vari ospedali per la raccolta dei dati clinici all'interno di un unico repository (cartella clinica informatizzata), ciò che rende di difficile applicazione il processo di alimentazione automatizzata dei dati dai centri di sperimentazione verso le e-CRF degli studi clinici• La situazione per la realtà italiana è molto variegata, e sul territorio esistono centri ben attrezzati e che dispongono di competenze ed attrezzature anche molto avanzate, a fronte di numerose altre nelle quali le infrastrutture necessarie per un'adozione efficace dei DCT non sono presenti. Nello specifico, salvo il caso di poche realtà particolarmente virtuose, oltre che in termini di dotazione tecnologica è insufficiente la disponibilità di risorse umane addestrate e competenti in tema di sperimentazione clinica, sia per i trial tradizionali che ancor più per i DCT
----------------------	--

<p>What is uncertain</p>	<ul style="list-style-type: none"> • I requisiti regolatori pongono delle sfide di maggiore complessità alle tecnologie che vengono utilizzate in maniera decentralizzata, in quanto queste devono garantire gli stessi parametri di sicurezza della gestione del dato rispetto ai precedenti formati, come ad esempio la carta o gli archivi situati in un unico luogo • Senza interoperabilità e integrazione dei sistemi tecnologici, l'obiettivo di collaborazione e condivisione dei dati diventa difficile o impossibile da raggiungere. La questione poi si deve spostare su chi avrà il potere di creare questi standard (a livello istituzionale oppure locale) e su quali indicazioni dare per il loro mantenimento • Anche se le prime osservazioni sembrano incoraggianti, l'esposizione dei pazienti agli aspetti tecnologicamente più innovativi è ancora limitata e le esperienze sono ancora insufficienti per poter dare una valutazione di merito sull'effettiva capacità dei DCT di estendere le possibilità di arruolamento dei pazienti e la loro permanenza nei clinical trial (essenzialmente per i limiti legati al divario digitale nella popolazione) • La documentazione relativa all'impatto economico dell'implementazione dei DCT per i promotori, per i centri sperimentali e per il Sistema Sanitario è ad oggi limitata. Insieme all'aspetto finanziario è peraltro importante comprendere se questa tipologia di studio può o meno consentire una velocizzazione dei processi di valutazione/validazione dei prodotti in sperimentazione
<p>What we recommend</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un'efficace applicazione della e-health nell'ambito degli studi clinici digitalizzati e gestiti da remoto richiederà interventi strutturali che creino in un ragionevole arco temporale le condizioni più idonee per lo sviluppo e l'utilizzo delle tecnologie già esistenti. Senza interoperabilità dei sistemi tecnologici, il rischio di fallimento o comunque di sotto-valorizzazione degli studi clinici decentralizzati è verosimilmente elevato • Per quanto apparentemente banale, dovrebbero essere preferibilmente selezionate e incluse in un DCT tecnologie che sono facili da imparare, semplici, comode da usare e fisicamente confortevoli • La gestione della sicurezza del dato deve essere effettuata con investimenti adeguati e azioni preventive atte a salvaguardare i sistemi da malfunzionamenti accidentali o dolosi • Si auspica che in Italia sia adottato un approccio di sistema, per fornire, con un forte coordinamento a livello nazionale ma anche un coinvolgimento regionale e locale, la disponibilità di risorse adeguate, e realizzare un quadro complessivo il più possibile uniforme. Questo scenario dovrebbe generare un substrato fertile per la realizzazione di DCT.

Bibliografia

1. Ali Z, Zibert JR, Thomsen SF. Virtual clinical trials: perspectives in dermatology. *Dermatology* 2020; 236: 375-382
2. Angerame L, Cicchetti A, Di Paolo G, Pluchino G, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia - Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche: Report 2020. Aprile 2021
3. Cicchetti A, Adesso D, Leone FE, Amato A, Angerame L, D'Aversa A, Nicora C, Fraticelli M, Sfreddo E, Fumarola M, Porcino R, Scaccabarozzi S, Re S, Cociolo G. Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN. Definizione di un modello per una stima dei costi evitati. Report Finale, Marzo 2018 (Sfreddo E, comunicazione personale)
4. Coert RMH, Timmis JK, Boorsma A, Pasman WJ. Stakeholder Perspectives on Barriers and Facilitators for the Adoption of Virtual Clinical Trials: Qualitative Study. *J Med Internet Res* 2021; 23: e26813
5. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The New Normal in Clinical Trials: Decentralized Studies. *Ann Neurol* 2020; 88: 863-866
6. Josan K, Touros A, Petlura C, Parameswaran C, Grewal U, Senior M, Viethen T, Mundl H, Seninger C, Luithle J, Mahaffey K, Turakhia M, Dash R. Validation of a pandemic-proof, decentralized cardiovascular trial: scalable design produces rapid recruitment, high engagement and protocol adherence in DeTAP (Decentralized Trial in Afib Patients). *Eur Heart J* 2021; 42 (Supplement_1): ehab724.3177
7. Khozin S, Coravos A. Decentralized trials in the age of Real-World Evidence and inclusivity in clinical investigations. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 25-27
8. Levitan B, Getz K, Eisenstein EL, Goldberg M, Harker M, Hesterlee S, Patrick-Lake B, Roberts JN, DiMasi J. Assessing the financial value of patient engagement: a quantitative approach from CTTI's Patient Groups and Clinical Trials Project. *Ther Innov Regul Sci* 2018; 52: 220-229
9. Price J, Goodson N, Warren EJ, Wicks P, Reites J. Resilient design: decentralized trials recovered faster from the impact of CoViD-19 than traditional site-based designs. *Exp Rev Med Devices* 2021; 18(suppl1): 1-4
10. Porcu M. Cos'è la sanità digitale? Aprile 2021. <https://www.altalex.com/documents/news/2021/04/01/sanita-digitale-dal-fascicolo-sanitario-elettronico-in-poi>
11. Rossi Mori A. Modalità di adozione congiunta di modelli di assistenza innovativi e tecnologie. IRPPS Working Paper 123, Marzo, 2021.

Decentralized Clinical Trials: esperienze ed esempi

1. Introduzione

Sebbene il modello “*site-based*”, che prevede lo svolgimento delle attività di uno studio clinico presso la struttura (prevalentemente ospedaliera) dove opera lo sperimentatore responsabile, sia stato e continui ad essere il riferimento per la sperimentazione su efficacia e sicurezza di nuovi farmaci e dispositivi medici, nel corso degli ultimi anni i trial clinici decentralizzati (DCT), completamente digitalizzati o ibridi, stanno riscuotendo un sempre maggiore interesse fra gli stakeholder del sistema ricerca (pazienti, Istituzioni, ricercatori, promotori accademici e industriali, società di servizi, ecc).

La pandemia COVID-19 ha catalizzato in modo significativo l'adozione di studi clinici decentralizzati, con un aumento delle attività di sperimentazione condotte a distanza e nelle case dei partecipanti. Infatti, la crescente fruibilità di dati pertinenti allo stato di salute del paziente ottenibili attraverso una sempre più diffusa disponibilità di sorgenti digitalizzate, ben si è prestata alla necessità di distanziamento dettata dall'emergenza sanitaria e ha naturalmente condotto ad un'evoluzione dei trial clinici.

Il concetto alla base dei DCT è la possibilità di poter trasferire una parte crescente delle attività sanitarie direttamente ai pazienti, piuttosto che usare il paradigma tradizionale di portare i pazienti in un centro clinico partecipante allo studio.

¹Laboratorio Informatica Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

²Healthware Group, Salerno e Milano

³Data Management, Johnson & Johnson, Leiden, The Netherlands

⁴Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e Roche S.p.A., Milano

2. DCT in corso all'estero e in Italia

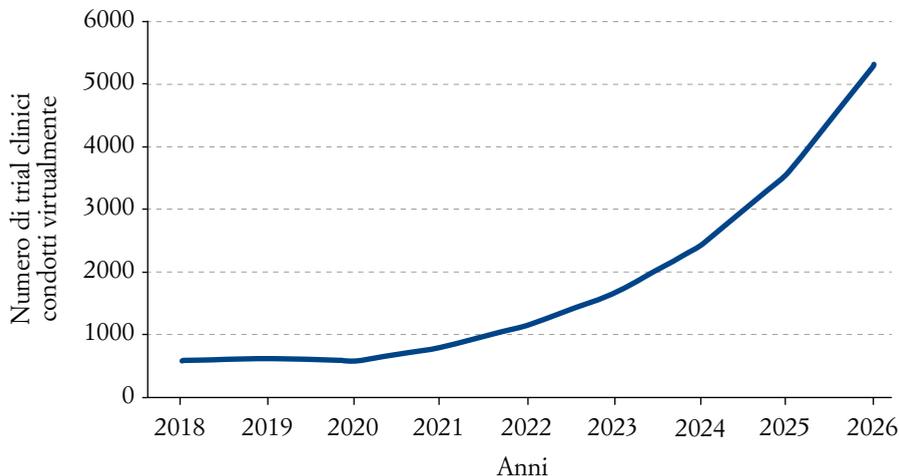
2.1 Overview, trends e principali players

I DCT stanno solo ultimamente ottenendo, grazie (o a causa) della pandemia COVID-19, ampia risonanza nel mondo scientifico, ma le loro potenzialità sono note da molti anni¹. Il primo studio interamente web-based (REMOTE - Research on Electronic Monitoring of Overactive bladder Treatment Experience) risale al 2011 ed è stato promosso da Pfizer nell'ambito di un'applicazione IND (Investigational New Drug). Nello studio REMOTE non erano previste visite in presenza, e gli sperimentatori hanno utilizzato Internet per il reclutamento dei pazienti, per sottoporre ai pazienti questionari online e per richiedere la compilazione di diari elettronici, mentre il farmaco sperimentale veniva inviato direttamente al domicilio del paziente². Risale invece al 2007 il primo tentativo di identificare e affrontare le sfide per condurre studi clinici più moderni ed efficienti, offrendo raccomandazioni che potessero risultare funzionali al raggiungimento di questo obiettivo. Artefici dell'iniziativa, denominata Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI), sono state la Food and Drug Administration (FDA) e la Duke University, che nel 2018 hanno pubblicato alcune tra le prime raccomandazioni per i DCT³. Particolarmente vivace è l'attività di FDA, che nel 2015 è stata incaricata dal Congresso degli Stati Uniti (attraverso il 21st Century Cures Act) di sviluppare una linea guida per nuovi progetti di sperimentazione clinica che facessero uso di strumenti digitali, e dai quali potessero provenire risultati utili al fine di supportare l'approvazione dei farmaci. Durante la fase acuta della pandemia, FDA ha rilasciato una linea guida specifica su come condurre studi clinici virtuali⁴, a cui si sono aggiunte le linee guida per la conduzione di studi clinici in determinate aree come quella oncologica⁵. Entrambe hanno fornito le basi per le linee guida della FDA pubblicate nel dicembre 2021 sull'uso delle tecnologie della digital health per raccogliere da remoto dati nell'ambito di sperimentazioni cliniche⁶. È da segnalare inoltre il lancio (nel dicembre 2020) dell'iniziativa Decentralized Trials and Research Alliance (DTRA, <https://www.dtra.org>) che riunisce più di 50 organizzazioni internazionali, tra cui FDA e associazioni di pazienti, per promuovere la metodologia dei DCT. Con la crescente accettazione della medicina virtuale e delle nuove tecnologie in grado di raccogliere da remoto i dati dei pazienti, sembra che ci siano pochi dubbi sul fatto che i DCT siano arrivati a un grado di maturità capace di cambiare il volto delle sperimentazioni cliniche.

La crescita del fenomeno legato ai DCT trova conferma nei numeri. Una precisa quantificazione dei DCT non è agevole in considerazione della spiccata eterogeneità procedurale che possono assumere questi studi (da più o meno “ibridi” a “fully decentralized”) e della assenza di un lessico omogeneo rispetto ai DCT che rende difficoltosa l’impostazione di chiavi di ricerca sensibili e specifiche per ottenere informazioni dai database disponibili. Una survey condotta nel maggio 2020 fra 180 professionisti della ricerca clinica aveva stimato che a livello globale i DCT (intesi con una componente di decentralizzazione significativa se non completa) rappresentavano circa lo 0,5% degli studi clinici in atto o pianificati (circa 1% in Nord America, la regione con la maggior prevalenza di DCT)⁷. In termini evolutivi, come si evince dal grafico di Research2Guidance⁷, si sta peraltro assistendo a un continuo aumento di studi che usano tecnologie per consentire la decentralizzazione di almeno alcune delle fasi del progetto di ricerca (*figura 1*). In Nord America ed Europa nel 2021 erano circa 1.000 gli studi appartenenti a questa categoria, con un numero atteso per il 2026 previsto crescere fino a quasi 6.000 studi.

Di pari passo con il numero di DCT aumenta anche il numero di pazienti reclutati in queste tipologie di studi. Per esempio, dal 2015, la piattaforma di Medable (fra i principali player in questo mercato) è stata implementata per condurre oltre 150 studi clinici tra “fully decentralized” e

Figura 1 - Aumento stimato del numero di studi che impiegano tecnologia virtuale in Nord America ed Europa⁸



ibridi. La piattaforma ha facilitato lo studio di oltre 80 nuove terapie, reclutando più di un milione di partecipanti in oltre 60 Paesi. Riducendo al minimo la necessità di visite in presenza, i benefici si sono concretizzati in una registrazione del farmaco presso gli enti regolatori 3 volte più veloce, in tassi di fidelizzazione dei pazienti allo studio superiori al 90%, e in una riduzione complessiva dei costi del 50%⁹.

Tutte le fasi del ciclo di vita di una sperimentazione clinica (impostazione dello studio, attivazione e valutazione) sono interessate dall'innovazione sanitaria digitale. Mentre la maggior parte delle startup si concentra sulla fornitura di soluzioni in una specifica fase, alcune offrono soluzioni *end-to-end*, cioè soluzioni che coprono l'intero spettro delle fasi facilitando la conduzione degli studi virtuali decentralizzati¹⁰. Evidation, Medable, Science 37 e THREAD sono alcuni dei principali attori che offrono soluzioni *end-to-end*. In particolare, Evidation fa leva sulle sue comunità di pazienti e sulle sue piattaforme digitali per condurre studi decentralizzati o studi virtuali, come accaduto nello studio pubblicato di recente e riferito al programma di gestione delle malattie croniche di Omada Health¹¹. Tutte queste aziende collaborano attivamente con imprese farmaceutiche e/o CRO, le quali sono fortemente interessate al passaggio dalle sperimentazioni cliniche tradizionali alle sperimentazioni cliniche decentralizzate. Alcuni esempi sono le collaborazioni tra Medable e LabCorp, quella tra Science37 e Boehringer Ingelheim e tra Science37 e Novartis, e quella tra THREAD e Novartis.

2.2 Scenari: Italia, Europa, USA

Italia

Le informazioni più significative in merito alla presenza di DCT in Italia ci arrivano dal documento pubblicato recentemente a cura dell'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione di Farmindustria¹². Nell'ambito della ricerca è stata svolta una survey tra le aziende associate a Farmindustria, per valutare l'interesse all'utilizzo in Italia di questa tipologia di studi, lo stato attuale di implementazione dei DCT e delle singole soluzioni, così come le barriere riscontrate e le potenziali soluzioni per la loro attuazione. L'indagine si è svolta nel periodo aprile-maggio 2021 e ha raccolto i dati provenienti da 25 aziende e da un campione di 650 studi clinici con sottomissione regolatoria in Italia nel periodo 2019-2021. Il 60% degli studi clinici è risultato utilizzare almeno un componente digitale o remoto, di-

mostrando come l'implementazione di DCT "ibridi" sia già una realtà in Italia. Al momento, tuttavia, a causa del contesto regolatorio poco definito, la diffusione di questa tipologia di studi è legata alla gestione dei pazienti nel periodo pandemico; in tal senso il dato potrebbe risultare sovrastimato, come sembrerebbe confermato dalla survey internazionale precedentemente citata, e che aveva riportato un risultato sensibilmente inferiore (circa il 25%)⁷. Tra i vari risultati, l'indagine ha mostrato come sia eterogenea l'applicazione di componenti digitali nell'ambito dei DCT, con particolare attenzione verso l'uso di dispositivi indossabili e quelli che consentono di accedere direttamente agli Electronic Health Report (*tabella 1*).

Tabella 1 - Indagine di Farmindustria: adozione in Italia di componenti digitali negli studi clinici 2020-2021¹²

Componenti Digitali	Aziende che hanno considerato l'implementazione dei componenti in Italia		Aziende che hanno implementato i componenti in Italia	
	Numero	%	Numero	%
eRecruitment	5	21	3	12
eConsent	12	48	8	32
eSignature (eConsent con eSignature)	9	36	4	16
Home nursing/Home Care HCP	13	52	8	32
Visite del paziente da remoto (televisite)	12	48	8	32
eSource	2	8	2	8
Dispositivi indossabili (wearable)	12	48	10	40
Remote labs Test e Test at Home	13	52	8	32
Direct-to-patient IMP delivery	14	56	14	56
eLabelling & eTraceability	3	12	2	8
Remote SDV tramite video call	20	80	1	68

Remote SDV tramite accesso diretto a eHR	15	60	13	52
e-Investigator Study File	3	12	2	8
Piattaforme di scambio di documenti	14	56	12	48
Aziende	25		25	

HCP: Healthcare Professional; IMP: Investigational Medicinal Product; HR: Health Records; SDV: Source Data Verification

Europa

In ambito europeo il documento che più ci avvicina all'implementazione dei DCT è quello pubblicato il 10 febbraio 2022 dal titolo "Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic, Version 5"¹³.

Sebbene sia evidente che si tratta di raccomandazioni temporanee per la gestione degli studi clinici in corso di pandemia (es. visite a domicilio, spedizione di farmaco sperimentale direttamente al domicilio del paziente, e *source data verification* da remoto), tali indicazioni sono componenti chiave per l'implementazione dei DCT non solo nello stato di emergenza, ma anche in futuro.

Fattori regolatori e culturali influenzano fortemente l'adozione dei DCT. A differenza degli Stati Uniti, in Europa la definizione di regole specifiche per ogni Paese fa sì che vengano declinati in modo diverso l'utilizzo, ad esempio, del consenso informato elettronico (e-consent), di infermieri a domicilio, del servizio di spedizione del farmaco a casa del paziente e le relative implicazioni sul trattamento dei dati del paziente¹⁴.

Un'altra iniziativa volta a favorire l'introduzione degli studi clinici decentralizzati in Europa è Trials@Home (<https://trialsathome.com>). Un consorzio di più di 30 aziende ha ricevuto finanziamenti per 5 anni nell'ambito di Innovative Medicine Initiative (IMI, ora denominata "Innovative Health Initiative" - IHI), con l'obiettivo di dimostrare come il cambio di paradigma nella conduzione degli studi clinici debba necessariamente beneficiare di quanto disponibile nell'era digitale^{15,16}. Oltre alla identificazione degli aspetti operativi, saranno elaborate linee guida rigorose e raccomandazioni chiare rivolte ai promotori degli studi e agli utenti in senso più lato. Trials@Home svilupperà inoltre uno studio clinico pilota randomizzato decentralizzato basato su alcuni specifici punti tra i quali:

- l'adozione di *best practices* nell'ambito degli studi clinici con elementi decentralizzati;
- la valutazione degli strumenti tecnologici;
- le valutazioni di carattere etico e regolatorio che richiedono un cambiamento per facilitare la conduzione di DCT;
- la valutazione del punto di vista dei diversi attori in merito al passaggio da Randomized clinical trial (RCT) a Randomized Decentralized Clinical Trial (RDCT), con particolare riferimento al coinvolgimento del paziente.

Come risultato di questo studio pilota il gruppo auspica la discussione e la successiva disseminazione di raccomandazioni e strumenti per l'implementazione di RDCT in Europa come mezzo per ridurre i tempi necessari alla realizzazione degli studi clinici, aumentare la loro qualità ed efficienza, e favorire l'accessibilità dei pazienti a soluzioni innovative di trattamento.

USA

Oltre alla Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) descritta nel precedente paragrafo, negli Stati Uniti l'attività rivolta alla promozione dei DCT (soprattutto da parte di FDA) è piuttosto florida.

In primo luogo, FDA si è attivata per l'applicazione del 21st Century Cures Act a sostegno dell'interoperabilità dei dati e della *real world evidence* con dirette implicazioni sulla regolamentazione delle approvazioni. Più di recente l'Agenzia ha lanciato un centro di eccellenza per la salute digitale¹⁷ il cui obiettivo è di promuovere la dedizione globale di FDA al progresso della tecnologia sanitaria digitale, inclusi i dispositivi sanitari mobili (come le App), il software come dispositivo medico (SaMD), i dispositivi indossabili quando utilizzati come dispositivo medico, e tecnologie utilizzate per lo studio dei prodotti medici mediante la ricerca clinica.

Ma il passo più importante di FDA è senza dubbio la pubblicazione (nel dicembre 2021) delle linee guida sull'impiego degli strumenti di digital health (come i dispositivi intelligenti e indossabili) per acquisire dati da remoto dai pazienti reclutati negli studi clinici⁶. La nuova guida definisce l'attuale pensiero dell'ente regolatorio su come gli sponsor di una sperimentazione possono impiegare strumenti di digital health nella progettazione di studi clinici su farmaci o dispositivi medici¹⁸. Le linee guida nascono dalla considerazione che COVID-19 ha aumentato il numero di studi decentralizzati o remoti, specialmente quelli condotti durante la fase acuta della pandemia, poiché era diventato sempre più difficile per i pazienti partecipare agli studi presso il sito dello sperimentatore. Un recente son-

daggio ha rilevato che circa il 28% delle aziende biofarmaceutiche e delle CRO stavano conducendo studi clinici da remoto ancora prima della pandemia, e che questa percentuale è salita a quasi il 90% a metà del 2021.

Ulteriori considerazioni sono alla base di queste linee guida. Innanzitutto, i progressi nella tecnologia dei sensori, nell'Internet of Things (IoT), nelle piattaforme informatiche e nei metodi per la trasmissione e l'archiviazione dei dati hanno rivoluzionato la capacità di analizzare informazioni clinicamente rilevanti raccolte da remoto direttamente dai pazienti. A ciò occorre aggiungere il fatto che l'acquisizione dei dati da remoto può dare una risposta a molti problemi che possono presentarsi negli studi clinici tradizionali, come per esempio l'impossibilità di recarsi presso il centro sperimentatore da parte di partecipanti allo studio che hanno limitazioni fisiche o cognitive, che non hanno sufficiente tempo, o che vivono in zone geograficamente lontane.

In sintesi, le linee guida forniscono suggerimenti sulla progettazione e sulla selezione di tecnologie adatte all'uso nelle sperimentazioni cliniche, su come possono essere verificate e convalidate come idonee allo scopo dallo sponsor, e sul tipo di informazioni che devono essere incluse in una richiesta di avvio di una sperimentazione clinica o in una richiesta di approvazione all'immissione in commercio che contemplino modalità di raccolta dati decentralizzate. Inoltre, esse forniscono indicazioni sulla valutazione degli endpoint clinici misurati attraverso i dati raccolti con gli strumenti di digital health e sulle analisi statistiche da condurre, oltre a considerazioni sui rischi clinici e su quelli relativi alla privacy, e sulle garanzie riguardanti l'acquisizione del consenso informato. Non mancano, trattandosi di strumenti elettronici, indicazioni sulle migliori pratiche per la protezione e la conservazione dei dati dei pazienti.

3. Revisione non sistematica di DCT: esperienze e casi

Come già ricordato, la concreta applicazione dell'approccio decentralizzato negli studi clinici ha una storia più che decennale, che esordisce nel 2011 con l'esperienza dello studio REMOTE².

Da questa prima esperienza ad oggi, il numero e la varietà di DCT sono andati progressivamente crescendo, configurando un *corpus* di esperienze ampio e diversificato per tipologia di disegno dello studio, tecnologie utilizzate, applicazioni, aree di intervento. Con l'obiettivo di offrire

una rappresentazione, seppur parziale, di questo scenario articolato e in evoluzione, a seguire sono presentati alcuni dati relativi all'esperienza disponibile e una selezione di casi esemplificativi dell'evoluzione dei DCT.

3.1 Esperienze

In assenza di specifici database o chiavi di interrogazioni univoche su motori di ricerca, abbiamo approcciato la revisione delle esperienze di DCT già disponibili e in corso da diverse angolazioni, considerando sia ricerche sui principali database di letteratura scientifica (PubMed) e di studi clinici (clinicaltrials.gov), sia la ricerca di liste e dati forniti da consorzi di ricerca o provider di DCT.

PubMed e Clinicaltrials.gov

La numerosità e l'andamento nel tempo delle pubblicazioni relative a studi decentralizzati o remoti presenti su PubMed possono rappresentare un primo indicatore dell'esperienza già disponibile in ricerca medico-scientifica, così come la numerosità di studi clinici pianificati o in corso registrati nel database clinicaltrials.gov può aiutare a delineare l'ampiezza della ricerca corrente.

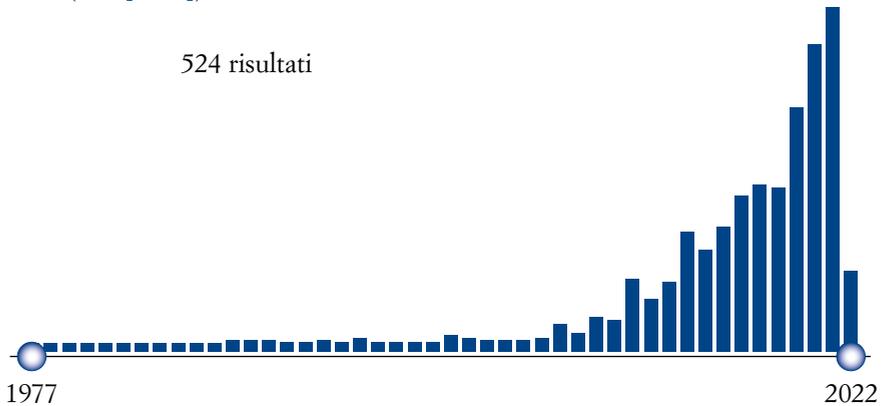
Pur considerando i limiti di questo tipo di approccio, in termini di specificità e sensibilità dei risultati ottenuti, è possibile osservare che l'andamento del numero di pubblicazioni scientifiche registrate su PubMed e potenzialmente riferibili a DCT (in totale $n=524$) ha avuto un incremento progressivo e sensibile già in epoca pre-pandemia, con una crescita sostanzialmente lineare (tranne uno "scalino" nel 2019), per arrivare ad un totale di 97 pubblicazioni nel 2021 (*figura 2*). Il 60% circa di tutte le pubblicazioni (312/524) corrisponde a RCT.

Questo andamento è plausibilmente interpretabile in base al presupposto che una buona parte dei DCT avviati dal 2020 in poi, anche in risposta alla pandemia, non sia ancora concluso o non abbia ancora raggiunto risultati sufficientemente maturi per la pubblicazione.

Tale ipotesi è confortata dall'osservazione di un elevato numero di studi clinici attivi che fanno riferimento a una componente decentralizzata/remota e sono attualmente presenti nel database clinicaltrials.gov, pari a circa 2.700 studi (chiave di ricerca: decentralized OR decentralised OR remote; filtrati per studi attivi: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active not recruiting; ricerca eseguita il 16 marzo 2022).

Sebbene non sia possibile trarre considerazioni quantitative conclusi-

Figura 2 - Numero di pubblicazioni presenti su PubMed e riferite a Decentralized Clinical Trials. Ricerca effettuata il 16 marzo 2022. Criteri di ricerca: ((decentralized[Title]) OR (decentralised[Title]) OR (remote[Title])) AND (trial[Title])



ve dai dati sopra riportati (in particolare l'esistenza di un lessico non omogeneo rispetto ai DCT rende difficoltosa l'impostazione di chiavi di ricerca sensibili e specifiche), gli ordini di grandezza e l'andamento appaiono attendibili e lasciano prevedere nei prossimi 1-2 anni un mercato consolidamento delle evidenze derivate da DCT in corso.

Trials@Home

Un'importante fonte di esperienza deriva dal programma Trials@Home (<https://trialsathome.com>), progetto pilota della durata di 5 anni specificamente focalizzato sulla sperimentazione clinica decentralizzata¹⁵. Nell'ambito di questo progetto, è stata condotta un'analisi qualitativa volta a valutare l'esperienza di investigatori e altri soggetti coinvolti nell'implementazione di RDCT (Remote DCT), elencati in *tabella 2*¹⁶. Questa lista, pur limitata a 20 studi rappresentativi, fornisce informazioni utili a confermare la versatilità dell'approccio "remote" per quanto riguarda il grado di decentralizzazione (completamente remoti *vs* ibridi), gli strumenti utilizzati (arruolamento tramite piattaforme social, consenso elettronico, ePRO, questionari online, piattaforme online, telemedicina, uso di App, uso di smartphone/tablet, uso di device connessi inclusi dispositivi indossabili, visita infermieristica domiciliare), la varietà di aree terapeutiche (da patologie croniche ad alta prevalenza come patologie cardiovascolari e diabete, sino a patologie rare).

Tabella 2 - Caratteristiche di 20 casi rappresentativi di RDCT analizzati nell'ambito del programma Trials@Home¹⁶

Case study	Area terapeutica	Caratteristiche dello studio	Status al momento dell'indagine	Localizzazione dei partecipanti
1	Cardiovascolare	Fully remote, include raccolta di PROs e di dati routinari	Ongoing	UK
2	Reumatologia	Ibrido con fornitura diretta del farmaco sperimentale (IMP), reporting degli outcome da parte dei pazienti e dei professionisti sanitari, e dati raccolti di routine	Ongoing	UK e Paesi Europei
3	Cardiovascolare	Ibrido, IMP prescritto come da pratica clinica, reporting degli outcome da parte dei pazienti e dei professionisti sanitari, e dati raccolti di routine	Ongoing	UK
4	Diabete	Fully remote (Europa), piattaforma online per la gestione clinica, medical device, arruolamento attraverso social media, eConsent, feedback dai partecipanti attraverso questionari online	Completato	UK e Paesi Europei
5	Neurologia	Telemedicina, direct patient recruitment, IMP fornito direttamente ai partecipanti, prelievi effettuati a domicilio da infermieri, feedback dai partecipanti rispetto all'esperienza di studio	Completato	USA e Paesi Europei
6	Neurologia	Confronto remoto vs tradizionale, telemedicina, App, visite domiciliari degli infermieri, dispositivo per ECG device, PROs	Ongoing	USA
7	Diabete	Confronto remoto vs tradizionale, home nursing, IMP fornito direttamente ai partecipanti, App, dispositivo Bluetooth, feedback dai partecipanti rispetto all'esperienza di studio	Completato	USA

8	Diabete	Confronto remoto vs tradizionale, IMP fornito direttamente ai partecipanti, televisite, medical devices	Completato	USA
9	Malattie rare	Interventistico, set up complesso: infusione del farmaco a domicilio con infermiere, coinvolgimento del paziente	Ongoing	USA e internazionale
10	Reumatologia	Ibrido e tradizionale, tre gruppi: partecipanti visitati da infermieri, partecipanti visitati da infermieri e presso i centri di ricerca tradizionali, partecipanti visitati solo presso i centri di ricerca tradizionali. Arruolamento utilizzando social media e patient advocacy	Completato	USA e internazionale
11	Reumatologia	Fully remote, adolescenti, arruolamento tramite social media, forniti iPhone e App, IMP fornito direttamente ai partecipanti, home nursing, feedback raccolti via device	Ongoing	USA
12	Neurologia	Ibrido, pediatrico, interventistico con disegno adattivo, coinvolgimento delle associazioni dei pazienti prima della finalizzazione del protocollo, telemedicina, home nursing, eConsent, wearable per registrazione ambulatoriale h-24 di EEG	Start-up	USA
13	Cardiovascolare	Ibrido, dispositivo indossabile e trasmettitore per raccolta dati, eConsent	Ongoing	Internazionale
14	Salute della donna	Interventistico, eConsent, questionari quotidiani, fornitura di dispositivo palmare	Ongoing	Internazionale
15	Salute della donna	Internazionale, gravidanza, intervento complesso a livello di popolazione, Apps e dispositivi per operatori sanitari territoriali	Ongoing	India

16	Cardiovascolare	Confronto fra remoto e tradizionale, intervento complesso, dispositivo con connessione Bluetooth, tablet, App	Completato	UK
17	Asma	Fully remote, interventistico con dispositivo con connessione Bluetooth, App, raccolta di dati ambientali, invio diretto al partecipante	Completato	USA
18	Cardiovascolare	Fully remote, confronto fra dosi, coinvolgimento esteso dei pazienti negli Investigators Meeting, nello Steering e nell'Executive Committee, eConsent	Ongoing	USA
19	Diabete	Ibrido, interventistico, arruolamento attraverso un programma nazionale di screening	Ongoing	UK
20	Cardiovascolare	Fully remote, interventistico, utilizzo di smartphone e dispositivi indossabili	Start-up	USA

PRO = patient-reported outcome; IMP = investigational medicinal product; ECG = elettrocardiogramma; EEG = elettroencefalogramma

I risultati di questa ricerca evidenziano diversi temi ritenuti essenziali per il miglioramento degli RDCT, riferiti sia ai pazienti che partecipano allo studio, sia alla sperimentazione in sé. Per quanto riguarda i partecipanti, gli aspetti più rilevanti sono apparsi essere: massimizzazione del coinvolgimento, minimizzazione della complessità della partecipazione e riduzione complessiva del carico legato allo studio. Per gli aspetti incentrati sulla sperimentazione, sono risultati essenziali: il coinvolgimento precoce dei partner (es. i fornitori delle tecnologie), la possibilità di modalità multiple per la raccolta dei dati, e la riduzione dell'onere per il trasferimento dei dati.

Queste osservazioni forniscono un utile spunto di riflessione anche per un eventuale tavolo di lavoro italiano.

Medable

Ulteriori informazioni riguardo la numerosità e la categorizzazione di DCT ci sono state cortesemente fornite da Medable (<https://www.medable.com/>), uno dei maggiori provider di studi decentralizzati. A seguire i principali dati raccolti:

- più di 1 milione di pazienti ha interagito con la piattaforma dedicata ai DCT;
- più di 150 DCT completamente decentralizzati o ibridi sono stati completati;
- più di 60 Paesi coinvolti negli studi;
- più di 60 lingue supportate.

La segmentazione per fase di studio vede maggiormente rappresentati gli studi di fase III (43,8%), seguiti da fase II (27,6%), fase IV (24,8%) e fase I (2,9%) (dati aggiornati ad agosto 2021).

La suddivisione per area terapeutica rileva una maggior frequenza per gli studi in area infiammazione, oncologia, cardiometabolica, vaccini, neurologia; tuttavia, DCT sono stati implementati in quasi tutte le aree terapeutiche, incluse le patologie rare.

Infine, la distribuzione per Paese vede una prevalenza di DCT che hanno coinvolto US (circa 100 studi), seguiti da Canada, Spagna, UK, Germania, Italia, Francia (circa 40-50 studi per ciascuno di questi Paesi) e Polonia, Belgio, Olanda (circa 20-25 studi per ciascuno di questi Paesi). I moduli attivati includevano il consenso elettronico, la visita telematica, la raccolta elettronica degli outcome clinici ed ePRO, l'utilizzo di sensori connessi.

3.2 Casi

La seguente lista (presentata in ordine temporale) illustra una selezione di casi di DCT ottenuti dalla ricerca eseguita su [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Spesso si tratta di studi di Digital Therapeutics (il trattamento è digitale) o di studi di Digital Medicine (tipicamente di supporto alla malattia). In alcuni casi, invece, il trattamento in studio è di tipo farmacologico. La misurazione dell'endpoint avviene nella maggior parte dei casi con la raccolta dei dati da remoto (via uso di dispositivi digitali o attraverso ePRO), mentre in alcuni studi tale misurazione viene fatta dall'investigatore.

CASO 1: REMOTE

- Anno: 2011
- Sponsor: Pfizer Inc.

- Patologia: Vescica iperattiva
- Farmaco: Tolterodine ER verso placebo
- Fase: IV
- Digital Health Technology: Web-based trial design

REMOTE è stato il primo studio randomizzato nel quale la selezione, l'arruolamento e la raccolta dei dati dello studio sono stati completamente basati su Web e telefono cellulare, senza che il paziente dovesse mai recarsi fisicamente presso un centro clinico².

CASO 2: VERKKO

- Anno: 2015
- Sponsor: Sanofi
- Patologia: Diabete
- Farmaco: NA (valutazione su un glucometro)
- Fase: IV
- Digital Health Technology: Web-based and 3G-enabled wireless glucometro

Questo studio valuta l'uso di una piattaforma online e di un glucometro wireless 3G. VERKKO è stato il primo studio approvato dalle Agenzie Regolatorie Europee che prevede l'uso del consenso informato elettronico e ha dimostrato che l'utilizzo di una piattaforma virtuale può aumentare la compliance, la *retention* e il comfort dei pazienti.

CASO 3: Enhancing Quality of Life Through Exercise: A Telerehabilitation Approach

- Anno: 2016
- Sponsor: McGill University
- Patologia: Lesioni del midollo spinale
- Intervento: Comportamentale - Attività fisica
- Fase: NA
- Digital Health Technology: Riabilitazione Video-based

Questo studio utilizza modalità di tele-riabilitazione video-based per valutare outcomes correlati al miglioramento dei bisogni psicologici primari, della motivazione, dell'attività fisica e di qualità della vita per gli adulti con lesioni del midollo spinale. Si tratta del primo intervento di tele-riabilitazione video-based e si ipotizza che avrà effetti moderati sulle variabili della teoria dell'autodeterminazione, sull'attività fisica, sulla qualità di vita e sulla depressione¹⁹.

CASO 4: ALS AT HOME

- Anno: 2017
- Sponsor: Barrow Neurological Institute
- Patologia: Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)
- Farmaco: NA (Studio osservazionale)
- Fase: NA
- Digital Health Technology: 3G-enabled biological functioning meters

Studio monocentrico per determinare il valore di auto-misurazioni frequenti fatte direttamente a casa dai pazienti (o caregiver). Lo studio ha evidenziato come questo approccio (che ha incontrato un buon livello di accettazione da parte dei pazienti) abbia permesso un miglior tracciamento della progressione della malattia e possa ridurre i sample size necessari per studi clinici nella SLA²⁰.

CASO 5: Virtual-PND

- Anno: 2017
- Sponsor: Women's College Hospital
- Patologia: Depressione perinatale
- Farmaco: NA/Comportamentale
- Fase: NA
- Digital Health Technology: Telemedicina per le visite

Lo studio consiste in 12 settimane di visite in telemedicina. Sebbene l'obiettivo iniziale fosse quello di dimostrare la fattibilità su larga scala di uno studio randomizzato controllato che prevedesse delle valutazioni psichiatriche "virtuali", questo studio darà anche informazioni pilota sull'efficacia della fornitura di assistenza psichiatrica virtuale.

CASO 6: "Recovery 4 US"-A Photovoice-Based Social Media Program (Boston University)

- Anno: 2017
- Sponsor: Boston University
- Patologia: Malattia mentale, isolamento sociale, solitudine
- Intervento: Comportamentale
- Fase: NA
- Digital Health Technology: Social media

Lo studio valuta un programma di social media, "Recovery 4 US", in merito alla sua capacità di migliorare la partecipazione alla vita sociale e il recupero generale delle persone con disabilità psichiatriche. La piattaforma

Recovery 4 US include programmi virtuali, come la ricezione di un messaggio che ispira speranza abbinato a un'immagine visiva, oltre a eventi orientati alla socializzazione avviati dai membri della comunità di Recovery 4 US.

CASO 7: Maraviroc to Augment Rehabilitation Outcomes After Stroke

- Anno: 2017
- Sponsor: University of California, Los Angeles
- Patologia: Ictus
- Farmaco: Maraviroc verso placebo
- Fase: II e III
- Digital Health Technology: Telemonitoring via mobile devices

Lo studio valuta l'efficacia di Maraviroc (in aggiunta alla terapia standard post-ictus) e prevede il monitoraggio dei pazienti tramite dispositivi mobili.

CASO 8: ELECTOR Treat-to-Target via Home-Based Disease Activity Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis

- Anno: 2018
- Sponsor: Frederiksberg University Hospital
- Patologia: Artrite reumatoide
- Farmaco: NA
- Fase: NA
- Digital Health Technology: Tele-monitoraggio

Questo studio utilizzava strumenti di telemonitoraggio per gestire il trattamento dell'artrite reumatoide. Aveva inoltre l'obiettivo di valutare se un approccio virtuale per il monitoraggio domiciliare superasse in termini di efficacia la strategia di monitoraggio clinico standard. Lo studio è stato tuttavia interrotto prematuramente per problemi di natura tecnica.

CASO 9: Feasibility and Effect of a Follow-Up Telerehabilitation Program for Chronic Obstructive Lung Disease Versus Standard Follow-Up (2-TELEKOL)

- Anno: 2018
- Sponsor: University of Aarhus
- Patologia: Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- Intervento: Comportamentale
- Fase: NA

- Digital Health Technology: Teleriabilitazione

Questo studio confronta l'utilizzo di una piattaforma di teleriabilitazione rispetto al trattamento standard in riferimento alla capacità di esercizio, alla qualità della vita e alle attività della vita quotidiana nei pazienti con BPCO.

CASO 10: VIRPI

- Anno: 2020
- Sponsor: Orion Pharma
- Patologia: Dolore cronico con kinesiophobia
- Intervento: DTxP (terapia digitale basata sulla somministrazione di terapia cognitivo-comportamentale, gaming, esercizi, il tutto tramite realtà virtuale)
 - Fase: NA
 - Digital Health Technology: wearables devices, ePRO, piattaforme digitali

Lo studio VIRPI ha l'obiettivo di valutare un intervento basato su Realtà Virtuale (VR) per il trattamento del dolore cronico in soggetti con lombalgia cronica e kinesiophobia. Lo studio è stato pianificato in modalità totalmente remota, attraverso l'utilizzo di una piattaforma dedicata alla selezione ed arruolamento dei pazienti (CliniScout Recruit), ePRO per la raccolta di ePROM ed informazioni sulla qualità di vita (CliniScout ePRO), e wearable per la raccolta longitudinale di dati "real world"²¹.

CASO 11: MIRAI

- Anno: 2021
- Sponsor: Otsuka and Click Therapeutics
- Patologia: Disturbo depressivo maggiore
- Intervento: MIRAI Digital Therapeutic (confronto tra 2 differenti versioni di Terapia Digitale)
 - Fase: III
 - Digital Health Technology: wearables devices, ePRO, piattaforme digitali

Il progetto, multicentrico, randomizzato, controllato, valuta l'efficacia e la sicurezza di due terapie digitali in adulti con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) in terapia con antidepressivi. Lo studio è condotto esclusivamente da remoto, tramite utilizzo di apposita piattaforma per la selezione e il monitoraggio dei pazienti.

CASO 12: M-SENSE MIGRAINE

- Anno: 2021
- Sponsor: M-Sense
- Patologia: Eemicrania
- Intervento: App M-Sense (Medical Device)
- Fase: NA
- Digital Health Technology: Web-based trial design

Il progetto si pone come obiettivo quello di valutare gli effetti benefici dell'utilizzo dell'App M-sense in pazienti affetti da emicrania. Lo studio è condotto esclusivamente da remoto, tramite utilizzo di apposita piattaforma per la selezione e il monitoraggio dei pazienti.

4. DCT ibridi e DCT completi: dove sono applicabili?

Le aree terapeutiche dove i DCT riscontrano più elevato margine di applicabilità sono quelle in cui la telemedicina risulta essere più avanzata³. Il termine "Telemedicina" è stato coniato nel 1970 e consiste nell'implementazione di dispositivi digitali al fine di poter assicurare assistenza sanitaria da remoto. Tra i maggiori esempi di telemedicina rientrano studi effettuati su diabete, malattie cardiovascolari e malattie polmonari, e più recentemente COVID-19.

4.1 Diabete

Secondo un recente sondaggio dell'International Diabetes Federation (IDF) circa 537 milioni di adulti vivono nel mondo con la malattia diabetica, con un aumento del 16% (74 milioni) rispetto alle precedenti stime IDF del 2019. Tradotto in numeri, questo significa che 1 persona su 10 a livello globale risulta essere affetta da diabete.

La popolazione assai diversificata, la casistica elevatissima, e le difficoltà motorie spesso associate ai pazienti diabetici, sembrerebbero fare di questa malattia un esempio assai promettente di applicazioni di DCT. Difatti, i livelli di glicemia possono essere monitorati sistematicamente mediante l'utilizzo di *wearable devices* e i relativi dati direttamente condivisi su piattaforme cloud, massimizzando così l'accessibilità non solo per il personale sanitario, ma anche per il paziente stesso. Allo stesso modo, la somministrazione di farmaci può essere affidata a dispositivi digitalizzati controllati da remoto, ottimizzando la tempestività d'a-

zione e riducendo rischi connessi ad eventuali cali glicemici imprevisti.

Un importante studio dei Centers for Disease Control (CDC) di Atlanta sull'impiego della telemedicina nella gestione del diabete di tipo 1, ha dimostrato che la gestione decentralizzata è un'alternativa sicura ed efficace per la cura del diabete, abbassando con successo i livelli medi di emoglobina glicata, diminuendo i costi, risparmiando tempo e dimostrando un'alta aderenza dei pazienti alle visite di controllo, una risposta positiva in termini di coinvolgimento e aderenza alle terapie e una più efficace e tempestiva comunicazione degli eventi avversi²².

4.2 Patologie cardiovascolari

Le patologie cardiovascolari costituiscono, ad oggi, la prima causa di morte nel mondo. Orologi, braccialetti e indumenti intelligenti (come, per esempio, specifiche tipologie di reggiseni) consentono di misurare e monitorare accuratamente parametri cardiaci identificando casi di aritmie cardiache che possono essere segnalate in tempo reale ai pazienti e ai loro medici.

Il vantaggio di un approccio di questo tipo consiste nel poter valutare questi parametri in un arco di tempo molto più dilatato della semplice misurazione campione che verrebbe effettuata in una normale visita ospedaliera, ottenendo così un quadro robusto delle potenziali alterazioni cardiache. Difatti, esistono eventi cardiaci che si verificano solo occasionalmente e che pertanto potrebbero essere non rilevati se non mediante un monitoraggio continuativo.

Un recente esempio di DCT condotto su pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) è il DeTAP (Decentralized Trial in Atrial Fibrillation Patients²³, uno studio osservazionale a braccio singolo completamente digitalizzato che ha coinvolto 100 pazienti affetti da FA e sottoposti a terapia anticoagulante orale.

Lo scopo dello studio era quello di convalidare la fattibilità, l'accettabilità e le migliori pratiche di coordinamento/integrazione di diverse tecnologie digitali sanitarie individuali per la conduzione di uno studio clinico ad alta conformità, a costi ridotti e valido dal punto di vista scientifico.

Lo studio DeTAP ha dimostrato che uno studio decentralizzato di intervento medico in ambito cardiovascolare è fattibile e può raggiungere un rapido reclutamento (i 100 pazienti sono stati arruolati mediante piattaforme social in soli 26 giorni), un ridotto abbandono delle cure da

parte dei pazienti, e (attraverso la corretta integrazione delle tecnologie digitali e di personale dedicato) una tempestiva segnalazione di eventi fisiologici e avversi. Inoltre, i partecipanti allo studio hanno mostrato un forte interesse a partecipare in futuro a un DCT allargato sui farmaci sperimentali.

Un altro esempio è uno studio interventistico condotto dai ricercatori del Vanderbilt University Medical Center, i quali hanno voluto verificare se la terapia con 2-Hydroxybenzylamine (2-HOBA) riduceva la ricomparsa precoce della FA dopo l'ablazione con catetere. In questo caso la misurazione, la raccolta e la registrazione degli elettrocardiogrammi e dell'endpoint primario è avvenuta attraverso l'impiego di un dispositivo smartwatch indossato in maniera continuativa dai partecipanti²⁴.

4.3 Malattie respiratorie

Le malattie respiratorie croniche, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o l'asma, incidono fortemente sulla qualità della vita e lo stato funzionale del paziente e sebbene siano state sviluppate nuove terapie nella gestione di tali problematiche, rimangono importanti lacune, in particolare per quanto riguarda la scarsa aderenza alle terapie inalatorie⁸. Approcci più efficienti che possono includere i pazienti stessi nella gestione delle loro condizioni devono essere esplorati al fine di ridurre l'impatto di queste malattie sia sui pazienti che sui servizi sanitari. Grazie alle potenzialità nel modificare comportamenti di salute e incoraggiare l'impegno del paziente, gli interventi digitali possono avere un ruolo importante nel raggiungimento di questo obiettivo.

Un esempio è lo studio di fattibilità open label, a braccio singolo, multicentrico, non interventistico, promosso da HGE Health Care Solutions, volto a indagare i potenziali benefici dell'uso da parte dei partecipanti di un'App chiamata COPD Co-Pilot™. Quando utilizzata dal partecipante, COPD Co-Pilot™ può fornire un rilevamento precoce del peggioramento dei sintomi della BPCO.

Lo studio ha coinvolto 97 accaniti fumatori di età ≥ 40 anni con BPCO sintomatica o scarsamente controllata. L'utilizzo dell'applicazione digitale ha permesso di realizzare una maggiore aderenza alle terapie da parte dei pazienti coinvolti, e un più costante monitoraggio della sintomatologia attraverso l'immediata accessibilità ai dati per il personale sanitario.

4.4 COVID-19

La pandemia COVID-19, oltre ad essere stata probabilmente la condizione trainante nel rilevante recente sviluppo dei trial digitalizzati, ha anche rappresentato un importante campo di applicazione dei DCT nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Infatti, sono stati condotti diversi studi in merito non solo all'andamento dell'infezione nei soggetti colpiti, ma anche a scopo diagnostico e relativamente alla sintomatologia post-COVID in soggetti negativizzati.

Uno degli studi di maggior rilievo è stato quello condotto dal Mount Sinai Hospital, denominato "The Warrior Watch Study"²⁵. In soggetti poi risultati positivi al tampone, attraverso l'utilizzo di uno smartwatch (Apple Watch) sono state riscontrate importanti variazioni della frequenza cardiaca nei giorni precedenti alle manifestazioni della sintomatologia inerente all'infezione, suggerendo così l'esistenza di un valore predittivo di questa misurazione.

Similmente al Warrior Watch Study, la frequenza cardiaca è stata monitorata nella fase acuta dell'infezione nello studio DETECT (Digital Engagement and Tracking for Early Control and Treatment). Una sottoanalisi di questo studio, completamente digitalizzato, ha riguardato 875 individui che avevano riportato i sintomi di una malattia respiratoria acuta ed erano stati sottoposti al test del tampone per SARS-CoV-2 risultando positivi (234 individui) o negativi (641 individui)²⁶. I dati sono stati raccolti mediante dispositivi Fitbit. Gli individui con COVID-19 hanno impiegato più tempo per tornare alla loro frequenza cardiaca standard a riposo. Questa differenza è risultata particolarmente evidente soprattutto per gli individui che inizialmente avevano sperimentato una bradicardia transitoria seguita da una tachicardia prolungata, e il tempo per il ritorno a una frequenza cardiaca normale è risultato più prolungato per i soggetti con sintomatologia più marcata (tosse, algie, dispnea). Lo studio, proprio grazie alla disponibilità di uno strumento digitale, ha così permesso di individuare, seppure in maniera preliminare, una associazione fra le variazioni della frequenza cardiaca e la presenza/severità dell'infezione. Nello stesso tempo, una esperienza di questa natura poteva rappresentare una significativa e solida premessa per estendere l'indagine degli effetti dell'infezione a lungo termine, includendo una popolazione ben più numerosa (ciò che la tecnologia rende più agevole) e minimizzando così il peso della variabilità individuale, spesso un'importante fonte di *bias* negli studi clinici (altro significativo vantaggio offerto dagli studi decentralizzati).

What is known	<ul style="list-style-type: none"> • Ricerche su Pubmed e Clinicaltrials.gov avvalorano la diffusione dei DCT sia in contesti di studi osservazionali che di RCT • A livello internazionale molte sono le raccomandazioni e linee guida per la conduzione di DCT • Le linee guida più avanzate suggeriscono di usare strumenti digitali validati e forniscono indicazioni su come integrarli in un DCT • Tutte le fasi del ciclo di vita di una sperimentazione clinica sono potenzialmente interessate dall'innovazione sanitaria digitale
What is uncertain	<ul style="list-style-type: none"> • Fattori regolatori e culturali influenzano fortemente l'adozione dei DCT, rendendo le raccomandazioni e le linee guida disomogenee tra i vari Paesi • Anche a causa del contesto regolatorio poco definito, sarà da valutare la capacità di diffusione dei DCT al di fuori del contesto pandemico, che ne ha determinato un significativo sviluppo • La validità di ePRO e PRO rispetto alle misurazioni di outcome effettuate dagli investigatori • Capacità dei pazienti di usare le soluzioni tecnologiche
What we recommend	<ul style="list-style-type: none"> • Un impegno tempestivo delle Istituzioni italiane a regolamentare i DCT con raccomandazioni precise • Lo sforzo dei player coinvolti per valutare (anche in Italia) i benefici dei DCT in termini di tempi, costi, qualità • Formare investigatori e sponsor all'uso di strumenti di Digital Health per poterne valutare l'adozione in DCT • Condurre ricerca clinica per la validazione degli strumenti di Digital Health in vista di una loro applicazione nell'ambito dei DCT.

Bibliografia

1. Van Norman GA. Decentralized Clinical Trials: the future of medical product development? *JACC Basic Transl Sci* 2021; 6: 384-387
2. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials* 2014; 38: 190-197
3. Clinical Trials Transformation Initiative. CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials. CTTI 2018. URL: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf

4. U.S. Food & Drug Administration. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. FDA August 2021. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information>

5. U.S. Food & Drug Administration. Advancing Oncology Decentralized Trials. FDA 2021. URL: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/advancing-oncology-decentralized-trials>

6. U.S. Food & Drug Administration. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations. FDA 2021. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>

7. Chancellor C. https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/sitecore/shell/~/_/media/informa-shop-window/pharma/2020/covid-24-campaign/slides/decentralized-clinical-trials-in-2020.pdf

8. Frontiers Health21, Milano, Session DCT. Research2Guidance 2021

9. Obvious World Positive Report 2021. URL:<https://obvious.com/wpr2021>

10. RockHealth. Next-gen digital health innovation in clinical trials. RockHealth.com December 2020 URL: <https://rockhealth.com/insights/next-gen-digital-health-innovation-in-clinical-trials/>

11. Wilson-Anumudu F, Quan R, Castro Sweet C, Cerrada C, Juusola J, Turken M, Bradner Jasik C. Early insights from a digitally enhanced diabetes self-management education and support program: single-arm nonrandomized Trial. *JMIR Diabetes* 2021; 6: e25295

12. Gabbrielli F, Zibellini M, Triola R, Bocchino M. Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca. Rapporti ISTISAN 2022| 4IT. URL: <https://www.iss.it/documents/20126/6682486/22-4+IT+web.pdf/fe-3bab60-295e-88f0-ed58-fa58b2102901?t=1647507337428>

13. European Commission, European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic - Version 5. EMA 10/02/2022 URL:https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf

14. Zatlanova M. DCT across Europe: Regulatory and other practical considerations. Globalforum 2021 URL:<https://globalforum.diaglobal.org/issue/september-2021/decentralized-clinical-trials-across-europe-regulatory-and-other-practical-considerations/>

-
15. European Commission. Trials@Home: Center of Excellence – Remote Decentralised Clinical Trials. Cordis 10 febbraio 2022. URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/831458>
 16. Coyle J, Rogers A, Copland R, De Paoli G, MacDonald TM, Mackenzie IS; of the Trials@Home Consortium. Learning from remote decentralised clinical trial experiences: A qualitative analysis of interviews with trial personnel, patient representatives and other stakeholders. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 1031-1042
 17. U.S. Food & Drug Administration. FDA launches the Digital Health Center of Excellence. FDA September 22, 2020. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-digital-health-center-excellence>
 18. Taylor P. FDA sets out its stall on digital tools for remote clinical trials. *Pharmaphorum* December 23, 2021. URL: <https://pharmaphorum.com/news/fda-sets-out-its-stall-on-digital-tools-for-remote-clinical-trials/>
 19. Sweet SN, Rocchi M, Arbour-Nicitopoulos K, Kairy D, Fillon B. A telerehabilitation approach to enhance quality of life through exercise among adults with paraplegia: study protocol. *JMIR Res Protoc* 2017; 6: e202
 20. Rutkove SB, Narajaraswami P, Berisha V, Liss J, Hahn S, Shelton K, Qi K, Pandeya S, Shefner JM. Improved ALS clinical trials through frequent at-home self-assessment: a proof of concept study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 1148-1157
 21. Eccleston C, Fisher E, Liikkanen S, Sarapohja T, Stenfors C, Jääskeläinen SK, Rice ASC, Mattila L, Blom T, Bratty JR. A prospective, double-blind, pilot, randomized, controlled trial of an “embodied” virtual reality intervention for adults with low back pain. *Pain* 2022 Mar 25. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002617. Online ahead of print
 22. Xu T, Pujara S, Sutton S, Rhee M. Telemedicine in the management of type 1 diabetes. *Prev Chronic Dis* 2018; 15: e13
 23. Josan K, Touros A, Petlura C, Parameswaran V, Grewal U, Senior M, Viethen T, Mundl H, Seninger C, Luithle J, Mahaffey K, Turakhia M, Dash R. Validation of a pandemic-proof, decentralized cardiovascular trial: scalable design produces rapid recruitment, high engagement and protocol adherence in DeTAP (Decentralized Trial in Afib Patients). *Eur Heart J* 2021; 42(Suppl 1): ehab724.3177
 24. O'Neill MJ, Yoneda ZT, Crawford DM, Ye F, Ao M, Pitchford LM, Rachtmacher JA, Murray KT, Akers WS, Roden DM, Michaud GF,
-

Shoemaker MB. 2-Hydroxybenzylamine (2-HOBA) to prevent early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: protocol for a randomized controlled trial including detection of AF using a wearable device. *Trials* 2021; 22: 576

25. Hirten RP, Danieletto M, Tomalin L, Hyewon Choi K, Zweig M, Golden E, Kaur S, Helmus D, Biello A, Pyzik R, Charney A, Miotto R, Glicksberg BS, Levin M, Nabeel I, Alberg J, Reich D, Charney D, Bottinger EP, Keefer L, Suarez-Farinas M, Nadkarni GN, Fayad ZA. Use of physiological data from a wearable device to identify SARS-CoV-2 infection and symptoms and predict COVID-19 diagnosis: observational study. *J Med Internet Res* 2021; 23: e26107

26. Radin JM, Quer G, Ramos E, Baca-Motes K, Gadaleta M, Topol EJ, Steinhilber SR. Assessment of prolonged physiological and behavioral changes associated with COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2115959.

Alberto Malva¹, Liberato Berrino², Cristiano Chiamulera³,
Aldo Pietro Maggioni⁴, Evaristo Maiello⁵, Filippo Pieralli⁶,
Stefano Vella⁷, Adriano Vercellone⁸

Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO (e qualche FORSE)... Il punto di vista di Ricercatori/Clinici

1. Introduzione

L'interesse per gli studi clinici decentralizzati (DCT) è cresciuto sempre più soprattutto in epoca COVID. Questa tipologia di studi utilizza elementi virtuali e digitali e risulta essere caratterizzata da una minore dipendenza dalle strutture di ricerca tradizionali o da intermediari specializzati per la raccolta dei dati. I DCT sfruttano strumenti "virtuali", come la telemedicina, le tecnologie sensoriali, i dispositivi medici indossabili, le visite domiciliari, le interfacce sanitarie virtuali guidate dal paziente e la consegna diretta di farmaci e materiali in studio alle case dei pazienti. In uno studio clinico completamente decentralizzato, il reclutamento dei sogget-

¹Medico di Medicina Generale e Fondazione Smith Kline, Verona

²Società Italiana di Farmacologia (SIF) e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

³Società Italiana di Farmacologia (SIF) e Sezione di Farmacologia, Unità Operativa Semplice Farmacologia, Università degli Studi di Verona - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

⁴Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

⁵Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG) e Unità Operativa Complessa di Oncologia, Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

⁶Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Medicina Interna ad Alta Intensità, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

⁷Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁸Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) e ASL Napoli 3 Sud, Torre del Greco (NA)

ti, la consegna e la somministrazione del farmaco in studio e l'acquisizione dei dati sugli esiti dello studio procedono senza coinvolgere il contatto di persona tra il team dello studio e il paziente/soggetto. Le visite dei pazienti per l'interazione con gli operatori sanitari e i test di laboratorio sono localizzati nella comunità del paziente. I farmaci per lo studio sono forniti direttamente al paziente o alla struttura sanitaria locale.

2. DCT? - Perché SÌ

L'emergenza pandemica COVID-19 ha causato un'interruzione senza precedenti degli studi clinici e dell'assistenza in corso ai pazienti.

L'arruolamento di nuovi pazienti per sito negli studi ad aprile 2020 ha registrato una riduzione dell'80% rispetto ai dati di aprile 2019. A maggio 2020, il 60% dei ricercatori riportava una significativa riduzione delle attività di sperimentazione. Pertanto, il processo di innovazione delle sperimentazioni attraverso l'utilizzo di strumenti digitali e la virtualizzazione, ha subito una necessaria accelerazione. La spinta verso studi decentralizzati potrebbe essere un processo virtuoso indotto dalla crisi pandemica e potenzialmente utile per vari attori del processo, inclusi i clinici ricercatori.

Gli effetti positivi potrebbero essere molteplici ed influire sulle diverse fasi e/o aspetti di una sperimentazione, a partire dall'arruolamento dei pazienti e dalla gestione delle loro terapie, fino alla raccolta e analisi dei dati. I DCT potrebbero avere un impatto positivo anche sulla gestione logistica e burocratica di una sperimentazione, agevolando il lavoro integrato del team medico coinvolto, nonché snellendo i costi associati alla sperimentazione stessa. Inoltre, un approccio decentralizzato, se ben strutturato, promuoverebbe il coinvolgimento attivo e partecipativo (*engagement*) del paziente, evidenziando un ritorno vantaggioso e positivo che rafforzerebbe la collaborazione e l'aderenza alla procedura sperimentale (*positive reinforcement*). Per esempio, potrebbero essere offerti servizi sanitari e di consulenza medica accessibili ovunque ed in ogni momento. Questo aspetto consentirebbe inoltre una fidelizzazione del paziente che potrebbe sentirsi maggiormente accompagnato anche nel suo percorso di cura ed incentivato nell'instaurare un rapporto di fiducia con il proprio clinico di riferimento. La facilitazione e la velocizzazione della comunicazione medico/paziente consentita dalle modalità digitali e

innovative utilizzate, dovrà però essere necessariamente accompagnata da adeguate capacità comunicative del clinico al fine di rendere l'interazione efficace ed efficiente.

Segue un'analisi puntuale degli esiti positivi sui vari aspetti di una sperimentazione che la decentralizzazione degli studi clinici consentirebbe di ottenere.

2.1 Arruolamento e *retention* dei pazienti

Il reclutamento e il mantenimento nello studio dei partecipanti sono elementi determinanti per una buona riuscita della ricerca, ma rappresentano al contempo uno dei fattori più impegnativi. Le revisioni della letteratura riportano una percentuale di studi che hanno raggiunto l'obiettivo di reclutamento predefinito che varia da solo il 31% (su 114 studi esaminati tra il 1994 e il 2002)¹ al 60% (su 151 studi pubblicati dal 2004 ad Aprile 2016)².

Una volta che i pazienti sono stati reclutati in studi clinici o sanitari, i tassi di mantenimento negli studi possono essere molto variabili, a seconda della natura della popolazione, delle condizioni, dell'intervento, del comparatore e dei risultati. Ad esempio, le stime degli studi sulla malattia di Alzheimer suggeriscono che esiste un tasso medio di abbandono dal trial del 30%, e l'85% degli studi non riesce a trattenere un numero sufficiente di pazienti^{3,4}; in una revisione sistematica di 87 RCT sulla terapia inalatoria per l'asma, i tassi di abbandono variavano dallo 0% a oltre il 40%⁵.

Le conseguenze di un reclutamento inadeguato includono:

- una riduzione del potere statistico degli studi a causa della dimensione inadeguata del campione, e aumento del rischio di mancata rilevazione degli effetti reali del trattamento⁶;
- dispendio di risorse umane ed economiche (ad es. 481 studi chiusi nel 2011 a causa di un reclutamento inadeguato avevano già coinvolto oltre 48.000 pazienti)⁷;
- prolungamento della durata dello studio nel tentativo di raggiungere gli obiettivi di arruolamento, aumento dei costi e ritardo nel raggiungimento degli outcome^{6,8}.

Gli strumenti digitali rappresentano una delle più promettenti soluzioni per affrontare la sfida del reclutamento e/o della fidelizzazione dei partecipanti allo studio. Ad esempio, una revisione sistematica sull'uso dei computer per il reclutamento dei pazienti negli studi clinici ha rilevato 79

diversi sistemi di reclutamento⁹. Gli approcci di reclutamento digitale possono aiutare i potenziali partecipanti a individuare gli studi per i quali sono idonei, e viceversa aiutare i ricercatori o gli operatori sanitari a identificare i partecipanti potenzialmente arruolabili. Strumenti digitali specifici per il reclutamento e/o il mantenimento delle persone in sperimentazione includono (tra gli altri):

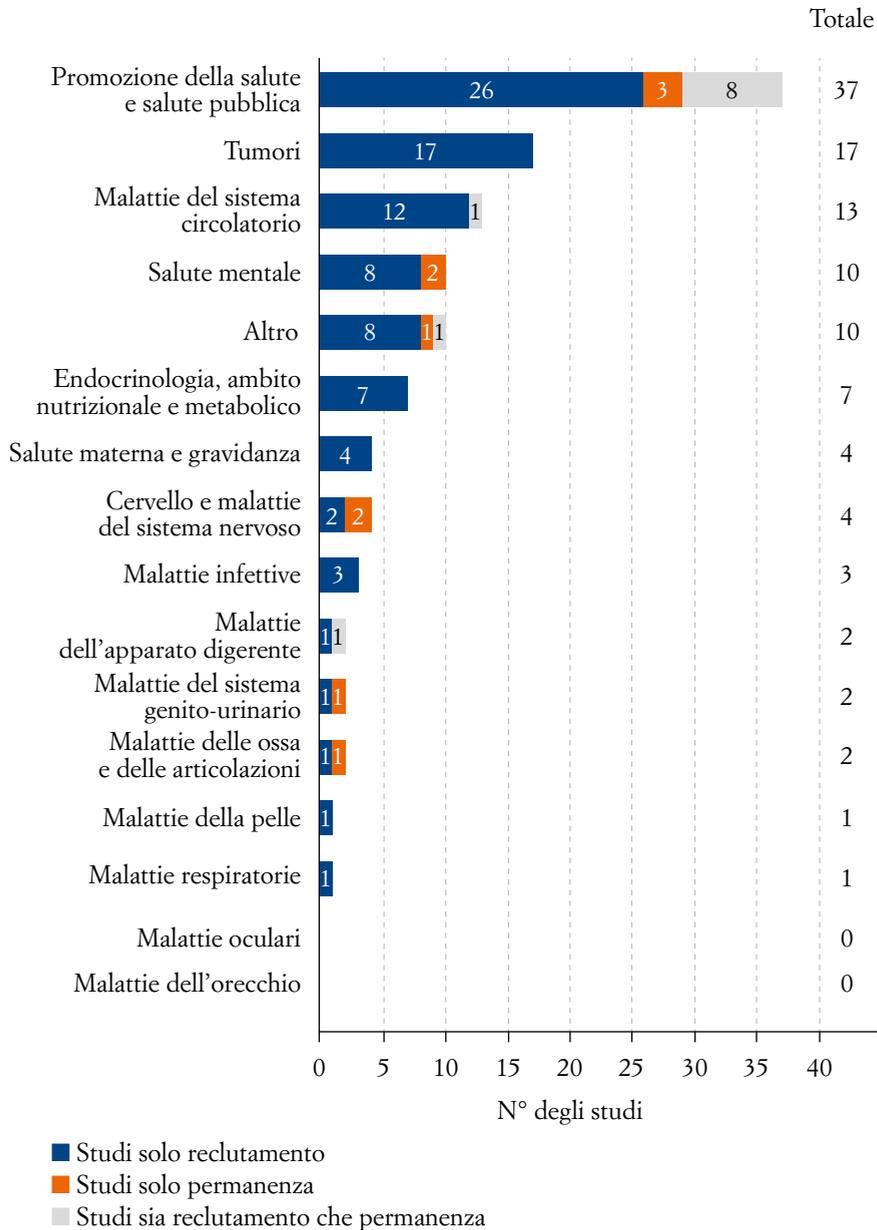
- messaggistica telefonica automatizzata¹⁰;
- messaggi audio e video¹¹;
- pubblicità radiofoniche e televisive¹²;
- pubblicità online¹²;
- siti web e strumenti Internet, compresi sondaggi online¹⁰; social media¹²; App per smartphone¹³; promemoria pop-up per computer¹⁴; messaggi di posta elettronica¹⁰.

L'analisi dei dati che vengono raccolti nei database digitali consentono uno screening automatizzato dell'idoneità di cartelle cliniche elettroniche. Gli approcci di screening automatizzato possono essere suddivisi in base ai diversi algoritmi impiegati per predire l'idoneità del paziente, che includono, tra gli altri, sistemi di apprendimento automatico¹⁰.

Questi strumenti digitali possono essere utilizzati da soli o in varie combinazioni con approcci non digitali. Si riporta a titolo esemplificativo una strategia per migliorare il reclutamento, l'arruolamento, il coinvolgimento e la fidelizzazione dei pazienti in una sperimentazione clinica di un intervento dimagrante per gli studenti, che includeva un'App per smartphone, schermi televisivi, messaggi e-mail, messaggi di testo, pubblicità online e social media, così come l'utilizzo di materiali stampati¹³.

La gamma di strumenti digitali potenzialmente disponibili per migliorare il reclutamento e/o il mantenimento dei pazienti nei trial clinici è pertanto varia, e una serie di revisioni sistematiche ne ha studiato tipologia e ambiti di applicazione. La revisione sistematica di Frampton et al. del 2020¹⁵ ci offre un'ampia e aggiornata panoramica degli interventi digitali sperimentati in oltre 100 studi, che hanno prevalentemente riguardato gli Stati Uniti d'America (61%) e, a seguire, Regno Unito (17%), Australia (9%), Germania (4%) e Canada (3%). Come rappresentato in *figura 1*, la maggior parte degli studi (79%) prevedeva l'applicazione di strumenti digitali per il reclutamento, il 10% per il mantenimento dei partecipanti negli studi, e l'11% per entrambi gli obiettivi. Questi dati suggeriscono che esiste necessità di implementazione dello strumento digitale per il mantenimento e la compliance al protocollo.

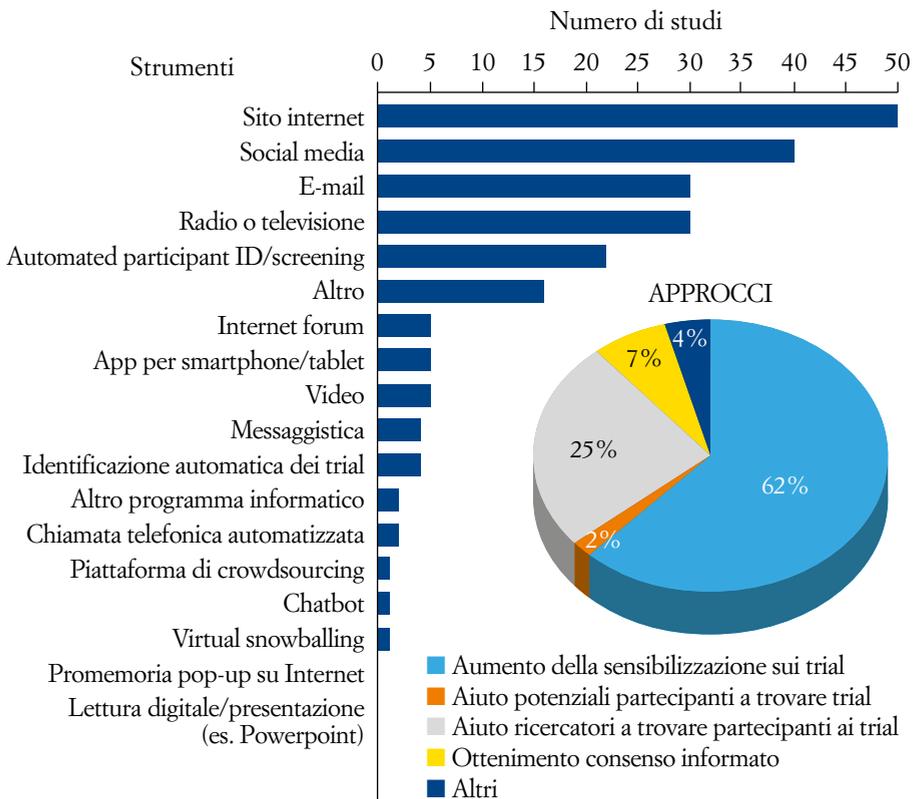
Figura 1 - Distribuzione degli studi clinici con utilizzo di strumenti digitali in funzione dell'obiettivo (arruolamento e/o permanenza dei partecipanti negli studi) e delle aree tematiche^{15 (modificata)}



Sempre la *figura 1* descrive la distribuzione di questi studi in funzione delle aree tematiche/patologie interessate, mentre le *figure 2a* e *2b* dettagliano la tipologia degli interventi digitali e le loro finalità specifiche, laddove utilizzate rispettivamente per favorire il reclutamento dei pazienti e la loro permanenza nello studio.

A fronte di un'ampia gamma di strumenti digitali utilizzati, le indicazioni riguardanti la loro reale efficacia/efficienza sono di contro carenti, rendendo di fatto difficile consigliare l'una o l'altra soluzione digitale. Ciò è correlato all'eterogeneità dei tool utilizzati (quali funzionano? o funzionano meglio? e per cosa? per quali pazienti/patologie?), ma soprattutto ad una sostanziale assenza di studi che abbiano confrontato l'applicazione di queste metodiche

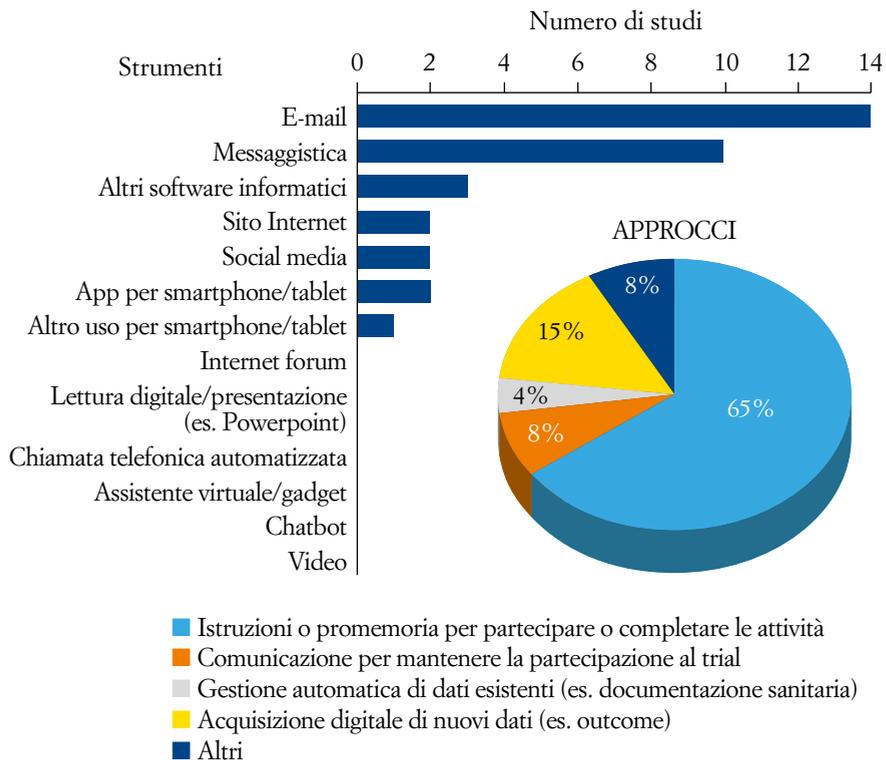
Figura 2a - Tipologia e obiettivi specifici degli interventi digitali utilizzati per favorire l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici¹⁵ (modificata)



con approcci che non ne prevedevano l'utilizzo. Per esempio, è interessante notare come pochi studi abbiano investigato le potenzialità di "smartphone/tablet app" (figura 2b), nonostante la maggior parte della popolazione ne sia in possesso ed abile nell'utilizzo, inclusa la popolazione anziana.

Almeno altrettanto importante per il ricercatore-clinico è l'aspetto qualitativo e di rappresentatività della popolazione di pazienti arruolati in un trial (e complianti con le procedure di studio). I DCT offrono da questo punto di vista una significativa opportunità, favorendo l'accesso agli studi per pazienti che per condizioni personali e cliniche (esempio isolamento sociale o fragilità/disabilità) o logistiche (lontananza dai centri di ricerca) troverebbero maggiori difficoltà alla partecipazione. Un ambito dove tali benefici potrebbero esprimere maggiore rilevanza potrebbe per esempio essere quello delle malattie rare.

Figura 2b - Tipologia e obiettivi specifici degli interventi digitali utilizzati per favorire la permanenza dei pazienti negli studi clinici¹⁵ (modificata)



2.2. Digital health data collection

La raccolta sistematica di dati rappresenta l'essenza e la ragion d'essere degli studi clinici. I dati digitali negli studi clinici (EHRs - electronic health records) possono assumere molte forme, che vanno da dati clinici e demografici, dati sui parametri biologici, risultati riportati dai pazienti, immagini raccolte tramite uno smartphone o un tablet, dati di cartelle cliniche elettroniche e campioni biologici.

Il termine "biomarcatore digitale" (digital biomarker) si riferisce in genere in modo specifico a misure oggettive di parametri anatomici, fisiologici, anatomo-patologici, comportamentali o funzionali, sociali o riferite all'autovalutazione del paziente e che possono essere acquisite utilizzando la tecnologia digitale. Sebbene molti biomarcatori digitali siano ancora in fase di convalida, essi possono potenzialmente fornire informazioni approfondite per la diagnostica, la titolazione del dosaggio e come endpoint per gli studi clinici. Per fare alcuni esempi, possiamo ricordare il rilevamento del sudore attraverso dispositivi indossabili utile per una valutazione dei livelli di glucosio, lattato ed elettroliti così come di risposta emozionale neurofisiologica, oppure la registrazione delle variazioni del movimento della parete toracica per valutare lo stato clinico di pazienti con insufficienza cardiaca¹⁶, o marker di lesioni all'articolazione del ginocchio ottenuti attraverso un tutore¹⁷.

Le tecnologie digitali possono anche essere sfruttate per consentire la raccolta di dati e l'analisi di endpoint che non potevano essere ottenuti in precedenza, o comunque non nelle stesse condizioni ideali (come nel caso di misurazioni in continuo, o ottenute nell'ambiente della vita quotidiana). Ad esempio, nel lavoro di Zhan et al. è stato richiesto ai soggetti di eseguire cinque compiti cognitivi su un'applicazione per smartphone, ciò che ha permesso di definire un punteggio per quantificare la severità della malattia di Parkinson¹⁸, mentre Brogioli e colleghi hanno convalidato sensori indossabili per generare una classificazione neurologica dei livelli funzionali nelle lesioni del midollo spinale¹⁹; infine, recentemente la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato approcci digitali per rilevare le anomalie del ritmo cardiaco, come la fibrillazione atriale, attraverso i sensori di uno smartphone²⁰. Questi ed altri esempi descritti in letteratura indicano come non solo è possibile monitorare e misurare endpoint (variabili dipendenti dell'intervento sperimentale), ma anche esporre il paziente in modo standardizzato a stimolazioni e condizioni previste dal protocollo. Da questo punto di vista, tecnologie di simulazione come la Realtà Virtuale possono portare un contributo importante ai 'remote clinical trials'²¹.

Sfruttare la capacità degli strumenti digitali di raccogliere dati in modo continuo, potendoli anche trasmettere direttamente ai ricercatori, potrebbe migliorare il rilevamento di eventi rari o che difficilmente si verificano durante una visita di studio. La rapidità con la quale gli eventi avversi possono essere identificati e segnalati, può avere un impatto significativo sia dal punto di vista dell'aderenza alle tempistiche regolatorie e di legge, sia per consentire un più tempestivo intervento dei professionisti sanitari, in caso di necessità.

Man mano che la tecnologia digitale si fa strada nei processi di sperimentazione clinica, i ricercatori stanno associando sempre più questi nuovi strumenti alle tradizionali valutazioni dei biomarcatori, cercando di convalidarne la sicurezza e l'affidabilità²².

Si tratta di un percorso non agevole, ancor più quando l'obiettivo è quello di rilevare eventi fugaci, momentanei o di nuova insorgenza.

In termini più generali, l'applicazione di tecnologie digitali alla ricerca, e in particolare nei DCT, può consentire una maggiore accuratezza dei dati raccolti (per esempio riducendo il rischio di errori umani correlati ad inserimento manuale). Inoltre, come è stato ricordato in premessa, queste modalità possono permettere agli studi di affrontare condizioni sanitarie di criticità, come quella generata dalla pandemia, consentendo una sostanziale continuità delle attività sperimentali.

2.3 Privacy e sicurezza dei dati

In linea teorica l'applicazione di tecnologie digitali può fornire ai pazienti, ma anche ai ricercatori-clinici, maggiori garanzie in termini di qualità e tracciabilità, anche in termini di protezione dei dati personali. Di fatto la tecnologia sanitaria digitale ha però indubbiamente creato nuove sfide per modernizzare gli standard per la privacy, la sicurezza, l'etica e la regolamentazione della gestione dei dati, accrescendo la necessità di misure di sicurezza per la protezione contro le violazioni dei dati durante la raccolta, la trasmissione e/o l'archiviazione, o contro un loro utilizzo inappropriato (basta pensare a come i dati GPS sulla posizione, se utilizzati in maniera fraudolenta, potrebbero esporre i partecipanti allo studio a un rischio di azioni legali e perdite economiche). A riprova della delicatezza di tale tema, la FDA ha adottato la sicurezza informatica come componente della certificazione dei dispositivi medici²³, e a livello globale è imponente lo sforzo dell'ingegneria informatica di sviluppare e perfezionare tecnologie (blockchain, database decentralizzati etc.) che possano mitigare questi rischi. Da questo punto di vista, il rapido sviluppo delle tecnologie informatiche alla base del

cosiddetto web 3.0 potrà garantire strumenti per la sicurezza²⁴.

Nello specifico dei DCT, quando riguardano studi multicentrici internazionali e comprendenti visite virtuali oltre i confini nazionali, in assenza di accordi e protocolli condivisi fra Paesi in termini di telemedicina interstatale, le differenze nelle normative delle singole nazioni relative alla supervisione dello sperimentatore costituiscono un importante elemento di attenzione.

2.4 Rapporto fra il paziente e il medico/team di ricerca

Una delle dimensioni più impattate dai DCT è certamente quella dei rapporti fra il paziente partecipante allo studio da un lato e il ricercatore-clinico e il team di ricerca dall'altro. In una visione positiva, i DCT possono certamente promuovere un coinvolgimento attivo e partecipativo (engagement) del paziente e/o del caregiver, facilitare e velocizzare la comunicazione fra professionisti sanitari e pazienti per realizzare attraverso un'interazione più costante una fidelizzazione del paziente nei confronti del clinico e del team di ricerca. Una condizione fondamentale perché ciò si realizzi è, da un lato, la capacità del medico-ricercatore di applicare una modalità efficace di ingaggio e comunicazione con il paziente, dall'altro l'abilità di quest'ultimo (o del caregiver) di partecipare alle procedure previste dallo studio in maniera consapevole ed efficiente (esempio autogestione del farmaco sperimentale, interazione con i dispositivi per la raccolta dei dati).

Le dinamiche di rapporto sono poi significative anche all'interno del mondo sanitario. In linea teorica i DCT potrebbero offrire l'occasione per un maggior coinvolgimento delle strutture e delle figure professionali di assistenza territoriale, consolidando i rapporti con i ricercatori e i team di ricerca ospedalieri.

2.5 Gestione della terapia

Nell'ambito dei DCT, una delle opzioni di "decentralizzazione" delle attività è quella rappresentata dalla consegna della terapia (farmaco o dispositivo medico) al domicilio del paziente. Questa modalità può configurare per il ricercatore-clinico uno sgravio in termini di impegno di tempo per le operazioni di distribuzione e di contabilità, e logistiche per la conservazione del materiale. D'altro canto, ciò non solleva lo sperimentatore dalle sue responsabilità a termini di Good Clinical Practice (GCP), e prima ancora dalla necessità di pianificare se, e in quali circostanze, questa formula è applicabile (in relazione alla tipologia del prodotto in studio e/o del paziente al quale è destinato).

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche le modalità di somministrazione delle terapie sono spesso rigidamente precodificate. La possibili-

tà di monitorare a distanza il paziente, di ricevere feedback e riscontri continui ed aggiornati sullo stato di salute, ivi inclusa la segnalazione di eventuali eventi avversi, o il sopraggiungere di particolari condizioni, consentono una pronta gestione clinica e, se necessario, un tempestivo adattamento della terapia secondo quanto previsto dal protocollo di studio.

2.6 Analisi dei dati

La trasformazione digitale dei dati sanitari presenta notevoli opportunità per i ricercatori-clinici per migliorare le sperimentazioni utilizzando i dati del mondo reale (real-world-data), i dispositivi medici, strumenti IoT (Internet of Things), ed altre fonti anche indirette come i social network.

L'utilizzo degli EHR rende possibile la realizzazione di infrastrutture di sperimentazione clinica realmente flessibili e scalabili. Inoltre la cartella clinica elettronica, se resa interoperabile, può concretamente sostenere una nuova economia dell'informazione. Ad esempio, l'API SMART (Substitutable Medical Applications, Reusable Technologies) associata a FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) consente a ricercatori medici, operatori clinici e pazienti di connettersi al sistema sanitario e avere accesso alle piattaforme di EHR²⁵.

Come precedentemente accennato, nell'ambito di un tale sistema automatizzato che utilizza dati del mondo reale, i dati provenienti da sensori, dispositivi mobili, dati generati dai pazienti e risultati riferiti dai pazienti hanno il potenziale di creare nuovi indicatori ed endpoint sperimentali, una prospettiva di grande interesse e valore per i ricercatori-clinici²⁶.

Una delle sfide principali sarà la qualità dei dati, per la loro mappatura, standardizzazione, convalida, così come per l'ambizione di creare modelli di dati comuni assieme a nuovi processi di autorizzazione regolatoria^{27,28}. Si tratta di un tema caldissimo, oggetto di analisi tra tutti gli attori della ricerca clinica, incluse le agenzie regolatorie come FDA.

L'apprendimento automatico e l'intelligenza artificiale consentono lo sviluppo di metodi analitici avanzati che possono essere applicati su molteplici aspetti della conduzione di studi clinici digitali. Ad esempio, i metodi di apprendimento supervisionato e non supervisionato possono essere utilizzati per predire i risultati degli studi in base al contesto analizzato. Questi approcci possono inoltre essere utilizzati per abbinare i partecipanti agli studi, per migliorare l'estrazione di dati digitali e la fenotipizzazione computazionale, e per aumentare il livello dell'interpretazione dei risultati dello studio.

Un'ulteriore opzione che può essere abilitata da un utilizzo estensivo di sistemi digitali per la raccolta e l'analisi dei dati, è quella di rendere più

agevole e tempestivo lo svolgimento di analisi ad interim di efficacia e sicurezza, in alcuni casi fondamentali per garantire una conduzione metodologicamente solida ed eticamente corretta della sperimentazione.

Infine, come già accennato, la possibilità che i DCT permettano, almeno teoricamente, l'arruolamento di pazienti più rappresentativi della popolazione target dello studio, dovrebbe garantire allo stesso una maggiore generalizzabilità dei risultati sperimentali.

2.7 Gestione logistico-burocratica e costi della sperimentazione

Il DCT ha le potenzialità per generare utili effetti per i ricercatori-clinici e più in generale per l'organizzazione ospedaliera, razionalizzando la necessità di controlli in presenza, riducendo i tempi per la raccolta e la registrazione manuale di dati, per la gestione del farmaco (quando questo è consegnato direttamente al domicilio del paziente), probabilmente per le verifiche di monitoraggio e auditing. Questi potenziali vantaggi in termini di tempo e organizzativi vanno peraltro pesati rispetto alla necessità di gestire i rapporti con attori, come i fornitori di servizi digitali e/o presso il domicilio del paziente (esempio infermieri, laboratori di analisi esterni al centro di ricerca ecc), che solo raramente sono presenti negli studi condotti con modalità tradizionali.

Da un punto di vista economico-finanziario, i possibili vantaggi derivanti dalla implementazione dei DCT sono ad oggi scarsamente definiti, anche in relazione alla limitata esperienza disponibile. In linea di principio, questa nuova modalità di conduzione degli studi dovrebbe configurare un risparmio in termini sociali (minori costi per il paziente/caregiver/famigliari in termini di spese di viaggio, perdita di giornate lavorative ecc), mentre meno chiaro è lo scenario per i promotori, industriali ma soprattutto no profit. Da questo punto di vista il bilancio dovrà probabilmente tener conto soprattutto di due principali fattori, da un lato i maggiori costi derivanti dalla fornitura e dalla gestione dei supporti tecnologici e dei controlli da effettuare da remoto (hardware, software, personale dedicato ecc), dall'altro i possibili risparmi che l'automatizzazione di alcuni processi dovrebbe generare in termini di minor necessità di monitoraggio/controllo di qualità *on site*.

A parte le considerazioni specifiche, il successo dei DCT sarà fortemente dipendente dalla loro capacità di integrarsi nella misura il più possibile efficiente nei percorsi organizzativi assistenziali, auspicabilmente senza generare aggravio in termini di tempo per i ricercatori-clinici, ed eventualmente prevedendo investimenti economici per la struttura che possano essere compensati dai ritorni economici derivanti dall'attività sperimentale. La realizzazione di

questi obiettivi è verosimilmente legata a molteplici fattori, fra i quali

- cultura aziendale/ospedaliera effettivamente orientata alla promozione e valorizzazione della ricerca clinica;
- disponibilità di infrastrutture tecnologiche efficienti;
- possibilità di interagire con organizzazioni regolatorie (in particolare i Comitati Etici) che abbiano maturato sufficiente competenza per la valutazione e autorizzazione di questa tipologia di studi;
- esperienza progressivamente acquisita dal ricercatore e dal team (“learning in practice”).

3. DCT? - Perché NO, e perché FORSE

L'esperienza decentralizzata e virtuale nella ricerca clinica, per essere efficace, richiede un'adeguata pianificazione e ottimizzazione. Nella *tabella 1* è presentato uno schema che elenca alcune possibili criticità in base alle quali, nella prospettiva dei ricercatori-clinici, i DCT possono apparire un'opzione complessa o difficilmente praticabile.

In termini generali, l'implementazione dei DCT prevede innanzitutto un'appropriata competenza nella comunicazione da parte dei ricercatori/clinici, per indirizzare nella maniera più corretta un rapporto clinico-paziente che in questi studi vede ridursi le occasioni di contatto diretto. In secondo luogo, è necessario che il centro di ricerca disponga di una dotazione tecnologica digitale, sia in termini di materiali che di personale specializzato, per gestire al meglio le procedure di studio da remoto. Di conseguenza, i centri di ricerca possono avere la necessità di prevedere investimenti in istruzione, competenze e nell'acquisto di tecnologie necessarie per adottare una piattaforma di telemedicina abilitante per la conduzione di DCT. Allo stesso modo dovrà essere garantita la presenza sul territorio di adeguate infrastrutture di telecomunicazione utili alla partecipazione al DCT, così come sarà necessario istruire i partecipanti e/o i loro caregiver con minori conoscenze ed abilità informatiche per un corretto utilizzo dei dispositivi elettronici necessari per lo studio.

Un passaggio critico e che coinvolge in prima persona il ricercatore-clinico, sia che agisca da promotore come da sperimentatore, riguarda la pianificazione delle procedure da realizzare nel DCT. In funzione delle caratteristiche del prodotto in sperimentazione (con modalità di utilizzo più o meno complesse), o della tipologia di procedure previste dallo studio (più o meno

particolari o gravate da rischi), è fondamentale definire ciò che potrà o meno seguire una modalità decentralizzata, ed eventualmente con quale declinazione operativa. La logica del DCT dovrebbe essere quella di venire incontro alle esigenze del paziente, migliorare la potenzialità degli studi di generare conoscenze utili alla pratica clinica, e garantire la qualità delle evidenze prodotte. Dal bilancio fra queste esigenze può derivare la scelta di rinunciare a decentralizzare alcune procedure di uno studio, o a predisporre misure organizzative/assistenziali specifiche (esempio un servizio sanitario mobile e adeguato che possa recarsi al domicilio del paziente o, in alternativa, un adeguato centro medico locale che possano supportare il paziente per la somministrazione della terapia, o il coinvolgimento di servizi di medicina locali, ma con adeguato livello di specializzazione per l'esecuzione di particolari procedure ecc). In ogni caso, laddove il DCT dovesse prevedere l'utilizzo di laboratori clinici e centri diagnostici locali, il promotore e/o il ricercatore clinico devono prevedere un complesso processo di standardizzazione dei risultati.

Ulteriore punto di criticità riguarda la protezione dei dati sensibili. Data e cybersecurity hanno un ruolo cruciale nella possibilità di portare i DCT su larga scala. L'utilizzo estensivo di dispositivi informatici e le procedure di trasmissione di dati impongono l'adozione di una forte protezione sia dall'accidentale diffusione di dati sensibili che da veri e propri cyber-attacchi.

Tabella 1 - Possibili criticità per cui i DCT potrebbero apparire un'opzione complessa o difficilmente praticabile

Fasi e/o aspetti della sperimentazione clinica	Perché FORSE	Perché NO
Arruolamento e retention dei pazienti	<ul style="list-style-type: none">• È opportuno, per non perdere i benefici in termini di accesso agli studi clinici, che vengano previste modalità idonee a semplificare l'utilizzo dei dispositivi digitali, e/o prevedere un supporto formativo/informativo per i pazienti e i loro eventuali caregiver• L'utilità di approcci digitali per favorire arruolamento e mantenimento nello studio dei pazienti è altamente plausibile, ma ad oggi non adeguatamente documentata	<ul style="list-style-type: none">• I trial che prevedono l'utilizzo di tecnologie digitali complesse limitano la possibilità di arruolare e mantenere nello studio pazienti che non possono garantire adeguata compliance

Digital health data collection	<ul style="list-style-type: none"> • Il ricercatore/clinico è responsabile della qualità, integrità e congruità dei dati raccolti nello studio. La raccolta dati da remoto può favorire la qualità attraverso l'automatizzazione, ma è suscettibile di criticità poiché la stessa avviene in un ambiente meno "protetto" rispetto al centro di ricerca 	
Privacy e cybersecurity	<ul style="list-style-type: none"> • Garantire la sicurezza dei dati sensibili 	<ul style="list-style-type: none"> • Il ricercatore/clinico non deve essere responsabile (se non per un eventuale ruolo di promotore) di problemi legati a possibile diffusione accidentale di dati sensibili o cyber-attacchi
Rapporto fra il paziente e il medico/team di ricerca	<ul style="list-style-type: none"> • Garantire adeguate competenze in termini di comunicazione • Istruire i partecipanti con minore conoscenza dei dispositivi elettronici ed informatici • Il monitoraggio remoto può essere poco efficace in termini di coinvolgimento dei pazienti. Probabilmente il gap sta più che nello strumento in sé, in un suo non corretto utilizzo 	<ul style="list-style-type: none"> • L'esperienza virtuale/decentralizzata, il ricorso alla telemedicina e la tecnologia digitale, non possono sostituirsi completamente e sistematicamente al rapporto medico-paziente e alla valutazione clinica diretta
Gestione della terapia	<ul style="list-style-type: none"> • In non tutti i casi è auspicabile che il farmaco/prodotto in sperimentazione venga inviato direttamente a casa del paziente • Le procedure di studio devono il più possibile garantire che, pur con un monitoraggio da remoto, sia possibile intervenire tempestivamente, se necessario, con eventuali adattamenti della terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Il ricercatore/clinico (se non per un eventuale ruolo di promotore) non deve essere responsabile di problemi di carattere logistico (es. mancata o ritardata consegna)

Analisi dei dati	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo di laboratori clinici e centri diagnostici locali richiede un complesso processo di standardizzazione dei risultati 	
Gestione logistica-burocratica e costi della sperimentazione	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilità sul territorio di laboratori e servizi assistenziali idonei e certificati (mappatura dei servizi locali) • Presenza di un servizio sanitario mobile ed adeguato che possa recarsi al domicilio del paziente o, in alternativa, di un adeguato centro medico locale (autorizzato e in accordo con le diverse legislazioni nazionali) presso cui il paziente possa recarsi per ricevere la terapia • Adeguare l'attuale assetto normativo ai nuovi strumenti dedicati ai DCT • Presenza sul territorio di adeguate infrastrutture di telecomunicazione • I centri di ricerca devono prevedere investimenti in istruzione, competenza e acquisto di tecnologie necessarie per adottare una piattaforma di telemedicina e condurre DCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Non sostenibile se le visite da remoto determinano un carico oneroso in termini di tempo per il clinico/ricercatore • Va evitato che i clinici/ricercatori risultino l'interfaccia di riferimento per risolvere difficoltà tecnico/logistiche (mancata o ritardata consegna domiciliare del farmaco, problemi tecnici con le tecnologie sensoriali o i dispositivi medici indossabili ecc).

What is known	<ul style="list-style-type: none"> • La logica degli studi clinici dovrebbe essere quella di venire incontro alle esigenze del paziente, migliorare la capacità di generare conoscenze utili alla pratica clinica, e garantire la qualità delle evidenze prodotte • I Decentralized Clinical Trials (DCT) hanno le potenzialità per affrontare con successo questi obiettivi, ma devono essere pianificati e gestiti con particolare attenzione • Le esperienze di gestione dei DCT sono tuttora limitate
----------------------	--

What is uncertain	<ul style="list-style-type: none">• È da verificare l'effettiva possibilità che i DCT consentano un aumentato accesso dei pazienti alle sperimentazioni, se cioè la semplificazione di carattere logistico prevarrà sui limiti strutturali e di abilità dei pazienti a gestire le tecnologie digitali da utilizzare nello studio• Il profilo psicologico e clinico dei pazienti è molto eterogeneo, altrettanto è da valutare in quale misura e in quale direzione un minor contatto diretto fra ricercatore/clinico e paziente possa condizionare il loro rapporto, e l'<i>engagement</i> del paziente• Andrà verificata l'effettiva possibilità per i DCT di integrarsi nell'attività clinica del ricercatore e del team di ricerca, e nell'organizzazione sanitaria, senza significativi aggravii se non in una fase iniziale• Non è chiaro se i DCT potranno o meno rappresentare un modello utile anche a promuovere una maggiore interazione, almeno per quanto riguarda le attività di ricerca, fra i centri di ricerca ospedalieri e il personale e le strutture assistenziali del territorio. Ciò anche alla luce delle trasformazioni che il sistema di assistenza territoriale italiano dovrebbe attraversare nei prossimi anni
What we recommend	<ul style="list-style-type: none">• Per i centri di ricerca è necessario prevedere investimenti in istruzione e competenze per i professionisti sanitari ed eventuali figure di supporto, e nell'acquisto/potenziamento di tecnologie abilitanti per la conduzione di DCT• I ricercatori/clinici dovranno avere l'opportunità di migliorare le proprie capacità comunicazionali nella prospettiva di una diversa gestione del rapporto medico-paziente, nonché le competenze tecnologiche, per gestire al meglio le procedure di studio ed eventualmente collaborare alla istruzione dei partecipanti e/o dei loro caregiver con minori conoscenze ed abilità informatiche• Preso atto dell'orientamento delle Autorità Regolatorie a definire un quadro normativo specifico per l'adozione di tecnologie digitali e procedure da remoto nella ricerca clinica, è auspicabile che tale assetto normativo sia il più possibile semplice, chiaro e tempestivo• È fondamentale che l'implementazione dei DCT (e peraltro più in generale delle procedure di telemedicina) avvenga in una prospettiva di integrazione nei percorsi organizzativi e gestionali e senza aggravio in termini di tempo e complessità per il personale sanitario, salvo una ragionevole fase iniziale di familiarizzazione con le nuove modalità/<i>learning in practice</i>.

Bibliografia

1. Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R, Entwistle V, Garcia J, Roberts I, Grant A. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrolment and participation study. The STEPS study. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii, ix-105
2. Walters SJ, Henriques-Cadby IBDA, Bortolami O, Flight L, Hind D, Jacques RM, Knox C, Nadin B, Rothwell J, Surtees M, Julious SA. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open* 2017; 7: e015276
3. Bairu M, Weiner M. Global clinical trials for Alzheimer's disease. Cambridge, Academic Press; 2013: 432
4. Lopienski K. Retention in clinical trials—keeping patients on protocols: forte research systems; 2015. Available from: <https://forteresearch.com/news/infographic/infographic-retention-in-clinical-trials-keeping-patients-on-protocols/>
5. Frampton GK, Shepherd J. Ambiguity of study population analysis and reporting in asthma clinical trials. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2008; 102 (Suppl 6): 76-77
6. Stuardi T, Cox H, Torgerson DJ. Database recruitment: a solution to poor recruitment in randomized trials? *Fam Pract* 2011; 28: 329-333
7. Carlisle B, Kimmelman K, Ramsay T, MacKinnon N. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials. *Clin Trials* 2015; 12: 77-83
8. Griesel D. Clinical trial recruitment in the digital era: some smart ideas. 2015. Available from: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/clinical-trial-recruitment-digital-era-some-smart-ideas>
9. Köpcke F, Prokosch H-U. Employing computers for the recruitment into clinical trials: a comprehensive systematic review. *J Med Internet Res* 2014; 16: e161
10. Leonard A, Hutchesson M, Patterson A, Chalmers K, Collins C. Recruitment and retention of young women into nutrition research studies: practical considerations. *Trials* 2014; 15: 1-7
11. Afolabi MO, Bojang K, D'Alessandro U, Imoukhuede EB, Ravinetto RM, Larson HJ, McGrath N, Chandramohan D. Multimedia informed consent tool for a low literacy African research population: development and pilot-testing. *J Clin Res Bioeth* 2014; 5: 1-8

12. Nguyen TT, Jayadeva V, Cizza G, Brown RJ, Nandagopal R, Rodriguez LM, Rother KI. Challenging recruitment of youth with type 2 diabetes into clinical trials. *J Adolesc Health* 2014; 54: 247-254

13. Gupta A, Calfas KJ, Marshall SJ, Robinson TN, Rock CL, Huang JS, Epstein-Corbin M, Servetas C, Donahue MC, Norman GJ, Raab F, Merchant G, Fowler JH, Griswold WG, Fogg BJ, Patrick K. Clinical trial management of participant recruitment, enrollment, engagement, and retention in the SMART study using a Marketing and Information Technology (MARKIT) model. *Contemp Clin Trials* 2015; 42: 185-195

14. Bower P, Brueton V, Gamble C, Treweek S, Smith CT, Young B, Williamson P. Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials* 2014; 15: 1-9

15. Frampton GK, Geoff K, Pickett K, Griffiths G, Wyatt JC. Digital tools for the recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a systematic map. *Trials* 2020; 21: 478

16. Inan OT, Pouyan BM, Javaid AQ, Dowling S, Etemadi M, Dorier A, Heller JA, Bicen AO, Roy S, De Marco T, Klein L. Novel wearable seismocardiography and machine learning algorithms can assess clinical status of heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004313

17. Whittingslow DC, Jeong HK., Ganti VG, Kirkpatrick NJ, Kogler GF, Inan OT. Acoustic emissions as a non-invasive biomarker of the structural health of the knee. *Ann Biomed Eng* 2019; 48: 1-11

18. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, Elson MJ, Spear KL, Glidden AM, Little MA, Terzis A, Dorsey EA, Saria S. Using smartphones and machine learning to quantify Parkinson disease severity: the mobile Parkinson disease score. *JAMA Neurol* 2018; 75: 876-880

19. Brogioli M, Popp WL, Schneider S, Albisser U, Brust AK, Frotzler A, Gassert R, Curt A, Starkey ML. Multi-day recordings of wearable sensors are valid and sensitive measures of function and independence in human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2017; 34: 1141-1148

20. U.S. Food & Drug Administration. ECG App: Electrocardiograph Software for Over-the-Counter Use. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/DEN180044.pdf. Accessed 10 Jun 2020

21. Chiamulera C, Mantovani E, Tamburin S. Remote clinical trials: a timely opportunity for a virtual reality approach and its potential application in neurology. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 3639-3642

22. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *npj Digital Med* 2019; 2: 14

23. U.S. Food & Drug Administration (FDA). The FDA's Role in Medical Device Cybersecurity. <https://www.fda.gov/media/123052/download>. Accessed 10 Jun 2020

24. Liu H, Chow B, Liang W, Hassel H, Huang Y. Measuring a broad spectrum of eHealth skills in the web 3.0 context using an eHealth literacy scale: development and validation study. *J Med Internet Res* 2021; 23: e31627

25. Mandel JC, Kreda DA, Mandl KD, Kohane IS, Ramoni RB. SMART on FHIR: a standards-based, interoperable apps platform for electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 2016; 23: 899-908

26. Sayeed R, Gottlieb D, Mandl KD. SMART Markers: collecting patient-generated health data as a standardized property of health information technology. *npj Digital Med* 2020; 3: 1-8

27. OHDSI. Observational Health Data Sciences and Informatics OMOP Common Data Model. <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/>. Accessed 25 Mar 2020

28. The National Patient-Centered Clinical Research Network. Real-World Data. <https://pcornt.org/data-driven-common-model/>. Accessed 25 Mar 2020.

Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO (e qualche FORSE)...

Il punto di vista dei Pazienti

1. Logistica e accessi agli ospedali

Costruire studi clinici intorno ai pazienti nelle loro case e comunità, attraverso visite e monitoraggio a distanza, potrebbe migliorare il reclutamento e aumentare la convenienza per i partecipanti.

Se è vero che alcuni aspetti di decentralizzazione dei trial clinici esistevano prima della pandemia COVID-19, essi non erano tuttavia comunemente usati nei trial stessi. La pandemia ha accelerato la virtualizzazione nei contesti di sperimentazione clinica. Dopo due anni, con l'emergenza sanitaria globale ancora in corso, si sta consolidando un consenso sul fatto che molti trial resteranno decentralizzati o, comunque, ibridi. Gli studi clinici non hanno soltanto dovuto competere per i finanziamenti nel contesto di una crisi sanitaria drammatica e globale ma, allo stesso tempo, hanno dovuto far fronte a chiusure di reparti ospedalieri che hanno reso l'accesso dei partecipanti allo studio (oltre che alle terapie di routine) molto difficoltoso se non addirittura impossibile. La difficoltà di arruolare i pazienti e di raccogliere i dati previsti dal protocollo di studio ha in alcuni casi portato alla chiusura anticipata degli studi stessi o alla necessità di sospendere e poi riavviare la sperimentazione, con un significativo danno anche per la compliance dei pazienti. Da qui la necessità di implementare gli studi clinici decentralizzati, rendendoli una opportunità attraverso un costante miglioramento degli stessi, sia per gli investigatori sia, soprattutto, per i pazienti coinvolti.

Dal punto di vista del paziente, dal momento che le visite *in loco* sono

nell'impostazione decentralizzata del tutto assenti o limitate (trial ibrido), l'impatto sulla routine quotidiana è minimizzato e anche le barriere geografiche (distanza dal centro sperimentatore) alla partecipazione sono drasticamente ridotte o eliminate. In un contesto di sperimentazione clinica convenzionale, i siti tendono a essere raggruppati in aree urbane; con la decentralizzazione, invece, le sperimentazioni possono coinvolgere anche pazienti con scarso accesso ad un certo tipo di assistenza sanitaria, come coloro che vivono in zone rurali o con mobilità limitata. A beneficiare in maniera particolare di una riduzione delle visite ai centri ospedalieri, luoghi che, per loro natura, ospitano persone malate, sarebbero per esempio le persone immunodepresse e in cura con immunosoppressori.

In termini generali, l'*home clinical trial* può configurarsi, potenzialmente, come una *win-win situation*: maggior numero di pazienti coinvolti, maggior robustezza statistica, meno oneri di spostamento a carico del paziente e della sua famiglia, maggiori possibilità di sviluppo di nuove terapie.

2. Wearable device e aderenza

Tutto questo viene reso possibile da un insieme di tecnologie e servizi in costante e rapida evoluzione. Strumenti come il consenso elettronico, la teleassistenza, il monitoraggio remoto del paziente attraverso i *wearable device* consentono di mantenere i collegamenti con i partecipanti allo studio senza visite *on site*.

Un *alert* tramite email e notifiche push, anche personalizzate, può ricordare ai pazienti di assumere il trattamento ed effettuare le procedure di studio, in modo da mantenere alta la loro compliance. Tuttavia, insieme alla comodità di poter rimanere nel proprio contesto domestico e familiare, si viene a creare anche un cambiamento - seppur temporaneo - delle proprie abitudini quotidiane. Per questo motivo, per mantenere alto il numero di *retention*, potrebbe essere utile una "educazione terapeutica" per aiutare il paziente e i caregiver ad adattarsi a questo nuovo modo di fare ricerca, in collaborazione, eventualmente, con il *clinical trial educator*. Un paziente supportato da un dispositivo che lo aiuta a ricordare scadenze e impegni quotidiani della sperimentazione è più facilitato nel mantenere la compliance e l'aderenza alle istruzioni che gli vengono fornite. Questo può avere un effetto diretto sui tassi di drop out: più un paziente si sente

seguito e supportato più è incentivato a rimanere nello studio clinico.

Tutto questo è ancor più vero quando si tratta di malattie rare o ultrarare per le quali i centri sperimentatori distano anche centinaia di chilometri o, in taluni casi, si trovano in un continente diverso. Alcuni pazienti possono essere in grado di affrontare il viaggio verso un centro di sperimentazione, mentre altri possono non essere assolutamente in condizione (per motivi clinici o economici) di farlo. Per ottenere una sperimentazione di alta qualità, sappiamo quanto sia importante raccogliere dati sull'intero spettro dei sintomi e dei segni e del profilo clinico dei pazienti affetti da una determinata patologia, e garantire che il rischio di un *bias* di selezione sia minimizzato il più possibile.

Gli incentivi per sviluppare farmaci per una popolazione piccola o molto piccola, inoltre, spesso non sono tali da incoraggiare lo sponsor a intraprendere una strada così lunga, difficile e onerosa, lasciando ai pazienti un grande *clinical unmet need*.

3. Farmacovigilanza in tempo reale

I *decentralized clinical trials* (DCTs) possono anche migliorare la qualità dei dati, raccogliendoli in modo continuativo, tutte le volte che è necessario, 24 ore al giorno, attraverso i *wearable device* e i sensori elettronici, permettendo così anche di intercettare prontamente possibili problematiche, inclusi alcuni eventi avversi. Inoltre, raccogliendo i dati nell'ambiente di casa e durante le attività quotidiane, si possono analizzare dati riguardanti la vita vera del paziente e incentivare un suo ruolo proattivo anche nella farmacovigilanza.

L'importanza del *direct patient reporting* in farmacovigilanza è ben documentata da diverse pubblicazioni e anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è da tempo attivata per fornire questa possibilità ai cittadini e pazienti. La possibilità di segnalare in prima persona gli eventi avversi produce una serie di benefici:

- le informazioni arrivano puntualmente e non dopo giorni
- i pazienti possono segnalare eventi avversi anche di non grave entità, ma che producono effetti negativi sulla propria qualità di vita
- il paziente è ingaggiato come soggetto attivo e, quindi, è coinvolto nel processo di farmacovigilanza; non è solo un partecipante "indiretto". Ciò aumenta la responsabilizzazione e *l'engagement*.

4. Problemi derivanti dalla tecnologia

Gli *home clinical trials*, se da una parte offrono ai pazienti i vantaggi sopra illustrati, dall'altra possono "spaventare" e quindi ostacolare la partecipazione delle persone più anziane, spesso caratterizzate da una scarsa dimestichezza nell'uso di dispositivi elettronici, quasi sempre estendibile ad una totale mancanza di competenze informatiche di base.

Bisogna tener conto del fatto che l'età media della popolazione è aumentata ed essa è, generalmente, legata a competenze e abilità informatiche più limitate. Nonostante il numero di adulti anziani che usano il computer sia in aumento, i tassi di utilizzo tra le persone oltre i 60 anni rimangono più bassi rispetto alla popolazione generale, soprattutto in certi Paesi europei, in cui anche l'accesso a Internet è inferiore rispetto ad altri. Si potrebbe mitigare questa mancanza di conoscenze informatiche e di fiducia nell'uso del computer fornendo agli aspiranti partecipanti una specifica formazione ed educazione, come un corso di computer di base, se necessario.

5. Monitoraggio continuo dei sintomi e responsabilità per il paziente

Portando la ricerca a casa del paziente, vi è più controllo sulle variabili. Il monitoraggio della sicurezza viene migliorato perché le informazioni catturate da un *wearable device* o da un sensore elettronico possono essere trasmesse all'investigatore in tempo reale, permettendogli di controllare meglio cosa il paziente sta facendo a casa.

L'impostazione degli *alert* sui device può consentire di rilevare i valori che necessitino un intervento medico o infermieristico. Ciò permetterebbe l'individuazione precoce delle emergenze, un'azione immediata di risposta e, potenzialmente, la riduzione del carico di sintomi, complicazioni e, eventualmente, ammissione all'ospedale. In aggiunta, la possibilità di monitorare i sintomi in modo continuo e in tempo reale, non obbliga il paziente ad annotare sintomi da riportare in un secondo momento (con il rischio di dimenticanze) e dà la giusta collocazione spazio-temporale alla sintomatologia, offrendo, inoltre, la possibilità al *team* di ricerca di monitorare il paziente in modo continuo. In aggiunta, sapere di poter fare affidamento su un dispositivo che monitora costantemente i

sintomi permette al paziente di essere più rilassato e non teso alla costante ricerca di qualche sintomo che possa sfuggirgli.

I *wearable device*, se, come abbiamo detto, sono una risorsa immensa in quanto ricevere un feedback in tempo reale può fungere da incentivo a rimanere in uno studio clinico, dall'altra possono risultare scomodi o fastidiosi da indossare, soprattutto se 24 ore su 24. Se si tratta di *device* visibili, inoltre, bisogna considerare che un paziente potrebbe non voler rivelare di far parte di un trial, soprattutto sul posto di lavoro, dove potrebbero esserci ripercussioni a causa di una possibile distorta visione del suo stato di salute. Tutta questa tecnologia, sicuramente per molti partecipanti cosa nuova, potrebbe rivelarsi - oltre che complicata - una fonte di stress. Il paziente potrebbe sentire troppa responsabilità nella gestione dei *device* e timore di sbagliare qualcosa utilizzandoli. È estremamente importante, quindi, che per i partecipanti alle sperimentazioni vengano organizzate sessioni di formazione ed educazione non solo sull'uso della strumentazione (in modo da rendere i pazienti e/o i loro caregiver il più confidenti possibile con gli *e-tool* e gli aspetti informatici), ma anche per far loro capire che non ci sono aspettative di alcun tipo se non che seguano ciò che è strettamente richiesto al momento del loro coinvolgimento nello studio.

Fra queste, e pur se può apparire banale, giova ricordare che solitamente queste soluzioni tecnologiche consumano molta energia, il che ne limita l'uso e quindi i benefici. Sicuramente, l'autonomia di tali dispositivi verrà migliorata nel corso degli anni grazie all'innovazione; tuttavia è fondamentale che il paziente sia informato sulla necessità di controllarne il funzionamento ottimale, pena l'annullamento dei benefici di un controllo in tempo reale.

Un altro aspetto che potrebbe rendere il paziente restio ad indossare questi strumenti, è la questione della sicurezza e protezione dei dati rilevati e trasmessi. Sotto questo profilo, devono essere garantiti e illustrati gli standard di sicurezza sviluppati in accordo con le autorità competenti, e fornire l'evidenza che tutto è *compliant* con la normativa.

6. Patologie debilitanti e disabilità

Le patologie croniche e le comorbilità, l'età avanzata o, in genere, le condizioni che comportano un certo grado di disabilità, possono essere particolarmente impegnative per i pazienti e le loro famiglie, perché spesso richiedono una quasi totale autogestione domiciliare per raggiungere

un livello di stabilità nella salute e la necessità di superare barriere ambientali, in special modo al di fuori del proprio contesto abitativo. Questi pazienti, che altrimenti dovrebbero affrontare disagi per raggiungere il centro di sperimentazione, possono vedere negli studi decentralizzati, con la possibilità di monitoraggio da remoto e la raccolta dei dati in modo virtuale, l'opportunità di abbattere drasticamente (o annullare) le difficoltà logistiche ed economiche per accedere al centro di sperimentazione.

7. Costi diretti e indiretti e qualità della vita

La possibilità di partecipare a uno studio senza doversi recare all'ospedale o comunque dovendolo fare con minore frequenza è, indubbiamente, un vantaggio anche dal punto di vista economico per il paziente. Sicuramente, infatti, ci sarebbe un abbattimento di molti costi, quali le spese di trasporto per raggiungere il centro che, molto spesso, dista parecchio dall'abitazione. Inoltre, la possibilità di effettuare i telecontrolli al di fuori dell'orario lavorativo, ma anche la consegna a casa del farmaco, consentirebbero di ridurre la perdita di giornate lavorative (o comunque di produttività) per sé e, eventualmente, per il caregiver. Questo sgravio, inoltre, avrebbe delle ripercussioni positive anche sulla qualità di vita: non accedere ad un ambiente ospedaliero, non essere sottoposti a lunghe attese, eventualmente avere una *home nurse* per gli esami di routine, sono situazioni assolutamente positive. Lo stress che viene generato da continui accessi ospedalieri e attese per visite ed esami viene vissuto non solo dal paziente, ma da tutto il nucleo familiare e dai colleghi o amici. Non da ultimo, ciò potrebbe contribuire a mantenere il paziente all'interno del trial clinico.

Anche se non tutti questi elementi hanno un valore monetario tangibile, essi rappresentano comunque un costo che ha un impatto sulla capacità del paziente di impegnarsi nella sperimentazione.

8. Consenso informato elettronico e e-PROMs

La possibilità di non doversi recare presso il sito di ricerca per compilare il consenso informato è sicuramente un vantaggio evidente. Ve ne sono altri, però, correlati a questo fondamentale momento della sperimentazione clinica, non meno importanti.

Il poter rivedere con tranquillità il modulo di consenso e consultarsi con i membri della famiglia senza sentire la pressione di firmare subito, sono due aspetti sicuramente rilevanti. Il tradizionale consenso informato cartaceo spesso consiste in un lungo documento contenente anche informazioni complesse e confuse per i partecipanti, incorporando un gergo legale che è di scarso valore per chi cerca di prendere una decisione informata sulla partecipazione o meno alla ricerca. Un documento elettronico, che integri i moduli di consenso con tecnologie oggi a disposizione (infografiche, video esplicativi) potrebbe aiutare i partecipanti a comprendere meglio diversi aspetti della ricerca. L'inserimento di *link* (ipertesto) consentirebbe, ad esempio, ai lettori di passare facilmente ad altro testo con un semplice click del mouse, trovando definizioni e spiegazioni che potrebbero essere utili per una miglior comprensione di cosa comporta firmare il documento e partecipare a uno studio di ricerca. Si potrebbero inserire anche domande opzionali che agiscano da strumenti per verificare la comprensione degli aspetti cruciali dello studio ed evidenziare le aree in cui c'è bisogno di ulteriori spiegazioni e discussioni prima di firmare il consenso informato. Partecipanti meglio informati, infatti, hanno maggiori probabilità di rimanere in un trial e di essere più aderenti a quanto richiesto.

Come per il consenso informato elettronico, un altro beneficio potrebbe derivare dall'utilizzo di *ePROMs*. La possibilità di compilarli quando lo si ritiene opportuno, in un ambiente amichevole e familiare, senza l'urgenza di doverlo terminare prima della fine della visita, sono i principali ed evidenti vantaggi. Si potrebbe, inoltre, impostare l'obbligo di compilare tutti i campi necessari, come anche predisporre degli *alert* per i medici in caso di risultati particolari o particolarmente differenti rispetto ai precedenti. In ogni caso, dovrebbe essere sempre disponibile un'assistenza dedicata. Una volta completati, i risultati dovrebbero essere discussi con i pazienti, in modo da rinforzarne la *compliance*.

9. Nuovo rapporto medico-paziente, senso di isolamento, aderenza, deresponsabilizzazione

È indubbio, però, che l'assenza di incontri in persona spersonalizzerebbe il rapporto tra il paziente e il medico. La fiducia del paziente nel proprio medico non si acquisisce in un istante, ma in una frequentazione prolungata, soprattutto in situazioni delicate come un trial clinico. Può ri-

sultare difficile parlare di alcuni argomenti senza la possibilità di guardarsi negli occhi e di utilizzare il linguaggio del corpo, in alcune culture estremamente importante. Tutto questo assume maggior importanza, ovviamente, se il dialogo tra paziente e medico avviene in assenza di video. Considerato questo nuovo rapporto tra medico e paziente, sarebbe utile valutare i livelli di *health literacy* e, soprattutto, di *e-health literacy* dei partecipanti allo studio, allo scopo, eventualmente, di dar loro maggiori strumenti di quelli già previsti, per una auto-gestione globale della patologia di base durante il trial clinico. Inoltre, una diminuzione di contatti umani con gli sperimentatori potrebbe generare nel paziente un senso di isolamento dal team medico. Per questo motivo, è importante la regolarità degli incontri programmati e la massima disponibilità a rispondere a tutte le domande che dovessero insorgere, anche se non propriamente collegate con la sperimentazione. Qualora i partecipanti non si sentissero fortemente ingaggiati ma provassero un senso di abbandono, si correrebbe, infatti, il rischio di avere maggiori *drop out*, vanificando così i vantaggi sotto questo profilo precedentemente descritti.

Un ulteriore elemento di criticità si associa al fatto che un trial basato sui dati forniti dal paziente può rivelarsi un carico troppo elevato da sostenere. Il paziente può dover impiegare una parte non trascurabile della propria giornata a compilare questionari e altri dati, rendendo la partecipazione alla sperimentazione molto gravosa, specialmente se il *follow-up* è lungo.

La convenienza di poter utilizzare sistemi di tracciamento dei sintomi può inoltre spingere i pazienti a non prestare attenzione alla propria sintomatologia, bensì ad affidarsi totalmente al digitale. Infine, per poter essere efficaci nel riportare sintomi ed altri parametri, i *device* richiedono un'osservanza precisa delle istruzioni e delle modalità d'uso che non sempre i pazienti garantiscono, precludendo così il buon esito del trial.

10. Possibili *bias* nella selezione dei pazienti

Essere inconsapevolmente restii a coinvolgere persone che non abbiano dimestichezza con i sistemi informatici ed elettronici, ad esempio persone di una certa età, potrebbe essere naturale per gestire il trial con meno complicazioni possibili. Gli stessi pazienti potrebbero essere riluttanti o incapaci di partecipare a uno studio clinico decentralizzato a causa dell'età avanzata o per mancanza di *literacy* informatica. Alcuni pazienti non

hanno accesso a Internet, non hanno dispositivi tecnologici o non hanno familiarità con essi. Queste barriere devono essere considerate e si deve fare di tutto per superarle, allo scopo di non escludere nessuno dallo studio. In poche parole, non devono far parte dei criteri di inclusione o esclusione. Vero è, però, che i trial clinici decentralizzati, abbattendo gli spostamenti e relativi costi a carico dei pazienti, potendo molte operazioni essere effettuate da casa senza perdere giornate lavorative, possono aumentare l'accesso alle sperimentazioni per popolazioni di pazienti che tendono a essere sottorappresentate negli attuali studi tradizionali come anziani, persone disagiate dal punto di vista sociale ed economico, soggetti che vivono in luoghi remoti e alcune minoranze etniche.

11. Garanzie e sicurezza

Per avvicinare i pazienti ad un trial clinico decentralizzato è essenziale che la tutela della *privacy* e la sicurezza dei dati siano garantite. Queste sono le condizioni *sine qua non* per sviluppare la fiducia di base della quale un paziente necessita per aderire a questo tipo di sperimentazione. Troppo spesso si danno per scontati questi aspetti, non fornendo sufficienti informazioni, specialmente sulla sicurezza dei dati, mentre ogni giorno i pazienti leggono di fughe di dati sanitari. Investire in ottimi sistemi di protezione e renderne partecipi i pazienti può cambiare di molto la disponibilità alla partecipazione.

12. Conclusioni

L'avanzamento della tecnologia, la trasformazione del digitale, le sfide date dalla pandemia e l'esperienza degli ultimi decenni, hanno mostrato che un nuovo modo di fare sperimentazione clinica è possibile. I pazienti, come spesso accade, sono capaci di dimostrarsi flessibili e collaborativi quando necessario. Come spiegato, innumerevoli sono i vantaggi di una sperimentazione decentralizzata; tuttavia sono emersi molti elementi che potrebbero rendere la partecipazione dei pazienti molto gravosa sino a generare drop-out. Per quanto evidenziato, il trial ibrido sembrerebbe il giusto compromesso e consentirebbe di ridurre drasticamente i problemi che, realisticamente, potrebbero sorgere nel corso del-

la sperimentazione. Una sperimentazione ibrida, inoltre, potrebbe spianare la strada verso studi con progressiva maggiore componente decentralizzata, abituando sia gli sperimentatori, sia i pazienti, ad un approccio diverso e, comunque, innovativo.

What is known	<ul style="list-style-type: none"> • Le misurazioni dei parametri sono più accurate e continue • Possibilità di rendere il trial “elastico” in modo da consentire sempre una forma quantomeno ibrida in caso di emergenze globali • Possibilità di raggiungere anche la popolazione in aree remote o non urbanizzate • Impossibilità di eseguire trial chirurgici
What is uncertain	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità dei DCT di mantenere la qualità del rapporto tra il paziente e il medico e il centro di ricerca • Reali benefici per i pazienti in termini di tempo, carico di impegni derivante dalla partecipazione e risparmio di costi • Capacità dei pazienti di adattarsi alla gestione da remoto • Capacità dei pazienti di usare le soluzioni tecnologiche
What we recommend	<ul style="list-style-type: none"> • Cominciare da subito con l'introduzione di trial decentralizzati per verificarne la fattibilità e per comprendere quali siano gli ostacoli e come superarli. • Nelle fasi iniziali sono da privilegiare i trial ibridi legati a patologie a basso-medio carico di complessità • Ben prima di iniziare il trial è fondamentale formare ed educare i pazienti in modo da rendere reale e attiva la loro partecipazione • Privilegiare sperimentazioni non molto lunghe e/o con follow-up non particolarmente complessi.

Giuseppe Recchia¹, Massimo Beccaria², Marie-Georges Besse³,
Lorenzo Cottini⁴, Alfonso Gentile⁵, Valeria Glorioso⁶, Felice Lopane⁷

Decentralized Clinical Trials, perchè SÌ e perché NO (e qualche FORSE)... Il punto di vista dei Promotori Industriali

1. Introduzione

L'impresa di tecnologie per la salute realizza sperimentazione clinica randomizzata e controllata con il fine di sviluppare prodotti e di descrivere le loro caratteristiche d'uso. Mentre quest'ultimo obiettivo è condiviso con altre parti (accademia, sanità pubblica, assicurazioni, ecc), il primo è esclusivo della impresa.

Nello sviluppo di un prodotto, la sperimentazione clinica può essere utilizzata sia per esplorare (sperimentazione clinica a finalità esploratoria o pilota) che per confermare le ipotesi di ricerca (sperimentazione clinica a finalità confermatrice): queste due modalità corrispondono in genere, rispettivamente, alle fasi 1-2 e 3 di sviluppo del farmaco. Solo in casi eccezionali (e in modo condizionato alla successiva conferma) la sperimentazione clinica esploratoria può rappresentare la base di un'approvazione regolatoria.

Qualora il fine della sperimentazione clinica sia lo sviluppo di un prodotto, i fattori che determinano le decisioni sul progetto di ricerca sono rap-

¹Fondazione Smith Kline e daVi DigitalMedicine srl, Verona

²Direzione Generale Advice Pharma Group, Milano

³Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), Milano, e Servier Italia, Roma

⁴Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI)
e Evidenze Clinical Research Italy, Milano

⁵Assobiotech, Roma e Takeda Italia, Roma

⁶Centro Studi Confindustria Dispositivi Medici, Roma

⁷Life Sciences Assolombarda, Milano

presentate dalla garanzia di qualità formale e sostanziale dei dati (necessaria a garantire l'approvazione regolatoria), dai tempi e dai costi di esecuzione.

Fino ad alcuni anni fa il promotore industriale della sperimentazione clinica era quasi esclusivamente l'impresa farmaceutica, essendo lo sviluppo del farmaco altamente regolato sia nelle modalità di esecuzione che nei percorsi di sviluppo clinico per le diverse indicazioni terapeutiche. Diversamente dai farmaci, la normativa sui dispositivi medici precedente al Regolamento EU 17/745 era orientata in modo prevalente alla dimostrazione di sicurezza dei candidati dispositivi medici piuttosto che alla loro efficacia; pertanto il numero di sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate promosse da imprese di tecnologia medica (MedTech, tipicamente produttrici di macchinari ed attrezzature, anche guidate da software) è risultato alquanto ridotto.

Con lo sviluppo della Digital Medicine e di dispositivi medici basati esclusivamente su software (Software As Medical Device - SAMD), accanto ad aziende già tradizionalmente impegnate in questi ambiti sono emerse anche nuove imprese - definite in Italia come startup innovative - che realizzano la ricerca e lo sviluppo esploratorio di nuove tipologie di dispositivi medici, basati su applicazioni digitali, realtà virtuale, serious games, nella gran parte dei casi utilizzate dal paziente con finalità di terapia (*Digital Therapeutics*), di ottimizzazione del trattamento farmacologico (*Digital Drug Supports*), di autogestione della malattia da parte del paziente (*Self-Management, Education & Supports*), di riabilitazione (*Digital Rehabilitation*) o di monitoraggio (*Digital Monitoring*), e talora usate invece dal medico per supporto alle decisioni cliniche (*Clinical Decision Support Systems*). Lo sviluppo allargato dei prodotti realizzati in fase di prototipo dalle startup innovative, richiede in genere la collaborazione di imprese farmaceutiche o medtech.

2. La medicina digitale è diversa?

Gli studi randomizzati e controllati, che rappresentano il *gold standard* delle prove cliniche di efficacia, sono raramente usati nella medicina digitale, in parte perché l'attuale classificazione degli studi clinici non si adatterebbe alla natura *iterativa* dei prodotti digitali, in parte perché il costo di tali studi è elevato rispetto al livello di rischio percepito del prodotto¹. Nello scorso decennio le barriere relativamente basse all'ingresso

nel mercato hanno incentivato lo sviluppo di startup innovative, spesso nuove per il mercato della salute. Per definizione, i prodotti digitali raccolgono una grande quantità di dati in tempo reale, e altri metodi di valutazione/sperimentazione potrebbero essere più adatti a questo settore.

Questa situazione di *eccezionalismo digitale* non è esclusiva dei prodotti di questa natura, ed è piuttosto diffusa in settori non dominati da interventi farmaceutici. I chirurghi ad esempio hanno a lungo descritto la difficoltà di condurre studi randomizzati in chirurgia, compresa la forte influenza dell'abilità individuale. È da questo contesto che sono emerse le raccomandazioni IDEAL, che forniscono un quadro di riferimento per valutare l'innovazione chirurgica e portare la ricerca in questo ambito in linea con gli standard di altri settori. C'è un chiaro bisogno di standard simili, non solo per la sicurezza e l'uso dei dati, ma anche per l'efficacia clinica e il rapporto costo-efficacia nella medicina digitale. Alcune organizzazioni hanno iniziato a lavorare su questo. L'American Psychiatric Association suggerisce un modello di valutazione delle App che include la sicurezza e le prove di efficacia, ma nota che la maggior parte delle App non hanno prove cliniche per sostenere le loro affermazioni.

Senza un quadro chiaro che permetta di distinguere i prodotti digitali efficaci dall'opportunismo commerciale, le aziende, i clinici e i politici faranno fatica a fornire il livello di prove richiesto per realizzare il potenziale della medicina digitale e garantire una adeguata protezione dai potenziali rischi che la medicina digitale stessa, e in particolare l'uso dell'Intelligenza Artificiale negli interventi sanitari, può porre. Continuare a sostenere l'eccezionalismo digitale e non riuscire a valutare in modo robusto gli interventi di salute digitale rappresenta il più grande rischio per i pazienti e i sistemi sanitari.

3. Decentralized Clinical Trials - Perché SÌ

Minori barriere al reclutamento

Il reclutamento dei pazienti negli studi clinici è difficile. Si stima che l'80% degli studi sia ritardato o chiuso prematuramente a causa di problemi di reclutamento. Trasferendo online parte della discussione tra medico e paziente sull'idoneità e sul consenso informato, diventa meno impegnativo per i ricercatori presentare uno studio al paziente. La gestione da remoto consente inoltre di ampliare il bacino geografico di re-

clutamento e ne accelera il processo, determinando alla fine una velocizzazione dello sviluppo di nuove terapie.

Migliore esperienza del paziente

La partecipazione agli studi clinici tradizionali può essere impegnativa. La necessità di visite ripetute ai siti di sperimentazione clinica per lunghi periodi di tempo, anche per aspetti di routine (prelievi, esami diagnostici standard ecc), può rappresentare un ostacolo per molti pazienti. Le tecnologie di telemedicina (interazione virtuale tra medico e paziente, acquisizione di dati da remoto) possono mantenere in molti casi la qualità delle interazioni in presenza senza compromettere la fiducia tra paziente e medico, e ridurre il peso della partecipazione alla sperimentazione per i pazienti. Le visite in presenza realizzate a livello locale, in un contesto più familiare, possono ulteriormente migliorare l'esperienza del paziente, soprattutto se la sperimentazione prevede la partecipazione attiva del medico di famiglia (il cui coinvolgimento richiede tuttavia la gestione di aspetti regolamentari e contrattuali talvolta complessi). In ogni caso, l'implementazione dei DCT non deve essere intesa come un concetto binario, tutto o nulla; la decentralizzazione della sperimentazione dovrebbe essere considerata come un *continuum*, con la maggior parte delle DCT che combinano attività in persona e a distanza per rendere la partecipazione alla sperimentazione clinica più agevole per i pazienti.

Minori tassi di abbandono dei pazienti

In media, circa il 20% dei pazienti che vengono randomizzati in un trial abbandonano la sperimentazione. Alcune delle motivazioni dichiarate - problemi familiari, paura e ansia, condizioni non migliorate, effetti collaterali, e così via - sono esterne e difficili da prevenire. Altre (quali la distanza o la posizione scomoda, la difficoltà di conciliare la partecipazione allo studio con gli impegni di lavoro, famigliari ecc., l'impossibilità fisica e la dimenticanza delle visite) possono essere invece affrontate e meglio gestite con un modello di studio decentralizzato.

Migliore qualità dei dati

Le sperimentazioni decentralizzate spesso comportano l'uso di tecnologie digitali per monitorare lo stato di salute del paziente, e questo permette, a differenza di quanto generalmente accade nei trial tradizionali, una raccolta di dati non solo nella vita reale ma anche in tempo reale. Inol-

tre, per la maggiore facilità di partecipazione alla ricerca dei pazienti e quindi la possibilità di rappresentare anche sottopopolazioni diverse, i dati derivanti dai DTC sono tendenzialmente più generalizzabili.

Nuovi dati e nuovi endpoint

I trial decentralizzati possono utilizzare nuovi biomarcatori digitali e nuovi endpoint digitali per descrivere in maniera ancora più approfondita le caratteristiche del prodotto in studio, offrendo la possibilità di raccogliere differenti tipologie di dati clinici e nuove opportunità di generazione di *insight* attraverso la raccolta continua dei dati. Le sperimentazioni decentralizzate permettono un approccio maggiormente centrato sui pazienti e ne affrontano esigenze che spesso non vengono soddisfatte nei disegni tradizionali.

Miglioramento del follow-up a lungo termine

Quando l'esperienza del paziente è positiva, è più probabile che il paziente stesso rimanga in contatto con lo studio anche laddove sia previsto un follow-up a lungo termine. E quando le procedure possono essere eseguite con modalità agevoli, come fare il check-up in una videoconferenza, la probabilità di perdere i pazienti per il follow-up è più bassa.

Monitoraggio centralizzato

Anche i trial decentralizzati, spesso in misura superiore rispetto agli studi condotti con modalità tradizionali, prevedono che i dati confluiscono in tempo reale in un unico luogo per essere documentati e valutati. Il monitoraggio centralizzato rivela le tendenze nei dati clinici, e aiuta gli sponsor a sorvegliare gli indicatori di qualità e di rischio nella raccolta dei dati stessi, in modo da poter prendere le misure correttive appropriate, se necessario, in maniera tempestiva.

Migliore resilienza in caso di emergenza

La pandemia COVID-19 ha evidenziato la necessità di garantire che la ricerca medica possa continuare in caso di emergenza. I trial decentralizzati forniscono la garanzia che anche in presenza di tali situazioni, la ricerca possa essere in grado di proseguire.

Esecuzione più veloce dei trial

In base ad una analisi che fa riferimento al periodo successivo al 2016, risulta che l'85% delle sperimentazioni non sono state terminate

nei tempi previsti, con un impatto finanziario per gli sponsor stimato fino a 8 milioni di dollari al giorno². La decentralizzazione può limitare queste criticità per gli sponsor. Reclutamento più rapido, popolazione di pazienti più differenziata e quindi più rappresentativa, maggior facilità degli appuntamenti per le visite, migliore qualità dei dati, si traducono in studi clinici più veloci ed efficienti. Queste valenze positive, che permettono ai ricercatori di coinvolgere più pazienti e acquisire dati più rapidamente, accelerano la ricerca in modo che le nuove terapie possano essere immesse sul mercato con anticipo rispetto alle modalità tradizionali di sviluppo dei prodotti per la salute.

Inferiore costo di acquisizione per singolo dato

Grazie all'utilizzo delle tecnologie che hanno il potere di registrare autonomamente più dati e senza l'intervento del medico (ad esempio wearable marcati come dispositivi medici, strumenti come e-PRO che registrano anche le attitudini del paziente) abbiamo potenzialmente accesso a una mole sempre più elevata di dati, accuratamente raccolti e utilizzabili nel trial. Se consideriamo il costo di acquisizione del dato, espresso come il rapporto del costo totale del trial/variabili raccolte*loro cardinalità, possiamo rilevare che esso può risultare particolarmente vantaggioso nel caso di trial decentralizzati rispetto agli studi tradizionali, per via della crescita importante del denominatore. Alcune valutazioni preliminari sotto questo profilo, hanno stimato un costo per dato raccolto in modalità digitalmente assistita e automatizzata inferiore fino al 73% nei confronti degli studi che prevedono una raccolta dati affidata alla manualità dei clinici³.

Utilizzo secondario dei dati

L'approvazione ed entrata in vigore dei Regolamenti europei per la protezione dei dati personali e per la sperimentazione clinica hanno alimentato il dibattito sull'opportunità rappresentata dal possibile (ri)utilizzo secondario dei dati. Con la possibilità da parte dei DCT di acquisire (attraverso device come wearable o sistemi basati su e-PRO e App), grandi quantità di dati anche in aggiunta rispetto all'obiettivo specifico del trial, questa opzione merita di essere approfondita nella logica di valorizzare i dati stessi per studi anche ancillari o seconde indagini cliniche. Questo tema, nelle sue varie implicazioni, è stato ampiamente sviluppato in altri articoli di questo volume^{4,5}.

4. Decentralized Clinical Trials - Perché NO

Limiti derivanti dal tipo di terapia e malattia

I requisiti tecnici per condurre i trial in modo decentralizzato (come il monitoraggio clinico remoto) potrebbero rendere difficile o impossibile l'esecuzione di questo tipo di studi per particolari terapie o malattie, che prevedono una gestione particolarmente complessa.

Popolazione anziana

La partecipazione ad un DCT richiede una adeguata competenza digitale di base da parte del paziente. Soprattutto nella attuale popolazione oltre gli 80 anni, tale competenza di base è raramente presente. In alcuni casi il coinvolgimento del caregiver può consentire il superamento di questo limite, nei rimanenti, solo la modalità tradizionale può eventualmente consentire la partecipazione di questi pazienti agli studi.

Curva di apprendimento ripida

I trial decentralizzati e soprattutto quelli completamente "virtuali" sono diversi dalle modalità tradizionali di esecuzione della sperimentazione clinica. I team di studio devono essere formati sul telelavoro, sull'accesso alla rete, comprese le cartelle cliniche elettroniche, e sulla privacy dei pazienti (ad esempio come spegnere gli altoparlanti intelligenti a casa). Il personale del sito è anche responsabile della definizione delle aspettative per i pazienti, e di garantire che tutti siano a proprio agio con gli aspetti digitali della sperimentazione.

Problematiche relative alla gestione dei dati e le preoccupazioni normative hanno finora limitato la maggior parte dei ricercatori nell'adottare metodi di sperimentazione decentralizzati, in particolare per la necessità di garantire l'affidabilità e la qualità dei dati e della loro raccolta. Inoltre, con riferimento alle modalità di monitoraggio remoto attraverso l'uso di dispositivi indossabili o ingeribili, molti sperimentatori segnalano preoccupazioni per l'approccio diverso nel rivedere, gestire e interpretare i dati, per i costi necessari e per la complessità delle relative normative. In generale, le incertezze e le criticità normative sono una delle ragioni principali che limitano l'uso dei trial decentralizzati. La gestione di tutti questi aspetti richiede competenze professionali specifiche che al momento non sono adeguatamente diffuse.

Costi dei trial decentralizzati superiori rispetto a quelli tradizionali, incertezze sulle valutazioni di impatto

L'assistenza domiciliare è un servizio costoso rispetto alla richiesta ai pazienti di recarsi al centro di sperimentazione. Tuttavia in molti studi, come per esempio nel caso delle malattie rare, la ricerca viene fatta più velocemente e meglio, quindi il bilancio complessivo può considerarsi accettabile o addirittura favorevole. La decentralizzazione può aggiungere complessità al processo di sperimentazione clinica. Richiede alle parti interessate di dedicare tempo e risorse prima che i benefici possano essere realizzati. Gli sponsor devono imparare come implementare le DCT in modo efficace e flessibile, oltre a sostenere i pazienti e i siti nei loro rispettivi percorsi di apprendimento. Da un punto di vista normativo, le DCT sono ancora in fase iniziale e senza standard coerenti, il che significa che gli sponsor potrebbero doversi concentrare inizialmente su mercati prioritari selezionati. Infine, mentre stanno emergendo le prime prove del valore delle DCT - in particolare per l'aumento della velocità di reclutamento e il miglioramento della *retention* dei pazienti - sono necessarie ulteriori valutazioni per meglio comprendere il loro impatto, attraverso il confronto tra le prestazioni delle DCT e quelle dei trial tradizionali.

5. Come affrontare le sfide, e considerazioni conclusive

L'era dei trial clinici come li abbiamo conosciuti sta probabilmente per finire. I costi crescenti della gestione di una sperimentazione, insieme ai rischi commerciali di fallimento, sono insostenibili. Tale situazione dirompente sta guidando l'adozione di nuove tecnologie e catalizzando la trasformazione digitale delle sperimentazioni cliniche⁶. Altri autori hanno sottolineato la necessità di creare una nuova visione sul futuro dei trial clinici, a motivo delle nuove opportunità determinate dalle nuove tecnologie digitali applicate sia alla gestione clinica dei pazienti che alla sperimentazione dei prodotti per la salute⁷.

I trial clinici decentralizzati offrono alle imprese di tecnologie sanitarie (farmaci, medtech, startup) nuove opportunità per superare molte delle criticità emerse negli ultimi anni. Per implementare questa nuova modalità di gestione della sperimentazione clinica sono necessari - oltre all'aggiornamento regolatorio in tema di sperimentazione clinica, compresi gli aspetti relativi all'ottenimento del consenso informato e alla tutela della ri-

servatezza dei dati personali - una serie di interventi che interessano i pazienti, i ricercatori, i medici e il personale dello sponsor.

Educazione del paziente

Indipendentemente dalla modalità di interazione (presenza presso il centro, via remota, presenza con medico locale) i pazienti devono essere pienamente informati sulla sperimentazione, inclusi lo scopo, le procedure e cosa aspettarsi. Quando gli studi sono decentralizzati, questo può significare la creazione di un archivio di informazioni online a cui i pazienti possono accedere da qualsiasi luogo, o l'invio di documenti a casa loro.

Indipendentemente dal metodo, l'obiettivo della consapevolezza per il paziente rispetto alla sperimentazione deve essere lo stesso e adeguatamente perseguito.

Formazione

Stabilire un rapporto costruttivo tra paziente e ricercatore attraverso una piattaforma digitale potrebbe non essere facile. Il personale di ricerca dovrebbe essere formato per assicurare risultati positivi all'interno di un ambiente digitale; la formazione dovrebbe includere la terminologia e le capacità di comunicazione della telemedicina, che possono aiutare i fornitori a leggere l'aspetto fisico del paziente e il linguaggio del corpo.

Soluzioni di assistenza sanitaria a domicilio

Se una sperimentazione richiede l'intervento in presenza per realizzare alcune attività, è possibile ricorrere a personale sanitario che si rechi dai pazienti nelle loro case per visitarli, distribuire il farmaco dello studio o monitorare taluni parametri. È necessario raccordare tale personale con un sistema di monitoraggio centralizzato in modo che il ricercatore principale e lo sponsor siano a conoscenza dei progressi o di eventuali cambiamenti che devono essere apportati. Il Medico di Medicina Generale e l'infermiere di comunità possono essere coinvolti in questa attività svolta a domicilio del paziente, come pure medici e infermieri a contratto.

Prelievi di laboratorio locali

I trial decentralizzati spesso richiedono ai pazienti di recarsi in laboratori di analisi locali per i prelievi. Molti laboratori sono partner in

vari aspetti degli studi clinici, soprattutto per l'esecuzione di analisi, in qualche caso anche nella selezione dei pazienti. È necessario che i risultati di qualsiasi test siano condivisi con un sistema di monitoraggio centralizzato.

Spedizioni di prodotti in sperimentazione direttamente al paziente

Per alcuni studi sarà opportuno spedire il farmaco o il dispositivo in studio ad ogni partecipante o ad una persona responsabile nominata, come un parente o un infermiere a domicilio. È fondamentale che il farmaco (o il dispositivo medico) in studio mantenga la sua integrità durante la spedizione, quindi dovranno essere scrupolosamente osservate l'adeguatezza dell'imballaggio, l'assenza di manipolazioni traumatiche e il controllo della temperatura, che dovrà in alcuni casi essere molto stretto. La documentazione dei processi di spedizione è particolarmente importante in particolare per gli studi che includono requisiti di catena di custodia e verifica di eventuali deviazioni della temperatura.

Come è probabile che avvenga anche per l'assistenza, nella quale l'integrazione fra attività eseguite in presenza e da remoto sarà adottata in modo sistematico nella gestione del paziente, anche per la progettazione e l'esecuzione della sperimentazione clinica la modalità ibrida sarà probabilmente l'opzione di scelta per la gran parte degli studi aventi come sponsor una impresa di tecnologie sanitarie. In tale prospettiva, i DCT devono essere intesi come una nuova opzione che si aggiunge al modello tradizionale, senza togliere o sottrarre alcun valore. È probabile che tale modalità sia utilizzata in modo estensivo per lo sviluppo di dispositivi medici digitali da parte delle startup innovative, mentre nel caso del farmaco la quota di decentralizzazione varierà in rapporto all'indicazione terapeutica e alla localizzazione geografica. Ciò che rimane invariato, indipendentemente dalla modalità di gestione della sperimentazione (tradizionale, completamente decentralizzata, ibrida) è il disegno della sperimentazione. Fino a quando non saranno disponibili nuove modalità per la generazione delle prove di efficacia clinica, la sperimentazione clinica randomizzata e controllata rimane il *gold standard* disponibile. Fino ad allora, le tecnologie digitali (sia usate come mezzo nella sperimentazione che come oggetto da sperimentare) potranno modificare le condizioni operative e logistiche con cui la ricerca è condotta, ma non il metodo scientifico della stessa, basato sui principi della randomizzazione e del controllo.

What is known	<ul style="list-style-type: none">• I costi crescenti della gestione di una sperimentazione, i rischi sperimentali e commerciali di fallimento, la proposta di nuovi prodotti per la salute che si prestano all'applicazione di modalità di ricerca clinica innovative stanno catalizzando la trasformazione digitale delle sperimentazioni cliniche• I trial clinici decentralizzati offrono alle imprese di tecnologie sanitarie (farmaci, medtech, startup) nuove opzioni per superare molte delle criticità e valorizzare alcune delle opportunità emerse negli ultimi anni• Le evoluzioni introdotte attraverso la logica dei DCT possono agire come elementi ottimizzatori di tempi e costi degli studi clinici, e della qualità scientifica e metodologica dei dati. Questi potenziali benefici non valgono tuttavia a livello assoluto, ma devono essere ponderati e declinati, nella specificità delle singole sperimentazioni, tipicamente con un'analisi di fattibilità iniziale
What is uncertain	<ul style="list-style-type: none">• Lo scenario di implementazione dei DCT è reso complesso e per certi versi incerto da un panorama tecnologico in continua evoluzione, che offre nuove opzioni con una velocità alla quale però non corrispondono adeguati adattamenti normativi• Un fattore rilevante per il successo dei DCT è rappresentato dai tempi (non facilmente prevedibili) di evoluzione culturale e tecnologica da parte del sistema degli stakeholder (i pazienti, gli operatori sanitari, le istituzioni regolatorie, le imprese)• Le esperienze di conduzione di DCT dovranno permettere di meglio chiarire alcuni aspetti per i quali permangono incertezze di valutazione e di prospettiva (esempio in termini di costi, o della possibilità di coinvolgere in maniera efficiente pazienti anziani che potrebbero offrire compliance subottimale, o rispetto alla tipologia di malattie e trattamenti da sottoporre a sperimentazione attraverso questa tipologia di studi)
What we recommend	<ul style="list-style-type: none">• I DCT devono essere intesi come una nuova opzione che si aggiunge, senza sottrarre valore, ai metodi tradizionali di conduzione delle ricerche cliniche• La costruzione di infrastrutture e di competenze tecnologiche e la diffusione di standard il più possibile globali sono un requisito fondamentale per l'efficienza dei DCT• È auspicabile una tempestiva adozione di normative/linee guida il più possibile semplici e univoche, per limitare il rischio di eterogeneità e serendipicità di giudizio da un punto di vista regolatorio/autorizzativo• Per la generazione di prove di efficacia, fino a quando la sperimentazione clinica randomizzata e controllata rimarrà il <i>gold standard evidence-based</i>, le tecnologie digitali (sia utilizzate come mezzo nella sperimentazione clinica che come oggetto da sperimentare) potranno modificare le condizioni operative e logistiche con cui la ricerca è condotta, ma non il metodo scientifico della stessa, basato sui principi della randomizzazione e del controllo.

Bibliografia

1. Editorial. Is digital medicine different? *Lancet* 2018; 392: 95
2. Ali Z, Zibert JR, Thomsen SF. Virtual Clinical Trials: Perspectives in Dermatology. *Dermatology* 2020; 236: 375-382
3. Gruppo GPI SpA & Advice Pharma Group. Analisi del costo dei dati in caso di utilizzo del wearable T1 in ambito cardiologico in sperimentazioni cliniche e studi osservazionali. Data on file, 2022
4. Sfreddo E, Beccaria M, Demurtas J, Forini F, Gabbrielli F, Gianneli G, Polignano MG, Stallone TA. Tecnologie digitali e infrastrutture abilitanti per i Decentralized Clinical Trials - Cosa c'è e cosa manca. In Gussoni G. (Editor) "Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi". *Tendenze nuove* 2022; Numero Speciale 1/2022: 47-68. Passoni Editore, Milano
5. Stefanelli S, Mannelli C, Preite F, Ravizza A, Tosolini F. Aspetti etici, legali e tutela della privacy nei Decentralized Clinical Trials. In Gussoni G. (Editor) "Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi". *Tendenze nuove* 2022; Numero Speciale 1/2022: 153-172. Passoni Editore, Milano
6. Cambridge Consultants - Clinical Trials: How Technology Is Driving Digitisation, 2021
7. Steinhubl SR, Wolff-Hughes DL, Nilsen W, Iturriaga E, Califf RM. Digital clinical trials: creating a vision for the future. *npj Digit Med* 2019; 2: 126.

Decentralized Clinical Trials, perché SÌ e perché NO (e qualche FORSE)... Il punto di vista dei Comitati Etici

1. Introduzione

A causa della pandemia COVID-19 la conduzione delle sperimentazioni cliniche ha dovuto subire una serie di modifiche con il ricorso a procedure di esternalizzazione e decentralizzazione di servizi precedentemente svolti all'interno delle strutture ospedaliere.

Onde evitare di interrompere gli studi clinici in corso e ispirandosi a casi precedenti (ad esempio, al processo di acquisizione del consenso informato da remoto) i promotori hanno infatti optato per procedure non in presenza, come visite telefoniche o in videoconferenza, e la consegna dei farmaci e l'effettuazione di prelievi venosi a domicilio, allo scopo di ridurre l'esposizione intraospedaliera del paziente all'infezione da SARS-CoV-2. In tal modo, è diventato attuale e rilevante il tema dello sviluppo dei trial clinici decentralizzati o *Decentralized Clinical Trials* (DCTs).

È importante ricordare che, al momento, in Europa la piena implementazione di studi decentralizzati risulta un'opzione difficilmente percorribile, in quanto le attuali regolamentazioni ordinarie, soprattutto nel

¹Comitato Etico IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa e Comitato Etico di Area Vasta Romagna, c/o Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola (FC)

³Comitato Etico Istituto Nazionale dei Tumori, Milano e Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)

⁴Università di Firenze e Comitato Etico regionale (sez. A) della Regione Emilia Romagna

⁵Facoltà di Filosofia Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

settore dei farmaci, non ne supportano l'attuazione: occorreranno regole, modelli organizzativi, professionalità e infrastrutture innovativi.

Il presente capitolo è strutturato come segue.

La sezione iniziale riporta e spiega il ruolo e la responsabilità dei Comitati Etici (CE) e la relativa normativa, per poter poi più estesamente adentrarsi in una disamina dei DCT, valutati dal punto di vista dei CE, da sempre dedicati alla salvaguardia dei diritti dei pazienti.

La successiva sezione discute le questioni etiche relative ai DCT, in particolare riflettendo dell'impatto dei DCT sui tre capisaldi dell'etica biomedica: rispetto per le persone, beneficenza e giustizia.

2. Ruolo e responsabilità del Comitato Etico: aspetti normativi ed etici

Nel DM 15/07/1997 vengono definiti i ruoli e le responsabilità dei principali attori coinvolti nella sperimentazione: promotori/sponsor, sperimentatore principale (d'ora in poi PI), monitor e CE. Tuttavia, solo con il DM 12/05/2006, e poi con il DM 08/02/2013, sono stati chiariti in modo esaustivo i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento in Italia dei CE per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, a partire dalla definizione di tali organismi:

Il Comitato Etico [...] è un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela. Il comitato può essere istituito nell'ambito di una o più strutture sanitarie pubbliche o ad esse equiparate, o negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati [...].

Viene altresì sottolineata l'importanza dei CE per la loro funzione normativa, in particolare in ambito biomedico, e per quella consultiva, in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona umana.

L'indipendenza del CE viene garantita dalla mancanza di una sua subordinazione gerarchica nei confronti della struttura ove si trova ad operare, dalla presenza di personale non dipendente, dalla mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alle sperimentazioni proposte, e dall'assenza di cointeressenze di tipo economico fra i membri del Comitato e le aziende del settore farmaceutico e biomedicale. L'autonomia del CE rispetto alla struttura in cui si svolge la sperimentazione sarà probabilmente ribadita e re-

sa più stringente dai Decreti Attuativi relativi alla legge n. 3 dell'11/01/2018.

All'Art. 7 del DM 12/05/2006 viene sancito che il CE è deputato ad esprimere il *parere unico* sulla sperimentazione oggetto dello studio, dando parere favorevole o non favorevole sulla base degli elementi previsti dal DL n. 211 del 24/06/2003. Nel caso di parere non favorevole, il promotore della sperimentazione potrà presentare una nuova domanda solo al CE che ha espresso il parere originario.

Come sopra riportato, il DM 08/02/2013 definisce i criteri per la composizione ed il funzionamento dei CE. La composizione di un CE privilegia attualmente un'ampia interdisciplinarietà, con una prevalenza comune di competenze cliniche, in forza della quale il protocollo è esaminato sotto diversi profili disciplinari e socio-culturali.

Nel decreto del 2013, per la prima volta, viene richiesta la nomina di un membro esperto in genetica, in relazione all'aumento delle tematiche in quest'ambito, nonché di un esperto in dispositivi medici e di un esperto in nutrizione. Va però sottolineato che, a fronte dei numerosi componenti di formazione clinica, viene prevista la presenza di un solo esperto di etica e di un solo rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti. Tale fattore sembra costituire un'inversione di sensibilità etica rispetto alle origini del CE stesso e, secondo il parere di chi scrive, dovrà essere corretto nel futuro.

Il CE, nelle sue funzioni di valutatore di una sperimentazione clinica e dei successivi emendamenti sostanziali, ha come riferimenti normativi il DL n. 211 del 24/06/2003, la *Dichiarazione di Helsinki* nella sua versione più aggiornata (attualmente datata 2013), la *Convenzione di Oviedo*, le *Guidelines for Good Clinical Practices* (GCP), le *Linee Guida* dell'EMA (European Medicines Agency) per la valutazione dei medicinali. Tenendo conto di tutti i riferimenti riportati, nella valutazione delle sperimentazioni cliniche il CE esamina i seguenti aspetti:

- le competenze dello sperimentatore e delle varie unità operative coinvolte nella ricerca e i potenziali conflitti di interesse dei ricercatori, a garanzia della qualità dei dati;
- la fattibilità del progetto;
- il razionale dello studio;
- la rilevanza della domanda clinica;
- le caratteristiche del prodotto in studio (con particolare attenzione ai dati di preclinica e ai dati clinici disponibili), in caso di sperimentazioni farmacologiche o su dispositivo medico;

- il disegno dello studio (sperimentale/osservazionale), il protocollo, la popolazione coinvolta, i criteri di inclusione/esclusione;
- il disegno statistico (ad esempio negli studi di non inferiorità viene verificato con attenzione il margine dichiarato);
- la scelta della terapia di confronto;
- qualora lo studio preveda la presenza di un braccio placebo, la necessità e l'opportunità di tale scelta;
- le procedure richieste dallo studio, quelle invasive, i possibili disagi e rischi per il paziente;
- il foglio informativo e il modulo di consenso informato;
- il consenso al trattamento dei dati personali (ex Regolamento Europeo n. 679/2016);
- la corretta copertura assicurativa;
- la copertura dei costi e la corretta attribuzione dei costi delle procedure;
- per gli studi in corso: gli emendamenti sostanziali e gli eventi avversi gravi (definiti "seri" dalla normativa).

Negli ultimi anni l'attenzione del CE si è inoltre focalizzata sulla domanda relativa al trattamento proposto al paziente alla fine dello studio: qualora un paziente avesse tratto beneficio dalla partecipazione allo studio, è corretto interrompere il trattamento ed attendere che il farmaco venga registrato e sia messo in commercio per poterlo riutilizzare? Sulla base di quanto previsto dalla *Dichiarazione di Helsinki* (Art. 34), il CE verifica che i ricercatori e i promotori prevedano per i pazienti l'accesso senza soluzione di continuità ai trattamenti e alle cure efficaci subito dopo il completamento del trial.

Il CE valuta con particolare cura il modulo di consenso informato e le modalità di comunicazione con il paziente. Sono effettuati, a questo riguardo, anche corsi di formazione per gli sperimentatori, focalizzando l'attenzione sulle informazioni che si ritiene possano essere rilevanti per il paziente, sulla volontarietà del consenso a partecipare ad una sperimentazione clinica, sul diritto di recedere in ogni momento dalla sperimentazione stessa, nonché sulle attività di monitoraggio e di verifica dei suddetti aspetti. Analogamente vengono esaminati dal CE i moduli di consenso informato relativi all'utilizzo di materiale umano, generalmente di scarto, per finalità di ricerca.

Specifici componenti del CE verificano l'adeguatezza della polizza assicurativa, l'idoneità della proposta economica dello studio a copertura dei costi, la loro corretta attribuzione e la presenza di strutture e attività atte a

sostenere l'alta qualità dello studio (ad esempio, le attività di monitoraggio, farmacovigilanza, gestione del farmaco). Per gli studi promossi da singoli ricercatori o organizzazioni no profit, il CE deve verificare se lo studio abbia i requisiti richiesti dal DM 17/12/2004 relativi agli studi volti al miglioramento della qualità dell'assistenza, i quali godono di particolari facilitazioni economiche.

Vanno verificate le disposizioni relative alla registrazione dello studio in un registro pubblico e accessibile prima del coinvolgimento del primo paziente e il rispetto, da parte del ricercatore, dell'obbligo etico di rendere pubblicamente disponibili i risultati della ricerca. Sono sottoposti a disamina le fonti di finanziamento, le affiliazioni istituzionali e i conflitti di interesse.

In base al DM 07/09/2017, al CE può essere inoltre richiesto un parere per l'“uso terapeutico di un farmaco” (noto anche come *uso compassionevole*) al di fuori della sperimentazione clinica. In modo analogo, il CE, in accordo al DM 16/01/2015, può essere chiamato a esprimersi sull'utilizzo di medicinali per terapie avanzate (come, ad esempio, terapia genica o terapia cellulare) preparate su base non ripetitiva.

In sintesi, la funzione primaria del CE è la tutela del paziente e del soggetto inserito nella ricerca. Esso svolge una duplice attività: *preventiva*, ossia diretta all'esame anticipato dei protocolli di ricerca, e *successiva*, ossia di vero e proprio controllo dell'attività svolta sulla base del protocollo approvato (valutazione dei report annuali, degli eventi avversi e del report finale dello studio). Gravano sul CE obblighi di verifica formale e sostanziale, la cui omissione potrebbe inficiare l'intero *iter* della sperimentazione o essere fonte di rilevanti responsabilità nei confronti dei soggetti in sperimentazione, qualora gli stessi subissero danni dovuti al mancato controllo da parte del CE stesso.

Per concludere occorre osservare che il 16/04/2014 è stato emanato il Regolamento Europeo n. 536/2014, entrato in vigore il 31/01/2022, che abroga la Direttiva europea 2001/20/CE. Tale regolamento prevede una procedura di valutazione unica e coordinata con un'interazione fra le Autorità Competenti coinvolte, un solo portale quale unico accesso europeo per la presentazione delle sperimentazioni cliniche, un unico parere europeo condiviso fra gli Stati membri e, a livello del singolo Paese, una valutazione congiunta di ogni studio clinico farmacologico da parte dell'Autorità Competente e del CE (<https://www.aifa.gov.it/regolamento-europeo-sperimentazioni-cliniche>). Sulla base del Regolamento sono così definite regole uniformi e stabilite tempistiche, per certi versi molto ridotte.

Il nuovo Regolamento, atto legislativo vincolante che dovrà essere applicato in tutti i suoi elementi nell'intera Unione Europea, nasceva quale risposta alla riduzione, negli anni precedenti e in un ordine di grandezza di circa il 25%, delle sperimentazioni cliniche in Europa, agli aumenti dei costi e alla lunghezza dei tempi di attivazione di uno studio clinico.

Il regolamento all'Art. 4 afferma:

La revisione etica è realizzata da un Comitato Etico conformemente al diritto dello stato membro interessato [...]. Gli stati membri garantiscono l'allineamento tra la tempistica e le procedure per la revisione da parte del Comitato Etico con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica [...].

Tale valutazione si otterrà attraverso la presentazione di un unico dossier per tutti gli Stati europei coinvolti. La revisione etica è affidata a un solo CE che potrà comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, sia aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione (protocollo, *Investigator's brochure*, IMPD, ecc) sia quelli contenuti nella parte II (modulo di consenso informato, polizza assicurativa, campioni biologici, lettera per il curante, modalità di arruolamento pazienti, ecc). Secondo il Regolamento la valutazione della parte I è a carico dello Stato membro relatore che si avvarrà di un organismo specifico, forse anche del coinvolgimento di un CE; l'esame della parte II verrà effettuato invece da ciascuno Stato membro con la competenza del CE. La specifica modalità attraverso cui questo processo verrà implementato è, al momento in cui scriviamo, non ancora definita.

È importante ricordare che, indipendentemente dal tipo di riorganizzazione che verrà adottata per il sistema nazionale dei CE nell'ambito del nuovo assetto normativo della sperimentazione clinica, il ruolo di tali organismi rimarrà fondamentale rispetto alla salvaguardia dei soggetti in studio e alla tutela del pluralismo etico per la crescita della sensibilità etica e metodologica nel nostro Paese.

3. Impatto dei DCT sui tre capisaldi dell'etica biomedica: rispetto per le persone, beneficenza e giustizia

Nelle pagine di questo volume sono stati ampiamente riassunti e discussi i numerosi vantaggi che l'implementazione dei DCT potrebbe portare per la conduzione di studi clinici che prevedano una "decentralizzazione" dal centro clinico verso una "centralizzazione del paziente".

Indipendentemente dal numero delle procedure decentralizzate che potranno essere previste nei singoli protocolli, i DCT si propongono di garantire un significativo beneficio al paziente che *volontariamente* decide di partecipare ad un DCT. In primo luogo, il fine di questo approccio è quello di rendere la partecipazione del soggetto allo studio clinico più consapevole e centrale, facendo in modo che essa sia vissuta anche come esperienza positiva. L'adesione a un DCT, infatti, può essere associata ad un'importante riduzione dei disagi, che negli studi tradizionali sono causati dal dovere svolgere le numerose procedure previste dallo studio in un centro clinico (non sempre adeguatamente organizzato per favorire i percorsi dei soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica e non sempre vicino al domicilio del paziente). Non essendo ovviamente possibile trattare di tutti i contesti che potrebbero presentarsi, limiteremo le nostre considerazioni ad aspetti di carattere generale e di assoluta rilevanza, quali il consenso informato e le eventuali visite domiciliari.

Nonostante la differente modalità di conduzione dello studio, i compiti del CE sono invariati: tale organismo dovrà essere in grado di verificare che l'adesione del soggetto sia veramente volontaria, che i benefici ipotizzati dalla "decentralizzazione" siano realmente ottenibili e che gli strumenti forniti per avere tali vantaggi siano effettivamente disponibili e fruibili in funzione delle caratteristiche individuali del soggetto stesso.

Come si è già osservato, sarà necessario un contesto normativo che dia specifiche indicazioni per l'ottenimento di un consenso in formato elettronico (*e-consent*) da remoto, ad esempio relativamente alle modalità di verifica dell'identità del soggetto e di validazione della sua firma elettronica. Di fondamentale importanza saranno le procedure per garantire la *privacy* e la sicurezza delle informazioni presenti nell'*e-consent*, contenente anche dati personali. È ben evidente che il processo di raccolta di un consenso informato da remoto possa risultare più efficace di quello tradizionale, in particolare per conoscere lo studio negli aspetti rilevanti per il paziente, per migliorarne la comprensione e, quindi, per mettere il soggetto nella condizione di dare un'adesione consapevole. Si pensi solo all'opportunità di porre domande senza timori o soggezioni in un ambiente domestico, con la possibilità di discuterne con i familiari e di avere a disposizione materiale che possa chiarire eventuali dubbi, che più difficilmente potrebbero emergere nella modalità tradizionale. Questi aspetti sono di particolare

rilevanza nel caso degli studi pediatrici, dove la decisione di partecipare a uno studio clinico coinvolge tutta la famiglia.

La decentralizzazione delle procedure (visite, prelievi ecc) eseguite a domicilio invece che in un centro clinico (spesso distante dall'abitazione) favorirebbe sicuramente la partecipazione agli studi clinici, con ovvi vantaggi per esempio per i piccoli pazienti e per i loro familiari, e di conseguenza per lo sviluppo di terapie in ambito pediatrico. Sebbene la visita domiciliare presenti potenziali utilità, è però possibile che essa sia anche fonte di disagio e venga vissuta dal malato come un'invasione della propria sfera privata. Anche in questo caso, l'autorizzazione del soggetto alle visite domiciliari dovrà essere volontaria e associata ad uno specifico consenso: al partecipante dovrà perciò essere lasciata la possibilità di effettuare la visita al centro clinico. Dovranno essere ben descritte le modalità con cui verrà garantita la riservatezza dei soggetti, dovrà essere identificato in modo preciso il personale che effettuerà la visita o la procedura a domicilio; questo personale dovrà essere adeguatamente formato trattandosi di compiti estremamente delicati. Dovranno essere chiaramente identificati i rapporti tra eventuali soggetti terzi incaricati delle visite/procedure domiciliari e i centri sperimentali.

Per operare una più sistematica valutazione di vantaggi e svantaggi degli studi clinici decentralizzati da un punto di vista specificamente etico, è opportuno fare riferimento ai tre principi introdotti dal *Belmont Report*, che riassumono i principali elementi di un'etica della ricerca clinica.

Il primo principio riguarda il *rispetto per le persone* che, nel caso di soggetti adulti e competenti, richiede soprattutto il rispetto dell'*autonomia*. Gli studi decentralizzati possono rappresentare un fattore di promozione dell'autonomia individuale, nella misura in cui possono agevolare la scelta di arruolarsi in un trial, con positive ricadute per i pazienti. Infatti, le difficoltà legate ai numerosi spostamenti da casa all'ospedale, in particolare per pazienti anziani o con difficoltà motorie, possono precludere l'adesione a uno studio clinico; la possibilità di prendere parte alla sperimentazione, rimanendo a casa propria e interfacciandosi con i ricercatori attraverso strumenti di tipo telematico e attraverso il personale sanitario che si reca a domicilio, può invece consentire a questi soggetti una più agevole partecipazione. Lo stesso fatto di poter assumere i trattamenti presso la propria abitazione, senza dover affrontare l'ambiente estraneo, complesso e popolato dalle numerose figure dell'ospedale, può favorire l'espressione

di un consenso da parte del paziente. Il risparmio di tempo, infine, può anch'esso rappresentare un incentivo.

D'altro canto, il ricorso a strumenti informatici può invece costituire un rischio per il rapporto fiduciario tra ricercatore e paziente; è possibile, ad esempio, che alcuni pazienti si sentano maggiormente rassicurati dall'incontro personale con il proprio medico e che, in un dialogo faccia a faccia, non mediato da strumenti tecnologici, possano meglio comprendere gli elementi essenziali dello studio, fornendo un consenso pienamente valido. La presenza di personale sanitario presso il domicilio dei pazienti potrebbe, inoltre, rappresentare per alcune persone un fattore di disturbo o potrebbe essere percepita come un mancato rispetto della propria sfera familiare. Affinché ciò non accada è essenziale che l'atteggiamento dei professionisti in visita sia improntato a uno stile di discrezione, sobrietà e gentilezza, così da risultare affabile senza essere invadente. Infine, l'utilizzo di sistemi informatici, che hanno diretto accesso a un certo insieme di dati del paziente, può costituire un pericolo per la *privacy*; da questo punto di vista, è essenziale che solo i dati necessari per lo studio vengano raccolti e che vi siano adeguate garanzie di riservatezza nella trasmissione dei dati.

Se consideriamo invece il *principio di beneficenza* e lo applichiamo ai DCT, dovremo valutare se questa modalità innovativa di condurre gli studi clinici sia in grado di arrecare significativi vantaggi al paziente rispetto a quanto avverrebbe se la sperimentazione venisse condotta secondo le modalità tradizionali. In effetti, le caratteristiche tipiche dei DCT appaiono soddisfare di per sé, almeno in termini generali, l'esigenza di apportare importanti benefici ai soggetti coinvolti. Citiamo qui alcuni aspetti che ci paiono di particolare importanza:

- l'indubbia e particolare "comodità" di sperimentazioni che si realizzano con assoluta prevalenza o addirittura in misura esclusiva al domicilio del paziente, senza o con limitata necessità di accesso alla struttura clinica, consente di evitare o di ridurre al minimo tutto quel carico di disagi aggiuntivi (tempi di attesa, contatto con la sofferenza di altri ammalati, disagio burocratici di vario genere, malfunzionamento dei supporti informatici disponibili in ospedale, problematiche relazionali con il personale, imprevisti di vario genere...) che si sommano, spesso con effetto moltiplicativo, al carico sintomatologico che caratterizza in misura particolarmente rilevante le gravi patologie croniche quali per esempio quella oncologica, neurologica e cardiovascolare;

- un paziente che venisse così liberato dal carico di sofferenze evitabili correlate ad un frequente accesso alla struttura ospedaliera sarebbe indubbiamente facilitato nell'approccio consapevole alla propria grave malattia e ai sintomi che la contraddistinguono;

- venendo meno la necessità di frequenti accompagnamenti al sito si realizzerebbe un importante risparmio in termini di riduzione di ore di lavoro perse dai familiari e/o dal paziente medesimo;

- in caso di gravi e persistenti eventi pandemici, quale quello di diffusione del SARS-CoV-2, la significativa riduzione dei contatti sociali con altri soggetti che siano reali o potenziali veicoli di contagio appare in grado di evitare e/o di ridurre al minimo la sovrapposizione di gravi patologie a quella per la quale al paziente viene offerta l'opportunità di partecipare ad uno studio clinico, di per sé portatore di speranza e di serenità;

- la stessa considerazione potrebbe valere in caso di pesanti alterazioni climatiche, purtroppo destinate a moltiplicarsi nei prossimi anni;

- il ricorso a terapie e a metodi di monitoraggio realizzabili a domicilio potrebbe in linea teorica contribuire, attraverso una significativa riduzione degli spostamenti, ad un minor incremento dell'inquinamento atmosferico (anche se difficilmente quantificabile). In questo modo si creerebbe una feconda continuità con esperienze di alleanza tra medicina e salvaguardia dell'ambiente, che sono particolarmente presenti in ambito oncologico ("green oncology") e che suggeriscono la possibilità di arrecare benefici tangibili non solo al paziente e ai suoi familiari, ma all'intera comunità;

- ovviamente, la realizzazione di modelli gestionali riguardanti la sperimentazione clinica potrebbe ben correlarsi con modalità analoghe da applicare nella pratica clinica (telemedicina) e viceversa.

Naturalmente il CE dovrebbe valutare che lo specifico studio proposto in modalità DCT rispetti le caratteristiche sopra delineate e, in caso affermativo, potrebbe conferirgli un valore aggiunto (corsia preferenziale) nei confronti di sperimentazioni analoghe nei contenuti ma senza le modalità innovative delle quali ci stiamo occupando.

Per quanto riguarda, infine, il *principio di giustizia*, esso richiede in primo luogo che sia data a tutti un'equa opportunità di ottenere le migliori cure. In merito a tale aspetto, gli studi decentralizzati possono rappresentare un'occasione per consentire l'accesso a cure sperimentali a soggetti che altrimenti non avrebbero potuto riceverle. In particolare,

ciò può valere per soggetti anziani, con problemi di mobilità o non auto-sufficienti, i quali potrebbero accedere a studi da cui sarebbero esclusi, se dovessero recarsi numerose volte in ospedale per visite ed esami. I DCT consentirebbero, inoltre, di includere soggetti tradizionalmente sottorappresentati, come ad esempio coloro che abitano lontano dai centri urbani dove si trovano le grandi strutture sanitarie, o coloro che si collocano ad un basso livello socio-economico e devono ridurre al minimo le loro assenze dal lavoro.

Al tempo stesso, va però sottolineato il rischio che i trial decentralizzati possano rafforzare alcune delle disuguaglianze già esistenti. Ciò può avvenire, ad esempio, nella misura in cui essi richiedano il possesso di strumentazioni informatiche di cui alcuni pazienti non dispongano, oppure presuppongano competenze nell'uso di tali strumenti che pazienti in condizioni meno avvantaggiate non possiedono. In questi casi, la conduzione di trial decentralizzati può avere l'effetto di introdurre un'ingiusta disparità di trattamento tra pazienti con diverse disponibilità economiche e competenze tecnologiche. È possibile ovviare a queste conseguenze, da un lato, fornendo ai pazienti che eventualmente ne fossero sprovvisti, i dispositivi necessari per interfacciarsi con i ricercatori, dall'altro garantendo ai soggetti che hanno difficoltà ad utilizzarli un supporto esplicativo a domicilio che li aiuti a familiarizzare con le tecnologie necessarie.

4. Conclusioni e raccomandazioni per i CE nella valutazione dei DCT

La pandemia COVID-19 ha accentuato il già notevole progresso delle tecnologie *smart* anche in campo medico. Sponsor e centri di sperimentazione hanno dovuto attuare una serie di procedure atte a garantire la continuazione dei *clinical trial* in corso e il benessere dei pazienti in essi reclutati. Ci si aspetta che, anche dopo la fine della pandemia, queste procedure a distanza rimangano in essere per parte delle sperimentazioni cliniche. Da qui consegue la necessità di regolamentare i DCT al fine di salvaguardare il benessere dei pazienti coinvolti. Tra i principali attori chiamati a svolgere questo ruolo si pongono i CE. Essi dovranno essere in grado di valutare e dare pubblica garanzia che i potenziali vantaggi associati ai DCT siano realmente tali, evitando che si

possano creare categorie di soggetti che, per ragioni di mancato accesso alla rete o per carenze informatiche, siano escluse dagli studi clinici. Dovrà inoltre essere garantita la volontarietà del consenso del soggetto a partecipare a tale tipologia di studi.

I CE sono spesso accusati non solo di dare valutazioni difformi su vari aspetti del protocollo, ma anche, e in particolare, di fare richieste di modifiche sui fogli informativi e moduli di consenso informati, non necessariamente comprensibili ai promotori. La valutazione del materiale informatico associato all'*e-consent* si presta ad incrementare tali difformità. Un recente sondaggio promosso da Farmindustria ha infatti documentato che le aziende farmaceutiche (pur nella loro limitata esperienza acquisita durante la pandemia) hanno riportato una varietà di richieste di chiarimento sull'*e-consent* e sulla *e-signature* da parte dei CE coinvolti, e approcci molto diversi rispetto ai temi della garanzia della *privacy* e delle visite domiciliari.

Non siamo nella condizione di poter dare suggerimenti operativi su come ridurre la diversità di valutazione da parte dei CE per procedure che, per la maggior parte dei CE riorganizzati, saranno completamente nuove. Crediamo, tuttavia, che possano essere date alcune raccomandazioni di tipo generale, utili a permettere valutazioni che siano comunque nell'interesse del partecipante allo studio clinico, senza introdurre elementi che inutilmente rallentino il percorso valutativo:

- dovranno essere emanate chiare linee guida da AIFA sulle modalità con cui implementare l'*e-consent* e l'*e-signature*;
- dovranno essere fornite chiare linee guida per attivare i percorsi di visite domiciliari considerando tutti gli aspetti cui abbiamo prima fatto cenno, da quelli giuridici a quelli formativi del personale coinvolto;
 - andranno individuate le figure che potranno accedere all'ambiente domestico dei pazienti (PI, medici, infermieri, fornitori?);
 - dovrà essere garantito al paziente il contatto diretto con il centro di riferimento e con il PI, per qualunque necessità e chiarimento di cui avesse bisogno nel corso della sperimentazione e in qualunque momento percepisse tali interventi come necessari;
 - nello svolgimento di questi trial dovrà essere garantito che tutte le procedure e tutto il materiale necessario (compreso quello per le visite e le comunicazioni a distanza) siano erogati e forniti gratuitamente ai pazienti e al centro di sperimentazione;
 - le strumentazioni e i dispositivi forniti dovranno rispettare stan-

dard elevati così da garantire una raccolta dati a distanza di alta qualità, che assicuri il raggiungimento degli obiettivi prefissati nella sperimentazione;

- i CE dovranno essere integrati con membri con competenze legali e di *Information Technology* su temi come la *privacy* e la sicurezza informatica, associate all'utilizzo di App o altri strumenti informatici che faranno parte dello studio clinico, così come dovranno essere potenziate anche figure già presenti nei CE, quali rappresentanti dei pazienti sia adulti che minori;

- dovranno essere privilegiati i DCT "ibridi", che alternano alle visite domiciliari interventi presso il centro di riferimento. Questa modalità permetterebbe al paziente di essere comunque visitato e valutato dal medico della sperimentazione presso il centro clinico, in alcuni passaggi specifici del protocollo, a maggior garanzia di sicurezza per il partecipante;

- sarà necessario istituire adeguati percorsi formativi dei membri dei CE e del personale dei centri clinici, al fine di incentivare una discussione approfondita su un argomento sempre più attuale e in via di incremento;

- occorrerà coinvolgere tutti gli attori e gli esperti delle componenti operativa, regolatoria e tecnologica, per implementare queste nuove procedure nell'ambito di quello che potrà essere un modo diverso di fare sperimentazione clinica.

Il fine ultimo di questi necessari approfondimenti è sempre quello di garantire che tutta la popolazione di pazienti possa accedere indistintamente alle sperimentazioni, anche se lontana dai centri di ricerca, e nel modo più sicuro. La centralità del malato dovrà essere sempre messa al primo posto, rispetto all'automatizzazione, all'efficienza e all'ottimizzazione procedurale della conduzione dei trial. Questo affinché i DCT siano un nuovo sistema di ricerca clinica in cui continui ad essere assicurata la centralità e la sicurezza del paziente.

What is known	<ul style="list-style-type: none">• Al momento le esperienze sui DCT sono molto scarse e frammentarie
What is uncertain	<ul style="list-style-type: none">• I potenziali vantaggi dei DCT nei confronti dei trial clinici tradizionali non sono ancora sufficientemente documentati• La loro implementazione richiede percorsi organizzativi molto complessi che dovranno essere adeguatamente disegnati e realizzati anche grazie ad una importante attività di formazione

What we recommend	<ul style="list-style-type: none">• È fondamentale che i CE siano riorganizzati valorizzando le competenze necessarie per una adeguata valutazione degli aspetti più delicati associati alla “centralizzazione del paziente”, e che siano emanate linee guida chiare e autorevoli per armonizzare tali modalità di valutazione.
--------------------------	---

Bibliografia

- World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). *JAMA* 2013; 310: 2191-4
- Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano relativamente alle applicazioni della biologia e della medicina. Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina. Oviedo 1997 (e protocolli aggiuntivi: 1998, 2002, 2005, 2008)
- Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent* 2014 Summer; 81: 4-13
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2015) Guidelines for Good Clinical Practice E6(R2) EMA/CHMP/ICH/135/1995
- Ethical Issues in the Design and Review of Decentralized Research: A White paper by Advarra (https://info.advarra.com/ethical-issues-in-design-of-decentralized-clinical-trials.html?utm_medium=advertisement&utm_source=stat&utm_campaign=september-article&utm_content=ethical-issues-in-design-of-decentralized-clinical-trials-wp)
- Gabbrielli F, Zibellini M, Triola R, Bocchino M, per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati. Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca. 2022, viii, 135 p. Rapporti ISTISAN 22/4 IT.

Riferimenti Normativi (in ordine di data di emanazione)

- Per una lista completa della normativa italiana in tema di sperimentazione clinica sui medicinali si veda il sito dell'AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>
- DM 15 luglio 1997 - Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
- Decreto Legge 24 giugno 2003, n. 211 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nelle esecuzioni delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
- DM 17 dicembre 2004 - Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria
- DM 12 maggio 2006 - Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali
- Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158 - Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute
- Decreto legislativo 8 novembre 2012, n. 189 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Testo del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, coordinato con la legge di conversione 8 novembre 2012, n. 189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"
- DM 8 febbraio 2013 - Criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici
- Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE
- DM 16 gennaio 2015 - Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva
- Regolamento (UE) n. 679/2016 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 Aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione

di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)

- DM 7 settembre 2017 - Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica

- Legge 11 gennaio 2018, n. 3 - Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute

- Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 - Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3

- Comunicazione AIFA (versione 3 del 17 Settembre 2020) - Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19).

Aspetti etici, legali e tutela della privacy nei Decentralized Clinical Trials

1. Introduzione

Il presente articolo ha come obiettivo quello di analizzare i profili legali ed etici dello svolgimento dei cosiddetti trial clinici decentralizzati, di trial cioè realizzati - almeno in parte - al di fuori di una struttura sanitaria.

Allo stato attuale infatti, il quadro legislativo nazionale e/o comunitario ed altresì le norme di Good Clinical Practice, unitamente a documenti di riferimento tra i quali il Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki e il Belmont Report, disciplinano in maniera puntuale solo le regole per i trial clinici svolti all'interno delle strutture sanitarie.

Al contrario, non risultano emanate discipline specifiche - che costituiscano un quadro giuridico completo - per lo svolgimento di un trial clinico decentralizzato.

Sotto un profilo di fatto, invece, si evidenzia un crescente aumento della numerosità di tale tipologia di studi, in particolare in questo periodo di pandemia, durante il quale si è posto il problema concreto di non interrompere trial clinici già iniziati oppure di iniziarne di nuovi senza esporre i Pazienti al rischio di contagio.

Dato atto della mancanza di un quadro sistematico, per la stesura del presente articolo si è fatto ricorso ad altri documenti normativi - non solo

¹Studio Legale Stefanelli & Stefanelli, Bologna-Milano

²Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Torino

³Studio Legale Miari-Preite, Reggio Emilia

⁴Use-Me-D, Torino

⁵Direzione Generale, IRCCS CRO di Aviano (PN)

nazionali ma anche comunitari ed internazionali - applicandoli al processo esaminato secondo i principi generali dell'ordinamento.

Più esattamente, sono stati tenuti in considerazione i seguenti documenti:

- Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 - Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali;

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

- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati;

- Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici;

- Comunicazione AIFA - Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (*coronavirus disease 19*) (Versione 3 del 17 settembre 2020);

- Accordo ai sensi dell'art. 4 comma 1 del D.Lgs 281/97 sul documento recante "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina" - Dicembre 2020;

- Accordo ai sensi dell'art. 4 comma 1 del D.Lgs 281/97 sul documento recante "Proposta di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'autorizzazione all'esercizio e requisiti ulteriori per l'accreditamento delle cure domiciliari, in attuazione dell'articolo 1, comma 406, della legge 30 dicembre 2020, n. 178" - Agosto 2021;

- The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralized elements in clinical trials with medicinal products - Settembre 2021.

- European Commission, European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies - Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic - Febbraio 2022.

Per analizzare le implicazioni dei trial decentralizzati sotto un profilo etico, sono stati invece utilizzati come quadro di riferimento i principi forniti da Beauchamp e Childress - rispetto per l'autonomia del paziente, beneficenza/non maleficenza e giustizia.

Per chiarezza espositiva, si precisa che nel presente capitolo con la locuzione “*trial clinici decentralizzati*” (di seguito DCT) ci si riferisce, in generale, all'ipotesi di trial sul farmaco o sul dispositivo medico (di seguito DM)¹; inoltre, per non appesantire troppo la lettura, si è deciso di evidenziare solo le peculiarità di questo tipo di trial, che può vedere coinvolti, oltre ai “tradizionali” soggetti (promotore, CRO, centro di sperimentazione, sperimentatore, paziente arruolato), anche altri soggetti quali il cosiddetto provider (soggetto che fornisce le tecnologie che facilitano la gestione del trial a distanza e/o che organizza il personale che opera nel DCT), il cosiddetto distributore (soggetto che consegna farmaco o dispositivo medico al paziente partecipante al trial), nel caso il caregiver (che può aiutare il paziente nella somministrazione del farmaco e/o nell'utilizzo del DM e/o nella raccolta di dati ed informazioni).

Infine, per non ostacolare la lettura, si è evitato di inserire tutti i riferimenti legislativi e si sono richiamati solo i riferimenti particolarmente rilevanti: in questo modo si è cercato di trovare un punto di equilibrio tra l'analisi di problemi e la fruibilità del documento.

2. Profili giuridici e regolatori

2.1 Avvicinare il paziente al trial

Da un punto di vista prettamente legale, non sembrano sussistere vincoli particolari nella fase pre-arruolamento, finalizzata ad “avvicinare” i pazienti alla ricerca e al singolo trial, e a fornire ai pazienti stessi una serie di informazioni inerenti le iniziative scientifiche dei vari operatori di ricerca, sia profit sia no profit.

L'informazione circa l'esistenza di un trial clinico riguardante una determinata popolazione di pazienti potrebbe anche essere diffusa dai vari operatori per il tramite di siti web oppure di social media, raggiungendo eventuali pazienti interessati, che potrebbero poi in seguito accedere a in-

1. In altre parole ci riferiamo allo “studio clinico” e alla “sperimentazione clinica” di cui all'art. 2 del regolamento UE 536/2014, nonché alla “indagine clinica” del dispositivo medico (art. 2 lett. 45 regolamento 745/2017).

formazioni più personalizzate attraverso altri canali dedicati.

Quanto al canale informativo con cui raggiungere le popolazioni di pazienti, non sussiste alcun tipo di vincolo legale qualora si tratti di *diffusione* (messaggio destinato a una generalità indifferenziata di pazienti). Diversamente, qualora si tratti di *comunicazione* (messaggio destinato a soggetti specificamente identificati presso utenze sms/mail/chat), si porrà il tema della coerenza tra il dato trattato (utenza telefonica, account posta) rispetto alla finalità prevista dalla base giuridica in forza della quale il Titolare del trattamento ha acquisito il dato personale. Si rileva che già molti programmi di ricerca di sanità pubblica invitano i pazienti mediante sms, così come sono lo stesso GDPR e il Codice italiano per i trattamenti in ambito di ricerca scientifica e indagini statistiche che prevedono la possibilità dell'Informativa pubblica, anche mediante quotidiani o riviste del settore.

Occorre evidenziare che questa tipologia di informazione e la modalità in cui viene veicolata possono far emergere criticità da un punto di vista etico. A tale riguardo, è necessario tutelare il paziente affinché la decisione in merito alla partecipazione al trial sia quanto più possibile informata, consapevole e libera da influenze esterne che, tra gli altri aspetti, possano alimentare nell'individuo aspettative irrealistiche.

2.2 Arruolamento e consenso

La fase dell'arruolamento - cruciale in ogni trial clinico - è forse quella che viene maggiormente impattata dalla specificità della centralizzazione.

Le prescrizioni regolatorie riguardano la necessità di garantire, in questa fase:

- che il paziente abbia la possibilità di chiedere chiarimenti allo sperimentatore e che vi sia almeno un colloquio preliminare con congruo lasso di tempo per decidere se consentire o meno;
- che il consenso del paziente sia libero, specifico ed espresso dopo esaustiva informazione;
- che le fasi dell'informativa e del consenso siano documentate in forma scritta con riferimento a tutti i soggetti che vi devono prendere parte (paziente, eventuali rappresentante legale e/o testimoni, caregiver, sperimentatore).

Ove poi l'arruolamento avvenga totalmente in forma decentralizzata - attraverso, ad esempio, un sistema di comunicazione a distanza o di telemedicina - appare evidente che ogni *tool* o comunque ogni modalità remota utilizzata dovrà riflettere le prescrizioni sopra citate, garantendo quanto richiesto dalla norma.

In termini concreti, ogni *tool* utilizzato dovrà, ad esempio, prevedere:

- un'identificazione certa del paziente;
- un contatto preliminare (pur a distanza) paziente-sperimentatore, a scopo informativo;
- la possibilità per il paziente di trattenere e fare un download delle informazioni relative allo studio e al trattamento dei dati personali, e di avere accesso a queste informazioni per tutta la durata dello studio;
- la possibilità per il paziente di mantenere “in sospeso” la decisione sul consenso;
- la possibilità per il paziente di chiedere e ottenere chiarimenti intermedi, anche dopo l'espressione del consenso;
- la redazione di elementi informativi che siano il più possibile sintetici ma al contempo chiari e resi con approccio di comunicazione efficace;
- la necessità di un sistema che garantisca che il paziente si soffermi e confermi la lettura di ogni “pagina” informativa (es. tempo di lettura, richiesta di conferma, ecc);
- la possibilità per il paziente di revocare il proprio consenso, accedendo in modo rapido al sistema, senza particolari ostacoli tecnologici;
- la somministrazione al paziente delle informative specifiche autorizzate dal Comitato Etico di riferimento, quindi la presenza di un automatismo che associ paziente/centro/Comitato Etico/informative autorizzate.

Dovranno, inoltre, essere previste funzioni specifiche del sistema informatico per i casi di popolazione minorenni o di popolazione incapace di intendere o volere, o incapace di apporre la firma o di leggere.

Nello specifico, nel caso di minori o persone incapaci munite di rappresentante legale, non sembrano sussistere ostacoli importanti all'applicazione della forma decentralizzata, in quanto sarà sufficiente introdurre modalità di identificazione e di accertamento dei titoli legittimanti dei rappresentanti legali.

Più critica appare, invece, l'ipotesi di persone incapaci di intendere e volere o apparentemente incapaci non munite di rappresentante legale, o incapaci di scrivere e di leggere. Questi casi potrebbero presentare complessità particolari, tali da sconsigliare, per essi, di intraprendere la ricerca in modalità decentralizzata. Nel caso particolare di persone incapaci di leggere e/o scrivere, appare decisamente complesso per lo sperimentatore accertare realmente l'imparzialità dell'eventuale testimone, che dovrebbe essere preferenzialmente presente nel luogo ove si trova il paziente, per rendere vera testimonianza.

Quanto alla sottoscrizione da parte del paziente per l'arruolamento al DCT, la forma scritta può dirsi rispettata con ogni tipo di firma elettronica, anche semplice, purché sia presente una forma di autenticazione con credenziali personali. Certamente, firme elettroniche qualificate (cioè firme acquisite mediante sistemi software accreditati presso le autorità competenti) potrebbero garantire maggiore certezza e "tenuta giuridica" in termini di paternità, ma la procedura di firma qualificata rischia senza dubbio di introdurre un *bias* rilevante.

Per concludere questo paragrafo, si ritiene essenziale che venga garantito al paziente un sistema di assistenza contattabile con immediatezza, che possa risolvere problemi di natura tecnologica.

2.3 La consegna del farmaco o dispositivo medico

Nelle sperimentazioni "tradizionali", la "catena di custodia" prevede che il promotore invii il farmaco sperimentale alla farmacia della struttura sanitaria sito della sperimentazione, che provvede alla sua gestione. È lo stesso sito a curare la registrazione del farmaco, la corretta conservazione e, infine, la consegna allo sperimentatore². Una volta che il farmaco è consegnato allo sperimentatore, passa a questi la responsabilità della sua gestione, della sua somministrazione al partecipante e della documentazione di ogni evento.

Sulla base delle ICH-GCP³ lo sperimentatore è tenuto alla complessiva supervisione delle attività della sperimentazione, quali:

- conservare il medicinale come specificato dal promotore ed in conformità con le disposizioni normative applicabili;
- conservare nel Trial Master File dello studio la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto, all'uso dello stesso da parte di ciascun soggetto, alla restituzione al promotore e alle modalità di smaltimento del prodotto non utilizzato;
- conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti hanno ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di ogni pro-

2. È ciò che prevede l'art. 7 del D.M. 21 dicembre 2007 adottato dal Ministero della Salute: "I medicinali occorrenti alla sperimentazione devono essere inviati dal promotore alla farmacia della struttura sanitaria sede della sperimentazione che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore".

3. Cfr. ICH-GCP sezione 4.6 Prodotto/i in Sperimentazione.

dotto ricevuto dal promotore;

- assicurare che i prodotti in studio siano usati solo in conformità al protocollo approvato;
- spiegare il corretto impiego del prodotto a ciascun partecipante che si reca presso il sito;
- controllare, ad intervalli appropriati al tipo di studio, che ciascun soggetto stia seguendo adeguatamente le istruzioni.

Nel trial decentralizzato, ovviamente, il processo cambia in quanto il farmaco o il DM possono essere consegnati presso il luogo (al fuori della struttura sanitaria, in generale il domicilio del paziente) ove avverrà la sperimentazione o comunque buona parte di essa.

L'EMA prima, l'AIFA e la Danish Medicines Agency poi, hanno fornito agli addetti ai lavori alcune indicazioni su come procedere in questo senso che, seppure per EMA e AIFA siano state emanate solo per il periodo COVID⁴, possono considerarsi idonee anche per strutturare una disciplina di sistema di tale tipologia di trial.

Sul punto, in parziale deroga alle indicazioni fornite dall'EMA nelle sue *Q&A: Good Clinical Practice (GCP), n.10*⁵, è stata infatti sdoganata la possibilità di effettuare la spedizione diretta al domicilio del paziente del medicinale/DM oggetto del trial ed altresì di altri prodotti che vengono forniti al partecipante se e come previsto dal protocollo⁶.

In questo senso appare opportuno ripercorrere tutto il percorso di consegna del farmaco, analizzandone i segmenti uno ad uno.

4. Più volte l'AIFA sottolinea l'eccezionalità delle novità di gestione della sperimentazione, e lo fa ribadendo che "le misure contenute nel [presente] comunicato rivestono carattere di eccezionalità e deroga alle norme e prassi generali vigenti in materia" (pag. 12), sottolineando che le misure alternative sono "legate alla situazione contingente" (pag. 5), ribadendo che le possibilità per il Promotore di stipulare contratti con distributori specializzati "debbono intendersi come straordinarie e limitate allo stretto periodo di emergenza coronavirus, in deroga alla FAQ 11 del documento EMA" (pag. 5). Di diverso avviso l'autorità danese, che vede nei DCT un'occasione non destinata a morire con l'emergenza COVID, come sottolineato in: Danish Medicine Agency, *The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products*, settembre 2021, versione 2, pag. 3.

5. Le Q&A sono raggiungibili al link: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>.

6. European Commission, European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*, febbraio 2021, versione 4, pag. 11.

a) Approvvigionamento, stoccaggio e spedizione del farmaco e/o DM al paziente

La prima fase di approvvigionamento e stoccaggio rimane tendenzialmente invariata: in accordo con il già citato D.M. 21 dicembre 2007, il promotore spedisce il farmaco presso il sito sperimentale, dove si provvede al suo stoccaggio.

La successiva fase di consegna del farmaco o DM al paziente può subire un cambiamento rispetto all'iter tradizionale: il documento AIFA 2020 ammette infatti che il farmaco (o DM) possa essere spedito dalla farmacia ospedaliera direttamente ai soggetti in sperimentazione (ricorrendo al personale del centro o a società terze, v. *infra*)⁷ e che i relativi costi siano sostenuti dal promotore.

La gestione del farmaco/DM in uscita è un'attività che richiede al sito sperimentale e alle farmacie ospedaliere risorse umane, organizzative e logistiche supplementari ed inedite, che le stesse potrebbero non possedere. Se il sito non è in grado di gestire autonomamente la fase di spedizione del farmaco, lo stesso dovrà poter ricorrere ad un distributore terzo ed indipendente che si occupi di prelevare il medicinale/DM, di trasportarlo e di consegnarlo al paziente partecipante.

In tutti i casi in cui si ricorre ad un distributore, è necessario:

- affidarsi a società di distribuzione specializzate, che sappiano garantire un trasporto corretto del farmaco (es. temperatura, stabilità) e che impieghino solo personale formato;
- regolare i rapporti con contratti ad hoc, che evidenzino chiaramente obblighi e responsabilità del distributore;
- regolare i rapporti dal punto di vista della privacy, al fine di garantire la riservatezza dei dati personali dei partecipanti, mediante la previsione di nomine ai sensi dell'art. 28 del Regolamento generale sulla protezione dei dati personali 2016/679;
- regolare il flusso operativo con una procedura scritta, la quale deve prevedere, tra l'altro, che:
 - i) la consegna debba essere effettuata direttamente ed esclusivamente al partecipante, al suo caregiver o ad altra persona formalmente delegata;
 - ii) il corriere dia allo sperimentatore conferma di ogni consegna;
 - iii) il partecipante dia allo sperimentatore conferma della ricezione del medicinale, dell'integrità della confezione e del medicinale stesso;
 - iv) in caso di mancata consegna ai soggetti legittimati, il distributo-

7. AIFA, Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19) (Versione 3 del 17 settembre 2020), pag. 6.

re restituisca il farmaco allo sperimentatore⁸.

Preme segnalare che, anche quando si ricorre al distributore, la responsabilità del trial rimane sempre in capo allo sperimentatore, che deve mantenere la costante supervisione dei processi e avere un canale di comunicazione con il personale incaricato della spedizione o con il distributore.

b) Consegna del farmaco/DM al partecipante

Una volta ricevuto il farmaco/DM, il partecipante sarà tenuto a contattare lo sperimentatore per confermarne la ricezione e per informarlo in caso di danni alla confezione o al medicinale/DM.

Insieme al farmaco/DM il partecipante dovrà poi ricevere tutte le informazioni che avrebbe ricevuto presso il sito se il trial si fosse svolto secondo i canoni tradizionali: lo sperimentatore dovrà quindi fornire informazioni scritte riguardo la conservazione del farmaco/DM, la sua manipolazione/utilizzazione, il regime di dosaggio, le modalità di somministrazione, la necessità di farsi assistere dal caregiver o se sia necessario attendere l'intervento di personale specializzato (v. *infra*).

c) Assistenza di soggetti terzi nel trial decentralizzato

Il tema della somministrazione/utilizzazione apre diversi scenari a seconda delle caratteristiche e della sicurezza del farmaco o del dispositivo.

Se il farmaco/dispositivo è in uno stato avanzato di sviluppo ed è idoneo all'autosomministrazione (es. medicinale in polvere), il partecipante riceverà sia il farmaco sia le istruzioni per la sua manipolazione e assunzione in autonomia. Diversamente, se il farmaco/DM richiede una complessa manipolazione/utilizzazione o difficoltà nella somministrazione o particolari osservazioni da parte di un professionista, non è possibile pensare alla decentralizzazione di questo elemento, a meno che non si introducano attività di *home healthcare*, effettuate da parte di personale specializzato organizzato e gestito da parti terze (provider) che assicurino, come suggerito dall'AIFA, sia "l'effettuazione sicura di procedure cliniche (es. raccolta eventi avversi, segni vitali, ecc), sia la somministrazione di terapie non autosomministrabili (ad es. infusive)"⁹.

8. Sono queste le cautele che suggerisce di adottare l'autorità danese, in: Danish Medicine Agency, The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products, settembre 2021, versione 2, pag. 12.

9. AIFA, Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19) (Versione 3 del 17 settembre 2020), pag. 5.

In questo caso - come già ammesso da EMA in parziale deroga alle indicazioni fornite dalla stessa Agenzia nelle Q&A n. 11 - il promotore dovrà stipulare direttamente i contratti con il provider che garantisce l'assistenza domiciliare e il corretto processo di sperimentazione. In questa particolare ipotesi, si suggerisce che il contratto tra promotore e provider abbia contenuti aderenti alle previsioni (ove compatibili) indicate nell'Accordo Stato-Regioni sui requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'autorizzazione all'esercizio e requisiti ulteriori per l'accreditamento delle cure domiciliari. Si tratta di un documento molto recente (agosto 2021) che mira - per la prima volta in Italia - a disciplinare le cure domiciliari, anche in vista dell'implementazione dei processi innovativi previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Contiene quindi tutte le previsioni per una corretta e sicura gestione della cura (e nel nostro caso del trial) al di fuori della struttura sanitaria.

Tenuto poi conto che la responsabilità del trial rimane in capo al centro sperimentatore, si reputa che il contratto promotore/provider debba essere portato a conoscenza dello stesso centro ai fini di una specifica valutazione.

d) Utilizzo di tecnologia nel trial decentralizzato

Altra caratteristica peculiare del trial decentralizzato (in particolar modo nel caso di farmaci) è la circostanza che il trial sia effettuato attraverso l'utilizzo di soluzioni digitali e applicazioni che siano in grado di assicurare uno scambio di informazioni in tempo reale con il centro, la documentazione simultanea di ogni comunicazione, l'aderenza alla terapia. Questa ipotesi richiede un approfondimento.

In primo luogo, ove tali soluzioni digitali svolgano anche una funzione di assistenza alla cura (come avviene nella maggioranza dei casi), le stesse dovranno essere qualificate come dispositivi medici. Infatti, in forza del nuovo Regolamento UE 2017/745, il software che svolge un ruolo di supporto ed assistenza alla cura rientra nella nozione di medical device (art. 2 lett. 1 e Allegato VIII Regola 11).

Nel DCT, poi, molto spesso (seppure non sia una regola) tale soluzione digitale viene offerta dal provider che fornisce quindi la tecnologia e, se del caso, gli eventuali operatori sanitari. Sarà quindi necessario che, ove sia svolta anche un'attività di cura, la natura giuridica e il funzionamento del medical device siano chiariti nel contratto tra promotore e provider sopra indicato. Inoltre, i profili relativi alla tecnologia utilizzata nel DCT devono essere chiariti nel protocollo di studio, nelle procedure autorizzative rivol-

te ai Comitati Etici e nelle convenzioni con i centri clinici; in particolare, gli esperti di tutela dei dati personali e i DPO (Data Protection Officer) dei centri clinici dovrebbero poter avere ogni dettaglio utile per valutare che il *tool* offerto risponda ai principi di *Privacy by Design e by Default* e che i rischi per i diritti e la libertà delle persone non siano elevati.

Dovrebbero, inoltre, poter essere valutate anche le misure di sicurezza offerte dal provider e, in caso di studio di durata protratta, dovrebbe essere prevista l'obbligatorietà di uno o più upgrade sulla sicurezza.

È inoltre necessario che il provider attesti e garantisca che la tecnologia utilizzata poggi esclusivamente su server europei, senza possibilità di ridondanze extra-UE, e che anche i servizi di assistenza siano gestiti intra-UE.

Pur nel rispetto dell'*accountability* di ogni promotore titolare del trattamento, si reputa poi che il promotore debba rendere disponibile ai Comitati Etici e ai centri clinici un documento descrittivo della tecnologia utilizzata, e che l'intero trattamento dei dati del DCT sia sottoposto ad una valutazione di impatto ex art. 35 GDPR con esito positivo.

Non si può in assoluto escludere che il Comitato Etico valuti positivamente il sistema, in termini di conformità a normative, mentre il DPO del centro esprima invece valutazione difforme; è pur vero, però, che un'approfondita e attenta valutazione di impatto dovrebbe minimizzare questo rischio.

Inoltre, nei rapporti contrattuali con i centri clinici dovrebbe essere inserita una clausola dedicata alla licenza d'uso e assistenza (gratuite) della tecnologia fornita dallo sponsor ad ogni centro per la durata del trial, con obbligo di disattivazione al termine delle attività e obbligo di migrazione, a fine studio, di tutti i dati/documenti: in sostanza, l'utilizzo del sistema tecnologico di raccolta dati/documenti (fornito a cura e spese del promotore) deve trovare una disciplina nella convenzione che regola i rapporti promotore/centro clinico.

Occorre infatti sempre tenere presente che la responsabilità di raccolta, mantenimento e archiviazione dei documenti di un trial grava comunque sullo sperimentatore che, in qualche modo, la sta delegando al promotore e al provider del sistema (che a sua volta è e resta un fornitore del promotore).

Si ritiene, quindi, più che mai opportuna nelle convenzioni sponsor-centro-sperimentatore una clausola che chiarisca le rispettive responsabilità sulla progettazione, sulla gestione e dismissione dello strumento di tecnologia utilizzato e le conseguenze, in caso - ad esempio - di *data breach* o di accesso abusivo (oltre la migrazione); in siffatta clausola dovrebbe trovare spazio anche una possibilità, da parte del centro, di *auditing* nei confronti del provider del sistema.

Quanto ai profili di autorizzazione e *permissions* del sistema, essi de-

vono rispecchiare i ruoli, le responsabilità, le attività dei vari operatori di ricerca e cioè i seguenti:

- investigator/co-investigator;
- paziente/altri soggetti inclusi nello studio/rappresentanti legali;
- testimoni;
- clinical monitors.

I dati dei centri dovranno, inoltre, essere rigidamente segregati, così come segregato deve essere il sistema di consenso e monitoraggio elettronico rispetto al sistema di e-CRF (electronic Case Report Form), seppure con possibilità di collegamento. Inoltre, il sistema utilizzato per il trial (per la raccolta dei consensi, per il monitoraggio ed eventualmente altre attività inerenti allo studio) è certamente un *tool* contenente dati e documenti relativi alla sperimentazione e, come tale, deve garantire la tracciabilità di tutte le operazioni, anche in termini di accessi; è auspicabile anche che il *tool* rispetti eventuali certificazioni, quando verranno emanate.

Infine, trattandosi di un *tool* utilizzato nell'ambito di un trial clinico, dovrà presentare requisiti di interoperabilità che consentano la trasmissione sicura dei dati e delle informazioni al dossier dello sperimentatore ed al fascicolo sanitario elettronico.

e) Formazione

Un altro elemento di estrema rilevanza è la formazione del paziente e del personale che potrebbe essere chiamato ad assistere il paziente nel DCT (potrebbe trattarsi del caregiver, di infermieri oppure di operatori socio-sanitari gestiti ed organizzati dal provider).

In particolare, dovranno essere oggetto di specifica formazione:

- le attività da porre in essere per la corretta esecuzione del trial secondo il protocollo di studio;
- l'utilizzo di eventuali strumenti informatici (profili di accesso, sicurezza, aggiornamento, prevenzione e gestione di *data breach* ecc) al fine della corretta registrazione, elaborazione, gestione, conservazione e trasmissione di dati ed informazioni allo sperimentatore;
- tutte le attività da svolgere per la farmacovigilanza e dispositivo-vigilanza;
- modalità per i contatti con lo sperimentatore;
- gestione di situazioni di emergenza che consenta l'identificazione immediata del problema e, ove necessario, il richiamo immediato dei dispositivi utilizzati per l'indagine.

Lo sperimentatore deve comunque mantenere la supervisione anche

di questa parte di processo¹⁰, istituendo con il paziente un canale di comunicazione semplice ed efficace, che assicuri lo scambio di tutte le informazioni, il supporto e l'assistenza necessari.

f) Restituzione del farmaco/dispositivo, smaltimento o restituzione al promotore, contabilità finale

La disciplina del trial tradizionale prevede che i partecipanti conservino e restituiscano il farmaco/DM non utilizzato in occasione delle visite presso il sito dello sperimentatore, il quale provvede alla restituzione al promotore o allo smaltimento. Analogamente, nei DCT è necessario prevedere la raccolta del medicinale inutilizzato e/o del DM presso il domicilio del paziente e la consegna allo sperimentatore o alla farmacia ospedaliera, i quali provvedono ad effettuare il controllo della contabilità finale ai fini della riconciliazione, della restituzione al promotore o dello smaltimento.

Nell'ottica di limitare spostamenti e contatti, tale restituzione può essere non tempestiva, a patto che i farmaci/dispositivi siano vicini alla data di scadenza, siano conservati presso la farmacia ospedaliera e vengano messe in atto procedure che evitino l'utilizzo del farmaco/DM scaduto o deteriorato.

g) Supervisione, documentazione e verifica del processo di redistribuzione

Come già accennato, lo sperimentatore è sempre il responsabile ultimo della conduzione della sperimentazione: questo profilo non cambia nei DCT, dove lo sperimentatore deve garantire la supervisione di ogni fase del processo decentralizzato. Lo sperimentatore è quindi tenuto a documentare ogni evento che riguarda il farmaco/DM.

Sono pertanto applicabili anche ai DCT le previsioni del 4.6.3 ICH-GCP, la redazione di una procedura scritta per la redistribuzione¹¹, la formazione ed informazione ai siti, la tenuta di registri appropriati. Tutta que-

10. In particolare, deve essere garantito che il contratto indichi mansioni e responsabilità, che il personale sia formato, che sia garantita la protezione della confidenzialità dei dati personali, che i rapporti tra le società terze e i centri sperimentali siano disciplinati ai sensi dell'art. 28 del Regolamento generale sulla protezione dei dati personali 2016/679, come specificato in AIFA, Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19) (Versione 3 del 17 settembre 2020), pagg. 5-6.

11. La necessità di predisporre ed applicare una procedura è suggerita da European Commission, European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies in Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic, febbraio 2021, versione 4, pag. 12.

sta documentazione deve essere inclusa nel master file della sperimentazione degli sperimentatori e deve essere mantenuta e conservata direttamente presso il sito sperimentale per garantire la confidenzialità dei dati.

2.4 Riservatezza dei pazienti e ruolo del provider

La riservatezza dei pazienti deve essere garantita rispetto a sponsor e CRO anche nei DCT.

Nei sistemi di consenso e monitoraggio elettronico il paziente deve comparire sempre con identificativo diretto e senza alcuna pseudonimizzazione, e questo è il motivo per cui sponsor e CRO non devono avere nessun profilo abilitato all'accesso a tali sistemi, fatta eccezione per il caso del clinical monitor, che è però tenuto al segreto professionale in ordine all'identità dei pazienti (così come previsto nelle Linee Guida del Garante 24 luglio 2008).

Maggiore complessità riveste invece il ruolo del provider. Come già sopra evidenziato, infatti, il provider è un fornitore del promotore (o della CRO) e non intrattiene rapporti contrattuali diretti con i centri di sperimentazione. Essendo però, solitamente, il fornitore della tecnologia attraverso la quale viene effettuato il DCT, il provider potrebbe rivestire il ruolo di amministratore di sistema e quindi avere accesso all'identità dei pazienti: anzi, in alcuni casi, proprio per la corretta conduzione del trial, deve poter dialogare con i pazienti e gestire le credenziali di autenticazione degli stessi. In sostanza, il provider è un fornitore dello sponsor ma ha un accesso ai dati che sponsor non ha né deve avere.

Si pone, pertanto, l'interrogativo sul corretto ruolo, in ambito privacy, da attribuire al provider. Si ritiene che, così come il monitor, il provider possa essere nominato responsabile del trattamento ex art. 28 GDPR dallo sponsor (titolare del trattamento), con prescrizioni severe in ordine alla riservatezza assoluta sull'identità dei pazienti e sulla disponibilità a subire controlli e audit da parte dei centri clinici. Infatti, non essendo il provider tenuto al segreto professionale sull'identità dei pazienti, si dovrà tutelare questo aspetto con clausole di riservatezza molto stringenti.

2.5 Monitoraggio clinico

La pandemia COVID-19 ha sollevato un'acuta necessità per i clinical monitor/clinical research associate (CRA) di avere comunicazione e accesso remoto ai dati sorgente (remote Source Data Verification/rSDV), a causa dell'accesso limitato ai centri clinici.

È stata quindi concessa un'esenzione straordinaria nell'UE, cui hanno

fatto seguito alcune circolari AIFA, che ha permesso ai monitor di accedere a distanza ai dati sorgente con diversi metodi.

Le prescrizioni dettate in occasione dell'emergenza pandemica in relazione alle attività di monitoraggio clinico possono ragionevolmente ritenersi applicabili ai DCT, anche successivamente allo stato di emergenza.

L'uso continuato della rSDV potrebbe essere consentito a determinate condizioni:

- non deve essere possibile per i monitor ottenere l'accesso alle cartelle cliniche di pazienti che non partecipano alla sperimentazione;
- non devono essere imposti oneri aggiuntivi e non necessari ai centri clinici, o esercitate pressioni indebite da parte degli sponsor o delle CRO per modificare le procedure esistenti del centro;
- lo sponsor-titolare ha la responsabilità di garantire che il monitoraggio da remoto sia conforme al GDPR; a questo proposito, valgono tutte le considerazioni di cui sopra sul sistema utilizzato;
- l'accesso deve essere limitato alla sola lettura dei dati;
- il sistema deve avere un registro degli eventi che mostra quando il monitor ha avuto accesso ad informazioni specifiche; il sistema non deve, per quanto possibile, permettere al monitor di fare copie locali; il monitor non deve fare *screen dump* o memorizzare dati personali dei pazienti sul proprio device;
- l'accesso remoto dei monitor sarà concesso solo quando necessario e limitatamente al tempo necessario per l'attività.

3. Profili etici

La decentralizzazione degli studi clinici, che con l'emergenza sanitaria determinata da COVID-19 ha conosciuto uno sviluppo senza precedenti, discioglie un potenziale prezioso in termini di ricerca, prevenzione, diagnosi e cura ma, allo stesso tempo, solleva alcune criticità di natura etica che richiedono un'adeguata riflessione, con particolare riferimento al principio di giustizia, di rispetto per l'autonomia del paziente e di beneficenza/non maleficenza.

La possibilità di dislocare la ricerca, che tradizionalmente si svolge all'interno dei grandi centri specializzati, avvicinandola alle case dei pazienti, scardina antichi paradigmi logistici e introduce la prospettiva di benefici particolarmente rilevanti. Infatti, una recente indagine, che ha coinvolto più di 2000 partecipanti a studi clinici, ha rilevato come la necessità di recarsi nei centri di ricerca, spesso lontani e mal collegati, rappresenti

una delle caratteristiche meno gradite ai pazienti, seconda solo alla possibilità di ricevere un placebo¹². La decentralizzazione degli studi clinici rappresenta una potenziale soluzione a questo aspetto, a cui sono associate importanti implicazioni di natura etica.

3.1 I benefici del trial clinico decentralizzato

La rimozione della barriera logistica garantisce un ampliamento della base di pazienti che potrebbero potenzialmente accedere alla sperimentazione, includendo anche popolazioni svantaggiate da un punto di vista economico, geografico e logistico. Infatti, la necessità di recarsi nei centri di ricerca può scoraggiare le persone che, ad esempio, hanno difficoltà ad assentarsi dal lavoro o dalla famiglia, ad affrontare i costi del viaggio o, ancora, non sono autonome negli spostamenti.

La possibilità di accedere alle risorse, in questo caso sanitarie, in modo equo, rappresenta uno dei perni attorno ai quali ruota il principio di giustizia: gli individui devono avere la possibilità di usufruire dei servizi (i trial clinici, in questo caso in particolare) a prescindere dall'area geografica in cui si trovano e alle possibilità che hanno (ad esempio logistica ed economica) di recarsi presso un centro di ricerca. Tale principio permette di includere minoranze etniche e popolazioni che, altrimenti, non avrebbero avuto accesso alla sperimentazione. Questa logica di inclusione ha importanti ripercussioni anche da un punto di vista clinico, in quanto offre l'opportunità di accrescere l'eterogeneità del campione, migliorando la generalizzabilità e l'adeguatezza dei risultati ottenuti.

La decentralizzazione dei trial comporta benefici rilevanti anche nell'ambito delle malattie rare. Infatti, considerata la scarsa incidenza delle persone affette, la possibilità di raggiungere i pazienti "a casa" diventa ancora più preziosa, anche alla luce della distribuzione geografica spesso non equilibrata di centri super-specialistici che gestiscono queste patologie. Laddove gli individui eleggibili per partecipare ad un determinato trial siano pochi, come accade per le malattie rare, la necessità di raccogliere un campione sufficiente di partecipanti impone rilevanti criticità logistiche associate al raggiungimento del centro di ricerca.

Occorre evidenziare che ripensare la struttura dei trial clinici avvicinan-

12. The Center for Information and Study on Clinical Research. Public and Patient Perceptions & Insights Study accessibile al seguente link: <https://www.ciscrp.org/services/research-services/perceptions-and-insights-study/>.

doli ai pazienti ha il merito di rendere la partecipazione meno faticosa e quindi più sopportabile per chi è coinvolto. La possibilità, infatti, di avvicinare la realtà della ricerca alla vita quotidiana consente, da una parte, di alleggerirne alcuni aspetti - logistici e psicologici, tra gli altri - e, dall'altra, di promuovere una dimensione di *empowerment* del paziente nonché il suo coinvolgimento attivo nelle scelte di cura. Tali dimensioni incidono positivamente sulla *compliance* (per quanto riguarda l'aderenza alle procedure sperimentali e la stessa permanenza del paziente nello studio) e sul diritto di autodeterminazione del paziente. La promozione di un coinvolgimento attivo del paziente può rappresentare un contributo propedeutico a recepire in maniera più precisa le sue esigenze al fine di promuoverne il migliore interesse, con evidenti ripercussioni sul principio di beneficenza/non maleficenza.

La decentralizzazione degli studi clinici, inoltre, diminuendo il numero di centri coinvolti, potrebbe accelerare l'iter di revisione e approvazione degli studi, consentendo ai pazienti di oggi e di domani un accesso più rapido alle risorse in sperimentazione.

3.2 I rischi del trial clinico decentralizzato

A fronte dei preziosi benefici, l'implementazione dei trial decentralizzati solleva potenziali rischi sui quali è opportuno soffermarsi.

Tra le criticità più rilevanti occorre evidenziare le implicazioni nell'ambito relazionale del paziente. Infatti, il paziente trattato "a casa" non avrà la possibilità di interagire con gli altri pazienti che partecipano al trial e di confrontarsi con loro in merito agli effetti, alle conseguenze e alle aspettative relative allo studio. Tale distanza potrebbe avere conseguenze negative sul paziente, sfociando in sentimenti di isolamento ed emarginazione. Ma, dal punto di vista relazionale, uno dei mutamenti più significativi riguarda l'assetto del rapporto medico-paziente, che deve essere ripensato per adeguarsi alle nuove esigenze. La delocalizzazione della ricerca deve, in ogni caso, garantire al paziente la possibilità di essere seguito in maniera adeguata, anche a distanza. Che la ricerca si svolga all'interno delle mura domestiche non può, infatti, incidere sulla qualità del rapporto che il paziente, anche a fronte di un costruttivo empowerment, intrattiene con il medico.

Il paziente, nel centro di ricerca come a casa, deve sentirsi adeguatamente supportato e assistito, avendo la possibilità di interagire con il team di ricerca per ogni necessità nel rispetto del principio di autonomia e di autodeterminazione nelle scelte di cura. Tale interazione diventa ancora più rilevante in relazione all'eventuale manifestazione di eventi avversi nell'am-

bito della sperimentazione, per cui il paziente deve essere costantemente in contatto con il team di ricerca in modo da segnalare prontamente eventuali problematiche. Tecnicamente, questa esigenza richiede di poter garantire un'esperienza di comunicazione (ad esempio in video, per la comunicazione orale) il più vicina possibile a quella in presenza: il paziente dovrebbe poter comunicare il proprio stato di salute e la propria esperienza di malattia e di partecipazione allo studio clinico in modo naturale e spontaneo.

Nell'ambito dei trial decentralizzati la comunicazione riveste, dunque, un ruolo ancora più delicato e determinante rispetto ai trial tradizionali. La distanza che intercorre tra il paziente e il centro di ricerca deve essere colmata da una tecnologia che presti particolare attenzione al linguaggio utilizzato e alla formulazione delle richieste al paziente, in modo che quest'ultimo sia coinvolto in maniera partecipativa, interattiva ed inclusiva senza mai avere la percezione di subire passivamente i comandi impartiti dai dispositivi. In tale ottica, la comunicazione ha una funzione particolarmente preziosa con implicazioni determinanti sul rispetto dell'autonomia del paziente.

Le dinamiche relative alla comunicazione nei trial decentralizzati presentano la sfida di organizzare interfacce, sia visive che scritte, che rispettino le aspettative dei pazienti. Un esempio in questo senso può essere rappresentato dalla creazione di chatbot che presentino dialoghi effettivamente testati non solo per la correttezza scientifica della comunicazione, ma anche per l'empatia nella formulazione di richieste e di indicazioni e comprensibilità del linguaggio.

Occorre evidenziare che la comunicazione relativa a dati più strutturati, tipicamente organizzati in un diario del paziente (per esempio le registrazioni della pressione arteriosa effettuate dal paziente oppure l'orario dei pasti) è a rischio di errori di registrazione e di lettura. In questo caso, la tecnologia può essere di aiuto nel semplificare e ottimizzare la raccolta dei dati clinici, strutturando un'interfaccia che minimizzi l'errore umano sia durante la fase di inserimento che durante la fase di salvataggio dei dati.

Sebbene la decentralizzazione dei trial, portando la ricerca a casa dei pazienti, attenui le barriere che impediscono un equo accesso agli studi tradizionali, occorre sottolineare che la necessità di interagire con la tecnologia dei dispositivi digitali, sui quali si fonda la struttura dei trial decentralizzati, può rappresentare altrettante criticità. Infatti, gli anziani o le popolazioni che non abbiano sufficiente dimestichezza con la tecnologia potrebbero risultare svantaggiate o scoraggiate nell'accesso a questo tipo di servizi. In tal senso, dal punto di vista dell'usabilità, la creazione

di un'interfaccia che sia facilmente fruibile anche da persone con poca dimestichezza con la tecnologia rappresenta un aspetto fondamentale.

In linea più generale, l'impostazione dei trial deve prevedere step e task agevoli per tutte le persone che partecipano, senza creare discriminazioni o svantaggi dal punto di vista geografico, economico, logistico, culturale e sociale. Oltre alla necessità di coinvolgere anche popolazioni con maggiore difficoltà nell'interazione con dispositivi digitali, infatti, l'impostazione dei trial deve tenere presente l'eterogeneità dei partecipanti, affinché questi aspetti non costituiscano una barriera alla partecipazione alla ricerca. Ad esempio, nei trial è necessario verificare la possibilità di reperire le risorse prescritte dagli studi a costi ragionevoli per tutti, a prescindere dal paese e dalla zona in cui si trovano i singoli pazienti.

La necessità di raggiungere equamente gli individui presenta vincoli tecnici e di usabilità come, ad esempio, la necessità di gestire tecnicamente eventuali *back-up* del dato sul dispositivo, in caso non sia immediatamente disponibile una connessione internet adeguata.

I benefici promessi dalla decentralizzazione dei trial sono, inoltre, vincolati al raggiungimento di una tecnologia adeguata sia in termini di rapidità di apprendimento (intuitività, coerenza con le normali abitudini del partecipante agli studi) sia in termini di corretto inserimento nella routine quotidiana dell'utente.

Ad esempio, si pensi a una tecnologia che propone al paziente le corrette unità di misura della propria terapia in base all'esperienza del paziente e non alla visione strettamente clinica (numero di pastiglie vs dose somministrata in mg/kg/die), oppure si pensi a un diario del paziente digitale che ricorda, con notifiche adeguate al ritmo di vita della persona, di dover assumere un farmaco.

Conclusioni

Nei DCT occorre più che mai garantire che il ruolo del paziente partecipante allo studio mantenga la centralità che i principi etici e le regole legali hanno da sempre ritenuto necessaria.

Le formule di ricerca decentralizzata appaiono particolarmente vantaggiose per il partecipante; questo perché la sperimentazione "va a casa sua", consentendo al paziente un risparmio di tempo, energie e costi per raggiungere il sito e riducendo i rischi legati allo spostamento casa/centro.

Da un punto di vista legale-regolatorio, non sembrano esistere ostacoli (fatte salve ipotesi particolari) alla realizzazione di trial in forma decentralizzata; certamente, occorre pianificare anticipatamente con attenzione, già in fase di progettazione, ogni aspetto legato alla specificità del DCT, al fine di garantire in ogni fase la massima tutela al paziente e il massimo livello di scientificità dei risultati.

Nello stesso tempo, però, le competenze ed abilità richieste al partecipante non possono essere eccessive, così come non deve essere eccessivo il suo “carico di lavoro”. Occorre quindi analizzare il trial clinico - che si decide venga effettuato in maniera decentralizzata - sotto un altro punto di vista, ponendosi, cioè, nell’ottica e nella sfera di attività e capacità del paziente, e ciò non solo ai fini del rispetto del paziente stesso ma anche per una maggior aderenza al trial e quindi ad una sua maggior efficacia.

*Gli Autori desiderano esprimere un ringraziamento a Maddalena Colli-
ni (Studio Legale Stefanelli & Stefanelli) per la revisione del testo.*

<p>What is known</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sul piano legale, non esistono norme che vietano espressamente che un trial clinico sia condotto con modalità decentralizzate. • Da una prospettiva etica, la decentralizzazione dei trial introduce potenziali benefici per il paziente in termini di autonomia, beneficenza/beneficialità e giustizia ma, allo stesso tempo, comporta altrettanti rischi
<p>What is uncertain</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Non è possibile allo stato attuale fare previsioni sugli esiti delle valutazioni dei Comitati Etici rispetto alle modalità decentralizzate • Ad oggi non è possibile elaborare un’accurata valutazione dei rischi, dei benefici e degli effetti sui pazienti, in quanto i trial decentralizzati non sono ancora implementati a pieno regime in ambito sanitario
<p>What we recommend</p>	<ul style="list-style-type: none"> • È assolutamente raccomandato esplicitare diffusamente nel protocollo di studio (sezione etico-legale) e sinteticamente nelle istanze autorizzative ai Comitati Etici le valutazioni su tutti gli aspetti legali, al fine di prevenire pareri negativi e/o sospensioni delle autorità etico-regolatorie • In vista di una piena integrazione nel contesto sanitario, un accurato monitoraggio e coordinamento dei trial decentralizzati è doveroso e auspicabile con particolare riguardo al rispetto dei requisiti di eticità.

Paola Trogu¹, Celeste Cagnazzo², Stefania Collamati³,
Giovanni Corrao⁴, Gennaro Daniele⁵, Diego Alejandro Dri^{6*},
Fabrizio Galliccia^{7*}, Paolo Primiero⁸, Enrico Serafini⁹

Gestione del dato, non solo digitale

1 Introduzione

La gestione del dato, che sia generato in studi tradizionali o decentralizzati (Decentralized Clinical Trials - DCTs), ha sempre delle complessità, e deve seguire un approccio metodologico generale che non differisce in modo sostanziale fra le due modalità: in entrambi i casi infatti va seguito un processo che prevede l'identificazione, la generazione, la raccolta e l'analisi del dato, e ne vanno sempre garantite l'integrità e la qualità.

Tuttavia, nel caso dei DCT, si aggiungono ulteriori aree di complessità e di rischio che necessitano di attenzione, almeno fino a che l'esperienza non consentirà di arrivare al punto di poter standardizzare l'intero processo (accettando nel frattempo anche un approccio "learning by doing"), e le linee guida e le normative non daranno un indirizzo univoco.

¹ Gruppo Ricerca Clinica e Medical Affairs - Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), Milano

² Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Torino

³ DCT Operations, Bayer, Milano

⁴ Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università Milano-Bicocca

⁵ UOC Fase 1, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

⁶ Area Pre-Autorizzazione, Ufficio Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

⁷ Ufficio Ispezioni GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

⁸ ASSOMONITOR, Roma

⁹ Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO), Milano

* Il punto di vista e le opinioni espresse dagli autori sono da considerarsi a puro titolo personale e non sono attribuibili o riconducibili ad AIFA né la impegnano in alcun modo.

Ma se da una parte, la gestione dei dati DCT aggiunge delle criticità, dall'altra questi studi propongono delle opportunità quando effettivamente agevolano la partecipazione e promuovono la centralità dei pazienti, e quando consentono di ottenere maggiori e/o migliori informazioni per il monitoraggio, la cura e la gestione del paziente e della sua patologia.

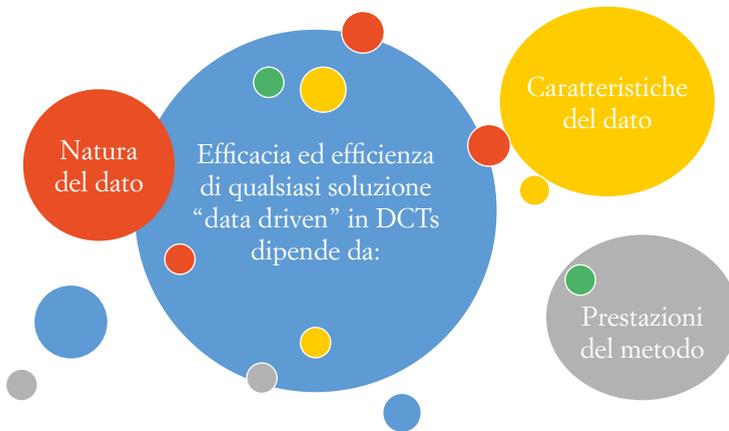
In questo articolo si analizzeranno le aree che meritano particolare attenzione nella gestione dei dati degli studi DCT, partendo dalla necessità di identificare quali di essi possono o non possono essere raccolti e gestiti con modalità decentralizzate, e quali sono i criteri per garantirne la qualità. Si analizzeranno poi i flussi dei dati, evidenziando dubbi e rischi e proponendo raccomandazioni per ognuno degli step del processo, inclusa la definizione delle responsabilità tra le diverse parti. Descriveremo infine alcuni esempi di valutazione del rischio.

2. Quali dati e qualità del dato

Considerando la trasversalità nonché la vasta portata dell'argomento, si è reso necessario cercare inizialmente di focalizzare l'attenzione su alcune macroaree di interesse, relativamente alla natura e alle potenziali caratteristiche del dato. Il presupposto è infatti che l'efficacia e l'efficienza di una qualsiasi soluzione "data driven" in generale, e nello specifico nel contesto dei DCT, abbia un rapporto di dipendenza diretta rispetto alla natura del dato, alle sue caratteristiche e alle prestazioni del metodo utilizzato per la gestione del dato stesso (*figura 1*).

La prestazione del metodo utilizzato, benché non sia oggetto del presente articolo, deve tuttavia essere tenuta in debita considerazione. A seconda delle tecnologie adottate, infatti, la prestazione del metodo può rappresentare un elemento cruciale che impatta direttamente sulla qualità del dato, e che rappresenta pertanto un fattore imprescindibile per la corretta valutazione della natura e caratteristica del dato stesso, qualora esso venga generato, processato e documentato in un contesto di sperimentazione clinica gestita con elementi da remoto.

La centralità e trasversalità del dato in un contesto di sperimentazione clinica si rileva anche dalla trattazione che se ne effettua negli altri articoli del presente documento. Risulta di fondamentale importanza, quindi, identificare quale sia il dato necessario, e quale ne sia la sua intrinseca qua-

Figura 1 - Efficacia ed efficienza di una soluzione “data driven” nei DCT

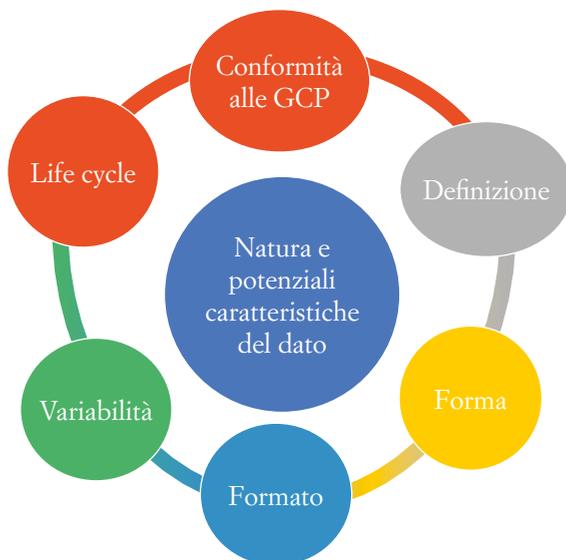
lità, per poter costruire attorno ad esso un modello operativo efficiente e in grado di soddisfare le esigenze (rischi/opportunità) che la decentralizzazione, benché supportata da incessanti sviluppi e miglioramenti tecnologici, inevitabilmente porta con sé.

Le macroaree identificate potranno sicuramente essere successivamente declinate con maggior dettaglio in funzione anche dell'esperienza che si acquisirà nel corso del tempo, quando le procedure con elementi decentralizzati cominceranno a supportare con sempre maggior incisività e frequenza le sperimentazioni cliniche. In questa trattazione una delle maggiori difficoltà risiede infatti nel dover immaginare un livello di dettaglio non programmabile a monte, ma che andrà sicuramente valutato e contestualizzato nella singolarità di ogni sperimentazione clinica. Un lavoro di astrazione e generalizzazione, tuttavia, ci permette di proporre una serie di aree caratterizzanti la natura e le potenziali caratteristiche del dato, che nel complesso ne delineano e definiscono il profilo di qualità (*figura 2*).

2.1 Conformità alle Good Clinical Practice (GCP)

I dati derivanti da sperimentazioni cliniche, generati e destinati ad essere presentati alle autorità regolatorie, devono essere conformi alle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), e questo requisito è valido a prescindere dalla tipologia di sperimentazione clinica. È chiaro come,

Figura 2 - Natura e potenziali caratteristiche del dato



anche nel contesto di DCT, l'integrità del dato, la gestione della qualità e del rischio, i principi ALCOA++, e l'aderenza ai principi di scientificità e buona pratica di gestione della documentazione devono sempre essere assicurati. A tal proposito appare ovvio come, in un contesto di DCT, sia di primaria importanza la necessità di prevedere, sin dal disegno, processi e flussi che assicurino gli standard scientifici internazionali di qualità e di eticità per la progettazione, la conduzione, la registrazione e la comunicazione di sperimentazioni che comportino la partecipazione di soggetti umani.

Devono altresì essere considerate applicabili tutte le linee guida relative alla raccolta dei dati negli studi clinici. Vi possono poi essere eventuali raccomandazioni e suggerimenti da adottare di volta in volta per alcuni aspetti inerenti ai dati derivanti da sperimentazioni cliniche, e che potrebbero essere presi in considerazione in modo specifico durante la pianificazione e l'esecuzione di un DCT.

Ad esempio, vista la possibilità di raccogliere dati non al centro di sperimentazione, è necessario identificare a monte quali siano i dati sorgente e i documenti sorgente e, contestualmente, dovrebbe essere chiaramente segnalato e descritto dove risiede il dato.

È fondamentale in questo contesto che venga anche declinata la disponibilità del dato, intesa come fruibilità da parte del centro di sperimentazione, del monitor/CRA, del promotore, dell'autorità regolatoria, e di tutte le altre figure coinvolte.

La robustezza del dato inoltre può dipendere sia da eventuali *bias*, che andrebbero potenzialmente ipotizzati, ma anche dal metodo stesso di gestione, che va pertanto espressamente specificato e discusso.

Strettamente connesso al metodo e alla gestione risulta essere inoltre il profilo di integrità caratterizzante il dato, che può essere inficiato da problematiche legate alla sicurezza, in un contesto di DCT, anche e soprattutto informatica nel caso di dati elettronici.

La qualità e rappresentatività del dato deve sempre essere assicurata, e può dipendere da molteplici fattori, ad esempio deve essere tenuta in considerazione la specificità della popolazione in studio; problemi di qualità del dato possono inoltre emergere a causa di vari fattori, come ad esempio l'errore umano nella generazione o acquisizione del dato in un ambiente non dedicato quale può invece essere un centro di sperimentazione clinica con personale altamente specializzato e appositamente formato nelle procedure specifiche del protocollo.

La formazione gioca un ruolo importantissimo e dovrebbe includere una specifica trattazione su metodi, elementi, strumenti utilizzati in un DCT e la gestione del dato che ne consegue. I destinatari dovrebbero essere tutti coloro che siano coinvolti nella sperimentazione a vario titolo, inclusi i fornitori esterni, terze parti, infermieri, personale delegato, fornitori di servizi, CRO, ecc. Importante ricordare, infine, che la formazione deve essere appositamente documentata.

Inoltre, possono verificarsi problemi, come già accennato, legati al metodo o allo strumento utilizzato, alla procedura di trasferimento del dato o di archiviazione.

Va ricordato che la qualità dei dati clinici di sicurezza e di efficacia, generati da metodi o strumenti anche di terze parti, è diretta responsabilità del promotore, il quale deve assicurare che non sussista un potenziale impatto negativo sulla sicurezza dei partecipanti alla sperimentazione a seguito dell'utilizzo di determinati metodi o strumenti necessari per la conduzione di un DCT.

In aggiunta, è necessario prendere in considerazione la possibilità di dover gestire una bassa qualità del dato (valori ambigui, outliers, dati non significativi) o di dover sopperire a dati mancanti o a *bias* riscontrati in fa-

se di raccolta. Pensiamo ad esempio che quando vengono utilizzate applicazioni per il data entry da remoto, il controllo dell'accesso dell'utente deve assolutamente essere applicato e verificato per assicurare che l'attribuzione avvenga senza alcun ragionevole dubbio.

È necessario, pertanto, che venga discusso l'impatto previsto da una potenziale bassa compliance o non ottimale gestione del dato, ad esempio da parte del paziente o dallo sperimentatore o da eventuali altri attori che intervengano prima che il dato giunga alla fase di analisi. Deve quindi essere predisposto un *risk assessment* dedicato che tenga in considerazione le caratteristiche di gestione da remoto e che ne riassume tutte le possibili problematiche potenzialmente derivanti.

2.2 Definizione

Rispondere alla domanda “*quali dati?*” presuppone innanzitutto definire il tipo di dato in base alle modalità di raccolta e generazione, o alle finalità; una categorizzazione in tal senso è proposta in *tabella 1*.

Tabella 1 - Categorizzazione dei dati di una ricerca clinica

Categorie del dato*		
Tipologia	Dato qualitativo (es. ePRO qualitativo)	Dato quantitativo/ semi-quantitativo (es. ePRO quantitativo)
Tipologia	Dati binari (sintomo presente/ assente, esistenza in vita/decesso) qualsiasi domanda a cui si debba rispondere esclusivamente SI/NO	Dati non binari: punteggi o scale semiquantitative di valutazione, questionari di QoL o di altro tipo
Generazione da tecnologia	Dato derivato dalla tecnologia senza device (esempio QR code per tracciatura farmaco, token, ...)	Dato derivato dalla tecnologia con device (dato non riportato, scaricato dall'App)
Generazione da operatore	Dato generato dal paziente	Dato generato da operatore sanitario esperto
Natura	Dati relativi a endpoint/safety	Dati relativi a demografia o altro
Registrazione	Dato continuo	Dato discreto

*Un dato può appartenere ad una o più di queste categorie contemporaneamente

Ogni tipo di dato ha un impatto e un livello di rischio diversi che devono essere valutati nel momento in cui si vanno a definire quali dati raccogliere in modalità DCT.

Un approfondimento merita la distinzione tra dato continuo e discreto. Fermo restando che l'utilizzo di dispositivi e di strumenti tecnologici a supporto della raccolta/generazione di dati utilizzabili clinicamente possa essere di diverso tipo (device, App, watch ecc), si può immaginare anche che la modalità con cui i dati vengono acquisiti possa essere diversa. Ad esempio, potrebbe essere pensabile catturare *real-time* la fluttuazione della temperatura di un paziente a casa oppure monitorare la frequenza cardiaca attraverso un apposito dispositivo. In tal caso si pongono tuttavia dei quesiti in merito alla gestione di una massa di dati che dovrà inevitabilmente essere trattata con strumenti informatici, algoritmi e/o tecniche di machine learning o di intelligenza artificiale. Va anche sottolineato, a tal proposito, che in questo modo sarà possibile raccogliere dati e definire endpoint completamente nuovi, che con i metodi tradizionali non erano pensabili, e questo può essere particolarmente vero per i dati derivanti da Real World Evidence (RWD/RWE), la cui trattazione meriterebbe una dissertazione dedicata.

Tale gestione pone numerose altre questioni di carattere scientifico, regolatorio, etico, alle quali bisognerà fornire riscontro.

Nella definizione di *quali dati*, devono entrare in gioco anche valutazioni di tipo statistico e clinico, non solo legate al rischio, ma anche al tipo di paziente, al percorso terapeutico, agli standard clinici, alla variabilità e accuratezza, e, non ultimo, al valore aggiunto per il paziente. La definizione di *quali dati* raccogliere in modalità DCT dovrebbe essere esplicitata nel protocollo.

2.3 Forma

A seconda del livello di elaborazione alla registrazione, i dati possono essere solitamente divisi in dati strutturati, non strutturati, semi-strutturati. È molto importante tenere presente che i metadata possono fornire informazioni aggiuntive e preziose sui dati.

2.4 Formato

In merito al formato del dato (es. ECG domiciliare effettuato dall'infermiere poi trasmesso come pdf), si presuppongono 2 passaggi:

- validazione/refertazione centralizzata, nell'esempio dell'ECG, di un cardiologo;
- registrazione in eCRF (eseguito/non eseguito unitamente ad altri parametri da riportarsi) e archiviazione in un fascicolo del paziente.

Il formato originale del dato generato dovrebbe essere definito e descritto.

L'accesso diretto ai *source document* deve essere garantito e dovrebbe essere specificato chi può avere accesso al dato e in quale forma (es. pseudonimizzato).

2.5 Variabilità

Le differenze in termini di tipologia di dato, di modalità di raccolta del medesimo, di trasmissione e gestione, di analisi, e infine di utilizzo, rappresentano forse uno dei limiti più stringenti per poter accertare la robustezza del dato da utilizzarsi ai fini regolatori, con particolare riferimento a processi decisionali che impattino sul profilo di beneficio/rischio.

2.6 Life Cycle

Si intuisce abbastanza chiaramente che le peculiarità di una sperimentazione clinica con elementi di gestione da remoto possono impattare notevolmente, a seconda dei processi, dei flussi e della tecnologia utilizzata, in generale sulla qualità del dato acquisito e in particolare sul suo ciclo di vita.

I dati, pertanto, dovranno sempre e comunque risultare generati, processati, documentati e riportati in conformità con le GCP, con i principi etici, e qualsiasi altro requisito legale e normativo applicabile in Italia e a livello europeo, come i requisiti del Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR) sulla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché sulla libera circolazione di tali dati.

Ciò si applica a tutti i processi, inclusi, ma non limitatamente a: raccolta, revisione, analisi, trasferimento, trasformazione, organizzazione, adattamento o alterazione, recupero, consultazione, utilizzo, diffusione o messa a disposizione in altro modo, allineamento o combinazione, archiviazione, cancellazione o distruzione, ecc.

In caso di correzione o rettifica deve essere garantito un *audit trail*

per verificare cosa, quando e da chi il dato è stato modificato.

Non sembra al momento ipotizzabile che i dati vengano processati senza un centro sperimentale di riferimento e la presenza contestuale di un clinico che abbia preso in carico un determinato paziente. Si intravede pertanto la necessità di ottemperare ad alcuni minimi requisiti, che non prevedano solo dati decentralizzati e pazienti eventualmente distribuiti per i vari continenti, ma dati generati a livello domiciliare e dati generati al centro sperimentale di competenza, per esempio tramite una visita specialistica.

Nella fattispecie, si rende opportuno precisare che è necessario che i dispositivi e le tecnologie informatiche previste per la gestione dei DCT siano sviluppati ed utilizzati in maniera idonea e conforme allo scopo della raccolta e gestione sicura ed efficiente dei dati, nonché in conformità alle procedure previste dal protocollo di sperimentazione clinica. Per l'utilizzo di sistemi informatici e/o la creazione/acquisizione di dati clinici elettronici, si deve far riferimento alla GCP-IWG "Guideline on computerized systems and electronic data in clinical trials" EMA/226170/2021 ed eventuali ulteriori aggiornamenti. È necessario, inoltre, fare riferimento alle indicazioni disponibili nelle "PIC/S Guidance On Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GxP" Environments" e nel "EMA Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials (EMA/INS/GCP/454280/2010)".

La convalida e la qualificazione dei sistemi informatici dovrebbero sempre garantire l'integrità, l'affidabilità e la solidità dei dati generati nelle sperimentazioni cliniche così come indicato nella "Notice to sponsors on validation and qualification of computerised systems used in clinical trials (07 April 2020 - EMA/INS/GCP/467532/2019)".

Il processo di generazione dei dati e i risultati della validazione dei metodi o strumenti utilizzati (sistemi, software, algoritmi, applicazioni digitali, e-device ecc) devono essere descritti, e deve essere fornita conferma che i metodi o strumenti sono sicuri, affidabili, robusti e adeguati all'utilizzo preposto.

I dispositivi medici devono risultare validati con marchio CE.

Il livello di trasparenza dei metodi o strumenti utilizzati per generare dati di sicurezza e/o efficacia deve essere descritto.

3. Flusso del dato

Per definire una corretta gestione del dato, ne va identificato preliminarmente il flusso. Abbiamo qui identificato 3 diversi flussi, a seconda della componente DCT che si vuole considerare (*figura 3*):

1. componente digitale;
2. componente domiciliare;
3. direct-to-patient.

In **Appendice 1** viene proposta una descrizione approfondita di alcuni passaggi, che in qualche caso sono sovrapponibili e comuni per tutte e 3 le componenti (come si evince dalla *figura 3*), in altri necessita di una distinzione che, per comodità, viene rappresentata in tabelle.

Figura 3 - Diagramma di flusso del dato

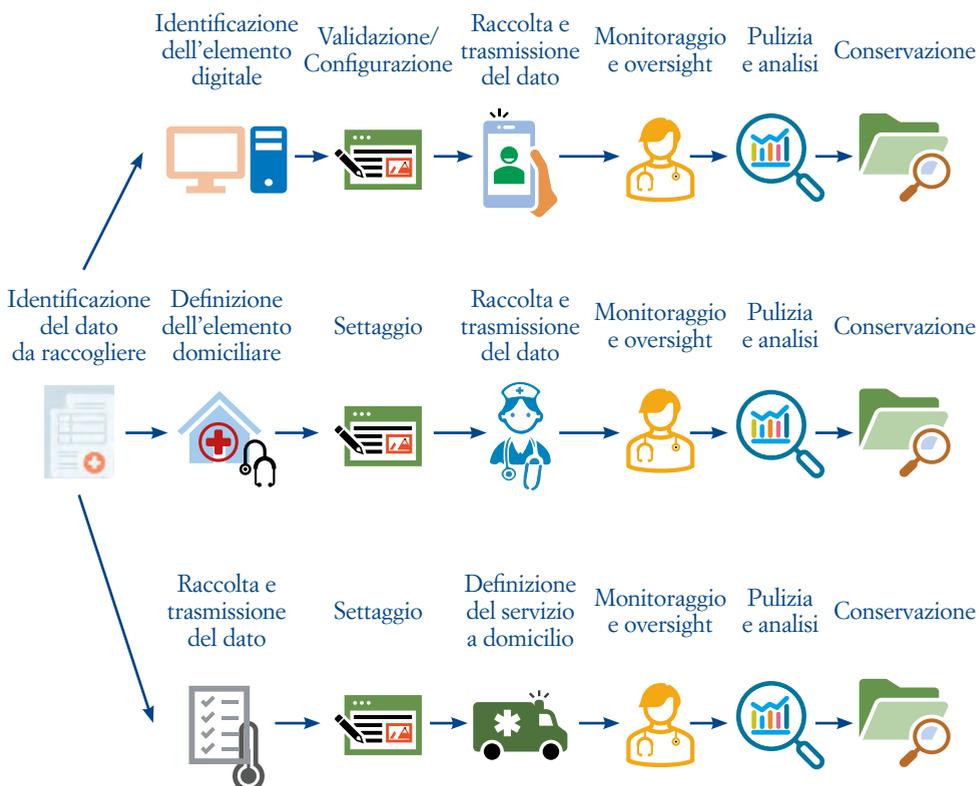
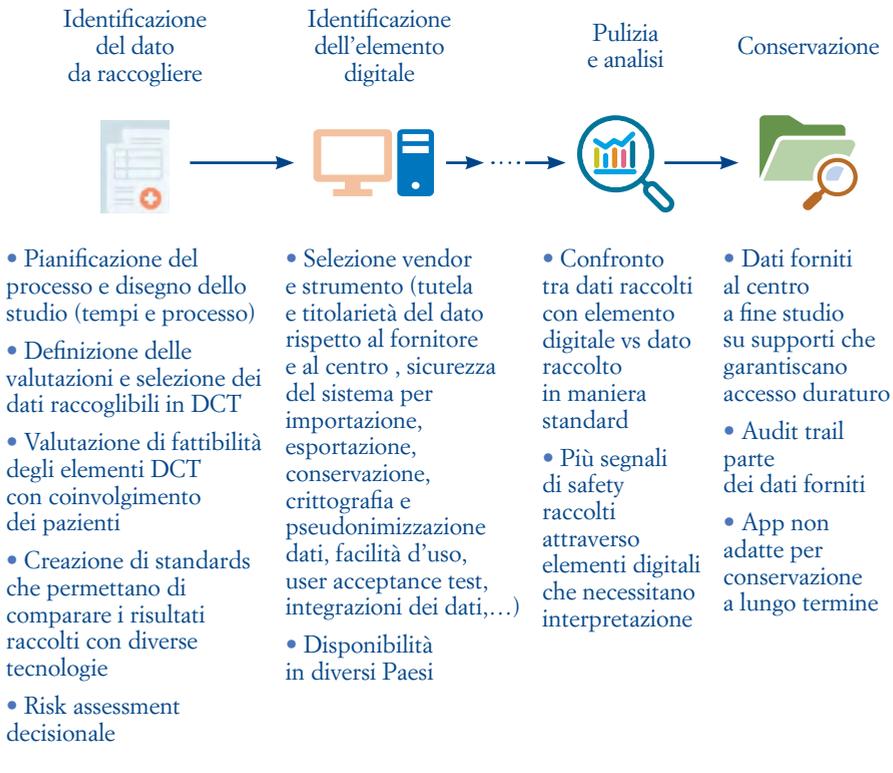


Figura 4a - Diagramma delle parti comuni (iniziali e finali) di flusso del dato

Qui di seguito, la *figura 3* viene espansa e descritta schematicamente per le parti iniziali e finali comuni, e per i flussi delle tre distinte componenti, digitale, domiciliare, e direct-to-patient (*figure 4 a-d*).

4. Ruoli e responsabilità

Le GCP-ICH assegnano agli attori della sperimentazione clinica ruoli e responsabilità ben definite in relazione a ciascuna funzione. Tali ruoli e responsabilità sono funzionali alla buona conduzione degli studi, in quanto una corretta attribuzione e soprattutto separazione di ruoli garantisce quel meccanismo di reciproco e indipendente controllo che è alla base delle GCP-ICH stesse.

Figura 4b - Diagramma di flusso del dato - Elemento digitale



Figura 4c - Diagramma di flusso del dato - Elemento domiciliare

Nei trial decentralizzati potrebbe accadere che i confini di responsabilità tra promotore e sperimentatore possano risultare sfumati, soprattutto con una tendenza da parte del promotore ad invadere la sfera di competenza dello sperimentatore. Questo accade soprattutto perché le aziende, nell'intento di facilitare lo svolgimento del trial, possono offrire ai centri sperimentali (attraverso l'ingaggio di parti terze) supporti che essi da soli non potrebbero procurarsi, con il rischio per i centri di essere esclusi da alcune fasi della sperimentazione (ad esempio servizi di visite a domicilio, sistema di con-

Figura 4d - Diagramma di flusso del dato - Spedizione diretta del farmaco



segna del farmaco a casa del paziente ecc). Tuttavia, se tali supporti non rimangono sotto il controllo dello sperimentatore, si rischia di creare un corto-circuito pericoloso per il quale lo sperimentatore può perdere, su alcuni processi, l'indipendenza necessaria alla loro corretta conduzione.

La struttura delle sperimentazioni decentralizzate, nell'affrontare nuovi e numerosi aspetti di carattere tecnico e logistico, apre quindi la strada ad una profonda riflessione sulla corretta attribuzione di ruoli e responsabilità (problematiche invece praticamente assenti per le sperimentazioni cliniche tradizionali).

La definizione dei profili di responsabilità sarà necessariamente una parte fondamentale in fase di progettazione dello studio. Va ricordato, come spunto di riflessione, che il promotore, secondo GCP, è responsabile di selezionare gli sperimentatori. Se partiamo da questo presupposto, non pare ravvisarsi conflit-

to o contraddizione nell'attribuire al promotore anche la responsabilità di selezione dei fornitori di strumenti e servizi DCT, fermo restando le diverse responsabilità di gestione e controllo del dato tra promotore e sperimentatore. Si auspica pertanto maggiore apertura delle autorità regolatorie in questo senso.

Altrettanto importante è la declinazione degli stessi profili di responsabilità attraverso la stipula, a seconda dei contesti da normare, di contratti tra le parti coinvolte.

Ad oggi il contratto diretto tra promotore e fornitore non è autorizzato da EMA o AIFA, se non in pandemia, ma sarebbe altamente auspicabile disciplinare questi aspetti prevedendo per esempio una distinzione contrattuale tra gli aspetti economici - "*contract*" - (a carico del promotore) e la definizione di compiti, responsabilità e dettagli del servizio - "*agreement*" - (tra centro e fornitore).

Questo consentirebbe di avere lo stesso servizio erogato da un fornitore selezionato e finanziato dal promotore, con gli stessi standard e procedure in tutti i centri, ma allo stesso tempo garantirebbe l'indipendenza delle responsabilità dello sperimentatore verso il promotore, e la supervisione del servizio. A tal proposito l'esperienza dei *patient support program* per i quali viene per esempio attivato l'home nursing o esami diagnostici domiciliari, potrebbe aiutare a normare questi aspetti.

Nella definizione delle responsabilità non si può trascurare anche la stesura di una adeguata informativa e modulo di consenso, che, data la natura dei dati raccolti, potrebbe prevedere scopi anche diversi da quelli definiti a monte dal protocollo; infatti, ove la raccolta dei dati sia quantitativamente vasta, è possibile inserire nella informativa del trial clinico anche l'ulteriore finalità di ricerca scientifica sugli stessi dati, che avrà una base giuridica di trattamento autonoma rispetto a quella della sperimentazione (si veda Considerando 29 del Regolamento UE 536/2014). Si precisa che l'indicazione della finalità di ricerca potrà essere vasta (non potendosi sempre prevedere anticipatamente qualunque scopo o utilizzo), ma nello stesso tempo non potrà essere completamente generica (si veda sul punto Considerando 33 GDPR e WP29 par. 3/2013). Solo per completezza espositiva si precisa che l'art. 5 lett. b) GDPR prevede la possibilità di utilizzo secondario dei dati per ricerca scientifica e che (seppure ci si muova con grande prudenza in questo campo) tale possibilità è ribadita come possibile anche nel Parere EDPB 3/2019 relativo alle domande e risposte sulla interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b) - emanato il 23 gennaio 2019.

In questo scenario deve essere anche ridefinito il ruolo del soggetto

partecipante, che emerge prepotentemente come fulcro e protagonista attivo dello svolgimento dello studio in quanto diventa responsabile in prima persona dell'effettuazione di parti della sperimentazione, come ad esempio dell'inserimento di dati, di connessioni, di richiamare l'attenzione su di sé quando necessario. In pratica i trial decentralizzati attribuiranno obbligatoriamente al partecipante in studio, in virtù delle loro intrinseche caratteristiche, quella centralità del paziente che da molto tempo si sta cercando di introdurre nel mondo della ricerca. Tale centralità, tuttavia, non deve rischiare di tradursi in una delega di responsabilità eccessiva che il soggetto non potrebbe e non deve sostenere durante il suo percorso clinico-assistenziale. Ricordiamo che i trial decentralizzati nascono per agevolare il paziente, non per caricarlo maggiormente di attività e responsabilità.

4.1 Responsabilità del promotore

Il promotore è responsabile della pianificazione generale dello studio e della predisposizione del set-up della struttura del trial, incluso il coinvolgimento di parti terze per lo svolgimento di specifiche funzioni decentralizzate. Non è ammesso che il promotore possa avere un esclusivo controllo sui dati, ma la gestione dei dati, a garanzia degli stessi, deve essere condivisa con lo sperimentatore proporzionalmente alle responsabilità attribuite. Inoltre, il promotore deve trattare dati solo in forma pseudonimizzata e non è possibile che esso venga in possesso di informazioni che possono identificare i partecipanti allo studio. Nell'esercizio della sua responsabilità, il promotore deve garantire o verificare la validazione dei sistemi informatici dei fornitori.

4.2 Responsabilità dello sperimentatore

Lo sperimentatore è il responsabile della conduzione della parte clinica del trial e quindi della gestione dei partecipanti alla sperimentazione e conseguentemente dei dati prodotti. Tutte le decisioni di carattere clinico dipendono dallo sperimentatore che quindi deve mantenere un'adeguata supervisione dell'andamento del trial e della condizione dei singoli partecipanti. Lo sperimentatore in particolare è il responsabile della sicurezza dei partecipanti e deve essere garantito il suo tempestivo intervento nei casi di urgenza. Questo resta valido anche nelle procedure decentralizzate.

4.3 Responsabilità di parti terze (fornitori)

Il promotore, al fine di garantire omogeneità nella conduzione della sperimentazione, può stipulare contratti con parti terze per l'effettuazione

di specifici compiti, ma in nessun caso tale opportunità può sottrarre allo sperimentatore, o al promotore, parti di responsabilità che sono loro attribuite dalle GCP. Pertanto, è opportuno che siano stabiliti specifici accordi per garantire la necessaria supervisione dello sperimentatore sui fornitori individuati per le parti di competenza. Le terze parti sono altresì responsabili della validazione dei sistemi informatici o dei servizi erogati, sia dal punto di vista GCP, che *data protection* e *privacy*.

4.4 Responsabilità del partecipante alla sperimentazione

Il partecipante alla sperimentazione è normalmente più coinvolto nei DCT rispetto alle sperimentazioni tradizionali. A seconda dell'organizzazione del trial, oltre ad una maggiore dimestichezza con le tecnologie, è richiesta in generale una partecipazione maggiormente proattiva mettendo in atto azioni volte a facilitare l'acquisizione tempestiva dei dati, a garantirne l'affidabilità e a richiamare l'attenzione dello sperimentatore e dei fornitori quando necessario. Come già precedentemente ricordato, si ribadisce che lo scopo primario dei DCT è di agevolare il paziente, non di caricarlo di maggior attività o responsabilità, e che una sua più spiccata consapevolezza richiesta per gli studi DCT, non deve corrispondere ad una richiesta di maggiore impegno.

Nella tabella in **Appendice 2** si elencano una serie di attività, suddivise per fase del progetto (pianificazione, settaggio, implementazione, chiusura) per le quali si propone, a titolo di esempio, una definizione delle responsabilità, distinguendo chi ne è responsabile, esecutore o supervisore.

5. Risk assessment

Nell'ambito di una corretta strategia di analisi e gestione del rischio, il risk assessment rappresenta un passaggio fondamentale. La procedura di valutazione include l'iter che prevede l'analisi e la previsione, per individuare quali sono le minacce, in che misura potranno verificarsi e anche i limiti entro cui si potrà rischiare, nonché le correzioni sul piano metodologico e di processo che possono aiutare il progetto a prevenirle.

Servendosi di variabili e di probabilità, la metodologia alla base del risk assessment permette di fornire indicazioni su quali siano i pericoli che le attività (in questo caso le componenti decentralizzate) corrono, e su quali sia necessario intervenire, determinando anche la gravità dell'impat-

to delle conseguenze in caso l'evento dannoso si verifichi davvero.

La procedura può essere genericamente schematizzata nelle seguenti fasi:

- mappatura e identificazione dei rischi con una rappresentazione chiara e immediata del ventaglio delle minacce cui si può andare incontro;
- valutazione qualitativa o quantitativa del rischio (risk scoring);
- identificazione delle azioni per mitigare la materializzazione del rischio;
- monitoraggio del rischio e implementazione di azioni correttive.

Quando si definiscono i livelli di rischio relativi al flusso del dato si dovrà tenere conto di variabili come:

a. Tipo di dato: ogni tipo di dato (vedi *tabella 1*) ha necessariamente un rischio diverso, ad esempio maggiore è l'automazione e minore è il rischio legato alla trascrizione del dato. D'altro canto, maggiore è l'impiego di tecnologia per la raccolta del dato, maggiore sarà il rischio di impatto sullo studio in caso di malfunzionamento della tecnologia utilizzata o di problematiche legate all'utilizzo della tecnologia da parte del paziente. In tali scenari, appropriati processi di controllo andranno implementati per minimizzare i rischi per l'integrità del dato.

b. Facilità di utilizzo del device e/o del servizio domiciliare: il dato che viene raccolto direttamente dal paziente attraverso strumenti tecnologici, come nel caso di e-PRO, può investire il paziente di attività aggiuntive e modalità sofisticate. Occorre pensare di accompagnare il paziente in maniera semplice attraverso questionari che semplificano le risposte, rendendole inequivocabili.

c. Variabilità di raccolta e generazione del dato: la sperimentazione può prevedere un modello ibrido di conduzione dello studio DCT + tradizionale, pertanto in fase di progettazione dello studio si dovrà tenere conto della intrinseca variabilità del dato generato attraverso due diverse metodologie di raccolta, al centro e da remoto.

d. Dati e metadata: la tecnologia che consente la gestione del dato richiede percorsi che necessariamente devono identificare in maniera univoca il paziente e non è scontato che il processo di pseudonimizzazione sia sufficiente a soddisfare i requisiti di riservatezza dell'identità del paziente. Occorre introdurre sistemi di sicurezza agevoli ma che garantiscano l'identificazione univoca del paziente coinvolto.

La tabella sottostante (*tabella 2*) delinea, a carattere esemplificativo e non esaustivo, le principali aree di rischio relativamente alla gestione del dato, nonché le azioni suggerite per minimizzarle.

Tabella 2 - Rischi associati alla gestione del dato nei DCT, e relative misure di minimizzazione. SDV: source data verification

1=bassa - 5= alta				
Rischio	Descrizione	Probabilità	Severità	Azioni per minimizzare il rischio
Pseudonimizzazione del dato	Il rischio è che fornitori esterni che intervengono nel processo di gestione del dato abbiano accesso a informazioni sulle generalità del paziente.	1	5	Occorre assicurarsi che ci siano processi di pseudonimizzazione, tokenizzazione o altri sistemi implementati da tutti i fornitori coinvolti nella gestione del dato e unitamente a procedure adeguate per la salvaguardia dei dati sensibili raccolti. La raccolta dei dati personali del paziente, necessaria in caso di visite domiciliari o spedizione diretta del farmaco, deve essere circoscritta al tempo e ai dati strettamente necessari e chiaramente descritta nel consenso informato.
Trasferimenti dei dati	L'impiego di tecnologie che virtualizzano l'approccio <i>de visu</i> tra medico e paziente trasmettono dati particolari del paziente. Il rischio è la perdita del dato o il suo trasferimento involontario in altri siti o che venga dirottato colpevolmente o dolosamente da terzi. Il rischio, inoltre, è l'hackeraggio.	2	5	Le tecnologie di trasmissione dati oggi largamente in uso consentono un presidio sufficientemente sicuro (sistema VPN - Virtual Private Network) la cui sicurezza deve essere garantita dalla struttura informatica creata. Una valutazione più puntuale va fatta rispetto all'utilizzo di piattaforme Internet che devono garantire l'esclusivo trasferimento <i>one to one</i> . Occorrerà progettare sistemi di validazione del software che tratta i dati. Gli sponsor dovrebbero garantire che siano in atto misure di sicurezza per proteggere i dati raccolti e in fase di invio.

<p>Dato valutabile</p>	<p>Qualsiasi considerazione sulla valutabilità e attendibilità di un dato sperimentale non può prescindere da una preventiva identificazione di quali dati e informazioni possano essere prodotti in sede diversa dal centro sperimentale, come il domicilio del paziente. In particolare, tenendo in considerazione esperienze consolidate dei clinical trials, occorre distinguere tra rilevazioni strumentali, centralizzabili negli esiti, e valutazioni, come da protocollo, che raccolgano informazioni derivanti da somministrazione di questionari o scale validate (i diari rappresentano già una modalità di <i>self collecting data</i>) o dalla contabilità dei trattamenti assunti.</p>	<p>4</p>	<p>5</p> <p>Per le sole attività di produzione raccolta del dato compatibili con una loro esecuzione al domicilio del paziente, l'adozione di modalità di collegamento sincrono audio/video tra sperimentatore e paziente, nel rispetto dei migliori standard di sicurezza della trasmissione e conservazione dell'informazione, possono riprodurre e ragionevolmente anche migliorare, oggettivandola, l'interazione, a oggi confidenziale, tra le parti e produrre un source document con ridotta discrezionalità interpretativa. In particolare la modalità sopra descritta può concretamente rappresentare, tra l'altro, uno standard nella somministrazione o autosomministrazione di questionari o scale specialistiche di valutazione, verifica della compliance giornaliera al trattamento e controllo della relativa contabilità, verifica della compilazione puntuale e contemporanea, come da GCP, di diari, eventuale raccolta di informazioni di safety o loro follow up. In questo scenario, si propongono condizioni anche migliori rispetto all'abituale visita in ambulatorio, per esempio attraverso un orario concordato tra sperimentatore e paziente (maggiore possibilità di approfondimento), con il risultato di recuperare un dato espresso dal paziente in modo ragionato. Il protocollo di studio deve specificare che valutazioni finalizzate alla raccolta di dati non possano essere svolte indifferentemente presso l'ospedale o il domicilio del paziente, nel rispetto di una omogeneità della esecuzione delle procedure.</p>
------------------------	--	----------	---

Tecnologie di trasferimento dati	L'impiego di piattaforme esistenti o provider che forniscono servizi di trasferimento e raccolta dati possono impiegare sistemi di memorizzazione a diversi livelli, raccogliendo dati o informazioni video o audio senza una concreta utilità e opportunità.	3	5	La selezione del provider informatico deve avvenire attraverso approfondita analisi della modalità del servizio, allo scopo di validare sistemi o procedure che assicurino la riservatezza e l'esclusività del dato riservato ai soggetti deputati a trattarli.
Monitoraggio e SDV	La tradizionale attività di monitoraggio nelle sperimentazioni cliniche prevede la verifica del documento originale presso la sede sperimentale. Qualsiasi modalità di produzione e raccolta del dato al domicilio del paziente potrebbe generare una sostanziale carenza nella qualità del source document o addirittura la sua assenza, non permettendo le operazioni di verifica del monitor.	3	4	L'adozione di sistemi di interazione da remoto tra sperimentatore e paziente, complianti ai migliori requisiti di sicurezza riguardo all'accesso, registrazione, conservazione e trasmissione di dati e informazioni, permette una Source Data Verification efficiente da parte del monitor anche se svolta presso la sola sede sperimentale.
La consegna a domicilio	La spedizione del farmaco al domicilio del paziente implica la raccolta di dati personali con conseguente rischio per la privacy.	5	5	Occorre ipotizzare sistemi e processi di gestione del farmaco che garantiscano il rispetto della normativa vigente sulla Privacy e la salvaguardia dei dati sensibili raccolti.

Valutazione della compliance	La previsione di una modalità di contabilità del farmaco da remoto, indipendentemente dalla forma farmaceutica utilizzata, può rappresentare un rischio sia per la valutazione degli aspetti di sicurezza per il paziente, come un eventuale sovradosaggio, sia per la robustezza del dato relativo alla contabilità.	5	3	L'adozione di procedure di assistenza infermieristica in presenza, presso il domicilio del paziente, o in modalità remota, attraverso un collegamento audio/video con sistemi validati, inaccessibili a intrusioni e adeguati rispetto alle normative sulla privacy, può rappresentare una solida alternativa alla contabilità effettuata presso il centro sperimentale per la valutazione della compliance.
------------------------------	---	---	---	--

Si possono evidenziare anche altre aree di rischio connesse ai DCT, e che sono correlate al flusso dei dati, per le quali si raccomanda un risk assessment (*tabella 3*).

Tabella 3 - Aree di rischio nei DCT correlate al flusso dei dati, e azioni di minimizzazione

1=bassa - 5= alta				
Rischio	Descrizione	Probabilità	Severità	Azioni per minimizzare il rischio
Progettazione dello studio: carenza normativa di riferimento	Il DCT patisce la carenza di riferimenti normativi che indichino le modalità in maniera unitaria. Le norme esistenti affrontano aspetti della metodologia in maniera disorganica. Tale situazione non consente una progettazione che garantisca l'approvazione.	5	3	Allo stato attuale la progettazione è fortemente condizionata dalle normative vigenti, quindi se da un lato in fase di scrittura dello studio occorre tenere presente i vincoli esistenti, dall'altro è auspicabile che l'attuale sperimentazione di nuove modalità rappresenti lo stimolo per il legislatore per intervenire riconoscendo la validità e la praticabilità dei DCT.

Valutazione dei vari Data Protection Officer (DPO) dei centri, con rischio di disallineamento	La figura del DPO rappresenta la garanzia per il centro della corretta applicazione delle misure di privacy e sicurezza informatica. Il DPO opera sulla base delle indicazioni della Direzione Sanitaria, sulla base dell'infrastruttura tecnologica e sulla capacità di gestire le misure di sicurezza e di prevenzione del rischio che si genera sui dati del paziente. Il sistema sanitario italiano presenta, però, rilevanti differenze, ragion per cui è possibile che si generino disallineamenti nelle procedure di gestione del dato, con conseguente difficoltà di approvazione dello studio DCT in maniera uniforme.	4	4	Un sistema informatico e procedurale uniforme a livello nazionale è immaginabile solo nel lungo periodo. Si ritiene opportuno coinvolgere in maniera adeguata i diversi DPO dei centri allo scopo di condividere il livello tecnologico sufficiente a rendere quanto più uniforme possibile le procedure dello studio. La sottomissione ai Comitati Etici dovrebbe avvenire dopo la condivisione tra tutti i DPO.
Somministrazione del farmaco	Nei casi in cui la somministrazione del farmaco segua la via iniettiva ovvero il processo sia complesso, indipendentemente dalla formulazione del farmaco, si rende evidente un profilo di rischio per il paziente.	5	3	L'adozione di procedure di assistenza infermieristica in presenza, presso il domicilio del paziente, o in modalità remota, attraverso un collegamento audio/video con sistemi validati, inaccessibili alle intrusioni e adeguati rispetto alle normative sulla privacy, può riprodurre, in condizioni di ragionevole sicurezza per il paziente, le condizioni assistenziali funzionali alla somministrazione del farmaco presso il centro sperimentale.

What is known	<ul style="list-style-type: none">• Potenzialità tecnologiche (parzialmente) e necessità di validazione dei sistemi• Limiti privacy e consenso• Limiti contrattuali
What is uncertain	<ul style="list-style-type: none">• Implementabilità a 360°• Accettazione da parte del paziente• Accettazione e linee guida da parte degli Enti regolatori• Comparabilità con metodo tradizionale• Livello di rischio
What we recommend	<ul style="list-style-type: none">• Creazione di linee guida chiare e snelle• Implementazione step by step di forme ibride prima di arrivare al full decentralized• Accettare approccio <i>learn by doing</i>• Consapevolezza diffusa delle modalità di gestione del flusso dei dati, con i relativi rischi e le azioni utili ad una minimizzazione dei rischi stessi• Creazione di standard e allineamento dei vendors• Definizione di modelli contrattuali (per le responsabilità e le relazioni fra le parti) e di consenso ad hoc• Maggiore conoscenza dei bisogni del paziente.

Bibliografia

1. PIC/S Guidance On Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments, 2007
2. European Medicines Agency. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials (EMA/INS/GCP/454280/2010)
3. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
4. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation)

5. Notice to sponsors on validation and qualification of computerised systems used in clinical trials (07 April 2020 - EMA/INS/GCP/467532/2019)

6. GCP-IWG “Guideline on computerized systems and electronic data in clinical trials” (Draft) EMA/226170/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-computerised-systems-electronic-data-clinical-trials_en.pdf.

Appendice 1

1. Identificazione del dato

1a. Pianificazione del processo e disegno dello studio: la strategia per l’inserimento di elementi digitali e/o domiciliari per la raccolta di alcuni dati, va definita il prima possibile durante la pianificazione del protocollo o meglio ancora a livello di progetto. Va posta particolare attenzione al tipo di endpoint per cui nuove modalità di raccolta dati vengono utilizzate. La pianificazione e implementazione di tali elementi richiede tempi complessivi di pianificazione dello studio più lunghi; è pertanto necessario considerare questi tempi e, nel caso, potrebbe essere opportuno definire un processo e una procedura a monte che possano essere utilizzati per più studi dello stesso promotore e che includano:

- diagramma decisionale con rapporto rischi/benefici per tutti gli attori coinvolti
- selezione del fornitore
- applicabilità in tutti i Paesi e centri, piano alternativo ove non applicabile
- identificazione del documento sorgente e della titolarità dei dati
- manuale d’uso per ciascun attore
- monitoraggio.

Anche il protocollo deve integrare le procedure decentralizzate, come pure il monitoring plan, il data management/statistical analysis plan, il communication plan. L’introduzione di elementi digitali che supportino la raccolta di endpoint clinici va discussa a monte con gli enti regolatori anche prima dello sviluppo del protocollo, preferibilmente in fase di definizione dell’intero progetto di sviluppo di un farmaco.

1b. Definizione delle valutazioni che possono essere effettuate da remoto e risk assessment: È durante le prime fasi di impostazione del progetto e di stesura del protocollo che il promotore deve valutare l'opportunità di raccogliere dei dati attraverso strumenti digitali/domiciliari (*home nursing, home care, direct-to-patient*) o in strutture vicino al paziente (per esempio laboratori di analisi), identificando esattamente quali sono i dati necessari in base agli endpoint dello studio, ed effettuando un'attenta valutazione rischio/beneficio. Ogni disegno dello studio è differente e richiede modalità di raccolta diverse anche in base alla popolazione che si intende arruolare e che dovrà utilizzare la tecnologia identificata. Va inoltre effettuata una attenta valutazione sul valore aggiunto per lo studio nel caso si decida di raccogliere il dato da remoto rispetto al metodo di raccolta tradizionale. È opportuno avere definito a monte una matrice/checklist per la valutazione del rischio. Va anche valutato:

- se la modalità DCT debba essere effettuata di default sulla totalità dei soggetti arruolati oppure ad hoc in accordo alle necessità di singoli pazienti
- se i servizi domiciliari e il direct-to-patient (DtP) possano essere mediati dal Centro clinico oppure da un fornitore.

1c. Fattibilità tecnica: in questa fase deve iniziare l'indagine sulla disponibilità nel mercato di fornitori e strutture adeguate e si deve prevedere una prima analisi di fattibilità dell'utilizzo della componente DCT insieme a un'attenta analisi rischi/benefici. Una decisione favorevole per essere implementata deve portare ad un vero vantaggio per il paziente tenendo in considerazione per esempio la tipologia di paziente, la patologia, il trattamento in studio, eventuali esperienze pregresse (vedasi paragrafo sul rischio/beneficio). In base al tipo di dato cambia l'analisi di fattibilità e di tutela della privacy. In generale, la raccolta automatizzata tramite device migliora la qualità e diminuisce il rischio di errori di trasposizione.

1d. Fattibilità clinica: l'utilizzo della tecnologia e/o dei servizi domiciliari per la raccolta dati rappresenta un vantaggio per i pazienti che si sentono direttamente coinvolti e favorisce la compliance con le procedure/attività dello studio. Coinvolgere il paziente che dovrà utilizzare tali strumenti nella fase di sviluppo dello strumento stesso è un passaggio fondamentale. Questo permetterà di ricevere un feedback sulla faci-

lità di utilizzo e di identificare precocemente eventuali problematiche di tipo tecnico che possano impattare sullo studio. È importante sottolineare che più lo strumento è automatizzato, meno il paziente ha necessità di essere proattivo, e minore è il rischio nell'immissione del dato. Il vantaggio dei DCT è diminuire il peso dello studio per il paziente, non aumentarlo: in questo senso il coinvolgimento del paziente nell'utilizzo degli strumenti deve essere focalizzato sulla sua consapevolezza e motivazione, nei limiti del possibile non gli va aumentato il carico di impegno derivante dalla partecipazione allo studio, né la responsabilità del dato. In tale prospettiva una valutazione preliminare di fattibilità da parte di rappresentanti dei pazienti rispetto alla fattibilità e opportunità degli elementi DCT identificati è altrettanto importante rispetto a quella che dovrà essere espressa dagli Opinion Leader e dagli sperimentatori coinvolti.

1e. Decisione di implementare i DCT: definiti i parametri da raccogliere e/o gestire in modalità digitale o domiciliare, valutato il risk assessment, la decisione verrà successivamente finalizzata con la selezione del fornitore o della struttura adeguata.

2. Definizione dell'elemento DCT

2a. Selezione del fornitore: è consigliabile avere una lista preselezionata di fornitori, che siano qualificati dal promotore sulla base di un audit attraverso cui si verifichi la validazione e sicurezza del sistema o del servizio offerto dal fornitore, nonché la copertura geografica. Preferibilmente il fornitore dovrebbe offrire nella stessa piattaforma la possibilità di utilizzo di diversi elementi (e-consent, ePRO, eCoA, App). Nel panorama attuale è presente una grande variabilità in particolare rispetto ai sistemi utilizzati per la raccolta di digital endpoint, che andrebbe regolata e ottimizzata attraverso l'utilizzo di standard. Pertanto, è auspicabile che il promotore lavori nella direzione di avere un fornitore unico, un partner di scelta, con cui abbia definito standard a livello di progetto che possano essere utilizzati per tutti gli studi.

Nella fase di selezione e definizione contrattuale, vanno confermate il rispetto e la conformità a requisiti e norme internazionali e anche riviste e concordate le procedure per la tutela della privacy dei pazienti; si

dovrà altresì procedere alla stipula di un contratto o di un master service agreement; si dovranno definire i manuali operativi, le assicurazioni, gli standard di riferimento del fornitore (GCP ICH E6 - R2, ISO,..), gli output (metadata, queries audit trail, format del database completo, delivery al Principal Investigator,..), il decommissioning del database con regole chiare e piani di restoring, la concessione e revoca accessi, l'accessibilità del fornitore a ispezioni sullo studio, incluso i processi di validazione. Nel caso del servizio domiciliare o del DtP, potrebbe già essere a disposizione da parte del centro clinico, in questo caso si potrebbe avere una situazione mista di centri coperti da un unico fornitore e centri che utilizzano il proprio servizio.

2b. Accettabilità e copertura a livello Paese/centro: i Paesi possono avere diverse regolamentazioni locali, anche in materia di privacy (oltre al GDPR). In fase di sottomissione, al fornitore potrà essere richiesto di confermare che il sistema/la piattaforma offerta ottemperino a tali legislazioni. Un data privacy impact assessment viene richiesto al promotore. Inoltre, alcuni Paesi possono richiedere attestazione di conformità ai requisiti minimi previsti dalle linee guida locali (ad esempio per il servizio di telemedicina) o dal centro. Anche il sistema per la firma digitale (e-consent) deve essere conforme alle regolamentazioni locali. Se il fornitore scelto non copre tutti i centri, sarà necessario valutare un'estensione del servizio a terze parti coinvolte dallo stesso fornitore o selezionare più fornitori. In questo caso si dovranno definire delle procedure di comunicazione e interfaccia tra i vari fornitori e standardizzare i servizi, la qualità, la formazione, ecc.

3. Validazione e configurazione/settaggio

Elemento digitale	Servizio domiciliare	Direct-to-patient
Definizioni delle procedure di validazione: il promotore dovrebbe avere un pool di esperti interni che si occupano di validare i sistemi e assicurare che anche dal punto di vista della data privacy e della sicurezza del sistema, tutto sia in linea con le normative.	Definizioni e finalizzazione dei contratti e delle procedure con i centri: fermo restando quanto descritto per l'elemento digitale, per i servizi domiciliari ci possono essere diverse tipologie di contratto tra fornitore e centro che vanno definiti: <ul style="list-style-type: none">• contratto diretto tra fornitore	Definizioni delle procedure di validazione: vale quanto definito per l'elemento digitale e domiciliare, in più va considerata la possibilità di inviare il farmaco direttamente al domicilio del paziente tramite la

<p>Il sistema utilizzato per la raccolta del dato da remoto deve necessariamente avere gli stessi requisiti regolatori di altri sistemi usati nello studio. Il promotore deve verificare che il fornitore abbia una procedura di controllo delle modifiche apportate al sistema e di controllo di accesso alla piattaforma per garantire la sicurezza sull'accesso ai dati. La validazione dello strumento riguarda anche la privacy, la cybersecurity e la facilità di utilizzo, per le quali esistono dei criteri e delle norme.</p>	<p>(scelto dal promotore) e centro</p> <ul style="list-style-type: none"> • contratto madre del promotore a cui il centro si collega tramite specifica commessa • contratto diretto tra fornitore scelto dal centro stesso e centro (in questo caso le fasi a carico del promotore descritte sopra decadono). <p>Nel contratto di studio del promotore va indicato il coinvolgimento di personale esterno e il tutto va approvato dal Comitato Etico.</p> <p>Per quanto riguarda le procedure con i centri, è necessario definirle per tutto il processo che include, ma non si limita a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'erogazione del servizio presso i pazienti • il rapporto di lavoro tra personale esterno e centro • l'identificazione del personale terzo e i rapporti funzionali con il Principal Investigator e con il centro • gli aspetti assicurativi • la trasmissione dei dati e delle comunicazioni • la supervisione dello staff clinico del centro • la tempestiva segnalazione e gestione degli eventi avversi • la formazione iniziale e l'eventuale ri-formazione successiva del personale e dei pazienti • eventuali turnover del personale terzo • l'assistenza tecnica • la conservazione del dato • il data protection/data privacy, la titolarità del dato • piani per eventuali down-time dei sistemi • gestione dei serious breaches • in caso si trattasse di strutture vicino ai pazienti, servono anche procedure per l'accesso dei pazienti alle strutture. 	<p>farmacia del centro o tramite un deposito centralizzato o delle strutture locali intermedie, più vicine al paziente. La legislazione italiana prevede che il farmaco transiti sempre dalla farmacia ospedaliera</p>
--	--	--

<p>Configurazione del sistema: la piattaforma/strumento forniti dovranno essere configurati in base al disegno dello studio e alle attività richieste dal protocollo. I test per la verifica della corretta configurazione andranno effettuati prima che il sistema diventi disponibile agli utenti. Inoltre, va definito come i dati verranno trasferiti al promotore e l'accesso ai dati dovrà essere garantito al centro e possibilmente al paziente stesso. La raccolta dei dati personali del paziente, quali indirizzo e-mail/numero di telefono deve essere circoscritta ai dati strettamente necessari per l'accesso al sistema (App) e chiaramente descritta nel consenso informato. Deve essere prevista un'assistenza tecnica che garantisca la copertura di problemi di utilizzo (es. perdita password), di malfunzionamento/difetto tecnico, e la gestione di eventuali eventi avversi. Nel caso di richiesta di modifica del dato raccolto da remoto, deve essere stabilito un chiaro processo che definisca anche chi può richiedere tale modifica, così come la presenza di un <i>audit trail</i> che sia accessibile al centro e in caso di ispezione.</p>	<p>Definizione delle attività domiciliari: le attività devono essere perfettamente descritte, seguendo il flusso del dato e/o del paziente, considerando il principio del <i>chain of custody</i>, per cui ogni passaggio deve essere descritto e definito chi ne è responsabile e chi lo esegue. Le attività svolte devono essere documentate in formati definiti a monte e costituiscono <i>documento sorgente</i> del centro. Tra le attività rientra anche la comunicazione tra personale esterno/strutture esterne e centro.</p>	<p>Configurazione del sistema e del processo: fermo restando quanto definito per l'elemento digitale e per l'elemento domiciliare, per il DtP il processo deve essere descritto dalla ricezione del farmaco alla farmacia del centro fino al suo smaltimento, incluse eventuali deviazioni di temperatura.</p>
<p>Formazione dello staff del centro e dei pazienti: è da definire chi deve fare la formazione allo staff del centro e al paziente, si suggerisce che il promotore e il fornitore facciano formazione congiunta allo staff del centro e che il centro chiarisca le proprie aspettative. Per la formazione del paziente si raccomanda che sia erogata dallo sperimentatore, supportato con i materiali didattici dal promotore e dal fornitore, e che tale formazione includa anche il corretto utilizzo dell'assistenza tecnica. Il centro deve poter avere accesso ai dati raccolti attraverso gli strumenti digitali e deve pertanto ricevere formazione adeguata su come visionare i dati, come poterli scaricare in un formato fruibile, aver chiaramente delineata la frequenza con cui questi dati vanno rivisti, e come valutare la compliance. Lo staff del centro che dovrà supportare il paziente in caso di problemi tecnici e spiegare il funzionamento della App deve ricevere adeguata formazione e manuali d'uso. Allo stesso modo sarà necessario formare adeguatamente il paziente, in modo che possa utilizzare in maniera autonoma e agevole lo strumento che gli permetterà di inviare i dati relativi alla ricezione del farmaco e alla relativa contabilità (soprattutto, nel caso di DtP). Al paziente va inoltre reso disponibile un numero di supporto tecnico fornito dal gestore. A tutti gli utenti deve essere fatta formazione anche sull'adeguata attivazione dell'assistenza, in caso di problemi di utilizzo, malfunzionamento e evento avverso. Materiali di supporto e manuali dovranno essere disponibili per il paziente e il centro, così come un call center per garantire assistenza tecnica in caso di problemi.</p>		

	<p>Formazione del personale del fornitore: è da chiarire chi deve fare la formazione sul protocollo e sulle procedure, se il promotore, lo sperimentatore, il fornitore. Si suggerisce che il promotore faccia formazione sul protocollo, il fornitore sulle procedure relative all'erogazione servizio e lo sperimentatore sugli aspetti assistenziali e di interfaccia con il centro.</p>	
<p>Garantire compliance con norme e regolamentazioni sul dato e la privacy a livello locale: i sistemi utilizzati devono poter garantire la salvaguardia dei dati personali, in caso vengano trasferiti verso Paesi terzi che non hanno un adeguato livello di protezione dei dati in accordo con il GDPR. Il promotore deve verificare con il fornitore che vengano adottate misure tecniche e organizzative adeguate a garantire la sicurezza dei dati, compresa la protezione contro una violazione della sicurezza che porti a distruzione, perdita, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati o accidentale a tali dati. A tale scopo va considerato anche il ricorso alla crittografia o alla pseudonimizzazione, anche durante la trasmissione. Inoltre, l'accesso ai dati va ristretto solo al personale autorizzato. Il trattamento dei dati avrà luogo solo per la durata specifica dello studio, dopodiché i dati personali andranno cancellati a meno che leggi locali non prevedano diversamente, ed in tal caso continueranno ad essere garantite le misure di sicurezza. Infine, il consenso informato deve chiaramente delineare quali dati personali verranno raccolti e a che scopo verranno utilizzati.</p>		
<p>Definizione documento sorgente e procedure raccolta dati durante visita da remoto: nel caso di dati raccolti con strumenti digitali, che siano ePRO, eCoA ecc. i dati sorgente sono rappresentati dai dati inseriti direttamente dal paziente o monitorati attivamente "real time" attraverso un "device". Una volta inseriti o trasmessi, il centro deve poter avere accesso diretto e continuo per poter monitorare la qualità e integrità dei dati, così come la compliance. I dati devono essere accessibili anche ai monitor e agli auditor e devono essere in accordo alle GCP. Inoltre è importante, in caso di ispezione, che il promotore abbia predisposto dei diagrammi che illustrino il flusso di dati tra i diversi interlocutori coinvolti nel processo.</p>	<p>Definizione documento sorgente: in base al servizio descritto, devono essere definiti quali saranno i documenti sorgente, se trascritti dal paziente o dal personale sanitario incaricato o da eventuali strumenti utilizzati, e come deve essere documentata la supervisione del centro. Anche questi dati devono essere accessibili ai monitor e agli auditor e devono essere in accordo alle GCP.</p>	<p>Definizione documento sorgente: deve essere garantita la possibilità per lo staff del centro di verificare la contabilità del farmaco e la compliance al trattamento, come anche deve essere possibile al CRA monitorare la corretta gestione e compliance. La definizione dei documenti sorgente dipende molto dai sistemi che vengono utilizzati e quanto questi sistemi sono automatizzati o richiedono l'intervento del paziente (chip, telecamere, QR code, ...).</p>

	<p>Delega responsabilità del promotore, del fornitore, del centro, del paziente: le responsabilità dei singoli attori devono essere attentamente analizzate e chiarite in un apposito documento, che verosimilmente entrerà a far parte anche degli accordi contrattuali. Basandosi sulla definizione delle responsabilità descritte dalle GCP, vanno descritti i singoli compiti di chi compie il servizio domiciliare e comunica sia con il paziente che con il centro, consentendo allo sperimentatore di garantire la sua tempestiva supervisione. Vanno anche previsti eventuali inconvenienti e definito come gestirli (per es. se il servizio domiciliare non risponde agli standard richiesti, chi deve valutare il servizio, chi deve allertare e risolvere il problema). Il personale del fornitore è supervisionato dal PI del centro o da un suo delegato e deve essere elencato nel Delegation log. Vanno previste anche visite del personale esterno al centro per eventuali chiarimenti o allineamenti con lo staff del centro: è consigliabile pianificare degli incontri regolari, che siano in presenza o da remoto, o entrambi.</p>	
	<p>Pseudonimizzazione del dato: il dato raccolto in modalità domiciliare sarà necessariamente in chiaro per l'incaricato del servizio e per lo sperimentatore. Deve essere garantita la pseudonimizzazione dei dati clinici al promotore, mentre non devono essere in alcun modo forniti al fornitore; per i soli dati necessari per il contatto del paziente che devono essere in chiaro al fornitore per consentire l'erogazione del servizio, ci devono essere delle procedure di cancellazione alla fine del servizio.</p>	

4. Raccolta e trasmissione dato

Elemento digitale	Servizio domiciliare	Direct-to-patient
<p>Trasmissione dati: i dati raccolti tramite strumenti digitali in genere vengono inviati per prima cosa al server del fornitore e come step successivo al promotore. Le specifiche per il trasferimento dei dati e la frequenza di tale invio vengono definite in fase di settaggio del sistema. Il dato trasmesso al fornitore tramite inserimento dati da parte del paziente o monitoraggio tramite device, deve necessariamente essere visibile anche allo sperimentatore onde poterne garantire la tempestiva supervisione e valutazione clinica. In base al sistema utilizzato per la raccolta/inserimento dei dati, la modalità di trasmissione potrà essere diversa, ad esempio in alcuni casi l'invio dei dati al server sarà immediato, previa disponibilità della rete per l'invio dati e la sincronizzazione in background, mentre in altri casi avverrà in un momento prestabilito durante la giornata, per cui lo sperimentatore potrebbe ricevere i dati in ritardo rispetto al momento reale in cui sono stati inseriti. Pertanto, è importante che lo sperimentatore possa avere accesso anche all'<i>audit trail</i> per confermare ad esempio l'orario di inserimento del dato.</p>	<p>Trasmissione dei source data raccolti durante la visita domiciliare: i dati raccolti in modalità domiciliare possono prevedere</p> <ul style="list-style-type: none"> • un inserimento manuale del dato osservato (es: pressione, peso, ...) • un inserimento automatico dal device utilizzato (es. ECG mobile) • una trasmissione automatica (es. QR code del farmaco) seppur sempre tramite il personale esterno e non da parte del paziente. <p>In base alla modalità di raccolta/inserimento, ci saranno diverse forme di trasmissione allo sperimentatore e da questo ai sistemi del promotore, o in parallelo ad entrambi. Si possono anche prevedere trasmissioni dirette ai sistemi del promotore, come avviene nei laboratori centralizzati, ma in questo caso deve esserci un accesso diretto dello sperimentatore onde poterne garantire la tempestiva supervisione e valutazione clinica.</p> <p>La raccolta e trasmissione nella modalità domiciliare inserisce un elemento di variabilità del dato di cui il promotore deve tenere conto per poter minimizzare i <i>bias</i> in sede di analisi dei dati, attivando meccanismi di controllo (su trend, dati aggregati, ecc) per cogliere eventuali deviazioni soprattutto sistematiche.</p>	<p>Trasmissione automatica dei source data raccolti/inseriti dal paziente nel tool ai diversi timepoint richiesti: i dati raccolti relativamente alla consegna del farmaco al domicilio del paziente sono strettamente legati alla catena di custodia del farmaco, in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • avvenuta ricezione da parte del paziente • corretto trasporto • eventuale contabilità in corso di somministrazione • smaltimento. <p>Non è pensabile che al paziente venga delegata la responsabilità rispetto al corretto trasporto (es: temperatura), né rispetto alla supervisione costante della corretta conservazione presso il domicilio, pertanto il flusso dei dati direct-to-patient deve prevedere una attività coordinata di raccolta ed invio da parte del paziente e del personale incaricato dal fornitore (sia corrieri che, eventualmente, infermieri che operano al domicilio).</p> <p>Il dato trasmesso al fornitore tramite inserimento dati da parte del paziente o monitoraggio tramite device, deve necessariamente essere visibile anche allo sperimentatore onde poterne garantire la tempestiva supervisione e valutazione clinica.</p> <p>In base al sistema utilizzato per la raccolta/inserimento dei dati, la modalità di trasmissione potrà essere diversa, ad esempio in alcuni casi l'invio dei dati al server sarà immediato, previa disponibilità della rete per l'invio dati e la sincronizzazione in background, mentre in altri casi avverrà in un momento prestabilito durante la giornata, per cui lo sperimentatore potrebbe ricevere i dati in ritardo rispetto al momento reale in cui sono stati inseriti. È importante che lo sperimentatore possa avere accesso anche all'<i>audit trail</i> per confermare ad esempio l'orario di inserimento del dato.</p>

<p>Valutazione eventi e discussione con il centro: è importante definire le procedure di monitoraggio della sicurezza da remoto e formare il personale del centro adeguatamente. Nel caso ci siano eventi segnalati direttamente dal paziente attraverso lo strumento digitale, lo sperimentatore dovrà monitorare tali eventi e riportarli al promotore secondo le modalità prestabilite. Lo stesso si applica ai dati di sicurezza che vengono automaticamente raccolti tramite dispositivo portatile. Il centro deve garantire le risorse necessarie per esaminare tali dati di sicurezza in modo tempestivo e trasmetterli nelle tempistiche standard.</p>	<p>Valutazione eventi e discussione con il centro: nel caso, durante una visita domiciliare o in occasione di un accesso alle strutture esterne, ci sia evidenza di un evento avverso/evento avverso serio (AE/SAE), va definito di chi è la responsabilità di una notifica tempestiva oltre che della gestione dell'evento. Ci deve essere in questo caso la possibilità per il personale esterno di afferire immediatamente allo staff del centro.</p>	<p>Valutazione eventi e discussione con il centro: è importante definire le procedure di monitoraggio da remoto della corretta compliance da parte del paziente, e formare il personale del centro adeguatamente.</p>
		<p>Possibilità di impostare alert automatici che ricordino al paziente come e quando gestire il farmaco: sarebbe utile che l'eventuale tool fornito al paziente sia dotato di un sistema di alert che possa ricordare al paziente, tramite ad esempio un segnale sonoro, quando deve effettuare delle attività a lui delegate (banalmente l'assunzione di terapia orale).</p>

5. Monitoraggio e oversight

Elemento digitale	Servizio domiciliare	Direct-to-patient
<p>Monitoraggio centralizzato per la verifica della completezza, correttezza, coerenza dei dati attraverso uso di algoritmi/programmi che identifichino alert/outliers: con l'utilizzo di sistemi digitali i dati vengono raccolti più frequentemente rispetto al passato, è pertanto importante giustificare il perché un determinato dato</p>	<p>Monitoraggio centralizzato e al centro per la verifica della completezza, correttezza, coerenza dei dati attraverso uso di algoritmi/programmi che identifichino alert/outliers: la responsabilità della qualità dei dati raccolti domiciliariamente resta in</p>	<p>Monitoraggio centralizzato e al centro per la verifica della completezza, correttezza, coerenza dei dati attraverso uso di algoritmi/programmi che identifichino alert/outliers: la responsabilità della qualità dei dati raccolti in relazione all'invio di farmaco al domicilio del paziente resta in capo al</p>

<p>venga raccolto e anche la frequenza con cui ciò avviene. Il promotore deve inoltre stabilire un piano e un processo che definisca come utilizzare e monitorare i dati, anche di sicurezza, effettuando centralmente una valutazione del rischio e adottando un approccio di <i>risk based monitoring</i>. Il promotore è responsabile del monitoraggio centralizzato dei dati provenienti da varie fonti (dispositivi, fornitori, ecc), che riceve con frequenza prestabilita nel database dello studio. Utilizzando algoritmi, programmi e funzionalità di notifica (“alerts”) sarà possibile verificare se ci sono dati mancanti o dati anomali, cioè al di fuori di limiti di tolleranza e parametri prestabiliti. I dati possono inoltre essere visualizzati avvalendosi di dashboard interattive che offrono una visibilità maggiore dei dati, così come una maggiore capacità di revisione/monitoraggio da remoto.</p>	<p>capo al Principal Investigator, mentre la responsabilità della loro verifica è affidata al promotore, pertanto un monitoraggio centralizzato da parte del promotore è essenziale per dare immediato riscontro ai monitor e, soprattutto, al Principal Investigator, sulla completezza, correttezza e coerenza dei dati raccolti da personale o strutture esterne. L'approccio del <i>risk based monitoring</i> in questo caso è essenziale. In caso di discrepanze, va definito chi deve chiarire il dato, se il personale esterno che l'ha raccolto o lo staff del centro che lo ha supervisionato. A questo proposito, è utile che anche il personale esterno sia nel caso disponibile durante le visite di monitoraggio da parte dei Clinical Research Associate, almeno da remoto.</p>	<p>Principal Investigator, mentre la responsabilità della loro verifica è affidata al promotore, pertanto un monitoraggio centralizzato da parte del promotore è essenziale per dare immediato riscontro ai monitor e, soprattutto, al Principal Investigator, sulla completezza, correttezza e coerenza dei dati raccolti da personale o strutture esterne. L'approccio del <i>risk based monitoring</i> in questo caso è essenziale. In caso di discrepanze, va definito chi deve chiarire il dato, se il personale esterno che l'ha raccolto o lo staff del centro che lo ha supervisionato. A questo proposito, è utile che anche il personale esterno sia nel caso disponibile durante le visite di monitoraggio da parte dei Clinical Research Associate, almeno da remoto.</p>
<p>Oversight del Principal Investigator: accesso diretto ai dati tramite piattaforma. Dashboards per la verifica della compliance del paziente: la supervisione del Principal Investigator deve essere garantita sul documento sorgente. La supervisione del Principal Investigator deve essere documentabile e documentata tramite accesso ai sistemi con le proprie credenziali. Il sistema utilizzato deve poter facilitare la supervisione da parte del personale del centro attraverso l'utilizzo di dashboard, report e metriche che aiutino a valutare la compliance del paziente in merito alla raccolta dati. Inoltre, allo sperimentatore viene richiesta una valutazione clinica di eventi che sono identificati automaticamente dal</p>	<p>Oversight del Principal Investigator: accesso diretto ai dati tramite piattaforma. Dashboards per la verifica della compliance del paziente: la supervisione del Principal Investigator deve essere garantita sul documento sorgente, e avere una piattaforma di condivisione per i dati raccolti dal personale esterno è un supporto auspicabile da parte del promotore o del fornitore, come anche mettere a disposizione del Principal Investigator delle dashboard di facile utilizzo per una migliore valutazione sia della qualità del dato che del quadro clinico del paziente. La supervisione del Principal Investigator</p>	<p>Oversight del Principal Investigator: accesso diretto ai dati tramite piattaforma. Dashboards per la verifica della compliance del paziente: la supervisione del Principal Investigator deve essere garantita sul documento sorgente. La supervisione del Principal Investigator deve essere documentabile e documentata tramite accesso ai sistemi con le proprie credenziali.</p>

<p>device (es. elevata frequenza cardiaca) per escludere falsi positivi e stabilire se l'evento possa essere dovuto ad un artefatto del sistema. In caso di discrepanze nei dati raccolti, va definito chi deve chiarire il dato e il processo di "data clarification"/aggiornamento del dato. La supervisione del Principal Investigator deve essere documentabile e documentata tramite accesso ai sistemi con le proprie credenziali.</p>	<p>deve essere documentabile e documentata tramite accesso ai sistemi con le proprie credenziali. Si raccomanda che se i dati raccolti domiciliariamente sono importanti per la cura complessiva del paziente, e quindi utili anche ad altri medici (non necessariamente parte dello staff dello studio), questi dati possano essere inseriti nella cartella clinica del paziente, possibilmente in modo automatico o scaricandoli facilmente (file PDF per esempio).</p>	
--	---	--

6. Pulizia e analisi dati: confronto tra dati raccolti con strumenti digitali da remoto *vs* dato raccolto al centro / variabilità dei dati

Nel caso in cui lo studio preveda la possibilità che un endpoint venga valutato/misurato utilizzando modalità diverse (sia DCT che tradizionali), e si include qui anche la modalità DtP, si delinea la necessità di considerare le potenziali implicazioni statistiche di avere una strategia di misurazione mista, così come la necessità di valutare l'evidenza della validità delle misurazioni digitali/DCT e di pianificare analisi che possano colmare le lacune di questa evidenza.

La gestione e l'analisi dei dati possono essere sostanzialmente diverse per i dati provenienti da dispositivi digitali. Potrebbe essere necessario valutare l'eterogeneità e i potenziali "bias" delle strategie di valutazione miste in fase di preparazione del piano di analisi statistica e di analisi dei dati.

7. Conservazione/archiviazione

7a. Documenti di studio (protocollo di validazione software/sistemi, contratti, SOP dei fornitori, *training records*, *issue log*, soluzioni helpdesk - ticket ecc): questi documenti saranno conservati dal fornitore in base a quanto richiesto da GCP e dal regolamento 536/2014 e a quanto previsto dal contratto stipulato con il promotore. Tali documenti dovranno essere

resi disponibili in fase di ispezione se richiesti. Alcuni di questi documenti andranno anche archiviati nel Trial Master File del promotore o, diversamente, andrà indicato se si trovano presso il fornitore.

7b. Dati dei pazienti: i dati raccolti tramite i sistemi digitali o da personale terzo o in strutture esterne, oltre ad essere archiviati dal promotore secondo le proprie SOP e in ottemperanza alle GCP, dovranno essere resi disponibili anche al centro, essendo considerati documento sorgente, e il centro dovrà farsi carico dell'archiviazione. A fine studio il fornitore dovrà consegnare direttamente al centro tutti i dati raccolti, incluso l'*audit trail*, o tramite download direttamente dalla piattaforma o su supporto che garantisce l'accesso duraturo. Documentazione relativa a *issue log*, tickets e soluzioni helpdesk andrà archiviata nell'Investigator Site File e nel Trial Master File.

Appendice 2

Lista delle attività, suddivise nelle diverse fasi di un progetto (pianificazione, settaggio, implementazione, chiusura), con una illustrazione esemplificativa delle relative responsabilità e dei relativi ruoli. R=Responsabilità; E=Esecuzione; S=Supervisione.

	Promotore	Centro	Paziente	Fornitore
Pianificazione				
Definizione di quali elementi DCT inserire nello studio/diagramma decisionale	R			
Valutazione del rischio/beneficio	R			
Interlocazione con le autorità regolatorie	R			
Titolarità del dato rispetto al fornitore	R	R		R
Tutela del dato e della privacy	R	R		R
Garantire rispetto delle normative	R	R		R
Identificazione dei dati e del documento sorgente	R	R		
Indagine di fattibilità tecnica	S			R
Indagine di fattibilità clinica	R	E	E	
Selezione del fornitore	R			
Definizione delle procedure	R	R		R
Definizione delle responsabilità e dei compiti	R	S		R
Qualità e tracciabilità del dato	R	S		E
Garantire l'integrità del dato, l'anonimizzazione e la sicurezza e relative procedure	R	E		E

Garantire indipendenza del fornitore rispetto al promotore	R			E
Garantire adeguato monitoraggio e oversight dei dati DCT e relative procedure	R	E		E
Validazione dei sistemi elettronici	S			R
User acceptance test	R	E	E	R
Procedure dell'elemento DCT (servizio/device/App)				R
Matrice di responsabilità	R	E		R
Assistenza tecnica				R
Assistenza clinica	S	R		
Piani di comunicazione tra promotore e sperimentatore e fornitore	R	E		E
Piani per downtime dei sistemi - back up - decommissioning	S			R
Contratto con promotore e centri	R	R		
Contratto con fornitore	R			R
Accordo con personale terzo relativo all'elemento DCT	S	R		R
Assicurazione elementi DCT	R	S		R
Settaggio				
Matrice di responsabilità e delega	R	E		E
Accesso real-time ai dati per il paziente, centro, promotore	S	E		R
Definizione del source data, definizione documento sorgente	R	R		E
Raccolta dati durante visita da remoto	S	S		R
Accesso dei pazienti alle strutture		S	E	R
Interfaccia e integrazione dei diversi sistemi utilizzati	R			E
Gestione degli aspetti contrattuali con centri e fornitori	R	R		R
Ottenimento delle approvazioni etiche	R	E		
Fornitura strumento o personale terzo				R
Formazione personale terzo	R	R		R
Formazione staff del centro	R	R		R
Formazione pazienti		R		E
Implementazione: raccolta e trasmissione				
Monitoraggio variabilità dei dati raccolti con elemento digitale	R			
Trasmissione dei source data raccolti durante la visita da remoto agli sperimentatori	S	S		R

Valutazione eventi avversi e discussione con il centro		R		E
Valutazione dati raccolti tramite devices forniti dal vendor		R		E
Trasmissione dati ai sistemi del promotore				R
Contatto con paziente per verifica e istruzioni al paziente. Documentazione contatto		R		E
Rispetto delle procedure studio-specifiche e relative tempistiche	R	R	E	R
Rispetto della corretta posologia del/i farmaco/i sperimentale/i		R	E	E
Corretto utilizzo del tool attraverso cui trasmettere i propri dati		S	R	
Contatto immediato con lo staff del centro in caso di malfunzionamento del tool/necessità di supporto		S	R	
Svolgimento dei training previsti per il corretto utilizzo del tool		S	R	S
Disponibilità ad accogliere lo staff in caso di visite domiciliari			R	S
Implementazione: monitoraggio e oversight				
Monitoraggio variabilità dei dati tra dati raccolti con elemento digitale vs dato raccolto in maniera standard - identificazione bias	R			
Accertamento integrità del dato e identificazione dati mancanti/dati non consistenti	R	R		E
Oversight del principal investigator: accesso diretto ai dati tramite piattaforma. Dashboards per la verifica della compliance del paziente	S	R		E
Verifica completezza dati (es: problemi di tecnologia o trasmissione dati)	S	R		E
Monitoraggio della richiesta di spedizione e ricezione	S	R		E
Verifica compliance e contabilità	S	R		E
Implementazione di misure di controllo centralizzate sulla qualità, integrità, completezza del dato	R			
Gestione di eventuali serious breaches, prevenzione di breaches	R	R		R
Risoluzione queries	R	E		E
Gestione issues	R	R		

Implementazione: pulizia e analisi				
Pulizia dati - risoluzione queries	R	E		E
Analisi statistica inclusiva di valutazione elementi DCT	R			
Chiusura: archiviazione				
Conservazione dei dati clinici (di studio)	R	R		R
Conservazione documenti non studio correlati (contratti, manuali...)	R	R		R
Smaltimento dati personali a fine servizio				R

Formazione per la ricerca in digitale

1. La formazione come opportunità di miglioramento della qualità degli studi clinici

Per ridurre il rischio di errori che possono avere un impatto concreto sui diritti e sul benessere dei partecipanti ad uno studio clinico o sull'affidabilità dei risultati, è fondamentale assicurare che i ricercatori responsabili delle sperimentazioni siano qualificati per condurre al meglio la ricerca clinica¹. Nella maggior parte dei casi, ci si accontenta che i ricercatori effettuino un training di base sulle Good Clinical Practices (GCP), ma questo tipo di formazione “one-size-fits-all” non può essere considerato sufficiente né adeguato poiché carente di tutte quelle competenze pratiche e specifiche richieste per condurre validamente studi clinici². È nota infatti l'importanza delle attività di formazione studio-specifiche, in quanto queste possono influenzare le decisioni del team di ricerca e conseguentemente i comportamenti dei pazienti, con importanti ricadute sull'efficienza dello studio.

La necessità di formazione aggiuntiva rispetto al solo standard in materia di GCP è supportata dall'osservazione che gli errori più frequentemente rilevati durante l'attività di monitoraggio di uno studio sono an-

¹Direzione Generale, UO Ricerca Clinica ed Epidemiologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

²IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi e Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

³School of Health-UnitelmaSapienza Università di Roma

⁴Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO) e Dati & Ricerca S.r.l., Roma

⁵Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Meldola (FC)

cora direttamente attinenti a principi di GCP, malgrado, teoricamente, la formazione sia stata fornita³. Sta quindi emergendo la necessità di andare oltre l'idea di formazione come intervento standard adatto a ogni occasione, per prediligere programmi più personalizzati, da strutturare a seconda delle necessità, che evitino le ridondanze di training e massimizzino l'efficienza³.

È ormai riconosciuto che molti problemi osservati durante la conduzione di uno studio possono essere prevenuti, o mitigati, tramite una efficace e proattiva strategia di pianificazione, che preveda l'inclusione di attività volte a ridurre gli errori nel disegno scientifico ed operativo del protocollo, per agire in modo prospettico e costante durante tutte le fasi di attuazione dello studio. In tal senso, la formazione rappresenta un'attività preventiva, che va pianificata fin dall'inizio a seconda delle peculiarità del singolo studio, delle attività previste dal protocollo per il personale coinvolto³⁻⁵. La formazione diventa quindi a pieno titolo parte integrante del protocollo di studio, e deve essere anche considerata nella predisposizione del piano economico in quanto può implicare costi aggiuntivi, anche in termini di tempo lavorativo.

2. Uso della tecnologia negli studi clinici

La tecnologia ha un impatto sulla maggior parte degli aspetti della nostra vita quotidiana e la ricerca clinica non fa eccezione. Man mano che la ricerca clinica si evolve con una maggiore attenzione ai bisogni del paziente, cresce il desiderio di sfruttare la tecnologia per rendere la partecipazione ai trial meno onerosa per i pazienti e più facilmente gestibile per tutti gli attori coinvolti.

Secondo un'indagine svolta dalla Tufts University School of Medicine di Boston⁶, Sponsor e CRO utilizzano mediamente circa sei applicazioni digitali per gestire uno studio clinico, che è il doppio di quanto utilizzato 10 anni fa. Le applicazioni maggiormente impiegate includono sistemi per il consenso informato elettronico (eConsent), per la consegna al paziente e relativa archiviazione elettronica dei documenti in studio, questionari/diari elettronici (ePRO), valutazione elettronica degli esiti clinici (eCOA), portali per i pazienti, dispositivi indossabili (wearable), sensori, telemedicina, visite domiciliari da remoto, consegna diretta dei farmaci alle case dei pazienti. Mentre alcune delle tecnologie impiegate sono state create per

supportare il lavoro a distanza con il paziente, alcune vengono utilizzate anche quando il paziente è in loco, nel sito della sperimentazione. Un uso ancora più sostanziale di queste tecnologie avviene nell'ambito di trial clinici decentralizzati (Decentralized Clinical Trials - DCT), modalità estremamente innovativa di fare ricerca e molto promettente, che richiede però una adeguata preparazione dei centri per poter affrontare le diverse peculiarità che li contraddistinguono, e una chiara posizione in merito da parte degli enti regolatori e dei loro rispettivi uffici ispettivi^{7, 8}.

La crescente diffusione di DCT (totali o ibridi) ha inoltre un impatto importante sui ruoli svolti dalle varie figure coinvolte nella ricerca clinica, che dovranno evolversi e operare in maniera differente rispetto alle modalità tradizionali di conduzione degli studi. Diverse organizzazioni professionali stanno studiando come il maggiore utilizzo della tecnologia nella ricerca clinica possa agire sulla forza lavoro e quali possano essere i potenziali nuovi ruoli, fra di esse ad esempio la Association of Clinical Research Professionals (ACRP), che ha prodotto una guida virtuale per il paziente, per l'investigatore decentralizzato che lavora esclusivamente da remoto, e per il tecnico del sito esperto in tecnologie⁹.

Infine, gli studi clinici tradizionali si basano fortemente sulla formazione del personale del centro (coordinatori di ricerca, assistenti di ricerca e infermieri, personale medico) come intermediari per la formazione dei pazienti per la raccolta e la compilazione dei dati clinici. Con i DCT, questa funzione deve diventare parzialmente o completamente virtuale⁷.

3. Come individuare i bisogni formativi

In generale, si ritiene che le competenze e conoscenze primarie, fondamentali per la metodologia della ricerca clinica, non cambieranno, poiché la maggior parte dei processi implicati nella realizzazione di studi clinici continueranno ad essere eseguiti. Tuttavia, tali processi dovranno essere modificati per poter sfruttare al meglio la tecnologia in continua evoluzione. Le abilità tradizionali pertanto richiederanno un adattamento, comprendente lo sviluppo di una maggiore competenza tecnologica. A tale scopo, il personale dei siti di ricerca deve essere flessibile e disposto al cambiamento, così come essere tecnologicamente abbastanza esperto da poter apprendere rapidamente l'utilizzo di nuovi software su diverse piattaforme informatiche. Oltre a queste abilità essenziali, potrebbe essere ne-

cessario far acquisire competenze specifiche di comunicazione tramite la tecnologia, prima di avviare il trial. Il team di sperimentatori deve essere in grado di interagire e comunicare efficacemente con i pazienti tramite telefono, video o altro. Occorre che il personale di studio sappia coinvolgere efficacemente i pazienti, verificare la loro comprensione delle informazioni (in particolare il consenso informato ed eventuali rischi dello studio), prestare loro ascolto ed effettuare un'attenta valutazione a distanza, gestendo possibili interruzioni/distrazioni, interrogare il paziente per identificare eventuali eventi avversi non segnalati tramite la tecnologia, rispondere alle domande dei pazienti ed essere in grado di istruirli sull'utilizzo corretto della tecnologia.

In particolare, l'utilizzo nell'ambito di una sperimentazione di tecnologie connesse, come i dispositivi indossabili, richiede adeguate competenze digitali non sempre presenti nei centri clinici¹⁰. Questo è un problema attuale nella sanità e conseguente alla rapida e crescente diffusione negli ultimi anni di numerosi strumenti in grado di gestire direttamente grandi quantità di dati biologici e fisiologici acquisiti da sensori e dispositivi indossabili. Se il DCT prevede l'utilizzo di tali dispositivi è opportuno verificare preventivamente la presenza nel centro di ricerca di personale sanitario competente, che ha ricevuto formazione specifica e ha esperienza nell'uso della tecnologia per prendere decisioni cliniche.

Nel caso in cui lo studio preveda, per la misura di efficacia e sicurezza degli interventi sperimentali, endpoint segnalati dal paziente (Patients Reported Outcome, PRO) tramite strumenti digitali, è necessario conoscere la reale "usability" di questi strumenti da parte dei pazienti, per garantire che non solo siano adatti allo scopo, ma anche utilizzabili e accettabili per gli utenti finali. È quindi fondamentale che la facilità d'uso e l'usabilità delle interfacce utente ePRO siano adeguatamente valutate e migliorate durante lo sviluppo del sistema, per ridurre i tassi di abbandono negli studi clinici.

Per individuare i bisogni formativi individuali, occorre in primo luogo definire le competenze e conoscenze specifiche richieste dallo studio, e quindi verificare, ad esempio mediante *checklist* apposite, se esse siano già presenti nel team di ricerca, nei pazienti arruolabili in studio e in altri soggetti coinvolti nella sperimentazione. Ciò consentirà di evidenziare eventuali lacune presenti localmente, mirare le attività di formazione a specifici bisogni ed evitare di attuare training ridondanti, concentrando gli sforzi sugli aspetti meritevoli di approfondimento. A seconda del-

la complessità delle attività previste dal DCT, sarebbe opportuno che le modalità di verifica delle competenze e conoscenze necessarie alla realizzazione dello studio fossero contenute nel protocollo di studio, con la corrispondente definizione del training necessario, e le sue modalità di attuazione e verifica.

Nella definizione dei contenuti della formazione è importante anche tener conto di precedenti esperienze, ad esempio nell'ambito dell'assistenza domiciliare, e delle criticità emerse durante l'attuazione di studi nel centro, per identificare le aree in cui concentrare l'attività formativa. La letteratura evidenzia che sono stati identificati diversi fattori contestuali relativi alla competenza nella digitalizzazione che possono favorire/ostacolarne l'utilizzo. Ad esempio, l'uso delle tecnologie è accettato dagli operatori sanitari quando è percepito come modalità di aiuto dei pazienti e supporto ai processi del flusso di lavoro, mentre atteggiamenti ed esperienze negative, insieme alla mancanza di competenza, causano frustrazione e riluttanza ad adottare nuove tecnologie. Nel fornire formazione occorre tener presente tali fattori, che possono rappresentare un ostacolo all'apprendimento e al miglioramento delle competenze.

4. Chi deve essere formato

Tutte le figure che a vario titolo partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere formazione specifica sui DCT. Si ritiene inoltre necessario formare sulle peculiarità di questi trial anche le strutture autorizzative, come i Comitati Etici e gli Uffici Legali/Amministrativi degli Enti, che potrebbero ostacolare l'avvio del DCT solo per difficoltà nella valutazione e nella comprensione dei protocolli.

Comitati Etici: è necessario che tra i membri siano presenti professionisti con sufficiente competenza tecnologica, o che sia previsto il consulto con esperti esterni per valutare la reale presenza di rischi per i pazienti. È inoltre necessaria una formazione di base per tutti i membri, al fine di conoscere i vantaggi dei DCT e i potenziali aspetti critici della loro attuazione, in particolare in merito alla tutela della privacy.

Uffici Amministrativi: l'idoneità di un centro a condurre DCT implica l'esistenza di una cultura favorevole ad accogliere queste innovazioni anche da parte degli Uffici Legali e Amministrativi dell'Ospedale, affinché sappiano fornire il giusto supporto e formulare pareri in modo cor-

retto. A tale scopo, uno specifico corso di formazione e una guida informativa che descriva gli aspetti peculiari dei DCT, che faccia comprendere la rilevanza per i pazienti e le azioni messe in atto per assicurare la fattibilità organizzativa dello specifico studio, potrebbero contribuire a rendere più efficiente l'iter di autorizzazione.

Comitato Guida / Steering Committee: è auspicabile che lo sponsor includa nel gruppo di coordinamento dello studio nuove figure fin dalle fasi iniziali di ideazione del protocollo di studio, come specialisti in informatica medica, data scientist e biostatistici con competenze specifiche nell'analisi di ampi database, per assicurare l'affidabilità dei dati e dei risultati di un DCT.

Principal Investigator (PI): qualora richiesto dal DCT, dovrà essere in grado di diagnosticare, valutare e trattare i pazienti attraverso la tecnologia. Pertanto dovrà essere formato su come accedere ai dati da più sistemi, come interpretarli e prendere decisioni per il trattamento e il monitoraggio della sicurezza del paziente. Un compito importante per il PI sarà quello di favorire i cambiamenti necessari rapportandosi in maniera sufficientemente competente dal punto di vista digitale con il personale del sito, il Comitato Etico e l'amministrazione locale. Inoltre, le caratteristiche dei DCT richiedono un significativo cambiamento nel modo di operare del PI, che dovrà relazionarsi necessariamente con esperti informatici, ingegneri, statistici, e garantire che tutti i componenti del team locale di ricerca siano in possesso di adeguate conoscenze tecnologiche e di *data science*, in modo da disporre di un linguaggio comune¹¹.

Team di ricerca clinica: comprende numerose figure con ruoli unici e necessità di apprendimento specifiche, che richiedono diversi tipi di formazione (sia nei contenuti che nei tempi di attuazione). Pertanto, oltre ad assicurare che tutto il team abbia un'adeguata competenza digitale di base e che sia a conoscenza dei documenti prodotti dall'autorità regolatoria in tema di sicurezza informatica e privacy, è necessario che i componenti ricevano training specifici a seconda del ruolo svolto nel progetto e delle attività che dovranno essere implementate. Inoltre, poiché spesso i partecipanti allo studio contattano il centro per chiedere supporto tecnico, è fondamentale che il personale del sito conosca le tecnologie che i pazienti utilizzeranno. Per non sovraccaricare di responsabilità i membri del sito, potrebbe essere necessario inserire nuovo personale con ruoli specifici. Ad esempio nel caso di particolare complessità delle tecnologie in uso nel DCT, potrebbe essere necessario ac-

quisire esperti di *Information Technology* per la risoluzione di problemi tramite help desk. Inoltre, poiché i DCT tipicamente coinvolgono pazienti di un'area geografica più ampia rispetto agli studi tradizionali, quindi con un triage più complesso, potrebbe essere necessario individuare una figura che assuma il ruolo di supporto virtuale del paziente, alla quale deve essere garantita una formazione adeguata. Questa nuova figura dovrà essere formata al fine di poter interagire con il paziente in studio per tutto il tempo di attuazione del trial per aiutarlo ad orientarsi seguendo le procedure e le caratteristiche della tecnologia. Questo ruolo potrebbe anche essere esercitato da un paziente esperto appositamente coinvolto nel progetto.

Coordinatore di ricerca clinica (CRC): analogamente all'investigatore, dovrà imparare a comunicare con i pazienti e coltivare le relazioni a distanza tramite le tecnologie, essendo il collegamento principale tra il paziente, lo sperimentatore e gli altri membri del team (ad esempio, infermiere domiciliare). Inoltre, nel caso in cui il CRC venisse incaricato dell'addestramento dei pazienti all'uso delle tecnologie utilizzate per il trial, è necessario assicurare una formazione specifica. Questo ruolo sarà particolarmente importante nell'ambito dei DCT, per garantire la compliance e la sicurezza del paziente, in particolare supportando coloro che non si sentono a proprio agio con la tecnologia. In generale, prima di iniziare lo studio i CRC devono essere formati sulla necessità di modifiche dei processi del sito affinché la tecnologia possa essere inclusa e correttamente utilizzata. Inoltre, dovranno essere formati per assicurare la gestione delle informazioni in remoto (ad esempio, lavorando con i pazienti per gestire le *queries* di dati) e valutare la compliance attraverso il coinvolgimento del paziente. Dovranno anche essere in grado di risolvere i problemi tecnologici di base e conoscere i piani di emergenza quando la tecnologia non funziona. Infine, i CRC dovranno essere sempre aggiornati sulla normativa privacy e collaborare con il Comitato Etico locale per conoscere i requisiti richiesti quando si utilizzano specifiche tecnologie.

Pazienti/Caregivers: decentrando la ricerca e facendo affidamento sulla tecnologia digitale, i partecipanti alla sperimentazione diventano in buona misura responsabili della raccolta dei dati e pertanto devono essere formati per utilizzare efficacemente le tecnologie del trial, per risolvere i problemi quando necessario e per essere consapevoli di eventuali considerazioni etiche e di sicurezza relative alle tecnologie che stanno

utilizzando. Gli sponsor dovranno comprendere e prevedere le domande e i problemi che potrebbero sorgere per i partecipanti alla sperimentazione, e fornire strumenti per affrontarli. Inoltre, affinché un DCT risulti fattibile e accettabile per i pazienti, è necessario che essi vengano adeguatamente formati/educati circa le procedure dello studio, la gestione e assunzione dei farmaci a domicilio, l'utilizzo dei dispositivi mobili, la segnalazione degli eventi avversi^{12, 13}. Inoltre, occorre considerare il livello di *health literacy* e *technical literacy* richiesto ai pazienti che partecipano allo studio, e assicurare che esso non sia un ostacolo all'arruolamento e al completamento dello studio (*selection and attrition bias*). Difatti alcuni gruppi di pazienti possono riscontrare maggiori difficoltà a partecipare in un ambiente remoto. Ad esempio, potrebbero essere inclusi adolescenti poco inclini a riferire tempestivamente i loro dati, anziani che non hanno familiarità con i dispositivi digitali, o persone la cui malattia o disabilità rende difficile l'utilizzo di una piattaforma digitale (o della sua interfaccia utente). Questi potenziali problemi devono essere identificati durante lo sviluppo del protocollo e affrontati con una pianificazione specifica del training necessario.

5. Chi deve formare

La formazione di base su DCT per i componenti dei Comitati Etici può essere richiesta come requisito essenziale dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali, che dovrebbe definire il programma (contenuti e tempi), richiedere la partecipazione di tutti i membri e l'aggiornamento continuo.

È auspicabile che le Università realizzino percorsi formativi standardizzati (corsi o Master) sulle modalità di pianificazione e gestione delle ricerche cliniche (incluse le forme più innovative come i DCT), per una qualificazione post-laurea e post-specializzazione del personale sanitario e tecnico del team di ricerca. In letteratura^{14, 15} sono ormai presenti numerosi articoli che richiamano l'attenzione sulla rilevanza dell'apprendimento delle competenze digitali (DiCo) e la necessità che esse vengano incluse nell'educazione medica, sollecitando le facoltà di Medicina a individuare programmi di formazione adeguati da includere nei curricula. Attualmente, solo alcune facoltà di Medicina tedesche offrono corsi su DiCo.

La formazione specifica per la singola sperimentazione riferita ad una o più strutture sanitarie, includendo personale e pazienti, dovrebbe essere demandata, sotto la supervisione del Comitato Guida, al Promotore dello studio.

6. Quali modalità di apprendimento adottare

Le modalità di erogazione della formazione dovrebbero comprendere, accanto ai metodi tradizionali, anche approcci più innovativi³. Ad esempio, per aggiornare le competenze sono necessarie modalità flessibili e compatibili con i tempi di lavoro del team di ricerca, che deve poter fruire di corsi di aggiornamento sui propri smartphone o tablet, attraverso applicazioni specifiche che consentano ad ognuno di decidere il proprio percorso formativo, scegliendo i moduli tra quelli segnalati dalla propria App.

Bisogna inoltre prevedere una varietà di metodi di formazione per tenere conto dei diversi stili di apprendimento (sessioni di persona, webinar e video tutorial personalizzati), che per esempio nel caso del paziente possano aumentarne l'engagement, e istruirlo adeguatamente sui processi previsti dallo studio, come assumere la terapia, compilare questionari e contattare i sanitari.

Come precedentemente enunciato, CRO e Sponsor della sperimentazione dovranno comprendere e prevedere le domande e i problemi che potrebbero sorgere per i partecipanti alla sperimentazione, e fornire strumenti per affrontarli. Ad esempio, per garantire la partecipazione dei pazienti allo studio e la loro adesione per tutta la durata, è importante determinare quali tipi di problemi possono essere efficacemente affrontati tramite un collegamento a un tutorial o mediante consultazione di FAQ, e quando invece è necessario un training *face to face* tenuto da un membro del gruppo di studio.

<p>What is known</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La presenza di ricercatori altamente qualificati riduce gli errori che possono impattare sui partecipanti e sui risultati di uno studio clinico • La formazione in materia di Good Clinical Practice è essenziale, ma non sufficiente a conferire ai ricercatori le competenze necessarie, soprattutto quelle studio-specifiche • I DCT implicano competenze e abilità aggiuntive rispetto ai trial tradizionali, attinenti alle tecnologie utilizzate, alle grandi quantità di dati raccolti, e all'interazione a distanza con il paziente
-----------------------------	---

<p>What is uncertain</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Non sono al momento disponibili strumenti basati sull'evidenza per valutare le competenze del team di ricerca coinvolto in un DCT. Un framework specifico consentirebbe di individuare i bisogni formativi su cui pianificare il training e di misurare le abilità acquisite • Non sono chiaramente definiti i ruoli e i percorsi di carriera del personale che lavora nell'ambito della ricerca clinica, ed in particolare nei DCT
<p>What we recommend</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La formazione rivolta ai professionisti coinvolti in un DCT va pianificata fin dall'inizio, come parte integrante del protocollo, e basata sull'analisi preliminare dei bisogni formativi all'interno del team • Il contenuto della formazione deve essere per lo più studio-specifico, relativo alle procedure e al corretto utilizzo delle tecnologie previste dal protocollo di un DCT. Tale formazione deve essere assicurata dal promotore • Ogni componente del team dovrebbe ricevere training specifico in base al proprio ruolo e alle attività che dovrà svolgere • Deve essere assicurata formazione adeguata anche al personale di strutture autorizzative, quali i Comitati Etici e gli uffici legali/amministrativi, affinché sappiano valutare correttamente le implicazioni di un DCT • È opportuno che le Università realizzino percorsi formativi standardizzati sulle modalità di pianificazione e gestione dei DCT per una qualificazione post-laurea e post-specializzazione del personale sanitario e tecnico del team di ricerca • In base alla complessità del DCT può essere necessario formare figure preposte a supportare il paziente durante lo studio, per aiutarlo a seguire le procedure del trial e a utilizzare correttamente le tecnologie previste • Occorre assicurare un training adeguato per i pazienti in studio, circa le procedure del trial e l'utilizzo dei dispositivi mobili. Gli sponsor dovranno comprendere e prevedere le domande e i problemi che potrebbero sorgere per i partecipanti alla sperimentazione, e fornire strumenti per affrontarli • Sono necessarie modalità flessibili e compatibili con i tempi di lavoro del team di ricerca, attraverso applicazioni specifiche che consentono ad ognuno di gestire il proprio percorso formativo.

Bibliografia

I lavori citati nel testo indicizzati in Medline possono essere visualizzati su PubMed accedendo alla collection pubblica al seguente link

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/1n3J6zlj7eX/collections/61284510/public/>

Elenco completo delle pubblicazioni consultate

1. Tenaerts P, Madre L, Landray M. A decade of the Clinical Trials Transformation Initiative: What have we accomplished? What have we learned? *Clin Trials* 2018; 15(suppl 1): 5-12
2. Saleh M, Naik G, Jester P, Joiner C, Westfall E, Kimberlin DW, Willig J, Redden D, Southworth J, Dransfield MT. Clinical Investigator Training Program (CITP) - A practical and pragmatic approach to conveying clinical investigator competencies and training to busy clinicians. *Contemp Clin Trials Commun* 2020; 19: 100589
3. CTTI 2018. Investigator Qualifications. https://www.ctti-clinical-trials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Investigator_Qualification_Recs.pdf
4. Bechtel J, Chuck T, Forrest A, Hildebrand C, Panhuis J, Pattee SR, Comic-Savic S, Swezey T. Improving the quality conduct and efficiency of clinical trials with training: Recommendations for preparedness and qualification of investigators and delegates. *Contemp Clin Trials* 2020; 89: 105918
5. Sundquist S, Batist G, Brodeur-Robb K, Dyck K, Eigl BJ, Lee DK, Limoges J, Longstaff H, Pankovich J, Sadura A, Sullivan P, Dancey JE. CRAFT-A proposed framework for decentralized clinical trials participation in Canada. *Curr Oncol* 2021; 28: 3857-3865
6. Tufts CSDD. <http://csdd.tufts.edu/>
7. Van Norman GA. Decentralized clinical trials: the future of medical product development? *JACC Basic Transl Sci* 2021; 6: 384-387
8. Veradigm® Healthcare Dive 2021. Decentralized clinical trials: Are they here to stay? <https://www.healthcarediver.com/spons/decentralized-clinical-trials-are-they-here-to-stay/602613/>
9. ACRP 2020. Rise of technology use in clinical trials. <https://acrpn.net.org/2020/08/06/rise-of-technology-decentralized-clinical-trials-requires-unprecedented-transformation-of-clinical-trial-workforce/>

10. Konttila J, Siira H, Kyngäs H, Lahtinen M, Elo S, Kääriäinen M, Kaakinen P, Oikarinen A, Yamakawa M, Fukui S, Utsumi M, Higami Y, Higuchi A, Mikkonen K. Healthcare professionals' competence in digitalisation: a systematic review. *J Clin Nurs* 2019; 28: 745-761

11. Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K, Turakhia M, Pletcher MJ, Preston KL, Krumholz HM, Marlin BM, Mandl KD, Klasnja P, Spring B, Iturriaga E, Campo R, Desvigne-Nickens P, Rosenberg Y, Steinhubl SR, Califf RM. Digitizing clinical trials. *npj Digit Med* 2020; 3: 101

12. Apostolaros M, Babaian D, Corneli A, Forrest A, Hamre G, Hewett J, Podolsky L, Popat V, Randall P. Legal, regulatory, and practical issues to consider when adopting Decentralized Clinical Trials: recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Ther Innov Regul Sci* 2020; 54: 779-787

13. Coert RMH, Timmis JK, Boorsma A, Pasman WJ. Stakeholder perspectives on barriers and facilitators for the adoption of virtual clinical trials: qualitative study. *J Med Internet Res* 2021; 23: e26813

14. Aulenkamp J, Mikuteit M, Löffler T, Schmidt J. Overview of digital health teaching courses in medical education in Germany in 2020. *GMS J Med Educ* 2021; 38(4): Doc80

15. Foadi N, Koop C, Mikuteit M, Paulmann V, Steffens S, Behrends M. Defining Learning outcomes as a prerequisite of implementing a longitudinal and transdisciplinary curriculum with regard to digital competencies at Hannover Medical School. *J Med Educ Curric Dev* 2021; 8: 23821205211028347.

Marianna Cavazza¹, Elio Borgonovi², Gualberto Gussoni³,
Domenico Mantoan⁴, Nello Martini⁵, Sergio Scaccabarozzi⁶,
Francesca Tosolini⁷

Cosa possono significare i Decentralized Clinical Trials per i Pazienti, per il Servizio Sanitario Nazionale e per il Paese

1. Introduzione

L'obiettivo di questo articolo è evidenziare cosa potrebbe significare trasversalmente una diffusione degli studi clinici “decentralizzati” (Decentralized Clinical Trials - DCT), in un'ideale filiera della ricerca biomedica, per i Pazienti, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), e il Paese nel suo complesso. Molti aspetti sono già emersi in altri articoli di questo Libro¹. Qui si vorrebbe focalizzare l'attenzione dapprima su alcune condizioni chiave perché una diffusione dei DCT si traduca in un impatto favorevole su tutti gli attori del sistema, e quindi considerare quelle che si potrebbero definire “esternalità positive”, in altre parole l'utilità immediata per gli attori della filiera, in termini di risultati ottenuti, di competenze acquisite e di cambiamento culturale, sia per il sistema sanitario in tutte le sue articolazioni e per i suoi fruitori, sia per la collettività nel suo complesso.

¹CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

²Fondazione Smith Kline, Verona e CERGAS - SDA Bocconi School of Management, Milano

³Dipartimento per la Ricerca Clinica “Centro Studi” FADOI, Milano

⁴Direzione Generale, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), Roma

⁵Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Casalecchio di Reno (BO) e Roma

⁶Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia

⁷Direzione Generale, IRCCS CRO di Aviano (PN)

2. Le condizioni per un impatto positivo dei DCT per i Pazienti, il SSN e il Paese

La prima condizione chiave perché effettivamente i DCT comportino delle esternalità positive sull'intera filiera della ricerca biomedica, coinvolgendo pazienti, sistema sanitario e Paese, è che la loro attuazione non si esaurisca nell'adottare singole soluzioni tecnologiche, ma comporti un cambiamento di paradigma organizzativo dell'attività di sperimentazione, mettendo al centro il paziente invece che l'Unità Operativa ospedaliera che conduce lo studio. Non si tratta di un passaggio scontato e immediato. Un simile cambiamento mette infatti in discussione l'approccio classico nella gestione delle sperimentazioni in cui il centro clinico, attraverso lo sperimentatore e lo staff, fa da mediatore tra le esigenze organizzative ed operative del promotore/sponsor ed il paziente che afferrisce al centro. I DCT, nelle forme più spinte, consentono di chiudere questo ciclo, mettendo direttamente a disposizione del paziente delle modalità operative e tecnologiche che possono togliere al centro clinico il ruolo di mediatore e di unica interfaccia per il paziente. Affinché tutto ciò effettivamente avvenga e funzioni, è necessario avere la piena adesione del paziente in modo che questo cambiamento venga percepito e vissuto nella giusta prospettiva di aiuto e opportunità per sé oltre che per la gestione della propria patologia, dei rapporti con i familiari e più in generale della qualità della vita (e delle cure). In questo contesto, è cruciale che gli sponsor, quando propongono i DCT, abbiano conoscenza del contesto culturale, sociale, organizzativo in cui si trova il paziente, e che non necessariamente è lo stesso nei diversi contesti geografici in cui viene, ad esempio, condotta una sperimentazione multicentrica. Una gestione eccessivamente centralizzata da parte di sponsor industriali e CRO, così come la crescente diffusione di modalità operative e piattaforme tecnologiche proprietarie (a volte anche studio-specifiche), rischiano di far prevalere le legittime e giustificate esigenze di semplificazione e standardizzazione di processi e tecnologie, oltre che l'aspetto di riduzione dei costi di sviluppo, rispetto ai bisogni e alle aspettative dei pazienti.

La seconda condizione, necessaria ancora di più alla luce delle evoluzioni appena sopra descritte, è che il SSN inizi a investire non solo in tecnologia, ma anche in risorse umane con competenze relative alla ricerca biomedica, garantendone un adeguato inquadramento professionale e una retribuzione competitiva rispetto al mercato privato.

Un primo passo in tale direzione sarebbe il consolidamento o l'implementazione dei Clinical Trial Centers (CTC) in tutti i centri che svolgono sistematicamente attività di ricerca clinica, con figure professionali definite e stabilizzate attraverso un intervento normativo dedicato, per superare i vincoli organizzativi e normativi tuttora presenti. Una volta avvenuto ciò, emerge la necessità che il personale degli stessi CTC aggiorni l'approccio oggi quasi esclusivamente basato sull'esecuzione delle procedure previste dal protocollo, dalle GCP e dalle varie normative per la realizzazione di studi clinici in modalità tradizionale. Questo aggiornamento contempla l'acquisizione o lo sviluppo di expertise nell'integrazione delle soluzioni tecnologiche digitali nei percorsi di ricerca clinica, ma anche una più spiccata attitudine a gestire la relazione con il paziente e con le strutture territoriali che potrebbero avere in carico il paziente stesso, e che non necessariamente si limitano al Medico di Medicina Generale (MMG). In altre parole, si dovrà andare sostanzialmente e significativamente oltre la lettera per il MMG attualmente prevista dalla normativa e valutata dai Comitati Etici. Rispetto a questi ultimi poi, un ulteriore passo da attuare parallelamente riguarda i termini del loro coinvolgimento nelle dinamiche di sviluppo della ricerca clinica (già oggetto di una profonda revisione dovuta all'implementazione del Regolamento Europeo 536/2014). I Comitati Etici infatti, oltre al ruolo istituzionale di valutazione degli aspetti etici e scientifici delle sperimentazioni cliniche per tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte, potrebbero svolgere un ruolo propositivo, contribuendo a promuovere vari aspetti di innovazione procedurale nella conduzione degli studi e di decentralizzazione, se questi vanno incontro all'interesse e al benessere dei pazienti.

In estrema sintesi, cambiare il paradigma organizzativo della ricerca clinica, ponendo il paziente al centro, richiede in prima battuta un vasto e profondo investimento da parte del SSN, delle Istituzioni sanitarie e non, del mondo accademico e delle Società Scientifiche, per sostenere il non indifferente sforzo organizzativo e formativo necessario a favorire un profondo cambiamento culturale.

L'eventuale successo nelle sfide appena descritte consentirebbe, quindi, di superare uno schema rigido finora definito a priori e di disporre, invece, di un modello in grado di essere adattato di volta in volta al contesto e alle necessità specifiche dei pazienti da arruolare negli studi. Si potrebbe configurare, in altri termini, uno schema capace di adattarsi ai modelli organizzativi territoriali già presenti in alcune regioni, definendo di volta in

volta gli interlocutori da coinvolgere (MMG, infermieri di comunità) e i cambiamenti organizzativi necessari perché un DCT sia attuabile. Dal canto loro gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), che nella rete del SSN rappresentano le realtà istituzionalmente deputate a integrare le attività di assistenza e di ricerca, e che tendenzialmente dispongono di un'organizzazione di supporto alla ricerca più evoluta, potrebbero assumere un ruolo di promotori/formatori/"garanti" della filiera necessaria per svolgere i DCT, a partire dalla condivisione di standard organizzativi e di competenze, e operando nella prospettiva di una progressiva estensione dell'attitudine alla realizzazione di questa tipologia di studi ad aree via via sempre più vaste del SSN. Questo aspetto è particolarmente importante in considerazione del fatto che nel nostro Paese esistono molte strutture sanitarie che pur non essendo IRCCS, giocano un ruolo fondamentale nella conduzione e nella diffusione della ricerca clinica.

3. Esternalità positive trasversali nella prospettiva dei Pazienti

L'implementazione dei DCT, alle condizioni sopra descritte, potrebbe comportare non solo una serie di risultati favorevoli strettamente legati all'attività sperimentale, ma ulteriori ripercussioni positive, sia per i pazienti che partecipano allo studio, sia per la popolazione di pazienti in generale.

Innanzitutto, una volta garantite le condizioni di rigore scientifico definite dalle Autorità regolatorie e la qualità e sicurezza degli strumenti di rilevazione dei dati, i DCT aprirebbero le porte alla possibilità di arruolare/coinvolgere i pazienti nelle loro normali condizioni di vita². In secondo luogo, esiste la possibilità concreta di coinvolgere nei DCT una popolazione stratificata in modo più coerente con quella potenzialmente destinataria di farmaci/tecnologie. È noto che nei trial la popolazione femminile o di certe classi di età (giovani, anziani), o con cronicità associate, è sottorappresentata per varie motivazioni già oggetto di analisi³⁻⁵, ma finora non superate. Questi passaggi consentirebbero di attenuare in maniera significativa uno dei principali limiti dei tradizionali studi randomizzati controllati (RCT), soprattutto se a finalità registrativa, limite ampiamente discusso nella comunità scientifica e che consiste nella possibile divaricazione fra l'*efficacy* (cioè l'efficacia di un intervento sperimentale documentata in un

classico RCT) e l'*effectiveness* (cioè l'efficacia rilevata una volta che farmaci o altre tecnologie sanitarie sono utilizzati nella pratica clinica).

Infine, se ben comunicati e sostenuti dal MMG o dallo specialista di riferimento, questi studi possono anche favorire una maggiore compliance del paziente. Sapere di far parte di una sperimentazione, senza modificare le proprie abitudini di vita, può diventare un fattore altamente motivante, migliorando l'aderenza ai protocolli dei trial. Naturalmente è necessaria non solo la corretta informazione, ma anche la responsabilizzazione dei pazienti sull'importanza del trial per la popolazione target, potenziale fruitrice del trattamento oggetto di valutazione. Infine, i DCT rivolti in particolare alle condizioni di cronicità, possono favorire un maggior coinvolgimento di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali (medici, infermieri, psicologi ecc) che operano in contesti territoriali, inducendo un plausibile positivo effetto per l'esito del percorso di cura del paziente nella pratica clinica quotidiana.

4. Esternalità positive trasversali nella prospettiva del SSN

Adottando la prospettiva del SSN, un primo aspetto chiave dei DCT è di consentire la ricostruzione della catena del valore della ricerca attraverso un'articolazione organizzativa che vede:

- centri hub che governano le sperimentazioni (ad esempio network di IRCCS o di centri con elevata numerosità di pazienti o di riferimento nazionale o regionale per determinate patologie);
- centri spoke ospedalieri dedicati al trattamento di specifiche patologie;
- centri spoke nell'ambito dell'assistenza territoriale (case di comunità, MMG, ecc).

In secondo luogo, i DCT consentono di diffondere la cultura della ricerca in tutte le articolazioni organizzative del sistema sanitario. Infatti, questo tipo di attività rappresenta un driver sia di generazione di conoscenze (*knowledge generation*) attraverso l'attività di ricerca svolta, sia di diffusione (*knowledge sharing*), sia di applicazione delle conoscenze (*knowledge management*) attraverso la pratica assistenziale. Un'indagine di percezione svolta qualche anno fa tra il personale medico e amministrativo ospedaliero, e riferita all'impatto delle sperimentazioni cliniche sull'attività del personale stesso, segnalava innanzitutto l'importanza di entrare

in un circolo virtuoso, dove l'avvio di attività di ricerca condotta in base ad adeguati standard qualitativi attraeva altre sperimentazioni e aumentava le conoscenze e le capacità di utilizzare queste ultime nella pratica clinica⁶. I DCT possono offrire un'occasione per avvicinare all'attività di sperimentazione clinica Unità Operative di presidi ospedalieri e strutture dell'assistenza territoriali, e questa è una possibile strategia per replicare il circolo virtuoso innescato dall'avvio di sperimentazioni cliniche segnalato dai professionisti sanitari nell'indagine sopra menzionata.

In terzo luogo, i DCT possono stimolare medici, infermieri e altri operatori ad acquisire un più spiccato rigore metodologico utile anche per l'approccio ai pazienti e l'assistenza, in una dimensione sempre più orientata alla valorizzazione delle tecnologie digitali. Inoltre, il maggior coinvolgimento delle aziende sanitarie nelle sperimentazioni cliniche potrebbe sostenere la richiesta e quindi l'integrazione nel sistema di figure professionali quali *data analyst*, informatici ecc, utili per un progresso qualitativo sia per la ricerca che per l'attività assistenziale.

Infine, una diffusione dei DCT nel sistema di ricerca biomedica potrebbe essere un importante strumento per affrontare alcuni aspetti sempre più rilevanti nel SSN e che richiedono soluzioni organizzative innovative. Si tratta, in particolare, delle sfide poste dallo sviluppo sempre più rilevante di soluzioni terapeutiche avanzate e personalizzate, che portano progressivamente la ricerca verso un approccio da "malattia rara". Ciò prefigura una condizione nella quale, in una logica di sostenibilità e quindi di diffusione ed equità di accesso, è necessario operare anche con l'obiettivo del contenimento dei costi di sviluppo, e in tal senso l'impiego di nuove tecnologie e soluzioni organizzative quali quelle proposte dai DCT potrebbe offrire una significativa favorevole opzione. D'altro canto, tuttavia, non va dimenticato che l'elevata specificità di alcune procedure diagnostiche e di gestione clinica di queste terapie richiamano la necessità di conservare un importante coinvolgimento dei centri specialistici di ricerca, e quindi l'opportunità di prevedere, nel caso dei DCT, modalità procedurali ibride.

In termini generali, la ricerca clinica rappresenta un'opportunità per i clinici di acquisire dimestichezza nell'uso di nuovi farmaci o altre tecnologie sanitarie in un contesto molto controllato e tutelato, mentre al sistema sanitario - nel suo complesso - consente di avere un risparmio in quanto, nel caso di studi sponsorizzati da aziende farmaceutiche o biomedicali, i costi della terapia sono sostenuti dagli sponsor⁷. I DCT potrebbero, quin-

di, favorire la diffusione di queste esternalità positive all'intero sistema sanitario invece che concentrarlo su un numero ristretto di strutture. La sfida è definire e attuare le modalità più efficaci per avviare un simile processo, individuando per esempio il ruolo che enti quali gli IRCCS potrebbero giocare quali leader, diffusori di competenze e garanti della qualità.

Gli IRCCS, ognuno nell'ambito delle proprie specificità, rappresentano, infatti, una realtà consolidata nell'ambito della ricerca - preclinica, clinica e traslazionale. A livello nazionale è stata fortemente promossa e supportata la creazione di reti di eccellenza di ricerca e di assistenza degli IRCCS, anche attraverso l'individuazione di criteri e indicatori internazionalmente riconosciuti di alta specialità e tecnologia. Ne sono un esempio la rete di IRCCS denominata Alleanza Contro il Cancro (ACC), la prima avviata nel 2002, così come la Rete delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione (RIN), quella in ortopedia (Rete Apparato Muscolo-Scheletrico/RAMS), e quella cardiologica, che operano con l'obiettivo di portare l'innovazione tecnologica e organizzativa dalla ricerca di base alla pratica clinica, elevando e uniformando il livello di prevenzione, cura e riabilitazione dei pazienti su tutto il territorio nazionale. A tal riguardo importanti sono le sinergie con il settore privato, ma anche con il mondo accademico e del SSN.

Dal punto di vista organizzativo, in funzione dell'attività di ricerca e più specificatamente di sperimentazione clinica, gli IRCCS hanno strutturato dei Clinical Trial Office (CTO) in grado di fornire supporto agli sperimentatori sia nella fase della sperimentazione sia nella predisposizione e disegno degli studi, e che rappresentano uno sviluppo rispetto ai CTC di cui si è discusso nella prima parte dell'articolo. Infatti, i CTO negli IRCCS hanno avuto un particolare impulso con l'applicazione della cosiddetta "Piramide dei Ricercatori" con cui il Ministero della Salute ha avviato un processo di stabilizzazione del personale dedicato alla ricerca (Ricercatori e Personale di Supporto alla Ricerca) degli IRCCS pubblici. I CTO sono un patrimonio di competenza di alto profilo di cui potrebbero beneficiare anche le aziende sanitarie affidando agli IRCCS un ruolo specifico nell'ambito della formazione e del raccordo per l'attività di sperimentazione clinica, anche nel caso dei DCT.

Se da una parte gli IRCCS potranno giocare il ruolo sopra descritto a condizione che si investa nel capitale umano e in un approccio diverso di fare ricerca, dall'altra è altrettanto importante tenere conto dei cambiamenti che nel breve/medio periodo dovrebbero interessare l'intero SSN,

la rete degli IRCCS e l'assistenza territoriale. L'opportunità offerta dal PNRR di investire sulle reti di prossimità, sulle strutture e infrastrutture per l'assistenza sanitaria territoriale e contemporaneamente su innovazione, ricerca e digitalizzazione del SSN, offre, infatti, la possibilità di colmare una serie di gap informatici e informativi che caratterizzano il nostro SSN, sia nella sua dimensione di prevenzione e di cura, sia in quella della ricerca. Si prevede una riorganizzazione della rete degli IRCCS per migliorarne la gestione strategica, perseguendo un modello di integrazione di rete, non solo tra gli IRCCS stessi, ma anche con le altre strutture del SSN. L'apertura degli IRCCS verso una medicina e ricerca territoriali "con il paziente al centro", sapendo interagire al meglio con le aziende sanitarie e i medici di famiglia, è sicuramente uno dei volani che dovrà guidare la crescita della digitalizzazione in ambito sanitario, e che potrebbe creare un ecosistema più favorevole all'applicazione di metodologie quali quelle necessarie per un'efficiente implementazione dei DCT.

La sfida della digitalizzazione in sanità rappresenta un tema molto attuale e altrettanto complesso, in primis per la carenza di personale specializzato (ingegneri, biostatistici, bioingegneri, ecc), e poi per la necessità di superare la frammentarietà della gestione dei dati tra aziende o tra Regioni, attraverso opportuni interventi di carattere tecnologico ma anche giuridico ed amministrativo. Nella medicina moderna sta diventando sempre più importante l'integrazione dei dati clinico-assistenziali con i database delle sperimentazioni cliniche, dei biomarcatori innovativi e delle biobanche, per una ricerca più efficiente e produttiva, e in ambito clinico per favorire una valutazione personalizzata prognostica e terapeutica dei pazienti.

5. Esternalità positive trasversali nella prospettiva del Paese

Considerando la società italiana nel suo complesso, sono numerosi gli ambiti che beneficerebbero di un incremento del volume di sperimentazioni cliniche per lo sviluppo di prodotti per la salute, quali la competitività del nostro sistema di ricerca scientifica⁸ o ancora le opportunità di *cross fertilization* con vari settori industriali⁹. Qui, tuttavia, considerando specificamente le sperimentazioni cliniche decentralizzate, si vuole focalizzare l'attenzione su due aspetti fortemente connessi a questa tipologia di trial clinico, ossia (i) l'impatto sulla cultura medico-scientifica della società italiana e (ii) le partnership tra attori privati e pubblici.

Partendo dal primo aspetto, è da sottolineare come la pandemia in Italia abbia fatto emergere e reso evidente un rapporto complesso tra gli italiani e la ricerca scientifica. Rispetto alla percezione sociale, il rapporto della 3M Foundation “State of Science Index - Global Report 2021”¹⁰ riporta che la scienza dà fiducia nel futuro per l’89% degli italiani. I sanitari e i medici sono poi identificati, per il 62% degli intervistati, tra i professionisti in cui avere fiducia, registrando il dato più elevato rispetto a scienziati e ingegneri (58%), insegnanti (46%) e giornalisti (16%). A livello globale, includendo anche l’Italia, si registra poi che per il 35% dei rispondenti si accettano risultati scientifici solo se coerenti con le proprie opinioni (il dato era pari al 42% prima della pandemia). Fra le più importanti criticità vi è la capacità di comprendere e accettare le implicazioni delle conoscenze scientifiche. L’edizione del 2018 dello stesso report individuava nella mancanza di una cultura scientifica la principale causa di difficoltà di comprensione e di comunicazione dei contenuti scientifici, che a sua volta genera diffidenza e sfiducia verso le soluzioni e gli strumenti messi a disposizione dai ricercatori¹¹.

Partendo dalle evidenze sopra riportate e trasponendole all’ambito specificatamente sanitario e della ricerca biomedica, emerge la questione di quale sia l’atteggiamento effettivo e la “cassetta degli attrezzi” mediamente disponibile ai cittadini italiani per comprendere appieno il valore della ricerca e quindi condividerla, supportarla e investire risorse e credito sociale. La rete di associazioni per la promozione e il finanziamento della ricerca scientifica in campo medico fornisce un’indicazione sicuramente incoraggiante circa la capacità di raccogliere risorse umane e finanziarie, così come sulla rilevanza attribuita dalla società italiana a tale ambito⁷. Tuttavia, se si prova a focalizzare l’attenzione sui singoli cittadini, una prima indicazione può essere fornita da una proxy quale il loro livello di alfabetizzazione sanitaria: le evidenze ad oggi disponibili, per la verità piuttosto frammentate, indicano mediamente un livello medio-basso di comprensione dei termini medici, con punte più basse tra i cittadini più anziani e con minori livelli di istruzione. Tutto ciò può tradursi in situazioni di forte iniquità non solo nell’accesso alle prestazioni, ma anche nella capacità di fornire il proprio contributo diretto e indiretto alla ricerca clinica^{12,13}. Queste più specifiche difficoltà sono segnalate da uno studio pubblicato nel 2015 circa l’interesse e il desiderio di comprendere meglio l’attività di Ricerca & Sviluppo (R&S) in ambito farmacologico: dall’indagine è emerso, infatti, che solo il 20% degli intervistati dichiarava di avere ben chiaro quale po-

tesse essere il ruolo e la responsabilità dei pazienti in questo specifico ambito¹⁴. La stessa indagine ha poi indicato che le persone coinvolte a diverso titolo in attività di ricerca farmacologica riportavano un livello di conoscenza dell'attività di R&D quasi quattro volte superiore a coloro che con la ricerca non avevano mai avuto contatto (46% *vs* 13%).

Da queste prime evidenze emerge chiaramente l'impatto positivo che una sempre più diffusa attività di sperimentazione clinica potrebbe implicare per la società italiana in termini di maggior comprensione e quindi condivisione della ricerca scientifica e dei suoi risultati, contribuendo a creare un ambiente sempre più fertile in cui fare ricerca. Inoltre, un crescente coinvolgimento dei cittadini italiani in progetti di sperimentazione clinica potrebbe contribuire a una sempre maggiore consapevolezza circa le potenzialità, ma anche i limiti, della ricerca biomedica, aiutando a superare atteggiamenti spesso dissociati tra aspettative eccessive ed esasperate reazioni agli eventuali fallimenti¹⁵. Inoltre, un crescente coinvolgimento dei cittadini/pazienti (e delle associazioni che li rappresentano) sia nel ruolo di fornitori consapevoli di dati, sia per contribuire a determinare le domande di ricerca biomedica, fornisce ulteriore consapevolezza sull'importanza che la ricerca può rivestire per la collettività.

Un contributo aggiuntivo dato dalla diffusione di sperimentazioni cliniche (e quindi anche dei DCT), con un crescente coinvolgimento della popolazione italiana, delle strutture del SSN e di quelle private industriali e dei servizi, può essere individuato in un migliore e più efficace rapporto tra gli attori pubblici e privati che possono partecipare alla promozione della ricerca biomedica. La collaborazione fra pubblico e privato è una dimensione che ha spesso trovato nel nostro Paese ostacoli di natura giuridica, strutturale e ideologica. Se mai ve ne fosse stato bisogno, la pandemia COVID-19 ha dimostrato quanto possa essere importante la capacità di costruire una relazione trasparente ed efficiente fra le dimensioni pubblica e privata della società. Abbiamo compreso il ruolo significativo che il supporto pubblico può esprimere per accelerare e amplificare lo sviluppo delle tecnologie per la salute, rendendole applicabili e fruibili anche in una logica di soddisfacimento degli interessi pubblici (quali la promozione della salute e la sostenibilità della spesa pubblica in ambito sanitario). Almeno altrettanto, è apparso chiaro quanto possa essere importante la condivisione di know-how e competenze che possono risiedere in realtà pubbliche come in quelle private, e il valore di una contaminazione culturale e di una condivisione di obiettivi che nella ricerca biomedica sono chiamati a

trovare una sintesi perché il fine ultimo, per tutti, deve comunque essere quello della salute dell'individuo e della comunità. Ancora una volta, la consapevolezza sull'opportunità di promuovere questa sinergia può trovare una referenza positiva, una sensibilizzazione e un volano laddove possa essere realizzato un impulso alla sperimentazione clinica, che nella maggior parte dei casi rappresenta un modello nel quale le dimensioni pubblica e privata sono strutturalmente collaboranti.

Parlare di ricerca biomedica e di ricerca clinica, sia essa tradizionale o decentralizzata, significa considerarne anche il valore economico, sociale e occupazionale, oramai ben documentato nella letteratura^{16,17}. Nello specifico dei DCT, queste dimensioni non riguardano solo i classici attori, ma anche nuove figure professionali di supporto alla ricerca, e protagonisti emergenti quali società che sviluppano prodotti tecnologici digitali a supporto della ricerca, o che propongono soluzioni organizzative logistiche o di assistenza. In un mondo caratterizzato da una crescente diffusione dei DCT a livello internazionale, non essere pronti a promuoverli e implementarli efficacemente implica per l'Italia il rischio di esclusione da progetti di ricerca clinica avanzati, e/o una progressiva colonizzazione da parte di soluzioni sviluppate e gestite da altri Paesi. Si configurerebbe così un impoverimento del ruolo dell'Italia nel sempre più competitivo panorama della ricerca clinica internazionale, evenienza che tutti noi vorremmo e dovremmo evitare.

6. Conclusioni

Adottando una prospettiva trasversale nell'individuare il possibile impatto che le DTC potrebbero avere per l'intero sistema Paese, emerge un quadro di grandi opportunità che possono diventare effettivi benefici solo a condizione che avvengano una serie di profonde trasformazioni e di investimenti nel capitale umano e strutturale del sistema sanitario italiano. Questi interventi e adeguamenti dovranno innanzitutto realizzare un cambiamento del paradigma organizzativo, per cui il paziente acquisisce il ruolo di perno intorno a cui tutti gli altri attori del sistema della ricerca clinica gestiscono l'attività del trial. All'interno di questo profondo cambiamento di prospettiva preme in particolare sottolineare la rilevanza di un investimento in risorse umane e competenze, perché l'attività di sperimentazione clinica possa diventare effettivamente diffusa nelle varie articolazioni del sistema sanitario, e il più possibile abbinata alla pratica clinica quotidiana. Una volta realizza-

ti questi profondi cambiamenti, ci si potrà aspettare che la penetrazione dell'attività di ricerca biomedica nel sistema sanitario, anche attraverso i DCT, si possa riflettere in un assorbimento da parte della società di prospettive e competenze utili a comprendere appieno, utilizzare al meglio e contribuire efficacemente ai progressi della ricerca biomedica.

What is known	<ul style="list-style-type: none">• I Decentralized Clinical Trials (DCT) stanno incontrando sempre maggiore interesse nella comunità scientifica e fra gli sviluppatori di prodotti per la salute, per il loro potenziale di favorire l'accesso dei pazienti agli studi, automatizzare alcune procedure di raccolta dati, creare condizioni particolarmente adatte alla validazione dei nuovi prodotti digitali per la salute, e un possibile contenimento dei costi• Attraverso questi potenziali benefici e un più generale contributo alla promozione e alla modernizzazione della ricerca clinica, i DCT possono esprimere significativi vantaggi per i Pazienti, ma anche nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale e più in generale del sistema Paese, sotto il profilo sanitario, culturale, economico e occupazionale
What is uncertain	<ul style="list-style-type: none">• L'implementazione dei DCT impone un cambiamento del paradigma gestionale, che ponga il paziente al centro dell'organizzazione dell'attività di sperimentazione clinica. Dovrà essere valutato se le trasformazioni che dovrebbero interessare il mondo della sanità nei prossimi anni anche in relazione all'applicazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, e in particolare una revisione del sistema di assistenza territoriale e la digitalizzazione infrastrutturale potranno offrire condizioni abilitanti anche per i DCT• Il successo dei DCT è correlato alla loro capacità di integrarsi nelle dinamiche delle attività di ricerca e più in generale in quelle dell'assistenza, senza generare aggravii per i professionisti e i sistemi sanitari. Le evidenze sotto questo profilo sono al momento scarse, in particolare per la realtà italiana
What we recommend	<ul style="list-style-type: none">• Investimento nel capitale strutturale necessario per lo svolgimento dei DCT e nel capitale umano in termini di stabilizzazione, inquadramento e acquisizione di nuove competenze• L'attività di ricerca biomedica, inclusa l'opzione dei DCT, dovrebbe diventare una componente della pratica medica diffusa in tutte le componenti del sistema sanitario, ospedaliero e territoriali, in una logica di Hub&Spoke. Un ruolo di promozione, formazione e garanzia della filiera necessaria allo svolgimento dei DCT potrebbe essere ricoperto dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), che tendenzialmente dispongono di una organizzazione di supporto alla ricerca più evoluta.

Bibliografia

1. Gussoni G. (Editor). Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi. *Tendenze nuove* 2022; Numero Speciale 1/2022. Passoni Editore, Milano
2. Nordon C, Karcher H, Groenwold RHH, Ankarfeldt MZ, Pichler F, Chevrou-Severac H, Rossignol M, Abbe A, Abenheim L. The “Efficacy-Effectiveness Gap”: historical background and current conceptualization. *Value Health* 2016; 19: 75-81
3. Rochon PA, Berger PB, Gordon M. The evolution of clinical trials: inclusion and representation. *CMAJ* 1998; 159: 1373-1374
4. Rehman HU. Under-representation of the elderly in clinical trials. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 385-386
5. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, Dolor RJ, Douglas PS, Mark DB, Newby LK. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 135-142
6. Cavazza M, Costa F. La gestione della ricerca clinica. Evidenze dalla letteratura scientifica sulle Clinical Trial Unit e dall’indagine di percezione condotta in alcune realtà italiane. In: Cavazza M, Costa M, Jommi C. “Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche”. EGEA, Milano 2017
7. Cavazza M, Bertolani A, Jommi C. La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema. In: Gussoni G. (a cura di) “Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale”. EDRA, Milano 2019
8. Gehring M, Jommi C, Tarricone R, Cirenei M, Ambrosio G. Towards a more competitive Italy in clinical research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study TM). *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 2015; 12: 1-9
9. González-Piñero M, Páez-Avilés C, Juanola-Feliu E, Samitier J. Cross-fertilization of knowledge and technologies in collaborative research projects. *Journal of Knowledge Management* 2021; 25: 34-59
10. 3M Foundation, State of Science Index - Global Report 2021, <https://multimedia.3m.com/mws/media/20192600/3m-2021-sosi-global-report.pdf> (ultimo accesso 3 gennaio 2022)

11. 3M Foundation, State of Science Index – Global Report 2018, <https://multimedia.3m.com/mws/media/1515295O/presentation-3m-state-of-science-index-2018-global-report-pdf.pdf> (ultimo accesso 3 gennaio 2022)

12. Schiavone S, Attena F. Measuring health literacy in Southern Italy: a cross-sectional study. *PLoS One* 2020; 15: e0236963

13. Baccolini V, Rosso A, Di Paolo C, Isonne C, Salerno C, Migliara G, Prencipe GP, Massimi A, Marzuillo C, De Vito C, Villari P, Romano F. What is the prevalence of low health literacy in European Union member States? A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 753-761

14. Parsons S, Starling B, Mullan-Jensen C, Tham S-G, Warner K, Wever K on behalf of the Needs Assessment work package of the European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) Project. What the public knows and wants to know about medicines research and development: a survey of the general public in six European countries. *BMJ Open* 2015; 5: e006420

15. Gussoni G, Scaccabarozzi S. Prefazione. In: Gussoni G, Scaccabarozzi S. (a cura di) "La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato", EDRA, Milano 2021

16. Biopharmaceutical Industry-sponsored clinical trials: impact on State economies, PhRMA 2015

17. Walter E, Eichhofer G, Voit M, Baumgartner C, Celedin A, Holzhauser C, Mraz B, Ornauer C, Pleiner-Duxneuner J, Ponner B, Presch I, Pum G, Tieben H, Weingartmann G, Baltic D, Bonitz W, Kaehler ST. Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria. *J Med Econ* 2020; 23: 566-574.

Elio Borgonovi¹, Lara Bellardita², Stefano Capolongo³,
Carla Collicelli⁴, Lucio Da Ros⁵, Ludovica Durst⁶,
Gualberto Gussoni⁷, Chiara Mannelli⁸, Carlo Petrini⁹,
Giuseppe Recchia¹⁰, Paola Trogu¹¹, Elisa Zagarrì⁷

Digitalizzazione, Ricerca clinica e Medicina, tra cambi di paradigma, “comodità e socialità”

1. Introduzione

Nella ricerca biomedica, ma più in generale nella Medicina, è da tempo all'attenzione generale l'opportunità di un cambiamento di paradigma, da una prospettiva centrata sul medico o sulla malattia (in cui l'obiettivo prioritario e quasi esclusivo, peraltro indubbiamente fondamentale, è quello di curare la patologia), a un'ottica *patient-centred*.

Questo diverso approccio ha certamente solide ragioni di carattere filosofico, sociologico, etico e biologico-sanitario e ha generato interessanti novità (maggiore attenzione ai bisogni dei pazienti nella definizione degli

¹Fondazione Smith Kline, Verona e CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano

²Centri Psicologia Clinica, Milano

³Digital&Health Lab, Dipartimento di Architettura, ingegneria delle costruzioni e ambiente costruito (ABC), Politecnico di Milano

⁴Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)/CID-Ethics/Sapienza Combiomed e ASviS Relazioni Istituzionali, Roma

⁵Fondazione Smith Kline, Verona

⁶Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)/CID-Ethics e Sapienza Università di Roma

⁷Dipartimento per la Ricerca Clinica “Centro Studi” FADOL, Milano

⁸Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Torino

⁹Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali, Roma

¹⁰Fondazione Smith Kline, Verona e daVi Digital Medicine, Verona

¹¹Gruppo Ricerca Clinica e Medical Affairs, Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), Milano

obiettivi di salute e di ricerca, maggiore coinvolgimento dei pazienti e delle loro Associazioni nelle scelte di politica sanitaria, nella pianificazione e conduzione degli studi clinici, applicazione di tecnologie che favoriscono l'esecuzione di procedure sanitarie a domicilio ecc), ma si è molto spesso manifestato su un piano più retorico che sostanziale.

Almeno a livello teorico, è ragionevole pensare che i due tipi di approccio, quello "meccanicistico e medico-centrico" da un lato, e quello "paziente-centrico" dall'altro, abbiano il limite intrinseco di porre l'attenzione su una delle due componenti fondamentali (paziente e professionista sanitario, appunto) del sistema salute, più che sul rapporto fra di esse.

La sfida attuale può dunque essere individuata nel passaggio a una prospettiva di Salute, il cui obiettivo non sia "il paziente messo al centro", ma "la collaborazione tra pazienti e figure sanitarie" al fine di promuovere il benessere fisico e psicologico dei primi, e nel modo in cui il sistema salute nel suo complesso (Istituzioni, funzioni di governance amministrativa, Associazioni di cittadini/pazienti e di professionisti sanitari, Accademia, produttori di tecnologia, ecc) possa favorire tale collaborazione.

A questo cambiamento culturale si affiancano, e ne sono in parte componente strutturale/causale e in parte effetto, profonde trasformazioni come la digitalizzazione delle abitudini, dei comportamenti e dei processi, che riguardano la vita in generale e l'ambito sanitario in particolare.

È possibile che ci troviamo in una fase storica nella quale il connubio fra trasformazioni culturali e opzioni offerte dall'innovazione tecnologica porterà a modificare molte modalità dell'assistenza sanitaria e della ricerca clinica. Potrebbe non essere lontano il momento nel quale lo stesso Ospedale e/o in generale le Architetture per la Salute saranno pensate e costruite per operare secondo una logica diversa da quella attuale, come strutture pronte per costanti trasformazioni, auto-sufficienti, capaci di sfruttare i dati disponibili e di agire in modalità remota, intervenendo in maniera sempre più individualizzata e orientata alle effettive necessità, con spazi *indoor* e *outdoor* (esempio i giardini, spazi urbani ecc) pensati con finalità protesica e terapeutica. In questi Ospedali i pazienti dovranno recarsi e risiedere sempre meno, e i professionisti sanitari saranno il più possibile sollevati da compiti routinari, che verranno affidati invece alle macchine¹. Il significato fattuale e simbolico di queste trasformazioni potrebbe essere rilevante, è ben risaputo infatti che l'ambiente che ci circonda influenza fortemente il benessere, i comportamenti e gli stili di vita.

Molto sembra orientare la Medicina (e la ricerca biomedica) verso una progressiva automatizzazione, capace di offrire al cittadino/paziente assistenza e servizi in una modalità per molti aspetti più individualizzata e “comoda”, e riservare al professionista sanitario minori incombenze routinarie e/o a basso livello di complessità (per esempio attraverso dispositivi che provvedono alla misurazione autonoma di parametri vitali, sistemi automatizzati di distribuzione delle terapie, refertazioni con assistenza vocale, supporti digitali per l'erogazione ai pazienti di indicazioni di natura cognitivo-comportamentale, semplificazione di adempimenti burocratici e amministrativi ecc).

Ma oltre che più “automatizzate”, la Medicina e la ricerca clinica potranno essere anche più “umane”?

La digitalizzazione e la decentralizzazione delle attività sanitarie e di ricerca possono rappresentare un'opportunità di collaborazione fra pazienti e professionisti sanitari, verso una “Salute 4.0” fondata proprio sulla co-costruzione di scenari comuni e sulla condivisione di ciò che si intende per “salute” e “malattia”?

2. Cosa intendiamo per “malattia”?

La malattia è un evento a cui ciascun individuo attribuisce un significato diverso in base a età, caratteristiche psicologiche (soprattutto quelle che determinano il modo con il quale le persone affrontano le avversità, in termini tecnici, “ *coping* ”), ma anche alla percezione di supporto ricevuto da parte del personale sanitario e dai familiari. La rappresentazione soggettiva della malattia consente di articolare i bisogni e le aspettative del paziente rispetto al percorso di cura, di cui quindi essa rappresenta un elemento imprescindibile.

La rappresentazione soggettiva della malattia nasce dalla narrazione, che è sempre una co-narrazione, un processo condiviso di costruzione di significati tra paziente, medico, caregiver, ecc. *Conditio sine qua non* è quindi l'ascolto, che richiede uno “spazio interno”, ossia un atteggiamento di apertura relazionale innanzitutto da parte del personale sanitario².

Ma quanto i cambiamenti epocali che stiamo attraversando, nell'informazione e formazione sui temi della salute, possono influenzare la rappresentazione soggettiva e la comunicazione-relazione fra i protagonisti dei percorsi di assistenza e di ricerca?

3. Il valore della comunicazione

Il processo di diffusione e utilizzazione delle innovazioni cliniche e terapeutiche, sulle quali spesso si concentrano le dinamiche di relazione fra medico e paziente, è un percorso complesso nel quale una importanza particolare ha il modo con cui, attraverso l'informazione e la comunicazione, vengono veicolati i messaggi, e l'influenza che su di esso hanno alcuni elementi di carattere etico e sociale. Questi aspetti hanno conseguenze che si rivelano, spesso a posteriori, rilevanti e in qualche caso interferenti con il normale *iter* terapeutico o con le campagne di screening e prevenzione.

L'acquisizione di conoscenza e consapevolezza può per certi versi essere considerata un'esigenza ancor più importante della stessa garanzia di salute, o comunque una condizione a quest'ultima fortemente correlata: a conferma di ciò, vale la pena ricordare il crescente livello quantitativo (ma non sempre qualitativo) dell'informazione disponibile e/o attivamente ricercata dai cittadini/pazienti sui temi della salute e della qualità di vita.

La società anticipa spesso le Istituzioni nelle sue risposte, e anche lo sviluppo negli ultimi anni dei mezzi di comunicazione di massa relativamente a temi della salute e della sanità ha significativamente preceduto e superato le capacità di risposta delle Istituzioni.

Questi temi sono particolarmente delicati: in relazione alla diffusione della informazione via Internet appare sempre più evidente come, a fronte delle opportunità che questa modalità offre, l'offerta informativa risulta spesso non adeguata, non controllata, non interattiva, aneddotica, vissuta quasi come una vetrina, con scarsa attenzione agli invece necessari riferimenti clinici e deontologici, e soprattutto senza che venga offerta possibilità di verifica rispetto a serietà, veridicità e chiarezza dei contenuti trasmessi.

Il differenziale culturale tra gli utenti diventa così un elemento cruciale nel rapporto tra cittadino e informazione sanitaria, sia in termini di comprensione che di capacità di tradurre in comportamenti le informazioni ottenute. Quasi in maniera paradossale rispetto alla "democrazia di Internet", solo i cittadini dotati di maggiori strumenti culturali appaiono in grado di usufruire in modo efficace delle informazioni cui hanno accesso, e di districarsi rispetto ad un "rumore di fondo" e ad una incertezza di tipo comunicativo e informativo che corre il rischio di rendere inutilizzabile, o fuorviante, la massa continua ma indistinta di notizie e nozioni.

I rischi del corto-circuito comunicativo che si sta manifestando in questa fase storica sono quelli della alimentazione delle paure, della ipocondria, della complicazione delle scelte, della conflittualità medico-paziente, fino ai rischi clinici veri e propri (per esempio l'utilizzo autonomo di soluzioni terapeutiche non appropriate) che si determinano soprattutto per i soggetti più deboli e meno maturi.

Da queste considerazioni esce rafforzato il principio della necessità per le Istituzioni preposte (sanitarie e scolastiche in particolare) di sviluppare una corretta educazione alla salute, specie in età evolutiva. Ma anche e forse soprattutto l'opportunità di ribadire la centralità del ruolo di medici e altri professionisti sanitari, nella loro relazione e comunicazione con i cittadini/pazienti rispetto alla informazione sulle malattie, sulle cure e sui corretti stili di vita, e nel partecipare efficacemente a quella dinamica di co-narrazione che, come precedentemente sottolineato, ha tanta rilevanza per i percorsi di cura. Questa relazione, verosimilmente più efficace quanto più realizzata attraverso contatti diretti o comunque frequenti, può favorire una mitigazione dei rischi sopra enunciati e che si accompagnano ad una diffusione incontrollata delle informazioni sulla salute. Ma il successo della comunicazione tra medico e paziente è altresì strettamente legato al sentimento di fiducia che è possibile instaurare, e che permette uno scambio di informazioni di carattere generale ma anche di tipo personale e quindi particolarmente delicate. Come si può incoraggiare e sostenere questo sentimento in una modalità di rapporto maggiormente mediato dalla tecnologia, e con minori occasioni di incontro in presenza?

4. La fiducia

La fiducia è da sempre una componente fondamentale dell'assistenza sanitaria e delle cure, in particolare nella relazione tra pazienti da un lato, e medici, personale sanitario e servizi sanitari, dall'altro.

Il tema ha rilevanza fondamentale ("avrò ricevuto la diagnosi corretta?", "mi posso fidare di quello che mi ha detto il medico di famiglia, o è meglio che mi rivolga a uno specialista?", "a chi mi affido per affrontare un delicato intervento chirurgico?", "ma devo proprio prendere tutte queste medicine che mi hanno prescritto?", solo per citare alcune delle domande più comuni), e lo è ancora di più da quando le persone/i pazienti si rivolgono al "Dottor Google" prima o addirittura piuttosto che a un medico di

professione. Forse mai come in questi anni, nei quali la diffusione delle informazioni e l'accelerazione del progresso scientifico pongono sfide inedite al sistema, è di attualità il valore delle riflessioni che affrontano l'argomento della fiducia nella scienza e nella ricerca biomedica.

Rispetto al tema del rapporto tra la società nel suo complesso e la ricerca scientifica, la maggior parte delle analisi effettuate rilevano livelli di fiducia nella scienza generalmente elevati, ma caratterizzati anche da significative eterogeneità che possono riguardare gruppi sociali differenti e con riferimenti valoriali ed aspettative diverse, così come differenti livelli di istruzione/alfabetizzazione³, e che dovrebbero essere prese in maggiore considerazione al fine di evitare i rischi di rifiuto o sospetto.

Al tempo stesso appare chiaro che la fiducia ha a che fare con dimensioni sia razionali che emotive della persona umana e dei gruppi sociali, e ciò deve indurre a prendere seriamente in considerazione, nell'ambito delle strategie di utilizzazione delle informazioni scientifiche e di comunicazione verso gli utenti finali, oltre agli elementi tecnico-scientifici relativi a sicurezza, efficacia ed integrità, anche aspetti connessi alla dimensione emotiva e relazionale, come la paura di fronte a nuove scoperte e agli strumenti scientifici.

La pandemia e i problemi relativi alla esitanza vaccinale ci hanno reso ancor più consapevoli di quanto sia importante la considerazione del punto di vista dei soggetti più scettici, e più in generale l'ascolto e l'empatia nei confronti degli utenti e della società tutta. In questa prospettiva è forse lecito domandarsi: ai nostri giorni è più facile che una persona scettica si convinca ascoltando in televisione uno specialista, o un comunicatore scientifico, o leggendo i contenuti di un blog Internet, o parlando *vis a vis* con il proprio medico curante?

Al di là dell'empatia e dell'ascolto, gli studi sulla fiducia dei cittadini nella scienza e nella medicina hanno prodotto indicazioni importanti sulla strada da percorrere: molte di esse hanno a che fare con la qualità dell'informazione.

Accanto a ciò, di particolare rilievo per il successo del coinvolgimento dei diversi attori, pazienti *in primis*, risulta la trasparenza rispetto agli interessi e alle responsabilità correlabili all'attività scientifica, allo scopo di contrastare gli eventuali sospetti su possibili conflitti di interessi e di rafforzare la reputazione dei soggetti coinvolti.

Altri punti importanti che emergono dalla letteratura sulla fiducia nella ricerca biomedica sono i seguenti:

a) l'*empowerment* è un principio di riferimento fondamentale quando si tratta del coinvolgimento dei pazienti nella condivisione dei dati clinici e del loro utilizzo a fini di ricerca;

b) è importante considerare le questioni legate all'asimmetria informativa, al divario digitale e alle altre differenze che possono essere osservate negli atteggiamenti e nel comportamento dei diversi gruppi sociali e individui;

c) il feedback ai pazienti e ai cittadini sui risultati ottenuti e sulle loro applicazioni cliniche è particolarmente significativo per l'implementazione della fiducia nella ricerca, nei ricercatori e nei centri di ricerca del settore sanitario;

d) il raggiungimento del consenso del paziente potrebbe essere realizzato in una forma dinamica (come emerge dal cosiddetto Modello del Deficit)⁴;

e) la co-progettazione e la co-costruzione dei requisiti tecnici del processo di consenso e delle tecniche di condivisione dei dati sono importanti e devono essere prese in seria considerazione, ovviamente nella misura consentita dalle limitate competenze della persona quando non esperta.

Ancora una volta, la digitalizzazione e la decentralizzazione possono avere un'influenza ambivalente su questi fattori. Per esempio, un consenso informato da remoto può favorire la riflessione del paziente in un contesto più familiare e “protetto”, ma potrebbe risultare penalizzato per la possibile interferenza di fattori esterni incontrollati, così come per l'assenza di empatia con il ricercatore che propone la partecipazione allo studio (a causa del mancato contatto diretto), o per l'impossibilità di interazione con altri pazienti con la stessa patologia ed eventualmente coinvolti nello stesso progetto di ricerca. Altrettanto, l'*empowerment* dei pazienti è aspetto critico e quasi un prerequisito per i DCT, ma la sua effettiva realizzazione è subordinata alla capacità dei ricercatori, e delle infrastrutture a disposizione dello studio, di promuoverlo e mantenerlo durante lo sviluppo del progetto.

Nel caso dei DCT va inoltre ricordato che il sentimento di fiducia riveste un ruolo ancora più rilevante e peculiare, in relazione alla trasmissione e alla gestione dei dati sensibili, che avviene con il coinvolgimento di ulteriori attori e modalità più eterogenee rispetto a quanto accade per gli studi tradizionali.

Come rassicurare il paziente sotto questo profilo, e garantire la sicurezza in termini di privacy e cybersecurity?

5. Dati, tecnologie e difesa della privacy

Grazie allo sviluppo di nuove tecnologie e *mobile devices* è diventato possibile organizzare a distanza le più svariate attività di raccolta, monitoraggio e condivisione dei dati, e dare concreta implementazione alle promesse della telemedicina e della teleassistenza. In relazione a ciò è però essenziale che non vengano trascurate le cautele necessarie a limitare una eccessiva invasività nella sfera privata quotidiana dei pazienti e delle loro famiglie, e soprattutto utilizzare tecnologie adeguate per assicurare un trattamento dei dati personali che, nel rispetto delle prescrizioni del Regolamento europeo, garantisca la loro sicurezza e protezione, oltre a fugare timori e incertezze sul loro uso o trasmissione.

Certamente, da questo punto di vista, il meccanismo di consenso del paziente, posto alla base del trattamento dei dati personali e sensibili, è condizione necessaria ma da sola non sufficiente. È cruciale infatti che gli strumenti tecnologici utilizzati integrino nel loro funzionamento (la cosiddetta *privacy “by design”* e *“by default”*) misure effettivamente in grado di assicurare che lo scambio di dati tra pazienti e medici/ricercatori avvenga nel rispetto dei principi di limitazione, minimizzazione (solo dati necessari), di de-identificazione (tramite ad esempio pseudonimizzazione), e con le adeguate misure di sicurezza per prevenire accessi o usi impropri dei dati sensibili raccolti.

Oltre all'aspetto della privacy dei pazienti e delle loro famiglie, non va poi sottovalutato quello della capacità di utilizzare correttamente gli strumenti digitali messi a disposizione, con particolare attenzione alla qualità dei dati trasmessi e dunque dei risultati raggiunti. Sotto questo profilo, la predisposizione e lo sviluppo di tecnologie che siano *“user-friendly”* e l'implementazione di meccanismi (algoritmi) verificati e autocorrettivi sono fattori decisivi per l'affermazione di queste metodologie.

Solo prestando la dovuta attenzione a questi elementi sarà possibile garantire la tutela delle persone per quanto riguarda i loro dati personali, ma anche incrementare un clima di fiducia verso l'uso di questi nuovi strumenti tecnologici e le loro potenzialità benefiche per le finalità di cura e ricerca, in una dimensione di maggior agio e adesione per i pazienti. Tutto questo anche in vista della costruzione di uno spazio europeo dei dati sanitari, che è una delle priorità della Commissione Europea per il periodo 2019-2025⁵.

Il tema dei dati ha anche un'ulteriore dimensione che la digitalizzazio-

ne richiama, e cioè la possibilità di una maggiore attitudine, resa possibile dalle nuove tecnologie, a valorizzare le esperienze di malattia dei pazienti, e quindi i loro bisogni e le valutazioni di qualità della vita.

6. Digitalizzazione, decentralizzazione, qualità della vita e benessere soggettivo

I benefici in termini di qualità di vita che possono derivare ai pazienti e ai loro familiari da un incremento della digitalizzazione e dalla possibilità di decentrare e localizzare la partecipazione a percorsi di cura e/o di ricerca medica sono significativi. Basti pensare alla semplificazione delle incombenze e ai vantaggi dal punto di vista economico, soprattutto nei casi in cui sarebbero richiesti spostamenti anche di notevole distanza per recarsi nei Centri di cura e di ricerca. Nello specifico dei trial clinici, e come sottolineato in altri articoli di questo volume, tale alleggerimento può incidere positivamente anche sulla maggior adesione e partecipazione agli studi, riducendo i rischi di abbandono⁶. Si tratta di problematiche e potenzialità ben note ai pazienti, delle cui istanze si fanno spesso ampiamente carico le Associazioni dei pazienti e dei loro familiari e rappresentanti.

L'attenzione verso le dimensioni della qualità della vita e del benessere soggettivo è altresì testimoniata dalla crescente tendenza con la quale i *patient reported outcomes* (spesso indicati con “PROs”) sono entrati a far parte delle indicazioni raccolte sia nell'ambito della ricerca che nella pratica clinica. La digitalizzazione permette una raccolta più immediata e semplificata di queste informazioni per i pazienti e i caregiver. Rende inoltre meno onerose per ricercatori e clinici la somministrazione dei questionari, la gestione dei dati e la valorizzazione dei risultati, consentendo la possibilità, attraverso adeguati sistemi di feedback, che i pazienti ricevano un riscontro rispetto al proprio stato di salute e benessere psicologico, e che possano eventualmente essere messi in atto comportamenti protettivi o di promozione della salute. La digitalizzazione aumenterebbe quindi la possibilità di implementazione di un approccio “salutogenico”, tramite il quale per il paziente aumenta il senso di coerenza tra l'esperienza della malattia e la sua quotidianità, gli viene restituito un certo “margine di controllo” e alimentato un senso di auto-efficacia e di padronanza della propria vita.

Anche relativamente a questo aspetto, l'effettiva realizzazione della potenzialità dipende: i) da quanto i professionisti sanitari sono disponibili e capaci a promuovere l'*engagement* del paziente; ii) dalla capacità di Associazioni di pazienti a collaborare con i professionisti sanitari e i promotori di ricerca per individuare i bisogni da indagare e affrontare; iii) dalla facilità di uso delle strumentazioni; iv) dalla percezione del paziente che le attività che gli vengono richieste non costituiscono un aggravio nel bilancio complessivo della sua partecipazione ai percorsi di cura o di ricerca.

In altre parole, per quanto possa apparire banale, il successo di queste opportunità dipende dal contributo di tutti gli attori del sistema.

L'integrazione fra funzioni e soggetti impegnati a vario titolo nell'ambito sanitario (Istituzioni pubbliche, produttori di tecnologia, pazienti, medici, ricercatori, ecc) rappresenta uno snodo fondamentale per poter massimizzare i risultati, evitare sprechi ed errori, e garantire la corretta traslationalità tra ricerca e pratica clinica. La necessità di costruire "reti" culturali e operative è particolarmente importante quando si tratta di attività complesse come quelle inerenti ai percorsi di assistenza e di cura, e alla ricerca biomedica, e ancora di più quando queste dimensioni vengono attraversate da cambi di paradigma e profonde trasformazioni procedurali come quelle che la Medicina e la ricerca clinica stanno vivendo e vivranno nel futuro prossimo, con le opportunità e le sfide che vengono poste. La promozione di occasioni di confronto culturale, di forme di cooperazione di "*natura reticolare*" e strumenti di partnership fra Istituzioni, professionisti sanitari, Associazioni di pazienti, mondo imprenditoriale, costituisce probabilmente una delle migliori premesse per garantire qualità, sicurezza e appropriatezza della ricerca e dell'assistenza sanitaria^{7,8}.

Tutte le dimensioni sviluppate nel presente articolo, come la disponibilità e la predisposizione all'ascolto e a una comunicazione "consapevolmente moderna" da parte del personale sanitario, la capacità di sviluppare un costruttivo rapporto di fiducia fra medici e pazienti e quella di realizzare efficienti reti per la ricerca e la cura, sono dunque requisiti fondamentali nelle dinamiche della Medicina e della ricerca, oggi e nel prossimo futuro. Non va però dimenticato che anche l'ambiente, i "luoghi della cura" (quelli fisici, così come quelli virtuali) entro i quali tali dinamiche si sviluppano, giocano un ruolo importante, e che forse fino ad ora è stato non adeguatamente considerato.

7. La relazione medico-paziente e i luoghi di cura

Quali sono le modalità, i tempi, gli spazi, i luoghi in cui il vissuto e le relazioni possono emergere in maniera funzionale alla salute e al benessere psicologico del paziente e al suo coinvolgimento nei protocolli di diagnosi, cura, ricerca? La logistica, i luoghi o non luoghi di incontro, la comunicazione non verbale, la privacy nell’ospedale e quella che i pazienti possono ritagliarsi nelle loro case sono elementi solo apparentemente ovvi che contribuiscono alla comunicazione e alla creazione della relazione. Questi aspetti vanno quindi pensati, progettati e valutati, per essere certi che non vengano a mancare elementi fondanti della comunicazione e della relazione, soprattutto quando questi fossero garantiti solo dalla presenza fisica delle parti.

Coerentemente, non vanno trascurati altri aspetti, in particolare dal punto di vista del paziente, correlati ai processi di digitalizzazione, automattizzazione e decentralizzazione dei processi di cura e di ricerca che si stanno progressivamente attuando. Nello specifico, lo spostamento di attività assistenziali e/o di ricerca verso il domicilio dei pazienti prospetta rilevanti benefici a livello logistico e, in un certo senso, anche psicologico ed emotivo.

La possibilità, infatti, di non doversi recare presso un centro di ricerca o un ospedale a intervalli con cadenze frequenti (come nel caso dei DCT) contribuisce a far sentire il paziente meno “diverso” e/o meno “malato”. Gestire le procedure richieste da un percorso terapeutico o da uno studio clinico direttamente dalla propria abitazione ha, in molti casi, un impatto più attenuato sulla quotidianità del paziente rispetto all’impegno richiesto in condizioni più tradizionali.

Allo stesso tempo, però, la decentralizzazione può privare il paziente della dimensione relazionale di incontro con gli altri pazienti nonché di confronto nelle difficoltà e nelle criticità riscontrate. La mancanza di condivisione e di identità all’interno di un gruppo che sta vivendo le stesse esperienze potrebbe accentuare il sentimento di diversità, di stigma e di isolamento del paziente. Quali potrebbero essere le azioni da intraprendere, nella pratica clinica così come nell’ambito di un DCT, per mitigare tale sentimento nei pazienti?

Inoltre, i pazienti possono essere spaesati nei luoghi di cura che vengono percepiti come estranei, asettici e non familiari. In questa dimensione, secondo H.T. Engelhardt, pazienti (e medici) possono essere “stranieri morali”. *“I pazienti, quando vanno da un professionista della sanità, si trovano in un territorio sconosciuto. (...) In questo contesto, il paziente è uno straniero, un indivi-*

duo in un territorio sconosciuto, che non sa con esattezza che cosa aspettarsi o come tenere sotto controllo ciò che lo circonda. I modi di pensare abituali del paziente devono essere accantonati o modificati in modo che si adattino alle teorie e alle spiegazioni del guaritore e alle pratiche abituali del suo ambiente...”⁹.

La progressiva decentralizzazione della sanità verso il domicilio del paziente attenuerebbe il confronto con questa dimensione sconosciuta, lasciando i pazienti all’interno del loro ambiente abituale e di conforto. Tuttavia permangono condizioni nelle quali la presenza del paziente nelle strutture ospedaliere rimane inevitabile. A tale riguardo, considerato il sentimento di smarrimento e di estraneità che i pazienti possono provare nei luoghi di cura, come sarebbe possibile ripensare l’architettura e i percorsi di questi luoghi al fine di renderli più accoglienti per gli “stranieri” che si trovano a dovervi soggiornare? Le evoluzioni a livello architettonico e operativo degli “Ospedali del futuro”, e alle quali abbiamo prima fatto cenno, potrebbero almeno in parte contribuire a rispondere a questa esigenza.

Infine, come affrontato in questo stesso volume nell’articolo di Stefanelli et al.¹⁰, la decentralizzazione di cura e ricerca clinica modifica complessivamente l’assetto del rapporto medico-paziente, potenzialmente favorendo l’*empowerment* del paziente, ma penalizzando aspetti come empatia, fisicità, contatto e comunicazione non verbale, che possono rivestire un ruolo molto rilevante. In quali termini va ripensata la relazione per mantenerne la solidità e stabilire, seppur a distanza nella pratica clinica e/o nei DCT, una comunicazione efficace e umana?

8. Considerazioni conclusive

Il volume che ospita questo articolo è dedicato ai Decentralized Clinical Trials, che basano la loro essenza sulla disponibilità di tecnologie digitali in grado di consentire lo spostamento almeno parziale delle attività di ricerca dal centro sperimentale al domicilio del paziente.

Il valore di questa metodologia di conduzione degli studi è significativo *per se*, ma non va trascurato il fatto che, in generale, la sperimentazione clinica rappresenta uno dei settori della sanità che maggiormente ne mettono alla prova il sistema, «*soprattutto nella sua concreta capacità di ascolto e di accoglienza delle esigenze, oltre che dei bisogni strettamente sanitari, dei pazienti, nonché del potenziale rappresentato dalla loro partecipazione agli stessi trial clinici*». Ciò è stato per esempio rilevato in un recente studio condotto dal

Consiglio Nazionale delle Ricerche - Centro Interdipartimentale per l’Etica e l’Integrità della Ricerca - in collaborazione con l’Associazione ‘Persone non solo pazienti’, e finalizzato all’elaborazione di una “Carta dei principi e dei valori per la partecipazione dei pazienti ai trial clinici”¹¹.

Più nello specifico, i DCT possono rappresentare un modello di applicazione di strumenti, piattaforme, procedure anche al di fuori del contesto sperimentale, in una più ampia dimensione di Medicina “moderna”, più digitalizzata, più automatizzata, più decentralizzata. In essa, insieme alla effettiva capacità di raccogliere dati ed erogare servizi sanitari in maniera performante e sicura, va pesato il livello di partecipazione e di soddisfazione di pazienti e professionisti sanitari in una condizione per certi versi più “comoda”, ma per altri più sfidante in termini psicologici, sociali e relazionali.

Oggi la nostra società non chiede più solo “sanità”, quindi il *servizio* o la *prestazione*, ma anche un’altra “Medicina”, altre modalità, altre relazioni, una idea più moderna di scienza. Senza limitarci quindi alle pur legittime ed utili aspirazioni procedurali orientate alla semplificazione e standardizzazione, dovremo abituarci al confronto con una Medicina (e una ricerca che la alimenta) sempre meno dogmatica, intrinsecamente *complessa*¹², e nella quale la complessità si può adeguatamente indagare e governare solo con un approccio “olistico” e non “riduzionistico”, in altre parole “complesso”. La Medicina è probabilmente una scienza senza pari, che agisce in una realtà multidimensionale fatta di persone, tecnologie, tempi e luoghi che sono interconnessi e generano condizioni più o meno favorevoli per gli esiti di salute pubblica e di benessere psico-fisico dei singoli cittadini/pazienti.

A queste riflessioni, seppur in una prospettiva comprensibilmente parziale e specifica, non sfuggono i Decentralized Clinical Trials, e la necessità che in essi, rispetto ai loro possibili limiti, prevalgano le aspettative di beneficio per i pazienti e per i ricercatori sotto il profilo sanitario, psicologico, sociologico ed etico.

Bibliografia

1. <https://www.oma.com/projects/the-hospital-of-the-future> (Accesso 19 Gennaio 2022)
2. Compare A, Molinari E, Bellardita L, Villani A, Branzi G, Malfatto G, Boarin S, Cassi M, Gnisci A, Parati G. Monitoraggio psicologico e cardiologico a distanza mediante tecnologie wireless in pazienti con scompenso cardia-

co: il progetto ICAROS. *Mente e cuore* 2007: 363-387, Springer, Milano

3. Collicelli C, Durst L. Società, politica, scienza: l'importanza della fiducia. In *The future of science and ethics*. 2020; 5, Fondazione Veronesi, Milano

4. Brown S. The new deficit model. *Nature Nanotech* 2009; 4: 609-661.

5. https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_it

6. Malva A, Berrino L, Chiamulera C, Maggioni AP, Maiello E, Pieralli F, Vella S, Vercellone A. Decentralized Clinical Trials, perché SI e perché NO (e qualche FORSE)... il punto di vista di Ricercatori / Clinici. In: Gussoni G. (Editor) "Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi". *Tendenze nuove* 2022; Numero Speciale 1/2022: 95-114. Passoni Editore, Milano

7. Gussoni G, Scaccabarozzi S. (a cura di). *La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato. Barriere, opportunità ed esperienze*. 2021, EDRA, Milano

8. Collicelli C, Durst L. (a cura di). *CNR Ethics - I dispositivi medici: sostenibilità del SSN e governo dell'innovazione. Le reti cliniche come motore di sviluppo*. 2022 (in corso di pubblicazione)

9. Engelhardt HT Jr. *Manuale di Bioetica*. 1991: 294, Il saggiatore, Milano

10. Stefanelli S, Mannelli C, Preite F, Ravizza A, Tosolini F. Aspetti etici, legali e tutela della privacy nei Decentralized Clinical Trials. In: Gussoni G. (Editor) "Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi". *Tendenze nuove* 2022; Numero Speciale 1/2022: 153-172. Passoni Editore, Milano

11. Carta dei principi e dei valori per la partecipazione dei pazienti ai trial clinici. <https://www.personenonolopazienti.it/focus-trial-clinici/>

12. Cavicchi I. *La scienza impareggiabile, medicina, medici e malati*. 2022, Castelvecchi Editore, Roma.

Elenco degli Autori del volume “Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perchè e come?”

- Roberto Ascione - *Healthware Group, Salerno e Milano*
- Giuseppe Banfi - *IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi e Università Vita e Salute San Raffaele, Milano*
- Massimo Beccaria - *Direzione Generale Advice Pharma Group, Milano*
- Lara Bellardita - *Centri Psicologia Clinica, Milano*
- Liberato Berrino - *Società Italiana di Farmacologia (SIF) e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia “L. Donatelli”, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli*
- Marie-Georges Besse - *Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), Milano, e Servier Italia, Roma*
- Elio Borgonovi - *Fondazione Smith Kline, Verona e CERGAS - SDA Bocconi School of Management, Milano*
- Celeste Cagnazzo - *Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Torino*
- Caterina Caminiti - *Direzione Generale, UO Ricerca Clinica ed Epidemiologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*
- Ferdinando Capece Minutolo - *Quality & Regulatory Affairs, Confindustria Dispositivi Medici, Roma*
- Stefano Capolongo - *Digital&Health Lab, Dipartimento di Architettura, ingegneria delle costruzioni e ambiente costruito (ABC), Politecnico di Milano*
- Marianna Cavazza - *CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Milano*
- Cristiano Chiamulera - *Società Italiana di Farmacologia (SIF) e Sezione di Farmacologia, Unità Operativa Semplice Farmacologia, Università degli Studi di Verona - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*
- Stefania Collamati - *DCT Operations, Bayer, Milano*

-
- Carla Collicelli - *Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) / CID-Ethics / Sapienza Combiomed e ASviS Relazioni Istituzionali, Roma*
 - Giovanni Corrao - *Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università Milano-Bicocca, Milano*
 - Lorenzo Cottini - *Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e Evidenze Clinical Research Italy, Milano*
 - Romano Danesi - *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa e Comitato Etico di Area Vasta Romagna, c/o Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola (FC)*
 - Gennaro Daniele - *UOC Fase 1, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma*
 - Lucio Da Ros - *Fondazione Smith Kline, Verona*
 - Angela Del Vecchio - *Ufficio Ispezioni GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma*
 - Jacopo Demurtas - *Medicina Generale e Cure Primarie USL Toscana Sud Est e Idimea, Milano*
 - Francesca Diodati - *Direzione Generale, UO Ricerca Clinica ed Epidemiologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*
 - Diego Alejandro Dri - *Area Pre-Autorizzazione, Ufficio Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma*
 - Ludovica Durst - *Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)/CID-Ethics e Sapienza Università di Roma*
 - Mariacristina Festa - *Data Management, Johnson & Johnson, Leiden, The Netherlands*
 - Sebastiano Filetti - *School of Health-UnitelmaSapienza Università di Roma*
 - Fabrizio Forini - *Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO) e Direzione Clinical Operations IQVIA, Milano*
 - Francesco Gabbrielli - *Direzione Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
 - Ilaria Galetti - *Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia (GILS)*

-
- Fabrizio Galliccia - *Ufficio Ispezioni GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma*
 - Alfonso Gentile - *Assobiotec, Roma e Takeda Italia, Roma*
 - Gianluigi Giannelli - *Direzione Scientifica, IRCCS "Saverio De Bellis", Castellana Grotte (BA)*
 - Valeria Glorioso - *Centro Studi Confindustria Dispositivi Medici, Roma*
 - Gualberto Gussoni - *Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI, Milano*
 - Paola Kruger - *EUPATI*
 - Roberto Labianca - *Comitato Etico Istituto Nazionale dei Tumori, Milano e Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)*
 - Felice Lopane - *Life Sciences Assolombarda, Milano*
 - Aldo Pietro Maggioni - *Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)*
 - Evaristo Maiello - *Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG) e Unità Operativa Complessa di Oncologia, Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*
 - Alberto Malva - *Medico di Medicina Generale e Fondazione Smith Kline, Verona*
 - Chiara Mannelli - *Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Torino*
 - Domenico Mantoan - *Direzione Generale, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), Roma*
 - Stefano Marini - *Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO) e Dati & Ricerca S.r.l., Roma*
 - Ilaria Maruti - *Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) e Roche S.p.A., Milano*
 - Nello Martini - *Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Casalecchio di Reno (BO) e Roma*
 - Alessandro Mugelli - *Università di Firenze e Comitato Etico regionale (sez. A) della Regione Emilia Romagna*

-
- Sandra Petraglia - *Area Pre-Autorizzazione Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma*
 - Carlo Petrini - *Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali, Roma*
 - Filippo Pieralli - *Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Medicina Interna ad Alta Intensità, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*
 - Maurizio Gaetano Polignano - *Unità Valorizzazione della Ricerca (UVaR), Direzione Scientifica, IRCCS “Saverio de Bellis”, Castellana Grotte (BA)*
 - Francesca Preite - *Studio Legale Miari-Preite, Reggio Emilia*
 - Paolo Primiero - *ASSOMONITOR, Roma*
 - Alice Ravizza - *Use-Me-D, Torino*
 - Elisabetta Ravot - *Healthware Group, Salerno e Milano*
 - Giuseppe Recchia - *Fondazione Smith Kline e daVi Digital Medicine, Verona*
 - Massimo Reichlin - *Facoltà di Filosofia Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*
 - Elisabetta Riva - *Comitato Etico IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*
 - Elisa Sala - *Freelance Medical Writer e Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell’Industria (AFI), Milano*
 - Eugenio Santoro - *Laboratorio Informatica Medica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*
 - Sergio Scaccabarozzi - *Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia*
 - Enrico Serafini - *Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO), Milano*
 - Eleonora Sfreddo - *Direzione Operativa FROM - Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo*
 - Tommaso Antonio Stallone - *Direzione Generale, IRCCS “Saverio de Bellis”, Castellana Grotte (Bari)*
 - Silvia Stefanelli - *Studio Legale Stefanelli & Stefanelli, Bologna-Milano*

-
- Sara Testoni - *Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Meldola (FC)*
 - Francesca Tosolini - *Direzione Generale, IRCCS CRO di Aviano (PN)*
 - Paola Trogu - *Gruppo Ricerca Clinica e Medical Affairs, Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), Milano*
 - Roberto Vallalta - *Global Monitoring and Site Engagement (GMASE), Glaxo Smith Kline SpA, Verona*
 - Stefano Vella - *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 - Adriano Vercellone - *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) e ASL Napoli 3 Sud, Torre del Greco (NA)*
 - Elisa Zagarrì - *Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI, Milano*

Hanno partecipato agli incontri/forum preparatori per la redazione del volume, e si ringraziano per il contributo

- Giuseppe Caruso - *Area Ricerca, Farindustria, Roma*
- Alessandro D'Arpino - *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) e Farmacia Ospedaliera Ospedale di Perugia*
- Silvia Michelagnoli - *Clinical Study Unit, South Europe & Italy, Sanofi, Milano*
- Roberto Triola - *Area Trasformazione Digitale, Farindustria, Roma*
- Marco Zibellini - *Direzione Tecnico-Scientifica, Farindustria, Roma*



Fondazione Smith Kline

La *Fondazione Smith Kline* è un'istituzione indipendente costituita nel 1979 e riconosciuta Ente Morale senza fini di lucro dal Presidente della Repubblica (D.P.R. 9 settembre 1982, n. 917).

Nella sua veste di aggregatore di competenze, esperienze e conoscenze, la Fondazione da sempre si pone come punto di riferimento e incubatore di progettualità per Operatori sanitari, Pazienti e Istituzioni, allo scopo di offrire contributi originali nel complesso panorama della sanità. Dall'inizio degli anni Duemila ha avviato le iniziative nell'area della Prevenzione, riconosciuta essere un imprescindibile pilastro del "sistema salute" italiano. La Fondazione ha più recentemente intrapreso ulteriori nuovi progetti per stimolare la ricerca e la sanità del nostro paese lungo un percorso di trasformazione digitale, destinato a rappresentare un profondo cambiamento organizzativo, tecnologico e culturale con importanti implicazioni etiche e sociali.

FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) è una Società Scientifica Italiana di Medicina Interna, fondata nel 1996. FADOI, Federazione di 19 Associazioni Regionali con un numero complessivo di oltre 3.000 iscritti, è la Società di riferimento per i professionisti sanitari che operano in Reparti di Medicina Interna negli ospedali italiani. L'obiettivo principale della Società, nell'ambito della Medicina Interna, è il miglioramento della pratica clinica attraverso la promozione della ricerca e il continuo aggiornamento delle conoscenze medico-scientifiche degli operatori sanitari. Nel 2009 è stata costituita la Fondazione FADOI, impegnata nell'attuazione degli obiettivi strategici della Società e nello sviluppo dei relativi progetti. FADOI ha inoltre promosso la creazione e lo sviluppo dell'Associazione Scientifica ANIMO, per infermieri operanti nei Dipartimenti di Medicina Interna, che collabora con FADOI in numerose iniziative di ricerca e formazione.