



RAPPORTI ISTISAN 22|4 IT

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Decentralized Clinical Trial: **nuovo approccio alla sperimentazione clinica** **per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca**

a cura di

F. Gabbielli, M. Zibellini, R. Triola, M. Bocchino,

per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati



TECNOLOGIE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

***Decentralized Clinical Trial:*
nuovo approccio alla sperimentazione clinica
per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca**

a cura di
Francesco Gabbrielli (a), Marco Zibellini (b),
Roberto Triola (b), Manuela Bocchino (a),
per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati

*(a) Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali,
Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Farminindustria, Roma*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
22/4 IT**

Istituto Superiore di Sanità

Decentralized Clinical Trial e telemedicina: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca.

A cura di Francesco Gabbrielli, Marco Zibellini, Roberto Triola, Manuela Bocchino, per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati
2022, viii, 135 p. Rapporti ISTISAN 22/4 IT

Il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità e Farindustria hanno approfondito modalità innovative per condurre *Decentralized Clinical Trial* (DCT) in Italia condividendo *Real World Data* (RWD) e per realizzare reti collaborative di ricerca clinica usando tecnologie digitali. Temi trattati: rapporto tra telemedicina e RWD nel servizio sanitario italiano; approccio dei Comitati Etici su DCT, consenso informato elettronico e uso del dato; esperienza toscana di evoluzione del fascicolo sanitario elettronico verso la condivisione collaborativa dei dati sanitari; significato e prospettive del DCT focalizzato sul paziente; metodologia, *best practice* e requisiti dei DCT. Viene motivato e proposto lo sviluppo in Italia di una rete collaborativa dedicata ai DCT con sistemi di telemedicina, spiegandone la modalità di realizzazione e il ruolo strategico verso la *precision medicine*. Presenti anche un glossario e sei appendici su: telemedicina, *remote Source-Data-Verification*, approccio *direct-to-patient*, *Study Coordinator*, piattaforma condivisa DCT, *eSignature*.

Parole chiave: Telemedicina; eHealth; Sperimentazione Clinica; Big Data; Dispositivi Medici; Comitati Etici

Istituto Superiore di Sanità

Decentralized clinical trials and telemedicine: a new approach to clinical trial to facilitate the patient and speed up research.

Edited by Francesco Gabbrielli, Marco Zibellini, Roberto Triola, Manuela Bocchino, for the Study Group on Telemedicine in Decentralized Clinical Trials
2022, viii, 135 p. Rapporti ISTISAN 22/4 IT (in Italian)

The National Centre for Telemedicine and New Health Care Technologies dell'Istituto Superiore di Sanità (the National Health Institute in Italy) and Farindustria explored innovative ways to conduct Decentralized Clinical Trials (DCTs) in Italy by sharing Real World Data (RWD) and to create collaborative clinical research networks using digital technologies. Topics covered: relationship between telemedicine and RWD in the Italian health service; approach of the Ethics Committees on DCTs, electronic informed consent and use of data; Tuscan experience on the evolution of the electronic health record towards the collaborative sharing of health data; meaning and perspectives of patient-focused DCTs; DCT methodology, best practices and requirements. The development in Italy of a collaborative network dedicated to DCT with Telemedicine systems is motivated and proposed, explaining the method of implementation and the strategic role towards precision medicine. There is also a glossary and six appendices on: telemedicine, remote Source-Data-Verification, direct-to-patient approach, Study Coordinator, DCT shared platform, eSignature.

Key words: Telemedicine; eHealth; Clinical Trials; Big Data; Medical Devices; Ethics Committees

Per informazioni su questo documento scrivere a: francesco.gabbrielli@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Gabbrielli F, Zibellini M, Triola R, Bocchino M, per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati (Ed.). *Decentralized Clinical Trial e telemedicina: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISTISAN 22/4 IT).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



Composizione del Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati

ENTE PROMOTORE

Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali (CNTNT)

Prof. Francesco Gabbrielli

Dott.ssa Manuela Bocchino

Dott. Alessandro Ghirardini

Segreteria scientifica della Presidenza

Dott. Luigi Bertinato

con la collaborazione di

Unità di Bioetica

Dott. Carlo Petrini

Dott.ssa Sabina Gainotti

ASSOCIAZIONE COLLABORANTE

Farindustria

Dott. Giuseppe Caruso

Dott. Carlo Riccini

Dott. Roberto Triola

Dott. Marco Zibellini

ESPERTI INDIPENDENTI INCARICATI DAL CNTNT

Regione Toscana

Direzione Salute, welfare e coesione sociale

Ing. Andrea Belardinelli

IRCCS MultiMedica di Milano

Prof. Gian Franco Gensini

Real World Solutions, IQVIA

Dott.ssa Antonella Levante

SCImPULSE Foundation

Prof. Marco Manca

ESPERTI DELEGATI DAGLI ASSOCIATI DI FARMINDUSTRIA

Gli esperti delegati hanno lavorato organizzandosi in gruppi tematici

Coordinamento dei Gruppi Tematici

Giuseppe Caruso

Roberto Triola

Farindustria

Farindustria

Gruppo Tematico DCT revisione letteratura e mappatura *best-practice*

Federica Danzi

Patrizia De Cesare

Tamura Della Mussia

GSK

MSD

Amgen

Paola Fattore	<i>MSD</i>
Marinella Galbiati	<i>Boehringer-Ingelheim</i>
Nicoletta Gandolfi	<i>Servier</i>
Silvia Michelagnoli (coordinatore)	<i>Sanofi</i>
Alessandra Nuti	<i>Menarini</i>
Angela Pellegrino	<i>Astrazeneca</i>
Antonella Traverso	<i>Amgen</i>
Paola Trogu	<i>Bayer</i>

Gruppo Tematico DCT assetti organizzativi e requisiti generali

Donatella Albanesi	<i>Novartis</i>
Patrizia De Cesare	<i>MSD</i>
Elena Galbusera	<i>Janssen</i>
Alfonso Gentile	<i>Takeda</i>
Cristina Lupini	<i>BMS</i>
Silvia Michelagnoli	<i>Sanofi</i>
Silvia Pozzi	<i>Sanofi</i>
Simona Re (coordinatore)	<i>Roche</i>
Eva Josephine Runggaldier	<i>Novartis</i>

Gruppo Tematico DCT requisiti tecnologici e infrastrutturali

Federica Bitonti	<i>Pfizer</i>
Francesco Di Monaco	<i>Sanofi</i>
Massimo Granata	<i>Novartis</i>
Massimo Rofi	<i>MSD</i>
Stefano Zagnoni (coordinatore)	<i>Janssen</i>

Gruppo Tematico DCT aspetti regolatori, privacy e GCP

Carla Balduzzi (coordinatore)	<i>Astrazeneca</i>
Federica Bitonti	<i>Pfizer</i>
Silvia Bovolenta	<i>Janssen</i>
Carla Bruzzese	<i>Servier</i>
Tamura Della Mussia	<i>Amgen</i>
Marinella Galbiati	<i>Boehringer-Ingelheim</i>
Nicoletta Gandolfi	<i>Servier</i>
Silvia Michelagnoli	<i>Sanofi</i>
Alessia Moretti	<i>MSD</i>
Alessandra Nuti	<i>Menarini</i>
Chiara Povesi	<i>Bayer</i>
Antonella Traverso	<i>Amgen</i>

INDICE

Presentazione

Silvio Brusaferrò..... v

Prefazione

Massimo Scaccabarozzi..... vii

Introduzione

Francesco Gabbrielli..... 1

PRIMA SEZIONE

Evoluzione della decentralizzazione dei trial per mezzo delle reti collaborative di ricerca e della telemedicina

1 Definizione di decentralized clinical trial

Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati 9

2 Implicazioni della decentralizzazione sui trial: metodologia, promesse e rischi

Marco Manca, Francesco Gabbrielli, Andrea Piccioli..... 14

3 Rapporto tra telemedicina e *Real World Data*: indicazioni per il corretto uso dell'ecosistema della salute

Francesco Gabbrielli, Manuela Bocchino, Antonella Levante, Luigi Bertinato..... 23

4 Sperimentazioni cliniche decentralizzate: la valutazione da parte dei comitati etici

Sabina Gainotti, Carlo Petrini..... 36

5 Verso la condivisione collaborativa dei dati: esperienza toscana di evoluzione del Fascicolo Sanitario Elettronico

Andrea Belardinelli, Francesco Gabbrielli..... 51

6 Nuove prospettive per lo sviluppo della ricerca italiana alla luce delle tecnologie di telemedicina

Francesco Gabbrielli, Marco Manca, Gian Franco Gensini, Manuela Bocchino..... 59

SECONDA SEZIONE

Modalità operative dei *Decentralized Clinical Trial*: possibilità, requisiti e problematiche

7 Perché i *Decentralized Clinical Trial*: un approccio focalizzato al paziente

Giuseppe Caruso, Roberto Triola per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati..... 71

8 Nuove prospettive dei *Decentralized Clinical Trial* alla luce delle nuove tecnologie e dell'accelerazione COVID-19

Roberto Triola, Giuseppe Caruso per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati..... 75

9 Revisione della letteratura sulla metodologia dei <i>Decentralized Clinical Trial</i> e mappatura delle <i>best practice</i>	
<i>Gruppo Tematico DCT revisione letteratura e mappatura best-practice</i>	77
10 Come cambiano gli assetti organizzativi e quali i requisiti generali nei <i>Decentralized Clinical Trial</i>	
<i>Gruppo Tematico DCT e assetti organizzativi e requisiti generali</i>	97
11 Requisiti tecnologici e infrastrutturali per i <i>Decentralized Clinical Trial</i>	
<i>Gruppo Tematico DCT requisiti tecnologici e infrastrutturali</i>	99
12 Aspetti regolatori, privacy e le <i>Good Clinical Practice</i> nei <i>Decentralized Clinical Trial</i>	
<i>Gruppo Tematico DCT aspetti regolatori, privacy e GCP</i>	106
Postfazione	
<i>Andrea Piccioli</i>	109
APPENDICE A	
Materiale di approfondimento	111
A1. Telemedicina	113
A2. <i>Direct-to-patient</i>	115
A3. <i>Remote Source Data Verification</i>	117
A4. Inserimento strutturato della figura di <i>Study Coordinator</i> (personale dedicato alla sperimentazione clinica) nello staff di ricerca del centro sperimentale.....	122
A5. Piattaforma condivisa di clinical trial con accesso al pubblico.....	125
A6. Approfondimento su <i>eSignature</i>	127
Glossario	129
Executive summary	131

PRESENTAZIONE

Condivido alcune riflessioni introduttive su questo interessante studio che ha il merito di portare all'attenzione di tutta la comunità dei professionisti sanitari una tematica oggi molto promettente per il progresso delle scienze mediche, ma anche rilevante per l'opportunità in Italia di svolgere sperimentazioni cliniche innovative basate su nuovi modelli di gestione dei dati grazie alle tecnologie digitali. Questo lavoro si occupa dei trial clinici decentralizzati e si divide in due parti: la prima focalizzata sull'analisi delle relative questioni metodologiche, compresa l'interazione con il metodo di *Real World Evidence* (RWE); la seconda volta a definirne i principali aspetti operativi, offrendo conoscenze significative per sviluppare tali sperimentazioni.

Sapere cogliere le opportunità che provengono dai trial clinici decentralizzati è importante dal momento che i tradizionali metodi per l'acquisizione di evidenze scientifiche, anche se tutt'ora consolidati e certamente necessari, mostrano alcuni limiti nella loro possibilità di generalizzazione dei risultati, in particolare considerando la variabilità del mondo reale che oggi possiamo studiare non solo a livello tissutale e cellulare ma anche molecolare e genomico così come a livello sociale e ambientale.

Ciò è possibile perché i sistemi digitali e di telecomunicazione, che continuamente aumentano di numero e moltiplicano la loro varietà, unitamente alla progressiva miniaturizzazione dei dispositivi elettronici, ci mettono a disposizione dati in quantità sempre più grande che provengono non solo dal corpo dei pazienti, ma anche dall'ambiente della loro vita e perfino dalle relazioni sociali in cui essi vivono.

Tutti questi dati vengono ancora troppo poco utilizzati dal punto di vista scientifico, soprattutto riguardo alla possibilità di combinarli tra loro per mezzo di reti collaborative tra centri di ricerca. Invece, con tali nuove modalità di svolgimento, gli studi clinici stanno aprendo nuove opportunità per la ricerca delle evidenze utili a risolvere le molteplici problematiche nella cura delle persone e dell'ambiente in cui esse vivono.

Questo lavoro richiama anche l'attenzione del lettore sull'importante effetto dei trial clinici decentralizzati nella promozione di un nuovo ruolo del paziente e del *caregiver* nella conduzione delle sperimentazioni cliniche: da oggetto della sperimentazione di cui tutelare la sicurezza, a soggetto partecipante alla ricerca, capace di influenzarne il corso in modo significativo. In questo modo i risultati dei trial clinici potranno anche dare ulteriore supporto alla programmazione sanitaria.

Infine, occorre mettere in evidenza anche il particolare significato assunto dalla modalità collaborativa pubblico-privato promossa, messa in atto e coordinata per questo lavoro dal Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, in collaborazione con Farmindustria. Si tratta di un esempio virtuoso di partnership che ha mostrato la concretezza di nuove forme di attività collaborativa, multidisciplinare e multistakeholder.

Desidero complimentarmi con tutti gli stimati professionisti che hanno collaborato allo studio ed esprimere particolare gratitudine al personale dell'Istituto Superiore di Sanità che si è impegnato a promuoverlo e supportarlo, per la prima volta in Italia.

Silvio Brusaferrò
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

PREFAZIONE

Partnership è la parola chiave in questi anni '20 del nuovo Millennio. È ormai evidente a tutti che nel mondo contemporaneo, globale e interconnesso, si innova, ci si sviluppa e si crea benessere solo lavorando “insieme”. Per questo Farindustria crede fortemente nel valore della collaborazione con le Istituzioni. Con questo spirito è nata la pubblicazione realizzata insieme all'Istituto Superiore di Sanità per approfondire i temi legati all'utilizzo delle tecnologie digitali e dei servizi di telemedicina a supporto degli studi clinici.

Nonostante il difficile periodo di emergenza pandemica COVID-19 le aziende farmaceutiche hanno aumentato gli investimenti sia in digitalizzazione sia in ricerca clinica. Da una *survey* condotta da Farindustria con le imprese associate, risulta, infatti, che il 60% degli studi clinici riportati utilizza già almeno una componente remota, digitale o di monitoraggio a distanza.

La ricerca, condotta tra aprile e maggio 2021, ha raccolto i dati provenienti da 25 aziende farmaceutiche e da un campione di 650 studi clinici registrati in Italia nel periodo 2019-2021. Questi dati dimostrano come l'implementazione degli studi clinici decentralizzati, o meglio “ibridi”, sia già una realtà in Italia. Senza le tecnologie digitali non avremmo potuto portare avanti questa mole di studi, e neanche quelli sui vaccini contro il virus SARS-CoV-2, perché proprio a causa dell'emergenza è diventato sempre più difficile per i pazienti accedere ai centri clinici.

L'auspicio, quindi, è che ciò che è stato “straordinario” nell'emergenza per quanto riguarda la conduzione degli studi clinici attraverso tecnologie digitali diventi “ordinario” nel post-pandemia.

In particolare, rispetto ai già esistenti servizi di gestione domiciliare degli studi tramite piattaforme, alla telemedicina e al telemonitoraggio, alla raccolta e gestione dei dati dei pazienti in trial clinico da remoto tramite la completa digitalizzazione delle cartelle cliniche, alla loro potenziale condivisione in un *Federated Data Network* nazionale nel pieno rispetto della normativa sulla *privacy*.

Temi ai quali aggiungere altri del tutto innovativi come la creazione di una “piattaforma web nazionale”, realizzata in *partnership* pubblico privata, contenente le informazioni relative alle sperimentazioni cliniche in atto, in modo da coinvolgere i pazienti che desiderano identificare quelle disponibili nella loro patologia, con contestuale possibilità di “arruolamento digitale” nel relativo studio clinico.

È bene ricordare però, anche in questa sede, che le tecnologie digitali non sono un fine, ma uno dei mezzi con cui l'uomo può migliorare le terapie, la salute e la vita delle persone. In questo senso è fondamentale che accanto alla digitalizzazione dei beni e dei servizi cresca soprattutto la consapevolezza che l'innovazione tecnologica è al servizio dell'essere umano, quindi del paziente, del medico e di tutti i professionisti sanitari.

Per questo è indispensabile investire nelle infrastrutture, nei servizi e nelle applicazioni digitali, e contestualmente farlo nelle competenze dei professionisti sanitari che si devono avvalere delle tecnologie per migliorare la capacità di rispondere alla domanda di salute. Analogamente i pazienti e i *caregiver* devono maturare conoscenze digitali per usare le tecnologie in modo consapevole.

Sarà quindi imprescindibile nei prossimi anni investire nei centri clinici in tecnologie digitali materiali e immateriali, nell'assunzione di nuove figure professionali, nella formazione delle risorse umane, dei pazienti e dei *caregiver*.

Far crescere, grazie al digitale e a un contesto attrattivo per gli investimenti delle aziende, il già elevato livello della ricerca medica italiana deve essere solo un passaggio tecnologico e

organizzativo verso l'obiettivo finale di qualsiasi innovazione: il miglioramento della salute dei pazienti.

Anche in questo ambito le imprese del farmaco in Italia confermano la concreta volontà di essere Partner strategico del Paese e di mettere a sistema le proprie capacità per la qualità della vita, il progresso della Ricerca, lo sviluppo della Società e dell'economia.

Massimo Scaccabarozzi
Presidente Farmindustria

INTRODUZIONE

Francesco Gabrielli

Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'idea iniziale di questo documento è scaturita in occasione di un confronto culturale tra professionisti afferenti alle Imprese del farmaco e il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali (CNTNT) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dedicato alla telemedicina e alle innovazioni digitali in sanità, promosso a fini formativi nel 2020 da Farmindustria.

In tale occasione è emerso chiaramente dal dibattito sulle innovazioni nella ricerca che uno dei punti più importanti consiste nel *capire come l'inserimento delle tecnologie digitali possa potenziare le sperimentazioni cliniche rendendole più veloci, più semplici, più diffuse, pur mantenendo intatto, o addirittura migliorandolo, il valore delle evidenze prodotte.*

Tale problematica, densa di prospettive anche per tutto il sistema sanitario italiano, oltre ad essere già oggetto di attenzione da parte delle Imprese del farmaco, era stata inserita anche in alcuni studi che il CNTNT stava conducendo in modo indipendente per definire nuovi modelli di reti collaborative di ricerca clinica basate sull'utilizzo di risorse cloud, sistemi di analytics e di blockchain dedicati alla sanità. Il CNTNT aveva centrato la propria attenzione su nuove esperienze di analisi dati per studiare in modo innovativo i servizi sanitari e le relative zone geografiche di pertinenza e su innovazioni di processo delle sperimentazioni cliniche per mezzo delle tecnologie digitali. Tutto ciò con l'obiettivo di incrementare il ricorso ai *Decentralized Clinical Trial* (DCT) in Italia grazie al superamento dei limiti spazio-tempo tipici delle modalità analogiche. Tale approccio risultava condiviso anche da Farmindustria, che aveva anch'essa affrontato sul piano teorico le medesime problematiche grazie ai numerosi esperti che quotidianamente promuovono e conducono sperimentazioni cliniche per conto delle Imprese del farmaco.

A seguito di ciò è stata avanzata l'ipotesi di collaborare per redigere un documento specifico di indirizzo a livello nazionale, che fosse anche utile per promuovere la ricerca italiana a livello internazionale.

Parlando di DCT e di tecnologie digitali è intuitivo comprendere che l'attenzione vada indirizzata alla digitalizzazione dei dati e alla loro gestione nei sistemi sanitari. Quindi, lo studio è stato pensato per definire un insieme coerente di elementi di gestione a distanza dei dati in modo utile alle sperimentazioni cliniche e tale anche da mantenere le più elevate garanzie nel controllo delle modalità di esecuzione delle sperimentazioni stesse.

In generale, la gestione dei dati in ambito sanitario è da sempre particolarmente difficile rispetto ad altri settori professionali, sia sul piano normativo che su quello pratico tecnico. L'efficiente interazione tra organizzazione sanitaria, pratica medica, gestione dei dati e ricerca clinica, è ben presente anche nella medicina dell'epoca analogica. Tuttavia, tale interazione non considera la digitalizzazione dei dati, delle immagini, dei suoni, dei dispositivi, nonché la loro miniaturizzazione e automazione. Dunque, il cambiamento di approccio al trattamento di tali dati indotto dalle tecnologie digitali, di telecomunicazione e robotiche non può limitarsi al mero fatto tecnico, ma coinvolge necessariamente le modalità di esecuzione della ricerca medica e in particolare delle sperimentazioni cliniche.

Ovvero, si tratta di un ripensamento dei modelli di gestione dei dati da affiancare in modo armonico allo sviluppo dei nuovi processi organizzativi sanitari locali, pubblici e privati. Ciò

costituisce una necessità operativa per rendere efficaci nella pratica le possibilità offerte dalle tecnologie digitali.

Inoltre, i dati non sono più solo quelli generati dalle attività dei sanitari (i tradizionali “dati sanitari”), ma anche quelli originati direttamente dai pazienti (uso individuale di dispositivi digitali) e dalla *microarea di cyberspazio* che circonda la vita del paziente (database istituzionali e commerciali, geolocalizzazione, posta elettronica, *social network*, sistemi di profilazione, sensori ambientali e *wearable*, ecc.).

Le tecnologie digitali hanno facilitato in sanità la soluzione di problemi irrisolvibili in ambito analogico, ad esempio prevedere a distanza e con giorni di anticipo l’arrivo di una riacutizzazione di malattia cronica, come avviene già efficacemente per lo scompenso cardiaco (1). Tuttavia, nel creare nuove opportunità le tecnologie digitali hanno anche creato nuove problematiche, mai affrontate prima: necessità di programmare nel dettaglio l’interazione uomo-macchina prima di iniziare un’attività; distribuzione ubiquitaria di infrastrutture di connettività; standard di interoperabilità di sistemi e dati; ridondanza dei sistemi di protezione e archiviazione dei dati; superconvergenza tecnologica; accelerazione del *turn-over* tecnologico hardware e software; ecc.

La trasmissione in tempo reale dei dati originati da fonti differenti e le nuove modalità di analisi che derivano dalla loro condivisione, costituiscono due tra le principali conseguenze dell’innovazione digitale e dei sistemi di telecomunicazione wireless. Si tratta di rilevanti progressi per la sperimentazione clinica, ma occorre riuscire ad utilizzarli a pieno in ambito sanitario. Infatti, in origine i sistemi di *analytics* sono stati costruiti per dare risposte a domande complesse di *business analysis*, sostanzialmente per approfondire le conoscenze delle relazioni socio-ambientali dei differenti settori di mercato, per fare previsioni su tendenze evolute e in tal modo agevolare le decisioni manageriali in situazioni di incertezza e multifattorialità (2). Si tratta di fatto di utilizzare in combinazione vari strumenti matematici (statistica, modellizzazione predittiva, ecc.) per trovare nuovi modelli di interazione tra i dati disponibili, per ottenere nuove correlazioni probabilistiche o deterministiche e di conseguenza generare nuove informazioni aggiuntive per la presa di decisione.

Tale evoluzione dell’utilizzo dei dati è stata rapidamente concettualizzata anche nelle scienze biomediche (3), ma la suddetta rapidità ideativa non ha trovato corrispondente rapidità nell’attuazione concreta, specialmente nelle attività cliniche (4). Ovviamente, come tutti i processi di cambiamento in fase iniziale, anche i DCT trovano ostacoli al loro sviluppo nell’inerzia culturale. Inoltre, in passato, lo sviluppo degli *analytics* è stato ostacolato anche dai limiti tecnici relativi all’archiviazione dei dati e alla velocità di elaborazione. Oggi però esiste la disponibilità tecnologica per realizzare la gestione di *big data* nella pratica quotidiana ed è anche possibile aggiungerci la progressiva applicazione dei sistemi di *machine learning* e *deep learning*. Per altro, le modalità di utilizzo di tali nuove possibilità nella sperimentazione clinica sono state indicate anche dalla recente specifica guida che l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato per la richiesta di autorizzazione (5).

In altre parole, esiste la possibilità di sviluppare nuove attività basate su flussi sempre più complessi di interscambio e condivisione di dati digitali. Nell’ambito delle sperimentazioni cliniche ciò può portare a superare non pochi limiti, riducendo tempi e costi delle sperimentazioni in modo impensabile prima d’ora.

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano ha una potenzialità in questo tipo di sviluppo quasi unica al mondo, per dimensioni, per qualità della ricerca e dell’assistenza, per livello tecnologico. Per mettere a servizio della collettività tali potenzialità, serve lo sviluppo di una virtuosa partnership pubblico-privato, in cui le Istituzioni pubbliche di ricerca operino insieme alle imprese private e il lavoro collegiale sia controllato da altre istituzioni pubbliche indipendenti, con procedure sicure ma anche in linea con la realtà moderna.

Il presente studio è articolato in due sezioni: la prima è dedicata alle problematiche scientifiche, etiche e regolatorie, nonché alle nuove opportunità di progresso, che originano utilizzando sistemi di telemedicina e altre innovazioni digitali nei DCT; la seconda descrive le possibili modalità operative per condurre efficacemente i DCT per mezzo dei sistemi di telemedicina e di gestione a distanza dei dati digitali dei pazienti, con l'analisi delle problematiche di realizzazione e conduzione di tali sperimentazioni. Infine, è presente una raccolta di sei appendici di approfondimento.

Lo studio è stato realizzato dal Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati, costituito a Roma il 19 novembre 2020. Esso è stato promosso dal CNTNT dell'ISS, che ha proposto a Farindustria la collaborazione a titolo non oneroso allo studio, chiedendo sia di facilitare la collaborazione volontaria di professionisti esperti nella realizzazione e conduzione di DCT, afferenti ovviamente alle Aziende associate, sia di coordinarne il lavoro in sottogruppi tematici corrispondenti ai capitoli della seconda sezione del documento.

Il CNTNT, oltre al coordinamento generale dello studio, ha chiesto la collaborazione volontaria a professionisti e ricercatori indipendenti, esperti di telemedicina, di ricerca clinica, di organizzazione sanitaria e di gestione dati. Inoltre, sempre su richiesta del CNTNT, il Centro di Bioetica dell'ISS ha collaborato arricchendo il testo con uno specifico capitolo sugli aspetti di etica nella gestione dei dati sanitari nei DCT.

A tutti i suddetti esperti coinvolti dal CNTNT è stato chiesto di contribuire alla stesura dei capitoli nella prima sezione del documento, ognuno rispetto alle proprie competenze ed esperienze e anche di revisionare in modo indipendente la seconda sezione elaborata dai sottogruppi tematici coordinati da Farindustria.

Allo stesso modo, agli esperti coordinati da Farindustria il CNTNT ha chiesto di revisionare in modo autonomo il testo della prima sezione, alla luce delle loro esperienze professionali e delle realtà operative delle Imprese produttive.

Al fine di mantenere separati i lavori delle due sezioni senza perdere il controllo della progressione di lavoro, il direttore del CNTNT e alcuni funzionari rappresentanti di Farindustria hanno periodicamente svolto delle riunioni di coordinamento.

Il CNTNT ha sostenuto interamente le attività e le spese necessarie alla pubblicazione, alla traduzione in inglese e in spagnolo e alla diffusione gratuita, secondo le procedure dell'ISS.

Alla realizzazione del lavoro ha contribuito direttamente anche la Segreteria Scientifica della Presidenza e la Direzione Generale dell'ISS.

Tutti i professionisti che hanno fornito il loro contributo di pensiero allo studio e la stessa Farindustria hanno accettato di rendere pubblico gratuitamente il contenuto del documento, nell'interesse della collettività.

Le indicazioni contenute nel presente documento saranno oggetto di revisione periodica, in modo che l'aggiornamento del testo possa avvenire in armonia da una parte con la progressione dei DCT e quindi con l'emergere di nuove evidenze e dall'altra con la maturazione delle innovazioni tecnologiche, quest'ultima misurata con il sistema *Technology Readiness Levels* (TRL) adottato dalla Commissione Europea e che il CNTNT usa come punto di riferimento (6).

Lo schema seguente riporta la definizione di TRL della Commissione Europea:

- TRL 1 - osservazione dei principi fondamentali,
- TRL 2 - formulazione di un technological concept,
- TRL 3 - proof of concept sperimentale,
- TRL 4 - validazione tecnologica in ambiente di laboratorio,
- TRL 5 - validazione tecnologica in ambito industriale,
- TRL 6 - dimostrazione della tecnologia in ambito industriale,
- TRL 7 - dimostrazione del prototipo in ambiente operativo reale,
- TRL 8 - definizione e qualificazione completa del sistema,

TRL 9 - dimostrazione completa del sistema in ambiente operativo reale (prova funzionale con tecnologie abilitanti e applicazione al settore industriale specifico).

Complessivamente, al Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati hanno partecipato 51 professionisti: 6 ricercatori dell'ISS, 4 professionisti esperti indipendenti invitati e nominati direttamente dal CNTNT, 4 esperti di Farindustria e 37 delegati esperti della materia provenienti da quelle Imprese associate a Farindustria che hanno accettato di collaborare allo studio.

Il lavoro nella seconda sezione è stato organizzato con cinque Gruppi Tematici DCT, che sono stati costituiti all'interno del panel di delegati invitati da Farindustria e coordinati dalla stessa associazione:

- Revisione letteratura e mappatura *best-practice*.
- Assetti organizzativi e requisiti generali.
- Requisiti tecnologici e infrastrutturali.
- Aspetti regolatori, privacy e GCP.

I suddetti Gruppi Tematici si sono occupati di svolgere gli studi necessari per la realizzazione dei capitoli della seconda sezione del documento, del glossario e delle appendici.

Si richiama l'attenzione sul fatto che questo lavoro, cercando di portare un contributo sostanziale allo studio di innovazioni nelle sperimentazioni cliniche, ha rappresentato esso stesso un'innovativa esperienza verso l'affermazione in Italia di un nuovo rapporto di collaborazione tra Imprese private ed Enti pubblici, più moderno, più in armonia con i tempi, più adatto a generare valore nell'interesse collettivo.

Tale collaborazione trova il suo punto di origine concettuale nella proattività dell'Istituzione pubblica nell'avviare esperienze collegiali di approfondimento, di verifica, con l'apporto sia degli operatori di un determinato settore sia di esperti indipendenti. A ciò deve fare eco la disponibilità delle Imprese private a mettere una parte della loro forza lavoro a disposizione degli interessi collettivi, senza un immediato ritorno economico ma con la possibilità di aprire nuovi settori di sviluppo costruiti su basi metodologiche solide, in quanto prima di tutto scientificamente studiate, ma poi anche ampiamente condivise con l'esperienza pratica dei professionisti.

I documenti di questo tipo devono essere a libero accesso a tutti e devono mantenere la caratteristica del periodico aggiornamento. In questo modo i contenuti resteranno al passo delle rapide innovazioni, potendo tenere traccia dell'evoluzione del pensiero tecnico-scientifico in assonanza con il progresso delle tecnologie digitali. Ciò rappresenta un vantaggio rilevante, ma anche un impegno per gli Autori.

Per tutto quanto sopra riportato, il CNTNT esprime un sentito ringraziamento a tutti gli esperti indipendenti e agli esperti coinvolti da Farindustria, non solo per l'alto contributo professionale apportato al testo, ma anche per aver dimostrato concretamente la loro disponibilità verso l'interesse collettivo.

Infine, a nome di tutto il gruppo di studio, si esprime un particolare ringraziamento al Servizio di Comunicazione Scientifica dell'ISS per il supporto fornito al lavoro di messa a punto, pubblicazione, traduzione e diffusione del documento.

Bibliografia

1. Di Lenarda A, Casolo G, Gulizia MM, Aspromonte N, Scalvini S, Mortara A, Alunni G, Ricci RP, Mantovan R, Russo G, Gensini GF, Romeo F. Documento di consenso ANMCO/SIC/SIT: Il futuro della telemedicina nello scompenso cardiaco. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2016;17(6):491-507. <https://doi.org/10.1714/2262.24354>
2. Bates P, Biere M, Wiederanders R, Meyer A, Wong B. *New intelligence for a smarter planet: driving business innovation with IBM analytic solutions*. Boise Idaho: MC Press Online LP; 2009.

3. Topol E. *Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again*. New York: Hachette Group; 2019.
4. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, Askham H, Glorot X, O'Donoghue B, Visentin D, van den Driessche G, Lakshminarayanan B, Meyer C, Mackinder F, Bouton S, Ayoub K, Chopra R, King D, Karthikesalingam A, Hughes CO, *et al*. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nature medicine* 2018;24(9):1342-50. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0107-6>
5. 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)*. Roma: AIFA; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/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-> ; ultima consultazione 15/12/21.
6. European Commission. *HORIZON 2020. Work programme 2018-2020. 19. General Annexes*. European Commission Decision C(2019)4575. 2019 Jul 02. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/wp/2018-2020/annexes/h2020-wp1820-annex-ga_en.pdf; ultima consultazione 15/12/2021.

PRIMA SEZIONE
**Evoluzione della decentralizzazione dei trial per mezzo
delle reti collaborative di ricerca e della telemedicina**

1 DEFINIZIONE DI *DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL*

Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati*

Il concetto di *Decentralized Clinical Trial* (DCT) può ritenersi una declinazione dell'evoluzione e modernizzazione degli approcci utilizzati nella conduzione degli studi clinici che possono supportare la trasformazione promossa dal *21st Century Cure Act*, emanato negli Usa nel 2016 e diventato legge alla fine del 2020 (1, 2). Tale legge si basa sulla volontà di includere la prospettiva dei pazienti nello sviluppo di farmaci e di dispositivi digitali e supporta l'accesso, lo scambio e l'uso di informazioni sanitarie elettroniche, senza interruzioni e in modo sicuro.

Concettualmente, gli “studi clinici con metodologie decentralizzate”, ovvero i DCT, sono tali dal momento che prevedono, con l'appropriato uso di tecnologie digitali e di telecomunicazione, la modulazione delle procedure in modo tale da privilegiarne, in sicurezza, la massima decentralizzazione dal centro di ricerca clinica e concentrandole il più possibile dove si trova il paziente.

Tale spostamento del fulcro di attività dal centro clinico alla sede del paziente deve essere tale da realizzare alcuni risultati:

- facilitare il paziente nell'esperienza di adesione al trial, riducendo i disagi che spesso derivano dal doversi recare presso il centro clinico di riferimento per effettuare tutte le procedure previste;
- favorire il coinvolgimento del paziente (e/o del *caregiver*) nel mantenere la correttezza di esecuzione delle procedure, contribuendo in modo innovativo alla riduzione delle problematiche di esecuzione e di aderenza;
- aumentare la sicurezza clinica del paziente;
- aumentare l'accuratezza nell'esecuzione delle attività;
- realizzare nuove opportunità di condivisione dei dati ricavabili dai trial clinici per mezzo di reti collaborative digitali capaci di permettere l'uso collaborativo dei sistemi di *analytics*.

A loro volta, i suddetti risultati pratici permettono di ottenere due vantaggi:

- aumentare grandemente il numero dei pazienti arruolabili contemporaneamente in un singolo studio,
- raccogliere dai pazienti una quantità molto maggiore di dati utili in un tempo molto inferiore.

Tutto ciò crea le condizioni per raggiungere l'obiettivo generale: utilizzare i DCT per velocizzare e rendere più economici i trial clinici, pur mantenendo perfettamente tutte le caratteristiche di sicurezza per i pazienti e di validità scientifica.

La possibilità di svolgere DCT è strettamente correlata con l'utilizzo di sistemi di telemedicina e più in generale di tutte le tecnologie digitali, di telecomunicazione e robotiche che siano in grado di supportare la sperimentazione clinica, di consentire l'esecuzione di procedure controllandole a distanza, dove si trova il paziente o in strutture a lui vicine, limitando o evitando del tutto la necessità di recarsi presso il centro clinico di afferenza.

I DCT non sono da confondere con i *virtual trial* (studi condotti tramite modelli computazionali che non prevedono l'arruolamento di pazienti, ma si avvalgono di metodi computerizzati per creare modelli volti a studiare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco), né tantomeno possono definirsi semplicemente come studi da remoto (che si avvalgono di procedure svolte a distanza piuttosto che al centro clinico), o come i *mobile trial* (trial che prevedono

* La composizione del gruppo è riportata a p. i del volume.

procedure effettuate tramite personale mobile che si reca dal paziente) o i *digital trial* (integrazione di strumenti o App digitali in sperimentazioni condotte presso il centro clinico).

Sebbene ad oggi non ci siano definizioni ufficiali degli enti regolatori, sia la US Food and Drug Administration (FDA) che la European Medicines Agency (EMA), si sono espressi a proposito dei DCT. L’FDA lo ha fatto nel documento “CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials” (3), pubblicato nel 2018, in cui definisce i DCT come quegli studi:

“executed through telemedicine and mobile/local healthcare providers (HCPs), using procedures that vary from the traditional clinical trial model (e.g., the investigational medical product [IMP] is shipped directly to the trial participant)”.

Durante il simposio *Good Practice Symposia Week* (4), organizzato nel 2020 da UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), gli esperti di FDA e di MHRA-UK, rivedendo le sfide nell’assicurare la qualità dei dati nei nuovi disegni degli studi clinici, hanno indicato i DCT come segue:

“These integrate the use of telemedicine, digital health technology tools and other electronic systems to perform some or all trial-related procedures at locations remote from the trial site and may use the participant’s existing healthcare ecosystem or mobile trial personnel to make it more convenient for participants to participate in the trial”.

Si noti che MHRA e FDA nella stessa occasione attribuirono la suddetta indicazione anche ai trial clinici cosiddetti “adattivi” consentendo di modifiche prospetticamente pianificate a uno o più aspetti dei progetti di ricerca clinica sulla base dell’accumulo di dati provenienti dai partecipanti (si tratta di un’ulteriore innovazione che anche il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell’Istituto Superiore di Sanità ha cominciato a studiare a riguardo delle ulteriori modalità d’impiego di sistemi digitali).

L’approccio europeo all’esplorazione dei DCT è sintetizzato già nel 2018 nei documenti di presentazione del programma di finanziamento EU – Innovative Medicine Initiative (IMI). In particolare, nel documento “IMI2-14th Call for proposals” (5), nella sezione specifica “Topic 4: Centre of excellence – remote decentralised clinical trials”, il DCT è *un approccio dirompente che consiste nell’organizzare lo studio clinico attorno al paziente piuttosto che centralizzarlo sul centro clinico*.

Il progetto sui DCT finanziato dal suddetto bando IMI2-14th, intitolato “Trials@Home”, nel presentare il significato dello studio mostra di aver affrontato il tema partendo dallo stesso approccio: “DCTs are one way to make trials more accessible. DCTs are centred around participants”. La definizione di DCT che il progetto Trials@Home adotta nel primo documento redatto dal gruppo di progetto (6), ne è diretta conseguenza:

DCT “are an innovation in clinical trials that combine technological solutions and user-centred design to improve accessibility for participants. By moving trial activities nearer to the participant and allowing individuals more choice in how to participate, they offer the promise of improved recruitment and retention, better engagement and superior generalisability of results when compared to more conventional, or traditional, site-based clinical trials”.

Il continuo emergere di nuove possibilità tecnologiche digitali induce chiaramente un progressivo aumento della fattibilità dei DCT in modalità sempre più sofisticate. Lo stesso programma IMI2 riporta alcuni esempi in tal senso anche nel documento “IMI2-14th Call for proposals” sopra citato. In particolare, il trial VERKKO (parola che in finlandese significa rete), progetto conosciuto anche con il titolo: “Evaluation of the use of an automated process for patient recruitment and blood glucose monitoring in diabetes”, che fu svolto in Finlandia presso

Mehiläinen Diabetes Clinic a Helsinki in collaborazione con Langland, Mendor e Sanofi. VERKKO era rivolto ai pazienti con diabete e dedicato allo studio di un misuratore di profilo della glicemia strutturato per la connessione wireless e abilitato per 3G. Il progetto è stato importante perché per primo in Europa nel 2016, partendo dai *virtual trial* in ambito diabetologico, ha fornito spunti di approfondimento sulla conduzione a distanza dei moderni trial clinici con l'uso di sistemi digitali (7).

I concetti che guidano i suddetti documenti, si focalizzano sull'inserimento nelle sperimentazioni di *endpoint* digitali e di sistemi di telemedicina applicati alla gestione del rapporto con il paziente, in opportuna combinazione tra loro. Così concepiti, i DCT hanno una buona possibilità di migliorare l'accesso dei pazienti alle sperimentazioni, aumentare la partecipazione di popolazioni diversificate e migliorare la raccolta dei dati.

Il punto più qualificante in prospettiva consiste nell'associare tutto quanto detto sopra con la possibilità di colmare il divario tra lo sviluppo delle sperimentazioni cliniche controllate e gli studi sui dati raccolti nel cosiddetto "mondo reale" (*Real World Data*: cfr. capitolo 3), mentre il paziente è comunque adeguatamente seguito dall'assistenza domiciliare. La maggiore efficienza degli studi clinici può accelerare l'accesso dei pazienti alle scoperte mediche e l'impiego dei servizi territoriali pubblici apre la strada a nuove modalità di collaborazione pubblico-privato nella sperimentazione clinica. La difficoltà che si può già intravedere consiste nella non semplice ricerca del punto di equilibrio tra l'inserimento nel modello DCT dei suddetti *endpoint* e strumenti digitali, perseguendo al contempo l'obiettivo di ridurre al minimo le complessità aggiuntive.

Il DCT viene definito principalmente un modello operativo di trial clinico che comporta un diverso disegno del trial stesso e che concentra l'attività di progettazione su:

"bringing the trial to the patient by utilizing local healthcare providers, optimizing digital health technologies, and enabling the voice of the patient in order to accelerate medicinal product development, speed delivery of therapies to patients, and create efficiencies across clinical research processes".

come l'Association of Clinical Research Organizations (ACRO) sintetizza nel suo *white paper* nel 2020 (8).

In letteratura troviamo unanimità nel definire che i DCT sono tali anche se non utilizzano soluzioni cosiddette decentralizzate al 100%. Si parla infatti di *full DCT* e *partially DCT* o *hybrid study*. L'approccio *full DCT* è il più complesso da realizzare perché prevede l'utilizzo di centri virtuali, prevede altresì che tutte le visite ai pazienti siano eseguite tramite telemedicina oppure da medici o sanitari che si recano a casa del paziente e che tutti i dati siano raccolti tramite tecnologie digitali a distanza. Tale complessa e nuova organizzazione dello studio clinico richiede necessariamente una diversa definizione del protocollo, come raccomandato dal CTTI.

Nella realtà quello che oggi si intende più frequentemente, o comunque quello che è stato finora implementato, è un modello ibrido con diverso grado di decentralizzazione.

In questo modello vengono inclusi sia attività da trial tradizionali che da DCT (Tabella 1), consentendo una parziale decentralizzazione senza dover completamente trasformare i modelli di trial tradizionali.

A tale riguardo, il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati raccomanda che i DCT parziali/ibridi, siano riconosciuti tali solo se hanno delle innovazioni che comportino un effettivo impatto sulla vita del paziente, per esempio includano almeno una delle tecnologie mobili oppure a distanza e almeno una soluzione digitale che supportino le attività che riguardano direttamente il paziente.

Tabella 1. Possibili componenti dei DCT, raggruppati in base alle modalità d'uso*

Modalità d'uso	Componente
A distanza	Controllo centralizzato Aderenza alla terapia Contenuti di <i>engagement</i> <i>Community Lab</i> locale Monitoraggio remoto o SDR o SDV
Mobile	Servizi <i>direct-to-patient</i> Visite mediche a domicilio Visite assistenziali a domicilio
Digitale	Firma elettronica App Piattaforme software per DCT Dispositivi o <i>wearable</i> o sensori <i>Digital biomarker</i> o <i>Endpoint</i> eCOA o ePRO eCONSENT-ICF o eSignature <i>eDiary</i> <i>eSource</i> <i>eInvestigator site file</i> <i>eMedical records</i> o <i>e-Health records</i> <i>eProtocol optimization</i> <i>eRecruitment</i> <i>eScreening</i> <i>eHealth</i>

* l'elenco essendo in continuo divenire non può essere esaustivo, tuttavia sono stati individuati i componenti che hanno significativo impatto nella pratica

SDR: *Source Data Review*; SDV: *Source Data Verification*

ePRO: *electronic Patient Reported Outcome*; eCOA: *electronic Clinical Outcome Assessment*

Ciò perché un DCT si può definire tale considerando dove i dati vengono raccolti (centralità del paziente) e come (digitalizzazione). Si sottolinea che le tecnologie digitali portano con sé un altro concetto molto importante sulla raccolta dei dati: nella sperimentazione clinica tradizionale i dati sono inseriti dal medico, che fa da intermediario tra paziente e raccolta dei dati. Nel modello DCT ci sono alcuni dati, se non tutti, che sono direttamente inseriti dal paziente: sia in modo passivo attraverso i sensori, che in modo attivo attraverso i questionari.

È importante che le procedure decentralizzate siano improntate alla massima cautela, sia nei confronti dei sanitari che dei pazienti, in modo che, oltre a adeguate garanzie di sicurezza, nessuno di loro abbia la percezione di poter perdere il contatto personale e il beneficio della visita medica o di qualsiasi altra prestazione sanitaria tradizionale.

Va evidenziato a questo proposito che la decentralizzazione riguarda solo i pazienti arruolati nello studio e solo per il periodo di studio, e può essere applicata o meno in base alla criticità delle procedure in accordo al protocollo di studio.

Inoltre, la decentralizzazione non sostituisce il rapporto medico-paziente, né la visita tradizionale, ma è piuttosto un supporto ad esse e allo stesso tempo un'opportunità di raccogliere con maggiore precisione dati aggiuntivi e più tempestivi a disposizione del medico e del paziente.

Infatti, la decentralizzazione consente anche la raccolta di dati che rispecchiano la vita reale e quotidiana dei pazienti e l'introduzione di end point di nuova generazione, facilitando la raccolta di dati RWE (*Real World Evidence*), che permetteranno sempre più di disegnare trial che

utilizzino dati già esistenti, con minor impatto sui pazienti, minori costi e maggior aderenza alla realtà.

Inoltre, la corretta valutazione del livello di flessibilità e facoltatività nell'adozione delle tecnologie di decentralizzazione è quantomai necessaria nella progettazione dei DCT, considerando anche le esigenze dei pazienti e dei medici, la volontarietà dell'adesione dei pazienti al programma sperimentale, nonché il reale beneficio atteso per lo studio.

Bibliografia

1. Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC), Department of Health and Human Services (HHS)-US. 21st Century Cures Act Final Rule. About ONC's Cures Act Final Rule. *Federal Register* 2020;85(85):25642-961. Disponibile all'indirizzo: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-05-01/pdf/2020-07419.pdf>; ultima consultazione 15/11/2021.
2. Health and Human Services Department. Information Blocking and the ONC Health IT Certification Program: Extension of Compliance Dates and Timeframes in Response to the COVID-19 Public Health Emergency. *Federal Register* 2020;85(85):70064-85 Disponibile all'indirizzo: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-11-04/pdf/2020-24376.pdf>; ultima consultazione 15/11/2021.
3. Clinical Trials Transformation Initiative. *CTTI Recommendation: Decentralized Clinical Trials*. Durham, NC: CTTI; 2018, Sep. Disponibile all'indirizzo: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf; ultima consultazione 10/11/21.
4. Mead R. *Good Clinical Practice Symposium Week 2020*. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2020, Jun 16. Disponibile all'indirizzo: <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2020/06/16/good-clinical-practice-symposium-2020/>; ultima consultazione 05/11/21.
5. IMI2-14th Call for proposals. *Annex I to the 1st amended IMI2 JU Annual Work Plan and Budget for 2018 approved by the IMI2 JU Governing Board on 09 March 2018 per Decision n° IMI2-GB-DEC-2018-08*. Innovative Medicines Initiative; 2018, Mar 15. (Document reference: IMI2/INT/2017-03688). Disponibile all'indirizzo: https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/apply-for-funding/call-documents/imi2/IMI2%20CALL%202014%20TOPICS%20TEXT_EN.PDF; ultima consultazione 10/11/21.
6. Rogers A, Mackenzie I, Hawkins K. *D1.1 First set of recommendations for RDCTs*. 831458-Trials@Home Project; 2020, August 26. Disponibile all'indirizzo: https://trialsathome.com/wp-content/uploads/2020/09/Trials@Home_D1.1-First-set-of-recommendations-for-RDCTs-to-be-implemented-in-the-pan-EU-pilot-RDCT.pdf; ultima consultazione 10/11/21.
7. Business Wire Company. *eClinicalHealth Announces Successful Results for an Entirely Remote Online Clinical Trial*. Businesswire; 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.businesswire.com/news/home/20160621005604/en/eClinicalHealth-Announces-Successful-Results-for-an-Entirely-Remote-Online-Clinical-Trial>; Consultato in data 15/11/2021.
8. Association of Clinical Research Organizations-ACRO. *ACRO DCT White Paper: A New Quality-by-Design, Risk-Based Framework*. Washington, DC: Acrohealth 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.acrohealth.org/wp-content/uploads/2021/05/ACRO-DCT-White-Paper-2020-DCT_vs06.pdf; ultima consultazione 20/11/21.

2 IMPLICAZIONI DELLA DECENTRALIZZAZIONE SUI TRIAL: METODOLOGIA, PROMESSE E RISCHI

Marco Manca (a), Francesco Gabbrielli (b), Andrea Piccioli (c)

(a) SCImPULSE Foundation, Geleen, Paesi Bassi

(b) Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Direzione Generale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La pandemia COVID-19 ha costretto a rilevanti e rapidissimi cambiamenti nelle tradizionali catene del valore e nelle pratiche lavorative, in ultima analisi portando alla ribalta il telelavoro in tutte le forme oggi possibili, compresa l'attività sanitaria (1). Allo stesso modo molti *clinical trial* in esecuzione hanno subito interruzioni e ritardi significativi a seguito del sovraccarico ospedaliero e delle norme di riferimento imposte per il contenimento dei contagi (2, 3).

Tutto questo si è sommato alle ben note problematiche della realtà quotidiana nello sviluppo dei farmaci, in particolare l'importante dispendio in termini di tempo e costi nei test clinici. A riguardo si tenga presente che il solo monitoraggio dei siti di ricerca assorbe usualmente tra il 9% e il 14% della spesa complessiva di un trial (4). A ciò si sommano i maggiori costi che possono essere generati in corso d'opera a causa delle incertezze di reclutamento e di permanenza nel programma sperimentale. È stato stimato che l'11% dei centri in qualsiasi studio clinico globale multicentrico non riesce ad arruolare nemmeno un paziente, che quasi il 40% non riesca a raggiungere gli obiettivi di reclutamento iniziali e che il 49% di tutti i partecipanti arruolati abbandonino prima del completamento dello studio (5). Pertanto, non è sorprendente che la comunità scientifica e le imprese del farmaco siano interessate al modello dei *Decentralized Clinical Trial* (DCT), come dimostrato dalle recenti linee guida per studi virtuali (6).

In concreto, i DCT sono caratterizzati da una minore dipendenza dalle strutture di ricerca tradizionali o da intermediari specializzati per la raccolta dei dati, infatti sono anche detti proprio per questo *directed to participant trial* (7). Se si prendono in considerazione sperimentazioni cliniche che siano completamente decentralizzate, vi sono ulteriori possibili vantaggi: il reclutamento dei soggetti, la consegna del farmaco in studio, la sua somministrazione e l'acquisizione dei dati sugli esiti, procedono senza il contatto in presenza tra il *team* di ricerca e il paziente/soggetto (8). Attualmente, nella pratica gli studi clinici per l'approvazione dei farmaci includono già elementi decentralizzati, ma i DCT più spesso incorporano il design tradizionale insieme con il decentramento di alcune interazioni con il paziente/soggetto. Ovvero, prevalgono per il momento le forme di DCT "ibridi" (9).

Comunque siano, i DCT presentano interessanti promesse per la ricerca:

- migliorare la logistica della conduzione di una sperimentazione clinica migliorando il reclutamento che può avvenire online, su piattaforme scalabili, molto più rapidamente che attraverso i tradizionali canali professionali, e a costi più bassi.
- incrementare l'adesione dei partecipanti alla sperimentazione, anche come effetto secondario della maggiore frequenza di interazioni favorita proprio dalla connessione a distanza.
- ridurre al minimo gli ostacoli alla partecipazione, come le difficoltà logistiche nell'accesso alla sede dello studio, grazie al monitoraggio e la raccolta dei dati da remoto, potendo così migliorare la partecipazione di popolazioni che sono attualmente più sotto-rappresentate

(anziani, poveri/senza-dimora, coloro che vivono in località remote e molte minoranze etniche).

- ridurre la dimensione campionaria necessaria, consentendo lo sviluppo di soglie individualizzate per misurare gli effetti del trattamento, poiché l'adozione di sensori biometrici potrebbe consentire metodi più oggettivi di misurazione del dolore, della qualità della vita, dello stato funzionale e della funzione cognitiva, migliorando la nostra comprensione delle risposte individuali al trattamento e delle tossicità individualizzate del paziente.

Tuttavia, benché promettenti, anche i DCT introducono importanti sfide per affrontare correttamente i punti deboli e le incertezze che essi stessi generano, in particolare:

- *Gestione logistica della distribuzione*

La gestione logistica della distribuzione dei farmaci o dei placebo verso le strutture sanitarie sul territorio e a volte perfino direttamente al domicilio dei pazienti, potrebbe richiedere garanzia della stabilità del farmaco e adeguate strutture di stoccaggio a casa del paziente, nonché misure per prevenire l'accesso non autorizzato, metodi per rilevare la manomissione, il monitoraggio della temperatura per garantire un'adeguata conservazione del farmaco, diari di dosaggio per registrare la somministrazione del farmaco e comunicazione tra il sistema di stoccaggio e la fonte del farmaco per fornire ricariche tempestive e prevenire interruzioni dello studio. È del tutto evidente che tutti questi controlli necessitano di sistemi di verifica digitali che siano in grado di trasmettere i dati da essi generati, senza necessità di inviare ordinariamente del personale presso il paziente, cosa che sarebbe un controsenso inaccettabile. Inoltre, occorre dotare il centro che funge da coordinamento della sperimentazione di adeguata piattaforma software per la gestione anche delle suddette funzioni di controllo, che offra le più ampie garanzie di sicurezza e di tracciabilità.

- *Sviluppo dell'analisi dei requisiti utente*

I DCT generano spontaneamente la necessità di sviluppo dell'analisi dei requisiti utente riguardo all'interazione uomo-macchine. Ciò avviene come diretta conseguenza dell'adozione degli strumenti di telemedicina utili alle attività assistenziali ma anche a quelle sperimentali durante tutto il programma di studio. Si tratta in concreto di garantire *a priori* il supporto tecnico, la risoluzione di eventuali problemi di funzionamento dei dispositivi digitali presso il paziente o di trasmissione dei dati, la verifica delle batterie ove presenti, l'adeguatezza delle infrastrutture web e di telecomunicazioni, la sicurezza software dell'intero impianto (che coesisterebbe solitamente con servizi di altra finalità), ma anche l'adeguatezza dei dispositivi digitali rispetto alle condizioni d'uso e al tipo di attività in cui sono impiegati, delle loro interfacce grafiche e dell'algoritmo con cui viene gestita l'interazione con gli utenti.

- *Gestione di training e auditing*

La gestione di training e di auditing è fondamentale per accertarsi che le operazioni di raccolta dei dati vengano svolte a distanza correttamente dal paziente e/o dal *caregiver* (es. utilizzo dei sensori, esecuzione di eventuali test, ecc.). Ciò riguarda anche le attività di codifica (risposta a questionari, annotazioni su diari, ecc.) e di reporting di eventi imprevisti.

- *Equilibrio tra centralizzazione e decentralizzazione*

L'identificazione del più efficace equilibrio tra centralizzazione e decentralizzazione è un argomento tutt'altro che banale, né generalizzabile, dal momento che non tutto oggi può essere eseguito in remoto o demandato al paziente. Ad esempio, se da una parte una

centralizzazione sproporzionata aumenta il rischio che i pazienti cessino di seguire il programma a seguito di barriere logistiche oppure che i risultati siano inutilizzabili per deviazioni dal protocollo, dall'altra, una decentralizzazione eccessiva può generare difficoltà operative alle strutture sanitarie locali e ai rispettivi operatori, con conseguenze negative per la sicurezza, per la correttezza delle procedure di conduzione del programma, o magari per la gestione della proprietà intellettuale.

L'interesse per i DCT non è però basato sul mero utilitarismo. È noto che i pazienti/soggetti che partecipano ai *clinical trial* abbiano aspettative numerose e differenziate, nonché diversi desideri per quanto riguarda la reciprocità dello scambio di informazioni tra paziente e organizzazione, sia durante che dopo lo svolgimento della ricerca. A fronte di tali multiformi aspettative dei pazienti, occorre tenere conto del rigore metodologico, per conferire alla sperimentazione le massime opportunità di raggiungere gli obiettivi prefissati. Ciò porta chiaramente alla necessità di idonei accorgimenti per gestire i rischi di *gate-keeping* indebito o eccessivo, ovvero di arbitrarie scelte di esclusione di pazienti dai programmi sperimentali volte a salvaguardare più il risultato della sperimentazione che non gli interessi del singolo paziente. Con i metodi tradizionali di sperimentazione clinica è piuttosto arduo pensare di risolvere queste problematiche in modo completamente soddisfacente dal punto di vista etico e pratico, allo stesso tempo.

A tale proposito, i DCT possono essere una grande occasione di cambiamento, bilanciando in modo nuovo legittimi interessi generati dalle sperimentazioni cliniche: il desiderio dei ricercatori di mantenere attiva la rete di stakeholder e di investitori, il desiderio dei cittadini di ottenere maggiore trasparenza riguardo ai dati e la restituzione utile per l'intera società di quanto appreso dalla ricerca, come dimostrato dall'iniziativa *Global Trial Community* di Janssen, che mira a rendere possibile per i pazienti aumentare la comprensione della ricerca clinica, fornire accesso a risorse educative, ma anche collegarsi al database di studi clinici per trovare informazioni specifiche sullo studio clinico in cui il paziente è iscritto (https://mytrialcommunity.com/s/?language=en_US). Un altro importante contributo all'abbattimento dell'abuso del *gate-keeping* sono quelle forme di semplificazione e condivisione di informazione/*expertise* che stanno emergendo, quali ad esempio il *Common Protocol Template* di Trancelerate (10) e la *Investigator DataBank* (<https://www.investigatordatabank.org/about/>), che permettono anche a gruppi relativamente giovani e piccoli di operare con chiarezza e *compliance* nel settore della ricerca, un elemento molto importante per chi osservi con attenzione i movimenti di *citizen science* emergenti intorno alla medicina.

Viste queste premesse, è interessante approfondire quali vantaggi siano realmente ottenibili da un DCT rispetto ad un trial tradizionale, quali siano le pratiche che è opportuno adottare, e quali le trappole che possono indurre *bias* procedurali e in ultima analisi mettere un dato DCT a rischio di fallimento. A tale proposito si può utilmente ricordare il progetto REMOTE (*Research on Electronic Monitoring of OAB Treatment Experience*), trial clinico con sede negli Stati Uniti, organizzato da Pfizer nel 2011 e centrato sulla partecipazione del paziente. REMOTE è stato progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia della tolterodina tartrato, un trattamento per la "vescica iperattiva" (*Over Active Bladder*, OAB). Il gruppo di ricerca ha cercato di determinare se i risultati della "prova virtuale" pilota REMOTE potevano replicare i risultati della sperimentazione di Fase IV dello stesso farmaco precedentemente completata, iniziando in questo modo a verificare nuovi approcci alla ricerca clinica, virtuali e incentrati sul paziente. Il progetto è stato considerato innovativo nel suo obiettivo di convalidare l'uso di metodologie basate sul web nella ricerca clinica: l'efficacia e la tollerabilità del trattamento attivo (tolterodina tartrato a rilascio prolungato) erano state precedentemente riscontrate in studi condotti secondo il modello tradizionale, offrendo così una baseline per il confronto con i risultati derivati da metodologie basate sul web (11). Eppure, delle 20.901 persone che visualizzarono la pagina web introduttiva

dello studio, e oltre 7000 persone che completarono la pagina di registrazione dell'account (e oltre 5000 indirizzi e-mail confermati) solo 118 partecipanti risultarono idonei per lo studio con il consenso informato, e solo 18 furono randomizzati al trattamento (11). Gli stessi ricercatori commentavano che la procedura di verifica in molteplici passaggi dell'identità online, e il periodo di *run-in* in cui ai partecipanti era chiesto di compilare un diario clinico sulla propria funzione vescicale attraverso un dispositivo mobile fornito dallo sponsor, costituivano i due momenti critici di abbandono per la maggior parte dei *drop-out* (12). Si tratta di un chiaro segnale che indica un limite alla possibilità di "ottimizzare la funzione di costo" dei trial che non può sconfinare nella generazione di una impropria attività lavorativa da richiedere ai volontari e/o ai partecipanti.

Nel 2015 Sanofi lanciò il primo trial europeo di telemonitoraggio dei pazienti diabetici tramite glucometri-3G. Facendo tesoro di quel che aveva funzionato nell'esperienza del progetto REMOTE di alcuni anni prima, il coordinamento dello studio richiese il 66% di tempo in meno rispetto a uno studio convenzionale dal protocollo altrimenti simile con una *compliance* del 18% migliore (13). I partecipanti, arruolati tramite web su una piattaforma cloud dedicata, esaminavano le informazioni cliniche rilevanti direttamente in formato elettronico e davano il proprio consenso informato sempre elettronicamente.

Il progresso è stato talmente rapido che realtà come "Science 37" (<https://www.science37.com/>) sono comparse già nel 2014. Si tratta di una piattaforma tecnologica studiata per orchestrare studi clinici decentralizzati fornendo servizi digitali in cloud per facilitare le attività di reti specializzate che includono comunità di pazienti, ricercatori con sistemi di telemedicina, infermieri che svolgono servizi a domicilio dei pazienti, coordinatori remoti e dispositivi connessi. Queste reti continuano a crescere per alimentare progetti di studi clinici decentralizzati sempre più complessi. Organizzazioni di questo tipo di fatto si presentano con una *value proposition* basata sull'offerta di piattaforme tecnologiche *turn-key* per operare DCT senza che gli organizzatori dello studio debbano dotarsi di tutto l'apparato tecnologico, insieme a personale specializzato in manutenzione e *community management*.

È importante sottolineare come non sia l'industria l'unico propulsore di questa evoluzione. Ad esempio, la comunità di pazienti affetti da malattia di Parkinson fu subito molto attiva, dimostrando il grande potenziale non solo per l'*engagement*, ma per la democratizzazione della ricerca clinica (un obiettivo molto importante, specialmente per le condizioni croniche la cui realtà si dipana nel quotidiano dei pazienti e dei loro *caregiver*, lontano dagli ospedali e dagli ambulatori). Già nel 2015 due trial testarono, con successo, la concordanza dei *self-reported data* con le osservazioni da remoto (per la prima volta in videochiamata) da parte di neurologi specializzati, su 23andMe (14) (15) e sul Fox Trial Finder (16) (<https://www.michaeljfox.org/trial-finder>).

Un ulteriore caso notevole è quello di ORCATECH (ORegon Center for Aging and TECHnology) (17), oltre 480 domicilia cablati e dotati di sensori che raccolgono dati da circa 8 anni (18). Nel complesso vengono monitorati per ogni paziente arruolato: l'andatura e la mobilità generale, la dinamica del sonno, i *pattern* di attività quotidiana, l'aderenza alla terapia farmacologica e l'uso del computer per l'identificazione precoce del *mild cognitive impairment* (19). Nonostante la sua invadenza nella vita privata dei pazienti, l'approccio ORCATECH ha finora avuto una *retention* elevatissima dei partecipanti con appena il 2,6% annuo di abbandoni e, forse più sorprendente ancora, con la reinstallazione del sistema da parte di 23 tra i 24 partecipanti che hanno cambiato domicilio durante lo studio, dimostrando il vantaggio in termini di *engagement* offerto dal *community management* di un DCT (20).

La spiegazione di come questo fenomeno si generi nei DCT ma non nei trial tradizionali può consistere nella maggiore flessibilità e capacità dei primi di gestire la complessità e la percezione del quotidiano, i quali non sono riducibili alle categorie burocratiche solitamente gestite dai modelli di sperimentazione più tradizionali. In sintesi, utilizzando la concezione del filosofo

Jurgen Habermas, si tratterebbe di un meccanismo in grado di moderare la tendenza del “sistema di azioni” a colonizzare il “mondo della vita” (21).

Dunque, occorre anche approfondire i vantaggi illustrati sopra per capire come essi si possano realmente tradurre in una maggiore efficacia, in termini di raggiungimento degli obiettivi condivisi dagli stakeholder della ricerca, oltre che in una maggiore efficienza in termini di costi (minore costo del recruitment, maggiore retention, ecc.).

Intuitivamente l’adozione di DCT nella ricerca medica, andando di pari passo con il diffondersi e la maturazione della telemedicina, offre l’opportunità senza precedenti di catturare dati con un campionamento più frequente, più ampio per tipologia di dati, più esteso geograficamente.

Alcune imprese negli ultimi anni hanno sviluppato interessanti sperimentazioni che indirizzano la propria *value proposition* verso innovative forme di ricerca collaborativa, riducendo l’enfasi sul rapporto professionale tra centri di ricerca e invece promuovendo piuttosto lo scambio di esperienze e la condivisione di dati tra pari. Ad esempio, il programma “Evidation” (<https://evidation.com/>) si sostanzia di una rete di organizzazioni e collaboratori che condividono di privilegiare l’approccio collaborativo nella ricerca. In tal senso, ogni individuo che si unisce a Evidation acconsente esplicitamente a qualsiasi utilizzo da parte di terzi dei propri dati. Tale approccio, autorizzato dall’utente, garantisce che le persone possiedano e controllino le proprie informazioni sanitarie personali, sentendosi allo stesso tempo partecipi del progresso generato.

L’altra innovazione essenziale consiste nel convogliare, in tempo reale, tutti i dati raccolti in tali reti collaborative verso sistemi di *big data analytics* (22) che permettano la generazione di evidenze istantanee, e l’identificazione di traiettorie di azione (es. risposta alla terapia, sorveglianza del follow-up, valutazione di rischio) prima invisibili (23).

Per di più, il metodo dei DCT insieme ai *big data analytics* presentano la possibilità di inserirsi nella routine clinica, offrendo l’identificazione di candidati/partecipanti tra la popolazione generale e quindi rendere accessibili alla ricerca clinica dei bacini di dati che altrimenti sarebbero misconosciuti. Tuttavia, tale inserimento per ora è solo potenziale. Per imparare dalla variabilità espressa dalle attività quotidiane, occorre raggiungere un nuovo adeguato equilibrio tra l’ottimizzazione di cure croniche a distanza, aumentando la partecipazione attiva autonoma dei pazienti e *caregiver*, e la necessità di offrire guida e assistenza, di monitorare l’accuratezza e l’impatto degli interventi. Esempi di questa transizione sono il PCORnet (24) (25) e il Natural Experiment Network (<https://www.pcori.org/news-release/pcori-partners-cdc-and-nih-launch-diabetes-natural-experiments-network>), entrambe iniziative del Patient-Centered Outcome Research Institute (PCORI), la prima consiste in un network di 9 importanti centri di ricerca clinica medica, e la seconda è un’iniziativa congiunta dello stesso PCORI, insieme agli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e allo US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases dei National Institutes of Health (NIH-NIDDK), con la finalità di coordinare i centri del PCORnet e le comunità da essi servite costruendo uno studio di fase III/IV dedicato all’impatto delle politiche e degli interventi sanitari mirati alla popolazione sui rischi, le complicanze e le disparità legate al diabete (26). Un altro esempio notevole è la valutazione sempre crescente sui mercati di aziende che offrono accesso a biotecnologie mediche a popolazioni/gruppi ben specificati e che facilitano l’incontro tra questi gruppi e le realtà interessate ad operare dei *clinical trial*, sfruttando la stessa infrastruttura decentralizzata per entrambi i bisogni, come ad esempio il programma “Color” di Color Health Inc. (<https://www.color.com>).

Eppure, come abbiamo detto fin dall’esordio di questo capitolo, non è realistico ad oggi immaginare un futuro in cui i DCT soppiantano i tradizionali studi randomizzati (*Randomized Clinical Trial*, RCT) controllati dai centri di ricerca clinica.

Alcuni ostacoli alla decentralizzazione sono molto pratici e facilmente individuabili, come quando si richiede l'accesso a tecnologie di *imaging* specifiche (es. scanner CT, MRI-*Magnetic Resonance Tomography*, ecc.) che nel futuro prossimo continueranno comunque ad essere installate solo in centri adeguatamente attrezzati e organizzati, oppure l'esecuzione di esami invasivi (prelievo di sangue, biopsie, ecc.) che continueranno a dipendere da team e infrastrutture specializzate.

Vi sono poi barriere più sfumate, socio-tecniche, la cui rilevanza pratica evolve continuamente, man mano che Ricerca-Sviluppo (R&D) e consenso progrediscono. Un esempio di questo continuo lavoro è visibile osservando l'esperienza di *electronic Patient-Reported Outcome* (ePRO), originariamente lanciato dal Consortium Critical Path Institute (C-Path) (<https://www.businesswire.com/news/home/20110602006757/en/Critical-Path-Institute-Establishes-Electronic-Patient-Reported-Outcome-Consortium>), che si concentra su vari aspetti di innovazione, tra cui in particolare: le best practices verso un modello di raccolta e gestione dati completamente dematerializzato; la qualità dei dati originati da devices omogenei distribuiti dall'organizzatore o dai devices dei volontari/pazienti; l'analisi del già menzionato carico di lavoro affidato ai volontari/pazienti nella raccolta di *self-reported outcome*.

Le barriere sociotecniche, in ragione della loro fluidità, possono essere affrontate utilizzando strategie per potenziare la conversazione con il pubblico (sia nel senso della comunicazione media generica, sia nel senso di comunicazioni verso target di popolazione specifici), svolgendo analisi di best practices, di errori storici e adottando metodi di coordinamento/management adeguati alle operazioni in ambiti ad elevata incertezza e a sostenere una learning organization (es. *agile management*, *lean management*, ecc.). Un metodo estremamente utile per programmare un DCT lavorando attorno a queste barriere, e producendo delle referenze che facilitino l'apprendimento in tempo reale durante l'esecuzione, sono le cosiddette "mappe di maturità della *value chain*". Tali mappe concettuali definiscono il panorama aziendale in base alla catena del valore osservabile, nella quale la posizione di ogni componente è determinata da due criteri: il livello di evoluzione del componente stesso e la sua visibilità per l'utente. Tale metodo è stato inventato da Simon Wardley e divulgato tramite le sue pubblicazioni, a cui si rimanda per eventuale approfondimento (27).

Inoltre, lo sviluppo dei DCT ci conduce anche ad approfondire il tema dei *biomarker* digitali. La loro identificazione e la validazione rappresentano una sfida particolare che, pur condividendo alcuni aspetti delle sfide sociotecniche soprammenzionate, fa già da ponte verso la frontiera della conoscenza, quella del valore epistemologico delle nostre azioni ed esplorazioni. Infatti, i *biomarker* emergono per consenso sulla consistenza delle evidenze a sostegno della loro associazione con *outcome* clinici e/o sul ragionevole nesso causale che descrive il loro ruolo nell'evoluzione dell'entità clinica di interesse. Tuttavia, i *biomarker* digitali nascono in un ambito diverso dagli altri *biomarker*: la tecnologia su cui si basano è generalmente di livello *consumer*. Il che introduce dei limiti di costo e di "manutenibilità"^{*}, che a loro volta si riflettono sulla qualità dei dati che possono essere raccolti e utilizzati per la validazione del *digital biomarker* stesso. Per di più, il proposito di un *biomarker* digitale è spesso quello di essere misurato fuori contesto clinico, nell'ambito della vita quotidiana dei diversi individui. Questo pone un particolare problema di significato, che è l'aspetto prima accennato come ponte alla terza categoria di ostacoli. Nonostante sia forte la tentazione di pensare ai dati come a qualcosa di oggettivo e dal significato definito, qualsiasi misurazione discende da un'intenzione di interrogare un fenomeno che discende da un pregiudizio, da una precognizione se vogliamo, nella forma di un modello a cui detta misurazione farà riferimento per l'attribuzione di significato. Questo limite oggi viene

* Grandezza probabilistica che esprime il tempo medio necessario per la riparazione dei guasti. Manutenibilità, affidabilità, tempo medio prevedibile tra due guasti successivi e rifornibilità, tempo medio di attesa per i ricambi costituiscono gli elementi per valutare la disponibilità del sistema.

aggrato cercando di garantire una elevata standardizzazione dei dati raccolti, in un DCT, addestrando e informando i partecipanti sui requisiti di ciascuna misurazione e su come documentare, se necessario, le condizioni in cui è avvenuta. Chiaramente, il limite di questo approccio è dettato dalla tollerabilità del carico di lavoro che nel complesso viene scaricato sulle spalle del partecipante (come già scoperto con il prima citato progetto REMOTE).

Quel che è auspicabile per il prossimo futuro è che si investa di più sulla gestione della *data provenance* per la contestualizzazione (che potrebbe beneficiare degli sforzi tecnologici in corso per la gestione intelligente di permessi, licenze e autorizzazioni) e l'impiego di modelli competitivi e controfattuali per l'interpretazione e valorizzazione dei dati.

In conclusione, riguardo alle potenzialità e ai limiti attuali dei DCT possiamo in estrema sintesi affermare che essi costituiscono un valido complemento ai protocolli tradizionali, al fine di aumentare l'efficienza della ricerca medica e avvicinarla alle comunità interessate, ma occorre incrementare gli studi che ci permettano di giungere ad un loro uso appropriato esteso e non solo in specifici settori. I DCT sono anche un'occasione enorme per quei sistemi sanitari che sapranno investire su infrastrutture e riorganizzazioni mirate a garantire lo scambio tra hub specialistici e territori. Dal punto di vista delle opportunità di sviluppo, è verosimile l'emergere di un vantaggio per quelle imprese che sapranno promuovere, utilizzare appropriatamente e condividere standard di riferimento e strategie *open source* al fine di generare degli ecosistemi vitali in cui fare crescere i DCT e le metodiche collegate. Le Istituzioni hanno una responsabilità in più in tutto questo cambiamento, elaborare una governance riconosciuta e affidabile che svolga funzioni di guida e di sprone, senza rinunciare al controllo ma senza permettere che quest'ultimo assuma il significato di unica finalità del loro lavoro.

Bibliografia

1. Buomprisco G, Ricci S, Perri R, De Sio S. Health and telework: new challenges after COVID-19 Pandemic. *European Journal of Environment and Public Health* 2021;5(2):em0073.
2. Fleury ME, Farner AM, Unger JM. Association of the COVID-19 outbreak with patient willingness to enroll in cancer clinical trials. *JAMA Oncology* 2021;7(1):131-2.
3. Unger JM, Xiao H. The COVID-19 pandemic and new clinical trial activations. *Trials* 2021;22(1):1-5.
4. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials* 2016;13(2):117-26.
5. Lamberti MJ, Getz K. *Profiles of new approaches to improving the efficiency and performance of pharmaceutical drug development. Tufts CSDD White papers*. Boston: Tufts Center for the Study of Drug Development; 2015. Disponibile all'indirizzo: https://f.hubspotusercontent10.net/hubfs/9468915/TuftsCSDD_June2021/pdf/PROFILES+OF+NEW+APPROACHES+TO+IMPROVING+THE+EFFICIENCY+AND+PERFORMANCE+OF+PHARMACEUTICAL+DRUG+DEVELOPMENT+.pdf; ultima consultazione 31/10/21.
6. FDA. *Guidance on conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency*. Washington, DC: US Food & Drugs Administration; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>; ultima consultazione 15/12/21.
7. Rothstein M, Zawati M, Beskow L, Brelsford K, Brothers K, Hammack-Aviran C, *et al*. Legal and ethical challenges of international direct-to-participant genomic research: conclusions and recommendations. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2019;47(4):705-31.
8. Van Norman GA. Decentralized clinical trials: the future of medical product development? *Basic to Translational Science* 2021;6(4):384-7.

9. Rogers A, De Paoli G, Subbarayan S, Copland R, Harwood K, Coyle J, *et al.* A systematic review of methods used to conduct decentralised clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021 Dec 27; 10.1111/bcp.15205. Advance online publication. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/bcp.15205> ; ultima consultazione 10/01/22.
10. 10AA. Examining possibilities for a consistent procedures library to modernize clinical trials: a transcelerate point of view. Conshohocken, Pennsylvania US: *TransCelerate Biopharma Inc.*; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2022/01/CCR-Procedures-Library_Designed-Version_Final.pdf ; ultima consultazione 15/12/21.
11. 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. *Contemporary Clinical Trials* 2014;38(2):190-7.
12. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Virtual Clinical Trials: Challenges and Opportunities: Proceedings of a Workshop*. Washington, DC: The National Academies Press; 2019. doi.org/10.17226/25502. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nap.edu/download/25502#>; ultima consultazione 10/11/21.
13. Langel K. The future of patient engagement: applying what we know now. *Applied Clinical Trials*. 2017, Jan 6. Disponibile all'indirizzo: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/future-patient-engagement>; ultima consultazione 10/11/21.
14. Stoeklé HC, Mamzer-Bruneel MF, Vogt G, Hervé C. 23andMe: a new two-sided data-banking market model. *BMC Medical Ethics* 2016;17(1):1-11.
15. Abbasi J. 23andMe, big data, and the genetics of depression. *JAMA* 2017;317(1):14-6.
16. Dorsey E, Wagner JD, Bull MT, Rizzieri A, Grischkan J, Achey MA, *et al.* Feasibility of virtual research visits in fox trial finder. *Journal of Parkinson's disease* 2015;5(3):505-15.
17. Hayes T. Aging-in-place Research at ORCATECH: Making Sense of the Data. *Systems Science Friday Noon Seminar Series. 31*. Portland, OR: Oregon Health and Science University; 2010. Disponibile all'indirizzo: https://pdxscholar.library.pdx.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1032&context=systems_science_seminar_series; ultima consultazione 10/10/21.
18. Lyons BE, Austin D, Seelye A, Petersen J, Yeagers J, Riley T, *et al.* Pervasive computing technologies to continuously assess Alzheimer's disease progression and intervention efficacy. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2015;7:102.
19. Hong J, Kaye J, Dodge HH, Zhou J, ORCATECH. Detecting MCI using real-time, ecologically valid data capture methodology: How to improve scientific rigor in digital biomarker analyses. Method development and validation. *Alzheimer's & Dementia* 2020;16:e044371.
20. Hirsch IB, Martinez J, Dorsey ER, Finken G, Fleming A, Gropp C, *et al.* Incorporating site-less clinical trials into drug development: a framework for action. *Clinical Therapeutics* 2017;39(5):1064-1076.
21. Habermas J. *Teoria dell'agire comunicativo*. Bologna: il Mulino; 1986. (edizione originale in lingua tedesca: *Theorie des kommunikativen Handelns*. Frankfurt aM: Suhrkamp; 1981).
22. Vitari C, Raguseo E. Big data analytics business value and firm performance: linking with environmental context. *International Journal of Production Research* 2020;58(18):5456-76.
23. Clay I, Angelopoulos C, Bailey AL, Blocker A, Carini S, Carvajal R, *et al.* Sensor data integration: a new cross-industry collaboration to articulate value, define needs, and advance a framework for best practices. *Journal of Medical Internet Research* 2021;23(11):e34493.
24. Corley DA, Feigelson HS, Lieu TA, McGlynn EA. Building data infrastructure to evaluate and improve quality: PCORnet. *Journal of Oncology Practice* 2015;11(3):204-6.
25. Qualls LG, Phillips TA, Hammill BG, Topping J, Louzao DM, Brown JS, Curtis LH, Marsolo K. Evaluating foundational data quality in the national Patient-Centered Clinical Research Network

- (PCORnet®). Washington, DC: EGEMS; 2018.6(1):3. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.5334/egems.199> ; ultima consultazione 10/11/21.
26. Poger JM, Mayer V, Duru OK, Nauman B, Holderness H, Warren N, Vasquez C, Bibi S, Rasmussen-Torvik LJ, Hosseinian Z, Shi L, Wallace J, Goytia CN, Horowitz CR, Kraschnewski JL. Network engagement in action: stakeholder engagement activities to enhance patient-centeredness of research. *Medical Care* 2020;58(Suppl 6,1):S66-S74.
27. Wardley S. The future is more predictable than you think—a workbook for value chain mapping. *In Leading Edge Forum*. Washington DC: CSC; 2013. Disponibile all'indirizzo: https://leadingedgeforum.com/media/1927/the-future-is-more-predictable-than-you-think-_a-workbook-for-value-chain-mapping.pdf; ultima consultazione 05/11/21.

3 RAPPORTO TRA TELEMEDICINA E REAL WORLD DATA: INDICAZIONI PER IL CORRETTO USO DELL'ECOSISTEMA DELLA SALUTE

Francesco Gabbrielli (a), Manuela Bocchino (a), Antonella Levante (b), Luigi Bertinato (c)

(a) Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Real World Solutions, IQVIA, Milano

(c) Segreteria scientifica della Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

3.1 Real World Data e telemedicina

I *Real World Data* (RWD) possono essere raccolti utilizzando varie fonti e possono essere fondamentalmente di due tipi: prospettici o retrospettivi (1).

Nel caso di *RWD prospettici* i dati derivano da:

- *trial clinici pragmatici* (2), ovvero trial randomizzati ma con criteri di inclusione ed esclusione meno rigidi, che contribuiscono in maniera importante alla ricerca scientifica (3, 4), ma implicano un'organizzazione e un investimento monetario considerevole analogo ai trial randomizzati (5);
- *studi di coorte osservazionali*, che non prevedono la randomizzazione dei pazienti, ma la loro osservazione per lunghi periodi di tempo all'interno di un percorso naturale indipendente dall'obiettivo dello studio (6, 7).

Si parla di *RWD retrospettivi* quando gli eventi sono già avvenuti prima della ricerca e vengono elaborati dopo essere stati raccolti attraverso varie fonti:

- *istituzionali*: i database amministrativi (8), i database sulla farmaceutica territoriale (9-12) o in distribuzione diretta (13), le schede di dimissione ospedaliera (14-18), gli accessi in pronto soccorso o le prestazioni ambulatoriali e di diagnostica strumentale (8), l'assistenza al parto, le vaccinazioni (19), anche se limitate a livello regionale mancando un registro nazionale (20), e per ogni altro servizio garantito dai Livelli Essenziali di Assistenza, i registri dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sui farmaci sottoposti a monitoraggio, i database di farmacovigilanza (21, 22); le indagini dell'ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), i registri e le indagini gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità;
- *non istituzionali*: registri di patologia (23) (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), ambulatoriale o ospedaliera, anche derivanti da precedenti studi clinici randomizzati (24), indagini campionarie, network di medici di medicina generale (25) e di pediatri di libera scelta (26-28).

In particolare in Italia, per ciò che riguarda i database amministrativi, essi raccolgono i dati di tutti coloro che, tra gli iscritti, utilizzano il servizio sanitario pubblico e beneficiano della rimborsabilità, quindi in tal senso potrebbe essere limitata la popolazione considerata (6); inoltre spesso i database di origine non garantiscono la completezza dei dati: quando ad esempio il loro fine sia documentare l'erogazione della prestazione, è possibile non riportino nei dettagli dati clinici, come la gravità della patologia, le comorbidità, i farmaci assunti, ecc., fondamentali per la completezza dell'indagine (29).

Lo stesso per quanto concerne i database sulla farmaceutica che non sempre sono completi di dati clinici e laboratoristici; le informazioni cliniche risultano perlopiù presenti nelle schede di dimissione ospedaliera, mentre nei database dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta prevarranno le patologie croniche e potranno essere carenti le prescrizioni fatte dagli specialisti; i registri privilegiano invece ovviamente solo determinate patologie.

Si rende necessario un collegamento tra tutte queste fonti, con la possibilità di piattaforme comuni di interazione e di ricerca, al fine di avere dati più completi possibile (30) e un collegamento con database clinici, come ad esempio quelli inerenti test di laboratorio, immagini radiografiche, valutazioni specialistiche (31), già in corso in alcuni ambiti in Italia (32), ma ancora iniziative rare. Inoltre, gli stessi Enti regolatori, a partire dalla US Food and Drug Administration (FDA) alla European Medical Agency (EMA), si stanno adoperando per definire linee guida sul disegno e sull'esecuzione di studi basati sugli RWD, al fine di garantirne piena validità al pari degli studi clinici interventistici randomizzati. Tali linee guida prevedono la descrizione delle fonti dati usate, i criteri di selezione delle stesse e di formulazione del piano di analisi, al fine di garantire standard di qualità e appropriatezza rispetto agli obiettivi di ricerca perseguiti. I benefici di tale approccio sono ormai condivisi e l'innovazione digitale, che sta contribuendo a riorganizzare l'assistenza sanitaria spostandone il fulcro dall'ospedale al territorio e ponendo il cittadino al centro, contribuirà a questa evoluzione. Ciò però richiederà di misurare al contempo la reale pratica clinica sulla popolazione e le sue specificità, anche di genere, accogliendo nelle analisi basate sugli RWD anche la cronicità, l'alta specializzazione e i setting multidisciplinari (33).

In Italia, la telemedicina, intesa come modalità di erogazione di prestazioni e servizi di cura e assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie digitali, in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località, ha iniziato ad essere riconosciuta nell'ordinamento italiano dalle Linee di Indirizzo Nazionali dal 2014 (34). L'emergenza sanitaria da COVID-19 ha reso poi necessario ripensare all'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) anche in termini di strumenti di sanità digitale (35). Pertanto, tramite le "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina del 17 dicembre 2020", sono state fornite indicazioni ulteriori per l'erogazione delle prestazioni a distanza, definendo in modo specifico il tipo di prestazioni e delineando un sistema di regole per la loro applicazione (36), seguite dalle "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni e servizi di teleriabilitazione da parte delle professioni sanitarie" approvate in Conferenza Stato, Regioni e Province autonome il 18 novembre 2021 (Rep.atti/CSR. 231).

Molti degli studi sopra citati e altri (18, 22, 28, 37-43) (44) hanno elaborato degli RWD per ricerche post-marketing, o con *outcome* clinici, utilizzando già alcuni strumenti digitali, grazie all'ausilio della tecnologia nella registrazione, nell'archiviazione e nella possibilità di integrazione dei dati, fino al collegamento di vari database (45).

Parallelamente si è sviluppato l'interesse per gli studi clinici decentralizzati (*Decentralized Clinical Trial*, DCT): essi rappresentano un modello di sperimentazione clinica non tradizionale che utilizza tecnologie e processi per creare alternative di partecipazione oltre alla presenza fisica esclusiva nei siti di ricerca, sono ricerche cliniche dirette agli stessi partecipanti che vengono pertanto posti al centro del trial, utilizzando appunto gli stessi strumenti della telemedicina.

Già esistono esempi di DCT, come il REMOTE (*Research on Electronic Monitoring of OAB Treatment Experience*) trial (46), nel quale non si sono svolte visite in presenza e si sono utilizzati reclutamento elettronico, questionari, diari online e spedizione a domicilio di farmaci.

Negli Stati Uniti la *Clinical Trials Transformation Initiative* (CTTI) ha recentemente stilato delle raccomandazioni per i DCT (47-49), così come la US Food and Drug Administration (FDA) ha emanato specifiche linee guida sui metodi da utilizzare per gli studi virtuali durante la pandemia da COVID-19 (50, 51) e un *position paper* è stato stilato dagli US National Institutes

of Health (NIH) e dalla National Science Foundation (NSF) sullo stato dell'arte dei trial clinici digitali (52).

In Europa un *position paper* della Società Europea di Cardiologia ha affrontato lo stesso tema, proponendo soluzioni per proseguire i trial clinici durante la pandemia (53). Uno studio di *Real World Evidence* (RWE) e telemedicina è stato condotto anche in Italia, si tratta del progetto *BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk STudy* (BRIVAFIRST), che ha valutato in RWE l'efficacia e la tollerabilità del farmaco antiepilettico brivaracetam, grazie alla collaborazione di 6 network macroregionali e condotto secondo le caratteristiche che contraddistinguono gli studi real world con l'utilizzo della telemedicina (54).

3.2 Indicazioni per il corretto uso della telemedicina negli RWD e DCT in collaborazione con l'SSN

L'utilizzo della telemedicina si traduce in una serie di vantaggi:

- minor tempo e maggior facilità di reclutamento all'interno dello studio di quei pazienti che avrebbero ad esempio difficoltà logistiche nell'accedere alla sede del trial (costi di viaggio, assenza dal lavoro, difficoltà di spostamento legata alla patologia);
- maggior varietà nella popolazione disponibile, anche e soprattutto nel campo delle patologie rare;
- disponibilità di cure a domicilio, che garantisce maggior comfort dei pazienti, che hanno anche l'opportunità di utilizzare presso le loro abitazioni dispositivi medici, riducendo così la quota di abbandono dello studio clinico;
- strumenti digitali di monitoraggio sono di fatto più obiettivi nella misurazione di parametri, consentendo di comprendere meglio la risposta individuale al trattamento;
- ausilio della tecnologia consente di avere un numero minore di centri di ricerca di riferimento con minori costi, meno personale e meno necessità di revisione di protocolli o variabilità di report (48, 55);
- possibilità di utilizzare metodi analitici avanzati consente di interpretare meglio i risultati (56).

Conferma questi dati una *survey* condotta nel 2020 tra compagnie organizzatrici di trial clinici sui DCT di Stati Uniti, Europa e Asia (60%, 30% e 10%) (<https://www.ppd.com/how-we-help/decentralized-clinical-trials/#grid-menu>). Si rende necessario ovviamente un adeguato supporto tecnologico al paziente e allo staff della ricerca clinica, oltre ad una rete Internet locale adeguata e alla scelta dei siti del trial preferibilmente tra quelli che hanno già maturato esperienza in telemedicina.

Vediamo dunque le modalità possibili di utilizzo della telemedicina in studi clinici prospettici decentralizzati o studi osservazionali basati su dati retrospettivi anche di tipo RWD. La premessa essenziale è la definizione dell'approccio, ovvero se il trial utilizzerà del tutto o solo in parte la telemedicina: è necessario stabilire quali attività si svolgono nel sito di riferimento, a casa del paziente o in remoto, valutando, in linea con quanto sottolineato dalle indicazioni nazionali (36), quali prestazioni di telemedicina possano essere assimilate ad una prestazione sanitaria in presenza e dunque ne rappresentino una alternativa, quali la supportino, rendendola più accessibile ed efficiente, o la integrino, e quali possano sostituirla completamente.

Possiamo suddividere la conduzione del trial clinico in tre fasi fondamentali:

- Reclutamento dei pazienti e loro fidelizzazione al programma;
- Raccolta dei dati;
- Analisi dei dati.

3.3 Reclutamento dei pazienti e loro permanenza nel programma

In concreto si tratta di svolgere tre attività fondamentali: il *reclutamento* vero e proprio, che si può condurre attraverso strumenti digitali; il *consenso informato*, che può essere anch'esso informatizzato; la *permanenza* dei pazienti nel programma sperimentale attraverso la comunicazione a distanza. Nell'ambito di questa tematica esistono alcuni lavori in letteratura, ma pochi strumenti digitali sono stati valutati rigorosamente; una *review* sistematica ha identificato solo 9 studi con metodi robusti (57), una *survey* successiva (58) ha redatto una lista degli strumenti digitali possibili utilizzati: database, social media, e-mail, informazioni o video online, siti web dei trial, web chat con personale di assistenza, applicazioni per smartphone informative. Analogo elenco emerge dalla *review* di Frampton *et al.* (59) che conclude che vi sono numerosi e differenti strumenti, che possono essere utilizzati anche con combinazioni diverse che vanno comunque adattate alla popolazione (giovani/anziani, eventuali limitazioni funzionali legate alla patologia, presenza di *caregiver*) e alla patologia in esame. Gli strumenti digitali più utilizzati sono siti Internet, social media, e-mail, screening automatici per identificare possibili partecipanti, applicazioni per smartphone o tablet, video, messaggistica.

Nell'ambito dell'SSN italiano, in riferimento alle indicazioni nazionali per la telemedicina, sono previsti quali strumenti differenziati per comunicare con il paziente SMS, e-mail con testi criptati e video comunicazioni, prevedendo anche l'ausilio di strutture territoriali prossime al domicilio del paziente, qualora esso non fosse munito di tali dispositivi (36).

La procedura del *consenso informato elettronico* si sviluppa in due fasi. La prima consiste nella discussione tra medico e paziente del contenuto del consenso e dei materiali di supporto e, qualora il paziente decida di partecipare allo studio proposto, si passa alla seconda fase, cioè la firma.

Per la prima fase, i pazienti possono visionare da casa in formato digitale (tramite smartphone, tablet, computer) i documenti dello studio, integrando con una videochiamata del personale sanitario responsabile. Il materiale può essere inviato tramite e-mail o tramite sito con un login personale. Già nel 2016 è stata dimostrata la non inferiorità nella comprensione da parte dei pazienti di un consenso informato sottoposto con strumenti digitali in telemedicina rispetto a quello somministrato di persona (60).

Per la seconda fase e cioè la firma, può essere utilizzata la firma digitale per esprimere il consenso a partecipare al trial in oggetto. Le firme elettroniche devono attualmente rispettare il Regolamento (UE) 910/2014 (*Electronic Identification and Trust Services Regulation*, Regolamento e-IDAS) (61) e in Italia anche il DL.vo 82/2005 e successive modifiche (62) e le regole tecniche stabilite dal DPCM del 22 febbraio 2013 (63).

Vi possono essere casi in cui non sia possibile apporre una firma digitale. Negli Stati Uniti vi sono chiare indicazioni riguardo l'utilizzo del consenso informato elettronico (64) in mancanza di firma digitale, all'interno delle indicazioni FDA per gli studi virtuali durante la pandemia. Vi sono alcune soluzioni proposte: la fotografia del consenso informato cartaceo firmato trasmesso allo staff del trial con conferma verbale durante la videochiamata, oppure consenso informato espresso verbalmente dal paziente durante videochiamata, ma in questo caso ci dovrà essere un terzo partecipante alla videochiamata stessa, esterno al trial, che attesterà tramite documento scritto, così come anche il medico responsabile, che il paziente ha espresso il consenso a partecipare allo studio.

3.4 Raccolta dei dati

La raccolta degli RWD comprende i dati demografici e clinici, il rilevamento di attività del paziente, la parametri biologici, le eventuali immagini o raccolta di materiali, gli *outcome*.

Possiamo individuare i seguenti ambiti di applicazione della telemedicina:

– *Telemonitoraggio*

Consiste nel rilevamento e trasmissione a distanza di parametri vitali e clinici in modo continuo, per mezzo di sensori che interagiscono con il paziente (tecnologie biomediche con o senza parti applicate) (36). All'interno dei trial dunque è possibile utilizzare tali tecnologie, che rispondano ai criteri e ai requisiti necessari, per il monitoraggio di parametri biologici (glicemia, saturazione dell'ossigeno, pressione arteriosa, ritmo cardiaco) o attività; il set di tecnologie potrà essere personalizzato a seconda del paziente e del tipo di trial e deve essere connesso ad un software che raccoglie i dati e li rende disponibili al personale sanitario, permettendo il controllo dei parametri rilevati e le conseguenti eventuali modifiche interventistiche necessarie (65-67).

– *Televisita*

La televisita è un atto medico in cui il professionista interagisce a distanza in tempo reale con il paziente, con la possibilità di scambiare sempre in tempo reale la documentazione necessaria (referti medici, immagini, ecc.), tenendo conto che è da intendersi limitata però ad attività di controllo e che non deve essere richiesta la completezza dell'esame obiettivo. Si fa riferimento per i dettagli operativi alle linee di indirizzo nazionali inerenti (36).

Nell'ambito di un trial, è possibile utilizzare la televisita per le visite di controllo del paziente (48, 53, 68, 69), affinché il paziente possa rimanere in contatto con il medico referente utilizzando strumenti digitali (videoconferenza) ed evitando così frequenti visite *in situ*.

– *Teleassistenza da parte di professioni sanitarie*

La teleassistenza riguarda professioni sanitarie come quelle infermieristiche e pertanto si basa sull'interazione a distanza tra queste figure professionali e il paziente, sempre attraverso una videochiamata ed eventualmente con condivisione di dati (immagini, video, questionari, ecc.), al fine di garantire appunto una corretta assistenza.

Tale assistenza nell'ambito dei trial può svolgersi a vari livelli:

- informazioni sul trial, training e supporto al paziente, non solo per comprendere lo studio, ma anche per un corretto uso delle tecnologie utilizzate;
- coordinamento dei servizi, ad esempio assistenza anche al fine di ricordare gli appuntamenti in remoto e l'assunzione della terapia;
- sensibilizzazione alla compilazione di eventuali diari o questionari.

A tal fine, è possibile utilizzare materiale informativo come immagini o video, messaggistica o applicazioni per smartphone come *reminder* di appuntamenti e di assunzione di farmaci (70), o ancora diari elettronici (71).

In tutti questi ambiti sin qui descritti, è necessario prevedere un centro operativo per gestire l'organizzazione, avere protocolli flessibili che si possano adattare alle singole realtà locali e assumere tutte le precauzioni per la sicurezza dei dati e la privacy.

– *Electronic Patient Reported Outcome ed electronic Clinical Outcome Assessment*

L'*electronic Patient Reported Outcome* (ePRO) è l'insieme dei risultati riportati dai pazienti in formato elettronico e l'*electronic Clinical Outcome Assessment* (eCOA) è un metodo di acquisizione elettronica dei dati attraverso tecnologie come dispositivi palmari,

tablet o web, che consente a pazienti, medici e operatori sanitari di segnalare direttamente i risultati clinici e anche quelli esperenziali e di qualità di vita (72, 73).

Tali nuove modalità di gestione dei dati si utilizzano all'interno della sperimentazione clinica e sempre più anche nella presa in carico quotidiana del paziente da parte delle strutture sanitarie.

L'utilizzo di piattaforme digitali consente di aumentare notevolmente la quantità e la qualità dei dati raccolti dello studio, aumenta la *compliance* dei pazienti (71, 74, 75), guidando pazienti, personale sanitario e sperimentatori impedisce di inserire dati incoerenti, evidenzia dati mancanti, evita errori di trascrizione presenti invece nel cartaceo, rende disponibili i risultati in tempo reale.

3.5 Analisi dei dati

L'analisi dei dati è l'ultima fase dei trial, ma è quella che giustifica tutto il lavoro precedente perché permette di arrivare alle conclusioni e quindi alla redazione di un *report*. Ovviamente, la qualità dell'analisi dipende in buona parte dalla qualità dei dati collezionati. Parlando in termini pratici, nelle sperimentazioni cliniche tradizionali l'origine dei dati è sempre stata il database utilizzato per la ricerca, predisposto *a priori* in base alle logiche di studio, agli obiettivi da raggiungere e ai criteri per minimizzare gli errori. Questa modalità di gestione dei dati della sperimentazione si associa alla loro effettiva elevata qualità, accompagnata anche dalla percezione del gruppo di ricerca di elevato controllo sulla qualità stessa.

Come abbiamo visto dalle varie fonti sopra citate, in parte gli RWD sono collezionati utilizzando database del tutto usuali, che anche nel caso di DCT sono alimentati direttamente dal gruppo di ricerca con modalità tradizionali.

Vi sono alcuni di tali dati che invece provengono da origini diverse: dai dispositivi medici digitali presso i pazienti, dagli strumenti digitali presenti nell'ambiente di vita del soggetto, oppure da dispositivi indossabili o inseriti nel corpo; oppure provengono magari sono comunicati durante sessioni di televisita o di telecontrollo.

Ne consegue che per l'analisi degli RWD nei DCT diventa fondamentale l'utilizzo di software certificati all'interno dei dispositivi decentralizzati e di software altrettanto validi nelle piattaforme centralizzate che gestiscono gli RWD.

Alcuni di tali sistemi informatici permettono, ad esempio, la selezione di sottogruppi di pazienti e la ricerca di corrispondenza di dati (76), altri il collegamento tra due o più database tramite l'interoperabilità delle applicazioni (77). Come già sottolineato, è fondamentale un collegamento tra tutte queste fonti, con la possibilità di piattaforme comuni di acquisizione, aggregazione, archiviazione e analisi di dati sulla salute, e ciò richiede una governance appropriata (proprietà e protezione dei dati) (78, 79).

Inoltre, il recente sviluppo del *machine learning*, quale particolare modalità dell'intelligenza artificiale, offre ulteriori opportunità di progresso nella gestione e nell'analisi dei dati che provengono dalle sperimentazioni cliniche, su cui ovviamente sono necessari ulteriori studi e approfondimenti, oltre che una profonda revisione delle regole che riguardano la certificazione di *machine learning*, attualmente semplicisticamente inserite nella logica autorizzativa dei dispositivi medicali.

Il *machine learning* comprende metodi algoritmici che consentono la risoluzione di problemi da parte di macchine senza che esse siano state preventivamente programmate, ed è un insieme di strumenti utilizzati appunto per processare grandi dataset.

Gli strumenti di *machine learning* sono in grado di analizzare in modo molto più veloce e approfondito dati provenienti da più fonti e riferiti ad ogni paziente anche durante i DCT (80).

Oltre a ciò, possono conferire agli stessi dati una nuova ulteriore rilevanza, rendendo possibile relazionarli al contesto del paziente e/o alla sua situazione clinica come mai è stato possibile prima, grazie alla potenza di calcolo dei computer (56, 81). Il *machine learning* appare quindi una risorsa molto promettente per riuscire ad utilizzare i dati delle sperimentazioni cliniche, combinandoli in vario modo tra loro più volte, al fine di ampliare le possibilità di ricerca. Chiaramente, il piano di analisi ad oggi richiesto dai protocolli degli studi osservazionali necessita di essere ulteriormente studiato in modo molto attento riguardo alla sua coerenza con le modalità emergenti di utilizzo del *machine learning*. Allo stesso tempo, occorre approfondire la conoscenza dei sistemi di *machine learning* alla luce dei principi di validità scientifica nella ricerca biomedica.

3.6 Conclusioni

La tecnologia digitale alla base dei DCT può migliorare in modo significativo l'esperienza dei pazienti e sollevare i centri da alcuni carichi operativi, migliorando al contempo elementi importanti anche a livello di governance del sistema sanitario, quali: l'equità nell'accesso dei pazienti alle sperimentazioni; la loro migliore aderenza al protocollo e la minimizzazione del *drop-out*, anche per il minor onere dei trasferimenti verso i centri; la facilitazione della raccolta di dati *direct-from-patient* in merito ad esempio a metriche sulla qualità della vita e sull'esperienza del percorso intrapreso.

Se questo scenario è già in atto a livello globale, il nostro Paese deve agire con urgenza per non cedere rispetto alla forte competizione internazionale sull'innovazione della sperimentazione clinica. I fronti su cui agire in tal senso, in parte indicati da quanto fatto nell'emergenza COVID-19, sono diversi e tutti critici:

La revisione degli aspetti regolamentari che definiscono le condizioni di riuso dei dati clinici e sanitari per scopo di ricerca, incluso l'accesso strutturato da parte di privati accreditati.

La definizione di standard minimi di acquisizione dati nelle cartelle cliniche e nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), nonché di condizioni di interoperabilità tra sistemi esistenti.

La revisione delle competenze e degli organici (considerando il valore aggiunto essenziale di *Study Coordinator*, *Data Manager* e *Data Scientist*, figure spesso non previste dal nostro modello di ricerca pubblico), in linea con l'evoluzione della domanda di ricerca e dei relativi metodi, adattandosi alle tendenze in atto.

La semplificazione del processo di approvazione dei protocolli di studio, favorendo ad esempio le comunicazioni digitali con gli Enti e l'utilizzo della firma elettronica/digitale.

La disponibilità ad accogliere forme di decentralizzazione che rispondano alle esigenze dei pazienti, favorendo dove opportuno la telemedicina (logistica del farmaco, accesso a laboratori analisi e centri infusionali, ecc.), pur nella salvaguardia dei criteri di qualità e di corretta gestione dello studio predefiniti dallo sponsor e dal centro di riferimento.

La sfida è però ben controbilanciata dall'esigenza di sostenere la competitività dei nostri Centri e dei nostri ricercatori, mettendoli nelle condizioni di operare con tempi e condizioni operative analoghe a quelle di altri Paesi europei.

Bibliografia

1. Corrao G, Mugelli A, Rossi F, Lanati EP. *Real World data e real world evidence: considerazioni e proposte da un network di società scientifiche*. Milano: Centro Interuniversitario Healthcare Research and Pharmacoepidemiology; 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.chrp.it/wp-content/uploads/documento-rwe-2017_-vfinale.pdf; ultima consultazione 15/11/21.

2. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316(7127):285.
3. Calverley PM, Rennard SI. What have we learned from large drug treatment trials in COPD? *The Lancet* 2007;370(9589):774-85.
4. Albertson TE, Murin S, Sutter ME, Chenoweth JA. The Salford Lung Study: a pioneering comparative effectiveness approach to COPD and asthma in clinical trials. *Pragmatic and observational research* 2017;8:175.
5. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials – guides to better patient care. *N Engl J Med* 2011;364(18):1685-7.
6. Corrao G, Cantarutti A. Building reliable evidence from real-world data: Needs, methods, cautiousness and recommendations. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2018;53:61-67.
7. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, Celli B, Vestbo J, MacNee W, *et al.* Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014;69(7):666-72.
8. Hyeraci G, Spini A, Roberto G, Gini R, Bartolini C, Lucenteforte E, Corrao G, Rea F. A systematic review of case-identification algorithms based on italian healthcare administrative databases for three relevant diseases of the cardiovascular system: acute myocardial infarction, ischemic heart disease, and stroke. *Epidemiologia e Prevenzione* 2019;43(4)(Suppl 2):37-50. <https://doi.org/10.19191/EP19.4.S2.P037.091>.
9. Corrao G, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Clinical significance of diabetes likely induced by statins: Evidence from a large population-based cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;133:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.008>.
10. Corrao G, Rea F, Di Martino M, De Palma R, Scondotto S, Fusco D, Lallo A, Belotti L, Ferrante M, Pollina Addario S, Merlino L, Mancina G, Carle F. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7(12):e019503. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019503>.
11. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension* 2018;72(4):846-53. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308>.
12. Dalla Zuanna T, Pitter G, Canova C, Simonato L, Gnani R. A Systematic review of case-identification algorithms based on italian healthcare administrative databases for two relevant diseases of the endocrine system: diabetes mellitus and thyroid disorders. *Epidemiologia e Prevenzione* 2019;43(4)(Suppl 2):17-36. <https://doi.org/10.19191/EP19.4.S2.P008.089>.
13. Carioli G, Bonifazi M, Rossi M, Zambelli A, Franchi M, Zocchetti C, Gasparini S, Corrao G, La Vecchia C, Negri E. Management and survival of pleural mesothelioma: a record linkage study. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 2018;95(6):405-13. <https://doi.org/10.1159/000486578>.
14. Corrao G, Rea F, Di Felice E, Di Martino M, Davoli M, Merlino L, Carle F, De Palma R. Monitoring and Assessing diagnostic-therapeutic Paths (MAP) of the Italian Ministry of Health. Influence of adherence with guideline-driven recommendations on survival in women operated for breast cancer: Real-life evidence from Italy. *Breast* 2020;53:51-8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.010>.
15. Kirchmayer U, Sorge C, Sultana J, Lapi F, Onder G, Agabiti N, Cascini S, Roberto G, Corrao G, Vitale C, Lucenteforte E, Mugelli A, Davoli M. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2019;10:2042098619838138. <https://doi.org/10.1177/2042098619838138>.
16. Spreafico M, Ieva F. Functional modelling of recurrent events on time-to-event processes. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift* 2021;63(5):948-67. <https://doi.org/10.1002/bimj.202000374>.
17. Corrao G, Rea F, Di Martino M, De Palma R, Scondotto S, Fusco D, Lallo A, Belotti L, Ferrante M, Pollina Addario S, Merlino L, Mancina G, Carle F. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7(12):e019503. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019503>.

18. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina, G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *European Heart Journal* 2018;39(40):3654-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420>.
19. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, Filippini G, Benedetti MD, Pugliatti M, Santuccio C, Raschetti R, ITANG study group. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *European Journal of Epidemiology* 2013;28(5):433-44. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9797-8>.
20. Alfonsi V, D'Ancona F, Rota MC, Giambi C, Ranghiasi A, Iannazzo S. Immunisation registers in Italy: a patchwork of computerisation. *Eurosurveillance* 2012;17(17):20156.
21. Sessa M, Sportiello L, Mascolo A, Scavone C, Gallipoli S, di Mauro G, Cimmaruta D, Rafaniello C, Capuano A. Campania Preventability Assessment Committee (Italy): A Focus on the Preventability of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs' Adverse Drug Reactions. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8:305. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00305>.
22. Scavone C, Sessa M, Clementi E, Corrao G, Leone R, Mugelli A, Rossi F, Spina E, Capuano A. Real World Data on the Utilization Pattern and Safety Profile of Infliximab Originator Versus Biosimilars in Italy: A Multiregional Study. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 2018;32(6):607-17. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0313-2>.
23. Diphoorn J, Cazzaniga S, Gamba C, Schroeder J, Citterio A, Rivolta AL, Vighi GD, Naldi L, REACT-Lombardia study group. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016;25(2):196-203. <https://doi.org/10.1002/pds.3937>.
24. Franco NR, Massi MC, Ieva F, Manzoni A, Paganoni AM, Zunino P, Veldeman L, Ost P, Fonteyne V, Talbot CJ, Rattay T, Webb A, Johnson K, Lambrecht M, Haustermans K, De Meerleer G, de Ruyscher D, Vanneste B, Van Limbergen E, Choudhury A, *et al.* Development of a method for generating SNP interaction-aware polygenic risk scores for radiotherapy toxicity. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2021;159:241-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.024>.
25. Gini R, Schuemie MJ, Mazzaglia G, Lapi F, Francesconi P, Pasqua A, Bianchini E, Montalbano C, Roberto G, Barletta V, Cricelli I, Cricelli C, Dal Co G, Bellentani M, Sturkenboom M, Klazinga N. Automatic identification of type 2 diabetes, hypertension, ischaemic heart disease, heart failure and their levels of severity from Italian General Practitioners' electronic medical records: a validation study. *BMJ Open* 2016;6(12):e012413. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012413>.
26. Sturkenboom M, Nicolosi A, Cantarutti L, Mannino S, Picelli G, Scamarcia A, *et al.* Incidence of mucocutaneous reactions in children treated with niflumic acid, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, or nonopioid analgesics. *Pediatrics* 2005;116(1):e26-e33.
27. Marchisio P, Cantarutti L, Sturkenboom M, Giroto S, Picelli G, Dona D, Scamarcia A, Villa M, Giaquinto C, Pedianet. Burden of acute otitis media in primary care pediatrics in Italy: a secondary data analysis from the Pedianet database. *BMC Pediatrics* 2012;12:185. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-185>.
28. Cantarutti A, Franchi M, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Corrao G. Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017;17(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1418-1>.
29. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2017;3(12):725-32. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0652>.
30. Corrao G, Mancina G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension* 2015;65(3):490-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04858>.
31. Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, Beghi E, Cantarutti A, Capuano A, Carnovale C, Clavenna A, Dellagiovanna M, Ferrajolo C, Franchi M, Ingrassiotta Y, Kirchmayer U, Lapi F, Leone R, Leoni O,

- Lucenteforte E, Moretti U, Mugelli A, Naldi L, *et al.* The role of European healthcare databases for post-marketing drug effectiveness, safety and value evaluation: where does Italy stand? *Drug Safety* 2019;42(3):347-63. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0732-5>.
32. Madotto F, Fornari C, Chiodini V, Mantovani LG, Zecchin M, Proclemer A, Conti S, Cesana, G. Linking health care administrative databases and national registry data in order to monitor icd therapy in Italy. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014;17(7):A485. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1420>.
 33. Martini N, Trifiro G, Capuano A, Corrao G, Pierini A, Racagni G, Pani L. Expert opinion on Real-World Evidence (RWE) in drug development and usage. *Pharmadvances* 2020;2(2):41-50.
 34. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Provincie autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Telemedicina – Linee di indirizzo nazionali”. Rep. Atti n. 16/CSR del 20 febbraio 2014.
 35. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
 36. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante “Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina”. Repertorio atti n. 215/CSR del 17 dicembre 2020.
 37. Corrao G, Rea F, Franchi M, Beccalli B, Locatelli A, Cantarutti A. Warning of immortal time bias when studying drug safety in pregnancy: application to late use of antibiotics and preterm delivery. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(18):6465. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186465>.
 38. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20(4):512-22. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a663cc>.
 39. Ronco R, Corrao G. Sindrome coronarica acuta: dati dal mondo reale in Lombardia (Acute coronary syndrome: real-world data from the Lombardy Region). *Giornale Italiano di Cardiologia* 2019;20(10 Suppl 2):e8–e12. <https://doi.org/10.1714/3240.32101>.
 40. Corrao G, Rea F, Di Martino M, Lallo A, Davoli M, DIE PIALMA R, Belotti L, Merlino L, Pisanti P, Lispi L, Skrami E, Carle F, Working group monitoring and assessing diagnostic-therapeutic paths of the Italian Health Ministry. Effectiveness of adherence to recommended clinical examinations of diabetic patients in preventing diabetes-related hospitalizations. *International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care* 2019;31(6):464-72. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzy186>.
 41. Mancia G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(25):2431-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.
 42. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, Angelucci E, Krampera M, Cairoli R, Della Porta MG, Fracchiolla N, Ladetto M, Gambacorti Passerini C, Salvini M, Marchetti M, Lemoli R, Molteni A, Busca A, Cuneo A, Romano A, *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet. Haematology* 2020;7(10):e737–e745. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9).
 43. Barbieri E, Donà D, Cantarutti A, Lundin R, Scamarcia A, Corrao G, Cantarutti L, Giaquinto C. Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients. *Italian Journal of Pediatrics* 2019;45(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0696-9>.
 44. Franchi M, Trama A, Merlo I, Minicozzi P, Tarantini L, Garau D, Kirchmayer U, Di Martino M, Romero M, De Carlo I, Scondotto S, Apolone G, Corrao G, FABIO working group. Cardiovascular risk after adjuvant trastuzumab in early breast cancer: an Italian population-based cohort study. *The Oncologist* 2020;25(10):e1492–e1499. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0216>.

45. Canova C, Cantarutti A. Population-Based Birth Cohort Studies in Epidemiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(15):5276. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155276>.
46. 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. *Contemporary Clinical Trials* 2014;38(2):190-197.
47. Clinical Trials Transformation Initiative. *CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials*. Durham, NC: CTTI; 2018, Sep. Disponibile all'indirizzo: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf; ultima consultazione 03/11/21.
48. Clinical Trials Transformation Initiative. *Digital health trials, recommendations for supporting decentralized trial*. Durham, NC: CTTI; 2021, Jul. Disponibile all'indirizzo: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/09/CTTI_Supporting_Decimalized_Approaches_Recommendations.pdf; ultima consultazione 02/11/21.
49. 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. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2020;54(4):779-87. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00006-4>.
50. FDA. *Guidance on conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. Guidance for industry, investigators, and institutional review boards*. Washington, DC: Food and Drug Administration; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/136238/download>; ultima consultazione 02/11/21.
51. Turner JR. New FDA guidance on general clinical trial conduct in the era of COVID-19. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2020;54:723-724.
52. Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K, *et al*. Digitizing clinical trials. *NPJ Digital Medicine*. 2020;3:101. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0302-y>.
53. Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, Bozkurt B, Braunwald E, Chopra VK, Cleland JG, Ezekowitz J, Filippatos G, Friede T, Hernandez AF, Lam C, Lindenfeld J, McMurray J, Mehra M, Metra M, Packer M, *et al*. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020;41(22):2109-17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa461>.
54. Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Chiesa V, Dainese F, *et al*. Adjunctive brivaracetam in focal epilepsy: real-world evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk Study (BRIVAFIRST). *CNS Drugs* 2021;35(12):1289-301.
55. Van Norman GA. Decentralized clinical trials: the future of medical product development? *JACC. Basic to Translational Science* 2021;6(4):384-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacmts.2021.01.011>.
56. Núñez Reiz A, Armengol de la Hoz MA, Sánchez García M. Big data analysis and machine learning in Intensive Care Units. *Medicina intensiva* 2019;43(7):416-26.
57. Köpcke F, Prokosch HU. Employing computers for the recruitment into clinical trials: a comprehensive systematic review. *Journal of Medical Internet Research* 2014;16(7):e161. <https://doi.org/10.2196/jmir.3446>.
58. Blatch-Jones A, Nuttall J, Bull A, Worswick L, Mullee M, Peveler R, Falk S, Tape N, Hinks J, Lane AJ, Wyatt JC, Griffiths G. Using digital tools in the recruitment and retention in randomised controlled trials: survey of UK Clinical Trial Units and a qualitative study. *Trials* 2020;21(1):304. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04234-0>.
59. Frampton GK, Shepherd J, 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(1):478. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04358-3>.

60. Bobb MR, Van Heukelom PG, Faine BA, Ahmed A, Messerly JT, Bell G, Harland KK, Simon C, Mohr NM. Telemedicine provides noninferior research informed consent for remote study enrollment: a randomized controlled trial. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2016;23(7):759-65. <https://doi.org/10.1111/acem.12966>.
61. Europa. Regolamento (UE) n.910/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 23 luglio 2014 in materia di identificazione elettronica e servizi fiduciari per le transazioni elettroniche nel mercato interno e che abroga la direttiva 1999/93/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L257; 28/08/2014.
62. Italia. Decreto Legislativo 7 marzo 2005, n. 82. Codice dell'amministrazione digitale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale* n.112 del 16-05-2005 - *Suppl. Ordinario* n. 93.
63. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 22 febbraio 2013. Regole tecniche in materia di generazione, apposizione e verifica delle firme elettroniche avanzate, qualificate e digitali, ai sensi degli articoli 20, comma 3, 24, comma 4, 28, comma 3, 32, comma 3, lettera b), 35, comma 2, 36, comma 2, e 71. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 117 del 21-05-2013.
64. FDA. *Use of electronic informed consent in clinical investigations. Questions and answers. Guidance for institutional review board, investigators, and sponsors*. Washington DC: Food and Drug Administration; 2016, Dec. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/116850/download>; ultima consultazione 10/11/21.
65. Pekmezaris R, Torte L, Williams M, Patel V, Makaryus A, Zeltser R, Sinvani L, Wolf-Klein G, Lester J, Sison C, Lesser M, Kozikowski A. Home telemonitoring in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Health affairs (Project Hope)* 2018;37(12):1983-9. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05087>.
66. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, Bergmo TS, Prikk K, Malinovschi A, Montserrat JM, Middlemass J, Šonc S, Munaro G, Marušič D, Sepper R, Rosso R, Siriwardena AN, Janson C, Farré R, Calverley P, Dellacà RL. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A randomized clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;198(5):620-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2404OC>.
67. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, Bergdall AR, Green BB, Sperl-Hillen JM, Nyboer RA, Pawloski PA, Maciosek MV, Trower NK, O'Connor PJ. Long-term outcomes of the effects of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure among adults with uncontrolled hypertension: follow-up of a cluster randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2018;1(5):e181617. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1617>.
68. Reinisch W, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV. Clinical trials for inflammatory bowel disease: global guidance during the COVID-19 pandemic. *Journal of Crohn's & Colitis* 2020;14(14)(Suppl 3):S820. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa138>.
69. Galsky MD, Shahin M, Jia R, Shaffer DR, Gimpel-Tetra K, Tsao CK, Baker C, Leiter A, Holland J, Sablinski T, Mehrazin R, Sfakianos JP, Acon P, Oh WK. Telemedicine-enabled clinical trial of metformin in patients with prostate cancer. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2017;1:1-10. <https://doi.org/10.1200/CCI.17.00044>.
70. Andriesen J, Bull S, Dietrich J, Haberer JE, Van Der Pol B, Voronin Y, Wall KM, Whalen C, Priddy F. Using digital technologies in clinical hiv research: real-world applications and considerations for future work. *Journal of Medical Internet Research* 2017;19(7):e274. <https://doi.org/10.2196/jmir.7513>.
71. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Controlled Clinical Trials* 2003;24(2):182-199. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(02\)00320-3](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(02)00320-3).
72. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, Lundy JJ, Sloan JA, Revicki DA, Lenderking WR, Cella D, Basch E, ISPOR ePRO Task Force. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR

- ePRO Good Research Practices Task Force report. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009;12(4):419-29. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00470.x>.
73. Eremenco S, Coons SJ, Paty J, Coyne K, Bennett AV, McEntegart D, ISPOR PRO Mixed Modes Task Force. PRO data collection in clinical trials using mixed modes: report of the ISPOR PRO mixed modes good research practices task force. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014;17(5):501-16. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.06.005>.
 74. Bennett AV, Jensen RE, Basch E. Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2012;62(5):337-47. <https://doi.org/10.3322/caac.21150>.
 75. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Bahlas S, Almedany S, Ahmed I, Palmer D. Toward electronic health recording: evaluation of electronic patient-reported outcome measures system for remote monitoring of early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2016;43(12):2106-12. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151421>.
 76. Mandl KD, Kohane IS. A 21st-century health IT system - creating a real-world information economy. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(20):1905-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1700235>.
 77. Mandl KD, Mandel JC, Kohane IS. Driving innovation in health systems through an apps-based information economy. *Cell Systems* 2015;1(1):8-13. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2015.05.001>.
 78. Pisaniello HL, Dixon WG. What does digitalization hold for the creation of real-world evidence? *Rheumatology* 2020;59(1):39-45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez068>.
 79. Curtis JR, Foster PJ, Saag KG. Tools and methods for real-world evidence generation: pragmatic trials, electronic consent, and data linkages. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2019;45(2):275-89. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.01.010>.
 80. Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *The Lancet Oncology* 2019;20(5):e262-e273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30149-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30149-4).
 81. Alonso-Betanzos A, Bolón-Canedo V. Big-data analysis, cluster analysis, and machine-learning approaches. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018;1065:607-26. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_37.

4 SPERIMENTAZIONI CLINICHE DECENTRALIZZATE: LA VALUTAZIONE DA PARTE DEI COMITATI ETICI

Sabina Gainotti, Carlo Petrini

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Tradizionalmente le sperimentazioni cliniche si svolgono in centri altamente specializzati, in termini di risorse umane e tecnologiche (Articolo 50 Idoneità dei siti di sperimentazione clinica del Regolamento (UE) 536/2014) (1).

Ai partecipanti viene chiesto di recarsi presso i centri di sperimentazione per tutta la durata dello studio, dalla visita iniziale per l'inserimento nello studio alle visite successive previste dal follow-up. Per i minori e i soggetti incapaci, gli studi possono prevedere un rimborso delle spese sostenute.

Si tratta in pratica di “un’indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica” (1). Nonostante questi rimborsi, il carattere geograficamente “accentrato” delle sperimentazioni cliniche comporta inefficienze operative, ma soprattutto difficoltà importanti per i potenziali partecipanti: limiti nella possibilità di essere identificati e contattati, richiesta di un impegno considerevole e difficoltà nel mantenere attiva la partecipazione per tutta la durata dello studio.

Inoltre, per le persone che vivono distanti dal centro di sperimentazione e/o che hanno vincoli di mobilità o di programmazione, la partecipazione può essere costosa se non addirittura impossibile. Quindi, l’adesione dei potenziali partecipanti alle sperimentazioni cliniche è spesso limitata: secondo alcuni studi, ad esempio, solo l’8% dei malati di cancro decide di partecipare a sperimentazioni cliniche in oncologia (2, 3). A ciò si aggiunga che spesso, per raggiungere i livelli di partecipazione previsti dallo studio, vengono escluse le popolazioni che presentano difficoltà a raggiungere i servizi, con possibili conseguenze per l’equità nell’accesso e la validità esterna dello studio (4).

Il concetto di *Decentralized Clinical Trial* (DCT) prevede l’utilizzo della tecnologia digitale *mobile* (indossabili, ingeribili, impiantabili, ambientali) per migliorare le possibilità di inclusione e il coinvolgimento dei soggetti partecipanti per tutta la durata dello studio, misurare a distanza i loro parametri ed esiti di salute e consentire l’assegnazione in cieco di interventi randomizzati (5, 6).

Caratteristiche comuni di una sperimentazione decentralizzata sono lo spostamento del fulcro della ricerca presso il domicilio del partecipante e il coinvolgimento più attivo del partecipante stesso alle varie fasi della ricerca (Tabella 1) (7).

Una sperimentazione completamente digitale favorisce l’accesso ai potenziali partecipanti indipendentemente da dove vivono o lavorano, consentendo la partecipazione di persone meno abbienti o residenti in contesti con risorse limitate, compresi i Paesi a basso e medio reddito (8).

La trasformazione digitale dei dati sanitari presenta notevoli opportunità per integrare i dati raccolti con dati provenienti da altre sperimentazioni o dal “mondo reale” e in particolare da cartelle cliniche informatizzate (9), dispositivi medici digitali e tecnologie di “Internet delle cose”, che permettono il rilevamento e la gestione di dati da biomarcatori digitali (10).

Tabella 1. Principali differenze tra le caratteristiche delle sperimentazioni tradizionali e decentralizzate

Caratteristiche	Sperimentazioni tradizionali	Sperimentazioni decentralizzate
Invito a partecipare	Principalmente al centro di sperimentazione	Principalmente online
Consenso informato	Di persona	Elettronico
Luogo delle visite	Principalmente al centro di sperimentazione	Principalmente al domicilio del paziente
Accesso al farmaco in studio	Attraverso il ricercatore	A mezzo corriere o visita infermieristica a domicilio
Metodo di valutazione dei partecipanti	Di persona	Via telefono o video
<i>End point</i>	Spesso riportati dal ricercatore	Riportati dal paziente o rilevati da dispositivo digitale
Monitoraggio dello studio	Presso il centro di sperimentazione	Da remoto
Cultura dello Sponsor	Flessibilità come rischio	Flessibilità come risorsa
Carico per i partecipanti in termini di spostamenti per le visite	Elevato	Moderato
Coinvolgimento dei partecipanti	Basso e tardivo	Elevato e immediato

modificata da Dorsey *et al.* 2020 (7)

4.1 Valutazione da parte dei Comitati Etici

Nel processo di innovazione e digitalizzazione delle sperimentazioni cliniche è fondamentale il coinvolgimento dei Comitati Etici (CE) che necessitano di strumenti di valutazione adeguati alle nuove problematiche poste dai dispositivi digitali. Sempre più spesso ai CE è richiesto di valutare progetti di ricerca che fanno uso di dispositivi digitali e garantire che siano condotti nel rispetto dell'etica e della sicurezza dei partecipanti. Tuttavia, ad oggi, i ricercatori e gli stessi CE non possiedono strumenti condivisi, standard e buone pratiche di riferimento per la preparazione e la valutazione di tali studi, e dunque possono insorgere difficoltà e incertezze per i ricercatori nel descrivere i benefici e rischi degli studi all'interno dei protocolli e per i componenti dei CE nel processo di valutazione, con l'effetto di un prolungamento dei tempi di revisione e un eccesso o, al contrario, una mancanza di protezione dei partecipanti a questo tipo di ricerche (12).

4.2 Invito a partecipare allo studio e consenso informato elettronico

Una prima problematica che i CE devono affrontare nella valutazione delle sperimentazioni decentralizzate riguarda la modalità di selezione e invito dei partecipanti, che nelle sperimentazioni tradizionali avviene presso i centri clinici e di sperimentazione, ma che, proprio per questo, non sempre è efficace nel raggiungere i numeri "target" previsti dallo studio.

L'uso attento delle tecnologie digitali e dei social media potrebbe contribuire a migliorare le possibilità di identificazione e partecipazione delle popolazioni target. Esistono applicazioni di tracciamento che consentirebbero un contatto e una sensibilizzazione più efficiente dei partecipanti, mentre l'uso di video e altri formati visivi e comunicativi contribuirebbero a migliorare il processo del consenso informato (12).

Per quanto riguarda l'uso di strumenti digitali per l'identificazione e l'invito a partecipare dei potenziali partecipanti allo studio, al momento non esistono indicazioni chiare per gli sperimentatori e i comitati etici. Secondo alcuni sarebbe utile avere un documento di indirizzo per rispondere ad alcune domande relative all'uso dei social media nella sperimentazione clinica, in particolare alla demarcazione tra i concetti di reclutamento "passivo" e "attivo" attraverso i social media, alla necessità di una revisione da parte dei CE dei messaggi informativi sulla sperimentazione inviati dallo sponsor attraverso i social media, e alla responsabilità del gruppo di ricerca nel monitorare i social media e il feedback da parte dei partecipanti (13).

Per quanto riguarda il consenso informato, sebbene in diversi Paesi siano state emesse linee di indirizzo e siano in atto sperimentazioni in merito al consenso informato elettronico o digitale (14, 15), questo strumento ad oggi non è ancora adottato su larga scala e presenta problematiche specifiche.

In un sondaggio effettuato in Italia con i partecipanti ad una sperimentazione del consenso digitale in area radiologica ha mostrato che, sebbene la quasi totalità dei partecipanti abbia ritenuto il processo sicuro per l'archiviazione e la conservazione del consenso, solo secondo il 47% il sistema potrà migliorare la comunicazione tra medico e paziente, mentre per il 52% l'acquisizione della Firma Elettronica Avanzata (FEA) determina un rallentamento nelle procedure.

Nonostante il consenso digitale presenti importanti vantaggi rispetto al documento cartaceo, tra cui la sua archiviazione digitale, più sicura rispetto alla cartacea, il recupero facile e veloce del documento nella versione più aggiornata, la riduzione del consumo di carta e dei costi di archiviazione, l'identificazione certa del titolare della firma, l'acquisizione certa delle variabili di consenso (es. consenso per usi futuri di dati e/o campioni, consenso per trasferimento dati all'estero, ecc) interrogabili per statistiche o classificazioni e la completa tracciabilità di ogni fase del processo di firma, i partecipanti che ne hanno fatto esperienza hanno indicato alcuni svantaggi che potranno rallentarne l'adozione, tra cui: la complessità della procedura per l'implementazione della firma elettronica, che prevede una prima fase di identificazione e registrazione del paziente con carta d'identità e consenso alla firma elettronica; la necessità di coinvolgimento di uffici competenti (ufficio legale, Responsabile per la Protezione dei Dati (*Data Protection Officer*), responsabile archiviazione e conservazione dati) e della stipula di un'assicurazione e l'impossibilità di utilizzo nei pazienti che vogliono mantenere l'anonimato. Altri svantaggi sono la necessità di spazi dedicati per i tablet adottati per apporre la firma elettronica, il carico per il personale sanitario e la difficoltà per i pazienti affetti da patologie motorie (es. sclerosi multipla) nell'apporre la firma elettronica, più difficoltosa rispetto alla cartacea (16, 17).

Nonostante i limiti sopra descritti, i vantaggi dell'adozione del consenso elettronico sembrano superare di molto gli svantaggi (Tabella 2), e permettere l'implementazione di un modello personalizzato di consenso, in cui il partecipante sia libero di consentire o meno a diverse possibili opzioni (18).

Accanto al consenso informato, Gelinas e colleghi hanno proposto una serie di punti per la valutazione di sperimentazioni che si avvalgono di dispositivi digitali, in particolare:

- integrità del dato e della sua trasmissione,
- privacy e riservatezza,
- monitoraggio e "dovere di soccorrere",
- restituzione dei risultati tramite piattaforme digitali,
- giustizia e accesso alle sperimentazioni cliniche con dispositivi digitali (19).

Tabella 2. Consenso elettronico: vantaggi e opportunità

Vantaggi	Opportunità	Esempi
Migliore risposta ai bisogni dei partecipanti	Personalizzazione secondo le preferenze e abilità dell'utente	Dimensione dei caratteri Lettura del documento attraverso file Lingua e linguaggio
	Associazione di informazioni	Possibilità per il partecipante di trovare definizioni e consultare materiale supplementare
	Formato multi-media (più coinvolgente, adatto a diversi stili di apprendimento)	Testo, audio, video
Migliore interazione tra partecipanti e gruppo di ricerca	Verifica della comprensione delle informazioni ricevute	Domande di verifica tra un paragrafo e l'altro del documento di consenso Conferma dell'avvenuta comprensione Aggiunta di spiegazioni o informazioni in caso di mancata comprensione Rilevazione di contenuti importanti per il partecipante
	Coerenza delle informazioni ricevute dai partecipanti nei diversi centri	Uniformità dei contenuti video
Migliori interazioni tra sponsor, CE e centri di ricerca	Necessità di minori revisioni per tracciare le diverse versioni del consenso informato	Aggiornamento automatico e tracciamento degli emendamenti al consenso informato
	Integrazione in altri sistemi di dati elettronici	Automazione dell'inserimento dati all'interno del sistema, rimozione degli errori
	integrazione con sistemi e processi preesistenti	Tracciamento in tempo reale dei livelli di arruolamento per i centri e lo sponsor Autocompilazione del campo "consenso informato" nella scheda di raccolta dati
	Conservazione della documentazione	Minore necessità di spazio per l'archiviazione dei documenti cartacei
	Migliore capacità di tracciare le preferenze di consenso individuali	Riutilizzo di campioni biologici, informazioni sanitarie, ritiro del consenso
	Minori possibilità di frode	Maggiore difficoltà di alterazione dei dati
Modelli di supporto ai processi	Miglioramento continuo della qualità del consenso informato	Rilevazione di contenuti complessi (metadati relativi al livello di istruzione), per la revisione dei contenuti

modificato da Lentz *et al.* 2016 (18).

4.3 Integrità del dato e della sua trasmissione

L'integrità del dato fa riferimento alla completezza, coerenza, e accuratezza dei dati raccolti nella conduzione di uno studio. I dati oltre che completi, coerenti e precisi devono essere attribuibili, leggibili, registrati contestualmente alle attività svolte, originali o conformi all'originale, e accurati (*Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, ALCOA*) (20). Nelle sperimentazioni cliniche i dati digitali possono assumere forme diverse che vanno dai dati

demografici riportati dai pazienti ai dati clinici, fisiologici e di attività rilevati da dispositivi indossabili, alle immagini raccolte tramite smartphone o tablet, a dati di cartelle cliniche elettroniche, a campioni biologici prelevati al domicilio o in un laboratorio locale (21).

Le piattaforme digitali possono essere utilizzate per raccogliere dati in modalità attiva e passiva, a seconda dell'intenzionalità del contributo del partecipante. La *raccolta dati attiva* avviene quando al partecipante è richiesto di completare attività di studio, sondaggi o altre misure di esito utilizzando un dispositivo digitale. La *raccolta dati passiva* avviene quando il dispositivo opera sullo sfondo, registrando informazioni sulla fisiologia o sul comportamento del partecipante (es. frequenza cardiaca, saturazione dell'ossigeno) o utilizzando la registrazione di audio o video in background per catturare le caratteristiche dell'utente e del suo ambiente, senza che vi sia una interazione consapevole da parte dell'utente stesso.

La raccolta dati può avvenire attraverso un dispositivo di proprietà del partecipante o attraverso un dispositivo fornito dal gruppo di ricerca per la partecipazione allo studio.

Una volta raccolti, i dati possono essere memorizzati sul dispositivo e conservati per un accesso successivo, archiviati in un sistema di cloud o trasmessi al gruppo di ricerca o allo sponsor tramite rete wireless. I dati archiviati su cloud o trasmessi tramite rete wireless possono essere monitorati in entrata dall'équipe di ricerca, visualizzati periodicamente oppure al completamento della raccolta dati.

La raccolta attiva di dati su dispositivi digitali segue un percorso simile a quanto già accade nelle sperimentazioni tradizionali, in cui al paziente è richiesto di completare alcune attività di persona, ma nelle sperimentazioni decentralizzate la mancanza di controllo da parte del ricercatore comporta un maggiore rischio per l'integrità del dato.

Nell'interazione diretta con il partecipante, infatti, il ricercatore può accertarsi che quest'ultimo abbia intrapreso e completato personalmente le procedure e gli atti richiesti dallo studio, ad esempio dedicando tempo a rispondere ad un questionario. Al contrario, nella raccolta dati da remoto questo genere di conferma non è possibile. Potrebbe essere difficile confermare, ad esempio, che i passi tracciati da un dispositivo indossabile siano quelli del partecipante e non di qualcuno che lo sta indossando al posto suo, o che sia il partecipante a completare i questionari dello studio e non qualcun altro (19).

Dunque, per garantire l'integrità del dato il ricercatore dovrà dedicare tempo ed energia a educare il partecipante all'uso corretto delle tecnologie, fornendo anche supporto e assistenza in via telematica durante il monitoraggio di routine o quando sorgano dubbi sull'integrità dei dati raccolti (21).

La grande quantità di dati che sono in grado di generare rende i dispositivi digitali particolarmente interessanti per la ricerca, in quanto il monitoraggio continuo consente la raccolta di dati di *real life* che altrimenti andrebbero persi come, ad esempio, un picco transitorio del glucosio o della pressione sanguigna di un paziente. Tuttavia, la raccolta di insiemi così grandi di dati richiede un maggior controllo e verifica della loro integrità, per l'elevato potenziale di errore nella loro gestione e trasmissione e per la possibilità che il loro uso sconfini in ambiti diversi da quelli originari, specialmente quando i dispositivi usati per la raccolta e trasmissione dei dati siano di proprietà di fornitori esterni (22).

Le basi di dati particolarmente estese e complesse possono permettere di condurre analisi statistiche che confermino più facilmente le ipotesi dello studio e più difficili da replicare negli studi di conferma.

È dunque importante che sia i ricercatori che i componenti dei CE prestino particolare attenzione anche al piano di analisi statistica degli studi, che deve specificare in modo dettagliato quali dati saranno utilizzati per valutare quali obiettivi e quali dati saranno invece conservati e utilizzati per valutare obiettivi esplorativi o altri studi futuri.

La possibilità di analizzare eventuali dati raccolti in eccesso (non immediatamente utilizzati per valutare gli obiettivi dello studio) andrebbe descritta nel protocollo e nei documenti informativi per il paziente.

Come buona pratica, le parti interessate alla ricerca dovrebbero considerare di aderire alle linee guida *Consolidated Standards of Reporting Trials of Electronic and Mobile HEalth Applications and onLine TeleHealth* (CONSORT-EHEALTH) per la trasmissione dei dati raccolti dalle piattaforme digitali (23).

4.4 Privacy e riservatezza

La raccolta dati passiva nelle sperimentazioni cliniche digitali solleva nuove problematiche di privacy, in particolare quando le informazioni a livello biologico, comportamentale e sociale raccolte dai dispositivi digitali non sono collegate agli obiettivi primari della ricerca.

Oltre ai dati di geolocalizzazione, che presentano implicazioni di etica rilevanti (24), i dispositivi digitali hanno la capacità di raccogliere in modalità passiva dati audio e video attraverso il microfono e la videocamera. I sistemi passivi di cattura audio e video aumentano i rischi non solo per l'utente del dispositivo digitale ma anche per terze persone, che possono diventare l'oggetto della registrazione audio e video senza esserne a conoscenza e senza aver dato il proprio consenso (25).

La registrazione dei messaggi di testo potrebbe rivelare inoltre comunicazioni personali da e con le persone vicine ai partecipanti, introducendo problemi legali e di tutela della privacy (26).

I rischi per la privacy connessi alla raccolta passiva dei dati possono insorgere soprattutto quando i dispositivi forniti al partecipante dal gruppo di ricerca sono preconfigurati secondo determinate impostazioni, o anche quando al partecipante viene richiesto di scaricare App mobili sul proprio dispositivo personale.

In questo secondo caso le applicazioni possono includere, tra le condizioni accettate al momento del download, il permesso di accedere a dati archiviati sul proprio dispositivo personale che non sono direttamente collegati alla ricerca, come i contatti personali, la cronologia degli acquisti o la posizione, la fotocamera e il microfono.

Inoltre, se il partecipante ha già accettato le condizioni di utilizzo di piattaforme comuni (es. piattaforme per videoconferenze) sul proprio dispositivo, il loro uso successivo a scopo di ricerca potrebbe comportare la comunicazione e il trasferimento di informazioni sensibili che non erano previste nel contratto iniziale.

Questi dati potrebbero essere utilizzati in vari modi inclusa, in alcune giurisdizioni, la comunicazione su richiesta alle autorità legale o regolatoria, o venduti per marketing o per altri scopi (27). Sebbene i dettagli di tale raccolta e utilizzo siano generalmente descritti nei termini di utilizzo del servizio e tutela della privacy, le ricerche empiriche dimostrano che solo un numero minimo di persone legge tali documenti (28).

Dunque, il fatto che certi rischi siano indicati nei termini di utilizzo del servizio e tutela della privacy non deve far presumere che l'utente sia sufficientemente informato.

Inoltre, spesso le informative relative ai termini di utilizzo del servizio e tutela della privacy contengono clausole limitative della responsabilità per lo sviluppatore del software, richiedendo agli utenti di rinunciare a determinati diritti.

Le eventuali clausole limitative della responsabilità presenti in tali documenti potrebbero entrare in conflitto con i contenuti presenti nei documenti per il consenso informato per la partecipazione allo studio.

Anche per questo motivo, i componenti dei CE devono prestare particolare attenzione alla presenza di queste clausole e al contenuto dei Termini di utilizzo in generale, valutandone i rischi

ed esplorando strategie di mitigazione nel contesto degli studi specifici, eventualmente confrontandosi con il Responsabile per la Protezione dei Dati della propria struttura di riferimento (29).

Quando lo sponsor della ricerca abbia la possibilità di modificare il contenuto dell'Informativa sui termini di utilizzo del servizio e tutela della privacy, il CE dovrebbe richiederli di rimuovere qualsiasi clausola limitativa della responsabilità e modificare le impostazioni del software che comportino un rischio per la privacy del partecipante, nella misura in cui non siano essenziali al raggiungimento degli obiettivi dello studio.

Quando lo sponsor non abbia la possibilità di modificare il contenuto degli accordi, il CE dovrebbe almeno richiedere che nel documento per il consenso informato alla partecipazione allo studio sia messa in evidenza la presenza di clausole limitative della responsabilità nei termini di utilizzo del servizio e tutela della privacy del dispositivo in uso (30).

I rischi per la privacy e la riservatezza collegati alle tecnologie digitali derivano anche dalla possibilità che i dati raccolti, trasmessi e archiviati tramite piattaforma digitale siano inavvertitamente divulgati o anche deliberatamente violati con conseguente rischio di discriminazione (es. sul lavoro se è rivelato lo status di malato) o anche legali (come la possibilità per uno straniero che trapeli il suo status di immigrato irregolare) per il partecipante. Questi rischi sono maggiori quando i dati vengono condivisi per finalità diverse da quelle per cui erano stati originariamente raccolti; gli eventuali usi secondari dei dati dovrebbero sempre essere comunicati in modo chiaro ai partecipanti.

La tecnologia digitale e il monitoraggio da remoto accrescono la necessità di misure di sicurezza per proteggere i dati dalle possibili violazioni nelle fasi di raccolta, trasmissione e/o archiviazione dei dati. La violazione delle basi di dati rimane un rischio, sebbene l'uso di "registri distribuiti" (*distributed ledger*), come *blockchain* o database decentralizzati, potrebbe mitigarne il rischio (31).

4.5 Monitoraggio e "dovere di soccorrere"

Un requisito tipico delle sperimentazioni cliniche è la richiesta di monitorare alcuni parametri di salute del paziente e il verificarsi di eventuali eventi avversi per valutare la sicurezza dei farmaci e/o trattamenti in studio e interrompere la sperimentazione in caso di valutazione sfavorevole (31).

La capacità dei dispositivi digitali di raccogliere dati in modo continuativo e di trasmetterli ai ricercatori in tempo reale contribuisce al rilevamento di eventi specifici e poco frequenti che difficilmente si verificano o rilevano durante una visita medica.

Nella ricerca che si avvale di tecnologie digitali il monitoraggio della sicurezza può essere affidato a queste ultime, in sostituzione delle visite in loco con il personale dello studio, anche se questo passaggio ha implicazioni pratiche ed etiche importanti, relative in particolare alla possibilità di intervenire da parte del ricercatore e al "dovere di soccorrere" il partecipante quando, nel monitoraggio da remoto, ci si accorga di una situazione di pericolo per la sua salute (vedasi art.48, monitoraggio, del Regolamento (UE) 536/2014) (1).

Ad esempio, uno studio sull'efficacia di un dispositivo digitale per la misurazione dei livelli di glucosio nel sangue nel migliorare l'aderenza del partecipante alla terapia, le sue abitudini alimentari e l'esercizio fisico, generalmente comporterà l'invio di notifiche al partecipante stesso per incoraggiarlo ad adottare comportamenti sani, con un intervento minimo da parte del ricercatore.

Tuttavia, se il ricercatore che può accedere ai risultati si accorgesse che il livello di glucosio o la pressione sanguigna di un partecipante siano pericolosamente bassi o alti, si porrebbe per lui la

necessità di determinare quando il rischio di non intervenire diventi troppo elevato e quando sia necessario soccorrere il partecipante per prevenirgli un danno.

Per questi motivi è importante che le procedure di monitoraggio della sicurezza a distanza siano ben documentate nel protocollo dello studio.

I centri di sperimentazione dovranno poter ricevere e analizzare tempestivamente i dati sulla sicurezza e disporre di contatti/infrastrutture che possano intervenire per risolvere il problema se necessario (32). Ugualmente, i partecipanti dovranno ricevere le informazioni necessarie ad affrontare eventuali eventi avversi, ad esempio, un elenco di strutture sanitarie locali e/o medici in contatto con il gruppo di ricerca a cui rivolgersi in caso di problemi.

Eventuali difficoltà nella segnalazione di eventi avversi attraverso le tecnologie mobili/remote (es. un offuscamento della vista che renda difficile la segnalazione tramite tablet, smartphone o computer) andrebbero anticipate e gestite.

I componenti dei CE, così come i componenti dei *Data Safety and Monitoring Board* (DSMB) dovranno ricevere una formazione e un aggiornamento specifico sulla valutazione della sicurezza nell'uso sicuro dei dispositivi digitali, compresi i rischi introdotti nel sistema dalla tecnologia stessa.

4.6 Ritorno dei risultati

Le piattaforme digitali sono progettate per offrire all'utente una interazione diretta con informazioni sulla loro salute in tempo reale.

Tuttavia, sebbene normalmente gli utenti desiderino avere accesso immediato ai propri dati, quando i risultati prodotti dalla piattaforma digitale non sono validati possono verificarsi errori di tipo 1 (falso positivo) e di tipo 2 (falso negativo), con inutili ansie, stress e richieste di cure mediche nel primo caso, o con un possibile eccesso di sicurezza del partecipante nel secondo caso e un ritardo delle visite mediche programmate.

La maggior parte dei dispositivi digitali è progettata per dare agli utenti aggiornamenti sulla propria salute in tempo reale e l'uso del cieco, che pure eviterebbe la comunicazione di dati errati al partecipante, renderebbe l'uso della piattaforma meno attraente.

Nelle sperimentazioni non in cieco con dispositivi digitali sarà comunque importante informare il partecipante nei documenti per il consenso informato della possibilità di errori di tipo 1 e 2 e della necessità di non prendere decisioni affrettate sulla base di risultati che non siano ancora validati.

Un altro problema, che può nascere nell'uso di una piattaforma digitale seppure validata, deriva dalla possibilità che questa identifichi e segnali un risultato "incidentale", ovvero non collegato agli obiettivi principali dello studio. Ad esempio, un dispositivo indossabile finalizzato a monitorare il numero di calorie consumate quotidianamente potrebbe inviare una notifica nel rilevare un ritmo cardiaco irregolare.

In generale, il gruppo di ricerca dovrebbe prevedere la restituzione dei risultati incidentali per cui sia possibile intervenire dal punto di vista medico e prevenire un danno al partecipante, in linea con le principali linee guida per la restituzione di risultati incidentali nella ricerca (33).

I CE dovrebbero assicurarsi che le modalità di restituzione dei risultati incidentali siano accettabili e che siano descritti nel protocollo e nei documenti per il consenso informato.

4.7 Giustizia e accesso

L'applicazione delle tecnologie digitali alla sperimentazione clinica ha il potenziale di ridurre le disparità di accesso alle sperimentazioni stesse. Tuttavia, alcuni gruppi economicamente più svantaggiati potrebbero non avere lo stesso livello di accesso di altri alla tecnologia, in termini di proprietà dei dispositivi e di accesso alla rete Internet, mentre altri gruppi, come ad esempio le persone più anziane, potrebbero non avere l'esperienza e le competenze tecnologiche necessarie ad usarle in modo efficace (34).

Il cosiddetto *digital divide* pone il problema di garantire uguali possibilità di beneficiare della partecipazione alla ricerca ai diversi gruppi sociali.

Una buona pratica è sicuramente quella di non chiedere ai partecipanti di usare il proprio dispositivo come condizione per la partecipazione, ma di fornire gratuitamente un dispositivo da parte del promotore dello studio per tutta la durata della partecipazione, che abbia i comandi scritti nella lingua madre del partecipante. Il dispositivo rilasciato dallo studio dovrebbe essere configurato in modo da ridurre al minimo i rischi per la privacy e la riservatezza descritti in precedenza (19).

Inoltre, i ricercatori dovrebbero offrire formazione e assistenza a tutti i partecipanti allo studio sull'utilizzo delle tecnologie digitali, e la possibilità di ricevere formazione e assistenza andrebbe prospettata ai partecipanti al momento dell'invito, in modo da non scoraggiarne la partecipazione.

4.8 Sintesi dei punti di riferimento per supportare la progettazione e verifica dei DCT

Gli aspetti da prendere in considerazione sia durante le fasi di progettazione sia in quelle di revisione delle sperimentazioni cliniche con dispositivi digitali, specialmente se tipo decentralizzato, sono schematizzate nella Tabella 3 (19), tenendo in considerazione i concetti espressi nei paragrafi precedenti.

Tabella 3. Aspetti da considerare nella progettazione e revisione delle sperimentazioni con dispositivi digitali

Categoria	Punti da considerare
Integrità del dato e del suo processo di trasmissione	<ul style="list-style-type: none"> • Esiste la possibilità che i dati dello studio siano inseriti da qualcuno diverso dal partecipante? • Il team di studio intende educare i partecipanti sull'importanza dell'integrità dei dati? • Sono disponibili misure per garantire l'affidabilità del dato (come videochiamate per osservare i comportamenti richiesti dallo studio)? • Esistono misure aggiuntive per monitorare l'affidabilità e la completezza dei dati? • Il protocollo contiene una chiara definizione del dato e un piano di analisi statistica? • È chiaramente specificato quali dati verranno utilizzati per valutare quali obiettivi? • La raccolta di dati secondari è ridotta al minimo? • le modalità di utilizzo e l'uso futuro di eventuali dati secondari, inclusa la distruzione, sono chiaramente specificati nel protocollo? • La possibilità di registrazione su database consultabili pubblicamente (es. clinicaltrials.gov) è riportato nel protocollo dello studio e/o nei documenti di informazione al paziente? • I ricercatori aderiranno alle linee guida CONSORT-EHEALTH per la trasmissione dei dati da tecnologie digitali?

Categoria	Punti da considerare
Privacy e riservatezza	<p>Raccolta dati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il dispositivo per la raccolta dati sarà rilasciato dal gruppo di ricerca per tutta la durata dello studio? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, sono state disabilitate le funzioni del dispositivo che permettono di raccogliere dati non collegati alla ricerca? - Se la risposta alla precedente domanda è negativa, ai partecipanti verrà chiesto di scaricare applicazioni mobili sul proprio dispositivo? • Nel caso in cui ai partecipanti venga chiesto di scaricare applicazioni mobili sul proprio dispositivo, l'applicazione avrà accesso ad altre fonti di dati personali sul dispositivo del partecipante? • Il documento di consenso informato chiarisce quali dati saranno o potranno essere accessibili? • I dati raccolti sono tutti necessari per gli scopi e gli obiettivi della ricerca? • Se vengono raccolti dati non necessari agli obiettivi della ricerca, esiste una motivazione convincente? • Verranno raccolti dati di geolocalizzazione? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, saranno dati intrinsecamente identificabili o identificabili se associati ad altri dati provenienti dal partecipante? • Saranno raccolte passivamente registrazioni audio o video? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, i partecipanti riceveranno una notifica quando è attiva la raccolta di dati audio o video (es. l'accensione di una luce di "registrazione" sul dispositivo nel momento della raccolta dati)? • Esistono rischi per la privacy di terze persone non partecipanti (es. Acquisizione passiva di video o audio)? • In caso affermativo, il CE ha considerato i rischi per le terze persone nella valutazione del rapporto rischio/beneficio? • I rischi sono considerati tali da richiedere che anche i terzi esprimano un consenso alla ricerca?
	<p>Gestione dei dati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le serie di dati saranno anonimizzate, pseudonimizzate o comunque separate dai dati identificativi dei partecipanti? • Come verranno archiviati i dati (es. utilizzando la memoria collegata alla rete, su un disco rigido esterno, su cloud)? • I dati saranno crittografati per essere archiviati? • Come verranno trasferiti i dati? • I dati saranno crittografati per essere trasferiti? • Con chi saranno condivisi i dati e in quale forma? • Se i dati saranno condivisi al di fuori del gruppo di ricerca in forma identificabile, è descritto chiaramente l'obiettivo di questo uso secondario? • I benefici per i partecipanti saranno superiori ai rischi? • È previsto che terze parti (es. produttore del dispositivo, produttore del software e raccoglitore dei dati di back end) abbiano accesso e/o controllo sui dati della ricerca? • Ai partecipanti sarà chiesto di accettare Termini di utilizzo del servizio e Tutela della privacy? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, l'accettazione di queste politiche garantisce allo sviluppatore di queste tecnologie o a terze parti di poter visualizzare e/o condividere i dati? - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, i documenti di cui sopra contengono clausole di limitazione della responsabilità? • I rischi per la privacy e la riservatezza sono chiaramente spiegati ai partecipanti nei documenti informativi per lo studio? Inclusi: <ul style="list-style-type: none"> - I tipi di raccolta dati attiva e passiva che avranno luogo.

Categoria	Punti da considerare
	<ul style="list-style-type: none"> - Qualsiasi raccolta dati non collegata agli obiettivi della ricerca, compresi i dati personali cui avranno accesso le applicazioni scaricate sul proprio dispositivo. - Se e quali tipi di dati di geolocalizzazione saranno raccolti (es. tracciamento continuo della posizione o localizzazione per punti spazio-temporali). - I rischi per la privacy e la riservatezza contenuti nei Termini di utilizzo, licenza d'uso e/o Dichiarazioni sulla privacy e chiarimento del fatto che prendendo parte allo studio i partecipanti non rinunciano ai propri diritti legali. • Come viene gestita la possibilità di condivisione dei dati per usi futuri e in quale forma (identificabili, pseudonimizzati o anonimi)? • Come vengono gestiti i rischi di violazione dei dati e della possibile reidentificazione?
Monitoraggio e aspettative di cura	<ul style="list-style-type: none"> • Il monitoraggio della sicurezza sarà effettuato attraverso tecnologia digitale? • La tecnologia utilizzata è stata convalidata o approvata per questo uso? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, con quale frequenza sarà possibile accedere ai dati di sicurezza in entrata e riesaminarli per motivi di sicurezza? • I dati sulla sicurezza in arrivo saranno consultati e rivisti dal team di ricerca o dal data safety and monitoring board, o da entrambi? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è negativa, i partecipanti sono stati allertati del fatto che la tecnologia adottata NON è validata e non invia messaggi di allerta a scopo di sicurezza? • Se si sta valutando l'impatto nel mondo reale di una tecnologia digitale già validata, sono stati definiti criteri di intervento per prevenire rischi eccessivi?
Restituzione dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> • I partecipanti sono abilitati a ricevere i dati del dispositivo utilizzato? • I partecipanti hanno adeguatamente compreso le implicazioni della possibilità di risultati falsi positivi e/o falsi negativi? • Esiste la possibilità che la tecnologia digitale produca risultati incidentali? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva e se i risultati saranno restituiti direttamente ai partecipanti tramite piattaforma digitale, essi saranno anche avvertiti di questa possibilità e consigliati su come richiedere ulteriore supporto? - Se la risposta alla precedente domanda è positiva e se i risultati NON saranno restituiti ai partecipanti ma al gruppo di ricerca, sono chiarite nel protocollo le condizioni di restituzione dei risultati ai partecipanti e i piani per facilitare il follow-up?
Giustizia e accesso	<ul style="list-style-type: none"> • È possibile fornire al partecipante il dispositivo digitale per tutta la durata dello studio? • Si prevede di escludere popolazioni è esclusa dalla ricerca, dal dispositivo, dalla piattaforma digitale? • Il gruppo di ricerca offrirà la dovuta formazione ai partecipanti su come utilizzare efficacemente la piattaforma e/o dispositivo digitale? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, i partecipanti saranno informati sulla necessità della suddetta formazione, prima di decidere se partecipare? • Il gruppo di ricerca fornirà supporto tecnico continuo durante lo studio? <ul style="list-style-type: none"> - Se la risposta alla precedente domanda è positiva, le persone saranno informate di questo supporto tecnico, prima di decidere se partecipare? • Se la ricerca sta valutando un intervento digitale, i partecipanti alla ricerca potranno verosimilmente accedere a questo intervento a ricerca conclusa? • In caso negativo, i partecipanti potranno mantenere il possesso della tecnologia digitale al termine della sperimentazione?

4.9 Conclusioni

Il processo di trasformazione e digitalizzazione delle sperimentazioni cliniche dovrà essere affiancato da una riflessione continua e dalla osservazione e rilevazione empirica dei nuovi rischi e benefici introdotti dall'uso delle tecnologie digitali, inclusi problemi di privacy e sicurezza, e altre possibili implicazioni.

Ad oggi, per la maggior parte, gli sviluppatori delle tecnologie digitali non sono veri e propri partner nelle sperimentazioni cliniche, mentre i ricercatori non hanno le competenze necessarie a comprendere tutte le implicazioni dell'utilizzo di tecnologie digitali nelle sperimentazioni cliniche.

In futuro, i gruppi di ricerca che si occupano di sperimentazione clinica dovranno includere tra i propri partner esperti analisti e informatici che si occupino dello sviluppo tecnologico e della raccolta, analisi, sicurezza e privacy dei dati. I medici sperimentatori dovranno sviluppare maggiormente le proprie conoscenze tecnologiche e di scienza dei dati e dovranno condividere con i partner un linguaggio comune per sapere quali domande porre (7).

Il coinvolgimento di personale non medico nella ricerca sanitaria porta con sé un grande potenziale di innovazione della ricerca stessa, ma è fondamentale che i nuovi partner sappiano integrare nella progettazione delle nuove tecnologie digitali i principi di etica e protezione della privacy e della sicurezza dei partecipanti (35).

I dispositivi indossabili, le App per telefoni cellulari e i nuovi social media sono in grado di registrare aspetti sempre più dettagliati della vita quotidiana, talvolta senza che via sia un consenso diretto e volontario o informazioni chiare su come i dati potranno essere utilizzati, condivisi o trasmessi. L'uso improprio delle tecnologie e dei dati da esse generati può portare a conseguenze indesiderate, come la divulgazione inappropriata di informazioni personali e la diffusione di informazioni imprecise o fuorvianti.

In un panorama della ricerca in rapida evoluzione, con nuovi ruoli e collaboratori, sarà necessario far conoscere e rispettare anche ai ricercatori non medici i principi etici fondamentali della ricerca con l'uomo, tra cui il rispetto per le persone, la giustizia, l'autonomia e i benefici per i partecipanti (37).

I principi e le norme ampiamente accettati e condivisi nella ricerca biomedica, psicologica e sociale, richiedono che la partecipazione sia sempre volontaria e che il partecipante abbia espresso il proprio consenso informato, che i possibili rischi siano sempre bilanciati con i potenziali benefici della ricerca, che la ricerca includa in primo luogo le persone che potranno beneficiare maggiormente dei risultati, che sia valutato l'impatto per la collettività delle conoscenze acquisite, che vi sia stata una revisione esterna da parte di un CE, e che siano previste protezioni aggiuntive per i gruppi più vulnerabili.

In un contesto in continua evoluzione, gli sponsor e i ricercatori dovranno assumersi la responsabilità di avviare un processo di revisione e monitoraggio periodico dell'eticità degli studi. La riflessione etica non dovrebbe essere delegata unicamente ai CE nel processo di valutazione e approvazione degli studi, ma dovrebbe essere anche monitorata in modo continuo dal personale dello studio che dovrebbe includere competenze ed esperienze di etica della ricerca, nei metodi e nella gestione dei dati.

Infine, nella sperimentazione clinica decentralizzata e digitalizzata il ruolo sempre più attivo rivestito dai partecipanti richiederà un approccio nuovo, anche dal punto di vista etico, per gli attori tradizionalmente coinvolti nell'organizzazione degli studi.

Sponsor e ricercatori dovranno accettare di esercitare un minor controllo diretto sugli studi. Molte attività si svolgeranno al di fuori delle cliniche di ricerca e in ambienti in cui i partecipanti avranno un maggior controllo sulle attività di ricerca. Le organizzazioni dovranno confrontarsi

con la reticenza culturale che spesso crea barriere all'innovazione nella conduzione delle sperimentazioni cliniche decentralizzate.

La resistenza al cambiamento potrebbe rallentare il cambiamento di paradigma richiesto da questo tipo di studi, e la ricerca e la riflessione etica dovrà accompagnare la crescita culturale necessaria a non perdere i potenziali benefici offerti dalle nuove tecnologie digitali.

Bibliografia

1. Europa. 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. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 158/1 del 27.5.2014.
2. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004;291(22):2720-6. <https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2720>
3. Unger JM, Vaidya R, Hershman DL, Minasian LM, Fleury ME. Systematic review and meta-analysis of the magnitude of structural, clinical, and physician and patient barriers to cancer clinical trial participation. *Journal of the National Cancer Institute* 2019;111(3):245-55. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy221>
4. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* 2015;16:495. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4>
5. 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 digital medicine* 2020;3:101. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0302-y>
6. Coran P, Goldsack JC, Grandinetti CA, Bakker JP, Bolognese M, Dorsey ER, Vasisht K, Amdur A, Dell C, Helfgott J, Kirchoff M, Miller CJ, Narayan A, Patel D, Peterson B, Ramirez E, Schiller D, Switzer T, Wing L, Forrest A, *et al.* Advancing the use of mobile technologies in clinical trials: recommendations from the clinical trials transformation initiative. *Digital Biomarkers* 2019;3(3):145-54. <https://doi.org/10.1159/000503957>.
7. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The new normal in clinical trials: decentralized studies. *Annals of Neurology* 2020;88(5):863-6. <https://doi.org/10.1002/ana.25892>
8. Nebeker C, Murray K, Holub C, Haughton J, Arredondo EM. Acceptance of mobile health in communities underrepresented in biomedical research: barriers and ethical considerations for scientists. *JMIR mHealth and uHealth* 2017;5(6):e87. <https://doi.org/10.2196/mhealth.6494>
9. Mandl KD, Kohane IS. A 21st-century health IT system - creating a real-world information economy. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(20):1905-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1700235>
10. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *NPJ Digital Medicine* 2019;2(1):14. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0090-4>
11. Torous J, Nebeker C. Navigating ethics in the digital age: introducing Connected and Open Research Ethics (CORE), a tool for researchers and institutional review boards. *Journal of Medical Internet Research* 2017;19(2):e38. <https://doi.org/10.2196/jmir.6793>
12. Liu P, Astudillo K, Velez D, Kelley L, Cobbs-Lomax D, Spatz ES. Use of mobile health applications in low-income populations: a prospective study of facilitators and barriers. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2020;13(9):e007031.
13. Gunturu KS, Dizon DS, Johnson J, Mercurio AM, Mason G, Sparks DB, Lawton W, Klemp JR. Clinical Trials in the era of digital engagement: a SWOG Call to Action. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2020;4:254-8. <https://doi.org/10.1200/CCI.19.00128>

14. FDA. *Use of electronic informed consent in clinical investigations. questions and answers. guidance for institutional review board, investigators, and sponsors.* Washington DC: Food and Drug Administration; 2016, Dec. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/116850/download>; ultima consultazione 10/11/21.
15. US Department of Health and Human Services. *Use of electronic informed consent questions and answers: guidance for institutional review boards, investigators, and sponsors.* Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2016, Dec. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/116850/download>; ultima consultazione 06/08/21.
16. Agenzia per L'Italia Digitale (AGID) e Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM). *Linee guida per la dematerializzazione del consenso informato in ambito radiologico.* Roma: AGID; 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.agid.gov.it/sites/default/files/repository_files/uploads/16170/linee_guida_dci.pdf; ultima consultazione 06/08/2021.
17. Agenzia per l'Italia Digitale. Circolare AgID n. 1/2018 del 24 gennaio 2018 "Linee guida per la Dematerializzazione del Consenso Informato in Diagnostica per Immagini". *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.65 del 19-03-2018. Disponibile all'indirizzo: https://trasparenza.agid.gov.it/archivio19_regolamenti_0_5371.html; ultima consultazione 10/09/21.
18. Lentz J, Kennett M, Perlmutter J, Forrest A. Paving the way to a more effective informed consent process: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials* 2016;49:65-9. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.06.005>
19. Gelinas L, Morrell W, White SA, Bierer BE. Navigating the ethics of remote research data collection. *Clinical Trials* 2021;18(5):606-14. <https://doi.org/10.1177/17407745211027245>
20. US Department of Health and Human Services. *Data Integrity and Compliance with Drug CGMP. Questions and Answers. Guidance for Industry.* Washington DC: Food and Drug Administration; 2018, Dec. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/119267/download>; ultima consultazione 02/09/21.
21. Dhruva SS, Ross JS, Akar JG, Caldwell B, Childers K, Chow W, Ciaccio L, Coplan P, Dong J, Dykhoff HJ, Johnston S, Kellogg T, Long C, Noseworthy PA, Roberts K, Saha A, Yoo A, Shah ND. Aggregating multiple real-world data sources using a patient-centered health-data-sharing platform. *NPJ Digital Medicine* 2020;3:60. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0265-z>
22. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance. Versione del 17 settembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 59/2020). Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+59_2020.pdf/c8611778-e4d8-2ec2-94e4-72c9107f84a2?t=1600702988673 ; ultima consultazione 10/11/21.
23. Eysenbach G, CONSORT-EHEALTH Group. CONSORT-EHEALTH: improving and standardizing evaluation reports of web-based and mobile health interventions. *Journal of Medical Internet Research* 2011;13(4):e126. <https://doi.org/10.2196/jmir.1923>
24. Nebeker C, Harlow J, Espinoza Giacinto R, Orozco-Linares R, Bloss CS, Weibel N. Ethical and regulatory challenges of research using pervasive sensing and other emerging technologies: IRB perspectives. *AJOB Empirical Bioethics* 2017;8(4):266-76. <https://doi.org/10.1080/23294515.2017.1403980>
25. Nebeker C, Linares-Orozco R, Crist K. A Multi-case study of research using mobile imaging, sensing and tracking technologies to objectively measure behavior: ethical issues and insights to guide responsible research practice. *Journal of Research Administration* 2015;46(1):118-37.
26. Rothstein MA, Wilbanks JT, Beskow LM, Brelsford KM, Brothers KB, Doerr M, Evans BJ, Hammack-Aviran CM, McGowan ML, Tovino SA. Unregulated health research using mobile devices: ethical considerations and policy recommendations. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2020;48(1_suppl):196-226. <https://doi.org/10.1177/1073110520917047>

27. Obar JA, Oeldorf-Hirsch A. The biggest lie on the Internet: Ignoring the privacy policies and terms of service policies of social networking services. *Information, Communication & Society* 2020;23(1):128-147.
28. Garante per la Protezione dei Dati Personali. *Il Responsabile della Protezione dei Dati (RPD): Linee guida e FAQ*. Roma: GPDP; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.garanteprivacy.it/regolamentoue/rpd#>; ultima consultazione 15/11/21.
29. Office for Human Research Protections. Attachment B - clarifying requirements in digital health technologies research. In: Secretary's Advisory Committee on Human Research Protections (SACHRP). *SACHRP Recommendations*. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 2020, Apr 24. Disponibile all'indirizzo: <https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/april-7-2020-attachment-b/index.html>; ultima consultazione 05/08/21.
30. Jacobson NC, Bentley KH, Walton A, Wang SB, Fortgang RG, Millner AJ, Coombs G, Rodman AM, Coppersmith D. Ethical dilemmas posed by mobile health and machine learning in psychiatry research. *Bulletin of the World Health Organization* 2020;98(4):270-6. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237107>
31. Zhuang Y, Sheets LR, Shae Z, Chen YW, Tsai JJP, Shyu CR. Applying Blockchain Technology to Enhance Clinical Trial Recruitment. *AMIA Annu Symp Proc*. 2020;Mar 4;2019-1276-1285.
32. 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. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2020;54(4):779-87. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00006-4>
33. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG, American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine* 2013;15(7):565-74. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.73>
34. Sha MK, Gibbs AC, Ali MK, Narayan K, Islam N. Overcoming the digital divide in the post-COVID-19 "reset": enhancing group virtual visits with community health workers. *Journal of Medical Internet Research* 2021;23(7):e27682. <https://doi.org/10.2196/27682>
35. Bafeta A, Bobe J, Clucas J, Gonsalves PP, Gruson-Daniel C, Hudson KL, Klein A, Krishnakumar A, McCollister-Slipp A, Lindner AB, Misevic D, Naslund JA, Nebeker C, Nikolaidis A, Pasquetto I, Sanchez G, Schapira M, Scheininger T, Schoeller F, Sólón Heinsfeld A, *et al*. Ten simple rules for open human health research. *PLoS Computational Biology* 2020;16(9):e1007846. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007846>

5 VERSO LA CONDIVISIONE COLLABORATIVA DEI DATI: ESPERIENZA TOSCANA DI EVOLUZIONE DEL FASCICOLO SANITARIO ELETTRONICO

Andrea Belardinelli (a), Francesco Gabbrielli (b)

(a) *Direzione Salute, welfare e coesione sociale, Regione Toscana, Firenze*

(b) *Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) ha rappresentato in passato la soluzione scelta e perseguita con determinazione per organizzare i dati necessari a raggiungere il migliore controllo di gestione possibile della sanità italiana, principale voce di bilancio in finanza pubblica e settore delicato di legislazione concorrente tra Stato, Regioni e Province autonome. La strada per arrivare a tale risultato è stata però molto lunga e irta di ostacoli e solo da pochi anni le Autorità nazionali e regionali possono analizzare in modo accurato i dati di spesa sanitaria, come ad esempio verificare le differenze territoriali nelle spese per farmaci o per accertamenti diagnostici.

L’FSE ha rappresentato anche la speranza di avere uno strumento di supporto per l’attività clinico-assistenziale di tutti i giorni, ma anche per questa possibilità, per altro a portata di mano tecnologicamente già da tempo, la strada si è rivelata difficile.

Oggi l’FSE si sta finalmente avviando a rappresentare uno dei principali strumenti tecnologici che possono realmente consentire la valorizzazione delle informazioni di salute, per migliorare l’erogazione delle prestazioni, incrementare la loro l’appropriatezza, facilitare il lavoro multidisciplinare dei sanitari e quindi migliorare la cura dei pazienti.

Il dibattito sulla sua implementazione a livello nazionale e sul suo ruolo nella medicina italiana del futuro è tuttora acceso. Da una parte viene dipinto come un mero raccoglitore di files, trasposizione digitale dei documenti cartacei che si producono nel mondo sanitario, basato su un disegno tecnologicamente già superato. Da un’altra potrebbe già ora, con alcuni semplici “innesti” e “connettori” ibridi, rappresentare un’ottima piattaforma per favorire la condivisione dei dati sanitari tra i vari professionisti sanitari, operatori e pazienti stessi, anche per quell’uso dei dati definito secondario ma così prezioso per la ricerca.

Dopo una breve descrizione tecnica di quanto finora realizzato in Regione Toscana, percorso in parte simile a quello intrapreso negli ultimi anni in altre regioni italiane, si passerà ad illustrare il processo di evoluzione in corso e gli scenari futuri, passando anche dal ruolo non trascurabile che l’FSE ha svolto durante la pandemia COVID-19.

5.1 FSE nella sua veste attuale

La fonte informativa che alimenta l’FSE di un paziente è costituita dall’insieme di tutti quei *dati di salute* che a vario titolo vengono prodotti in occasione di ogni attività sanitaria attraverso i contatti con i differenti professionisti del sistema sanitario e con le organizzazioni sanitarie, pubbliche e private.

Nella Figura 1 è rappresentato il percorso di alimentazione dell’FSE (Aziende sanitarie, ospedaliere e privato accreditato), i contenuti e l’attuale fruizione per i pazienti e i medici autorizzati, attraverso tre tipologie di strumenti:

- App “Toscana Salute”,
- WebApp (<http://fascicolosanitario.regione.toscana.it/>),
- “Totem PuntoSi” disseminati sul territorio.

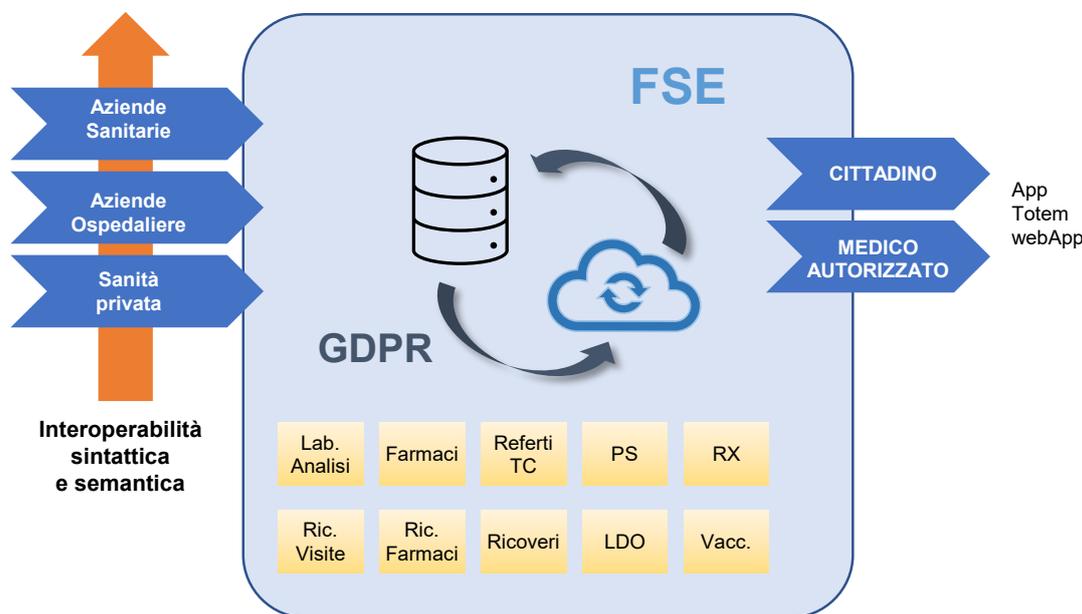


Figura 1. Percorso base di alimentazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)

I dati di salute raccolti nell’FSE sono stati standardizzati sull’intero territorio regionale in termini di interoperabilità sintattica e semantica. Ciò è avvenuto attraverso specifici *Request for Comments* (RFC), documenti tecnici utilizzati per diffondere informazioni o specifiche riguardanti innovazioni o nuove metodologie in ambito informatico. Grazie ai suddetti sistemi di interoperabilità i dati di salute sono rilasciati e una volta memorizzati e indicizzati sono resi disponibili al paziente e anche ai medici autorizzati, previa esplicita manifestazione del consenso da parte dell’assistito.

Analizziamo ora nel dettaglio le varie componenti e gli attori.

5.1.1 Infrastruttura dell’FSE

L’FSE è stato realizzato come un sistema geograficamente distribuito per la memorizzazione degli atti sanitari e socio-sanitari, in grado di mantenere gli atti prodotti all’interno dei sistemi di proprietà dell’ente produttore e di realizzare un indice unico in grado di “puntare” a tutti gli atti associati ad un soggetto che ha partecipato all’atto. La base su cui l’FSE si poggia è formata dalle seguenti infrastrutture (tecnologica e organizzativa) di:

- connettività tra le sedi sanitarie: Rete Telematica Regione Toscana (RTRT4);
- Cooperazione Applicativa Regione Toscana (CART);
- infrastruttura per l’autenticazione, autorizzazione e accesso ai servizi “ARPA”;
- servizi *cloud* da impresa privata: Sistema Cloud Toscana (SCT).

5.1.2 Dati di salute nell’FSE

Gli eventi sanitari e socio-sanitari che alimentano il FSE personale, di ogni paziente, sono:

- *Inviati dal medico di medicina generale*
 - Patient Summary (RFC e.Toscana n. 133), riassunto sullo stato di salute del paziente.
- *Inviati dalle Aziende Sanitarie Locali e dalle Aziende Ospedaliere Universitarie*
 - Esenzioni dal pagamento delle prestazioni per specifiche patologie;
 - ePrescription (RFC e.Toscana n. 161 e 231): prescrizione elettronica relative a farmaci ed esami emessa da medici prescrittori;
 - dati della Lingua Italiana dei Segni (LIS) tramite App specifica (RFC e.Toscana n. 101);
 - Referti di Laboratorio in formato CDA v2 o RIS (RFC e.Toscana n. 136);
 - Referti di Laboratorio in formato CDA v2 o LDO (RFC e.Toscana n. 250);
 - Lettera di dimissione ospedaliera;
 - SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera);
 - Pronto Soccorso (RFC e.Toscana n. 106): referto di Pronto Soccorso;
 - Vaccinazioni (RFC e.Toscana n. 171);
 - Eventi di vaccinazione;
 - Sistema 118 (RFC e.Toscana n. 134): prestazioni erogate nell’ambito dell’assistenza sanitaria in emergenza-urgenza da parte del 118;
 - Piani terapeutici.
- *Inseriti dall’utente*
 - Diario del cittadino. Il cittadino stesso ha la possibilità di inserire dati e informazioni personali (es. dati relativi al nucleo familiare, dati sull’attività sportiva, dati sullo stile di vita), file di documenti sanitari (es. referti di esami effettuati in strutture non convenzionate, referti archiviati in casa o precedenti all’attivazione dell’FSE), un diario degli eventi rilevanti (visite, esami diagnostici, misure dei parametri di monitoraggio), promemoria per i controlli medici periodici.

Gli atti prodotti dai vari attori sono veicolati attraverso l’infrastruttura CART, verso i *repository*. Da questi i dati vengono inviati all’indice in modo da creare il legame fra l’atto e il soggetto che ha partecipato all’atto.

I sottosistemi principali che formano l’FSE sono: i *repository* degli atti clinici, il *Registry*, l’anagrafe sanitaria, l’indice delle prestazioni, il sottosistema di orchestrazione, il sottosistema del consenso e i moduli di accesso.

Tutti i sottosistemi sopra elencati operano esponendo delle API software attraverso le quali esplicano i propri compiti e le proprie responsabilità.

La Figura 2 riporta schematicamente i sottosistemi costituenti il FSE che in Toscana sono stati implementati seguendo il paradigma della *Service Oriented Architecture* (SOA) in tecnologia JavaEE.

I moduli di accesso ai servizi sono stati sviluppati come *Single Page Application* (SPA) in caso di *web application* (attraverso l’uso del framework di sviluppo Apache Cordova che permette di usare le tecnologie standard per lo sviluppo delle web application - HTML5, CSS3, and JavaScript) o come App in modo nativo su tutte le piattaforme (iOS, Android, WEB, ecc.).

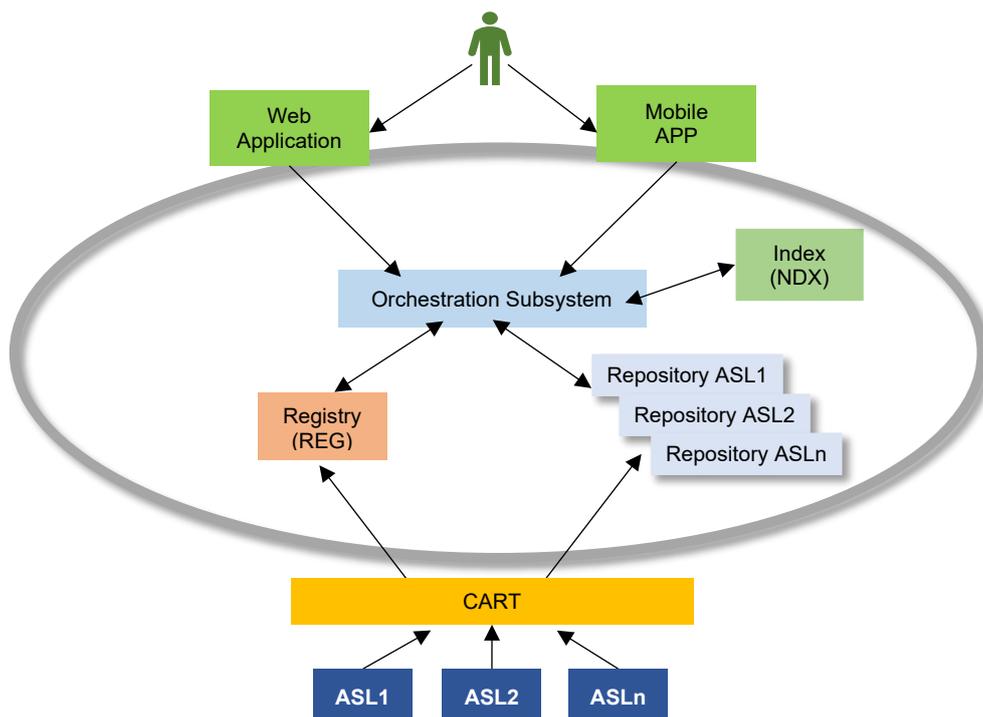


Figura 2. Sottosistemi costituenti del FSE

5.1.3 Fruizione dei contenuti

Al fine di facilitare la fruizione di questi contenuti sanitari, sono stati creati dei moduli di accesso per la gestione dell’FSE.

I moduli di accesso realizzati si possono distinguere per utenza e per mezzo di accesso:

- *per l’utenza* – si hanno moduli destinati all’uso da parte dei cittadini, da parte di operatori sanitari o da parte di operatori di sportello;
- *per mezzo di fruizione* – si hanno moduli sviluppati come *web application* (Figura 3), oppure come App per dispositivi mobili, o come *Totem* dislocati sul territorio.

Nella Figura 4 è riportato, a titolo di esempio, l’FSE di un paziente cronico di 82 anni. Come si evince dalla rappresentazione grafica, la timeline è densa di episodi che vanno dalle prescrizioni di farmaci e visite specialistiche, al ritiro dei farmaci, alla effettuazione di esami del sangue, ad accessi al Pronto Soccorso con connesse indagini radiodiagnostiche.

È facile intuire a colpo d’occhio come il contributo dell’FSE alla ricostruzione del quadro clinico di un paziente, si concretizzi per i medici nella disponibilità e nella possibilità di accesso a tutta una serie di documenti clinici in cui possono esserci informazioni rilevanti.

Ma se da una parte questo strumento rappresenta già un forte valore aggiunto, soprattutto in quelle situazioni in cui è necessario formulare l’anamnesi del paziente, magari senza conoscerlo o averlo avuto precedentemente in cura (accesso pronto soccorso, visita ambulatoriale specialistica, ecc.) dall’altra parte il medico è costretto ad “aprire” e prendere visione singolarmente dei vari documenti.

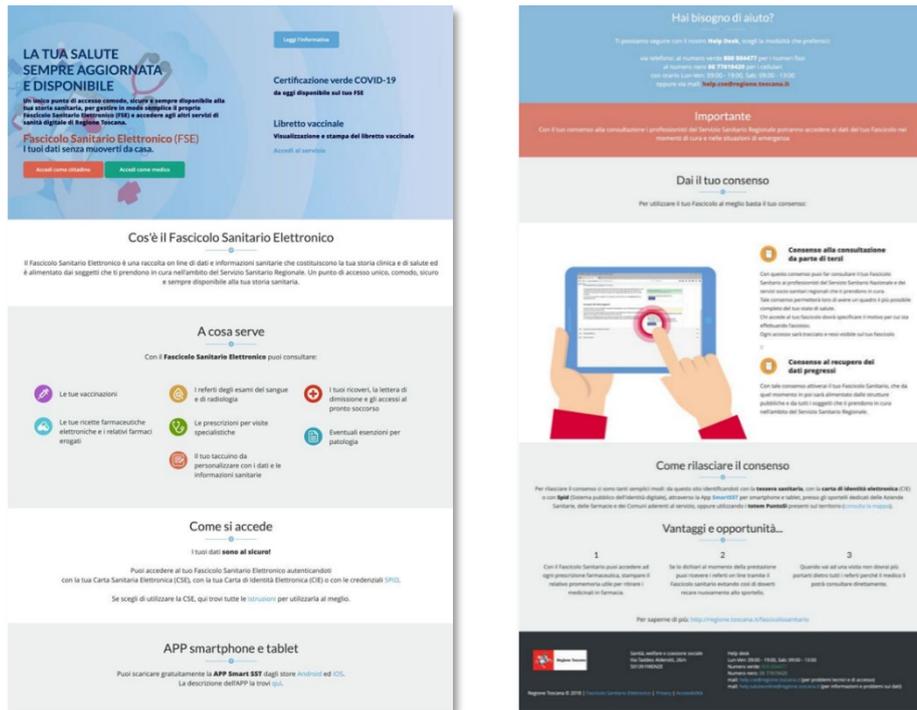


Figura 3. Schermate principali della web application della Regione Toscana, utilizzabile da cittadini e medici, raggiungibile all'indirizzo: <http://fascicolosanitario.regione.toscana.it/>

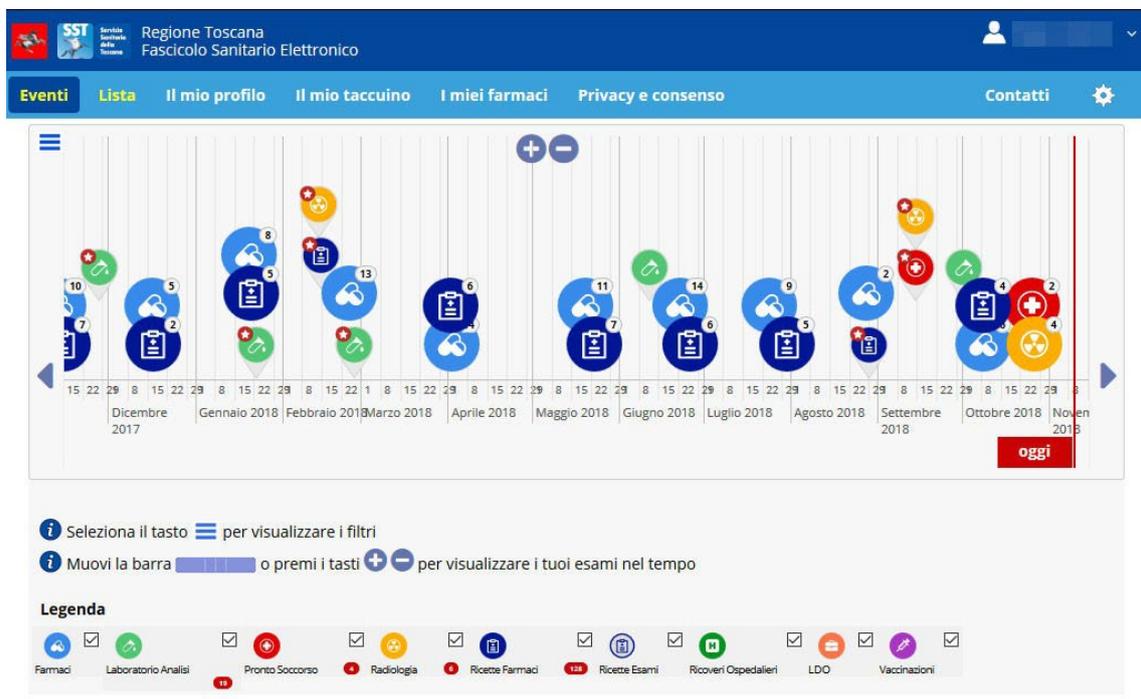


Figura 4. Esempio di *timeline* individuale di un paziente di 82 anni (sono visibili sulla *timeline* le attività rappresentate con icone interattive)

5.1.4 Multicanalità

Da anni ormai, grazie ad innovative esperienze pilota, condotte direttamente sui territori di alcune Aziende Sanitarie della Toscana, come ad esempio a Livorno nel 2009, è stato applicato con decisione il concetto di *multicanalità*. Ovvero lo sviluppo di servizi sanitari digitali che possono essere fruiti dal cittadino sul canale che più preferisce (web, App e totem) e più sente vicino alle sue competenze e abilità digitali, proprio per “adattare/avvicinare i sistemi” e “cucirli” addosso al cittadino stesso.

Quindi, dal semplice servizio di ritiro referti, senza recarsi per forza fisicamente ad uno sportello, alla prenotazione senza coda di prelievi ematici, all’invio dei piani terapeutici direttamente sul cellulare del paziente con tanto di alert e reminder per assumere il farmaco, fino al pagamento del ticket, sono solo un esempio di quello che in Toscana è possibile fare, secondo il paradigma digitale PPPR (Prescrizione elettronica, Prenotazione elettronica, Pagamento elettronico, Ritiro elettronico). Il tutto in completa autonomia e senza vincoli di orario da web, dal proprio smartphone o tablet o dai totem interattivi posti sul territorio toscano (sono oltre 300), il tutto sempre vicino ai cittadini. Per venire sempre più incontro alle esigenze dei cittadini e alla forte spinta in atto sull’accesso in mobilità, la stessa modalità di fruizione è stata resa disponibile anche su dispositivi smartphone Android o IOs, attraverso il rilascio della “App Toscana Salute”. In Figura 5 sono riportate alcune schermate di esempio.

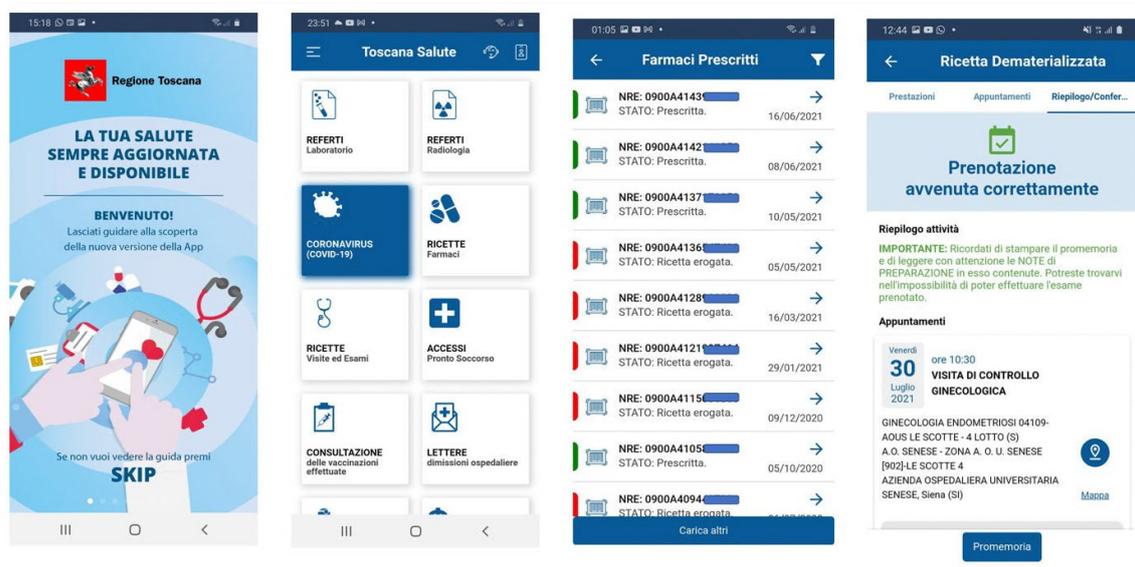


Figura 5. Modalità di fruizione in mobilità utilizzando la “App Toscana Salute”

5.2 Ruolo dell’FSE durante la pandemia

L’FSE ha rivestito un ruolo importantissimo durante la recente pandemia da SARS-CoV-2. Durante il periodo di lockdown, per le necessità a volte pressanti di dover accedere ai propri dati di salute, o comunque per la maggiore disponibilità di tempo dei cittadini, l’FSE in Toscana ha fatto registrare un’impennata degli accessi mensili (da 27.838 a gennaio 2019 a 300.381 nel maggio 2021 – dati estratti dal database regionale da A. Belardinelli).

La messa a disposizione all'interno dell'FSE di tutta una sezione dedicata al COVID-19, ad esempio, con la disponibilità dei referti dei tamponi molecolari o antigenici, dei provvedimenti di isolamento o guarigione, della prenotazione dei tamponi o dei vaccini, e in ultimo dei propri *Digital Green Certificate* (Green Pass), ha rappresentato senza dubbio il luogo ideale per rendere disponibile questa preziosa documentazione ai cittadini.

5.3 Da PDF a CDA2

Riprendendo la considerazione precedente, sul fatto che un medico è costretto ad “aprire” e prendere visione singolarmente dei vari documenti presenti nell'FSE di un cittadino, sono stati sviluppati due moduli innovativi. Il primo per la rappresentazione grafica dei risultati dei singoli esami di laboratorio, l'altro per la notifica di una anomalia o il superamento di una soglia preimpostata di un valore di un esame (Figura 6).



Figura 6. Esempio di rappresentazione grafica sincrona dei risultati di analisi ematochimiche; il sistema comprende anche la notifica di anomalie e sovra-soglia eventualmente registrati

5.3.1 Processo di evoluzione

Se riprendiamo lo schema iniziale dell'FSE è evidente che alcuni sviluppi possono senza dubbio arricchirne le funzioni, come schematizzato in Figura 7. Gli sviluppi futuri previsti per l'FSE si muovono su diverse direttrici:

- *Organizzativa*

Obiettivo di questa direttrice è definire processi sanitari omogenei sull'intero territorio regionale. Ciò al fine di rendere possibile l'integrazione sempre più veloce dei nuovi contenuti all'interno del FSE, aumentando la qualità e l'omogenizzazione dei contenuti stessi. Per perseguire questo obiettivo in ogni tipologia di percorso, deve essere definito un meta-modello con l'obiettivo di individuare uno standard unico per l'intero Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

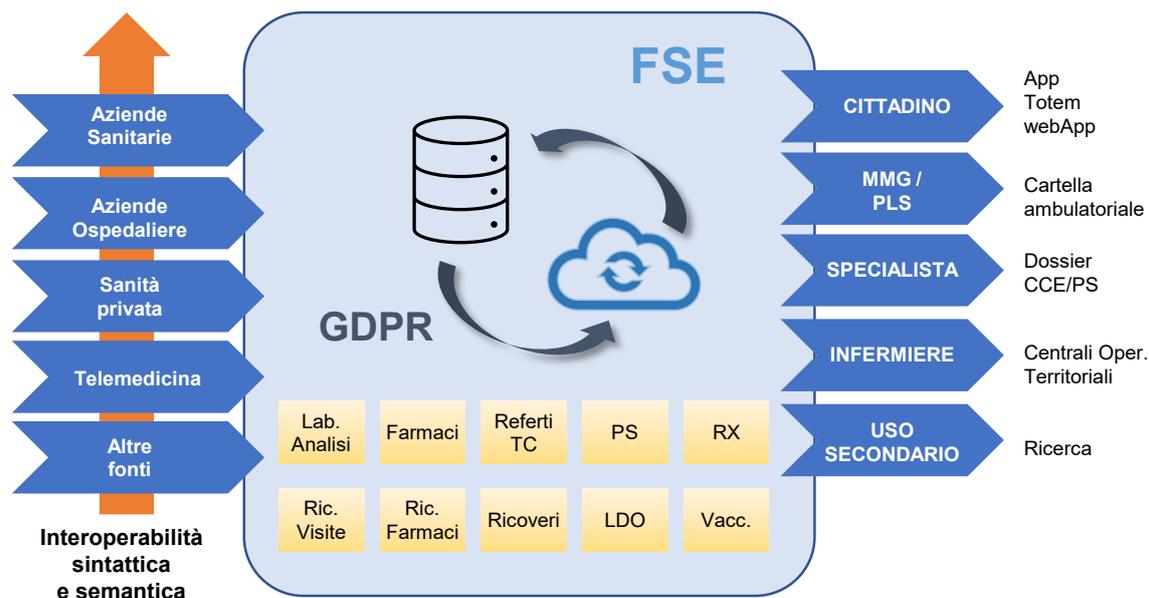


Figura 7. Sviluppi possibili dell'FSE

La definizione di un meta-modello prevede per ogni sistema:

- individuazione del ruolo rivestito all'interno del sistema e le relative responsabilità;
- definizione dei processi per gli aspetti organizzativa.
- definizione delle componenti costituenti l'architettura;
- definizione delle interfacce interne, da utilizzarsi fra le component del sottosistema, ed esterne, che coinvolgono le interazioni con gli altri sottosistemi;
- messaggi utilizzati per l'interoperabilità.

Nella definizione dei meta-modelli, laddove è possibile, è auspicabile l'utilizzo di standard di mercato quali ad esempio IHE per la modellizzazione dei processi aziendali, HL7 per quanto concerne la messaggistica. La descrizione del meta-modello avviene attraverso la stesura di apposita RFC sanitaria che rappresenta un'evoluzione dell'attuale RFC limitata alla standardizzazione della sola componente di interoperabilità.

– *Funzionale*

L'obiettivo di questa direttrice è l'estensione dell'attuale uso del FSE "aprendo" sempre di più i dati verso un uso finalizzato al supporto del processo di cura. Per arrivare a questi risultati l'evoluzione prevista prevede:

- passaggio dallo standard dei messaggi scambiati da HL7 CDA v2 a HL7 FHIR e apertura degli stessi,
- uso di tecnologie abilitanti la *real time analytics*;
- realizzazione di una piattaforma e di una organizzazione di controllo che permetta a soggetti che sviluppino software sanitari di rilasciare proprie applicazioni di accesso ai dati e di garantire che gli utenti che hanno accesso ai dati siano sicuri e certificati.

– *Tecnologica*

Per perseguire gli obiettivi delle direttrici precedenti è necessario prevedere anche un'adeguata evoluzione tecnologica dell'attuale FSE. L'evoluzione possibile, nonché verosimilmente tra le più utili, consiste nella migrazione e nello sviluppo di ogni nuova componente del FSE in un'architettura organizzata a microservizi, con un processo di *cloud adoption* che preveda sempre l'uso della *dockerizzazione* nel rilascio di nuovi Servizi.

6 NUOVE PROSPETTIVE PER LO SVILUPPO DELLA RICERCA ITALIANA ALLA LUCE DELLE TECNOLOGIE DI TELEMEDICINA

Francesco Gabbrielli (a), Marco Manca (b), Gian Franco Gensini (c), Manuela Bocchino (a)

(a) Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) SCImPULSE Foundation, Geleen, Paesi Bassi

(c) IRCCS MultiMedica di Milano

Con le tecnologie digitali, annullando la distanza tra i punti di generazione di un dato, quelli di sua digitalizzazione, di condivisione e di utilizzo, è possibile accelerare la collezione di casistiche di *Real World Data* (RWD) come mai è stato possibile in precedenza.

Inoltre, con il corretto uso di reti di sensori è possibile costruire un sistema personalizzato di rilevamento a distanza di dati relativi ad ogni singolo partecipante, documentandone l'andamento nel tempo. Anche questa modalità di raccolta, registrazione e uso di dati a distanza direttamente dai pazienti non è mai stata possibile prima di adesso.

È chiaro che l'organizzazione di un tale sistema di raccolta di RWD diffuso presuppone che sia adeguatamente inserito in sistemi di telemedicina, che assumono in questo caso anche il ruolo di infrastrutture abilitanti per l'innovazione nella gestione dei dati derivati dai pazienti. Ovvero, diventano punti essenziali per lo sviluppo di trial clinici, sempre più configurati come *Decentralized Clinical Trial* (DCT), che siano in grado di utilizzare sempre meglio gli RWD.

Per di più il valore è reciproco, infatti, l'importanza centrale della gestione dati nell'ottimizzazione dei servizi di telemedicina è stata ben chiarita nella letteratura internazionale da tempo. Tutto ciò, nell'insieme, costituisce già un base robusta su cui iniziare a realizzare DCT nel cyberspazio.

Tuttavia, il punto principale consiste nella necessità di approfondire l'uso dei *Big Data*.

In ambito clinico-assistenziale e poi anche nelle sperimentazioni cliniche c'è bisogno di maggiore conoscenza sulle modalità di gestione di grandi quantità di dati, ma ancora più rilevante è il bisogno di conoscenza sulla gestione del loro, rapidissimo, cambiamento nel tempo. Per dare seguito a questo sforzo occorre concentrare la scienza traslazionale sull'integrazione del lavoro tra scienziati, sanitari, industriali, partendo dall'ascolto strutturato, non occasionale, delle esigenze e delle proposte dei pazienti.

Tutti questi concetti erano già presenti negli studi sull'uso dei dati sanitari per la ricerca sulla Precision Medicine già a partire dal lavoro della National Academy of Sciences (NAS) nel 2011, che iniziava dalla discussione su come riorganizzare la tassonomia delle patologie in vista delle nuove prospettive di applicazione diagnostica di genomica, metabolomica, ecc. (1).

Gli Autori di quello studio avevano già chiara la necessità di un'infrastruttura nazionale *open source* per l'accesso e l'analisi dei dati dei pazienti. Nello stesso periodo in US anche un altro centro di ricerca, Sage Bionetworks (organizzazione di ricerca sanitaria senza scopo di lucro fondata a Seattle nel 2009 e dedicata a studi e lavori che aumentano l'affidabilità delle affermazioni scientifiche al fine di accelerare la traduzione della scienza in medicina), pubblicava nel 2011 online un portale in cui gli utenti potevano inserire i propri dati sanitari e genomici e lasciarli gratuitamente a disposizione della ricerca (2).

Tale iniziativa poneva l'attenzione sulla necessità di studiare e realizzare nuove infrastrutture tecnologiche e nuovi quadri giuridici idonei a gestire le nuove situazioni di trattamento dati che si sarebbero presumibilmente create, come poi è effettivamente accaduto.

Il programma di lavoro partiva dal semplificare il consenso informato, in modo da accelerare il ritmo del progresso della ricerca biomedica senza che le persone dovessero rinunciare al controllo sui propri dati personali. Veniva messo anche in evidenza un problema rilevante, allora come oggi, riguardo al fatto che il consenso informato sui dati relativi ai campioni biologici era pensato prima dell'era digitale per l'utilizzo solo nella ricerca descritta, dal momento che la maggior parte delle donazioni di campioni biologici può essere utilizzata una sola volta.

Invece, si affaccia già in quegli anni la constatazione che gli studi di associazione sull'intero genoma avrebbero tratto beneficio da un consenso più ampio. Nel 2012, il lavoro pubblicato su *Science* di Nelson M.R. e collaboratori sulle varianti geniche funzionali del genoma indicava che > il 95% di esse che possono avere importanza medica o biologica sono in realtà varianti rare (3).

Quindi, la messa in comune dei dati dei pazienti e la sua meta-analisi e rianalisi assumono un'importanza straordinariamente elevata rispetto alla ricerca biomedica del passato.

Inoltre, con l'ulteriore progresso tecnologico di cui oggi beneficiamo, possiamo affermare che i pazienti ora creano i propri dati, con test genetici diretti al consumatore o dispositivi biometrici personali che tengono traccia ad esempio della glicemia, dell'esercizio o del sonno.

Il programma di Sage Bionetwork nel 2011, si basava su un concetto molto semplice in realtà: far accedere i ricercatori ad un ambiente software comune dedicato alla ricerca dove potevano lavorare liberamente utilizzando tutti i dati messi a disposizione e nel quale, però, loro stessi erano tenuti non solo a rispettare la riservatezza dei soggetti di ricerca e dei loro dati, ma anche a garantire l'accessibilità dei risultati pubblicati.

Partendo da questi studi, osservando le iniziative delle Imprese del farmaco nell'ambito delle ricerche cliniche di allora e seguendo anche il lavoro di Eric Topol (4) (allora direttore di Scripps Translational Science Institute in California), Joanne Kotz elaborò uno schema di riferimento per lo sviluppo di un sistema legale regolatorio come base di una nuova forma di condivisione professionale dei dati relativi ai pazienti, rendendoli utilizzabili allo stesso tempo sia dai sanitari per le cure sia dai ricercatori per le ricerche (5). Anche in questo lavoro veniva anticipato che i dati dei pazienti sarebbero originati non solo da cartelle cliniche elettroniche, ma anche da esami molecolari su genoma, epigenoma, metaboloma e microbioma, in formati digitali sempre più interoperabili.

Chiaramente, nel tempo su queste tematiche sono state avviate varie esperienze, come ad esempio il modello del *Pan-cancer analysis project* sviluppato nell'ambito del programma *Cancer Genome Atlas* (6) (7) con il quale è iniziato lo studio delle relazioni tra dati originati da fonti differenti e relativi alle cellule tumorali. I dati in questione vengono analizzati contemporaneamente, utilizzando modalità relazionali tra database simili a quelle adottate per i *Geographic Information Systems* (GIS) (Riquadro 1).

Le nuove possibilità di sviluppo delle sperimentazioni cliniche che possiamo ottenere dalla digitalizzazione sono allettanti, ma non esenti da rischi, sia etici di cui abbiamo parlato nei capitoli precedenti, sia anche gestionali e di governance di sistema.

In Italia questi aspetti sono molto sentiti dalla comunità scientifica e anche dalle Istituzioni, dal momento che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è pubblico e quindi ci si aspetta che la governance delle tecnologie digitali nella sanità e nell'assistenza sanitaria sia guidata da finalità pubbliche prima che dal profitto privato.

Con tale premessa, è chiaro che gli obiettivi primari della governance pubblica della sanità digitale dovrebbero tendere: a mitigare le asimmetrie tra diritti, responsabilità e risorse, che possono rafforzarsi durante le trasformazioni digitali; ad aumentare la fiducia del pubblico nell'ecosistema della salute digitale; a garantire che le opportunità offerte dalla digitalizzazione siano sfruttate con qualità e sicurezza.

RIQUADRO 1. Sistemi GIS

I sistemi GIS sono in sostanza una banca dati relazionale a base cartografica, più o meno automatizzata. La logica di funzionamento è la seguente: a ciascuna minuta porzione di area rappresentata sulla carta geografica e individuata mediante un sistema di coordinate vengono correlate delle informazioni che, codificate in forma numerica e quindi grafica, possono essere aggiornate, visualizzate e stampate in tempi rapidissimi. Il lavoro di aggiornamento delle informazioni e di immagazzinamento sotto forma di dati codificati viene effettuato molto rapidamente nella banca dati, dalla quale poi un algoritmo deriva rapidamente la cartografia. L'impiego dei sistemi GIS è così efficace e flessibile che si è rapidamente esteso a molti ambiti e oggi appare irrinunciabile in molte attività.

Su questi temi è molto interessante soffermarsi sul contributo di *The Lancet & Financial Times Commission*, che ha dedicato, proprio alla fine del 2021, un esaustivo studio riguardo alla governance della sanità verso il 2030 (8). Viene confermato che i percorsi di cura e assistenziali dei pazienti presentano ampie possibilità di cambiare con il progresso digitale e che anche il controllo dei processi di erogazione delle prestazioni possono in molti casi spostarsi significativamente verso i pazienti.

In risposta, professionisti e imprese produttive dovranno rivalutare le proprie opzioni e in alcuni casi ridefinire i propri ruoli e ciò coinvolgerà anche necessariamente le istituzioni.

Su quest'ultimo punto, si possono identificare quattro aree di azione utili ad accompagnare questa complessa evoluzione:

- *Definizione del ruolo delle tecnologie digitali come determinanti della salute*
Gli operatori sanitari e i ricercatori, ma anche le Istituzioni, trarranno il massimo risultato dalle innovazioni digitali se le inseriranno in nuovi processi di lavoro idonei a creare da ciò ulteriore valore per il paziente, e quindi per la società.
- *Promozione della fiducia pubblica nelle trasformazioni digitali della salute*
L'architettura di sistema della sanità digitale dovrà essere tale da creare fiducia nella salute digitale, emancipando pazienti e gruppi vulnerabili, garantendo salute e diritti digitali e regolamentando gli stakeholder dell'ecosistema della salute digitale anche a livello internazionale.
- *Approccio alla governance dei dati sanitari basata sul loro uso solidale nella comunità*
Un nuovo approccio alla raccolta e all'uso dei dati sanitari basato sul concetto di uso solidale, cioè con l'obiettivo di proteggere i diritti individuali, ma allo stesso tempo promuovere il potenziale che tali dati possono sviluppare per il bene pubblico.
- *Investimenti nei fattori che abilitano la trasformazione digitale della salute pubblica*
Occorre investire nei fattori abilitanti che trasformano i sistemi sanitari verso la digitalizzazione come usuale modalità di lavoro; si tratta di un compito che richiederà una forte autorevolezza nazionale delle strategie di salute digitale e chiare tabelle di marcia di investimento che aiutino a dare priorità alle tecnologie che sono più necessarie, in armonia con i differenti territori e con i diversi livelli di maturità della sanità digitale locale.

In studi di questo tipo si profila di fatto anche il verosimile risultato di questa nuova dimensione di cambiamento: la qualità dell'assistenza migliorerà, emergeranno un gran numero di opportunità di mercato, ma ciò accadrà probabilmente insieme alla progressiva comparsa di significative minacce riguardo ad equità di accesso, costi e sicurezza.

6.1 Nuovo ruolo strategico dei *Collaborative Research Network* verso la *Precision Medicine*

Tutto questo assume una rilevanza ancora maggiore dal momento che l'alta prevalenza delle multimorbilità in pazienti anziani, la sempre maggiore necessità di team multidisciplinari per la cura delle cronicità e la crescente necessità di ottimizzare la collaborazione tra professionisti per la ricerca e sviluppo inducono ad accrescere la capacità di partecipare a reti aperte di innovazione.

Ciò sarà un vantaggio competitivo per tutti nel settore, dal momento anche che gli orizzonti evolutivi già mostrano la tendenza alla fusione tra il mondo fisico (innovazioni meccaniche, elettriche, biologiche e chimiche) e quello digitale (*early detection*, intelligenza artificiale, *data mining*, ecc.) (<https://www.rolandberger.com/en/Insights/Publications/How-the-phygital-model-is-going-to-transform-healthcare.html>). Quindi, in concreto, per il personale sanitario, i ricercatori e i manager della sanità e delle imprese del farmaco e delle tecnologie digitali, è sempre più necessario collaborare e creare reti al di fuori delle proprie discipline, per identificare soluzioni creative a problemi complessi.

Da tempo è assodato che occorre migliorare l'efficienza nella ricerca sanitaria, in particolare la riduzione del tempo che intercorre tra nuove scoperte scientifiche e benefici per i pazienti (9) e che le reti di ricerca collaborativa (*Collaborative Research Network*, CRN) rappresentano una soluzione per migliorare la traduzione della conoscenza nella pratica sanitaria (10, 11), anche se occorre affrontare i dubbi relativi al loro possibile impatto sull'erogazione dei servizi sanitari e definirne i metodi per la corretta valutazione. Dalle definizioni di CRN emerge chiaramente il ruolo chiave delle relazioni, quelle tra ricercatori nel team di progetto e quelle tra loro e i soggetti partecipanti. Tuttavia, non dobbiamo presumere che la creazione di una rete di collaborazioni darà necessariamente origine ad una migliore collaborazione (12).

I CRN vengono realizzati per ampliare a livello globale la condivisione dei dati nella ricerca, come ad esempio è utile in ambito epidemiologico. Il programma *Multi-Country Multi-City* (MCC) consiste in una collaborazione internazionale di gruppi di ricerca che lavorano per produrre prove epidemiologiche sulle associazioni tra fattori di stress ambientale, clima e salute. Seguendo un metodo di collaborazione formalizzato ma flessibile, i ricercatori che vi partecipano beneficiano del più grande set di dati mai assemblato per questo scopo, comprese le informazioni sull'esposizione ambientale, i risultati sulla salute e le proiezioni climatiche da centinaia di località in diversi Paesi del mondo. Ciò consente analisi standardizzate sui dati locali per affrontare specifiche domande di ricerca sulle associazioni globali ambiente-salute (<https://mccstudy.lshtm.ac.uk/>).

Tuttavia, non si tratta solo di rendere più facile la collaborazione. L'efficientamento delle sperimentazioni cliniche passa anche attraverso la rimozione degli ostacoli all'arruolamento dei pazienti e la loro permanenza all'interno della sperimentazione in modo corretto. Questo punto è ancora più rilevante parlando di DCT e specialmente per popolazioni fortemente caratterizzate. Inoltre, bisogna sottolineare che la progressiva evoluzione verso la *Precision Medicine* porta per definizione alla focalizzazione verso popolazioni sempre più caratterizzate e quindi tendenti alla non-significatività statistica, in una popolazione limitata. In sintesi, per realizzare la *Precision Medicine* è indispensabile accedere e trattare grandi basi dati *real life* e *real time*, al fine di identificare pazienti con mutazioni presenti con frequenza anche inferiore all'1% nella popolazione, spesso da associare a specifici esiti di biomarcatori e caratteristiche omiche.

Per tale motivo, i DCT condotti tramite CRN con strumenti digitali sono verosimilmente destinati ad avere sempre maggiore rilevanza.

Ad esempio, vedasi a riguardo l'esperienza del progetto *Aligning Science Across Parkinson's* (ASAP) per lo studio del Morbo di Parkinson, tra i primi a promuovere collaborazione, condivisione precoce dei dati tra gruppi di ricerca su larga scala al fine di accelerare i risultati di ricerca.

L'*ASAP Collaborative Research Network* è la prima rete del suo genere a impegnarsi a gestire insieme la collaborazione, la scienza aperta e la condivisione precoce dei dati su larga scala, al fine di accelerare la ricerca sulla scoperta del morbo di Parkinson (<https://parkinsonsroadmap.org/research-network/>) (13).

Le reti di ricerca sono però ad oggi l'eccezione più che la norma, a causa di molteplici fattori:

- la disponibilità dei dati e la loro ontologia sono molto diversificati tra centri, anche tra dipartimenti e patologie di riferimento analoghi (14, 15);
- le regole nazionali di accesso e trattamento dei dati a scopo di ricerca, soprattutto nella formula del riuso dei dati, sono a loro volta diverse nonostante le direttive uniche poste dal GDPR (dall'inglese: *General Data Protection Regulation*) (16);
- la possibilità di effettuare analisi a bassa latenza temporale è fortemente limitata dalla scarsa interconnessione delle piattaforme tecnologiche adottate a diversi livelli e con diversi scopi per raccogliere diagnosi, esiti, consumi dei pazienti;
- l'assenza di standard minimi per la compilazione di cartelle e fascicoli elettronici limita fortemente la qualità dei dati storici disponibili per applicazioni avanzate;
- gli organici e le competenze necessarie per questa nuova modalità di fare ricerca sono lontani dall'ideale, soprattutto in ambito ICT (*Information and Communication Technology*) e Data Management;
- la maturità delle regole di rimborsabilità della telemedicina è diversa nelle varie aree geografiche, con conseguente impatto nella sua adozione;
- le modalità di valutazione e i tempi di contrattualizzazione dei centri sono molto diversificati, ancor più nel caso di approcci innovativi.

Si tenga presente anche il recente aggiornamento della US Food and Drug Administration (FDA), riguardante proprio il corretto uso delle tecnologie digitali per l'acquisizione da remoto dei dati delle sperimentazioni cliniche.

In tali indicazioni la FDA nel constatare che alcune indagini cliniche possono utilizzare più tecnologie digitali per misurare una o più caratteristiche o eventi clinici, indica la possibilità che i dati in tal modo acquisiti possano essere trasmessi direttamente a ricercatori, a sponsor e/o ad altre parti autorizzate, purché ciò avvenga con adeguata tracciabilità e sempre con la capacità dell'intero sistema di mantenere l'oscuramento quando appropriato (17).

La stessa FDA ci ricorda che la capacità di trasmettere dati in remoto aumenta le opportunità per i pazienti di partecipare alle indagini cliniche anche da luoghi remoti dal sito dello sperimentatore, riducendo in modo significativo l'onere per il paziente di recarsi presso il centro di ricerca per un certo numero di test e prove. Ciò è particolarmente rilevante soprattutto per i partecipanti con limitazioni fisiche o cognitive, con vincoli di tempo o per contrastare gli effetti negativi della dispersione geografica sull'equità di accesso alle sperimentazioni (17).

6.2 Collaborative Research Network per i DCT con sistemi di telemedicina: la proposta del Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali

Da tutto quanto illustrato sopra e ricordando i capitoli precedenti, appare quanto mai utile delineare un modello di sviluppo di DCT operanti per mezzo di adeguati sistemi di telemedicina e basati sulla costituzione di un CRN che abbia funzione di promozione e coordinamento delle attività di sperimentazione clinica, in ottica di partnership pubblico-privata.

La base concettuale della suddetta idea parte dal lavoro di Kotz del 2012 (5), nel quale veniva proposto un modello ad accesso aperto per la condivisione dei dati dei pazienti. Il sistema proposto da Kotz mirava a rendere sostenibile dal punto di vista legale le esperienze iniziate negli Stati Uniti per condividere tra più gruppi di ricerca i dati sulla salute dei pazienti e sugli esiti e le informazioni genomiche e molecolari associate per facilitare la ricerca traslazionale (si trattava del sistema Sage Bionetworks già visto, gestito con un portale attraverso il quale gli utenti potevano contribuire con i propri dati sanitari e genomici). Tale esperienza doveva fare da apripista verso la creazione di un'infrastruttura nazionale per l'accesso e l'analisi dei dati dei pazienti *open source*, così come indicato anche in un rapporto della National Academy of Sciences degli Stati Uniti (1).

Il modello di “contratto” tra pazienti e ricercatori formulato da Kotz, prevedeva in pratica la creazione, contrattualizzata, di una sorta di comunità virtuale tra partecipanti e ricercatori in cui veniva facilitata e addirittura sostenuta la condivisione dei dati. Questo sistema era stato teorizzato per aggirare l'ostacolo della tutela della privacy.

Il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali (CNTNT) dell'Istituto Superiore di Sanità – partendo dagli studi suddetti, rivedendone i concetti alla luce delle moderne possibilità in ambito sia *datawarehouse* sia *cloud* e senza volere con questo mettere in discussione le norme europee e italiane in merito alla privacy dei dati personali – ha svolto alcune esperienze preliminari presso il Centro stesso al fine di verificare concretamente la possibilità di realizzare una comunità virtuale tra centri di ricerca clinica, imprese e enti pubblici, per mettere a fattor comune gli RWD provenienti da DCT condotti in Italia.

Il CNTNT ha individuato una soluzione di visual analytics online che permette di coprire le funzionalità di esplorazione del dato, di analisi statistiche, di visualizzazione/presentazione delle informazioni e inoltre permette di valorizzare e presentare i risultati del lavoro di ricerca. Tale piattaforma software è stata collegata ai servizi cloud Microsoft Azure, in collaborazione con la Conferenza dei Rettori delle Università Italiane (CRUI). La macchina virtuale su Azure ha consentito di effettuare le esperienze di condivisione dati e di collaborazione a distanza per la loro elaborazione.

Il CNTNT ha inoltre avviato uno studio per l'utilizzo, in combinazione con il suddetto sistema di visual analytics online, di un'ulteriore piattaforma informatica che si inserisce con un ruolo di *front-end* per facilitare una rete collaborativa nelle fasi di raccolta dati, di aggregazione complessiva, di studio e potendo anche offrire servizi di consultazione della base dati. Questo nuovo sistema consolida le informazioni di dati e metadati di telemedicina locale in *datamart* certificati, nazionali, in grado di collezionare efficacemente grandi quantità di dati provenienti dal territorio (Riquadro 2).

Ciò può costituire la base strutturale per realizzare un CRN italiano dedicato ai DCT, capace di gestire i notevoli flussi dati che possono arrivare da RWD originati dai trial.

RIQUADRO 2. *Datamart*

Il *datamart* è un raccogliitore di dati specifico per un determinato gruppo di utenti e creato per essere funzionale all'obiettivo finale. In pratica viene strutturato in funzione degli argomenti, così da ridurre sensibilmente i tempi per accedere alle informazioni pertinenti e rispondere alle esigenze specifiche. I suoi principali passaggi sono:

- estrazione dei dati da sorgenti interne o esterne (o da entrambe),
- analisi ed elaborazione,
- caricamento nel repository del *datamart*, dove i dati rimangono a disposizione per eventuali analisi future.

I sistemi di *datamart* sono utilizzati usualmente nelle attività di business intelligence, in quanto offrono ai suoi utenti un panel completo di tutti gli indicatori inerenti i dati di cui hanno bisogno nel quotidiano. Con questo tipo di approccio risulta possibile garantire ad un certo gruppo di utenti l'accesso ad un singolo o a più *datamart*, ciascuno corrispondente ad una specifica esigenza, a seconda delle architetture informatiche implementate e della riservatezza dei dati.

Questo sistema è anche indirizzato a mitigare le criticità nella raccolta dati relative ai tempi, alle modalità, alla burocrazia nella gestione dei protocolli, alla qualità del dato verificata a valle e non alla fonte. L'obiettivo è chiaramente quello di avviare nuove esperienze al fine di creare la massima efficienza possibile rispetto alle fasi di raccolta, pulizia, omogeneizzazione e qualità del dato. Allo stesso tempo esso può diventare uno strumento online di collaborazione per la ricerca clinica, di scambio di informazione, di raccolta di metadati e analisi dei dati.

Con queste esperienze preliminari, il CNTNT propone di realizzare un sistema di telemedicina che permetta la conduzione di DCT su qualsiasi tematica, basato sulla convergenza dei dati provenienti da dispositivi digitali lasciati alla diretta gestione decentralizzata dei pazienti e/o dei loro *caregiver*, unitamente ad altri dati collezionati da sistemi software centralizzati incaricati di gestire online automaticamente l'arrivo dei dati, il controllo di qualità immediato e la loro archiviazione nel database specifici (*datamart*) in opportuna correlazione tra loro, in modo analogo a quello in uso nei GIS.

Al fine di condividere i dati tra tutti i ricercatori che collaborano alla loro raccolta dai differenti centri di ricerca in piena *compliance* con i diritti dei partecipanti, l'architettura includerà strategie di privacy differenziale (18), e la gestione di permessi e tracciabilità degli accessi sarà costruita adottando gli standard per *eIDAS wallets* in fase di definizione nell'Unione Europea (19).

I ricercatori, e i partecipanti che dovessero contribuire fornendo dati spontaneamente, avranno diversi livelli di autorizzazione alla gestione di consensi, licenze, ed embarghi (funzionalità già incluse nell'infrastruttura europea) (<https://beta.openaire.eu/mission-and-vision>), regolamentate dal livello di accreditamento delle loro credenziali eIDAS. La caratteristica di questo approccio di permettere la verifica tecnico-scientifica (audit) garantirà non solo una buona governance delle dinamiche di collaborazione sulla piattaforma, ma anche uno strumento di accelerazione e trasparenza per la risoluzione di qualsiasi conflitto relativo ai permessi e ai contributi di proprietà intellettuale, con enormi vantaggi per l'accelerazione dei risultati della ricerca.

Inoltre, gli studi statunitensi sopra citati, riportano anche che i ricercatori in quei DCT si impegnavano a condividere sempre i risultati verso i partecipanti, in modo comprensibile e facilmente diffusibile, anche quando si trattava di risultati incidentali, o di risultati ottenuti per mezzo di ri-analisi di dati da precedenti esperienze. Questa idea apre la possibilità di fornire subito ai partecipanti ulteriore valore a proprio favore per aver partecipato alla sperimentazione, aumentando la conoscenza sulla propria condizione fisica. Il CNTNT ha proposto anche di sviluppare questa ulteriore idea, rendendola praticabile con l'uso di sistemi di *sandbox* che tengono traccia degli accessi ai dati e del loro utilizzo a fini di analisi, restituendo anche agli interessati accesso preferenziale alla ricerca in cui essi siano coinvolti.

Bibliografia

1. Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington: National Academies Press; 2011. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nap.edu/catalog/13284/toward-precision-medicine-building-a-knowledge-network-for-biomedical-research>; ultima consultazione 25/10/21.
2. Jones JW, McCullough LB. Discontent with operative consent. *Journal of Vascular Surgery* 2012;55(4):1185-6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.01.052>
3. Nelson MR, Wegmann D, Ehm MG, Kessner D, St Jean P, Verzilli C, Shen J, Tang Z, Bacanu SA, Fraser D, Warren L, Aponte J, Zawistowski M, Liu X, Zhang H, Zhang Y, Li J, Li Y, Li L, Woollard P, *et al.* An abundance of rare functional variants in 202 drug target genes sequenced in 14,002 people. *Science* 2012;337(6090):100-4. <https://doi.org/10.1126/science.1217876>.
4. Topol E. *The creative destruction of medicine: How the digital revolution will create better health care*. New York: Basic books; 2012.
5. Kotz J. Bringing patient data into the open. *Science-Business eXchange* 2012;5(25):644.
6. Chang K, Creighton CJ, Davis C, Donehower L. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nat Genet* 2013;45(10):1113-20. <https://doi.org/10.1038/ng.2764>.
7. Akbani R, Ng PKS, Werner HM, Shahmoradgoli M, Zhang F, Ju Z, *et al.* A pan-cancer proteomic perspective on The Cancer Genome Atlas. *Nature communications* 2014;5(1):1-15.
8. Kickbusch I, Piselli D, Agrawal A, Balicer R, Banner O, Adelhardt M, Capobianco E, Fabian C, Singh Gill A, Lupton D, Medhora RP, Ndili N, Rys A, Sambuli N, Settle D, Swaminathan S, Morales JV, Wolpert M, Wyckoff AW, Xue L, *et al.* The Lancet and Financial Times Commission on governing health futures 2030: growing up in a digital world. *Lancet* 2021;398(10312):1727-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01824-9).
9. Wilson KM, Brady TJ, Lesesne C, NCCDPHP Work Group on Translation An organizing framework for translation in public health: the Knowledge to Action Framework. *Preventing Chronic Disease* 2011;8(2):A46.
10. Sala A, Landoni P, Veganti R. R&D Networks: an evaluation framework. *Int J Technol Manag* 2011;53(1):19-43.
11. Robinson TE, Rankin N, Janssen A, McGregor D, Grieve S, Shaw T. Collaborative research networks in health: a pragmatic scoping study for the development of an imaging network. *Health Research Policy and Systems* 2015;13:76. <https://doi.org/10.1186/s12961-015-0067-y>.
12. Carswell P, Manning B, Long J, Braithwaite J. Building clinical networks: a developmental evaluation framework. *BMJ Quality & Safety* 2014;23(5):422-7. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002405>.
13. Riley EA, Schekman R. Open science takes on Parkinson's disease. *eLife* 2021;10:e66546. <https://doi.org/10.7554/eLife.66546>.
14. Li YF, Kennedy G, Davies F, Hunter J. PODD: an ontology-driven data repository for collaborative phenomics research. In: Chowdhury G, Koo C, Hunter J (Ed.). *International Conference on Asian Digital Libraries*. Berlin: Springer, Berlin, Heidelberg; 2010. p.179-88.
15. Beretta F. A challenge for historical research: making data FAIR using a collaborative ontology management environment (OntoME). *Semantic Web* 2021;12(2):279-94.
16. Europa. 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 e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati). Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea L119 del 04/05/2016.

17. US Department of Health and Human Services FDA. *Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations. Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders. Draft Guidance*. Washington DC: US Food and Drug Administration; 2021, Dec. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>; ultima consultazione 22/12/21.
18. Cabrero-Holgueras J, Pastrana S. SoK: Privacy-preserving computation techniques for deep learning. *Proceedings on Privacy Enhancing Technologies* 2021;(4):139-62. Disponibile all'indirizzo: <https://scienciendo.com/pdf/10.2478/popets-2021-0064> ; ultima consultazione 20/12/21.
19. European Commission. *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council amending Regulation (EU) No 910/2014 as regards establishing a framework for a European Digital Identity (SEC(2021) 228 final) - (SWD(2021) 124 final) - (SWD(2021) 125 final)*. Bruxelles: European Commission; 2021, Jun 3. Disponibile all'indirizzo: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/trusted-and-secure-european-e-id-regulation>; ultima consultazione 20/12/21.

SECONDA SEZIONE
Modalità operative dei *Decentralized Clinical Trial*:
possibilità, requisiti e problematiche

7 PERCHÉ I *DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL*: UN APPROCCIO FOCALIZZATO AL PAZIENTE

Giuseppe Caruso, Roberto Triola

per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati

Farmindustria, Roma

Partecipare ad uno studio clinico rappresenta certamente un'opportunità per il paziente che può accedere a terapie innovative ma comporta delle complessità, anche di carattere logistico, che l'approccio decentralizzato potrebbe permettere di ridurre.

Nella preparazione dei protocolli di studio in generale, ma a maggior ragione per i DCT (*Decentralized Clinical Trial*), è fondamentale avvalersi del coinvolgimento di associazioni di pazienti e di operatori sanitari, oltre che di esperti clinici e di partner scientifici, al fine di avvicinare il più possibile il disegno dello studio alle aspettative dei pazienti. Costruire un protocollo intorno al paziente e a chi dovrà prendersene cura permette di migliorare l'aderenza al protocollo e di snellire le complessità delle procedure. Questo approccio dovrebbe permettere altresì di proiettare al meglio il trial nella pratica clinica.

Il grado di soddisfazione dei partecipanti ai trial clinici negli ultimi anni ha subito una diminuzione, come rappresentato nella Figura 1 tratta dagli studi del *Center for Information and Study on Clinical Research Participation (CISCRP)*, con conseguenze negative sul bacino di pazienti che si avvicinano di nuovo o per la prima volta agli studi clinici (1).

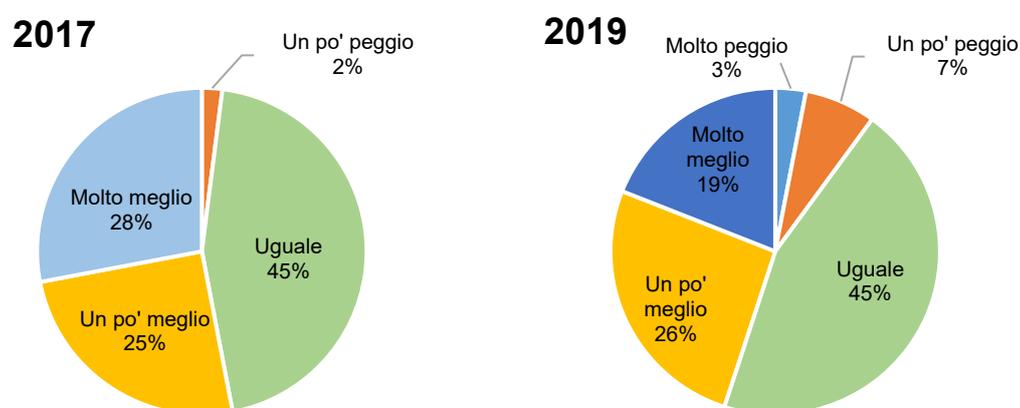


Figura 1. Grado di soddisfazione dei partecipanti ai trial clinici: confronto tra intervistati nel 2017 (tot. 2194) e nel 2019 (tot. 3654) (1)

Il risultato finale di ciò consiste nel ritardo, anche significativo, della conclusione degli studi clinici. Si veda per questo le ricerche già illustrate nella prima parte. Il ritardo nell'accesso, oltre a poter costituire un rischio per i pazienti già in cura, può avere anche l'effetto negativo di ridurre la propensione all'investimento in ricerca delle aziende, con conseguenti ritardi nella scoperta di nuove terapie e minori possibilità di ricorsi a nuovi trattamenti per i pazienti.

I benefici per il paziente si riflettono nella qualità della vita: il paziente non è costretto ad affrontare viaggi difficili da sostenere sia da un punto di vista economico sia psicologico; può provare a vivere e organizzare la propria esistenza, senza il pensiero costante di essere un malato che ha bisogno di visitare ospedali, anche molto lontani dal proprio domicilio, o di esservi ricoverato per diverso tempo per ricevere cure adeguate. Può, in definitiva, dedicarsi al proprio lavoro, allo studio e alla propria famiglia senza perdere l'opportunità di essere monitorato e trattato.

Da una recente *survey* condotta su oltre 2.000 partecipanti a studi clinici, la necessità di spostarsi regolarmente per raggiungere i centri clinici è stata indicata come il secondo elemento meno gradito, superato solo dall'utilizzo del placebo (2).

Questo dato è confermato anche dallo stesso studio globale di ricerca condotto dal CISCRP (organizzazione no-profit americana) che includeva 12.450 intervistati: il tempo di viaggio per raggiungere i centri è stato segnalato come un grave impedimento che ha avuto un impatto sulla partecipazione, specialmente tra i giovani. La principale barriera per la partecipazione alla sperimentazione per il 60% dei pazienti è stata la distanza geografica dalla sede del centro clinico (1).

Un modello di studio decentralizzato consentirebbe quindi una maggiore comodità di partecipazione. I pazienti di tutti i Paesi sarebbero in grado di accedere alle cure indipendentemente dal loro luogo di residenza e non sarebbero gravati dai costi finanziari per la partecipazione a uno studio (es. spese di viaggio / parcheggio) o penalizzati dalla difficoltà di movimento a causa delle numerose comorbidità.

La *survey* condotta a maggio 2020 da Informa Connect tra 180 figure coinvolte nella sperimentazione clinica, comprendenti anche le associazioni di pazienti, riconosce nel vantaggio per il paziente, e in un suo miglior coinvolgimento, il beneficio principale dell'implementazione dei DCT (Figura 2). Anche la maggior differenziazione e inclusività di differenti popolazioni di pazienti viene individuata come un elemento chiave, insieme alla riduzione di tempi e costi degli studi (3).

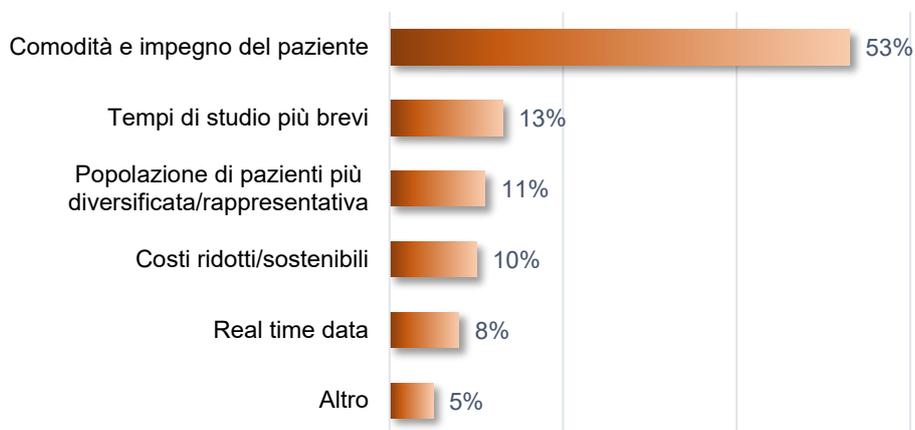


Figura 2. Principali benefici nell'adozione dei DCT, anno 2020 (3)

Uno studio del 2018 ha mostrato una notevole differenza percentuale nel tasso di retention di pazienti gestiti secondo un modello decentralizzato (89% di retention rate) rispetto a quelli gestiti

secondo il modello tradizionale (60% di retention rate). La *retention* risulta aumentata in funzione della connessione tecnologica continua tra paziente e centro clinico (4).

Una riflessione sugli studi che coinvolgono popolazioni pediatriche o rare è d'obbligo. Notoriamente gli studi pediatrici soffrono di difficoltà di arruolamento e di permanenza nel programma sperimentale dei pazienti per molteplici fattori, soprattutto logistici: la partecipazione ad un trial coinvolge tutta la famiglia o almeno un genitore; quindi, ad ogni visita/ricovero in clinica è necessaria la riorganizzazione del *ménage* familiare che può andare dai soli spostamenti a organizzazioni complesse. Inoltre, poiché questo tipo di studi è di solito condotto su bambini affetti da patologie non banali, i genitori devono essere rassicurati costantemente del beneficio derivante dalla ricerca in corso. Va anche considerato che la popolazione pediatrica necessita di particolari accorgimenti, come l'intrattenimento o il gioco, tali da provare a instaurare un rapporto medico-paziente basato sulla serena collaborazione e sulla fiducia che, a loro volta, dipendono dalla pensione dei genitori a seguire lo studio.

L'obiettivo dichiarato della decentralizzazione è quello di portare il trial fuori dagli ospedali e inserirli nella vita dei pazienti e, nel caso specifico degli studi pediatrici, permettendo di condurre le visite previste dal protocollo senza stravolgere la vita familiare, in ambienti quali casa, scuola o, comunque, in prossimità dell'ambiente di vita del bambino e della sua famiglia. Questo approccio ridurrebbe lo stress di bambini e genitori, ma richiede, come per gli studi su adulti, l'implementazione di sistemi di telemedicina e raccolta *real-time* dei dati, anche attraverso dispositivi indossabili (4).

Insieme ai vantaggi del DCT, è giusto annoverare il potenziale rischio d'indebolimento del rapporto medico-paziente.

Lo studio condotto da CISCRP che includeva 12.450 intervistati, riportato sopra, conferma che il rapporto del paziente con il medico ha un valore importantissimo tanto da essere uno dei motivi che più impattano sulla disponibilità a partecipare ad una sperimentazione clinica.

I pazienti, sia che si rivolgano ai clinici per una prima diagnosi o che siano regolarmente seguiti per patologie acute o croniche, vogliono essere visitati di persona da un medico, in particolare quando partecipano a una sperimentazione clinica per la prima volta e, come molto spesso accade, non hanno familiarità con i dettagli della partecipazione.

I nuovi strumenti tecnologici potrebbero anche creare un aggravio per particolari categorie di pazienti, in particolare anziani o comunque non abituati all'utilizzo di soluzioni tecnologiche. In questi casi, il giusto punto di equilibrio potrebbe consistere nel dare la possibilità di scegliere tra visite domiciliari e ospedaliere, sviluppando un protocollo flessibile e quanto più vicino alla pratica clinica, con lo scopo di ridurre lo stress psicofisico dei pazienti e mantenere un legame di fiducia con il clinico.

Un protocollo flessibile dovrebbe permettere, accanto a una considerazione *a priori*, una valutazione caso per caso della necessità e del beneficio per il paziente a recarsi in ospedale. Elementi utili per distinguere tra i due approcci potrebbero essere il tipo di procedure da eseguire (l'invasività o la necessità di macchinari disponibili solo al centro), la fase individuale dello studio (trattamento o follow-up), la fase di sviluppo del prodotto, tipo di paziente (età, comorbidità) e la disponibilità di personale medico disponibile a eseguire visite domiciliari, se la telemedicina (e in senso più ampio, i dispositivi in uso) non soddisfa adeguatamente il protocollo.

Bibliografia

1. CISCRP Research Service. CISCRP's 2019 Perceptions and Insights Study. Boston MA: CISCRP; 2019, Sep 30. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ciscrp.org/wp-content/uploads/2019/12/General-Perceptions-and-Awareness-Report-04DEC.pdf>; ultima consultazione 20/12/21.

2. Khozin S, Coravos A. Decentralized trials in the age of real-world evidence and inclusivity in clinical investigations. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106(1):25-7.
3. Chancellor D. *Decentralized clinical trials in 2020: a global survey*. London: Pharma Intelligence and Informa Connect; 2020. Disponibile all'indirizzo: https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/2020/07/20/10/43/sitecore/shell/~/_media/informa-shop-window/pharma/2020/covid-24-campaign/slides/decentralized-clinical-trials-in-2020.pdf; ultima consultazione 15/11/21.
4. Sommer C, Zuccolin D, Arnera V, Schmitz N, Adolfsson P, Colombo N, Gilg R, McDowell B. Building clinical trials around patients: Evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2018;11:120-6. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.06.008>

8 NUOVE PROSPETTIVE DEI *DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL* ALLA LUCE DELLE NUOVE TECNOLOGIE E DELL'ACCELERAZIONE COVID-19

Roberto Triola, Giuseppe Caruso
per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati
Farmindustria, Roma

La pandemia da COVID-19 ha generato problematiche mai viste storicamente nella conduzione degli studi clinici, presentando sfide senza precedenti per l'intero ecosistema della ricerca clinica e della sanità. Ed ha fatto da catalizzatore involontario del cambiamento nell'industria farmaceutica.

I sistemi sanitari sono arrivati al massimo della loro capacità e innumerevoli sono state le preoccupazioni per la sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari.

Per far proseguire la ricerca clinica, è stato quindi necessario iniziare a cercare modi alternativi, accelerando l'adozione e lo sviluppo di nuovi processi e nuove soluzioni tecnologiche e di *Digital Health*, rendendo ancora più evidente la necessità di integrare la medicina tradizionale con quella digitale.

La telemedicina ha visto negli effetti della pandemia un vero e proprio punto di svolta per la sua adozione.

Infatti, da modalità prima riservata ad uso esclusivo per la cura in aree remote, in seguito al disperato bisogno di proteggere il personale sanitario e i pazienti dal virus, è cambiata radicalmente la percezione dei servizi di telemedicina. E le visite mediche tradizionali sono state implementate da piattaforme on line per visite e consulti da remoto.

Le soluzioni tecnologiche, impiegate durante la pandemia a scopo di mitigazione urgente o di contingenza, sono risultate molto efficaci e, indirizzano la prospettiva di un utilizzo regolare anche in un mondo post-pandemico.

In questo critico momento storico è emerso quanto sia necessario superare l'attuale modello di esecuzione degli studi clinici, ancorato al centro clinico, alle visite periodiche e in loco di pazienti e monitor, e implementare il modello di studi clinici decentralizzati, che rendono lo studio più accessibile al paziente grazie alla tecnologia, permettendo anche di ovviare ad una delle principali cause di *drop-out* dalle sperimentazioni cliniche, ossia la difficoltà ad affrontare frequenti spostamenti per visite e controlli. Ciò consentirebbe, inoltre, di ottenere dati in tempo reale, coprire aree geografiche più ampie, ottimizzare il tempo dei medici, dei *data manager*, dei pazienti e dei monitor, che possono eseguire parte della SDR/SDV (*Source Data Review/Source Data Verification*) anche da remoto. Si ridurrebbero anche le difficoltà presso i centri sperimentali, spesso carenti di spazi dedicati al monitoraggio che, proprio per questo motivo, potrebbero limitare il numero di visite.

Le statistiche confermano come in Europa si stia registrando un frequente utilizzo delle tecnologie digitali per accedere all'assistenza sanitaria e come sempre più persone abbraccino la tecnologia per monitorare e mantenere la loro salute.

È evidente che si è sviluppato un terreno fertile e pronto ad accogliere una nuova modalità per condurre la sperimentazione clinica.

Fondamentale è creare una visione per cambiare il futuro. A differenza di molti Paesi, come USA e Regno Unito, l'Italia non ha un documento di visione, ma deve prepararsi a farlo. Per cambiare la modalità di fare sperimentazione clinica in Italia, dobbiamo avere investimenti

sufficienti e supporto regolatorio. Dobbiamo disegnare un nuovo modello, perché non è sufficiente trasformare la carta in forma digitale. È necessario un completo ripensamento e re-ingegnerizzazione dell'esperienza dei *clinical trial* intorno al paziente.

I trial clinici del futuro devono essere:

- centrati sul paziente,
- svolti principalmente (o interamente) a casa sotto il controllo del personale clinico e sanitario,
- pienamente integrati nei processi sanitari.

Rappresentano una nuova cornice in cui si svolge lo studio, con il paziente a casa che trasmette i dati allo Sperimentatore.

E quando sarà necessario raccogliere i dati riferiti e osservati dal medico, potrebbe essere il personale sanitario di territorio, come ad esempio in futuro il medico di medicina generale, a recarsi a casa del paziente, diventando parte integrante della sperimentazione. Sperimentazione che si avvicina sempre più alla pratica medica.

La raccolta e l'analisi in tempo reale delle informazioni permettono di istituire modalità di intervento predittive e tempestive, finalizzate ad anticipare le diagnosi e programmare eventuali processi di cura.

In conclusione, la situazione di grande difficoltà globale a livello sanitario sta fornendo l'occasione per l'adozione di studi clinici decentralizzati, che permettono di porre davvero le esigenze del paziente al centro e disegnare studi più efficienti, agili e accessibili.

Ma tutto questo non si potrà realizzare se non si sviluppa un ecosistema in grado di sostenere questo cambiamento, supportato dal coinvolgimento di tutti gli attori del sistema Ricerca.

Non è sufficiente la visione, occorre la volontà per realizzarla e l'ambizione per andare oltre.

9 REVISIONE DELLA LETTERATURA SULLA METODOLOGIA DEI *DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL* E MAPPATURA DELLE *BEST PRACTICE*

Gruppo Tematico DCT revisione letteratura e mappatura *best-practice**

Sebbene si possa essere tentati di classificare gli studi come “convenzionali” o “remoti”, è più utile pensare ad un percorso che si allontana gradualmente dal disegno tradizionale puntando a disegni innovativi, inclusivi e decentralizzati (Figura 1). La maggior parte degli studi clinici moderni si trova, infatti, già oltre quello che consideriamo un disegno prettamente convenzionale (*face to face*), grazie all’inserimento in diversa misura di tecnologie digitali, ad esempio utilizzando i *social media* per il reclutamento, utilizzando una piattaforma web per raccogliere e gestire i dati o raccogliendo i dati dai partecipanti mediante diari elettronici.

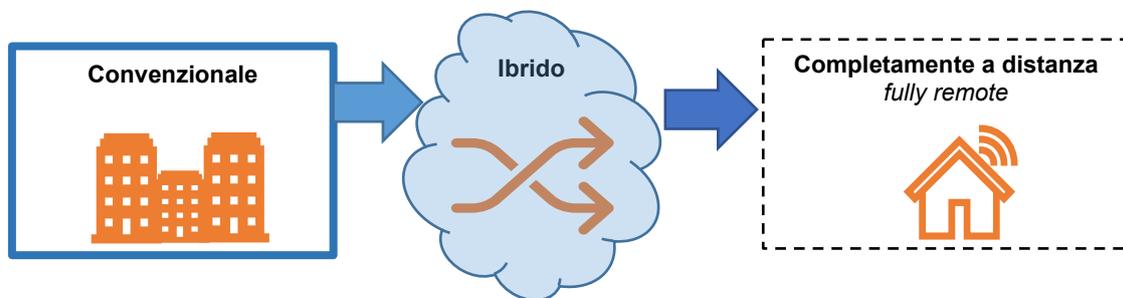


Figura 1. Modelli organizzativi dei *clinical trial*, dal convenzionale *face to face* al *fully remote*; quest’ultimo è attualmente più teorico che concreto per i limiti descritti nel testo, il convenzionale è sempre meno adeguato ai tempi, il modello ibrido risulta il più realizzabile, se ci sono le condizioni corrette per realizzarlo

È importante riconoscere che esistono diverse tipologie di trial clinici decentralizzati (*Decentralized Clinical Trial*, DCT) e che non può esistere un singolo modello adatto a rispondere ad ogni quesito clinico. I metodi utilizzabili per una sperimentazione clinica decentralizzata rappresentano un insieme di strumenti che possono essere implementati durante la pianificazione e lo svolgimento di uno studio clinico. Le decisioni su quali, se del caso, di questi strumenti impiegare nelle singole fasi della sperimentazione dovrebbero essere determinate dalle esigenze della ricerca stessa e della popolazione partecipante e non semplicemente dal desiderio di utilizzare metodi remoti (1).

L’utilizzo di un approccio virtuale, o decentralizzato, agli studi clinici genera un potenziale utile per migliorare l’esperienza del paziente e la qualità dei dati, accelerando al contempo il tempo necessario per portare nuovi farmaci sul mercato (2).

Confrontando i dati raccolti da una *survey* svolta nel 2020 da Pharma Intelligence e Informa Connect (3), che ha coinvolto 80 professionisti del mondo della ricerca clinica, i risultati evidenziano che i DCT rappresentano ancora una parte minoritaria degli studi clinici, ma che la

* La composizione del gruppo è riportata a p. i del volume.

pandemia COVID-19 ha certamente dato quell'accelerazione che mancava e che ora va concretizzata per il futuro (Figura 2). La forte aspettativa risulta evidente da questa analisi: circa 85% degli intervistati ritiene probabile o certo che nei prossimi due anni l'approccio DCT continuerà e crescerà (Figure 3 e 4).

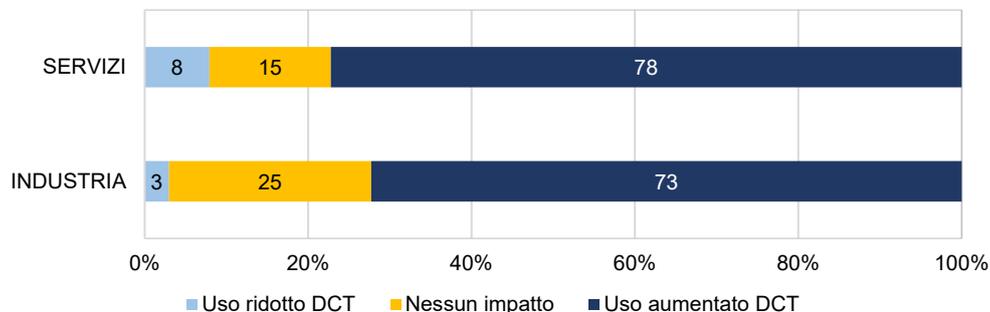


Figura 2. Aumento del ricorso ai DCT dovuto all'effetto COVID-19

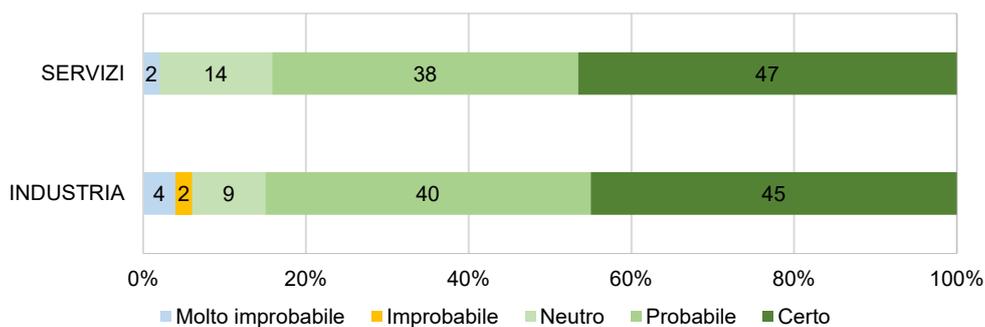


Figura 3. Probabilità di crescita del ricorso ai DCT nei prossimi 2 anni



Figura 4. Le sfide maggiori alla diffusione dei DCT

Appare altrettanto evidente che rimangono ancora diverse barriere o sfide da superare per permettere un approccio concreto verso i DCT.

Fra queste, una delle più sentite e richieste è l’emanazione di precise linee guida da parte delle Autorità regolatorie, per superare le incertezze e facilitare una maggiore adozione.

Considerando il panorama globale, lo scenario è guidato dall’America del nord dove l’approccio DCT è già ampiamente utilizzato, con prospettive di ulteriore crescita. L’Europa ad oggi è la regione con meno studi DCT e dove la preoccupazione per la privacy e la qualità dei dati è più sentita. Il contesto privacy risulta, infatti, essere più restrittivo a tutela del dato del paziente, introducendo una maggiore complessità quando applicato a studi clinici, consenso e condivisione dei dati (Figura 5).

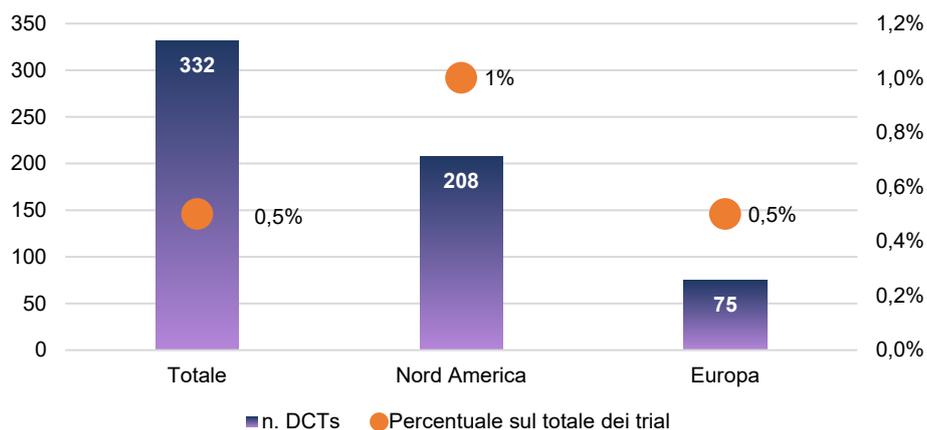


Figura 5. Numero dei DCT in corso o pianificati e relative percentuali sul totale dei trial: Nord America ed Europa a confronto

Quindi, risultano evidenti anche da questa *survey* internazionale l’importanza degli aspetti normativi e la necessità di un approccio comune in merito alla gestione della privacy dei dati, non ultimo da parte dei singoli *Data Protection Officer* (DPO) (Figura 6).

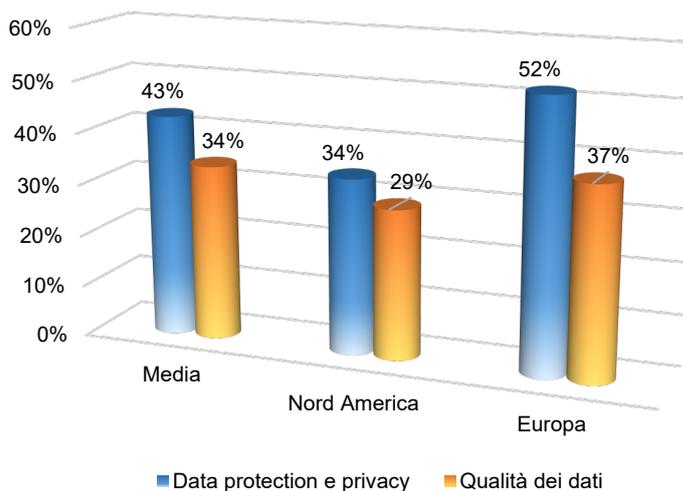


Figura 6. La sfida regolatoria sulla privacy è al centro dello sviluppo dei DCT: raffronto tra Nord America e Europa riguardo al livello di protezione dati e alla loro qualità

9.1 Indagine di Farindustria: l'esperienza delle aziende in Italia

Farindustria ha svolto una *survey* tra le aziende associate operanti in Italia 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 (Tabella 7), dimostrando come l'implementazione di DCT "ibridi" è già una realtà in Italia.

Tabella 7. Indagine di Farindustria: adozione in Italia dei componenti digitali nei *clinical trial* 2020-2021

Componenti digitali	Aziende che hanno considerato l'implementazione dei componenti in Italia		Aziende che hanno implementato i componenti in Italia	
	numero	%	numero	%
<i>eRecruitment</i>	5	20	3	12
<i>eConsent</i>	12	48	8	32
<i>eSignature (eConsent con eSignature)</i>	9	36	4	16
<i>Home nursing/Home Care HCP</i>	13	52	8	32
Visite del paziente da remoto (televisite)	12	48	8	32
<i>eSource</i>	2	8	2	8
Dispositivi indossabili (<i>wearable</i>)	12	48	10	40
<i>Remote labs Test e Test at Home</i>	13	52	8	32
Direct-to-patient <i>IMP delivery</i>	14	56	14	56
<i>eLabelling & eTraceability</i>	3	12	2	8
<i>Remote SDV</i> tramite video call	20	80	1	68
<i>Remote SDV</i> tramite accesso diretto a eHR	15	60	13	52
<i>e-Investigator Study File</i>	3	12	2	8
Piattaforme di scambio di documenti	14	56	12	48
Aziende	25		25	

SDV: *Source Data Verification*

IMP: *Investigator Medicinal Product*

Se andiamo ad analizzare i diversi componenti remoti o digitali, abbiamo uno scenario molto eterogeneo e differente dove l'utilizzo di questi strumenti è ancora molto limitato e in alcuni casi attualmente previsto, dal punto di vista regolatorio, solo ai fini della gestione nel periodo pandemico (Figura 7).

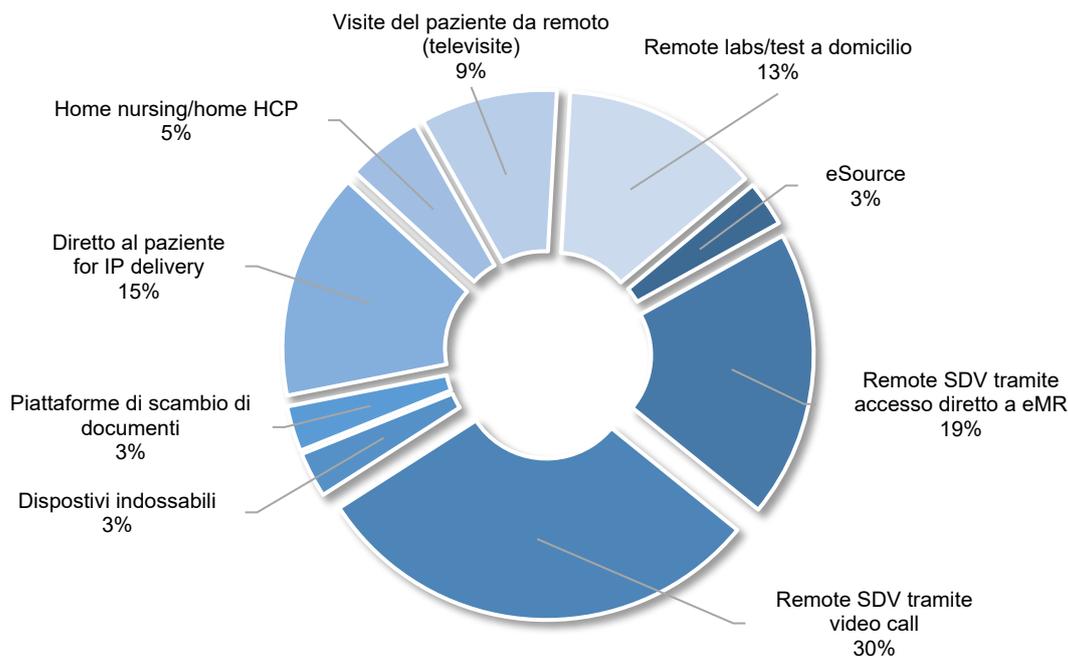


Figura 7. Indagine di Farmindustria, adozione delle componenti digitali nei *clinical trial* nel periodo COVID-19 2020-2021

9.1.1 Principali punti di attenzione rilevati dalle aziende

I principali punti di attenzione rilevati dalle aziende sono quelli riguardanti le seguenti aree:

- *Privacy, Data Protection e Cybersecurity*
 - L'iter di approvazione è spesso complesso e disomogeneo da parte dei DPO/Comitati Etici dei diversi Centri.
 - L'ottenimento del materiale informativo esaustivo/completo dai Provider e che soddisfi le richieste dei Comitati Etici e dei DPO non è sempre semplice e non essendoci una linea guida dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) da comunicare ai provider, spesso si conclude nella richiesta di informazioni solo a seguito della singola domanda del DPO e del Comitato Etico.
- *Infrastrutture informatiche dei centri di ricerca:*
 - L'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche conformi allo svolgimento di uno studio clinico è estremamente limitato e ad oggi si limita a meno di una decina di centri in Italia e solo per alcuni dipartimenti.
 - La mancanza di connessioni e di strumenti adeguati presso i Centri rende molto difficile l'implementazione delle diverse soluzioni digitali.
 - L'interazione con il reparto di *Information Technology* e/o ingegneria informatica dei centri in molti casi non è semplice e non consente l'apertura degli stessi in tempi brevi.

- *Formazione dello staff del Centro di ricerca:*
 - Il tema della disponibilità di finanziamenti è un problema esistente in molti centri in generale per tutte le sperimentazioni cliniche e di conseguenza anche per i DCT, che richiedono sicuramente una formazione adeguata alle nuove competenze digitali, personale esperto in nuove tecnologie e staff con un mindset aperto ai nuovi approcci.
 - Coinvolgimento diversi reparti (Farmacia).
 - Cambiamenti normativi/organizzativi (*Oversight* delle attività).
- *Utilizzo di nuove soluzioni solo a seguito della pandemia:*
 - Mancanza di processi disponibili sia per i Centri che per lo Sponsor.
 - Gestione dei Provider da parte dei centri (*Home Nurse*).
- *Mancanza di una rete di centri satellite, Local Lab, Home Nurse.*
- *Cambiamento culturale per tutti gli stakeholder.*

Tutti i suddetti punti costituiscono nell'insieme una significativa complessità, con relativi oneri e responsabilità. Non di meno, si può considerare incoraggiante che ciascuno dei punti di attenzione sia stato preso in considerazione e implementato da almeno 1-2 aziende, dimostrando che tale implementazione è attualmente possibile, seppure attraverso un processo approvativo estremamente complesso, eterogeneo e di difficile predittività. Per agevolare l'evoluzione dell'attività di ricerca clinica verso i DCT, sarebbe opportuno definire chiare linee guida, fruibili da tutti gli attori coinvolti, rendendo l'approvazione e l'implementazione degli studi in Italia sicuramente più veloce, robusta e sicura.

9.2 eRecruitment

L'individuazione dei pazienti idonei alla partecipazione in uno studio clinico è da sempre un processo considerato critico sia dal personale medico sia dai promotori;

I metodi di pre-screening tradizionali nella maggior parte dei casi non garantiscono l'identificazione di un numero adeguato di pazienti nei periodi di arruolamento previsti. Si evidenzia di conseguenza un ritardo nella conclusione del trial, a discapito dei pazienti, che di fatto dovranno attendere per disporre di un farmaco efficace disponibile sul mercato.

I servizi web-based, e nello specifico l'*eRecruitment* si propone come valido strumento e alleato del personale di ricerca, facilitando le attività a distanza nello svolgimento delle procedure di arruolamento dei pazienti nei programmi di sperimentazione clinica e in più creando nuove connessioni fra i pazienti e il centro di ricerca. Infatti, uno studio condotto in America nel 2010, denominato "Pew Internet & American Life Project", ha mostrato che l'80% degli utilizzatori di Internet ha ricercato con i principali websearch e sui *social network* informazioni circa lo stato di salute e, talvolta, potenziali soluzioni per migliorare la propria condizione.

Studi internazionali confermano che solo una percentuale minima dei pazienti eleggibili ha la possibilità di prendere parte ad uno studio clinico. Nella maggior parte dei casi, il motivo è da imputare ad una comunicazione inefficace e ridotta: i pazienti non vengono a conoscenza del trial e/o in quali centri viene condotto.

Il web e i *social network* non sono più da considerarsi una novità o con utenza ridotta, ma sono a disposizione della maggior parte della popolazione, e i contenuti sono sempre disponibili agli utenti, il che significa che un paziente può ricevere o cercare informazioni su un trial in qualsiasi momento.

Quando un utente clicca su un annuncio tramite un sito web o un *social network* di comune utilizzo, viene indirizzato a un sito web facilmente comprensibile per i pazienti e contenente informazioni dettagliate sulla sperimentazione, oltre a un questionario di pre-screening.

Facilitando le connessioni, fra centro e paziente, l'arruolamento digitale può offrire anche il vantaggio di ridurre i tempi complessivi dell'arruolamento da parte dei centri e di contribuire a velocizzare l'immissione in commercio di un prodotto.

Internet si presenta come uno strumento altamente flessibile, con costi ridotti, veloce. In pochi click si può far partire o bloccare una campagna di pre-screening. Da non sottovalutare anche l'impatto a favore dell'ambiente, con la riduzione di materiale cartaceo e spostamenti verso il centro.

9.2.1 Esperienza delle aziende in Italia

L'esperienza relativa all'*eRecruitment* in Italia è ancora molto limitata e, al momento dell'indagine di Farindustria, soltanto 3 aziende avevano ottenuto l'approvazione per l'implementazione. I Comitati Etici richiedono: la revisione completa del sito web di *digital recruitment* per verificare la protezione dei dati personali e sensibili dei pazienti; la valutazione di impatto sulla protezione dei dati (in inglese: Data Protection Impact Assessment - DPIA) come previsto dall'art. 35 del Regolamento (UE) 216/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27/04/2016 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), pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea L119 del 04/05/2016; la sicurezza informatica (connessione sicura, gestione account degli utenti, anonimizzazione dei dati e conservazione dei dati). Si tratta di argomenti che richiedono ulteriori approfondimenti e informazioni adeguate da parte dei provider.

9.2.2 Contesto normativo

AIFA nel tempo si è mostrata favorevole al tema dell'efficienza negli arruolamenti nella ricerca clinica. Migliorare e facilitare gli accessi alla ricerca clinica mediante e-recruitment è un elemento importante nell'implementazione dei DCT, poiché in tale maniera il paziente può essere sempre più partner di scelta.

Non esiste normativa di riferimento che regola l'*eRecruitment*, se non il decreto 21 dicembre 2007 che però affronta le metodologie di arruolamento in relazione ad eventuali e non ammessi aspetti promozionali. La proposta è quindi di colmare innanzitutto il vuoto creato dall'assenza di una piattaforma nazionale di informazione e scambio sulla sperimentazione clinica (come era prima l'Area Pubblica dell'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica – OsSC – gestito da AIFA).

Le piattaforme governative ad oggi esistenti (clinicaltrial.gov; Eu clinical trial register) non sono di facile utilizzo per la popolazione generale, anche solo per la barriera linguistica; d'altro canto, le piattaforme indipendenti di società scientifiche e associazioni mediche sono frammentate e necessitano di sforzi ripetuti da parte dei Promotori e delle Associazioni per mantenerne l'aggiornamento.

Il coinvolgimento di AIFA su questo tema sarebbe di fondamentale importanza proprio perché sarebbe ideale avere una piattaforma Istituzionale che raccolga tutte le sperimentazioni cliniche attive sul territorio e a cui anche i pazienti possano accedere.

Per poter garantire la funzionalità di e-recruitment, la piattaforma dovrebbe contenere minimi criteri identificativi della sperimentazione, che permettano al soggetto di stabilire se può rientrare

nella sperimentazione e indicazioni che gli permettano in caso affermativo di contattare autonomamente il centro sperimentale per le fasi di screening dello studio.

Stabilita la natura della piattaforma da implementare per tale attività, sarebbe necessario coinvolgere gli opportuni stakeholder che supportino per quanto di loro competenza: Farindustria, nonché dal punto di vista regolatorio: Ministero della Salute/AIFA, Garante Privacy ed eventuali altri Ministeri di Competenza.

Gli oneri della piattaforma potrebbero essere naturalmente suddivisi tra gli stakeholder.

9.3 eConsent, eSignature, electronic Informed Consent

Il consenso informato per gli studi clinici è stato ed è ancora oggi registrato tradizionalmente in modalità cartacea. Data la crescente complessità degli studi, le informazioni destinate ai pazienti potrebbero risultare, in alcune situazioni, di difficile comprensione.

L'utilizzo di un consenso informato elettronico (*eConsent*) per fornire le informazioni sulla partecipazione allo studio, le procedure, i benefici e i rischi ad esso associati, che normalmente sarebbero inclusi in un modulo di consenso informato cartaceo (*Informed Consent Form, ICF*), potrebbe offrire un'esperienza più coinvolgente e adatta a diversi stili di apprendimento (4).

L'eConsent offrirebbe al paziente un modo flessibile di conoscere lo studio e migliorare la comprensione tramite, dizionari, glossari, l'utilizzo di contenuti multimediali e interattivi quali la possibilità di porre domande e interagire con il personale medico del centro così come l'uso di verifiche delle conoscenze acquisite per rafforzarne l'apprendimento.

In questo modo, le informazioni sarebbero facilmente disponibili per il paziente in qualsiasi momento, rendendo l'adesione ad uno studio clinico un processo dinamico, piuttosto che un punto temporale statico durante il corso del trial, come di fatto avviene con il consenso cartaceo e permettendo, inoltre, di garantire una pronta e completa informazione anche in caso di re-consenting.

Accanto all'utilizzo dell'*eConsent* per fornire le informazioni ai pazienti, vi sarebbe l'utilizzo concomitante della *eSignature* che consente di apporre direttamente la firma sui documenti digitali permettendo di svolgere il processo interamente in digitale e quindi potenzialmente da remoto, aumentando anche la qualità e la tracciabilità dell'intero iter.

Questo strumento permetterebbe, inoltre, di raggiungere i potenziali partecipanti allo studio che non sono in grado di essere presenti fisicamente al centro sperimentale per necessità o distanza fisica (es. distanza dal centro sperimentale, costi di viaggio, problemi di mobilità/fragilità) e potrebbe fare aumentare la diversità e l'inclusività in termini di tipologia dei partecipanti.

L'*eConsent* non ha lo scopo di sostituire l'importante discussione tra il paziente/soggetto, lo sperimentatore principale e il personale del centro. Tale discussione assume anzi un ruolo ancora più importante, avvicinandosi al paziente con modalità innovative che possono rendere il processo di consenso un vero momento di approfondimento e conoscenza dello studio.

9.3.1 Esperienza delle aziende in Italia

Delle aziende partecipanti al questionario di Farindustria, il 32% ha implementato l'*eConsent*, mentre il 16% ha implementato l'*eConsent* insieme con l'*eSignature* (4 delle aziende partecipanti). L'esperienza è ancora molto limitata. Da una prima analisi le maggiori problematiche emerse riguardano la necessità di fornire al Comitato Etico maggiori dettagli in merito alla funzionalità dello strumento e al mantenimento della privacy in modo da favorire una facile comprensione e valutazione.

Promuovere un processo educativo presso i centri relativamente a questo tool, potrebbe favorirne la rapida adozione, migliorando la qualità del processo, tracciato in tempo reale, semplificando la vita al paziente, che, così, non dovrebbe necessariamente recarsi al centro.

9.3.2 Contesto normativo

L'eConsent/eSignature sono riconosciuti dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti, dall'Health Research Authority (HRA) del National Health Service inglese e dalla Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) come un importante supporto ai processi convenzionali di consenso *face to face* (5).

A livello europeo e italiano per ora non esistono specifiche indicazioni che regolino la gestione da remoto del processo di ottenimento del consenso informato elettronico né indicazioni relative alla verifica dell'identità del paziente e al tipo di firma elettronica validata da implementare. Di particolare rilievo nella gestione del consenso informato elettronico risultano essere gli aspetti di tutela della *privacy* e di *data security*, dal momento che i consensi stessi e le procedure online contengono e trattano dati personali.

Durante la pandemia COVID-19, il concetto di consenso da remoto (non specificamente elettronico) è stato introdotto nelle varie linee guida, così come nei comunicati, sia dalla European Medicines Agency (EMA) che da alcuni Paesi europei come Belgio, Paesi Bassi e Italia. Tuttavia, è altresì precisato che il modulo di consenso informato debba essere firmato appena possibile presso il centro sperimentale. Inoltre, la guida fa esplicito riferimento a consensi per sperimentazioni cliniche correlate al COVID-19 o a casi di *re-consenting* (richiesti, ad esempio, per cambi di procedure di studio dovuti alla pandemia).

Pertanto, considerato che i benefici di questo approccio vanno ben oltre le restrizioni imposte da una pandemia, è essenziale la produzione di raccomandazioni chiave per garantire pratiche ottimali ed etiche di *e-consenting* e una pronta applicazione di questo approccio innovativo anche su territorio italiano.

Risultano quindi necessarie indicazioni relative alla sicurezza dei sistemi utilizzati anche nel caso in cui siano coinvolte parti con sedi fuori dall'Unione Europea, oltre a chiarimenti relativi al tipo di tecnologia di identificazione digitale che può ritenersi valida (SPID, firma elettronica avanzata, firma digitale), alla luce di quanto già indicato dal Regolamento (EU) 910/2014 del 23/07/2014 sulla identificazione elettronica e servizi fiduciari per le transazioni elettroniche nel mercato interno (noto anche come Regolamento e-IDAS, dall'inglese "electronic IDentification Authentication and Signature", e a quanto previsto dal Regolamento (EU) 679/2016 del 27/04/2016 (*General Data Protection Regulation*, GDPR) e dal Regolamento (EU) 536/2014 del 16/04/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (noto anche come EU-CTR).

9.4 Home Health Care

Con il termine *Home Health Care* ci si riferisce a un servizio di assistenza domiciliare che viene fornita da personale medico, infermieristico o aiuto infermieristico presso il domicilio del paziente. Nell'ambito degli studi clinici, quando si parla di *Home Health Care* ci si riferisce principalmente all'*Home Nursing*, ovvero al servizio di assistenza infermieristica domiciliare che il promotore mette a disposizione al fine di rendere la partecipazione allo studio meno gravosa per il paziente. Questo tipo di approccio può essere implementato nell'ambito di uno studio clinico, ad esempio, per somministrare trattamenti (laddove applicabile) e/o monitorarne gli esiti

direttamente presso il domicilio del paziente. Uno dei vantaggi più evidenti è la riduzione dell'onere derivante dalla partecipazione ad una sperimentazione clinica: i pazienti e i loro *caregiver*, riducendo il numero dei trasferimenti verso il centro sperimentale, possono risparmiare tempo, denaro e fatica derivante dagli spostamenti.

Nelle sperimentazioni cliniche che si avvalgono di questo servizio, le procedure eseguite presso il domicilio del paziente devono essere sempre in linea con quanto previsto dal protocollo di studio, nei giorni in cui non è obbligatoria la visita presso il centro, e devono essere effettuate da personale qualificato, esperto e adeguatamente formato che agisce sempre e comunque sotto la responsabilità del *principal investigator* di progetto (ricercatore responsabile dell'attività del gruppo di ricerca), in accordo a quanto formalmente approvato dall'autorità competente e in accordo con la normativa in vigore. Quando l'*Home Nursing* viene implementato in uno studio, i costi associati dovrebbero essere completamente a carico del Promotore. Il Servizio non prevederebbe alcuna spesa per il paziente e non graverebbe sull'Ente in cui si svolge la sperimentazione clinica. Il servizio, preventivamente approvato dal Comitato Etico, verrebbe proposto al paziente (o suo tutore, o rappresentante legale) a discrezione dello Sperimentatore, e opportunamente documentato in cartella clinica. L'adesione del paziente (o suo tutore, o rappresentante legale) sarebbe documentata dalla sottoscrizione di apposito consenso.

Questo tipo di servizio è stato implementato e accolto con grande interesse nel periodo COVID 19, rappresentando di fatto una importante opportunità per promuovere la *compliance* e la retention dei pazienti. Le visite eseguite in questo modo potrebbero sostituire in modo adeguato visite selezionate delle sperimentazioni cliniche previste inizialmente al centro sperimentale e potrebbero fare aumentare la *compliance* e la fidelizzazione dei partecipanti, fornendo la comodità e il comfort di un luogo più personale, come la propria casa.

Riducendo la frequenza delle visite in presenza presso il centro sperimentale si rendono più accessibili le sperimentazioni cliniche a quei pazienti che vivono in zone particolarmente disagiate e/o con minori opportunità di accesso a Centri.

9.4.1 Esperienza delle aziende in Italia

Delle Aziende partecipanti al questionario, il 32% (8) ha attivato in Italia l'*Home Nursing*. Le maggiori barriere incontrate nell'implementazione hanno riguardato aspetti regolatori e di privacy. Rispetto alla tematica privacy è stato riscontrato un approccio molto differente tra i DPO dei diversi centri sperimentali che non ha consentito una standardizzazione procedurale in grado di accelerare l'adozione di una soluzione proposta per consentire la continuità di partecipazione dei pazienti agli studi clinici, pur nel rispetto della normativa in vigore a tutela della privacy dei partecipanti.

Un altro elemento di attenzione emerso ha riguardato la forte chiusura di alcuni Comitati Etici rispetto alla delega di attività di studio a personale esterno al centro sperimentale pur sotto la supervisione del *principal investigator*. Necessarie quindi chiare linee guida da parte di AIFA e una normativa dedicata. Riscontrato grande beneficio per il paziente, che non ha dovuto recarsi al centro, ma che è stato comunque ben seguito, garantendo aderenza al protocollo, continuità terapeutica, e rispetto delle tempistiche degli esami/prelievi.

9.4.2 Contesto normativo

L'indicazione di EMA è che il servizio di *Home Health Care* possa essere implementato a patto che sia stipulato un contratto diretto tra l'Ente/Centro Sperimentale e il fornitore che eroga il servizio di assistenza domiciliare. Inoltre, il contratto di studio stipulato tra l'Ente/Centro

Sperimentale e lo Sponsor deve fare espressa menzione di tale servizio. L'EMA indica che nei contratti deve essere specificato che il *principal investigator* è il responsabile anche della supervisione del personale della società esterna alla quale vengono affidate attività da eseguirsi nell'ambito del protocollo di studio. Il servizio, normalmente opzionale, deve essere comunque sottoposto e approvato dal Comitato Etico prima dell'inizio delle attività.

Inoltre, l'EMA stabilisce che nella sperimentazione deve essere garantito il rispetto dei seguenti punti:

- chiarezza nella descrizione della modalità di protezione della riservatezza del paziente; in particolare il modulo di consenso informato dello studio deve riportare questo aspetto in modo coerente;
- sicura identificazione del personale incaricato della procedura domiciliare, i cui compiti devono essere documentati nel contratto e/o nel *delegation log* presente al centro di ricerca;
- le relazioni e le comunicazioni tra il *principal investigator* e il fornitore dei servizi o il personale incaricato dovranno essere indipendenti dallo sponsor che dovrà farsi da tramite, al fine di garantire l'indipendenza dello sperimentatore nella conduzione dello studio clinico.

Maggiori dettagli a riguardo si possono trovare nel documento EMA “Q&A: Good Clinical Practice (GCP)” (disponibile all'indirizzo <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>).

AIFA, nelle linee guida rilasciate per la gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (versione 1 del 12 marzo 2020; versione 2 del 7 aprile 2020; versione 3 del 17 settembre 2020), in deroga alla FAQ 11 di EMA, sancisce la possibilità per il Promotore di stipulare contratti diretti con agenzie/aziende specializzate di servizi (es. servizi di home nursing) per condurre attività correlate con la gestione clinica dei pazienti che ricadono sotto la responsabilità del *principal investigator*.

È comunque essenziale che vengano rispettate le seguenti indicazioni:

- la supervisione venga mantenuta dal *principal investigator*,
- vengano stabilite efficienti linee di comunicazione tra il personale incaricato e il *principal investigator*;
- il personale incaricato sia opportunamente formato e le relative mansioni e responsabilità siano indicate nel contratto e/o *delegation log*;
- venga garantita la protezione della confidenzialità dei dati sensibili personali;
- i rapporti tra soggetti terzi e i centri sperimentali, siano disciplinati ai sensi dell'art. 28 del Regolamento (EU) 679/2016 (*General Data Protection Regulation*, GDPR) attraverso un contratto o altro atto giuridico per la designazione a responsabile del trattamento dei dati.

9.5 Telemedicina (televisite) e *Remote Data Collection* (ePRO, eDiary e wearable device)

Per telemedicina si intende l'uso di tecnologie digitali innovative dell'informazione e della comunicazione, come computer e dispositivi mobili, per erogare un servizio di assistenza sanitaria da remoto. Fra le tecnologie utilizzate, oltre all'esecuzione di televisite che permettono di garantire prestazioni professionali a distanza, vi possono essere strumenti utilizzati dal paziente direttamente a casa – es. *eDiary*, ePRO (*electronic Patient Reported Outcome*), *wearable device* – per la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico che permettono al sanitario il controllo e il monitoraggio a distanza di specifici parametri e informazioni (<https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/telehealth/art-20044878>).

La telemedicina, riconosciuta ufficialmente nel 2014 solo da alcune linee di indirizzo emanate dal Ministero della Salute italiano (6), fino ad oggi è stata utilizzata solo in determinati contesti, in situazioni di necessità e comunque a macchia di leopardo. Con l’emanazione delle indicazioni per la telemedicina nel 2020, le prestazioni sanitarie in telemedicina sono adesso divenute prestazioni sanitarie ufficialmente riconosciute e aventi lo stesso valore delle prestazioni in presenza (7). Ne consegue che la telemedicina, che già rappresenta un’opportunità innovativa anche per i pazienti a livello assistenziale potrebbe diventare uno strumento altrettanto utile e importante ai fini delle sperimentazioni cliniche.

I principali approcci utilizzati comprendono l’uso di smartphone e/o applicazioni specifiche, ePRO, e dispositivi indossabili (*wearable*) che raccolgono dati dal paziente.

Le tecnologie di monitoraggio dei dati da remoto o tramite dispositivi indossabili forniscono dati 24 ore su 24, disponibili in varie forme. Gli enormi volumi di informazioni interconnesse provenienti da questi dispositivi possono essere utilizzati per formare un quadro reale di come un paziente stia rispondendo all’uso di un farmaco (8).

Le tecnologie digitali possono consentire la raccolta continua di dati in tempo reale degli *endpoint* nel corso della vita quotidiana di un paziente, mentre una raccolta periodica dei dati durante le visite in loco può offrire solo un’istantanea delle informazioni sanitarie pertinenti (9).

La misurazione digitale in medicina non sostituirà completamente ospedali e medici, né è auspicabile che ciò accada. Tuttavia, le misurazioni digitali, se utilizzate in modo appropriato, potrebbero migliorare l’assistenza, fornendo ai medici informazioni più complete e tempestive. Inoltre, trasferire alcune pratiche fuori dalla struttura ospedaliera inserendole nella vita regolare dei pazienti – ad esempio, misurare passivamente la qualità del sonno con dispositivi indossabili invece di richiedere pernottamenti nelle strutture ospedaliere – potrebbe migliorare l’accesso alle cure e ridurre i costi (8).

Per mezzo di un’adeguata interoperabilità degli strumenti per la raccolta dei dati digitali e delle cartelle cliniche elettroniche ospedaliere (*electronic Health Records*, eHR) si ridurrebbe drasticamente la necessità di trascrizione fisica del dato e le relative possibilità di errore e sarebbe possibile ridurre anche la quantità di verifiche necessarie per i dati sorgente (*Source Data Verification*, SDV) richiesta ai *monitor di studio* (9).

9.5.1 Esperienza delle aziende in Italia

Delle aziende partecipanti al questionario, il 32% ha utilizzato la telemedicina negli studi presi in esame e il 48% ha comunque preso in considerazione la possibilità di utilizzarla. Non ci sono state barriere di rilievo in Italia e la telemedicina è stata implementata già da qualche anno per sottopopolazioni specifiche, ad esempio, per quelle con problematiche di deambulazione, anche oltre il periodo pandemico. In termini regolatori, la valutazione del rispetto della privacy nell’utilizzo di App o altri *device* resta un aspetto di grande attenzione anche per l’assenza di specifiche linee guida.

La necessità di processi organizzativi dedicati e l’introduzione di supporti tecnologici adeguati sono stati considerati altri ambiti di miglioramento. Il periodo pandemico ha aiutato sicuramente a far emergere il valore di questo strumento non solo per i pazienti ma anche per gli sperimentatori che oggi hanno uno strumento in più per seguire i pazienti nel loro percorso terapeutico e per assicurare l’aderenza al protocollo e la retention nello studio.

9.5.2 Contesto normativo

Non esiste al momento una normativa di riferimento, eccetto le linee guida AIFA emesse durante l'emergenza pandemica che avranno validità fino al termine dell'emergenza stessa. L'esperienza maturata in questo contesto spinge a proseguire nella direzione indicata e conferma l'importanza di colmare questa lacuna normativa, sì da far evolvere la disciplina delle sperimentazioni cliniche nel nostro Paese.

Ponendo innanzi tutto l'attenzione ai bisogni del paziente, la diminuzione del "disagio logistico" legato agli accessi per le visite presso il centro renderebbe possibile una più ampia partecipazione agli studi clinici, consentendo ai pazienti di beneficiare di alternative terapeutiche, e ciò vale, in particolare, per le "categorie" cosiddette fragili e/o con difficoltà di spostamenti, che altrimenti sarebbero escluse dagli studi.

La modalità in questione consentirebbe altresì una maggiore aderenza al protocollo in termini di follow-up (rispetto delle tempistiche delle visite e degli esami) e alla terapia (anche attraverso App di monitoraggio della *compliance* di assunzione del farmaco).

Ulteriori vantaggi ricadrebbero poi sul *caregiver* del paziente, grazie alla limitazione degli spostamenti per gli accompagnamenti (con conseguente riduzione dei costi indiretti).

Il minor numero degli accessi ai centri sperimentali e l'utilizzo della telemedicina rappresenterebbe un'ottimizzazione dei tempi e delle risorse anche per i centri sperimentali.

Considerando l'impatto della telemedicina in termini di protezione dei dati personali, servirebbero particolareggiate linee guida del Garante per la privacy, per avere un approccio univoco da parte dei diversi attori e regolamentare l'accesso e il trasferimento dei dati personali e le relative responsabilità (ossia chi è titolare del trattamento e chi deve nominare i responsabili).

Un ulteriore possibile limite all'implementazione della telemedicina e della *remote data collection* è legato all'accettazione univoca da parte degli enti regolatori.

Di grande utilità, quindi, sarebbe la definizione di requisiti e caratteristiche che le App e i dispositivi di monitoraggio da remoto devono rispettare e possedere perché possano essere implementati nella conduzione degli studi.

9.6 Remote Lab Test e Test at Home

L'uso di laboratori locali (vicini alla casa del partecipante allo studio clinico) potrebbe essere un'alternativa all'utilizzo del laboratorio del centro, permettendo di monitorare i parametri di laboratorio in accordo ai requisiti del protocollo e del piano di gestione dei dati.

Potrebbero essere utilizzati quando i dati siano necessari immediatamente per effettuare una valutazione sulla sicurezza o sul dosaggio del trattamento, quando risulti problematico per il paziente recarsi al centro sperimentale o comunque in ogni caso per ridurre gli spostamenti del paziente.

Nel caso dei laboratori locali si renderebbe indispensabile la raccolta degli intervalli normali dei laboratori locali e sarebbe necessario assicurarsi che il database dello studio clinico rifletta le informazioni di laboratorio utilizzate.

Ancora una volta, l'utilizzo di laboratori locali e i prelievi a casa del paziente cominciano ad essere utilizzati in modo organizzato a livello territoriale durante una pandemia per consentire ai partecipanti di eseguire attività di laboratorio/*imaging* in prossimità delle loro residenze e ridurre il rischio di esposizione associato al viaggio per raggiungere il centro clinico. Ciò può certamente rappresentare un'opzione valida per semplificare alcune procedure di studio, andando incontro ai bisogni del paziente pur mantenendo la qualità dei dati raccolti.

9.6.1 Esperienza delle aziende in Italia

Il 52% delle aziende pensa di voler utilizzare il *remote lab* o eventualmente il prelievo direttamente a casa del paziente e il 32% dell'intero campione ha avuto modo di attuare tali procedure in Italia, essenzialmente durante il periodo pandemico.

Oggi il maggiore ostacolo per l'utilizzo del *remote lab* è rappresentato dal processo di rimborso dei test effettuati e dalla raccolta dei range di normalità. È stato inoltre necessario regolamentare i rapporti con tali laboratori non solo per quanto riguarda gli aspetti economici e procedurali, ma anche per definire se essi agiscono in nome e per conto del titolare del trattamento dei dati (struttura sanitaria o promotore della ricerca).

La raccomandazione in questo caso è quella di stabilire dei meccanismi di rimborso delle prestazioni più semplici e veloci e consentire l'utilizzo di strutture private con cui potrebbe essere più veloce fare una convenzione che possa coprire più strutture sul territorio.

Per quanto riguarda il prelievo a casa del paziente, come per l'home nurse in generale, si è reso necessario definire un processo locale che tenesse conto dei requisiti regolatori e delle distribuzioni di responsabilità tra promotore, sperimentatore e *service provider*.

La possibilità di stilare contratti diretti tra lo Sponsor e il Provider di Home Nurse in modo trasparente e regolamentato renderebbe questa possibilità una reale soluzione per semplificare la partecipazione dei pazienti agli studi clinici.

9.6.2 Contesto normativo

Non esiste alcuna normativa specifica per questo topic, tuttavia il periodo di emergenza sanitaria ha permesso sia ad EMA che ad AIFA di introdurre la procedura in oggetto.

In particolare, AIFA contempla la possibilità che l'effettuazione di analisi cliniche e/o indagini strumentali (es. esami radiodiagnostici), essenziali per la sicurezza dei soggetti, possa venire svolta in strutture vicine al domicilio del soggetto, indicando però che possono essere scelte preferibilmente strutture pubbliche o, se private, riconosciute idonee a condurre studi clinici ai sensi del DM 19 marzo 1998 oppure autocertificate ai sensi della Determina AIFA 809/2015, prevedendo anche i relativi rimborsi da parte dello Sponsor.

Ciononostante, la difficoltà del rimborso al paziente nel caso di esami effettuati in regime di solvenza o a carico del Servizio Sanitario Nazionale per quelli svolti a fronte di ricetta medica, ha reso poco percorribile tale valida opzione.

Per poter sfruttare una possibilità di questo tipo dovrebbero essere identificate strutture pubbliche a cui pazienti possano afferire così come si renderebbe necessario per lo Sponsor regolamentare mediante contratto l'attività delle strutture terze. Servirebbe pertanto avere delle indicazioni normative che coprano anche aspetti di privacy al fine di supportare centro sperimentale e sponsor nella corretta gestione della suddetta attività.

I vantaggi potrebbero essere molteplici sia per il paziente (evitare spostamenti per recarsi al centro sperimentale) sia per il centro sperimentale (minor coinvolgimento/burden del laboratorio locale) e, ancora una volta, potrebbe essere di grande utilità la cartella elettronica validata che consentirebbe un rapido scambio/trasferimento di informazioni fra il centro sperimentale e la struttura pubblica presso il cui laboratorio si è recato il paziente.

Pertanto, la raccomandazione in questo caso è quella di stabilire dei meccanismi di rimborso delle prestazioni più semplici e veloci e consentire l'utilizzo di strutture private con cui potrebbe essere più veloce fare una convenzione che possa coprire più strutture sul territorio.

Più complessa sarebbe l'organizzazione strutturale di esami fatti da pazienti in laboratori privati, pratica infatti indicata non come scelta preferenziale anche da comunicato AIFA.

9.7 Direct-to-patient IMP delivery

La spedizione diretta al paziente del farmaco (*Investigator Medicinal Product*, IMP) potrebbe ridurre la necessità per i pazienti di recarsi fisicamente al centro per la consegna, la contabilità e la restituzione dell'IMP. Questo approccio potrebbe anche facilitare il trattamento da parte degli operatori sanitari a domicilio. Sarebbe necessario, altresì, un attento controllo per garantire un'adeguata catena di custodia e stabilità dell'IMP durante tutto il processo di invio (9).

La consegna *direct-to-patient* dell'IMP richiede un sistema integrato di catena di approvvigionamento che consenta ai partecipanti di ricevere forniture (incluso il prodotto sperimentale) necessarie per la partecipazione alla sperimentazione clinica a casa propria, sul luogo di lavoro o presso la farmacia locale. Ciò includerebbe lo sviluppo di processi e approvazioni che aderiscano ai requisiti locali per implementare la spedizione diretta di prodotto sperimentale dal centro di studio o dal deposito di fornitura direttamente al partecipante. Lo scopo della spedizione DtP è quello di ridurre al minimo le visite al centro sperimentale effettuate principalmente per rifornire il partecipante del farmaco.

Il processo di spedizione *direct-to-patient* non è applicabile a tutti i prodotti e gli studi, ma si focalizza sul medicinale sperimentale / non sperimentale (IMP/NIMP) che viene rilasciato dal deposito dello sponsor e distribuito ai pazienti dal centro, o dallo stesso sponsor, mediante corriere specializzato, nel rispetto della privacy del paziente (www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/modernizing-clinical-trial-conduct/).

9.7.1 Esperienza delle aziende in Italia

Fra le Aziende partecipanti al questionario, il 48% ha implementato il *direct-to-patient*. Per dieci aziende è stato attivato solo all'insorgenza della pandemia. La logistica è stata gestita dallo Sponsor in quanto nessun centro aveva un processo locale in atto. Sarebbe auspicabile avere una regolamentazione chiara e favorire l'implementazione del processo presso i centri sperimentali.

Questo approccio potrebbe essere applicato per terapie orali o per farmaci autosomministrabili dal paziente o dal *caregiver* e anche per farmaci già autorizzati nella normale pratica clinica.

La situazione emergenziale dovuta alla pandemia COVID-19 ha reso necessario il ricorso al processo del *direct-to-patient*, al fine di garantire la continuità terapeutica dei pazienti arruolati negli studi clinici.

9.7.2 Contesto normativo

A livello europeo l'EMA ha pubblicato la guida sul *management* dei trial clinici durante la pandemia COVID-19 (10), in cui al capitolo 9 ("Changes in the distribution of the investigational medicinal products") si afferma la necessità, durante il periodo pandemico, di facilitare la consegna del farmaco a casa del paziente:

"[...] In line with the reduction of physical site visits, we foresee that there will be a need for delivery of the IMP directly to trial participants' homes during the COVID-19 pandemic to avoid that the trial participant has to reach the site with the consequent risk of spreading/acquiring infection."

Anche a livello italiano quest'esigenza è stata recepita dall'AIFA con il comunicato sulla "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)" (Versione del 12 marzo 2020; Versione 2 del 7 aprile 2020; Versione 3 del 17 settembre 2020),

dove si ammette la possibilità di concordare consegne dirette al paziente in sperimentazione. Nel paragrafo - Gestione farmaco sperimentale (IMP) infatti si legge:

“Si ricorda che, in accordo alla normativa vigente (articolo 7 del Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2007), i medicinali occorrenti alla sperimentazione devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia della struttura sanitaria, sede della sperimentazione, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore. Quindi, considerata la grave emergenza COVID-19, seppure la via prioritaria resti la consegna alla Farmacia ospedaliera, possono essere concordate consegne dirette dalla Farmacia ospedaliera ai soggetti in sperimentazione su indicazione del Direttore della Farmacia ospedaliera e dello sperimentatore principale (PI), anche per il tramite di corrieri dedicati. Rimangono necessari la supervisione del processo da parte della Farmacia ospedaliera e la costante informazione della stessa Farmacia e del PI dell'avvenuta consegna nelle modalità imposte per la corretta conduzione della sperimentazione e dal piano di rischio del Promotore citato in premessa, che deve tener conto della tipologia dell'IMP, delle modalità di somministrazione, conservazione e trasporto [...]”.

9.8 eLabelling & eTraceability

Le attuali etichette per il farmaco, che soddisfano i requisiti normativi, sono statiche e riportano poche informazioni realmente utili ai pazienti. Realizzare etichette “intelligenti” permetterebbe di integrare quelle funzionalità digitali in grado di aggiornare le indicazioni in tempo reale, permettendo a medici e pazienti l'accesso a informazioni sempre aggiornate, garantendo un maggiore livello di controllo sull'aderenza al trattamento e riducendo il tempo per la contabilità del farmaco (<https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/elabels/>).

Le *eLabel* (etichette elettroniche) sarebbero finalizzate a fornire le informazioni necessarie e nella lingua richiesta, per mezzo di un dispositivo elettronico di facile utilizzo. Questo potrebbe essere uno smartphone, un tablet, un personal computer o un display elettronico sul contenitore stesso a seconda della tipologia dell'IMP.

L'*eLabel* ha lo scopo di supportare un approccio efficiente, incentrato sul paziente, completo e integrato e di fornire ai centri sperimentali/farmacie e ai pazienti le informazioni sull'IMP conformi alle normative. Tuttavia, in alcuni Paesi, potrebbe essere necessario per richiesta delle Autorità sanitarie/regolatorie utilizzare le etichette elettroniche solo in combinazione con etichette cartacee tradizionali recanti il testo richiesto specifico per quel Paese (11).

La *eTraceability* (tracciabilità e contabilità del farmaco gestita in elettronico) rappresenterebbe una soluzione che potrebbe portare rilevanti benefici in termini di risparmio di risorse e di tempo sia per i centri (intesi come sperimentatori, *Study Coordinator* e farmacisti ospedalieri) sia per i promotori, consentendo qualità, tracciabilità e tempestività nell'individuare eventuali problematiche sicuramente superiori rispetto all'utilizzo della modulistica cartacea tradizionale e la verifica durante le visite al centro.

9.8.1 Esperienza delle aziende in Italia

Soltanto 2 aziende (8%) hanno avuto modo di sperimentare in Italia l'utilizzo delle *eTraceability* mentre ad oggi nessuna azienda ha ancora avuto modo di utilizzare l'*eLabelling*. Attualmente c'è uno studio pilota in corso di approvazione.

In generale, i riscontri sull'utilizzo dell'*eTraceability* sono molto positivi e le uniche barriere riscontrate sono le connessioni non sempre adeguate ai centri per la trasmissione dei dati.

9.8.2 Contesto normativo

In accordo all'EudraLex "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 13", l'etichettatura del farmaco deve essere in accordo con i requisiti previsti dalla Direttiva 2003/94/EC.

In particolare, l'Art. 15 della Direttiva 2003/94/EC specifica che:

“Nel caso di un medicinale sperimentale, l'etichettatura deve essere tale da garantire la tutela del soggetto e la tracciabilità, da consentire l'identificazione del prodotto e dello studio, e da facilitare l'uso corretto del medicinale sperimentale”.

Anche il Regolamento (UE) 536/2014 del 16 aprile 2014 nell'art. 66 e in particolare nell'allegato VI specifica nel dettaglio il contenuto minimo delle etichette cartacee. In particolare però nell'allegato VI sez. D è anche riportato quanto segue:

“I dati di cui alle sezioni A, B e C, oltre a quelli elencati al paragrafo 9, possono essere omessi dall'etichetta di un prodotto e messi a disposizione ricorrendo ad altri mezzi, ad esempio l'uso di un sistema elettronico centralizzato di randomizzazione, l'uso di un sistema informativo centralizzato, purché non siano compromesse la sicurezza dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati.”

Tale evenienza apre la possibilità di utilizzare anche etichette in formato elettronico. L'utilizzo di documenti elettronici è al momento ammesso per i dispositivi medici, come indicato dalla Commissione nel Regolamento (EU) 207/2012, del 9 marzo 2012, sulle istruzioni per l'uso dei medical devices in elettronico:

“Per alcuni dispositivi medici la fornitura di istruzioni per l'uso in formato elettronico, anziché in formato cartaceo, può essere vantaggiosa per gli utenti professionali. Può ridurre il carico ambientale e migliorare la competitività dell'industria dei dispositivi medici riducendo i costi, mantenendo o migliorando il livello di sicurezza. Tale possibilità di fornire istruzioni per l'uso in formato elettronico, anziché in formato cartaceo, dovrebbe essere limitata a determinati dispositivi e accessori medici destinati a essere utilizzati in condizioni specifiche. In ogni caso, per ragioni di sicurezza ed efficienza, gli utenti dovrebbero sempre avere la possibilità di ottenere su richiesta quelle istruzioni per l'uso in formato cartaceo”.

9.9 Remote SDV o SDR-eHR e Remote Site Monitoring

La revisione di *source document* è un'attività fondamentale dello sponsor volta a garantire, secondo le "Guideline for good clinical practice E6(R2), Step 5" (in sigla: ICH-GCP E6 (R2)) emanate da EMA il 15/12/2016, che le informazioni contenute nella *Case Report Form* (CRF) corrispondano a quelle riportate in cartella clinica.

In un contesto di normalità, dall'entrata in vigore della ICH-GCP, il processo di validazione dei dati in CRF (SDV) viene effettuato tramite accesso diretto ai dati sorgente (*source documents*) da parte del *Clinical Research Assistant* (CRA) durante le visite ai centri sperimentali, al fine di tutelare la sicurezza e il benessere dei pazienti e al contempo di assicurare che i dati prodotti dai centri sperimentali siano sufficientemente robusti, completi, accurati, contemporanei (*ALCOAC principles*).

Il contesto pandemico e le conseguenti restrizioni hanno inevitabilmente reso necessaria l'implementazione di strategie differenti di accesso ai dati. Da qui, l'introduzione in ambito normativo della possibilità di effettuare la verifica dei dati da remoto (*remote Source Data Verification, Remote-SDV*) con l'ausilio di strumenti tecnologici.

9.9.1 Esperienza delle aziende in Italia

L'esperienza è iniziata essenzialmente durante il periodo pandemico durante il quale il 52% delle aziende hanno utilizzato in Italia la *remote-SDV* attraverso l'accesso diretto alle eHR. La barriera principale risulta essere la scarsissima diffusione delle eHR validate e utilizzabili a tale scopo. In pratica meno di 10 centri in Italia risultano essere dotati di questa funzionalità al momento della *survey*.

La *remote-SDV* tramite videocall è stata ancor più utilizzata (68% delle aziende) e questo grazie alla disponibilità di moltissimi centri che hanno accettato e favorito nel periodo pandemico questa soluzione.

Le problematiche maggiormente riscontrate riguardano principalmente:

- significative differenze nei livelli delle infrastrutture informatiche dei centri italiani;
- eHR ad accesso diretto (si noti che attualmente è estremamente limitato il numero di centri italiani con disponibilità di tale tipologia di source document);
- differenti approcci dei Dipartimenti di *Information Technology* dei centri coinvolti (problemi con VPN, utilizzo di webVPN, utilizzo di temporary access token);
- arretratezza della dotazione tecnologica ospedaliera (es. vecchie webcam, connessioni ospedaliere non ottimali, sistemi operativi obsoleti);
- privacy e confidenzialità, dall'informativa al paziente alla gestione degli accessi da remoto e alla loro validità, insieme alle differenti e disomogenee interpretazioni dei DPO aziendali del comunicato AIFA o del GDPR;
- pseudoanonimizzazione dei documenti quale unica metodologia accettata per l'uso dei dati a scopo di ricerca, ma che richiede uno sforzo aggiuntivo per i centri e gli sponsor; contatti telefonici che non consentono l'esecuzione reale di SDR/SDV;
- rifiuto totale di acconsentire ad alcuna delle metodologie alternative proposte;
- innumerevoli chiarimenti circa il trasferimento dei dati nei Paesi extra EU;
- indicazioni non chiare o iperstrutturate che si traducono in perdita di tempo per l'implementazione della modalità alternativa, rendendola di fatto inutilizzabile.

L'attività di monitoraggio che è risultata maggiormente efficiente sia per il centro che per lo Sponsor (in termini di notevole risparmio di risorse e di tempo) è rappresentata dall'accesso diretto all'eHR che purtroppo risulta ancora troppo limitato nel nostro Paese.

Altri importanti benefici riscontrati riguardano la maggior possibilità di controllo dello studio (garantendo la qualità dei dati sperimentali raccolti) ma anche una riduzione del backlog di SDV al centro nonché la riduzione delle tempistiche in particolari momenti dello studio, ad esempio nel *data cleaning* e nel *data base lock*.

Purtroppo, oltre alla limitata diffusione delle e-HR, laddove presenti, esiste una grande variabilità dei sistemi elettronici usati e processi centro specifici diversi per la richiesta di autorizzazione all'accesso da remoto.

L'accesso da remoto a e-HR, maggiormente diffusa all'estero e già implementata prima della pandemia da alcune Aziende all'estero, ha rappresentato un fattore di successo. Permette di modernizzare la raccolta dei dati e ridurre il burden legato all'attività di monitoraggio.

Risulterebbe pertanto auspicabile l'emanazione di normative e linee guida che:

- a) evidenzino la necessità di implementare tale tipo di cartella clinica elettronica validata, con l'indicazione di criteri necessari a garantire aspetti di privacy e di utilizzo in ambito GCP, anche al fine di avere una uniformità fra cartelle elettroniche nei diversi centri sperimentali (aspetto che tra l'altro consentirebbe anche in attività di normale pratica clinica il rapido e sicuro scambio di informazioni fra centri con in cura lo stesso paziente; anamnesi completa e non basata sulla memoria del paziente, interrogazioni di Data Base tanto più importanti quanto più rara è la condizione del paziente, ecc.).
- b) stabiliscano altresì i minimi e comuni requisiti per l'accesso a eHR e l'utilizzo della SDV da remoto.

L'implementazione di tali procedure potrebbe anche favorire la possibilità che la eHR del centro di ricerca possa trasferire in modo diretto i dati sperimentali alle eCRF dello sponsor, a fronte della garanzia dei criteri di sicurezza che il programma di trasferimento dovrebbe avere sia in termini di privacy sia di confidenzialità dei dati sperimentali trasferiti.

9.9.2 Contesto normativo

Non esiste normativa che regolamenti la modalità di effettuazione SDV/SDR da remoto, mentre esistono linee guida sia da FDA (12) che da EMA (13), le quali indicano i requisiti necessari perché una cartella elettronica, possa essere considerata valida ai fini di sperimentazione clinica (eHR).

In merito alle attività di SDV/SDR, durante la pandemia, EMA e AIFA si sono mosse rapidamente rilasciando chiare indicazioni su metodi alternativi alle visite di monitoraggio in situ, prevedendone la riduzione temporanea o il differimento e l'introduzione e/o il rafforzamento delle attività di monitoraggio off-site quali contatti telefonici, video conferenze, ecc).

In particolare, sono state fornite indicazioni rispetto a modalità alternative di SDR/SDV attraverso metodologie di monitoraggio temporanee e alternative secondo modalità stabilite dal titolare del trattamento dei dati. Le modalità avallate dai diversi centri italiani, in accordo alle indicazioni dei rispettivi DPO aziendali, hanno compreso accesso diretto agli eHR, condivisione dei *source document* (sia eHR senza accesso diretto sia *source document* cartacei) tramite applicativi di videoconferenza, contatti telefonici, condivisione di source document pseudo-anonimizzati su spazi virtuali.

Bibliografia

1. Rogers A, Mackenzie I. *First set of recommendations for RDCTs (D1.1)*. Trialsathome; 2020. Disponibile all'indirizzo: https://trialsathome.com/wp-content/uploads/2020/09/Trials@Home_D1.1-First-set-of-recommendations-for-RDCTs-to-be-implemented-in-the-pan-EU-pilot-RDCT.pdf; ultima consultazione 15/11/21.
2. Vandebelt K. *Is pharma ready to embrace virtual trials?* Santa Clara CA: ORACLE; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.oracle.com/a/ocom/docs/industries/life-sciences/is-pharma-ready-to-embrace-virtual-trials.pdf>; ultima consultazione 10/10/21.
3. Chancellor D. *Decentralized clinical trials in 2020: a global survey*. London: Pharma Intelligence and Informa Connect; 2020. Disponibile all'indirizzo:

- <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/2020/07/20/10/43/sitecore/shell/~media/informa-shop-window/pharma/2020/covid-24-campaign/slides/decentralized-clinical-trials-in-2020.pdf>; ultima consultazione 15/11/21.
4. TransCelerate Biopharma. *Beyond covid-19: modernizing clinical trial conduct*. West Conshohocken, PA: TransCelerate Biopharma Inc.; 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2020/08/TransCelerate_Beyond-COVID19_Modernizing-Clinical-Trial-Conduct_July-2020.pdf ; ultima consultazione 05/11/21.
 5. Health Research Authority. *Joint statement on seeking consent by electronic methods*. London: NHS; 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/www.hra.nhs.uk/media/documents/hra-mhra-econsent-statement-sept-18.pdf>; ultima consultazione 25/10/21.
 6. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Provincie autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Telemedicina – Linee di indirizzo nazionali". Rep. Atti n.16/CSR del 20 febbraio 2014.
 7. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina". Repertorio atti n. 215/CSR del 17 dicembre 2020.
 8. Streeter J. *Exploring clinical trial design in a new environment*. ORACLE; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.oracle.com/a/ocom/docs/industries/communications/explore-clinical-trial-design-environment-wp.pdf>; ultima consultazione 25/11/21.
 9. Alper J, Khandekar E, Shore C, Forum on Drug Discovery, Development, and Translation (Ed.). *Virtual clinical trials: challenges and opportunities. Proceedings of a Workshop*. Washington, DC: Board on Health Sciences Policy, National Academies Press (US); 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nap.edu/catalog/25502/virtual-clinical-trials-challenges-and-opportunities-proceedings-of-a-workshop> ; ultima consultazione 13/12/21.
 10. EMA. *Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic, version 4*. Brussels: European Commission; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_0.pdf ; ultima consultazione 02/11/21.
 11. Smith-Gick J, Barnes N, Barone R, Bedford J, James JR, Reisner SF, Stephenson M. The near-term viability and benefits of eLabels for patients, clinical sites, and sponsors. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2018;52(5):537-45. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1177/2168479018765463> ; ultima consultazione 10/11/21.
 12. U.S. Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures. Scope and Application*. Washington, DC: FDA; 2003. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/75414/download>; ultima consultazione 15/10/2021.
 13. Health and Consumers directorate-General. *EudraLex. The rules governing medicinal products in the European Union; volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerised Systems*. Brussels: European Commission; 2010. SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064599.

10 COME CAMBIANO GLI ASSETTI ORGANIZZATIVI E QUALI I REQUISITI GENERALI NEI *DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL*

Gruppo Tematico DCT e assetti organizzativi e requisiti generali*

Nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR – consultabile all’indirizzo: <https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf>) la digitalizzazione e l’innovazione, insieme alla transizione ecologica e all’inclusione sociale, rappresentano assi strategici attorno ai quali il piano stesso si sviluppa. Inoltre, in esso si trovano anche le seguenti affermazioni, relative alla realtà sanitaria: “realizzare ospedali sicuri, tecnologici, digitali e sostenibili”; “superare la limitata diffusione di strumenti e attività di telemedicina”.

In aggiunta alle opportunità offerte dal PNRR è inoltre essenziale che gli aspetti procedurali e organizzativi che saranno definiti con i decreti attuativi, da emanarsi in linea con le disposizioni della Legge 3/2018, vadano nella direzione di ottimizzare le infrastrutture informatiche di ricerca, sia a livello istituzionale sia a livello dei singoli centri per quanto concerne la possibilità di estrarre e/o accedere agevolmente ai dati dei database in uso presso le strutture di ricerca.

L’adozione di cartelle cliniche elettroniche (*electronic Health Records*, eHR) e la capacità di integrare le diverse fonti di generazione di dati (inclusi i dispositivi indossabili) da parte dei centri sperimentali rappresenta sicuramente uno dei requisiti essenziali per l’implementazione di studi clinici decentralizzati.

Domiciliazione dei trattamenti, analisi cliniche e diagnostiche decentralizzate, uso estensivo della telemedicina e raccolta dati su piattaforme web-based fanno intravedere uno sviluppo futuro prossimo e un’evoluzione dei modelli consolidati di gestione ed esecuzione degli studi clinici.

La crescente disponibilità di soluzioni tecnologiche e la progressiva adozione nell’ambito delle sperimentazioni cliniche rendono indispensabile quindi ripensare anche ai modelli organizzativi e alle competenze che sono necessarie a sostenere una radicale trasformazione dell’attuale modello di esecuzione degli studi sia per i centri clinici sia per i promotori delle sperimentazioni.

Ripensare ai processi, delineare le responsabilità dello sperimentatore principale e riuscire a supportare in modo adeguato il paziente durante il percorso di sperimentazione clinica sono i presupposti chiave della qualità di cura e dell’affidabilità dei dati raccolti nel contesto della ricerca clinica a “distanza”.

L’utilizzo della telemedicina, la somministrazione ove possibile del farmaco sperimentale presso il domicilio del paziente o l’attivazione del servizio di assistenza domiciliare con il supporto di operatori sanitari qualificati rendono necessario ridisegnare i ruoli e le responsabilità dello staff di ricerca clinica senza prescindere dal mantenere la completa supervisione da parte dello sperimentatore principale.

La presenza di una *Clinical Trial Unit* o di un *Clinical Trial Center* con figure professionali dedicate alla ricerca (ricercatore, *data manager*, *study coordinator*, *research nurse*, *quality team*, professionisti specificamente formati per ottemperare alle disposizioni normative vigenti in tema di farmacovigilanza, ecc.) rappresenta un requisito ormai imprescindibile per la capacità di un centro clinico di condurre sperimentazioni sempre più complesse e, a maggior ragione, lo diventano nella conduzione di sperimentazioni che vedono parte delle attività svolte “lontano” dal centro clinico tradizionalmente inteso.

* La composizione del gruppo è riportata a p. ii del volume.

La necessità che “la sperimentazione clinica dei medicinali si avvalga di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca” è stata espressamente riconosciuta in Italia anche all’interno della Legge 3/2018. È quindi fondamentale che nella “individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV” si tenga conto della forte evoluzione tecnologica che ha attraversato il mondo della ricerca clinica e quanto questa evoluzione richieda nuovi assetti organizzativi e volontà di investire in “cultura digitale” e competenze.

A fronte di tale opportunità diventa fondamentale il coinvolgimento delle Direzioni Generali (e/o Direzioni Scientifiche) delle aziende dove si svolge ricerca clinica, che dovrebbero avere un ruolo attivo non solo nella organizzazione strutturale-logistica ma anche nella promozione e incentivazione a svolgere ricerche cliniche sempre più vicine alle necessità dei pazienti, promuovendo quella collaborazione tra tutti gli attori coinvolti (es. farmacista, laboratorio analisi, unità di radiologia e fisica nucleare, ecc.) e facendosi garante affinché il supporto dell’ufficio legale, degli uffici amministrativi, delle ingegnerie cliniche ecc. facilitino la rimozione delle barriere e favoriscano l’implementazione di soluzioni “non tradizionali”.

I requisiti specifici per *Home Nurse*, DCT (*Decentralized Clinical Trial*), *Remote-SDV* (*Source Data Verification*) e telemedicina, così come per gli stakeholder coinvolti e il loro contributo, sono stati approfonditi nelle schede in appendice al documento.

11 REQUISITI TECNOLOGICI E INFRASTRUTTURALI PER I *DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL*

Gruppo Tematico DCT requisiti tecnologici e infrastrutturali*

In tutta Europa è in corso un dibattito acceso sulla digitalizzazione dei dati sanitari e in generale di salute. La Commissione Europea sta lavorando alla creazione di uno *European Health Data Space*. La European Medicines Agency (EMA) sta realizzando la prima piattaforma digitale per la raccolta dei dati delle sperimentazioni cliniche, iniziativa centrale per applicare il Regolamento (UE)536/2014 per i *clinical trial*.

In Finlandia un'apposita legge del 2019 sull'uso secondario dei dati sanitari ha, di fatto, creato un'Autorità centrale apposita – denominata Findata – che promuove l'uso secondario dei dati sanitari e sociali, facilita l'elaborazione dei permessi sui dati e migliora la protezione dei dati per le persone. La particolarità di Findata è che l'Istituto non ha un repository di dati ma lavora sui registri di dati di altre istituzioni, rilasciando l'uso di dati aggregati o di registri dati a seguito di autorizzazione.

In Francia è stato centralizzato l'accesso alle fonti di dati provenienti da un'ampia gamma di attori del settore sanitario tramite il progetto "Health Data Hub". Questa organizzazione, che svolge principalmente compiti amministrativi e raccoglie set di dati, offre standard di sicurezza e trasparenza nei confronti della popolazione.

Il Portogallo ha creato una propria autorità per la digitalizzazione nel settore sanitario (Servicos Partilhados do Ministério da Saúde, SPMS) che pubblica regolarmente set di dati aggregati riguardanti il sistema sanitario tramite un portale corrispondente. Sebbene questa non sia un'Autorità centrale per i progetti di ricerca, agisce come un'istituzione innovativa per le domande di sperimentazione clinica e, allo stesso tempo, assiste nell'acquisizione di set di dati da altre organizzazioni.

Nel Regno Unito, a causa della sua composizione politica (quattro nazioni), esistono strutture parallele a diversi livelli, come *Health Data Research UK* o *Integrated Research Application System in NHS England*. La ricerca pubblica-accademica e industriale detiene i diritti di applicazione. Il principio dell'opzione di contraddizione, altrimenti chiamato procedura di opt-out, si applica in tutto il Regno Unito.

Nei Paesi Bassi non esiste un'Autorità centrale di gestione dei dati: oltre 200 registri e organizzazioni gestiscono i propri dati da soli. All'industria vengono concessi i diritti di applicazione; tuttavia, ci sono generalmente requisiti di alto livello per il consenso informato, la prova della minimizzazione dei dati e altri prerequisiti per applicazioni di ricerca di successo.

In Germania il nuovo sistema creato da dalla legge sulla digitalizzazione della sanità del 2019 prevede un'Autorità di raccolta e gestione dei dati da assicurazioni e ospedali, Gematik, che, però, attualmente rilascia autorizzazione all'uso dei dati solo per i medici.

In Italia il tema è per lo più assente dal dibattito. Siamo ancora fermi ad un modello a silos dei database di salute. È auspicabile il superamento di tale modello anche facendo leva su progetti come quello del Ministero della Salute sull'uso dell'intelligenza artificiale e i *big data* ai fini di programmazione sanitaria.

Infatti, come ha dimostrato la pandemia COVID-19, l'utilizzo dei dati sanitari disponibili in formato digitale è un tema di fondamentale importanza nella nostra società. La possibilità di poter

* La composizione del gruppo è riportata a p. ii del volume.

usare i dati sanitari di alta qualità comporta di fatto un potenziale significativo per il miglioramento della ricerca e dell'assistenza sanitaria, a cui anche i produttori farmaceutici devono poter contribuire in modo significativo.

Il modello che sembra configurarsi in Europa è quello di un'Autorità centrale che non detiene però direttamente database sanitari ma che funge da *one-stop-shop*, ovvero da "sportello unico" per le richieste di accesso ai dati, in particolare per uso secondario, assicurando in questo standard uniformi, elevata qualità dei dati, infrastruttura digitale interoperabile e sicurezza dei database, trasparenza ai diversi livelli di accesso, anonimizzazione e pseudoanonimizzazione dei dati personali, diritto di *opt-out* conforme al Regolamento (EU) 679/2016 (*General Data Protection Regulation*, GDPR), più che gestione delle pratiche di *opt-in*.

In questo senso abbiamo provato ad immaginare anche per l'Italia e, in particolare, per i dati delle sperimentazioni cliniche, una federazione di banche dati connesse attraverso un'infrastruttura digitale di comunicazione interoperabile.

Uno scambio intelligente e controllato dei dati a mezzo di un linguaggio comune che di fatto non pregiudichi i sistemi già in essere e preservi gli investimenti fatti o che verranno messi in atto da azienda sponsor, Centri di Ricerca, Ospedali e Aziende sanitarie locali, che dovrebbero solo implementare un traduttore ovvero un software, che si occupi di trasformare le informazioni da un linguaggio locale verso le cosiddette *Application Programming Interfaces* (API). Un sistema digitale che renderebbe l'Italia molto attrattiva per gli investimenti internazionali nei DCT (*Decentralized Clinical Trial*).

La mappa ideale di uno DCT deve tener conto dei diversi attori coinvolti (pazienti *in primis*, strutture ospedaliere, sponsor) e dalle diverse fasi attraverso le quali passa uno studio (disegno, inizializzazione, svolgimento e chiusura). Uno schema riepilogativo, fornito nella Figura 1, può aiutare a capire meglio quali sono le relazioni tra i diversi protagonisti nelle diverse fasi e su quali processi si può intervenire, usando le tecnologie, per generare valore per tutti gli stakeholder.

Un approccio alla tecnologia e alle infrastrutture con protocolli di scambio aperti supportati da interfacce programmabili consente ai diversi attori di operare in modo disaccoppiato e indipendente.

11.1 Dati e loro gestione

Attualmente, i dati di sanità pubblica sono gestiti a livello regionale, con un elevato grado di eterogeneità dei sistemi. Gli ospedali non si scambiano i dati dei pazienti, non sono quasi mai tra loro connessi, e ancor meno lo sono i Medici di Medicina Generale (MMG).

I centri di ricerca e le aziende farmaceutiche sponsor dei progetti di ricerca clinica, di conseguenza, fanno fatica a collezionare informazioni in modo coerente e a mettere a fattore comune i dati raccolti elettronicamente oppure ad utilizzarli in modo efficace.

Tutto questo ha favorito in passato una proliferazione e una eterogeneità di sistemi di gestione dei dati clinici. Anche quei pochi centri di ricerca che hanno digitalizzato le informazioni, non sono tra loro coordinati e non consentono l'accesso dall'esterno (Figura 1).

Il risultato è una pleora di sistemi che non si parlano e rendono impossibile incrociare dati a scopo di ricerca, se non in modo manuale.

Come nel confronto tra persone che parlano una lingua diversa, sarebbe necessario l'uso dei traduttori, o ancor meglio di un linguaggio comune. In passato il Latino ha svolto questa funzione per larga parte dell'Europa, come oggi l'Inglese è di fatto la lingua di scambio per il mondo. Nella sanità digitale c'è bisogno di un simile intermediario a livello software: un linguaggio comune dei dati che permetta ai vari sistemi digitali di scambiarsi informazioni in modo efficiente e inequivoco. Un protocollo di comunicazione aperto e condiviso basato su precise convenzioni può essere l'analogo di un linguaggio comune.

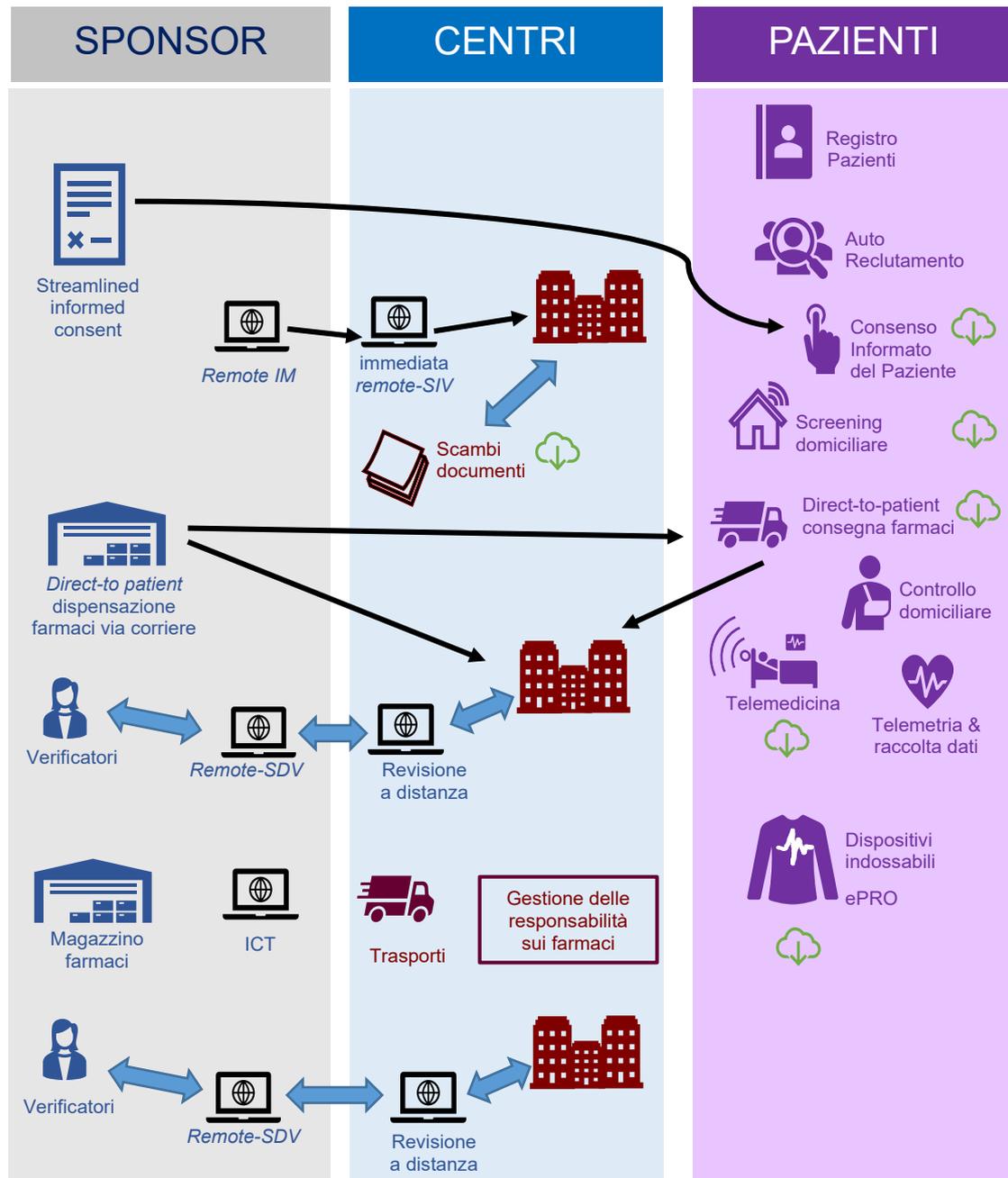


Figura 1. Mappa degli attori e delle interconnessioni nei DCT

Cosa vuole dire realmente *aperto e condiviso*? Perché funzioni, il protocollo deve prevedere delle *Application Programming Interfaces* (API) affinché sia accessibile per coloro che devono interagire ed elaborare i dati in modo controllato (tutelando la riservatezza e limitando l'accesso).

Definito questo linguaggio comune, ogni operatore sanitario ad ogni livello potrà implementare il proprio traduttore di dati, dal sistema locale a quello globale, così che chi ne ha

l'autorizzazione possa accedere ai dati nel pieno rispetto della privacy. A seconda dei casi, come per la ricerca clinica, i dati potrebbero essere aggregati o anche anonimizzati.

Va da sé che, vista la sensibilità dei dati trattati, questa infrastruttura consentirebbe di gestire livelli di sicurezza incrementali nell'accesso e nel trasporto degli stessi, pari se non superiori ai dati finanziari, come accade ad esempio nel caso delle banche digitali.

Inoltre, in questo modo si potrebbe mettere in atto la segregazione dei dati stessi per evitare che qualcuno possa abusare dell'autorizzazione fornita per un ambito (es. la ricerca), per poi utilizzarlo in un altro (es. quello commerciale).

Lo scambio intelligente e controllato dei dati a mezzo di un linguaggio comune non pregiudica i sistemi già in essere e preserva gli investimenti fatti o che verranno messi in atto da azienda sponsor, Ospedali e Centri di Ricerca, Unità sanitarie locali, che dovrebbero solo implementare un traduttore.

L'investimento per rendere interoperabili i vari sistemi digitali già esistenti sarà quindi indipendente, decentralizzato e potrà anche trovare risorse nella digitalizzazione della pubblica amministrazione.

11.2 Infrastrutture digitali (materiali e immateriali)

Se accettiamo una idea di protocollo comune inerente non solo lo scambio delle informazioni, ma anche la creazione di servizi interrogabili in modo digitale, allora l'archetipo migliore per l'infrastruttura digitale sarà il *cloud*.

Parliamo infatti di una infrastruttura che per sua natura sarebbe distribuita, scalabile e complementare a infrastrutture già esistenti (pubbliche e private).

Esistono due componenti (o *nodi*) principali di questa infrastruttura:

- un linguaggio comune (API) e una infrastruttura che consente di usarlo.
- il portale di amministrazione e accesso, attraverso il quale si potrebbero registrare aziende sponsor e parti terze (inclusi i centri di ricerca pubblici e privati) per richiedere l'autorizzazione ai servizi.

Ogni attore del sistema, per poter accedere a questa infrastruttura dovrebbe implementare il proprio *traduttore*, ovvero un software, che si occupi di trasformare le informazioni da un linguaggio locale verso le API (Figura 2).

In entrambi i casi l'investimento iniziale dovrà essere fatto dal pubblico, o come effetto di una partnership pubblico-privato. A regime, il costo di esercizio potrebbe essere ripagato dalle vaste economie di scala che si genererebbero.

Ad esempio, nell'ambito della ricerca clinica, i centri potrebbero offrire i loro servizi in modo completamente digitale. Di conseguenza il costo dei servizi potrebbe includere una fee da dedicare all'esercizio dell'infrastruttura e l'aumento dei volumi di ricerca genererebbe risorse da reinvestire nel sistema stesso. Un finanziamento decentralizzato che porterebbe risorse ai centri di ricerca meglio organizzati in grado di offrire un servizio qualitativamente migliore. Ci aspettiamo cioè un sistema virtuoso che attragga investimenti e generi una economia attorno ai servizi sanitari, senza distorcerne il fine ultimo: il benessere e la cura dei pazienti.

Per quello che riguarda invece i dispositivi di telemedicina, che saranno poi collegati a questo sistema, il discorso è leggermente diverso ma segue sempre le logiche sopra illustrate. Anche in questo caso, l'utilizzo di protocolli comuni di scambio delle informazioni potrebbe garantire l'interoperabilità tra sistemi differenti e l'accesso al mercato da parte di investitori privati. Fermo restando che i dati raccolti dovrebbero sempre essere conservati dalle unità sanitarie territoriali insieme alla cartella sanitaria dei pazienti.

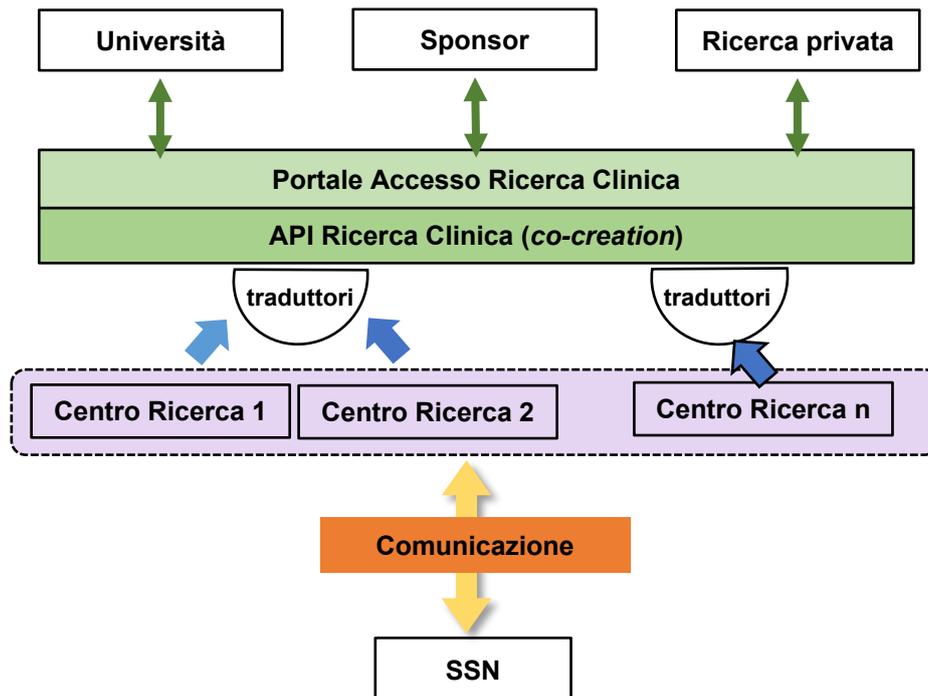


Figura 2. Interazione tra soluzioni digitali dei centri di ricerca clinica e piattaforma comune. Ogni partner, per poter accedere all'infrastruttura in comune, implementa il proprio software "traduttore" che trasforma le informazioni da un linguaggio locale verso le API

È importante lo sviluppo parallelo degli standard tecnologici e normativi per l'utilizzo dei dispositivi elettronici nella sanità. Gli apparati dovranno godere del riconoscimento legislativo appropriato e, in alcuni casi, potrebbero essere equiparati ai trattamenti farmacologici per quello che riguarda la rimborsabilità.

Sarebbe auspicabile mettere i centri di ricerca nelle condizioni di poter accedere all'infrastruttura descritta veicolando le risorse provenienti dal PNRR affinché questo possa fungere anche da incentivo verso una digitalizzazione degli studi clinici.

11.3 App e *device* di monitoraggio

Per quanto riguarda la raccolta dei dati, gli stessi devono essere organizzati in modo sicuro dal pool di informazioni di registrazione del paziente raccolte a loro volta nel pieno rispetto della normativa Regolamento (EU) 679/2016 del 27/04/2016 (*General Data Protection Regulation*, GDPR).

I *device* utilizzati devono garantire una patient diversity e un abbattimento delle barriere logistiche.

Tutti i *device* e le applicazioni connesse ai database server degli ospedali dovrebbero sincronizzarsi in tempo reale per permettere alle cartelle elettroniche dei centri, ad esempio, di garantire interoperabilità e scambio di dati.

I dati dovrebbero consentire ai software basati sulle avanzate tecnologie per la trasmissione di dati, come intelligenza artificiale, elaborazione del linguaggio naturale (*Natural Language Processing*, NLP), *machine learning*, *blockchain*, di essere interrogati per generare *insights*.

Queste tecnologie fanno sì che vengano estratti solo i dati rilevanti dal pool voluminoso ricevuto da tutti i dati ricevuti giornalmente dai *device* connessi, nel pieno rispetto della normativa GDPR e della anonimità del paziente.

L'obiettivo di questa gerarchia è ridurre il tempo di trasmissione e garantire anche standard di qualità elevati.

Infine, sarebbe necessario un costante aggiornamento alle nuove tecnologie in termini di sicurezza, protezione dei dati nel pieno rispetto della evoluzione della normativa.

11.4 Formato dei dati

Le API esposte dovrebbero, in ogni caso, permettere l'interazione con i software dei clienti e, per garantire questo meccanismo, sarebbe necessaria l'indipendenza della piattaforma in merito al formato di dati da scambiare. In caso di cambiamenti e/o aggiornamenti delle API, le applicazioni connesse dovrebbero continuare a funzionare senza modifiche.

Nella progettazione dell'architettura si raccomanda di considerare le API web che ad oggi risultano le più diffuse. Nella maggior parte dei casi, le API web utilizzano file XML o JSON come formato di scambio, presentando i dati in modo da consentire alle altre App connesse di gestirli facilmente.

I formati più utilizzati al momento riscontrati dalla nostra analisi per la rappresentazione dell'informazione del dato paziente (*patient health record*) sono HL7 CDA-R2, lo standard internazionale per la digitalizzazione dei documenti sanitari adottato anche dall'Agenzia per l'Italia Digitale (AGID) nelle Linee Guida per il Fascicolo Sanitario Elettronico (consultabili all'indirizzo: <https://www.agid.gov.it/it/argomenti/fascicolo-sanitario-elettronico>), oppure le cosiddette *Fast Healthcare Interoperability Resources* (FHIR) sviluppate sempre dall'organizzazione di sviluppo standard HL7.

Inoltre, riguardo al HL7 CDA R2 del Profilo Sanitario Sintetico v.1.3 (EU Patient Summary), le recenti specifiche hanno adeguato la versione precedente alle nuove linee guida europee per la predisposizione del *Patient Summary* (Guideline on the electronic exchange of health data under Cross-Border Directive 2011/24/EU). In questa ultima versione del *Patient Summary*, che mantiene la compatibilità con la versione precedente, sono stati introdotti i nuovi campi secondo il *data set* europeo, al fine di renderlo compatibile con la Direttiva europea 2011/24/EU sull'assistenza transfrontaliera.

Si rimanda ad un confronto e approfondimento con un team tecnico dedicato per la definizione dell'architettura, raccomandando di attenersi alle architetture e i protocolli di maggior uso internazionale (es. *Representational State Transfer*, REST), al fine di garantire quanto sopra nonché la cyber-sicurezza dei dati scambiati.

11.4.1 Impatti dell'architettura proposta sull'anonimizzazione del dato

Lo scenario attuale della ricerca italiana consiste in generale di 3 tipi di dati, che presentano i seguenti requisiti:

- Pre-screening: anonimizzato.
- Dato di ricerca: pseudo-anonimizzato.
- Analisi sui database: anonimizzato.

Le Aziende Sanitarie dovrebbero aggiornare ed elaborare i loro consensi informati, che andrebbero raccolti per i diversi futuri domini di utilizzo e concessi a specifici utilizzatori del dato stesso, richiedendone al paziente uno per ciascuna fase sopra riportata.

Considerata l'elevata potenzialità di sviluppo e ricerca futura, questo approccio dovrebbe contribuire ad un *pool* di dati che permetterebbe analisi accurate per lo sviluppo di procedure e di farmaci con l'obiettivo di un miglioramento complessivo del sistema salute italiano.

Le API, nel pieno rispetto del GDPR, dovrebbero proteggere sia il dato sia l'accesso degli *user* nell'intera durata della transazione. Il dato elaborato dalle API dovrebbe essere crittografato (*encrypted*) e i codici custoditi. Questo impianto che prospettiamo richiede anche delle specifiche raccomandazioni di sicurezza (tematica della *cybersecurity*) da tenere in debita considerazione.

Riportiamo qui di seguito una lista non esaustiva delle tematiche più stringenti che andranno affrontate:

- usare la crittografia, ovvero protocolli di *data encryption* (es. *Secure Sockets Layer*, SSL) a diversi livelli applicativi;
- codificare le password: codifica delle password con autenticazione forte a doppio step che mitighino il rischio di attacchi informatici;
- evitare di esporre dati su link con accesso pubblico che non siano regolati da autenticazione;
- usare marche temporali nella gestione delle richieste da e per il sistema;
- adottare sistemi a chiave pubblica o a chiave privata.

12 ASPETTI REGOLATORI, PRIVACY E LE GOOD CLINICAL PRACTICE NEI DECENTRALIZED CLINICAL TRIAL

Gruppo Tematico DCT aspetti regolatori, privacy e GCP*

Le norme tecniche e procedurali di riferimento per il disegno, la progettazione e la conduzione delle sperimentazioni cliniche, sono indicate dalle linee guida di *Good Clinical Practice* (GCP) nell'ADDENDUM E6 (R1) del 2016 dove l'International Council for Harmonization (ICH) ha introdotto l'importanza di considerare l'evoluzione tecnologica e l'adozione degli strumenti che da essa derivano nelle sperimentazioni cliniche, incoraggiandone l'implementazione per aumentarne la qualità e l'efficienza (1).

Inoltre, l'ICH sta lavorando a un nuovo aggiornamento delle linee guida. Lo scorso 19 aprile 2021 è stato rilasciato il "Draft Principles of ICH E6 Good Clinical Practice" (GCP), che nell'incipit cita l'importanza dell'innovazione tecnologica utilizzata nel corso degli studi clinici (2).

Mentre sia in USA sia in Unione Europea esistono iniziative volte alla analisi e alla implementazione dei DCT (*Decentralized Clinical Trial*), rispettivamente della *Clinical Trials Transformation Initiative* (CTTI) (3) e *Trials@Home* (4) (5) sotto l'egida della European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), in Italia non esiste una normativa né esistono delle linee guida per supportare gli interessati negli studi clinici nello sviluppo di questa modalità di ricerca clinica.

Nonostante ciò, l'esperienza della pandemia COVID-19 ha ampiamente dimostrato la necessità e anche la possibilità di implementare delle modalità remote per la gestione degli studi clinici dimostrandone i benefici e i vantaggi, almeno in alcune realtà.

Durante questo periodo emergenziale, le autorità regolatorie e sanitarie hanno consentito ai promotori di adottare misure alternative per garantire la continuazione delle sperimentazioni cliniche. Tali disposizioni dovrebbero essere incorporate nei regolamenti per consentirne una prosecuzione a beneficio e tutela dei pazienti e della solidità dei risultati dei DCT anche successivamente alla revoca dello stato emergenziale.

Sull'onda di quanto imparato si rende necessario, anche in previsione dell'attuazione del Regolamento europeo sui *clinical trial*, che l'Italia si attivi quanto prima per allinearsi a queste nuove modalità di ricerca clinica.

In prima istanza, si ravvisa la necessità di un cambio culturale nonché la revisione della normativa alla base degli studi clinici che preveda il favorire di modalità remote (anche avvalendosi dei prossimi decreti attuativi), senza tralasciare gli aspetti di data privacy che assumono ancora maggior importanza proprio nelle modalità previste dai DCT.

L'utilizzo di metodologie remote o decentralizzate ha il potenziale di migliorare la conduzione, la gestione degli studi clinici e, conseguentemente, il loro *outcome*. Serve però prepararsi con precise indicazioni istituzionali che comprendano gli aspetti legali, normativi e di privacy al fine di colmare le barriere ad oggi esistenti in Italia nel settore digitale (mancanza di infrastrutture in grado di sostenere DCT) al fine di influenzare e guidare l'accettazione e

* La composizione del gruppo è riportata a p. ii del volume.

l'implementazione in toto dei DCT anche da parte delle Autorità Regolatorie chiamate ad esprimersi sui dati registrativi raccolti con queste modalità.

L'obiettivo ultimo sarà quello di sviluppare una proposta innovativa per creare un ecosistema etico, normativo e strutturale che possa sostenere l'implementazione e l'attuazione di DCT (6).

Bibliografia

1. International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). *ICH Harmonised Guideline. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), current step4 version*. 2016, Nov 09. Disponibile all'indirizzo: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf; ultima consultazione 10/01/2022.
2. International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). *ICH guideline E6 on good clinical practice. Draft ICH E6 principles*. 2021, Jun 24. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e6-good-clinical-practice-draft-ich-e6-principles_en.pdf; ultima consultazione 20/10/2021.
3. Clinical Trials Transformation Initiative. *CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials*. 2018, Sep. Disponibile all'indirizzo: <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/digital-health-trials/original-digital-health-trials-projects/>; ultima consultazione 03/11/2021.
4. Rogers A, Mackenzie I, Hawkins K. D1.1 First set of recommendations for RDCTs. 831458-Trials@Home Project; 2020, August 26. Disponibile all'indirizzo: https://trialsathome.com/wp-content/uploads/2020/09/Trials@Home_D1.1-First-set-of-recommendations-for-RDCTs-to-be-implemented-in-the-pan-EU-pilot-RDCT.pdf; ultima consultazione 10/11/21.
5. 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 Mar;88(3):1031-1042.
6. Tellez YSA, Gardarsdottir H. D4.1 - Mapping and analysis of the EU legislation on remote Decentralised Clinical Trials including legal, regulatory, ethical and stakeholder recommendations for the conduct of the pan-EU pilot. *Trials@Home*. 2021, Feb 26. Disponibile all'indirizzo: <https://trialsathome.com/mapping-and-analysis-of-the-eu-legislation-on-remote-decentralised-clinical-trials-d4-1/>; ultima consultazione 20/11/2021.

POSTFAZIONE

Questo lavoro costituisce un significativo esempio di collaborazione multidisciplinare tra soggetti pubblici e privati. Il rigoroso metodo di lavoro adottato ha permesso di elaborare contenuti che riteniamo di sicuro interesse, soprattutto leggendo le proposte avanzate dal gruppo di lavoro sull'evoluzione digitale delle sperimentazioni cliniche e sui nuovi concetti di utilizzo decentralizzato dei dispositivi elettronici interconnessi per rendere possibile nella realtà quotidiana un più equo e consapevole accesso dei pazienti alle sperimentazioni cliniche di cui potrebbero avvantaggiarsi, insieme al miglioramento delle condizioni della loro stessa partecipazione alle sperimentazioni. Queste nuove modalità permettono anche di migliorare il lavoro dei ricercatori e i clinici, rendendolo più agile e flessibile in base alle differenti situazioni in cui si trovano i pazienti, facilitando anche la condivisione dei dati al fine di approfondire gli studi più accuratamente e più velocemente di prima. Concetti questi che fino a pochi anni or sono apparivano utopistici.

Rendere i trial clinici più veloci, più precisi nell'esecuzione, più aperti al reclutamento di pazienti e più attenti ad armonizzarsi con il Servizio Sanitario Nazionale pubblico, consente alla nostra Nazione di progredire in modo originale nell'applicare alle esigenze cliniche i risultati delle scienze di base, come la genomica, in combinazione con le innovazioni tecnologiche digitali nella gestione sempre più sofisticata dei database, della trasmissione dati, dell'automazione.

Tutto questo comporta anche una possibilità in più, concreta ed entusiasmante, di incrementare la competitività dell'Italia nel *life science* a livello internazionale, verso la *Precision Medicine*.

In questo momento storico di grande evoluzione, considerando che il progresso della medicina per mezzo delle tecnologie digitali comporta anche dei rischi di sicurezza clinica per i pazienti, di *cybersecurity* per i dati personali dei cittadini e di governance generale del sistema sanitario, emerge piuttosto chiaramente che le Istituzioni pubbliche nazionali devono assumersi la responsabilità di presidiare con rigore e tempestività l'evoluzione regolatoria e normativa in modo da accompagnare l'innovazione verso il suo adeguato utilizzo nell'interesse collettivo.

Tuttavia, anche considerando la pressante competizione internazionale, le sfide poste dai suddetti progressi necessitano di Istituzioni che sappiano agire, come in questo caso, anche da promotori di iniziative, soprattutto di quelle che riescano a generare occasioni collaborative nuove con potenzialità rilevanti per tutta la filiera della sanità italiana.

Per dare poi seguito alle suddette iniziative, occorre supportarne lo sviluppo potendo contare da una parte su Istituzioni che sappiano adeguare i propri processi interni di management e di gestione amministrativa per essere sempre più capaci di coordinare attività di sviluppo e dall'altra richiamando tutte le parti interessate ad impegnarsi direttamente in sistemi collaborativi efficienti e flessibili.

Andrea Piccioli
Direttore Generale
Istituto Superiore di Sanità

APPENDICE A
Materiale di approfondimento

A1. Telemedicina

La telemedicina rappresenta un approccio innovativo che permette di garantire la fruizione di servizi sanitari senza recarsi presso le strutture sanitarie, rendendo accessibili le cure attraverso uno scambio sicuro di informazioni, immagini e documenti tra i professionisti sanitari e i pazienti garantendo, in alcuni ambiti, l'equivalente contenuto assistenziale degli accessi tradizionali.

In particolare, la tele visita permette al medico di interagire a distanza con il paziente con l'eventuale supporto del *caregiver*.

I *benefici* associati all'utilizzo della telemedicina nell'ambito delle sperimentazioni cliniche potrebbero essere diversi:

- Garantire ai pazienti continuità terapeutica e supervisione costante da parte dello staff di studio
- Permettere l'accesso a terapie sperimentali innovative a pazienti che vivono lontani dai centri presso i quali si conduce la sperimentazione (allargare il bacino di pazienti arruolabili); possibilità di coinvolgere in sperimentazioni cliniche anche pazienti non autonomi e/o autosufficienti.
- Maggiore aderenza alla schedula delle visite/procedure previste dal protocollo; maggiore retention del paziente.

Requisiti organizzativi della struttura

- Piattaforma web-based certificata di classe IIA integrata con fascicolo sanitario e cartella clinica e integrabili con altri strumenti (es. dispositivi da fornire al paziente)
- Cartella clinica elettronica certificata
- Identificazione di un responsabile di telemedicina

Stakeholder e impatto

Direzione Generale /Sanitaria:

- Acquisto di una piattaforma di telemedicina certificata di classe IIA (in linea con i requisiti dell'accordo stato regioni indicazioni nazionali prestazioni telemedicina- repertorio atti n. 215/CSR) integrabile con altri strumenti (es. *device* da fornire ai pz, cartelle cliniche e fascicolo sanitario)
- Definire requisiti piattaforma nel caso sia fornita dallo Sponsor
- Identificare un responsabile della telemedicina all'interno della struttura che possa supportare il clinico in caso di problemi
- Garantire la tracciabilità delle attività di manutenzione, collaudi e controlli di sicurezza con relativi rapporti tecnici di dettaglio.

Principal Investigator/Study Staff:

- Disponibilità ad effettuare tele visite assumendosi piena responsabilità professionale tenendo conto della corretta gestione delle limitazioni dovute alla distanza fisica, nonché il rispetto delle norme sul trattamento dei dati
- Ottenere adesione del paziente a un contatto telematico assicurandosi possibilità di connessione con un *device* (es. link web, telefono)
- Documentazione della tele visita alla pari di una visita tradizionale in cartella clinica
- Definire procedure per l'eventuale recupero, la pulizia, sanificazione e disinfezione di tecnologie provenienti dal domicilio, nei casi previsti di un loro possibile successivo riutilizzo con altri utenti

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

- Definire linee guida/normativa specifica sull'impiego delle tele visite nella sperimentazione chiarendo:
 - Dettagli da includere nel protocollo
 - Patologie per cui sono ammesse
 - Tipologie di visite che si possono condurre in tele visita

DPO

- In caso di piattaforma fornita dallo sponsor, rilasciare una linea guida in cui vengono chiariti dettagli che lo sponsor deve rendere disponibili per finalizzazione contratti e nomine del vendor a data processor.

CE (Comitato Etico)

- Definire elementi minimi da inserire nel consenso informato in caso di utilizzo di televisite.

A2. Direct-to-patient

Per *direct-to-patient* si intende un sistema integrato di *supply chain* che consente ai pazienti di ricevere il trattamento previsto da uno studio clinico presso il proprio domicilio. Questo approccio può essere applicato ad esempio per terapie orali o per farmaci autosomministrabili dal paziente o dal *caregiver* e si applica anche a farmaci già autorizzati, nella normale pratica clinica.

La situazione emergenziale dovuta alla pandemia COVID-19 ha reso necessario il ricorso al processo del DTP, al fine di garantire la continuità terapeutica dei pazienti arruolati negli studi clinici.

Tipologia di servizi

Il processo del *direct-to-patient* consiste nell'invio dell'IMP/NIMP dello studio clinico dal centro sperimentale (Farmacia) al domicilio del paziente, tramite corriere appositamente selezionato e qualificato.

Il *direct-to-patient* può essere considerata un'opzione valida e a basso rischio per gli studi in cui si preveda auto-somministrazione del farmaco.

Requisiti organizzativi generali

Requisito indispensabile per l'attuazione del *direct-to-patient* è la selezione di un servizio di corriere in grado di soddisfare le seguenti condizioni:

- Garantire la protezione della privacy del paziente, in accordo alla normativa vigente;
- Monitorare la temperatura del prodotto in transito, secondo le istruzioni dello Sponsor;
- Garantire l'integrità del prodotto;
- Garantire la tracciabilità del prodotto, con conferma di avvenuta ricezione da parte del paziente.

Tali requisiti sono applicabili sia nel caso in cui il corriere sia selezionato dallo Sponsor, sia nel caso in cui il centro disponesse in autonomia di tale servizio.

Stakeholder coinvolti e relativo impatto

Sulla base delle esperienze raccolte durante il periodo della pandemia, in molti casi le aziende farmaceutiche hanno fatto ricorso al *direct-to-patient*.

In generale il processo è risultato essere di facile applicazione. Non sono stati riscontrati ostacoli insormontabili. Il principale punto d'attenzione è stato quello di garantire la privacy del paziente, ma è stato facilmente gestibile grazie all'applicazione di procedure definite. L'altro punto messo in evidenza sono i costi elevati.

Nelle esperienze maturate sino ad oggi, l'identificazione e l'organizzazione del corriere è stata gestita direttamente dagli Sponsor.

L'implementazione del processo a livello del centro non necessita di particolari infrastrutture, ma richiede uno sforzo di coordinamento tra le parti coinvolte: Sponsor, staff, farmacia, corriere e non da ultimo il paziente.

Da parte dello staff e della farmacia sono richiesti ulteriori sforzi in termini di tempo per la gestione della logistica e l'applicazione delle procedure richieste. Questo è un altro degli aspetti strettamente connessi all'urgente necessità di identificare e ufficializzare ruoli come quello dello Study coordinator, da inserire nell'organico del centro.

Inoltre, nel caso di attuazione del *direct-to-patient* in maniera sistematica sarebbe auspicabile l'armonizzazione del processo tra i diversi Sponsor per facilitare i centri.

Farmacista: è responsabile del ricevimento e della gestione del farmaco inviato dallo Sponsor.

Principal Investigator: ha compiti di delega e supervisione.

Study staff: fornisce un maggior impegno in termini di tempo per il coordinamento con sponsor, farmacia, corriere e paziente.

AIFA: definisce chiare linee guida per l'implementazione del processo anche in periodo non emergenziale. In particolare, specifica quali sono i requisiti da rispettare e in quali casi è possibile l'applicazione del *direct-to-patient*.

Comitati Etici: forniscono chiarimenti in merito all'informazione del paziente.

A3. Remote Source Data Verification

Introduzione

La revisione dei *source document* è una attività fondamentale del *Clinical Research Associate* (CRA) per poter garantire, secondo ICH-GCP E6 (R2) (Sezioni 2, 4.9, 5.15, 5.18) che le informazioni contenute nella *Case Report Form* (CRF) corrispondano a quelle riportate in cartella clinica.

In un contesto di normalità, dall'entrata in vigore delle ICH-GCP, il processo di validazione dei dati in CRF (*Source Data Verification*, SDV) viene effettuato tramite accesso diretto ai dati sorgente (*source document*) da parte del CRA durante le visite ai centri sperimentali, al fine di tutelare la sicurezza e il benessere dei pazienti e al contempo di assicurare che i dati prodotti dai centri sperimentali siano sufficientemente robusti, completi, accurati, contemporanei (ALCOAC principles: l'acronimo raccoglie le caratteristiche ritenute fondamentali secondo le linee guida FDA, ovvero *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate*).

Il contesto pandemico e le conseguenti restrizioni hanno inevitabilmente reso necessaria l'implementazione di strategie differenti di accesso ai dati, da qui l'introduzione in ambito normativo della possibilità di effettuare la verifica dei dati da remoto (*Remote Source Data Verification*, *Remote-SDV*) con l'ausilio di strumenti tecnologici.

Norme di riferimento

EMA - Guida alla gestione degli studi clinici durante la pandemia COVID-19 (Versione n. 4, 4 febbraio 2021)

Nella guida alla gestione degli studi clinici durante la pandemia COVID-19, l'EMA sottolinea alcuni aspetti fondamentali che qui di seguito vengono sintetizzati:

- La *Remote-SDV* dovrebbe concentrarsi sul controllo di qualità dei dati critici, come i dati primari sull'efficacia o i dati importanti sulla sicurezza. Importanti dati secondari sull'efficacia possono essere monitorati simultaneamente, a condizione che ciò non comporti la necessità di accedere a documenti aggiuntivi e quindi un onere maggiore per il personale del sito di sperimentazione. Lo sponsor dovrebbe determinare l'entità e la natura della *Remote-SDV* che ritiene necessario per ciascuna sperimentazione in questa situazione eccezionale e dovrebbe valutarlo attentamente rispetto all'onere aggiuntivo che l'introduzione di misure alternative comporterebbe il personale e le strutture in loco.
- Inoltre, quando è previsto la *Remote-SDV*, essa dovrebbe essere descritta nella domanda di protocollo iniziale (e modulo di consenso informato). In caso di sperimentazioni in corso, l'introduzione della verifica dei dati da fonte remota dovrebbe essere presentata, in linea con la legislazione nazionale o con misure nazionali temporanee di emergenza, tramite una modifica sostanziale. Tali disposizioni dovrebbero essere in linea con i principi di necessità e proporzionalità e in modo da proteggere i diritti dei partecipanti allo studio e non dovrebbero imporre oneri sproporzionati al personale del sito, come determinato dallo sperimentatore e dal personale del sito dello studio. La *Remote-SDV* può essere effettuata solo in accordo con gli sperimentatori, i quali non dovrebbero essere sottoposti a pressioni indebite per accettare la *Remote-SDV* e dovrebbero sempre dare priorità alle cure da fornire ai partecipanti allo studio e ad altri pazienti.
- La *Remote-SDV* non dovrebbe essere effettuata se non viene assicurata un'adeguata protezione dei dati, inclusa la sicurezza e la protezione dei dati personali anche se pseudonimizzati.

Allegato 1

Nell'Allegato 1 allo stesso documento da EMA si legge anche che se l'ente del PI/PI, di concerto con il proprio DPO, conferma per iscritto il proprio consenso alla conduzione della *Remote-SDV*, prima di procedere deve essere presentata una modifica sostanziale al Comitato Etico e/o all'ANC ove richiesto, con una giustificazione dell'urgenza del *Remote-SDV* e la loro valutazione del rischio.

Il personale e i *monitor* del sito devono tutti essere formati sul processo di *Remote-SDV*.

Il personale del sito dovrebbe informare ogni partecipante allo studio o rappresentante legale designato e assicurarsi di non opporsi alla revisione a distanza dei propri dati ai fini dello studio e documentare questo processo nelle cartelle cliniche del partecipante allo studio. Se un partecipante alla prova si oppone alla revisione remota dei propri record, non si verificherà alcuna *Remote-SDV* per quel partecipante alla prova.

L'esecuzione della *Remote-SDV* da parte del *monitor* può avvenire solo in luoghi che ne impediscano la visualizzazione da parte di soggetti non autorizzati, attraverso una connessione Internet sicura e su un computer adeguatamente protetto dall'accesso non autorizzato ai dati.

AIFA - Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19

(Versione 3 del 17 settembre 2020)

“[...] Per mantenere un controllo sull'andamento della sperimentazione e sulle condizioni dei soggetti, è suggerito preferibilmente di intensificare lo scambio di informazioni tramite il rafforzamento delle attività effettuate dall'esterno (*off site-monitoring*), che di norma sono a complemento dell'attività di monitoraggio in situ, come contatti telefonici con il sito, videoconferenze, email e altri strumenti di comunicazione on line con lo sperimentatore e lo staff clinico.”

“In presenza, tuttavia, di idonee garanzie a tutela dei diritti e delle libertà fondamentali degli interessati, in considerazione dell'urgenza o della necessità indifferibile di supervisione da parte del Promotore/CRO, possono essere messe in atto metodologie di monitoraggio temporanee e alternative secondo modalità stabilite dal titolare del trattamento dei dati e coerenti con le misure di sicurezza adottate dal titolare stesso che tengano in conto il più alto livello di rischio connesso a tale metodologia.”

“Nel caso della SDV, qualora, in accordo alla valutazione del rischio da parte del Promotore, non fosse differibile e, ove opportunamente giustificato dall'intento di proteggere i diritti e il benessere dei soggetti in sperimentazione (GCP-ICH § 5.18.1 (a)) possono essere messe in atto metodologie che consentano una SDV da remoto (es. l'accesso temporaneo ai dati rilevanti ai fini della sperimentazione contenuti nelle cartelle cliniche elettroniche della struttura sanitaria) ma devono essere descritte chiaramente in una procedura che deve essere concordata con tutti i soggetti coinvolti (es. CRO) e sentiti i rispettivi Responsabili della Protezione dei Dati (DPO), secondo quanto previsto dagli art. 37 e seguenti del Regolamento UE 2016/679.”

“Laddove l'accesso alle cartelle cliniche elettroniche non sia percorribile, la trasmissione di source document in forma pseudo-anonimizzata o la condivisione di tali documenti pseudo-anonimizzati in spazi virtuali protetti e validati, con particolare riguardo alla tutela della sicurezza delle informazioni dei soggetti, rappresentano una situazione temporanea praticabile in via eccezionale. Tuttavia, tali soluzioni sono da considerarsi subordinate alla disponibilità del centro, per il quale la trasformazione in pdf di numerosi documenti e la loro pseudo-anonimizzazione potrebbe rappresentare un aggravio di lavoro, previo accordo con lo sperimentatore e sentito il parere del DPO dell'Istituzione a cui devono essere fornite tutte le informazioni sulle caratteristiche del sistema per consentirne una valutazione. Si lascia pertanto al Promotore, il compito di individuare i sistemi opportuni per funzionalità, sicurezza, validazione ecc, per condividere documenti e informazioni, sulla base di

valutazioni di rischio che ne giustifichino l'utilizzo nel rispetto dei diritti dei soggetti e delle condizioni sopra indicate.”

“Al riguardo per i dettagli sull'uso dei source document pseudo-anonimizzati, al fine della SDV, si rimanda a quanto riportato nell'Annex 1, relativo alla Protezione dei diritti dei partecipanti alla sperimentazione durante la SDV da remoto della Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic pubblicata sul sito della Commissione Europea, EudraLex, Volume 10, Clinical trials (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en).”

“I risultati delle misure di monitoraggio alternative o revisione dati devono essere documentati nei report di monitoraggio e tale modalità è descritta nel Clinical Study Report finale.”

“Si precisa che le modalità alternative devono essere attuate nella totale garanzia che l'accesso avvenga solo alla documentazione dei soggetti inclusi nelle sperimentazioni, limitatamente al periodo di coinvolgimento nella sperimentazione. Tali soluzioni alternative sono da considerarsi deroghe eccezionali e limitate al periodo in cui persistono le condizioni di emergenza; successivamente sarà necessario da parte del Promotore/CRO valutare l'impatto di queste forme diverse di monitoraggio e prevedere, non appena la situazione sia normalizzata, robuste misure di follow-up, incluso un numero intensificato di visite on site, per colmare eventualmente le lacune dovute alla ridotta frequenza di monitoraggio in situ. Tra le misure di follow up è da tenere in considerazione la necessità di sottoporre a monitoraggio on site i dati che sono stati soggetti a un monitoraggio da remoto, specie quelli contenuti in documenti pseudo-anonimizzati, che non possono essere considerati source document a tutti gli effetti e in considerazione del fatto che ci si aspetta che il monitoraggio da remoto sia focalizzato sui dati ritenuti più critici.”

Modalità autorizzate per applicare la *Remote-SDV*

L'attività di *Remote-SDV* può essere declinata attraverso una delle seguenti modalità, a seconda dell'organizzazione/disponibilità del centro:

- Accesso diretto alle cartelle cliniche elettroniche del centro: il centro fornisce al CRA accesso remoto alle cartelle elettroniche dei soli pazienti inclusi nello studio.
- Condivisione dei *source document* su piattaforma condivisa: lo staff del centro procede con la pseudo-anonimizzazione dei *source document* e successivo caricamento sul piattaforma/portale condiviso con il CRA:
 - a. Il CRA deve fornire una richiesta scritta al centro per i *source document* richiesti per *Remote-SDV*.
 - b. Lo staff del centro deve creare copie dei *source document*, pseudo-anonimizzare e mascherare informazioni sensibili non necessarie/non correlate al processo), identificarle con il codice identificativo del paziente, fare eseguire a una seconda persona un controllo di qualità per garantire che tutte le informazioni identificative siano state cancellate e non siano più leggibili, documentare questo quality control e rendere le copie pseudo-anonimizzate disponibili al CRA su un server/sharepoint sicuro. Le copie pseudo-anonimizzate devono essere conservate nel ISF del centro con la relativa corrispondenza.
 - c. Il CRA deve accedere ai *source document* in modo sicuro, completare l'attività di monitoraggio, distruggere in modo sicuro qualsiasi copia fatta localmente e fornire un certificato di distruzione al centro.

- d. Una volta che le visite di monitoraggio *onsite* saranno nuovamente fattibili, il CRA dovrebbe, verificare alla prima occasione, che i dati pseudo-anonimizzati forniti dal centro siano effettivamente quelli del paziente indicato.
- Revisione dei *source document* attraverso videochiamate/conferenze tra CRA e staff del centro, senza possibilità da parte del CRA di copiare/registrare le immagini mostrate:
- e. La qualità del video deve essere adeguata per consentire la lettura, senza rischi di confusione tra caratteri simili, e per evitare un impatto negativo sull'integrità visiva dei CRA.
- f. La revisione video dei documenti può includere la condivisione dello schermo da parte dei membri dello staff del centro con il CRA, utilizzando un'applicazione di videoconferenza protetta scaricata sul loro computer. Soluzioni di videoconferenza in cui i dati possono essere sui server di Paesi terzi potrebbe non essere accettabile.
- g. La revisione video dei documenti richiede la presenza di un membro dello staff del centro per tutta la durata della videoconferenza al fine di fornire, cambiare o scorrere il documento sullo schermo del computer, senza mai concedere il controllo dell'applicazione al CRA.
- h. La trasmissione e la visualizzazione dei dati deve essere adeguatamente protetta per evitare l'accesso non autorizzato a terzi.

I principali benefici identificati nell'applicazione da *Remote-SDV* per il promotore, al di là della modalità con cui viene effettuata, sono:

- data integrity in caso di situazioni di emergenza / pandemie anche per il futuro,
- poter garantire una qualità dei dati raccolti anche da remoto,
- maggior controllo dello studio,
- riduzione del backlog di SDV al centro,
- ottimizzazione e maggiore flessibilità delle risorse,
- riduzione tempistiche data cleaning.

Requisiti organizzativi della struttura

- Incremento dell'utilizzo di eHR validate secondo requisiti e diminuzione dell'utilizzo di modulistica cartacea da gestire esternamente all'eHR.
- Disponibilità di ambienti dedicati e idonei all'interno del centro, per garantire il rispetto della confidenzialità delle informazioni scambiate e la continuità dell'attività per il tempo richiesto.
- Disponibilità di supporti tecnologici quali computer dedicati, webcam, cuffie audio per permettere esecuzione delle video chiamate.
- Disponibilità della figura dello study coordinator nell'organico dei centri o, in sua mancanza, precisa identificazione del membro dello staff che dovrà essere coinvolto con una chiara definizione del carico di lavoro.

Ruoli e responsabilità

- DPO
 - Disponibilità di procedure scritte, il più omogenee possibili tra ospedali, che definiscano le modalità con cui effettuare *Remote-SDV* nelle diverse modalità previste (videocall / condivisione documenti in piattaforme / eMR).
 - Identificazione di un referente dedicato per le questioni connesse agli studi clinici.
- Comitati Etici
 - Inserimento nell'organico di esperti di privacy (DPO / legal) e IT per la valutazione tecnica degli strumenti inseriti nelle sperimentazioni.

- *Principal Investigator*
 - Maggiore consapevolezza della criticità della gestione dei dati sensibili dei pazienti.
- *Study coordinator/Sub-Investigator*
 - In assenza di eMR, riorganizzazione delle attività giornaliere per garantire la disponibilità per videochiamate/predisposizione pseudo-anonimizzazione dei *source documents*.
- *Laboratorio*
 - Aumentare la disponibilità di documentazione in formato elettronico, non solo i referti, ma anche per esempio il download dei report dei termometri per la verifica del corretto funzionamento del frigo/freezer per la conservazione dei campioni.
- *Facilities*
 - Aumentare la disponibilità di documentazione in formato elettronico, per esempio nel caso della Farmacia predisporre tracker, documentazione di carico/ scarico, report della temperatura del frigorifero dove è prevista la conservazione del farmaco in versione elettronica di più semplice gestione anche nel momento dell'applicazione della *Remote-SDV*.

A4. Inserimento strutturato della figura di *Study Coordinator* (personale dedicato alla sperimentazione clinica) nello staff di ricerca del centro sperimentale

Introduzione

La conduzione delle sperimentazioni cliniche richiede l'implementazione presso il centro sperimentale di processi e attività dedicate che richiedono competenze specifiche, tempo e risorse. Detti processi e attività sono in costante evoluzione per poter rispondere ai veloci progressi che si verificano nel campo della ricerca e sviluppo. Al fine di garantire una efficace gestione e coordinamento delle sperimentazioni cliniche il centro ospedaliero dovrebbe avvalersi di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento operativo della ricerca.

L'inserimento presso il centro sperimentale di una figura professionale dedicata al coordinamento operativo della sperimentazione clinica può assicurare un miglioramento in efficienza, qualità e capacità nel condurre le sperimentazioni cliniche ottimizzando i processi, le competenze e i carichi di lavoro presso il centro sperimentale

Contesto normativo italiano

L'inserimento di professionalità specifiche nel campo della ricerca è citato nella 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 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 25 del 31 gennaio 2018).

In base alla normativa italiana, i costi relativi alle attività/ore lavorative dedicate alla sperimentazione clinica da una specifica figura professionale presso il centro sperimentale, sono sostenuti e rimborsati dal promotore della sperimentazione clinica alla Istituzione Sanitaria che effettua la sperimentazione, detto rimborso deve essere definito nel contratto di studio fra Promotore e Istituzione Sanitaria.

AIFA, nelle linee guida rilasciate per la gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (versione 1 del 12 marzo 2020; versione 2 del 7 aprile 2020; versione 3 del 17 settembre 2020), sancisce anche la possibilità per il Promotore di stipulare contratti diretti con agenzie/aziende specializzate di servizi per condurre attività correlate con la gestione clinica dei pazienti che ricadono sotto la responsabilità dello sperimentatore principale (PI), in deroga alla FAQ 11 del documento EMA "Q&A: Good clinical practice (GCP)"– GCP Matters) nel rispetto delle seguenti indicazioni:

- la necessità che la supervisione venga mantenuta dallo Sperimentatore Principale;
- che vengano stabilite efficienti linee di comunicazione tra il personale incaricato e lo Sperimentatore Principale e il PI
- che il personale incaricato sia opportunamente formato e le relative mansioni e responsabilità siano indicate nel contratto e/o delegation log;
- che venga garantita la protezione della confidenzialità dei dati sensibili personali;
- che i rapporti tra tali soggetti terzi e i centri sperimentali, siano disciplinati ai sensi dell'art. 28 del Regolamento generale sulla protezione dei dati personali 2016/679, attraverso un contratto o altro atto giuridico per la designazione a responsabile del trattamento dei dati.

Tipologia di servizi

La finalità della iniziativa è di facilitare l'inserimento della figura di *Study Coordinator* nella struttura organizzativa dei centri ospedalieri che effettuano sperimentazioni cliniche.

Il promotore della sperimentazione può supportare direttamente o indirettamente tramite una Agenzia esterna l'inserimento presso il centro sperimentale di questa figura professionale che opererà sotto la totale responsabilità e supervisione dello Sperimentatore Principale.

Le attività effettuate dallo *Study Coordinator* saranno per esempio:

1. *Data Entry e Data Management*,
2. Fattibilità dello studio e gestione della attivazione dello studio,
3. Revisione cartella Paziente e Attività di Screening,
4. Supporto alla identificazione e arruolamento dei pazienti nello studio,
5. Pianificazione delle visite del paziente e coordinamento del suo percorso nello studio,
6. Supporto amministrativo per la gestione dei campioni biologici e dei referti,
7. Sottomissione al Comitato Etico dei documenti di studio e gestione dei documenti,
8. Coordinamento della interdisciplinarietà e dei contatti con tutti i reparti coinvolti nella sperimentazione.

Le modalità di implementazione dell'iniziativa proposte sono:

1. *Accordo diretto tra Sponsor e istituzioni ospedaliere* che permetta un facile e veloce processo di inserimento e formazione di *Study Coordinator* nello study staff del centro sperimentale da parte della Istituzione Sanitaria.

Come viene identificata e inserita la risorsa – *Study Coordinator*:

- Risorsa già presente nello staff del centro sperimentale.
- Risorsa identificata e inserita dalla Istituzione sanitaria/centro sperimentale.

Cosa servirebbe per facilitare/implementare l'iniziativa:

Identificare e implementare un processo strutturato agile e veloce di selezione e inserimento di questa figura professionale da parte della Istituzione Sanitaria.

Questa modalità di implementazione della iniziativa aderisce alle normative in Italia ma il processo di selezione e inserimento di questa figura professionale è complicato e può richiedere molto tempo in quanto nella maggior parte dei centri è basato su programmi annuali di assegnazione di Borse di Studio o su stipule di contratti di lavoro temporanei.

2. *Agenzia esterna (privata o pubblica) che fornisce personale e formazione.* Il Promotore della sperimentazione supporta i costi sostenuti dalla Agenzia e stipula con la stessa un contratto finanziario – l'Agenzia fornisce la risorsa e stipula un contratto con l'Istituzione sanitaria per la gestione delle risorse *Study Coordinator* e per assicurare l'implementazione della iniziativa in accordo alla normativa di riferimento.

Come viene identificata e inserita la risorsa – *Study Coordinator*:

- Network della Agenzia.
- Risorsa identificata dal centro sperimentale e formata dalla Agenzia.

Cosa servirebbe per facilitare/implementare l'iniziativa:

Si rende necessaria una maggiore definizione normativa che renda possibile l'implementazione di questa modalità di implementazione della iniziativa anche in Italia.

Esempio di Modalità 2 già testato e implementato in altri Paesi da alcune aziende
Agenzia WCG Three Wire.

Requisiti organizzativi generali

Modalità 1

L'Istituzione sanitaria definisce una modalità di selezione e inserimento nello staff di studio della figura di *Study Coordinator*. Tale modalità dovrebbe essere strutturata e agile al fine di poter rispondere alle esigenze del centro per gestire le sperimentazioni cliniche assegnate.

Il centro dovrà organizzarsi per:

- identificare e reclutare il personale *Study Coordinator*,
- assicurare le attività di formazione della figura professionale *Study Coordinator*,
- dedicare appositi spazi e infrastrutture per lo svolgimento delle attività di ricerca clinica e per accogliere il team di *Study Coordinator*.

È fondamentale che lo sperimentatore principale mantenga una stretta supervisione delle attività eseguite dalla figura *Study Coordinator*, in accordo a quanto stabilito dal protocollo sperimentale approvato dalle autorità competenti.

Modalità 2

L'Istituzione sanitaria definisce una modalità di interazione e accordo con l'Agenzia che fornisce il personale *Study Coordinator*.

Il centro dovrà organizzarsi per:

- dedicare appositi spazi e infrastrutture per lo svolgimento delle attività di ricerca clinica e per accogliere il team di *Study Coordinator*.

È fondamentale che lo sperimentatore principale mantenga una stretta supervisione delle attività eseguite dalla figura *Study Coordinator*, in accordo a quanto stabilito dal protocollo sperimentale approvato dalle autorità competenti.

Stakeholder coinvolti e relativo impatto (esempi)

Direzione Generale della Istituzione Sanitaria dove viene condotta la sperimentazione

- Creazione di infrastruttura con personale dedicato alla sperimentazione clinica.
- Implementazione di un idoneo processo di selezione e inserimento nello staff della figura di *Study Coordinator*.
- Attivazione di collaborazioni dirette con agenzie/aziende specializzate in servizi per l'esecuzione di *Clinical Trial*.
- Finalizzazione accordo per la copertura assicurativa dello *Study Coordinator*.

DPO

- Definizione di procedure e modulistica per autorizzare il trattamento dei dati personali da parte del personale della Agenzia o del personale ospedaliero che svolge il ruolo di *Study Coordinator*.

Principal Investigator

- Supervisione di tutti gli aspetti relativi allo studio e delle attività svolte dallo *Study Coordinator*.
- Formazione dello *Study Coordinator*.

Radiologia – Farmacia – Laboratorio di analisi

- Lo *Study Coordinator* può supportare le attività relative alle sperimentazioni cliniche presso altri reparti – farmacia ecc. Il responsabile di detti reparti dovrà garantire la Supervisione delle attività svolte dallo *Study Coordinator* nel suo reparto.
- Formazione dello *Study Coordinator*.

A5. Piattaforma condivisa di *clinical trial* con accesso al pubblico

Introduzione

Una piattaforma che raccoglie i dati delle sperimentazioni cliniche e sia condivisa e aperta al pubblico fornisce un supporto molto importante ai pazienti che desiderano identificare le sperimentazioni cliniche attive nella loro patologia.

Con l'implementazione di questa piattaforma si aumenta la conoscenza, l'accesso e quindi la partecipazione del paziente, del *caregiver* e del personale sanitario alle sperimentazioni cliniche.

Tipologia di servizi

Piattaforma web che riporta i *clinical trial* attivi in Italia, accessibile ai pazienti, *caregiver* e personale sanitario. Fornisce informazioni sui *clinical trial* attivi nelle diverse patologie e sui centri sperimentali coinvolti, seleziona i *clinical trial* più idonei alla patologia/profilo del paziente dopo un breve pre-screening eseguito online, anche dal paziente stesso con adeguate modalità strutturate.

La piattaforma, seguendo opportune policy di comunicazione flessibili ma regolate, può mettere in connessione i pazienti con i centri sperimentali coinvolti negli studi.

Requisiti organizzativi generali

- Identificazione della piattaforma più idonea e appropriata per tutti gli stakeholder.
- Sviluppo della piattaforma, o utilizzo, previo adattamento alle esigenze, di una piattaforma già in essere (es. OSsC).
- Promozione dell'adesione, della registrazione e dell'aggiornamento dei dati da parte degli sponsor degli studi.
- Presenza delle infrastrutture necessarie per supportare la piattaforma presso tutti gli stakeholder.
- Definizione della governance e delle modalità di aggiornamento della piattaforma.

Caratteristiche della piattaforma

Piattaforma website, accessibile al pubblico, che raccoglie tutti i *clinical trial* attivi in Italia e i centri dove gli stessi si svolgono.

Per ogni *clinical trial* viene indicato:

- breve descrizione del protocollo di studio,
- guida per aiutare il paziente a contattare il centro sperimentale e quello clinico,
- spiegazioni sulle opzioni di trattamento,
- lista e posizione geografica dei centri sperimentali coinvolti in ogni trial,
- percorso guidato per effettuare un pre-screening del paziente e, in base ai dati inseriti sulla sua patologia, identificare i *clinical trial* appropriati.

Stakeholder coinvolti e relativo impatto

Direzione Generale della Istituzione Sanitaria /Centro dove viene condotta la sperimentazione

- Presenza di infrastruttura/punto di contatto per raccogliere e indirizzare le richieste dei pazienti. Il riferimento/punto di contatto è riportato nel sito.

DPO

- Definizione di procedure e modulistica per autorizzare il trattamento dei dati personali inseriti dal paziente nella piattaforma.

Principal Investigator

- Screening e gestione dei Pazienti che si rivolgono al centro.

Promotore della sperimentazione

- Presenza di infrastruttura per la Registrazione e Aggiornamento del website con i propri studi.

A6. Approfondimento su eSignature

Le caratteristiche che devono essere rispettate affinché una firma elettronica sia valida sono le seguenti:

- Identificazione del firmatario attraverso i metodi di autenticazione a più fattori e collegamento univoco tra il firmatario e la firma quindi collegare ciascun firmatario alla firma corrispondente attraverso metodi di autenticazione a più fattori, quali l’inserimento di un codice valido per un solo utilizzo (OTP), inviato tramite sms al telefono del firmatario e l’implementazione di un test di controllo.
- Utilizzo di dati di creazione elettronica che sono sotto il controllo esclusivo del firmatario attraverso i livelli di sicurezza richiesti dalla normativa. Quindi la firma acquisita non deve poter essere alterata, copiata o riutilizzata in alcun modo all’interno dell’applicazione. La firma deve essere associata in modo univoco solo a quel modulo specifico di consenso.
- Rilevabilità di qualsiasi modifica dei dati firmati mediante l’applicazione sul documento firmato, di un certificato che lo protegge da eventuali modifiche successive.
- La possibilità per il firmatario di ottenere la prova di ciò che ha firmato attraverso l’invio in automatico alla fine del processo di una copia certificata del documento firmato elettronicamente.

Nonché questi profili privacy:

- Protezione dei dati dei pazienti. Questa è responsabilità del PI che deve assicurarsi che i dati personali del paziente non siano accessibili al promotore dello studio.
- Condivisione dei dati del consenso elettronico. Solo i dati anonimi possono essere condivisi con il promotore dello studio clinico.
- Rispetto della privacy. L’hosting della firma elettronica da parte di terzi deve essere conforme alle norme europee sulla privacy dei dati.
- Verifica dell’identità dei partecipanti allo studio.
- Responsabilità del PI come proprietario del processo del consenso.

Occorre tenere presente che la “handwritten digital signature” (=with stylus on tablet) potrebbe essere considerata una firma grafometrica e ricadrebbe sotto questo specifico provvedimento del Garante Privacy: <https://www.garanteprivacy.it/documents/10160/0/All+A+al+Prov.+513+del+12+novembre+2014+-+Linee-guida+biometria.pdf/9d80ff69-31e3-4b9d-b8f5-a255096bfe96?version=1.3>

GLOSSARIO

App: Applicazioni medicali mobili sono software che: 1) possono essere utilizzate su una piattaforma mobile (es. una piattaforma informatica commerciale portatile disponibile in commercio), oppure un'applicazione web adattata a una piattaforma mobile, ma che lavora su un server; 2) sono disegnate per l'utilizzo su piattaforme mobili e ricadono nella definizione di *medical device*.

Biosensor: I biosensori sono dispositivi analitici contenenti un sistema biologico reattivo in intimo contatto con un trasduttore di segnale. Generalmente il sistema biologico è un enzima, più enzimi, anticorpi, componenti di membrane biologiche naturali o artificiali, batteri, cellule, tessuti viventi animali o vegetali. Questi sistemi interagiscono con il substrato che si vuole misurare e sono i responsabili della specificità del sensore. Il segnale che viene fuori dalla interazione di questi sistemi biologici con l'analita può essere un elemento o composto chimico elettroattivo ed allora il segnale sarà di tipo elettrodico (elettodi, semiconduttori ecc.), oppure può generare altri tipi di segnali (luce, calore, suono) che saranno intercettati dai rispettivi sensori.

DCF platform: Piattaforma centrale che consente la gestione di tutte le informazioni raccolte e generate in un DCT remoto, ad esempio gestione centralizzata di informazioni e dati, comunicazione con i pazienti arruolati e il loro ecosistema (incluso pagine web o generazione di promemoria / avvisi tramite messaggi di testo personalizzati).

Direct-to-patient del IMP: Consegna dell'*Investigational Medicinal Product* (IMP) direttamente al domicilio dei pazienti (dal centro clinico o da un deposito).

Drug adherence: Misurazione dell'aderenza alla terapia attraverso metodi di monitoraggio elettronico, come ad esempio un sistema che si basa sull'apertura di un tappo con un microinterruttore e un chip di memoria inserito sulla confezione dei farmaci come misura proxy dell'ingestione. Inoltre, il Digital Health Feedback System o DHFS è costituito da un sensore di ingestione o un piccolo cerotto di rilevamento con retro-adesivo indossato sul busto e un dispositivo mobile associato.

eCOA-ePRO (*electronic Clinical Outcome Assessment – electronic Patient Reported Outcome*): metodo per acquisire elettronicamente i dati direttamente dai pazienti tramite tecnologie come dispositivi portatili, tablet o il web.

eConsent/e-ICF: Sistemi e processi che possono impiegare più media elettronici, inclusi testo, grafica, audio, video, podcast, siti web passivi e interattivi, dispositivi di riconoscimento biologico e lettori di schede, per trasmettere informazioni relative allo studio e per ottenere e documentare il consenso informato. Può essere utilizzato soltanto come sistema per fornire le informazioni ai pazienti in modalità più efficaci e comprensibili per i pazienti oppure può includere anche la firma elettronica del modulo di consenso informato.

eDiary: Diario del paziente in cui riportare i dati richiesti dal protocollo.

Engagement content: Materiali e contenuti che favoriscono il processo di apprendimento dei pazienti, dei loro familiari, dei *caregiver* o dei loro sanitari, per facilitare e supportare il loro coinvolgimento attivo nella cura. Ciò allo scopo di migliorare la sicurezza, la qualità e la centralità del paziente nell'erogazione delle cure, secondo le indicazioni della World Health Organization (WHO).

eSignature: Esprime in forma elettronica l'intento di un soggetto di sottoscrivere e concordare con il contenuto di un documento o un set di dati ai quali la firma fa riferimento. Come la firma olografa, la firma elettronica o e-signature ha valore legale che rappresenta la volontà del firmatario di aderire ai termini indicati nel documento firmato.

Home health Care visit: Visita prevista dallo studio clinico eseguita da operatori sanitari qualificati a casa del partecipante alla sperimentazione o sul posto di lavoro o in un luogo alternativo rispetto al centro sperimentale.

Local Community Laboratory: Utilizzo di laboratori situati nelle vicinanze del paziente.

Remote site/metasite: Sito funzionale, agnostico della geografia, che può alternarsi o sostituire i tradizionali centri di ricerca.

Smart Watch: Computer indossabile sotto forma di orologio; i moderni smartwatch forniscono un'interfaccia touchscreen per l'uso quotidiano, mentre un'App per smartphone associata fornisce la gestione e la telemetria (come il biomonitoraggio a lungo termine).

Wearable/Sensor: I *wearable* sono dei dispositivi indossabili definiti come tecnologie digitali che gli utenti possono indossare e sono progettati per raccogliere dati relativi alla salute e al benessere o per fornire informazioni sulla salute e il benessere personali degli utenti. Il sensore (*sensor*) è definito come un dispositivo, modulo, macchina o sottosistema il cui scopo è rilevare eventi o cambiamenti nel suo ambiente, misurare i risultati e inviare le informazioni ad altri dispositivi, moduli o sottosistemi. I dispositivi sono strumenti, apparati, applicazioni, software, impianti utilizzati per la prevenzione, il monitoraggio e il trattamento dei pazienti.

EXECUTIVE SUMMARY

Le innovazioni digitali aprono prospettive interessanti per lo sviluppo di nuove modalità di conduzione dei Trial Clinici Decentralizzati (*Decentralized Clinical Trial*, DCT). Questo studio, realizzato dal Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assitenziali (CNTNT) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con Farmindustria, approfondisce le modalità per realizzare in Italia Reti Collaborative di ricerca clinica, che utilizzino tecnologie digitali per condurre DCT condividendo RWD (*Real World Data*) in modo innovativo. Ciò è possibile con le tecnologie digitali e di telecomunicazione, i sistemi di telemedicina e un'appropriata piattaforma web capace allo stesso tempo di raccogliere i dati relativi alle sperimentazioni cliniche in atto, di inserire gli RWD, compresi quelli dai dispositivi digitali interconnessi e di gestirli tutti in modo da facilitarne la condivisione all'interno della rete collaborativa. Questi nuovi sistemi di ricerca collaborativa facilitano il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca, grazie alla possibilità di conoscere direttamente le sperimentazioni in atto in Italia, al poter effettuare digitalmente l'adesione al programma sperimentale, nonché al trarre vantaggio dallo svolgimento a domicilio di molte delle attività previste dal programma sperimentale.

Concettualmente i DCT sono tali dal momento che prevedono la modulazione delle procedure per mezzo dell'appropriato uso di tecnologie digitali e di telecomunicazione, tale da ottenere in sicurezza la massima decentralizzazione dal centro di ricerca clinica e concentrando il più possibile le attività dove si trova il paziente.

Tale spostamento del fulcro di attività dal centro clinico alla sede del paziente deve essere tale da realizzare alcuni risultati:

- facilitare il paziente nell'esperienza di adesione al trial, aumentando il livello di reclutamento;
- favorire il coinvolgimento del paziente (e/o del *caregiver*) nel mantenere la correttezza di esecuzione delle procedure, contribuendo alla riduzione delle problematiche di esecuzione e di aderenza;
- aumentare la sicurezza clinica del paziente;
- aumentare l'accuratezza nell'esecuzione delle attività;
- realizzare nuove opportunità di condivisione dei dati ricavabili dai trial clinici.

A loro volta, i suddetti risultati pratici permettono di ottenere due vantaggi:

- aumentare grandemente il numero dei pazienti arruolabili contemporaneamente in un singolo studio,
- raccogliere dai pazienti una quantità molto maggiore di dati utili in un tempo molto inferiore.

Gli elementi suddetti contribuiscono al raggiungimento dell'obiettivo generale che rende interessante utilizzare i DCT e che consiste nel velocizzare e rendere più economici i trial clinici, pur mantenendo salde tutte le caratteristiche di sicurezza per i pazienti e di validità scientifica. Il raggiungimento del suddetto obiettivo, e degli altri ad esso collegati, è strettamente correlato con l'utilizzo di sistemi di telemedicina, con tecnologie digitali, di telecomunicazione e robotiche, che siano in grado: di supportare la sperimentazione clinica; di consentire l'esecuzione di procedure controllandole a distanza; limitando o evitando del tutto la necessità per il paziente di recarsi presso il centro clinico di afferenza.

Tutto ciò comporta un ripensamento dei modelli di gestione dei dati da affiancare obbligatoriamente in modo armonico allo sviluppo dei nuovi processi organizzativi sanitari locali, pubblici e privati. Inoltre, i dati utili per i DCT non sono più solo quelli generati dalle attività dei sanitari (i tradizionali "dati sanitari"), ma anche quelli originati direttamente dai pazienti (uso individuale di dispositivi digitali) e dalla microarea di cyberspazio che circonda la vita del paziente (database istituzionali e commerciali, geolocalizzazione, posta elettronica, *social network*, sistemi di profilazione, sensori ambientali e wearable, ecc.).

È bene evidenziare subito, a scanso di equivoci, che la decentralizzazione del trial riguarda solo i pazienti arruolati nello studio e solo per il periodo del suo svolgimento. La decentralizzazione può essere applicata o meno in base alla criticità delle procedure e in accordo al protocollo di studio. Inoltre, la decentralizzazione non sostituisce il rapporto medico-paziente, né la visita tradizionale, ma è piuttosto un supporto ad esse e allo stesso tempo un'opportunità di raccogliere con maggiore precisione dati aggiuntivi e più tempestivi a disposizione del medico e del paziente. In sintesi, la decentralizzazione, facilitando la raccolta dei dati di RWE (*Real World Evidence*), consente anche la raccolta di dati che rispecchiano la vita reale e quotidiana dei pazienti.

A sua volta questo consentirà l'introduzione di end-point di nuova generazione, i quali permetteranno sempre più di disegnare trial che utilizzino dati già esistenti, con minor impatto sui pazienti, minori costi e maggior aderenza alla realtà.

I DCT, comunque siano realizzati, presentano interessanti promesse per la ricerca:

- migliorare la logistica della conduzione di una sperimentazione clinica migliorando il reclutamento che può avvenire online, molto più rapidamente e a costi più bassi;
- incrementare l'adesione dei partecipanti alla sperimentazione;
- ridurre al minimo gli ostacoli alla partecipazione, specialmente per le popolazioni che sono attualmente più sottorappresentate (anziani, poveri/senza-dimora, coloro che vivono in località remote e molte minoranze etniche);
- ridurre la dimensione campionaria necessaria, consentendo lo sviluppo di soglie individualizzate per misurare gli effetti del trattamento, anche per mezzo dell'adozione di sensori biometrici, migliorando la comprensione delle risposte individuali al trattamento.

Tuttavia, benché promettenti, anche i DCT introducono importanti sfide da affrontare, in particolare:

- gestione logistica della distribuzione;
- sviluppo dell'analisi dei requisiti utente;
- gestione di training e auditing;
- equilibrio tra centralizzazione e decentralizzazione.

I DCT costituiscono un valido complemento ai protocolli tradizionali, al fine di aumentare l'efficienza della ricerca medica e avvicinarla alle comunità interessate, ma occorre incrementare gli studi che ci permettano di giungere ad un loro uso appropriato, esteso e non solo in specifici settori.

I DCT sono anche un'occasione enorme per quei sistemi sanitari che sapranno investire su infrastrutture e riorganizzazioni mirate a garantire lo scambio tra hub specialistici e territori, specialmente utilizzando sistemi di telemedicina.

Dal punto di vista delle opportunità di sviluppo, è verosimile l'emergere di un vantaggio per quelle imprese che sapranno promuovere, utilizzare appropriatamente e condividere standard di riferimento e strategie open source.

Le Istituzioni hanno una responsabilità in più in tutto questo cambiamento, elaborare una governance riconosciuta e affidabile che svolga funzioni di guida e di sprone, senza rinunciare al controllo ma senza permettere che quest'ultimo assuma il significato di unica finalità del loro lavoro.

La tecnologia digitale alla base dei DCT può migliorare in modo significativo l'esperienza dei pazienti e sollevare i centri da alcuni carichi operativi, migliorando al contempo elementi importanti anche a livello di governance del sistema sanitario, quali: l'equità nell'accesso dei pazienti alle sperimentazioni; la loro migliore aderenza al protocollo e la minimizzazione del *drop-out*; la facilitazione della raccolta di dati *direct-from-patient* in merito ad esempio a metriche sulla qualità della vita e sull'esperienza del percorso intrapreso. Questo scenario è già in atto a livello globale, perciò il nostro Paese deve agire con urgenza in questo settore per non cedere rispetto alla forte competizione internazionale sull'innovazione della sperimentazione clinica.

I fronti su cui agire in tal senso, in parte indicati da quanto fatto nell'emergenza COVID-19, sono diversi e tutti critici:

- revisione degli aspetti regolamentari che definiscono le condizioni di riutilizzo dei dati clinici e sanitari per scopo di ricerca, incluso l'accesso strutturato da parte di privati accreditati;
- definizione di standard minimi di acquisizione dati nelle cartelle cliniche e nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), nonché di condizioni di interoperabilità tra sistemi esistenti;
- revisione delle competenze e degli organici (considerando il valore aggiunto essenziale di *Study Coordinator*, *Data Manager* e *Data Scientist*, figure spesso non previste dal nostro modello di ricerca pubblico);
- semplificazione del processo di approvazione dei protocolli di studio, favorendo ad esempio le comunicazioni digitali con gli Enti e l'utilizzo della firma elettronica/digitale;
- disponibilità ad accogliere forme di decentralizzazione che rispondano alle esigenze dei pazienti, favorendo dove opportuno la telemedicina, pur nella salvaguardia dei criteri di qualità e di corretta gestione dello studio predefiniti dallo sponsor e dal centro di riferimento.

Chiaramente si tratta di una sfida di rilevante portata, però ben controbilanciata dall'esigenza di sostenere la competitività dei centri di ricerca e dei ricercatori italiani, mettendoli nelle condizioni di operare con tempi e condizioni operative analoghe a quelle di altri Paesi europei.

Per di più, il processo di trasformazione e digitalizzazione delle sperimentazioni cliniche dovrà essere affiancato da una riflessione continua e dalla osservazione e rilevazione empirica dei nuovi rischi e benefici introdotti dall'uso delle tecnologie digitali, inclusi problemi di privacy e sicurezza, e altre possibili conseguenze negative. A riguardo occorre anche tenere presente che per la maggior parte gli sviluppatori delle tecnologie digitali non sono veri e propri partner nelle sperimentazioni cliniche, mentre i ricercatori non hanno le competenze necessarie a comprendere tutte le implicazioni dell'utilizzo di tecnologie digitali nelle sperimentazioni cliniche. Quindi, in futuro i gruppi di ricerca che si occupano di sperimentazione clinica dovranno includere tra i propri partner esperti analisti e informatici che si occupino dello sviluppo tecnologico e della raccolta, analisi, sicurezza e privacy dei dati. Così come i medici sperimentatori dovranno sviluppare maggiormente le proprie conoscenze tecnologiche e di scienza dei dati e dovranno condividere con i partner tecnologici un linguaggio comune.

Il coinvolgimento di personale non medico nella ricerca sanitaria porta con sé un grande potenziale di innovazione della ricerca stessa, ma è fondamentale che i nuovi partner sappiano integrare i principi di etica e protezione della privacy e sicurezza dei partecipanti nella progettazione delle nuove tecnologie digitali.

I dispositivi indossabili, le App per telefoni cellulari e i nuovi social media sono in grado di registrare aspetti sempre più dettagliati della vita quotidiana, talvolta senza che via sia un consenso diretto e volontario o informazioni chiare su come i dati verranno essere utilizzati, condivisi o trasmessi. Quindi, si comprende che l'uso improprio delle tecnologie e dei dati da esse generati può portare a conseguenze indesiderate, come la divulgazione inappropriata di informazioni personali e la diffusione di informazioni imprecise o fuorvianti.

In un panorama della ricerca in rapida evoluzione, con nuovi ruoli e collaboratori, sarà necessario far conoscere e rispettare anche ai ricercatori non medici i principi etici fondamentali della ricerca con l'uomo, tra cui il rispetto per le persone, la giustizia, l'autonomia e i benefici per i partecipanti.

I principi e le norme ampiamente accettati e condivisi nella ricerca biomedica, psicologica e sociale, richiedono che la partecipazione sia sempre volontaria e che il partecipante abbia espresso il proprio consenso informato, che i possibili rischi siano sempre bilanciati con i potenziali benefici della ricerca, che la ricerca includa in primo luogo le persone che potranno beneficiare maggiormente dei risultati, che sia valutato l'impatto per la collettività delle conoscenze acquisite, che vi sia stata una revisione esterna da parte di un comitato etico, e che siano previste protezioni aggiuntive per i gruppi più vulnerabili.

In tale contesto in continua evoluzione, gli sponsor e i ricercatori dovranno assumersi la responsabilità di avviare un processo di revisione e monitoraggio periodico dell'eticità degli studi. La riflessione etica non dovrebbe essere delegata unicamente ai comitati etici nel processo di valutazione e approvazione degli studi, ma andrebbe monitorata in modo continuo dal personale dello studio che dovrebbe includere competenze ed esperienze di etica della ricerca, nei metodi e nella gestione dei dati. Oltre a ciò, nella sperimentazione clinica decentralizzata e digitalizzata alcune ulteriori problematiche etiche potranno nascere dal ruolo sempre più attivo rivestito dai partecipanti.

Sponsor e ricercatori dovranno accettare di esercitare un minor controllo sugli studi. Molte attività si svolgeranno al di fuori delle cliniche di ricerca e in ambienti in cui i partecipanti avranno un maggior controllo sulle attività di ricerca. Le organizzazioni dovranno confrontarsi con la reticenza culturale che spesso crea barriere all'innovazione portate dai DCT.

Anche il Fascicolo Sanitario Elettronico potrebbe svolgere un ruolo importante nella realizzazione di nuovi DCT in Italia. Un esempio concreto di come ciò potrebbe essere possibile si osserva nell'esperienza della Regione Toscana riguardante la riorganizzazione della struttura del Fascicolo. Sono stati sviluppati due moduli innovativi: Il primo per la trasformazione grafica dei risultati dei singoli esami di laboratorio, l'altro per la notifica di una anomalia o del superamento di una soglia preimpostata di un valore di un esame. Il sistema sviluppato in Toscana ha consentito di integrare sempre più velocemente nuovi contenuti all'interno del Fascicolo Sanitario Personale, aumentando la qualità e l'omogeneizzazione dei contenuti stessi.

Per perseguire questo obiettivo per ogni tipologia di percorso deve essere definito un meta-modello con l'obiettivo di individuare uno standard unico per l'intero SSN (Servizio Sanitario Nazionale). La definizione di un meta-modello prevede per ogni sistema:

- individuazione del ruolo rivestito all'interno del sistema e relative responsabilità;
- definizione dei processi per gli aspetti organizzativi;

- definizione delle componenti costituenti l'architettura;
- definizione delle interfacce interne ed esterne;
- messaggi utilizzati per l'interoperabilità.

Per sviluppare ancora più efficacemente i DCT in Italia, sarebbe di grande utilità estendere l'attuale uso del Fascicolo Sanitario Personale "aprendo" sempre di più i dati verso un uso finalizzato al supporto del processo di cura. L'esempio della Toscana si sviluppa in tale direzione, cercando di arrivare ai suddetti risultati prevedendo:

- passaggio dallo standard dei messaggi scambiati da HL7 CDA v2 a HL7 FHIR e apertura degli stessi;
- uso di tecnologie che abilitino l'esecuzione di *real time analytics*;
- realizzazione di una piattaforma e di un'organizzazione di controllo che permetta a soggetti che sviluppano software sanitari di rilasciare proprie applicazioni di accesso ai dati e di garantire che gli utenti che hanno accesso ai dati siano sicuri e certificati.

Riguardo alle potenzialità nell'ambito della ricerca medica, appare quanto mai utile delineare un modello di sviluppo di DCT operanti per mezzo di adeguati sistemi di telemedicina e basati sulla costituzione di Collaborative Research Network che abbiano funzione di promozione e coordinamento delle attività di sperimentazione clinica, in ottica di partnership pubblico-privata.

Su tale prospettiva evolutiva il CNTNT ha svolto alcune esperienze preliminari tra il 2020 e il 2021, presso il Centro stesso, al fine di verificare concretamente la possibilità di realizzare una comunità virtuale tra centri di ricerca clinica, imprese ed enti pubblici, al fine di mettere a fattore comune gli RWD provenienti da DCT condotti in Italia.

Il CNTNT ha individuato una soluzione di *visual analytics online* che permette di coprire le funzionalità di esplorazione del dato, di analisi statistiche, di visualizzazione/presentazione delle informazioni e che permette inoltre di valorizzare e presentare i risultati del lavoro di ricerca. Nell'esperienza CNTNT, tale piattaforma software è stata collegata ai servizi cloud Microsoft Azure, in collaborazione con la Conferenza dei Rettori delle Università Italiane (CRUI). La macchina virtuale su Azure ha consentito di effettuare le esperienze di condivisione dati e di collaborazione a distanza per la loro elaborazione. Il CNTNT ha inoltre avviato uno studio per l'utilizzo, in combinazione con il suddetto sistema di *visual analytics online*, di un'ulteriore piattaforma informatica che si inserisce con un ruolo di front-end per facilitare una rete collaborativa nelle fasi di raccolta dati, di aggregazione complessiva, di studio e potendo anche offrire servizi di consultazione della base dati. Questo nuovo sistema consolida le informazioni di dati e metadati di telemedicina locale in *datamart* certificati, nazionali, in grado di collezionare efficacemente grandi quantità di dati provenienti dal territorio. Ciò può costituire la base strutturale per realizzare un CRN italiano dedicato ai DCT, capace di gestire i notevoli flussi dati che possono arrivare da RWD originati dai trial.

Questo sistema è anche indirizzato a mitigare le criticità nella raccolta dati relative ai tempi, alle modalità, alla burocrazia nella gestione dei protocolli, alla qualità del dato verificata a valle e non alla fonte. L'obiettivo è chiaramente quello di avviare nuove esperienze al fine di creare la massima efficienza possibile rispetto alle fasi di raccolta, pulizia, omogeneizzazione e qualità del dato. Allo stesso tempo esso può diventare uno strumento online di collaborazione per la ricerca clinica, di scambio di informazione, di raccolta di metadati e analisi dei dati.

Con queste esperienze preliminari, il CNTNT propone di realizzare un sistema di telemedicina che permetta la conduzione di DCT su qualsiasi tematica, basato sulla convergenza dei dati provenienti da dispositivi digitali lasciati alla diretta gestione decentralizzata dei pazienti e/o dei loro *caregiver*, unitamente ad altri dati collezionati da sistemi software centralizzati incaricati di gestire online automaticamente l'arrivo dei dati, il controllo di qualità immediato e la loro archiviazione nel database specifico, in opportuna correlazione tra loro e in modo analogo a quello in uso nei GIS.

Inoltre, si tenga in considerazione che la situazione di grande difficoltà globale a livello sanitario sta fornendo l'occasione per insistere sull'adozione di DCT, ma tutto questo si potrà realizzare sviluppando un ecosistema in grado di sostenerlo, coadiuvato dal coinvolgimento di tutti gli attori del sistema ricerca. Non è sufficiente la visione, occorre la volontà e l'ambizione collettiva per realizzarla.

Riguardo alle prospettive future, l'evoluzione dei DCT è tutt'ora in corso e sebbene si possa essere tentati di classificare gli studi come "convenzionali" o "remoti", è più utile pensare ad un percorso evolutivo dinamico che si allontana gradualmente dal disegno tradizionale puntando a disegni innovativi, inclusivi e decentralizzati.

La maggior parte degli studi clinici moderni si trova, infatti, già oltre quello che consideriamo un disegno prettamente convenzionale (*face to face*), grazie all'inserimento in diversa misura di tecnologie digitali. È importante riconoscere che esistono diverse tipologie di DCT e che non può esistere un singolo modello adatto a rispondere ad ogni quesito clinico.

I metodi utilizzabili per un DCT con sistemi di digitali rappresentano un insieme di percorsi organizzativi e tecnici che possono essere implementati durante la pianificazione e lo svolgimento di uno studio clinico. Le decisioni su quali di questi percorsi impiegare nelle singole fasi della sperimentazione dovrebbero essere basate sulle esigenze della ricerca stessa e della popolazione partecipante e non semplicemente dal desiderio di utilizzare metodi remoti.

Nel presente lavoro sono inoltre stati studiati i seguenti argomenti: il rapporto tra telemedicina e RWD nel sistema sanitario italiano; l'approccio dei comitati etici riguardo ai DCT, in particolare il consenso informato elettronico e l'uso del dato nella conduzione di attività di monitoraggio; l'esperienza regionale Toscana di evoluzione del fascicolo sanitario elettronico da raccolta file a piattaforma di erogazione di servizi, indirizzata verso la condivisione collaborativa dei dati sanitari; il significato e le prospettive dell'approccio DCT focalizzato al paziente; la metodologia e le best practice dei DCT e i relativi requisiti organizzativi, tecnologici e infrastrutturali. Completano il lavoro alcuni aspetti regolatori, un glossario e cinque appendici tematiche su: telemedicina, approccio direct-to-patient, inserimento dello *Study Coordinator* nei DCT, accesso pubblico alla piattaforma condivisa DCT, approfondimento su *eSignature*.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di marzo 2022, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, marzo 2022