

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
CHIMICA E TECNOLOGIA
FARMACEUTICHE**



TESI DI LAUREA

**Studi clinici decentralizzati in Italia:
panorama generale e punto di vista dei clinici**

RELATRICE: CHIAR.MA PROF.SSA MONICA MONTOPOLI

CO – RELATRICE: DOTT.SSA MARIA ANTONIETTA GENTILE

LAUREANDA: ALESSIA ALBANESE

N. MATRICOLA: 1197300

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Questo spazio lo voglio dedicare alle persone che, con il loro supporto e pazienza insana, mi hanno aiutato e accompagnato in questo meraviglioso percorso di cinque anni universitari. A mamma e papà, al loro costante sostegno ed ai loro insegnamenti senza i quali oggi non sarei ciò che sono. Senza i vostri sacrifici, tutto questo non sarebbe stato possibile.

Vorrei dirvi che prima o poi tutte le ansie e le preoccupazioni che vi ho gentilmente donato verranno ripagate, ma so che non accettereste i miei soldi; quindi, ci aggiorniamo dai.

Ringrazio mia sorella Annalisa, per essere nata prima lei e per avermi gentilmente tramandato le sue *skills* universitarie, probabilmente senza di queste ad oggi non mi laureerei in questa facoltà. All'amore dei miei nonni, alle loro chiamate e alle loro corse per illuminare le chiese di candeline.

Ringrazio di cuore Alberto per essermi sempre stato sempre accanto, per essere stato la mia continua fonte di crescita e per avermi sempre sostenuto in tutte le mie meravigliose idee e aspirazioni future.

Alle mie amiche per avermi accompagnato in questa avventura e per aver sempre cercato di ascoltare e annuire ai miei monologhi universitari.

Un sentito grazie alla Prof.ssa Montopoli, per avermi guidato verso la scoperta della ricerca clinica e un ulteriore grazie al Prof.ssa Zusso, contro-relatrice di tesi, per la sua gentilezza nell'indicarmi tutte le dritte indispensabili durante esposizione della mia tesi.

Ringrazio Roberto Vallalta e l'Azienda GlaxoSmithKline S.p.A. per avermi dato la possibilità di svolgere il mio lavoro di tesi in un luogo familiare e dinamico, che mi ha permesso di mettermi in gioco e fare un'esperienza che sarà preziosa per il mio futuro.

A Maria Antonietta Gentile per essere stata un'ottima tutor con la quale ridere e scherzare, vorrei farle sapere che ho eseguito un upgrade del mio udito per apprendere tutti i suoi preziosi consigli.

Infine, ringrazio me stessa. Ringrazio me stessa per averci sempre creduto e per aver sacrificato tempo prezioso della mia gioventù chiusa in camera. Ad oggi posso dirlo: Ne è valsa la pena.

Indice

Introduzione	6
Parte 1 – L’azienda	7
Capitolo 1: GlaxoSmithKline Spa	7
1.1 L’azienda	7
1.2 GMASE and Clinical Operations Team in Italia	7
Parte 2 – Introduzione	9
Capitolo 1: Breve storia della ricerca clinica- Da J.Lind alle GCP	9
Capitolo 2: Decentralized Clinical Trials (DCT)	13
2.1: Regolamentazione dei Decentralized Clinical Trials	16
2.2: DCT nello scenario italiano	21
2.3: Fondazione Smith Kline e FADOI per le digital therapeutics	25
Capitolo 3: Servizi delle DCT	27
Capitolo 4: Potenziali benefici dei Decentralized Clinical Trials	33
Capitolo 5: Incertezze / limiti / bisogni dei Decentralized Clinical Trials	36
Capitolo 6: Aree di applicazione dei DCT e strumenti di decentralizzazione	40
Capitolo 7 – Il panorama dei DCT nella Ricerca Clinica	47
Parte 3: Obiettivi	56
Parte 4: Materiali e metodi	58
4.1 Il punto di vista degli Sperimentatori	60
4.2 Il punto di vista dei Pazienti	66
4.3 Analisi statistica dei risultati delle <i>survey</i>	69
Parte 5: Risultati e discussione	70
Capitolo 8: Il punto di vista degli Sperimentatori	73
8.1 Popolazione di studio	73
8.2 Maggiori benefici in seguito all’implementazione dei DCT	74
8.3 Limitazioni ed incertezze correlate all’implementazione dei DCT	79
8.4 Servizi utili da implementare nell’ambito di uno studio clinico	84
8.5 Aree terapeutiche che potrebbero beneficiare nell’applicazione dei DCT	84
Capitolo 9: Il punto di vista delle Associazioni Pazienti	90

9.1 Popolazione di studio	92
9.2 Maggiori benefici in seguito all'implementazione dei DCT	95
9.3 Limitazioni ed incertezze correlate all'implementazione dei DCT	96
9.4 Servizi utili da implementare nell'ambito di uno studio clinico	99
9.5 Aree terapeutiche che potrebbero beneficiare nell'applicazione dei DCT	101
Parte 6: Aspetti conclusivi	105

Introduzione

L'obiettivo di questa tesi è esaminare l'implementazione degli studi clinici decentralizzati (DCT) nel contesto della ricerca clinica italiana. Gli studi clinici decentralizzati (DCT) sono un'innovazione degli studi clinici, permettono di combinare soluzioni tecnologiche e di design incentrati sull'utente per migliorare l'accessibilità allo studio, rendendo la partecipazione clinica semplice e conveniente. Per raggiungere questo obiettivo, sono stati utilizzati metodi di ricerca sia quantitativi che qualitativi.

La prima fase della ricerca ha coinvolto due *survey* parallele. La prima è stata rivolta agli sperimentatori e allo staff medico che partecipano agli studi clinici sponsorizzati da GSK, mentre la seconda è stata rivolta alle Associazioni Pazienti con cui l'azienda collabora. Queste *survey* hanno consentito di raccogliere dati quantitativi che sono stati successivamente analizzati utilizzando il test del chi quadro ed altri metodi statistici per valutare la significatività dei risultati ottenuti. Questo approccio quantitativo ha fornito una panoramica generale sulle opinioni e sulle esperienze personali da parte degli sperimentatori ed Associazioni Pazienti riguardo i benefici e le limitazioni derivanti dall'implementazione di tutte o di alcune di queste metodologie decentralizzate.

Nella seconda parte della ricerca, si è proceduto con un'analisi qualitativa più approfondita utilizzando approcci come l'analisi tematica.

L'analisi qualitativa è stata effettuata attraverso la conduzione di interviste con alcuni degli sperimentatori rappresentativi delle 3 principali aree terapeutiche in cui GSK è principalmente impegnata. Queste interviste hanno permesso di esplorare in dettaglio le sfide e le opportunità associate all'implementazione dei DCT da parte degli esperti del settore. Inoltre, sono state condotte interviste con le Associazioni Pazienti che collaborano con l'azienda, al fine di comprendere meglio il punto di vista dei pazienti e il loro coinvolgimento in questa tipologia di studi.

I risultati di entrambe le fasi della ricerca sono stati integrati per fornire una visione completa delle sfide e delle opportunità legate all'implementazione degli studi clinici decentralizzati in Italia. Questa tesi potrà contribuire a fornire, alle aziende farmaceutiche ed alle terze parti operanti nel settore della ricerca clinica, approfondimenti riguardo l'adozione di metodi decentralizzati e l'ottimizzazione del coinvolgimento dei pazienti in tali studi, contribuendo così a migliorarne l'efficacia e l'efficienza.

Parte 1 – L'azienda

Capitolo 1: GlaxoSmithKline Spa

1.1 L'azienda

GSK è un'azienda farmaceutica internazionale basata sulla ricerca, con tre aree di attività globali, che ricercano, sviluppano e producono rispettivamente farmaci, vaccini e prodotti di largo consumo per il benessere e la salute.



Figura 1: Logo aziendale.

Nel settore biofarmaceutico, in particolare, GSK previene e tratta le malattie con vaccini, farmaci specialistici e per la medicina generale. Con investimenti mirati, punta ad innovare in specifiche aree terapeutiche come malattie infettive, oncologia, HIV/AIDS, immunologia e respiratorio.

In Italia GSK è presente con l'headquarter commerciale (Verona), un centro ricerche dedicato ai vaccini (Siena), due siti produttivi (Parma, Rosia) che esportano in oltre 120 Paesi in tutto il mondo, un centro di arti grafiche per il packaging farmaceutico (Verona). A Verona ha sede anche la consociata ViiV Healthcare che si occupa di farmaci per il trattamento dell'HIV-AIDS. Il 2022 è un anno storico per GSK, in Italia e nel mondo.

Mentre nel nostro Paese si celebrano i 90 anni di presenza industriale, a livello globale si completa la suddivisione delle attuali attività in due aziende: una esclusivamente dedicata a farmaci da prescrizione e vaccini, che continua la tradizione biofarmaceutica GSK mantenendone anche il nome, e una nuova realtà, che prenderà il nome di Haleon, 100% dedicata al self-care.

Con 4300 dipendenti in Italia (il 6,4% dell'intero settore), la metà donne, GSK si impegna ad attrarre persone di valore e creare un ambiente di lavoro inclusivo, ricco di stimoli e possibilità di sviluppo. Un ambiente dove unire scienza, talento e tecnologia per essere un passo avanti rispetto alle malattie, insieme.

1.2 GMASE and Clinical Operations Team in Italia

Il team GMASE (Global Monitoring and Site Engagement) Italia è composto da circa 60 persone e ha l'obiettivo di condurre le sperimentazioni cliniche nel territorio italiano secondo GCP (Good Clinical Practice), procedure standardizzate aziendali e nel rispetto della normativa Europea e locale. Il gruppo è parte di un'organizzazione a livello globale denominata GCO (Global Clinical Operations), alla quale afferisce tutto il Global Team di Monitoring e Site Engagement.

Il team di GMASE Italia ha un'organizzazione strutturata e con precisi riporti gerarchici. Il Responsabile di tutta la struttura è il Clinical Operations Director: questa figura riporta a sua volta al Global Head di GMASE e rientra nel Global Leadership Team di GMASE. A livello locale, il Clinical Operations Director ha una linea funzionale di riporto verso il Direttore Medico.

Le figure di riferimento del Team GMASE Italia sono quattro:

- **Local Delivery Lead (LDL)** è il responsabile dello studio clinico a livello nazionale. Le sue responsabilità vanno dalla fattibilità e selezione dei centri clinici fino alla conduzione dello studio clinico. Il ruolo è suddiviso per aree terapeutiche per cui vi sono LDL allocati in area Oncologica, in area Vaccini e in area di Medicina Specialistica;
- **Clinical Research Associate (CRA)** è il Clinical Monitor dello studio, figura richiesta dalle GCP. Il CRA è responsabile della gestione di un definito numero di centri clinici che partecipano alla sperimentazione ed è il primo contatto del centro clinico in caso di necessità. Anche i CRA sono divisi per aree terapeutiche, seppur con una maggior flessibilità rispetto al ruolo LDL;
- **Clinical Operations Specialist (COS)** è un ruolo di supporto con diverse tipologie di attività necessarie alla conduzione dello studio. Una delle priorità di questo gruppo è la sottomissione etica e regolatoria all’Autorità Competente e ai Comitati Etici: è questo uno degli aspetti critici per essere competitivi con altri paesi nell’arruolamento di pazienti. Altre attività condotte dal Team di COS sono il supporto nell’invio di farmaco ai centri, la gestione degli archivi elettronici di studio e la supervisione delle terze parti con cui l’organizzazione collabora;
- **Quality & Compliance Risk Manager (QCRM)** è un ruolo che ha verso il Clinical Operations Director un rapporto funzionale, ma non diretto. Responsabilità principale di questo ruolo è la gestione del Registro dei Rischi, delle azioni di mitigazione da attuare per un efficiente controllo dei rischi evidenziati ed eventuali azioni correttive. Le interazioni del QCRM con gli altri componenti del Team locale sono frequenti.
- **Site Engagement Leader (SEL)** è responsabile dello sviluppo, della gestione e della supervisione di relazioni a lungo termine con i centri sperimentali, con le istituzioni strategicamente e operativamente importanti per GSK. Il SEL è un'interfaccia tra GSK ed i centri sperimentali con il fine di creare relazioni ottimali che consentano di velocizzare il delivery degli studi clinici e generare risultati in modo tempestivo e di alta qualità.

Attraverso queste figure il Team di GMASE Italia conduce le sperimentazioni in Italia, seguendo i tre principi fondanti o *pillar*:

1. L’ambizione per i pazienti (“*Ambitious for patients*”);
2. L’assunzione di responsabilità da parte di ognuno in merito al proprio impatto sui pazienti e sull’azienda (“*Accountable for impact*”);
3. La necessità di lavorare in qualità facendo “la cosa giusta” (“*Do the right thing*”).

Parte 2 – Introduzione

Capitolo 1: Breve storia della ricerca clinica- Da J.Lind alle GCP

L'evoluzione della ricerca clinica ha attraversato un lungo e affascinante viaggio coprendo un'ampia varietà di sfide - scientifiche, etiche e normative. La ricerca clinica affonda le sue radici in epoche remote ed in culture tra loro differenti. Tracce della sua evoluzione possono essere trovate a partire dalla Bibbia e nell'opera "Il canone della medicina" di Avicenna (980 - 1037), medico, filosofo, matematico e fisico persiano. "Il canone della medicina" viene considerata come il primo approccio sistematico ad un trial clinico, in quanto elenca alcuni principi, che rappresentano i fondamenti dell'*evidence based medicine* di oggi, a cui attenersi durante la sperimentazione di un nuovo medicamento. Avicenna raccomandava di studiare durante la sperimentazione clinica due casi di tipo contrario e di studiare il tempo di azione e la riproducibilità degli effetti. Queste regole suggeriscono un approccio contemporaneo per le sperimentazioni cliniche.

Il **primo studio clinico** venne condotto accidentalmente dal famoso chirurgo Ambroise Parè nel 1537 mentre prestava servizio nel trattamento dei feriti sul campo di battaglia. Il numero dei feriti continuava esponenzialmente a crescere mentre scarseggiava l'offerta del trattamento convenzionale, l'olio bollente. Per trattare tutti i feriti, il chirurgo dovette ricorrere a cure non convenzionali come un digestivo fatto di tuorli d'uovo, olio di rose e trementina. Con sua grande sorpresa, i feriti trattati con tale digestivo poterono riposare tutta la notte e mostrarono una diminuzione dell'infiammazione nelle ferite rispetto agli altri, ai quali il chirurgo aveva applicato l'olio bollente e ai quali dolore e gonfiore intorno alle ferite non era diminuito.

Dopo i viaggi di Colombo, navi sempre più grandi iniziarono a solcare gli oceani alla scoperta di nuove terre, dall'esploratore portoghese Vasco da Gama verso la fine del 1400, a Ferdinando Magellano nel 1519. Il pasto giornaliero dei marinai consisteva in carne salata, gallette, birra, formaggio, aceto e poco altro: nessuna fonte di vitamina C.

La vitamina C svolge tantissime funzioni nel nostro corpo, risulta fondamentale per esempio nella produzione del collagene, ma come specie abbiamo perso la capacità di sintetizzarla.

Ecco che durante i viaggi navali morivano più marinai di scorbuto che di battaglie navali.

In realtà che ai viaggiatori del mare, per scongiurare la malattia, servissero alcuni vegetali freschi era già noto ai cinesi che coltivavano zenzero sulle navi a questo scopo. Alcune navi coloniali olandesi e inglesi nel 1600 fecero uso di succo di limone per scongiurare lo scorbuto, ma si aggirava ancora molta confusione sui possibili trattamenti curativi. Alla fine del 1600, un trattato medico di malattie dei marinai descriveva alcuni rimedi: citava l'uso di frutta e verdura fresca, ma prescriveva anche cannella, aceto, siero di latte e acqua salata. Cose completamente inutili, ma certamente meno costose.

A chiarire scientificamente le cose fu il medico **James Lind** nel 1747, che, imbarcandosi sulla *Salisbury*, effettuò il **primo studio clinico controllato**. Lind selezionò dodici marinai affetti da scorbuto, il più possibile simili tra loro per condizioni fisiche ed età, e diede loro una dieta uguale per tutti, differenziando però l'ultimo ingrediente. I dodici selezionati dovettero seguire il trattamento ogni giorno, per sei giorni.

Il medico notò che solo due marinai che avevano ricevuto la porzione di agrumi (arance e limoni), migliorarono fino a riprendere il servizio. Lind pubblicò i risultati in un libro, ma sebbene i risultati fossero chiari la marina britannica cominciò a distribuire limoni contro lo scorbuto solo quarant'anni dopo, principalmente per il costo ancora troppo elevato della materia prima. [1] Fu quindi, grazie a una molecola che le esplorazioni navali, e le conquiste, furono possibili: l'acido ascorbico, che previene lo scorbuto.

Ci volle un altro secolo prima che emergesse un altro importante tassello nella storia della sperimentazione clinica moderna: il **placebo**. La parola placebo è apparsa per la prima volta in un dizionario medico nel Settecento a indicare una sostanza utile più per compiacere il paziente che per il suo effetto terapeutico. Il placebo è una sostanza che non contiene principi attivi, con le stesse caratteristiche organolettiche del farmaco sperimentale. Viene somministrata nei trials nella stessa forma farmaceutica e con la stessa posologia per fungere da confronto con il trattamento; seguendo la modalità del cieco. [2] Il fenomeno fu osservato per la prima volta in modo scientifico nel 1959 da H.Haas che evidenziò come la somministrazione di una sostanza inerte potesse produrre in circa il 30% della popolazione, effetti temporalmente correlati con la somministrazione e non alle sue proprietà terapeutiche.

La storia della ricerca clinica evolve con il progresso non solo della scienza, ma anche dell'etica, che ne guida l'operato durante la sperimentazione sull'uomo.

Durante la Seconda guerra mondiale, l'Europa fece da scenario a ricerche sperimentali condotte su esseri umani senza precedenti, sia per gli scopi prefissi che per il grado di crudeltà a cui erano sottoposti i prigionieri dei campi di concentramento.

Classificandoli come “esperimenti medici” i “dottori” delle SS somministrano cibo avvelenato ai prigionieri del campo di Buchenwald per indagare le proprietà venefiche di alcune molecole, i sopravvissuti servivano poi per successive autopsie. Furono condotti studi sui meccanismi del vomito provocandolo farmacologicamente, furono effettuati studi sui gruppi sanguigni per studiarne il decorso mortale, tramite trasfusioni tra persone di gruppo differente. Ai prigionieri più in buona salute vennero inoculati virus vivi per osservare le reazioni dell'organismo. Alcuni medici pubblicarono i risultati dei loro studi alla fine della guerra [3].

Durante il processo di Norimberga, che si svolse nell'omonima città tra il 1945 e il 1946, diversi medici furono processati, condannati e giustiziati per loro crimini. Nel verdetto fu inclusa una

sezione che comprendeva 10 regole che divennero la base dei codici di etica internazionale: il **codice di Norimberga**.

Il codice sanciva la necessità, inderogabile, di ottenere il consenso da parte del soggetto di studio, nonché il divieto assoluto di infliggere inutili sofferenze fisiche e mentali. [4]

Nel 1949 grazie all'azione congiunta dell'OMS e dell'UNESCO nacque il CIOMS, il *Council for international organization of medical sciences*, un'associazione internazionale, non governativa e no profit, che si occupa della diffusione delle linee guida per la conduzione etica della sperimentazione. Nel 1993 il CIOMS elaborò le “Linee guida etiche internazionali per la ricerca biomedica in soggetti umani”; nel documento viene ribadita la necessità del consenso informato e sottolinea l'importanza delle modalità di reclutamento dei partecipanti.

Nel 1964 la **dichiarazione di Helsinki** incluse come soggetti da tutelare anche le persone fisicamente o mentalmente incapaci, nonché i minori, gli anziani e le donne in gravidanza, non esplicitamente menzionati nel codice di Norimberga. Il consenso dei partecipanti diventò da “volontario” a “informato”, si prevedeva l'intervento di un tutore legale per quelle persone incapaci di fornire autonomamente tale consenso e di prevedere la valutazione e approvazione del Protocollo di studio da parte di un comitato etico esterno.

Purtroppo, i crimini perpetrati durante la Seconda guerra mondiale non furono gli unici esempi di violazioni dei diritti umani nel condurre una sperimentazione. Si ricorda l'esperimento condotto a Tuskegee tra gli anni Trenta e Settanta del Novecento su 400 maschi neri affetti da sifilide, mantenuti allo scuro di possibili trattamenti per poter studiare il decorso della malattia e l'esperimento su bambini con problemi mentali rinchiusi nella *Willowbrook State School* di New York che vennero infettati con il virus dell'epatite B tra il 1963 e il 1966.

La nascita delle **GCP** (Good Clinical Practice) origina dalla necessità di regolamentare la conduzione delle sperimentazioni cliniche proprio per evitare il ripetersi di episodi drammatici avvenuti nella storia e per bloccare l'approvazione di farmaci non adeguatamente testati (tra cui 1937: incidente da elisir di sulfanilamide e 1962: tragedia della talidomide).

Le norme di Buona Pratica Clinica sono state adottate dall'Unione Europea nel 1996 per uniformare la conduzione dei trials clinici a livello europeo e per attribuire uno standard internazionale uniformemente riconoscibile e accettabile.

La definizione di GCP è riportata nella sezione “Introduzione”: “uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico”.

[5]

Fra gli obiettivi troviamo quello di tutelare il benessere dei partecipanti all'interno dei trials, oltre a garantire che i dati raccolti siano attendibili ed accurati. Le linee guida specificano inoltre come devono essere condotti gli studi clinici, definiscono il ruolo e le responsabilità degli Sponsor, degli Sperimentatori e dei Monitor.

Le GCP sono state introdotte in Italia con il DM 15 luglio 1997. Successive direttive europee hanno rafforzato e precisato gli obblighi e le procedure di applicazione delle GCP, anche l'Italia ha contribuito all'aggiornamento di tali direttive con i decreti legislativi: DLgs 211/2003 e DLgs 200/2007.

Il D.Lgs. 211/2003 ad esempio definisce la terminologia di sperimentazione clinica "*Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea*" [6].

Nel dicembre 2016, è avvenuta una tra le più importanti revisioni, con l'aggiunta dell'addendum (E6 R2) allo scopo di incoraggiare e definire l'adozione di approcci più efficienti in merito al disegno dello studio clinico della conduzione, alla supervisione, alla registrazione e alla reportistica attraverso l'implementazione e l'utilizzo delle nuove tecnologie [7].

Le GCP sono costituite da 13 principi, i quali possono essere suddivisi in tre macrocategorie:

1. *Principi per garantire gli aspetti etici delle sperimentazioni:*

- Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici della Dichiarazione di Helsinki, rispettando le GCP e le disposizioni normative applicabili.
- Prima che uno studio abbia inizio, si deve valutare rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società.
- Uno studio potrà iniziare solo se i benefici attesi giustificano i rischi e continuare solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.
- I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.
- Il consenso informato deve essere ottenuto liberamente da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio.

2. *Principi per garantire gli aspetti tecnico-scientifici delle sperimentazioni:*

- Le informazioni disponibili, non cliniche e cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.

- Gli studi clinici devono essere scientificamente validi e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato.
 - Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di un comitato etico indipendente (IEC).
 - Le cure mediche prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato.
 - Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere l'istruzione, la preparazione e l'esperienza ad espletare le loro specifiche mansioni.
 - I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle GMP. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.
3. *Principi per garantire gli aspetti procedurali delle sperimentazioni:*
- Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata, conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.
 - Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.
 - Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

Man mano che i progressi scientifici continuano a verificarsi ci saranno nuove sfide etiche e normative che richiederanno aggiornamenti dinamici nel quadro etico e legale dei soggetti volontari reclutati negli studi clinici.

Capitolo 2: Decentralized Clinical Trials (DCT)

Gli studi clinici sono una tappa essenziale nello sviluppo di nuove terapie, consentono ai ricercatori di stabilire il corretto dosaggio e il metodo di somministrazione più adeguato di un nuovo trattamento, forniscono un metodo per confermarne l'efficacia sull'uomo, consentono di individuare eventuali effetti indesiderati e permettono di generare evidenze di alta qualità rispetto all'efficacia e alla sicurezza degli interventi sanitari. Le sperimentazioni condotte con modalità tradizionali, in ambito ospedaliero, hanno il vantaggio di essere realizzate in ambienti controllati, ma questa modalità è continuamente soggetta ad innumerevoli sfide quali l'utilizzo efficiente delle risorse, il contenimento dei costi, la riduzione dei tempi di completamento degli studi clinici, ma soprattutto

nell'ambito dell'identificazione dei pazienti, il loro reclutamento e il loro mantenimento all'interno dello studio. Tradizionalmente, le sperimentazioni cliniche hanno luogo negli ospedali o in altri siti di ricerca e richiedono ai soggetti di partecipare a diverse visite di studio in presenza, causando un grande onere per i partecipanti e rischiando così di escludere persone che non possono o non vogliono spostarsi per visite di studio.

Le potenzialità della “decentralizzazione” degli studi rispetto al centro ospedaliero sono note da anni, e il primo studio interamente *web-based* (*REMOTE - Research on Electronic Monitoring of Overactive bladder Treatment Experience*) risale al 2011. Queste formule di “decentralizzazione” sono state notevolmente accelerate durante le fasi più drammatiche ed acute della pandemia COVID-19. Le autorità regolatorie infatti, durante la pandemia, hanno permesso deroghe ai normali percorsi procedurali e l'efficienza delle tecnologie digitali ha consentito di eseguire in maniera efficiente la raccolta di dati e il controllo di qualità degli stessi.

La crescente diffusione della medicina virtuale, della *digital health* e delle nuove tecnologie in grado di raccogliere da remoto i dati dei pazienti, rappresentano in realtà uno scenario già abbastanza maturo. Basti pensare a quanto espressioni quali “sanità digitale”, “medicina digitale”, “telemedicina”, “*App* per la salute”, “intelligenza artificiale per la medicina”, “*software* come dispositivi medici” ecc. stiano sempre più entrando nel lessico e nel dibattito scientifico.

Questa maturità, nei prossimi anni si vedrà portatrice di una modifica significativa ed effettiva al volto delle sperimentazioni cliniche.

In quest'ottica si inquadra la crescente attenzione rivolta al mondo della ricerca verso i DCT che, soprattutto attraverso l'impiego delle tecnologie digitali e la valorizzazione di servizi di diagnostica ed assistenza territoriali, facilitano numerose attività previste nelle sperimentazioni cliniche e consentono lo spostamento di attività correlate alla sperimentazione presso il domicilio del paziente o presso strutture di prossimità. Questo fatto semplifica e minimizza la necessità per i partecipanti allo studio di recarsi ripetutamente presso il sito ospedaliero responsabile della ricerca.

Fra le varie definizioni di DCT disponibili a livello internazionale una delle più note e condivise fa riferimento al programma *Trials@home*, iniziativa specificamente dedicata a questa tipologia di studi e promossa nell'ambito dell'*Innovative Medicines Initiative* (IMI, partnership pubblico-privata fra la Commissione Europea e la *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - EFPIA*). Secondo tale definizione, i DCT sono “*Clinical trials that make use of digital innovations and other related methods to make them more accessible to participants. By moving clinical trials activities to the participant's home or to other local settings this minimizes or eliminates physical visits to a clinical trial center...*”.

Con il termine *Decentralized Clinical Trials* si intendono gli studi clinici virtuali, remoti o digitali, i quali possono essere facilmente personalizzati in base alla terapia, alla popolazione di pazienti o alla condizione studiata.

Gli studi clinici possono essere completamente decentralizzati (*fully DCT*) o impiegare un modello ibrido. In uno studio completamente decentralizzato, ogni aspetto, dal reclutamento al trattamento, al recupero ed all'analisi dei dati, viene eseguito da remoto; in uno studio ibrido, alcuni di questi aspetti richiedono una combinazione di procedure da remoto ed altre più convenzionali in loco.

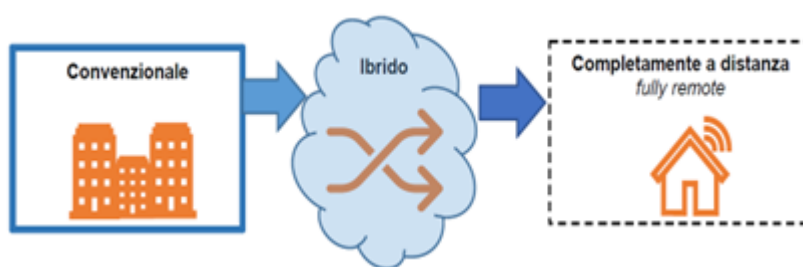


Figura 2: Modelli organizzativi degli studi clinici, dal convenzionale face to face al fully remote. Rapporti ISTISAN 22/4 IT.

I DCT sono un'innovazione degli studi clinici, permettono di combinare soluzioni tecnologiche e di *design* incentrate sull'utente per migliorare l'accessibilità allo studio, rendendo la partecipazione clinica semplice e conveniente. L'uso della tecnologia può consentire alle persone di prendere parte a studi clinici presso la propria abitazione senza necessità di spostarsi per partecipare a visite di studio o assentarsi dal lavoro o allontanarsi dal sostegno familiare. I DCT consentono un trasferimento di procedure dal centro di ricerca verso il domicilio del paziente o un centro locale più vicino al paziente. Alcuni esempi di queste procedure sono la raccolta del consenso informato, la conduzione di visite mediche, la somministrazione del farmaco o l'utilizzo di un dispositivo medico, la rilevazione dei parametri clinici e l'esecuzione di indagini diagnostiche.

È importante sottolineare che i DCT devono essere considerati come un ulteriore sviluppo dei metodi sperimentali della ricerca clinica, incorporando nuovi strumenti che si aggiungono al modello tradizionale senza modificare e sminuire i canoni metodologici nella produzione e raccolta dei dati. Si tratta di un processo avanzato che non interessa soltanto gli aspetti logistici della sperimentazione, ma promuove anche la possibilità di utilizzare dei nuovi biomarcatori digitali e nuovi *endpoint* digitali per produrre prove di efficacia.

I DCT sono un'applicazione presente e futura che mostra un enorme potenziale da sviluppare per migliorare l'esperienza dei partecipanti e l'efficienza degli studi clinici.

La piena realizzazione di questo potenziale dipenderà però, dalla condivisione delle conoscenze e dell'esperienze acquisite dai DCT in modo che i processi possano continuamente progredire, mantenendo la qualità, la sicurezza, la *privacy* e l'esperienza dei partecipanti in prima linea.

2.1: Regolamentazione dei Decentralized Clinical Trials

Le tecnologie e le procedure utilizzate per l'avvio degli studi clinici decentralizzati devono garantire gli stessi livelli di tutela per i pazienti e di sicurezza della gestione del dato, rispetto ai modelli tradizionali di conduzione delle sperimentazioni. Nonostante la costante e rapida evoluzione dello scenario, né a livello internazionale né a livello italiano, non è disponibile una normativa specifica per la conduzione dei DCT, sebbene l'ampia pubblicazione di documenti e di progetti che intendono delineare le normative per modernizzare gli studi clinici.

I riferimenti legali e procedurali per gli studi clinici decentralizzati sono rappresentati dai seguenti documenti:

- il Regolamento UE 536/2014 per la sperimentazione clinica,
- il Regolamento UE 679/2016 (GDPR) per la *privacy*,
- il Regolamento UE 745/2017 relativo ai dispositivi medici,
- le *Information security standard*; ovvero norme ISO (13485/2016 e 14155/2020 in particolare),
- Le Linee guida ICH GCP E6 (R2) attualmente in una fase di aggiornamento che prevede anche lo sviluppo di un Annex sull'argomento "*non-traditional interventional clinical trials*".

Per gli studi decentralizzati su farmaco o su dispositivo medico possono essere utilizzati i regolamenti e le norme tecniche già in vigore per gli studi clinici tradizionali.

- Dispositivi medici: le normative di riferimento sono il Regolamento Europeo 745/2017, le norme ISO 14155/2020 e ISO 13485/20165. La norma ISO 13485/20165 regola la convalida tecnica dei *software* per garantirne le affidabilità coinvolte sia nel processo di produzione dei dispositivi elettromedicali sia nelle attività di monitoraggio e controllo. Definisce, inoltre, i criteri di uso del *software* per garantirne la facilità di utilizzo.
- Farmaci: per far fronte alla crescente complessità degli studi clinici in termini di disegno e *data sources*, è avvenuta la revisione 3 delle GCP, che prevede una riorganizzazione completa delle ICH E6(R2). Tale revisione non modifica i tredici principi delle GCP, ma semplifica la sistematicità nell'adozione di innovazioni tecnologiche.

A gennaio del 2022, l'*European Medicines Agency* (EMA), la Commissione Europea e le Agenzie del Farmaco degli Stati Membri, hanno lanciato un'iniziativa dal nome "***Accelerating Clinical Trials in the EU***" (ACT EU), il cui fine è quello di aggiornare le modalità per la progettazione, l'avvio e la conduzione delle sperimentazioni cliniche e lavorare ad alcuni documenti sull'utilizzo e sulla validazione di sistemi computerizzati e sulla raccolta dati con modalità elettronica per gli studi clinici.

Il piano di lavoro di questa iniziativa definisce i risultati attesi e le tempistiche del programma nel periodo 2022-2026 ed include delle raccomandazioni che rispecchiano un primo ed importante passo verso il chiarimento dell'uso delle sperimentazioni cliniche decentralizzate nell'UE/SEE da parte della rete europea di regolamentazione dei medicinali. Gli obiettivi per il 2023 che coinvolgono direttamente i DCT permetteranno di facilitare l'innovazione dei metodi di sperimentazione clinica pubblicando una *roadmap* metodologica e sviluppando ulteriormente la guida sulle sperimentazioni cliniche decentralizzate. [8]

Nel marzo 2022 nell'ambito dell'iniziativa ACT EU, la Commissione Europea (CE), i capi delle agenzie per i medicinali (HMA) e l'Agenzia Europea per i medicinali hanno avviato un progetto sui DCT denominato *EU Decentralized Clinical Trials project (EU DCT project)*, che si proponeva di individuare:

- le progettazioni e le metodologie innovative per tutte le tipologie di sperimentazioni cliniche,
- le opportunità offerte dalle sperimentazioni cliniche decentrate in ambito europeo,
- le sfide poste dalle sperimentazioni cliniche decentralizzate.

Nel dicembre 2022, tale progetto ha portato alla stesura di un documento denominato "***Recommendation paper on decentralized elements in clinical trials***". Il documento si basa sull'esperienza acquisita dalla pandemia di COVID-19 ed evidenzia l'importanza e l'utilità degli strumenti digitali e delle procedure decentralizzate nel contesto sanitario e negli studi clinici.

Il documento è suddiviso in capitoli che delineano in modo specifico le considerazioni riguardanti alcuni aspetti della decentralizzazione della sperimentazione clinica, come:

- Considerazioni su come mantenere la supervisione sui dati in arrivo

In primis, è essenziale formare i partecipanti alla sperimentazione, gli sperimentatori ed i fornitori dei servizi coinvolti nella sperimentazione su come utilizzare gli strumenti digitali impiegati, al fine di garantire un'adeguata raccolta, revisione e trasmissione dei dati.

La revisione dei dati sulla sicurezza deve essere pianificata con una prospettiva basata sul rischio e sul profilo di sicurezza del prodotto medicinale sperimentale (IMP).

Nel protocollo deve essere specificato ed anticipato le tipologie di avvisi di sicurezza che possono verificarsi con l'utilizzo degli strumenti digitali e come questi saranno gestiti dallo *sponsor* e dallo sperimentatore.

- Processo di consenso informato digitale

La motivazione per condurre il processo di consenso informato in modalità remota deve essere fornita nel protocollo o in altro documento relativo al protocollo.

Lo *sponsor* dovrebbe anche descrivere nel protocollo il metodo scelto per ottenere il consenso informato, nel rispetto dei principi stabiliti dal CTR o dal CTD (Clinical Trial Directive), dall'ICH E6 (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), dal GDPR (*General Data Protection Regulation*) e dalla legislazione nazionale.

È opportuno utilizzare dei fogli informativi digitali e/o utilizzare metodi elettronici per la firma del modulo di consenso informato. La discussione per l'ottenimento del consenso digitale, giustificata nella domanda di sperimentazione clinica, si deve svolgere in un incontro digitale/virtuale, in tempo reale in cui le parti possano vedersi e comunicare tra loro tramite audio e video.

▪ Firma del consenso informato

Il consenso informato può essere firmato a distanza tramite "firma ad inchiostro bagnato" per spedizione e rispedizione per posta, o tramite firma elettronica avanzata.

Quando si utilizzano metodi elettronici, i soggetti partecipanti allo studio devono poter scaricare una copia elettronica del modulo del consenso informato firmato e datato, o devono poter ricevere una stampa della copia elettronica, protetta contro la modifica.

▪ Consegna di medicinali sperimentali e somministrazione a domicilio

Per determinare se tale approccio sia appropriato, deve essere prima completata una valutazione del rischio che dovrebbe prendere in considerazione i seguenti aspetti:

- la conoscenza dell'IMP e del suo profilo di sicurezza,
- le modalità di somministrazione,
- la popolazione di studio,
- la necessità di piani di emergenza, come la necessità di un periodo osservazionale,
- la preparazione dell'IMP finale per la somministrazione, la sua stabilità, le condizioni di conservazione e la robustezza della logistica di consegna dell'IMP (come il rischio di una consegna involontaria dell'IMP a un destinatario non previsto). [9]

La consegna dell'IMP a casa del partecipante allo studio, descritta nel protocollo della sperimentazione clinica o nel fascicolo del medicinale sperimentale, può includere la consegna dalla farmacia del centro clinico dello sperimentatore, da una farmacia delegata o da un deposito.

In alternativa alla consegna dell'IMP a casa del partecipante allo studio, l'IMP potrebbe essere dispensato dalle farmacie locali (sulla base di una prescrizione rilasciata dallo sperimentatore), a condizione che i requisiti di etichettatura, previsti da normativa, siano soddisfatti.

- Considerazioni sulla conservazione e la somministrazione di IMP a casa del partecipante allo studio

Lo *sponsor* e lo sperimentatore devono tenere conto di come soddisfare le condizioni di conservazione appropriate dell'IMP durante la fase di pianificazione della sperimentazione clinica e devono considerare la possibile formazione anticipata dei partecipanti allo studio, per quanto concerne la preparazione e somministrazione dell'IMP secondo protocollo. I passaggi per la preparazione e somministrazione devono essere presenti anche sull'etichetta dell'IMP. I criteri di inclusione/esclusione dei partecipanti alla sperimentazione devono includere disposizioni relative all'adeguatezza dell'abitazione del partecipante alla sperimentazione per la conservazione dell'IMP, come il controllo della temperatura e l'accesso limitato, ove necessario. Infine, si devono considerare le procedure per la restituzione dell'IMP dall'abitazione del partecipante allo studio e l'eventuale distruzione dell'IMP non utilizzato, in conformità con il protocollo ed i requisiti di sicurezza locali.

- Procedure svolte presso il domicilio del partecipante

Queste procedure potrebbero essere eseguite dal partecipante allo studio, dal personale dello sperimentatore che visita il partecipante allo studio a domicilio o da una persona incaricata dello studio e delegata ad eseguirle.

Lo *sponsor* e/o lo sperimentatore devono garantire una guida ed una formazione adeguata alla/e persona/e delegata/e per svolgere correttamente le mansioni.

Lo sperimentatore deve monitorare la compliance del partecipante allo studio, ricordando che i partecipanti allo studio hanno l'opportunità di incontrare lo sperimentatore di persona, se necessario/preferito, ed avere una linea di contatto diretto se è necessario un ulteriore supporto per svolgere un'attività correlata allo studio o per la raccolta dati.

Inoltre, devono essere presenti delle procedure per la segnalazione e la gestione degli eventi avversi rilevati dal partecipante allo studio o da qualsiasi persona delegata durante le visite domiciliari.

- Raccolta e gestione dei dati

Gli studi clinici decentralizzati sono caratterizzati da un ampio spostamento della raccolta dei dati dallo sperimentatore/sede ai partecipanti allo studio e/o ai loro *caregiver* e/o fornitori di servizi, secondo ICH E6 e secondo i requisiti del GDPR in materia di protezione dei dati. L'utilizzo di più sistemi richiede un'adeguata supervisione delle misure adottate dallo *sponsor* per garantire il controllo, la convalida e l'accesso d'insieme del flusso di dati secondo protocollo.

- Monitoraggio

Il monitoraggio permette il controllo della qualità negli studi clinici. Le procedure di monitoraggio possono suddividersi in monitoraggio centralizzato, monitoraggio del centro sperimentale, o una combinazione di entrambi. Il monitoraggio del centro sperimentale può essere eseguito in loco o fuori sede, da remoto.

Nella strategia di monitoraggio, descritta nel protocollo dello studio, si dovrebbe tener conto dei rischi specifici associati alla conduzione di attività da remoto, all'uso degli ePRO (Electronic Patient Reported Outcome) o dispositivi indossabili, ai luoghi ed ai soggetti coinvolti nella decentralizzazione.

Allo stato attuale, il quadro legislativo nazionale e/o comunitario regola in maniera precisa le sperimentazioni cliniche condotte presso le strutture sanitarie, mentre mancano regolamentazioni specifiche per lo svolgimento degli studi clinici decentralizzati.

Negli ultimi anni, l'evoluzione delle tecnologie volte alla raccolta diretta e semplificata dei dati digitali ha reso fattibile il continuo interesse verso la conduzione degli studi clinici decentralizzati. La pandemia da COVID-19 e le conseguenti restrizioni verso il contatto fisico, hanno focalizzato gli operatori della sperimentazione clinica e le agenzie regolatorie a valutare e adottare rapidamente metodi remoti e virtuali per permetterne la continuazione durante l'emergenza. La maggior parte degli studi clinici in corso, infatti, sono stati impattati e rallentati dalla pandemia, mentre i vari studi clinici che già avevano implementato alcuni metodi decentralizzati si sono resi meno vulnerabili alle successive restrizioni sulle attività *face-to-face*, come ad esempio il reclutamento e le visite di studio. Tuttavia, è emersa la necessità di adeguare e modernizzare le normative vigenti e le Good Clinical Practices per effettuare questo tipo di studi e per far fronte alla situazione contingente.

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

1. favorire la possibilità di effettuare procedure di studio a casa del paziente, preservando l'accuratezza e la qualità del dato;
2. utilizzare altri laboratori locali rispetto a quelli di riferimento del centro sperimentale;
3. fornire il farmaco di studio direttamente al domicilio del paziente, senza lo spostamento del paziente;
4. effettuare attività di monitoraggio da remoto dei *source document*, preservando la corretta protezione dei dati;
5. rispettare il piano di *Source Document Verification* e *Source Document Review* come descritto nel Monitoring Plan. [10]

2.2: DCT nello scenario italiano

Come prima affermato, la pandemia COVID-19 ha consentito l'accelerazione di disposizioni da parte delle autorità regolatorie, FDA, EMA e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nell'adottare misure tempestive che rendessero possibili alcune attività sperimentali in modalità digitale e decentralizzata.

In seguito alla dichiarazione dell'11 marzo 2020 da parte del direttore generale dell'OMS, in cui si affermava la diffusione del Covid-19 come pandemia, il giorno seguente è stata pubblicata la prima versione della comunicazione AIFA "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19", seguita dai successivi aggiornamenti di aprile e settembre 2020 [11] [12]. La comunicazione ha rappresentato un importante punto di partenza per l'aggiornamento normativo inerente alla conduzione degli studi clinici più moderni, inclusi gli studi decentralizzati.

Tale comunicazione ha permesso di fornire semplici e rapide indicazioni per approvare, avviare e condurre sperimentazioni cliniche in seguito alle misure restrittive adottate durante l'emergenza COVID-19, mantenendo elevati livelli di qualità e permettendo di modificare alcune procedure al fine di consentire la continuità degli studi nella massima tutela dei partecipanti e sotto l'adeguata supervisione degli sperimentatori principali.

Queste procedure includono visite condotte in telemedicina, consenso informato elettronico, consegna di farmaco sperimentale a domicilio del partecipante allo studio, l'esecuzione di esami di laboratorio o strumentali a livello locale e la possibilità di effettuare la Source Data Verification da remoto. La Source Data Verification (SDV) è il processo di convalida dei dati di origine e funge da importante fase di controllo della qualità per garantire l'integrità e l'accuratezza dei dati degli studi clinici e fa parte dei requisiti normativi per le sperimentazioni cliniche. [13]

Nel maggio 2021, AIFA ha pubblicato la "*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)*", [14] concepita allo scopo di agevolare e supportare un più rapido accesso verso i prodotti medicinali innovativi e verso una medicina personalizzata.

AI e ML sono due sistemi che permettono di elaborare ed analizzare grandi volumi di dati per rendere più efficienti i processi aziendali. L'intelligenza artificiale è l'insieme di tecniche che consente a un sistema di ragionare come il cervello umano in un contesto anche molto ampio di argomenti, mentre nel caso del *machine learning* il sistema apprende in maniera autonoma da un data set relativo ad un contesto specifico, con l'obiettivo di migliorare progressivamente la sua conoscenza e definire modelli più accurati. [15]

Nella pubblicazione sono presenti anche le indicazioni verso la Conferenza Stato-Regioni con l'intesa riguardante i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi per l'autorizzazione all'esercizio e per l'accreditamento delle cure domiciliari, pubblicata ad agosto 2021.

Durante la fase acuta della pandemia, FDA ha rilasciato una linea guida specifica su come condurre studi clinici virtuali [16], a cui si sono aggiunte le linee guida per la conduzione di studi clinici in determinate aree come quella oncologica [17].

Questi documenti hanno fornito le basi per le linee guida della FDA pubblicate nel dicembre 2021 sull'uso delle tecnologie della digital health per raccogliere da remoto dati nell'ambito di sperimentazioni cliniche [18].

Il 10 febbraio 2022 è stata pubblicata la versione n.5 del documento “*Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic*”. Il documento contiene raccomandazioni temporanee per l'implementazione dei DCT, riferite al periodo pandemico, che rappresentano importanti riferimenti non solo in un contesto emergenziale, ma anche verso una prospettiva futura.

Nello specifico della realtà italiana, in relazione alla pandemia AIFA ha autorizzato:

- 1) la sottomissione all'Agenzia ed ai Comitati Etici delle pratiche di richiesta di autorizzazione per gli studi (o emendamenti) sulla base di documentazione fornita in forma elettronica/dematerializzata;
- 2) l'acquisizione del consenso informato del paziente con l'ausilio di strumenti elettronici validati;
- 3) l'invio della fornitura del farmaco per la sperimentazione (preferibilmente per il tramite della Farmacia Ospedaliera) al domicilio del paziente;
- 4) lo svolgimento delle procedure previste dal protocollo di studio a casa del paziente (esempio valutazioni cliniche o somministrazione di terapie complesse) in presenza del personale del centro di ricerca o di agenzie terze; sotto la supervisione dello Sperimentatore Principale,
- 5) lo svolgimento di analisi biochimiche e/o strumentali in strutture vicine al domicilio del paziente anziché presso il centro di ricerca ospedaliero;
- 6) la conduzione della *source data verification da remoto* previa autorizzazione del Data Protection Officer (DPO) dei centri sperimentali.

Ma quali di queste condizioni specifiche e di queste semplificazioni si trasformeranno da deroga emergenziale in deroga permanente?

Oltre ai già citati provvedimenti AIFA riguardanti il periodo di emergenza da SARS-CoV-2 e la pubblicazione nel maggio 2021 della *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)* diffuso sempre da AIFA e la pubblicazione dell'accREDITAMENTO delle cure domiciliari, emessa ad agosto 2021; al momento sia a livello internazionale che nazionale, il quadro regolatorio specifico per i DCT risulta essere sostanzialmente assente.

Il nostro Paese dovrebbe realizzare degli interventi di sistema multimodale, che comprendano aspetti di carattere normativo-regolatorio, culturale ed infrastrutturale e che permettano un'efficace

implementazione dei DCT. Sotto il profilo normativo, l'Italia può promuovere iniziative nazionali come linee guida o raccomandazioni orientate principalmente in una logica di chiarezza e semplificazione, ma dovrà tenere conto anche delle indicazioni proposte a livello europeo.

Dal punto di vista della realtà italiana, l'Italia dovrà:

- intensificare la consapevolezza dei benefici e dei limiti dei DCT nei confronti dei cittadini/pazienti e dei professionisti sanitari,
- estendere la consapevolezza dei vantaggi nell'utilizzo dei DCT verso le direzioni delle strutture ospedaliere e territoriali del SSN (Servizio Sanitario Nazionale) e verso i Comitati Etici,
- promuovere lo sviluppo di competenze professionali specifiche, tra cui il *data analysts* e *data scientists*.

Nonostante l'esigenza di un aggiornamento delle GCP, gli ultimi due anni hanno permesso di individuare alcuni aspetti che possono essere mantenuti per la conduzione degli studi clinici nei prossimi anni.

Nello specifico:

- la valutazione/validazione delle pratiche di richiesta di autorizzazione per gli studi può essere effettuata da AIFA e dai Comitati Etici sulla base di documentazione fornita in forma elettronica/dematerializzata, senza dunque il tradizionale invio del cartaceo e dei *compact disk*.

La Comunicazione AIFA riconosce la possibilità di rendere disponibile il farmaco ai pazienti senza che gli stessi debbano recarsi in ospedale, compiere alcune attività connesse alla sperimentazione clinica (ad esempio visite ed esami, gestione delle reazioni avverse, ecc.) presso il domicilio del paziente o una struttura diversa dal centro clinico sperimentale. Le attività devono essere comunque svolte sotto la supervisione e la responsabilità del Promotore e dello Sperimentatore Principale, eventualmente anche per tramite di agenzia/aziende specializzate di servizi terzi (ad esempio per attività di *home nursing*).

Per ogni studio clinico decentralizzato, a causa dell'eterogeneità con la quale questo tipo di studi può essere realizzato, è importante mantenere:

- la valutazione caso per caso del rapporto rischio/beneficio delle procedure previste,
- un'attenta valutazione di ogni singolo protocollo,
- gestione dati da parte dei promotori degli studi e delle Autorità Competenti/Comitati Etici, per garantire livelli accettabili di sicurezza dei pazienti e qualità dei dati.

Anche gli organizzativi riguardanti la gestione e l'implementazione degli studi decentralizzati non mancano di criticità. Come successo durante la pandemia, si aspettano adeguati chiarimenti dall'AIFA e la pubblicazione di linee guida aggiornate come la revisione 3 delle ICH GCP, al

momento non ancora disponibile, per permettere la conduzione degli studi in maniera totalmente decentralizzata o ibrida.

Tuttavia, poiché la revisione 3 delle ICH GCP non è ancora stata pubblicata, tutte le azioni intraprese durante la conduzione di uno studio decentralizzato devono essere in linea con la versione GCP corrente e tutti i sistemi tecnologici utilizzati, durante lo studio, devono essere opportunamente validati.

Da tutti questi presupposti è nato il progetto “*Decentralized Clinical Trials per l’Italia - #DCTxITA*”, avviato da Fondazione Smith Kline in collaborazione con Fondazione FADOI con l’obiettivo di creare un confronto che preveda la partecipazione del più ampio numero possibile di soggetti nazionali interessati al tema [19]. Il progetto ha l’obiettivo di sviluppare un approfondito contributo editoriale volto ad analizzare la situazione internazionale delle condizioni operative, strutturali, tecnologiche e normative correlate al tema in questione, con lo scopo di produrre una *roadmap* utile a realizzare un miglioramento nel sistema della ricerca clinica italiana.

L’implementazione di queste raccomandazioni consentirà al nostro Paese di diventare un punto di riferimento per lo sviluppo di terapie e riabilitazioni digitali, farmaci ed altre tecnologie per la salute. Nel progetto viene prestata particolare attenzione a come i DCT possono concorrere al progresso ed alla sostenibilità del nostro Paese; alla centralità del paziente e l’importanza delle valenze etiche per i DCT; alla cura degli aspetti della *implementation/execution*, che in genere rappresentano per l’Italia il passaggio più critico; a sviluppare ed approfondire aspetti complementari a quelli trattati nell’ambito di altre iniziative nazionali sul tema degli Studi Clinici Decentralizzati.

Il progetto analizza diversi aspetti del tema dei DCT:

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

Il progetto ha portato alla pubblicazione di un documento che offre elementi di sintesi e di discussione per le Istituzioni e gli *stakeholder*, e contribuisce ad un’efficiente e tempestiva implementazione dei DCT anche nel nostro Paese. L’importanza di questa pubblicazione è data dal voler evidenziare la portata degli studi clinici decentralizzati come una questione che non riguarda

solo le aziende farmaceutiche e le agenzie regolatorie, bensì tutti gli *stakeholder* del sistema salute, compresi ovviamente i pazienti.

Il progetto è in forte continuità con la simile iniziativa recentemente realizzata dalla Fondazione Smith Kline e FADOI centrata sulle Terapie Digitali (DTx).

Dalla lettura delle pubblicazioni relative a questi due progetti, si può dedurre che la continua innovazione in area di ricerca e sviluppo (R&D), risulta un aspetto essenziale per poter utilizzare e sviluppare queste nuove terapie digitali e sfruttare le attività da remoto e decentralizzate anche in Italia.

2.3: Fondazione Smith Kline e FADOI per le digital therapeutics

La Fondazione Smith Kline e FADOI hanno recentemente collaborato alla stesura del documento “**Digital therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond**” [20] con l’obiettivo di sensibilizzare le Istituzioni e gli *stakeholder* rispetto allo sviluppo e all’utilizzo delle terapie digitali.

Il documento in questione analizza le tecnologie che "offrono interventi terapeutici guidati da programmi *software* di alta qualità, basati su evidenze scientifiche ottenute attraverso indagini cliniche di conferma metodologicamente rigorose, per prevenire, gestire e trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali", [21] definendole come **terapie digitali** (DTx).

Le terapie digitali non sono semplici applicazioni da scaricare sul proprio Smartphone per monitorare parametri sulla salute o sistemi offerti dalle aziende farmaceutiche che aiutano i pazienti nella gestione delle loro patologie, come i *Patient Support Program*.

Le DTx consistono invece, in veri e propri *software* curativi, capaci di migliorare risultati clinici al pari di un trattamento farmacologico. Possono assumere la forma di applicazioni, videogiochi, siti web, o addirittura dispositivi indossabili (*wearable*). Integrano o sostituiscono le terapie tradizionali, grazie a strumenti che permettono di correggere alcuni comportamenti di stile di vita attraverso la realizzazione digitale di programmi e linee guida.

Negli ultimi anni sono state sviluppate una quantità sempre maggiore di piattaforme DTx, che permettono di apportare miglioramenti sostanziali grazie all'assistenza sanitaria personalizzata come ad esempio:

1. La piattaforma DTx di **Sidekick**, costruita da un team di livello mondiale di medici, esperti comportamentali, psicologi e leader tecnologici. La piattaforma è progettata per soddisfare le esigenze delle persone con condizioni e comorbilità multi-croniche [22]. Ad esempio, il trattamento della dermatite atopica (eczema), artrite psoriasica, artrite reumatoide, NASH, colite ulcerosa, morbo di Crohn, maternità ad alto rischio, cancro al seno e insufficienza cardiaca congestizia.

2. L'applicazione **Somryst**, sviluppata da Pear Therapeutics e approvata dall'FDA, per il trattamento dell'insonnia cronica per i pazienti sopra i 22 anni, destinata a fornire un intervento neuro-comportamentale. Sempre la stessa azienda ha sviluppato un'altra piattaforma **reSET** contro l'abuso di sostanze, approvata dall'FDA, sotto la supervisione di un medico.
3. Un sistema di realtà virtuale, chiamata **EaseVRx**, contro il trattamento per il mal di schiena cronico, autorizzato dall'FDA. Il trattamento EaseVRx utilizza i principi della terapia cognitivo-comportamentale, che mira ad aiutare le persone a riconoscere e comprendere vari modelli di pensiero ed emozioni. A questo motivo, il sistema include un auricolare ed un dispositivo per aiutare il paziente durante gli esercizi di respirazione.

Le caratteristiche fondamentali delle terapie digitali che le distinguono dalle terapie farmacologiche tradizionali sono: la capacità di interagire e modificare i pensieri dei pazienti, i comportamenti di chi le utilizza e l'abilità di coinvolgere il paziente (e/o il suo *caregiver*) nel percorso di cura.

Le terapie digitali, DTx, rappresentano una nuova frontiera della *digital health* e possono essere usate in autonomia o in associazione con altri interventi terapeutici, ad esempio un farmaco.

In realtà, ad oggi in Italia non esistono DTx disponibili per uso prescritto e/o clinico, e/o riconosciuti dal servizio sanitario, nonostante i DTx siano già autorizzati e disponibili per l'uso in altri Paesi, soggetti a prescrizione medica ed al rimborso da parte dei servizi sanitari pubblici come in Francia e in Germania o rimborsabili da sistemi di assicurazione sanitaria privata, come negli USA.

I DTx vengono considerati come dispositivi medici e per questo sono soggetti alle disposizioni del regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici, entrato in vigore nel maggio 2021.

Tuttavia, occorre sottolineare che tale regolamento non approfondisce e non si sofferma sulle disposizioni specifiche per i DTx, mostrando importanti lacune sulla gestione e sicurezza dei dati, sulla suddivisione in classi di rischio e verso l'approccio che gli organismi notificati devono adottare in merito alle normative applicabili alle DTx. La mancanza di direttive specifiche per i DTx nel regolamento può essere dovuta a una voluta flessibilità nella gestione dei dispositivi medici.

In accordo con il regolamento (UE) 2017/745, le terapie digitali DTx devono dimostrare un beneficio clinico ed un'efficacia clinica e per questo devono essere validati clinicamente, tramite studi clinici. Il beneficio clinico deve essere preso in considerazione nella fase di progettazione dello studio per evitare che si presenti la necessità di ricominciare da zero l'intera indagine clinica, sebbene anche in questo caso il regolamento non fornisca dettagli particolari su questo aspetto.

Nel caso specifico dell'Italia, l'ente regolatorio per l'approvazione e la supervisione dei farmaci, inclusi quelli digitali o basati sulla tecnologia è il Ministero della Salute, ma data la complessità gestionale potrebbe essere utile coinvolgere altre istituzioni come l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'Istituto Superiore di Sanità.

Una proposta potrebbe essere la disposizione di legge per l'Italia di istituire una commissione dedicata all'interno della Direzione Generale per i Dispositivi Medici e i Servizi Farmaceutici del Ministero della Salute, consentendo così una corretta valutazione dei DTx, la negoziazione della politica di rimborso e la loro inclusione nei livelli di assistenza essenziali. [20]

L'Italia inoltre potrebbe considerare come modello valido e utile il sistema tedesco, attivo da Aprile 2020, che ha già permesso di immettere sul mercato molti prodotti DTx e ha permesso di conciliare le esigenze sanitarie e quelle dei produttori.

Data la continua evoluzione e crescita della salute digitale, le Società Scientifiche e le Associazioni di Pazienti e Familiari dovrebbero essere direttamente interessate e coinvolte nell'uso, nella promozione e nello sviluppo delle tecnologie sanitarie digitali, ma al momento queste iniziative nel caso di DTx sono piuttosto limitate.

Le varie società e associazioni italiane dovrebbero contribuire con rapidità, ciascuno all'interno del proprio campo e in sinergia con altri *stakeholder* del sistema sanitario, alla creazione e al rafforzamento delle competenze di queste tecnologie nei percorsi di cura.

Capitolo 3: Servizi delle DCT

La pandemia da COVID-19 ha sottolineato l'importanza della ricerca sanitaria come mai prima d'ora. Nell'ambito specifico della ricerca clinica, lo sforzo di trovare rapidamente risposte alle sfide sanitarie ed alle opzioni terapeutiche ha evidenziato la necessità di una ricerca tempestiva, efficiente, eticamente corretta, in grado di garantire la qualità e l'affidabilità dei dati raccolti. [23]

Il successo negli ultimi anni dei DCT è dovuto principalmente alla capacità di tali studi di inserirsi sia nelle dinamiche delle attività di ricerca, sia in quelle dell'assistenza, senza generare complicazioni per i professionisti ed i sistemi sanitari. L'avvento dei DCT non si basa solamente nell'adozione di soluzioni tecnologiche, ma si basa soprattutto in un cambiamento gestionale, che vede il paziente al centro dell'organizzazione dell'attività di sperimentazione clinica.

I DCT consentono, per le varie fasi di uno studio clinico, di fornire al paziente una selezione più ampia di modalità con le quali effettuare alcune attività/procedure. La scelta di quali strumenti/modalità/attività sfruttare deve considerare i seguenti aspetti:

- caratteristiche della popolazione di studio e numero dei partecipanti da arruolare,
- requisiti della domanda di ricerca,
- tipo di medicinale,
- tipo e numero di valutazioni cliniche da effettuare alla popolazione di studio,
- tipologia della terapia in studio e la malattia da trattare,
- fase dello studio.

Questi elementi dovrebbero essere considerati singolarmente e in combinazione quando si pianifica e si implementa l'uso di attività decentralizzate.

La tecnologia utilizzata nel DCT deve essere ben espressa nel protocollo di studio, nella documentazione autorizzativa inviata ai Comitati Etici e nelle convenzioni con i centri clinici, oltretutto deve rispondere ai principi di *Privacy by Design e by Default*.

Tali principi fungono da garante per assicurarsi che tale tecnologia poggi esclusivamente su server e servizi di assistenza europei, che i livelli di sicurezza vengano mantenuti per la durata dello studio, e che l'intero trattamento dei dati sia sottoposto ad una valutazione di impatto ex art. 35 GDPR con esito positivo. [20]

Da un punto di vista tecnologico, ad oggi non mancano i sistemi per gestire in maniera decentralizzata la conduzione di uno studio clinico, ma manca piuttosto la possibilità di avere degli standard di interfaccia per la gestione comune dei dati.

In seguito, sono riportati alcuni dei servizi decentralizzati che sono stati principalmente sfruttati ed implementati nello sviluppo di uno studio clinico:

- 1. Spedizione del farmaco a casa del paziente**
- 2. Analisi cliniche ed indagini strumentali in centri locali**
- 3. Source Data Verification da remoto**
- 4. Possibilità di scambio di documenti per via elettronica**
- 5. Acquisizione del consenso informato elettronico**
- 6. Completamento degli electronic Patient-Reported Outcome (ePRO) e degli electronic Clinical Outcome Assessment (eCOA)**

Nel dettaglio:

1) Spedizione del farmaco a casa del paziente

La Comunicazione AIFA prevede, sulla base di accordi espliciti tra il Direttore della farmacia e sperimentatore principale, la consegna diretta del prodotto medicinale sperimentale dalla farmacia ospedaliera ai soggetti arruolati. La consegna a domicilio avviene tramite corrieri dedicati che garantiscano un trasporto in condizioni controllate, la riservatezza dei dati personali dei pazienti partecipanti e un flusso operativo regolato con procedura scritta.

In ogni caso, per la gestione dei prodotti in studio vengono fornite al paziente tutte le informazioni necessarie che avrebbe ricevuto presso il centro sperimentale se lo studio clinico si fosse svolto secondo i canoni. Se il farmaco/dispositivo medico richiede una complessa manipolazione/utilizzo, vengono introdotte delle attività di *home healthcare*, effettuate da parte di personale specializzato.

Tuttavia, la via basilare, secondo la norma italiana vigente (DM 21 dicembre 2007), da preferire resta ugualmente la consegna alla farmacia ospedaliera e da questa allo Sperimentatore che si occuperà della regolare dispensazione verso il paziente.

In realtà, esisterebbe un'opzione di consegna diretta a casa del paziente, tramite la consegna a un deposito per conto dello Sponsor/CRO, ma questa opzione, dovrà essere opportunamente chiarita da una norma o da una linea guida, che ne specifichi le direttive.

Un modello possibile per la consegna a domicilio con corriere certificato potrebbe essere quello progettato dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO), che si propone di integrare il servizio clinico di valutazione di aderenza, persistenza e farmacovigilanza in carico alla farmacia ospedaliera [24].

Dovrebbe essere pubblicata una linea guida integrativa, che permetta la possibilità di collaborare con le farmacie territoriali (farmaco, dati, questionari) per la spedizione domiciliare del prodotto medicinale sperimentale. In aggiunta, occorrerebbe un'adeguata formazione dei farmacisti del territorio per quanto riguarda la gestione del farmaco sperimentale, le procedure di studio e le GCP.

2) Analisi cliniche ed indagini strumentali in centri locali

Le analisi cliniche e le indagini strumentali sono regolate ai sensi del Decreto Ministeriale (DM) 19 marzo 1998 o autocertificate ai sensi della Determina AIFA 809/2015 e queste potrebbero avvenire in strutture vicine al domicilio del soggetto, preferibilmente in strutture pubbliche oppure, se private, riconosciute idonee. [25]

Attualmente sono presenti due importanti impedimenti: il primo impedimento è di tipo burocratico, causato dal Decreto del 1998 sull'accreditamento delle strutture e dei laboratori, il secondo invece, più di natura critica rispetto alla possibile eterogeneità dei valori normali tra i laboratori ed dalla conseguente riconciliazione. Tale DM potrebbe essere abrogato e sostituito con quanto già presente nelle GCP con valutazione delle strutture stesse da parte dello Sponsor, anche in base alle peculiarità del singolo protocollo. [20]

Un altro aspetto critico è che la raccolta dei *source document* risulta più laboriosa e complessa e richiede sforzi organizzativi maggiori per lo Sponsor e per le CRO. In ogni caso, come accaduto durante l'emergenza COVID-19, l'aggiornamento delle GCP rev2 che riguarda prelievi ed analisi effettuate in accordo con il protocollo, dovrebbe espressamente prevedere la possibilità di eseguire esami di routine presso il domicilio del paziente da parte di personale specializzato e controllato attraverso procedure gestite dallo staff del centro di sperimentazione.

3) Source Data Verification da remoto

Durante la pandemia COVID-19 è stata concessa una straordinaria esenzione che ha permesso ai monitor di effettuare la verifica dei dati sorgente (*Source Data Verification*) da remoto. Al termine dello stato d'emergenza, purtroppo, questa modalità non risulta più attuabile. Tuttavia, tale modalità

sarebbe conforme alle direttive normative per l'implementazione dei DCT seguendo alcune indicazioni:

- lo sponsor-titolare garantisce che il monitoraggio da remoto sia conforme al GDPR;
- l'accesso deve essere limitato alla sola lettura dei dati, senza permettere al monitor di memorizzare dati personali dei pazienti sul proprio PC/tablet;
- l'accesso remoto dei dati, da parte del monitor, deve essere concesso solo quando necessario e nel tempo necessario per l'attività;
- non devono essere imposti oneri aggiuntivi e non necessari ai centri clinici, o esercitate pressioni indebite da parte degli sponsor o delle CRO per modificare le procedure esistenti presso il centro.

A conferma dell'interesse e dell'attualità del tema relativo all'implementazione dell'SDV da remoto, nel dicembre 2021 FDA ha diffuso, per consultazione pubblica, la bozza di una guida dedicata alle tecnologie digitali per l'acquisizione di dati da remoto negli studi clinici rivolta alle industrie, ai ricercatori ed altri *stakeholder* [26]. Rimane il problema di capire quali e come di queste semplificazioni si potranno trasformare da deroga in regola.

4) Possibilità di scambio di documenti per via elettronica

Ad oggi molti centri mancano di strumentazioni adeguate che consentano una più semplice compilazione della cartella clinica elettronica.

Servirebbe una rivoluzione culturale per tutti gli *stakeholders* e la presenza di una linea guida *ad hoc* diretta ai Comitati Etici che permetta di richiedere tramite i servizi digitali, i requisiti minimi dei quali i centri devono disporre per poter partecipare allo studio, soprattutto se decentralizzato. Inoltre servirebbe una direttiva rivolta ai Data Protection Officers (DPO), una nuova figura che ha la funzione di affiancare titolare, addetti e responsabili del trattamento affinché conservino i dati e gestiscano i rischi seguendo i principi e le indicazioni del Regolamento europeo, [27] per evitare di complicare e rallentare significativamente i processi dello studio.

5) Acquisizione del consenso informato elettronico

Per alcuni studi clinici, nei quali è stato correttamente validato il sistema di acquisizione, l'utilizzo del consenso elettronico è già attivo e mostra notevoli vantaggi. Il vantaggio principale dell'utilizzo del consenso elettronico consiste nella possibilità di firma senza che il paziente si rechi direttamente al centro che conduce la ricerca e nell'effettivo risparmio di tempo verso lo staff del centro sperimentale.

Il processo di acquisizione del consenso informato elettronico / da remoto garantisce:

- un'identificazione certa del paziente;
- un contatto preliminare a scopo informativo (a distanza) paziente-sperimentatore,

- la possibilità per il paziente di scaricare e di conservare le informazioni relative allo studio e al trattamento dei propri dati personali,
- un sistema che confermi la lettura, da parte del paziente, di ogni “pagina” informativa,
- la possibilità semplificata e senza ostacoli tecnologici, di revocare il consenso,
- un'autenticazione con credenziali personali della firma elettronica avanzata (FEA).¹

Ricordiamo che il sistema di acquisizione del consenso deve essere opportunamente validato secondo le normative già in vigore.

Le criticità associate alla raccolta del consenso informato da remoto derivano dalla mancanza di linee guida che definiscono i requisiti di funzionalità dello strumento informatico e del mantenimento della privacy, dalla mancanza di aspetti tecnici legati all'utilizzo delle firme elettroniche e dalla protezione dei dati personali.

6) Completamento degli electronic Patient-Reported Outcome (ePRO) e degli electronic Clinical Outcome Assessment (eCOA)

L'*electronic patient-reported outcome* (ePRO) in uno studio clinico consente ai pazienti di rispondere alle domande riferite alla loro salute attraverso un dispositivo elettronico, come uno smartphone o un tablet.

Gli ePRO sono quindi, dei risultati riferiti dal paziente, ottenuti dalle risposte in seguito alla compilazione di questionari elettronici e normalmente comportano una migliore e semplificata acquisizione dei dati.

Fino al 2014, circa la metà degli studi clinici utilizzava ancora moduli cartacei, [28] ma già negli ultimi anni i metodi per ottenere i *patient-reported outcome* con modalità elettroniche sono comunemente affermati negli studi clinici tradizionali come semplificazione o sostituti del classico questionario cartaceo.

L'utilizzo degli ePRO in uno studio clinico deve essere pensato fin dall'inizio della progettazione dello studio, durante questa fase il team di studio deciderà quale *feedback* desidera dai pazienti ed il formato migliore per acquisire tali informazioni, tramite un'applicazione, un diario elettronico del paziente o un altro formato digitale. Alcune piattaforme/*vendor* che permettono di ottenere gli ePRO sono ad esempio Medable ed Antidote Technologies.

I due metodi principali attualmente utilizzati per ottenere gli ePRO dai questionari elettronici sono:

1. I dispositivi *touch-screen*, dove l'utente tocca la risposta appropriata con un dito o una stilo, passando alle domande successive;

¹ [Cos'è la Firma Elettronica Avanzata? | Servizi CGN](#)

2. I telefoni che utilizzano un sistema di risposta vocale interattiva, associata a una linea telefonica dedicata, dove l'utente ascolta un copione vocale che descrive in dettaglio la domanda e le possibili risposte;
3. Dispositivi personalizzati, i diari portatili, progettati specificamente per la raccolta dati ePRO, come ad esempio la raccolta di dati sui sintomi di pazienti sottoposti a chemioterapia.

L'adozione degli ePRO può migliorare l'esperienza complessiva del paziente negli studi clinici, facilitando la partecipazione e contribuendo a una raccolta dati più accurata ed efficiente. L'utilizzo degli ePRO da parte dei pazienti dimostra infatti, una conformità al protocollo significativamente più elevata, fino al 94% rispetto all'11% [29] senza l'utilizzo di queste modalità.

La preferenza dei pazienti per gli ePRO è spesso legata alla praticità, alla flessibilità e alla facilità di utilizzo, oltre ad offrire un'esperienza più personalizzata e conveniente nel contesto della ricerca clinica.

Le valutazioni elettroniche dei risultati clinici, gli eCOA (*Electronic Clinical Outcome Assessment*), sono strumenti che descrivono lo stato di salute o la sopravvivenza di un paziente e prevedono l'intervento di uno sperimentatore, un paziente, un osservatore non medico o una valutazione delle performance del soggetto di studio. Attraverso l'uso di promemoria/avvisi elettronici, feedback e messaggistica, gli eCOA (*Electronic Clinical Outcome Assessment*) forniscono informazioni accurate e affidabili in tempo reale sulle esperienze dei pazienti durante uno studio e consentono di aumentare la conformità al protocollo del paziente. Gli organismi di regolamentazione raccomandano che il metodo di raccolta dei dati COA garantisca che i dati vengano raccolti e segnalati in base ai requisiti del protocollo. A differenza dei diari cartacei, i dati eCOA soddisfano le linee guida sulla qualità normativa, il che significa che sono attribuibili, leggibili, contemporanei, originali e accurati (ALCOA). Soddisfacendo questi elementi fondamentali di qualità, le domande delle autorità di regolamentazione relative all'acquisizione dei dati eCOA sono praticamente eliminate. [30] Una delle piattaforme/*vendor* che permettono di acquisire gli eCOA, in accordo con gli ALCOA, è ad esempio Clario.

Alcune delle tecnologie impiegate per l'acquisizione dei questionari/diari elettronici e la valutazione elettronica degli esiti clinici, possono essere utilizzati sia quando il paziente è in loco, sia quando i pazienti si recano per le loro visite programmate al centro e sia allo scopo di supportare il lavoro a distanza con il paziente. Alcuni parametri possono essere efficacemente acquisiti durante le visite in loco, mentre altri sono meglio monitorati in tempo reale, come i sintomi del dolore e dell'umore.

Capitolo 4: Potenziali benefici dei Decentralized Clinical Trials

Gli studi clinici convenzionali permettono di verificare se un nuovo approccio clinico (preventivo, terapeutico o anche diagnostico) risulta più vantaggioso rispetto al miglior trattamento fin a quel momento disponibile oppure ad un placebo, se per la malattia non esistono altre cure. Gli studi clinici affrontano diverse sfide logistiche ed operative per quanto riguarda l'identificazione, il reclutamento ed il mantenimento dei partecipanti, la raccolta efficiente e di qualità dei dati ed un adeguato *follow-up* dei pazienti.

L'emergenza pandemica COVID-19 ha provocato un rallentamento nella conduzione degli studi clinici senza precedenti, registrando ad aprile 2020 una riduzione dell'arruolamento di nuovi pazienti per centro sperimentale negli studi dell'80% rispetto ai dati di aprile 2019 [20].

La necessità di affrontare in parte i problemi attuali legati alla conduzione degli studi clinici convenzionali e l'accelerazione digitale indotta dalla crisi pandemica, hanno entrambe consentito un aumento dell'interesse verso gli studi clinici decentralizzati.

Gli studi clinici decentralizzati infatti, rappresentano un'interessante opzione per lo sviluppo efficiente oltre che di farmaci, anche di terapie digitali e di "nuove" tipologie di prodotti per la salute. Una caratteristica peculiare dello studio clinico decentralizzato è l'utilizzo di soluzioni digitali e di applicazioni che siano in grado di assicurare uno scambio di informazioni in tempo reale con il centro, la raccolta di dati clinici, la documentazione simultanea di ogni comunicazione e l'aderenza alla terapia.

Il decentramento di uno studio è reso possibile principalmente dal miglioramento degli strumenti digitali, dalla telemedicina e dall'assistenza sanitaria più mobile e locale. Questa modalità permette di includere aspetti quali visite sanitarie domiciliari, monitoraggio e diagnostica a distanza, consenso informato elettronico e spedizione diretta al paziente dei farmaci oggetto dello studio.

I potenziali benefici della decentralizzazione degli studi clinici possono essere raggruppati nelle seguenti aree:

1. Aspetti generali:

- Incremento dell'applicazione di varie metodologie più agevoli e flessibili.
- Semplificazione dell'assistenza sanitaria ai bambini, agli anziani o ad altri partecipanti da parte dei genitori, *caregiver* o altri operatori sanitari.
- Maggiore "comodità" per il paziente (e parenti/*caregiver*) e la possibilità di svolgere attività di studio in un ambiente più familiare.
- Maggior sviluppo di prodotti digitali per la salute, come ad esempio la tele-riabilitazione, da parte di *startup* innovative.

- Minori difficoltà logistiche ed economiche per raggiungere i centri sperimentali e conseguente aumento di risultati rappresentativi.
- Aumento delle percentuali di permanenza dei pazienti nello studio e della *compliance* alle procedure di studio (favorita dalla esecuzione a domicilio, dall'utilizzo di *reminder* elettronici ecc.).
- Semplificazione della partecipazione dei pazienti alle sperimentazioni cliniche, riducendo la necessità di recarsi presso le sedi centrali delle sperimentazioni.
- Accesso agli studi clinici ad una più ampia fascia demografica della popolazione.
- Riduzione dello stress legato alla prassi comune di una partecipazione in presenza ad uno studio clinico.
- Copertura di aree geografiche più ampie.

2. E-Consent:

- L'implementazione della raccolta del consenso informato elettronico consente al partecipante allo studio di rivedere con tranquillità le informazioni riguardanti le modalità di svolgimento dello studio e di utilizzare modalità infografiche/video esplicativi per la migliore comprensione degli aspetti della ricerca.

3. Raccolta e gestione dati:

- Ottimizzazione del rilevamento di eventi rari o che difficilmente si verificano durante una visita di studio grazie alla capacità di raccogliere dati in modo continuo e alla capacità di poterli trasmettere direttamente ai ricercatori.
- Monitoraggio più assiduo o continuo di alcuni parametri clinici aprendo la possibilità di valutare *endpoint* altrimenti complessi da esaminare con studi tradizionali.
- Identificazione e segnalazione rapida degli eventi avversi, per consentire un più tempestivo intervento dei professionisti sanitari, in caso di necessità.
- Raccolta ed integrazione di diversi dati ottenuti da più fonti di informazione, come le cartelle cliniche elettroniche, i dati clinici e demografici e gli esiti riferiti dai pazienti.
- Registrazione di numerosi parametri biologici nelle condizioni di vita quotidiana e la possibilità di trasmettere in tempo reale i dati ad i ricercatori, attraverso ad esempio, l'uso dei *wearable device*, da parte dei pazienti.

4. Formazione:

- Promozione dello sviluppo di figure professionali di supporto alla ricerca attualmente sottorappresentate (esempio data scientists, bioinformatici ecc....)

5. Security:

- Possibilità di ottenere maggiori garanzie per i dati in termini di qualità e tracciabilità utilizzando le tecnologie digitali, rispettando la *Privacy by Design e by Default*.

6. Analisi dei costi:

- Agevolazione dei costi complessivi di gestione dello studio clinico e del costo per singolo dato ottenuto, grazie alla numerosità dei dati raccolti.
- Risparmio in termini sociali come, minori costi per il paziente/*caregiver*/famigliari per spese di viaggio, perdita di giornate lavorative ecc...
- Minore necessità di monitoraggio/controllo di qualità *on-site* grazie alla generazione automatizzata dei processi.

7. Tempi:

- Riduzione delle tempistiche del periodo di reclutamento, permettendo una popolazione di pazienti più differenziata e quindi più rappresentativa, semplificazione della prenotazione degli appuntamenti per le visite ed una migliore qualità dei dati. Tutti questi aspetti si traducono in studi clinici più veloci ed efficienti. Accelerando la ricerca e il lancio sul mercato, di nuove terapie.
- Aumento dei benefici anche verso l'organizzazione ospedaliera, in quanto si riducono i tempi per la raccolta e la registrazione manuale dei dati, per la gestione del farmaco e per le attività di monitoraggio e di *audit*.

8. Servizio sanitario:

- Coinvolgimento nella ricerca sia delle strutture ospedaliere periferiche, sia di quelle territoriali.
- Aumentano il coinvolgimento di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali (medici, infermieri, psicologi, ecc.) che operano in contesti territoriali con un impatto positivo per il percorso di cura del paziente nella pratica clinica.

In conclusione, si può affermare che grazie alla spinta digitale, data dalla pandemia COVID-19, i DCT sembrano rappresentare una grande opportunità per la ricerca. In aggiunta a quanto sopra riportato potrebbero, infatti, risolvere i problemi, legati alla presenza a livello nazionale, regionale e locale, di tecnologie digitali fra loro non omogenee ed aumentare la sensibilità dei pazienti con maggiore possibilità di partecipazione agli studi clinici.

Capitolo 5: Incertezze / limiti / bisogni dei Decentralized Clinical Trials

Come già evidenziato, l'utilizzo della modalità decentralizzata e virtuale nella ricerca clinica, richiede un'attenta pianificazione e ottimizzazione delle procedure per ottenerne la loro efficacia.

Queste procedure non mancano di limiti ed incertezze che determinano ancora una scarsa conoscenza ed un passaggio solo in parte verso la decentralizzazione.

Nello specifico:

1) Sforzo organizzativo e gestionale maggiore da parte del centro:

Nella prospettiva dei ricercatori-clinici, i DCT possono apparire come un'opzione complessa o difficilmente praticabile a causa di una limitazione nella comunicazione tra clinico/ricercatori-paziente, di dotazione tecnologica scadente o assente, di limitato personale specializzato, per gestire al meglio le procedure di studio da remoto.

Normalmente, la fase di selezione dei centri, negli studi clinici, si basa sulla valutazione delle competenze mediche e sulla presenza al centro di strutture adeguate al trattamento, alla cura dei pazienti ed alla conduzione delle procedure previste dallo studio, ma nell'applicazione delle modalità da remoto è essenziale non trascurare la disponibilità di risorse umane dedicate e le competenze digitali.

La decentralizzazione di tutte le procedure dello studio, o solo in parte, comporta uno sforzo organizzativo e gestionale maggiore da parte del centro sperimentale, che deve disporre di un team adeguato e competente.

2) Misure di sicurezza sui flussi di dati:

La tecnologia sanitaria accresce la necessità di misure di sicurezza per la protezione contro le violazioni dei dati durante la loro raccolta, trasmissione e/o archiviazione, o contro un loro utilizzo inappropriato. Quando si progetta uno studio clinico decentralizzato, occorre riflettere sui flussi di dati e sulla loro mappatura, iniziando da dove i dati vengono generati, da dove vengono memorizzati e da quanti sistemi di *software* attraversano, questo per garantirne una corretta protezione. Negli studi clinici decentralizzati, gli sponsor della sperimentazione necessitano della crittografia dei dati e di monitoraggio di rete, in quanto i dati possono fluire dal Wi-Fi alle reti private virtuali. Altro aspetto che pone dubbi è il continuo rimando degli aggiornamenti di sicurezza, in quanto le attrezzature collegate ad Internet risultano in uso costante, mettendo a rischio la rete o rendendo il dispositivo vulnerabile a possibili attacchi da parte di hacker.

3) Assenza di una cartella clinica comune e omogenea:

Una delle aree più critiche nella valutazione di strutture adeguate alla sperimentazione clinica è la assenza di cartelle cliniche elettroniche validate. Sul territorio nazionale, infatti, manca una cartella clinica elettronica comune ai vari ospedali ed un lessico omogeneo, che nell'ambito dei DCT, rende difficoltosa l'applicazione di un trasferimento automatizzato dei dati dai centri di sperimentazione verso le schede di raccolta dati elettroniche (e-CRF) degli studi clinici.

Quello che ad oggi manca è soprattutto la presenza di sistemi di standardizzazione per la raccolta dei dati e la loro gestione, ma anche la possibilità di riutilizzare gli stessi dati per più studi. Il motivo alla base è la presenza, nelle strutture ospedaliere, di diversi strumenti di sanità digitale che cambiano da una regione italiana all'altra e spesso anche nella stessa regione.

4) *Device virtuali:*

I DCT sfruttano **strumenti "virtuali"**, come la telemedicina, i dispositivi medici indossabili, le visite domiciliari. In un DCT dovrebbero essere preferibilmente selezionate e incluse tecnologie facili da imparare, semplici, comode da usare e fisicamente confortevoli per i pazienti.

I *device* visibili potrebbero, ad esempio, mascherare la riservatezza della partecipazione del paziente ad uno studio clinico o potrebbe evolversi in fonte di stress. Anche la compilazione di questionari e altri dati macchinosi, per una parte non trascurabile della giornata, potrebbe rendere pesante la partecipazione del soggetto allo studio, specialmente se il *follow-up* risulta troppo lungo.

Dovrebbero essere incluse attività che alleggeriscano gli impegni e che in ogni caso non generino per il personale di ricerca un aggravio rispetto agli studi condotti con modalità tradizionali.

Nello specifico della situazione italiana, per gli studi clinici tradizionali, sia la dotazione tecnologica che la disponibilità di risorse umane sono generalmente insufficienti e mostrano un vero e proprio limite per l'implementazione dei DCT.

Gli sponsor delle sperimentazioni, inoltre, dovranno probabilmente tener conto di maggiori costi derivanti dalla fornitura, dalla gestione dei supporti tecnologici e dai controlli da effettuare da remoto (*hardware, software, personale dedicato ecc.*).

5) *Limitazioni nella popolazione da arruolare:*

Va sottolineato il rischio che gli studi clinici decentralizzati possano rafforzare alcune delle disuguaglianze già esistenti nella popolazione, in quanto alcune categorie di pazienti (esempio anziani o senza assistenza) potrebbero essere condizionate nella partecipazione ai DCT per minori competenze digitali o scarsa capacità di eseguire in autonomia a domicilio attività previste dallo studio. In particolare, i pazienti anziani potrebbero non avere l'esperienza richiesta per partecipare e non essere in grado di utilizzare la strumentazione necessaria allo svolgimento dello studio. Per superare la presenza di pazienti meno alfabetizzati rispetto all'utilizzo di dispositivi elettronici, si dovrebbe prevedere un incremento nei livelli di assistenza.

La decentralizzazione delle procedure può risultare limitante, per il paziente, sotto il profilo delle relazioni con il medico/team di ricerca e con altri pazienti; è possibile che alcuni pazienti si sentano maggiormente rassicurati dall'incontro personale con il proprio medico rispetto ad un dialogo da remoto. Il profilo psicologico e clinico dei pazienti è molto eterogeneo; quindi, un minor contatto diretto fra ricercatore/clinico e paziente potrebbe condizionare il coinvolgimento del paziente stesso. L'esperienza virtuale/decentralizzata, comunque, non può sostituirsi completamente al rapporto medico-paziente né tanto meno alla valutazione clinica diretta. Tuttavia, quando si considera l'uso di metodi elettronici, lo sponsor dovrebbe anche essere consapevole che il loro uso potrebbe discriminare involontariamente i partecipanti che non possono o che preferiscono non utilizzare tale tecnologia.

6) Problematiche nel monitoraggio da remoto:

Il monitoraggio clinico da remoto, sia da parte del paziente che da parte del *Clinical Research Associate* (CRA), presenta diverse sfide e problematiche. I problemi da parte del paziente sono spesso causati da connessioni internet inaffidabili, dalla mancanza di competenze tecniche specifiche nell'utilizzare le piattaforme elettroniche necessarie per il monitoraggio da remoto.

Alcuni pazienti potrebbero esprimere preoccupazioni sulla sicurezza e sulla privacy dei dati durante il monitoraggio da remoto, mentre la mancanza di supervisione diretta potrebbe influire sulla *compliance* del paziente e sulla sua adesione alle procedure di monitoraggio.

Le difficoltà nel monitoraggio da remoto da parte del CRA invece, può introdurre delle sfide nella valutazione della qualità dei dati, in quanto il CRA non risulta fisicamente presente per osservare le procedure. La gestione remota di documenti, come i file per il consenso informato, può essere complicata e richiedere piattaforme di gestione documentale specifiche ed efficaci. Inoltre, il processo di raccolta del consenso informato in modalità digitale fa riferimento a molteplici normative comunitarie, extracomunitarie e nazionali e tale frammentarietà rende complessa la valutazione e l'autorizzazione delle procedure da parte delle autorità competenti e dei Comitati Etici.

7) Analisi critica sulla riduzione di tempistiche e costi:

Nonostante l'utilizzo di alcune modalità decentralizzate possa accelerare le tempistiche dell'avvio di una sperimentazione presso un centro, in realtà non si ha ancora la totale chiarezza nell'effettiva capacità dei DCT di estendere le possibilità di arruolamento dei pazienti e della loro permanenza negli studi clinici.

Questi potenziali vantaggi in termini di tempo e di organizzazione vanno peraltro pesati rispetto alla necessità di gestire i rapporti con attori, come i fornitori di servizi digitali e/o presso il domicilio del paziente (esempio infermieri, laboratori di analisi esterni al centro di ricerca ecc.), che solo raramente sono presenti negli studi condotti con modalità tradizionali.

Uno studio clinico decentralizzato opportunamente gestito può essere più conveniente, comportando un risparmio economico nel lungo termine anche se la fase formativa richiede più tempo e più risorse umane con maggiori competenze. Il **risparmio economico** invece, resta in dubbio per i pazienti affetti da patologie particolari o rare, questo perché i centri in grado di trattarli sono in genere pochi e possono essere a notevole distanza rispetto al domicilio del paziente.

8) Mancanza di linee guide per gli enti terzi:

Infine, anche sotto l'aspetto della selezione e formazione adeguata degli **enti terzi** che erogano il servizio a domicilio, sotto il controllo dello Sperimentatore Principale sono presenti molteplici limiti.

Ad esempio, mancano delle vere e proprie linee guida europee, che dovrebbero arrivare dalle Agenzie Regolatorie, per condurre studi in Europa e che descrivano i parametri per selezionare correttamente le aziende terze nell'erogazione di servizi a domicilio e nel validare i percorsi di formazione rispetto alle procedure di studio.

Capitolo 6: Aree di applicazione dei DCT e strumenti di decentralizzazione

Le aree terapeutiche dove i DCT riscontrano un margine di applicazione più elevato sono quelle in cui l'uso della telemedicina risulta essere più diffuso.

Il termine “Telemedicina”, coniato nel 1970, è definito dal Ministero della Salute come “l'insieme di tecniche mediche ed informatiche che permettono la cura di un paziente a distanza o più in generale di fornire servizi sanitari da remoto”. [31] La telemedicina consiste nell'implementazione di dispositivi digitali al fine di poter assicurare prestazioni ed assistenza sanitaria a distanza per via telematica.

Questa nuova modalità sanitaria non vuole sostituire la medicina tradizionale, bensì affiancarla con tecniche più innovative, moderne ed efficienti in grado di ottimizzare il contatto tra medico e paziente.

Infatti, la telemedicina consente al medico di:

- inviare e ricevere documenti, diagnosi e referti in modo immediato a distanza;
- monitorare i parametri vitali dei pazienti con patologie croniche da remoto;
- consentire al medico di interagire a distanza con il paziente con l'eventuale supporto del *caregiver*.

La telemedicina rappresenta un approccio innovativo che permette l'uso dei servizi sanitari senza recarsi presso le strutture sanitarie, aumentando l'accesso alle terapie attraverso uno scambio sicuro di informazioni, immagini e documenti tra i professionisti sanitari ed i pazienti.

L'obiettivo finale della telemedicina e della sanità digitale è sostenere e facilitare i pazienti a ricevere assistenza sanitaria e le migliori cure possibili anche da remoto ed in situazioni critiche, proprio come quella verificatasi durante il periodo pandemico.

I benefici associati all'utilizzo della telemedicina nell'ambito delle sperimentazioni cliniche sono 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. [32]

La telemedicina negli ultimi anni si è ritrovata sotto i riflettori per l'uso nell'implementazione e conduzione degli studi clinici decentralizzati. Tra i maggiori esempi rientra l'uso negli studi clinici effettuati su diabete, malattie cardiovascolari, malattie polmonari e più recentemente anche sul COVID-19.

Diabete

Per valutare l'andamento della patologia ed il benessere del paziente è essenziale avere un continuo monitoraggio della curva glicemica durante la giornata del paziente. L'andamento della curva glicemica del paziente permette al paziente stesso di essere a conoscenza del proprio livello di glucosio nel sangue, consentendogli così di intervenire immediatamente in caso di stati di ipo- e iperglicemia.

I livelli di glicemia possono essere monitorati sistematicamente mediante l'utilizzo di *wearable devices*, in cui i relativi dati possono essere condivisi su piattaforme dove l'accesso è garantito solo per il personale sanitario e per il paziente stesso.

Un altro approccio che vede protagonisti i dispositivi digitalizzati controllati da remoto, nel diabete, è la somministrazione dei farmaci che permettono di ottimizzare la tempestività d'azione e ridurre i rischi connessi ad eventuali cali glicemici imprevisti.

Un importante studio dei *Centers for Disease Control (CDC)* di Atlanta sull'impiego della telemedicina nella gestione del diabete di tipo 1, ha dimostrato che la gestione decentralizzata è un'alternativa sicura ed efficace per la cura del diabete. Permette di abbassare con successo i livelli medi dell'emoglobina glicata, diminuendo i costi, risparmiando tempo e dimostrando un'alta aderenza dei pazienti alle visite di controllo. [33].

Malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono un gruppo di patologie di cui fanno parte le malattie ischemiche del cuore, come l'infarto acuto del miocardio e l'angina pectoris, le malattie cerebrovascolari, come l'ictus ischemico ed emorragico. In Italia rappresentano ancora le principali cause di mortalità e invalidità nella popolazione.

Le malattie cardiovascolari sono in gran parte prevenibili, in quanto si possono riconoscere alcuni fattori di rischio, che possono essere identificati tramite l'utilizzo continuo di orologi, braccialetti ed indumenti intelligenti, che consentono di misurare e riportare in tempo reale parametri cardiaci, identificando casi di aritmie cardiache.

Il vantaggio di un approccio di questo tipo consiste nel poter valutare questi parametri in un arco di tempo molto più dilatato rispetto alle procedure tradizionali.

Un recente esempio di DCT condotto su pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) è il DeTAP (*Decentralized Trial in Atrial Fibrillation Patients*), uno studio osservazionale a braccio singolo

completamente digitalizzato che ha coinvolto 100 pazienti affetti da FA e sottoposti a terapia anticoagulante orale. [34]

Lo scopo dello studio era quello di convalidare le migliori tecniche digitali sanitarie per la conduzione di studi clinici ad alta conformità, cercando di ridurre i costi. Lo studio DeTAP ha dimostrato la fattibilità della conduzione degli studi decentralizzati nell'ambito delle patologie cardiovascolari con accelerazione delle attività di reclutamento, aumento della *retention* dei pazienti e tempestiva segnalazione di eventi avversi.

Malattie respiratorie

Le malattie respiratorie croniche, come la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma, l'enfisema, l'insufficienza respiratoria, la bronchiectasie, la sindrome da apnee ostruttive del sonno e la fibrosi polmonare, incidono fortemente sulla qualità della vita e sullo stato funzionale del paziente. Nonostante le nuove terapie disponibili per il trattamento di tali patologie, persiste da parte dei pazienti una scarsa aderenza alle terapie inalatorie.

L'obiettivo negli ultimi anni è quello di aumentare ed incentivare l'arruolamento dei pazienti al fine di ridurre l'impatto di queste malattie sia sui pazienti che sui servizi sanitari.

Un ruolo importante nel raggiungimento di questo obiettivo è stato portato avanti grazie all'uso di strumenti digitali ed a campagne d'istruzione per cercare di modificare comportamenti di salute ed incoraggiare l'impegno del paziente.

Un esempio è lo studio di fattibilità *open label*, a braccio singolo, multicentrico, non interventistico, promosso da HGE *Health Care Solutions*; volto ad indagare i potenziali benefici dell'uso da parte dei partecipanti di un App chiamata COPD Co-Pilot™. [20] L'applicazione fornisce, nei pazienti fumatori di età ≥ 40 anni arruolati, un rilevamento precoce del peggioramento dei sintomi della BPCO.

Tale strumentazione digitale ha consentito di migliorare notevolmente l'aderenza alle terapie da parte dei pazienti coinvolti ed ha permesso un monitoraggio più costante della sintomatologia, grazie al semplice accesso ai dati da parte del personale sanitario.

COVID-19

La pandemia COVID-19, è stata la condizione trainante sia nel permettere l'effettivo sviluppo degli studi clinici digitalizzati, permettendo soprattutto l'implementazione di normative specifiche e sia perché ha rappresentato un importante campo di applicazione dei DCT nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

Negli ultimi tre anni sono stati condotti diversi studi sia per valutare l'andamento dell'infezione nei soggetti colpiti, sia a scopo diagnostico verso la sintomatologia post-Covid in soggetti negativizzati. Uno degli studi di maggior rilievo è stato quello condotto dal Mount Sinai Hospital, denominato

“*The Warrior Watch Study*” [35]. In questo studio, ai soggetti risultati positivi al tampone, era stato consegnato un smartwatch che permetteva di recuperare importanti variazioni della frequenza cardiaca nei giorni precedenti le manifestazioni della sintomatologia inerente l’infezione. Lo studio ha dimostrato l’esistenza di un valore predittivo presente nella frequenza cardiaca dei soggetti positivi all’infezione e la possibilità di utilizzare tali metodologie per diminuire possibili *bias* degli studi tradizionali.

Le modalità e le procedure che permettono di trasformare uno studio clinico tradizionale in uno che presenti alcuni aspetti o in tutte le sue parti, degli aspetti decentralizzati, sono possibili grazie all’insieme di tecnologie e di servizi in costante e rapida evoluzione. Gli strumenti come il consenso elettronico, la teleassistenza, il monitoraggio da remoto del paziente attraverso i *wearable device*, consentono di mantenere i contatti con i partecipanti allo studio riducendo o azzerando le visite al centro presso cui si svolge la sperimentazione clinica.

Per aiutare il paziente ed i *caregiver* ad adattarsi a questo nuovo modo di fare ricerca potrebbe essere utile una “educazione terapeutica”, in collaborazione eventualmente, con il *clinical trial educator*. Il Clinical Trial Educator (CTE) è una figura professionale che svolge un ruolo educativo nei confronti dei pazienti e dei professionisti della salute riguardo agli studi clinici. La sua funzione principale è fornire informazioni dettagliate e chiare sui protocolli di ricerca, gli obiettivi dello studio e i benefici potenziali della partecipazione. [36] Questa figura potrebbe svolgere un ruolo chiave nell’implementazione degli studi clinici decentralizzati, contribuendo a garantire una partecipazione informata, consapevole e attiva da parte dei pazienti.

L’utilizzo dei *wearable device* e dei sensori elettronici, possono anche migliorare la qualità dei dati, in quanto permettono un campionamento continuativo, permettendo così di intercettare prontamente possibili emergenze, inclusi alcuni eventi avversi severi, andando a ridurre complicazioni ed eventuali costi ospedalieri.

Inoltre, raccogliendo i dati dall’ambiente domestico e durante lo svolgimento delle reali attività quotidiane, si possono analizzare dati riguardanti la vita vera del paziente e non obbligare il paziente ad annotare sintomi da riportare in un secondo momento (con il rischio di dimenticanze). Questo meccanismo consente la giusta collocazione spazio-temporale della sintomatologia, offrendo la possibilità di incentivare un ruolo proattivo anche nella segnalazione degli eventi avversi.

Alcuni aspetti da non sottovalutare per aumentare la compliance dei pazienti relativa all’uso dei device tecnologici sono ad esempio:

- Il bisogno per alcune categorie di pazienti di utilizzare DHTT (*Digital Health Technology Tools*) con testo, pulsanti o schermate di grandi dimensioni;

- La possibilità di ottenere versioni tradotte dei documenti per pazienti tramite un *software: Application Programming Interfaces (API)* per consentire l'inclusione di popolazioni diverse;
- Per i DHTT indossabili, il *design* (ad es. materiale, dimensioni, peso, aspetto, portabilità), il comfort e la praticità, possono influenzare la capacità e la volontà di un partecipante alla sperimentazione di utilizzare tali dispositivi per la durata richiesta dal protocollo;
- L'influenza dei fattori ambientali (ad esempio la temperatura) sulle prestazioni dei DHTT in un'indagine clinica;
- La necessità di informare i partecipanti alla sperimentazione su come rispondere agli avvisi/*alert* dei DHTT (ad es. batteria scarica, segnale debole, dati non registrati o trasmessi al server) allo scopo di prevenire la perdita o la mancanza di dati.

Un paziente è più facilitato nel mantenere la *compliance* e l'aderenza alle istruzioni che gli vengono fornite se supportato da un dispositivo che, tramite *alert*, email e notifiche *push*, lo aiuti a ricordare scadenze, impegni quotidiani della sperimentazione, l'assunzione di un trattamento o di effettuare le procedure di studio. L'impostazione degli *alert* sui *device* può non solo sostituirsi alla memoria del paziente, ma può consentire la rilevazione di valori che altrimenti necessiterebbero di un intervento medico o infermieristico.

- La necessità, da parte dello sponsor di specificare se il corretto funzionamento del DHTT richiede la disponibilità di tecnologie di telecomunicazione, come la banda larga o le reti cellulari e di garantire precisione e accuratezza costanti in tutte le marche, modelli, e/o versioni di DHTT o piattaforme informatiche generiche utilizzate nella conduzione di uno studio clinico.

Per quanto riguarda la possibilità di condurre gli studi clinici attraverso la modalità ibrida o "*fully decentralized*", oltre all'utilizzo dei *wearable device*, acquistano un enorme valore anche le piattaforme definite come *vendor*.

La maggior parte delle piattaforme si concentrano sulla fornitura di soluzioni in una specifica fase dello studio clinico (ad esempio la piattaforma Medable), alcune offrono soluzioni *end-to-end*, cioè soluzioni che coprono tutte le fasi dello studio (ad esempio le piattaforme Evidation, Science 37 ed Evidenze).

Il servizio *end-to-end* permette di sostenere l'industria farmaceutica dalle prime fasi di ricerca alla fase di lancio nel mercato dei prodotti farmaceutici. Per questo motivo tali piattaforme trovano applicazione sia negli studi clinici decentralizzati sia negli studi clinici definiti ibridi.

Medable è un'azienda tecnologica nel settore della salute digitale e della ricerca clinica, progettata per partecipanti, centri e *sponsor*, che si concentra sullo sviluppo di soluzioni innovative per le sperimentazioni cliniche, permettendo ad esempio:

- La standardizzazione del flusso di lavoro, semplificando l'avvio di uno studio tramite l'uso di modelli ripetibili ed applicabili ad altri studi.
- L'accelerazione del reclutamento tramite il consenso digitale (eConsent).
- L'aumento della fidelizzazione dei partecipanti, rimanendo in contatto con i dati dei pazienti tramite l'invio di notifiche in tempo reale che aiutano a garantire la conformità dei dati. Vengono utilizzate anche le ePRO a misura di paziente e *caregiver*, che rendono facile per gli sponsor monitorare la tossicità e la tollerabilità del prodotto sperimentale in tempo reale.
- La riduzione al minimo degli errori di conformità grazie al monitoraggio in tempo reale di tutte le attività di consenso all'interno di un'unica *dashboard*.
- La possibilità di avere a disposizione degli strumenti per una migliore supervisione dello studio ed una migliore connessione con il paziente sfruttando la televisita, notifiche e promemoria integrati, *follow-up* per tutta la vita attraverso la tokenizzazione, consulenza e progettazione del protocollo da parte di esperti.

Evidation invece, è una piattaforma di monitoraggio della salute che premia gli utenti in seguito a delle azioni e comportamenti salutari come la conta dei passi, le ore di sonno, le attività di sondaggio ed altro ancora. La piattaforma permette allo stesso tempo la raccolta di dati in tempo reale, i quali sono importanti per condurre studi decentralizzati o studi virtuali e progetti di ricerca.

Science 37 è una società di ricerca clinica americana specializzata in studi clinici decentralizzati. Il sistema operativo Science 37 consente l'accesso globale agli studi clinici, la partecipazione più semplice di pazienti e fornitori, accelerando lo sviluppo di trattamenti nuovi ed innovativi che hanno un impatto sulla vita dei pazienti. Il sistema operativo utilizzato dalla società Science 37, attraverso la gestione del flusso di lavoro, permette di accelerare e migliorare la qualità della ricerca clinica, ampliando l'accesso agli studi clinici ad una popolazione di pazienti più diversificata, semplificando l'arruolamento e la partecipazione dei pazienti, armonizzando i dati raccolti su una piattaforma unificata.

Un'altra società internazionale di servizi e soluzioni nella gestione della conoscenza sanitaria è **Evidenze**, nata nel 2020 dall'integrazione di aziende leader nel settore della conoscenza sanitaria in Europa. La società offre soluzioni in tutte le fasi del ciclo di vita di un prodotto, dalla generazione di evidenze scientifiche alla pratica clinica. [37] Ad oggi Evidenze gestisce già il 7% dei suoi studi in modo decentralizzato grazie alla digitalizzazione, all'innovazione ed ai servizi di assistenza domiciliare. [37] Alcuni dei servizi offerti da Evidenze oltre l'assistenza domiciliare sono l'eConsent, la consegna e la gestione del materiale sanitario a domicilio grazie all'*home delivery* ed

il *nurse delivery*. Inoltre, Evidenze consente di ottenere, tramite l'utilizzo di dispositivi tecnologici personalizzati, la raccolta dei dati tramite gli ePRO e gli eDiary.

Capitolo 7 – Il panorama dei DCT nella Ricerca Clinica

Il primo studio clinico interamente web-based risale al 2011, lo studio REMOTE – “*Research on Electronic Monitoring of Overactive bladder Treatment Experience*”, promosso dall’azienda farmaceutica Pfizer nell’ambito dell’applicazione di nuovi medicinali. In questo studio il reclutamento dei pazienti è avvenuto utilizzando Internet, le visite previste sono state effettuate solo da remoto, i pazienti sono stati sottoposti a questionari online ed alla compilazione di diari elettronici, mentre il farmaco sperimentale è stato inviato direttamente al domicilio del paziente.

Nel 2015 la Food and Drug Administration (FDA) è stata incaricata dal Congresso degli Stati Uniti d’America di sviluppare una linea guida per l’inserimento di strumenti digitali nei nuovi progetti di sperimentazione clinica e dai quali potessero provenire risultati utili al fine di supportare l’approvazione dei farmaci.

L’ FDA e la Duke University, nel settembre del 2018 hanno dato avvio all’iniziativa, denominata *Clinical Trials Transformation Initiative* (CTTI), con lo scopo di sviluppare e guidare l’adozione di pratiche che aumentassero la qualità e l’efficienza delle sperimentazioni cliniche. In seguito a tale iniziativa sono state pubblicate alcune tra le prime raccomandazioni per la pianificazione e conduzione dei DCT che si concentrano su considerazioni legali, normative e pratiche, con particolare attenzione agli Stati Uniti d’America. Successivamente, durante la pandemia, l’FDA ha rilasciato una linea guida specifica su come condurre studi clinici virtuali nella prospettiva di aiutare le industrie, gli investigatori e le Commissioni Istituzionali di revisione.

Le raccomandazioni derivanti dall’iniziativa CTTI, la linea guida rilasciata da FDA - *Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency* - durante la pandemia su come condurre studi clinici virtuali [37] e le linee guida - *Advancing Oncology Decentralized Trials* - per la conduzione di studi clinici in determinate aree come quella oncologica [38], hanno fornito le basi per le linee guida pubblicate nel dicembre 2021 dall’FDA - *Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations* - sull’uso delle tecnologie, sull’applicazione delle *digital health* e verso la raccolta da remoto dei dati nell’ambito di sperimentazioni cliniche. [39]

La diffusione a livello globale dei DCT è complessa da monitorare e da fornire con un ordine di grandezza, a causa dell’eterogeneità degli stessi. Uno studio decentralizzato può, infatti, avere una singola componente decentralizzata, come ad esempio l’e-Consent o un *wearable device*, oppure può essere completamente decentralizzato. Di conseguenza fare un’analisi sulla reale diffusione non è facilmente realizzabile.

È possibile, però, considerare la numerosità e l'andamento nel tempo delle pubblicazioni relative agli studi clinici decentralizzati o remoti presenti su PubMed, in quanto forniscono un primo indicatore dell'esperienza già disponibile in ricerca medico-scientifica. Dall'analisi di questo dato si può osservare una crescita costante nel tempo del numero di pubblicazioni scientifiche registrate riferibili ai DCT. Il numero di pubblicazioni sui DCT aveva già avuto un incremento progressivo e sensibile in epoca pre-pandemia, con una crescita sostanzialmente lineare (tranne uno "scalino" nel 2019), per arrivare ad un totale di 97 pubblicazioni nel 2021 (Figura 3). Il calo registrato nel 2022 è plausibilmente correlato al fatto che una buona parte dei DCT avviati dal 2020 in poi, anche in risposta alla pandemia, non è ancora concluso o non ancora raggiunto risultati sufficientemente maturi per la pubblicazione. [20]

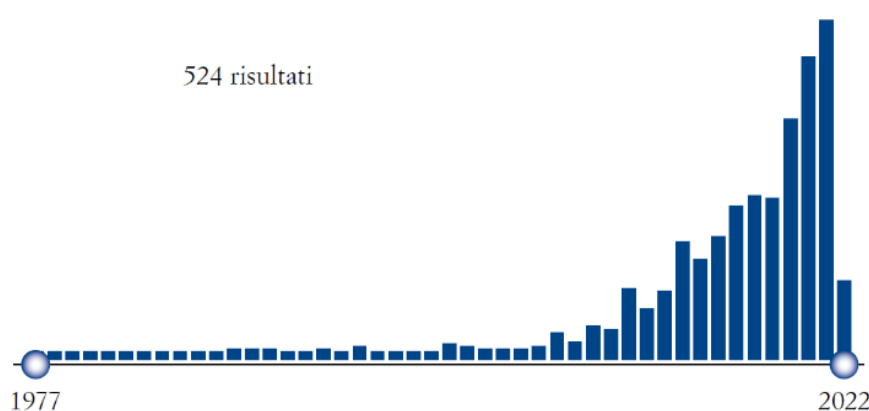


Figura 11: Numero di pubblicazioni presenti su PubMed e riferite a Decentralized Clinical Trials. Ricerca effettuata il 16 marzo 2022. Criteri di ricerca: ((decentralized [Title]) OR (decentralized [Title]) OR (remote [Title]) AND (trial [Title])).

Una *survey* condotta nel maggio 2020 fra 180 professionisti della ricerca clinica, aveva stimato che a livello globale i DCT (intesi come studi ibridi o completamente decentralizzati) rappresentavano circa lo 0,5% degli studi clinici in atto o pianificati (circa 1% in Nord America, la regione con la maggior prevalenza di DCT). [40] Dalla *survey* si evince che le metodologie decentralizzate e virtuali rappresentano ancora la minoranza della ricerca clinica con oltre tre quarti degli intervistati che segnalano un uso corrente molto limitato. Emerge una chiara evidenza sul fatto che il COVID-19 abbia accelerato l'uso di DCT del 76% e che abbia permesso una catalizzazione maggiore rispetto l'adozione dei DCT a lungo termine. Infatti, le tecnologie mobili come, eConsent, dispositivi indossabili, ePRO, telemedicina, vengono sfruttate nel 77% degli attuali DCT.

Come si può notare dal grafico di Research2Guidance, negli ultimi anni si sta assistendo ad un aumento continuo del numero di studi che utilizzano tecnologie per consentire la decentralizzazione in alcune delle fasi di studio (Figura 4). Si prevede che dal 2020 al 2026, la quota del mercato totale degli studi clinici decentralizzati in Nord America e in Europa aumenterà dal 2,8% al 21,3%. [41]

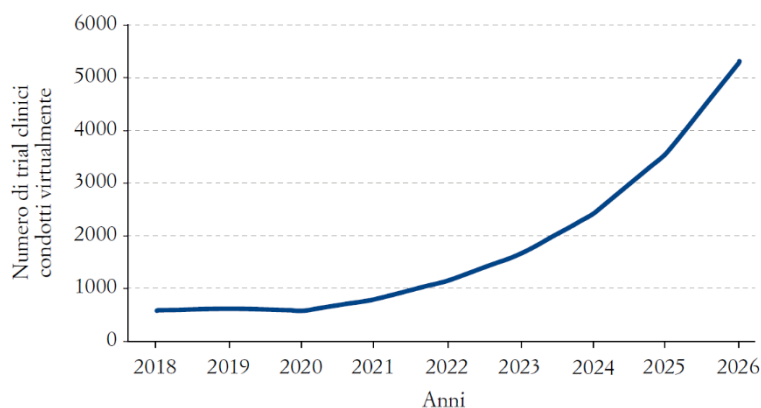


Figura 20: Aumento stimato del numero di studi che impiegano tecnologia virtuale in Nord America ed Europa.

Con l'aumento della diffusione dei DCT, aumenta di pari passo anche il numero di pazienti reclutati in queste tipologie di studi. Per esempio, a partire dal 2015, la piattaforma di Medable è stata utilizzata in oltre 150 studi clinici tra “fully decentralized” e ibridi, facilitando la ricerca di oltre 80 nuove terapie, grazie al reclutamento di più di un milione di partecipanti in oltre 60 Paesi.

Riducendo al minimo la necessità di visite in presenza, i benefici si sono concretizzati in una registrazione del farmaco presso gli enti regolatori tre volte più veloce, in tassi di fidelizzazione dei pazienti allo studio superiori al 90%, ed in una riduzione complessiva dei costi del 50% [41].

Tutte le fasi del ciclo di vita di una sperimentazione clinica (impostazione dello studio, valutazione, attivazione e conduzione) sono interessate dall'innovazione sanitaria digitale.

Nel dicembre 2020 invece, è stata organizzata un'iniziativa denominata: **Decentralized Trials and Research Alliance (DTRA)** che riunisce più di cento organizzazioni internazionali, tra cui FDA, GSK ed Associazioni di pazienti, con lo scopo di promuovere la metodologia dei DCT. DTRA, ad oggi lavora per rendere la partecipazione alla ricerca accessibile a tutti, grazie all'adozione dei metodi di ricerca decentralizzati.

In **ambito europeo** non esiste un vero e proprio documento che riguardi l'utilizzo e la diffusione dei DCT, ma solamente raccomandazioni temporanee per la gestione degli studi clinici in corso di pandemia (es. visite a domicilio, spedizione di farmaco sperimentale direttamente al domicilio del paziente, e *source data verification* da remoto).

Il documento che più ci avvicina all'implementazione dei DCT è quello pubblicato il 10 febbraio 2022 dal titolo “*Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic, Version 5*” [42], in cui sono descritti principalmente aspetti relativi al l'impegno e la gestione da parte del *Principal investigator* (PI) ed all'implementazione del SDV da remoto.

Lo **scenario italiano** non si discosta molto da quello europeo, ma in questo caso le informazioni più significative in merito alla diffusione dei DCT sono state pubblicate recentemente nel documento - Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca [43] - a cura dell'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione di Farmindustria, in cui è presente un approfondimento delle modalità innovative per condurre gli studi clinici decentralizzati in Italia. I temi trattati nel documento sono:

- sviluppo di una rete collaborativa dedicata ai DCT con sistemi di telemedicina nel servizio sanitario;
- approccio dei Comitati Etici sui DCT;
- consenso informato elettronico e uso del dato, in compliance con gli ALCOA CCEA;
- esperienza toscana di evoluzione del fascicolo sanitario elettronico verso la condivisione collaborativa dei dati sanitari;
- prospettive del DCT per una maggiore focalizzazione sul paziente;
- metodologia, *best practice* e requisiti dei DCT.

Nell'ambito della ricerca è stata svolta una *survey* tra le aziende associate a **Farmindustria**, per valutare l'interesse all'utilizzo in Italia di questa tipologia di studi, lo stato attuale di implementazione dei DCT e delle singole soluzioni, così come le barriere riscontrate e le potenziali soluzioni per la loro attuazione. L'indagine si è svolta nel periodo aprile-maggio 2021 ed 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 una componente digitale o remota (Figura 5), dimostrando come l'implementazione di DCT "ibridi" sia già una realtà in Italia. [44]

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

SDV: Source Data Verification
IMP: Investigator Medicinal Product

Figura 27: Indagine di Farmindustria: adozione in Italia dei componenti digitali nei clinical trial 2020-2021.

L'utilizzo di queste componenti è ancora molto limitato ed in alcuni casi previsto solo ai fini della gestione pandemica, infatti, analizzando i diversi componenti remoti o digitali, si ottiene uno scenario molto eterogeneo e differente. (Figura 6)

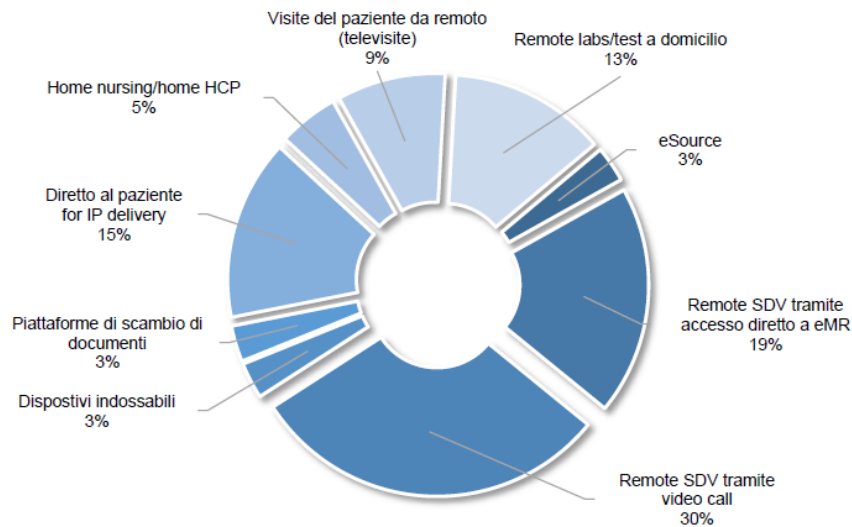


Figura 6: Indagine di Farmindustria, adozione delle componenti digitali nei clinical trial nel periodo COVID-19 2020-2021.

I principali punti di attenzione rilevati dalle aziende, che hanno una significativa complessità, riguardano le seguenti aree:

– Privacy, Data Protection e Cybersecurity

- Iter di approvazione complesso e disomogeneo da parte dei Comitati Etici dei diversi centri;
- Difficoltà nell’ottenimento del materiale informativo completo da parte dei Provider, che soddisfi i requisiti richiesti dai Comitati Etici e dai DPO;
- Mancanza di una linea guida dell’Agenzia Italiana del Farmaco da comunicare ai provider.

– Infrastrutture informatiche dei centri di ricerca:

- Assenza di cartelle cliniche elettroniche validate ed omogenee per lo svolgimento di uno studio clinico;
- La mancanza di connessioni e di strumenti adeguati presso i centri.

– Formazione dello staff del centro di ricerca:

- Lo staff del centro deve avere una formazione adeguata alle nuove competenze digitali;
- Coinvolgimento di differenti reparti come la Farmacia;
- Cambiamenti normativi/organizzativi (Oversight delle attività).

– Utilizzo di nuove soluzioni solo a seguito della pandemia:

- Mancanza di processi di lavoro chiari sia per i centri che per lo Sponsor;
- Gestione dei Provider da parte dei centri (Home Nursing).

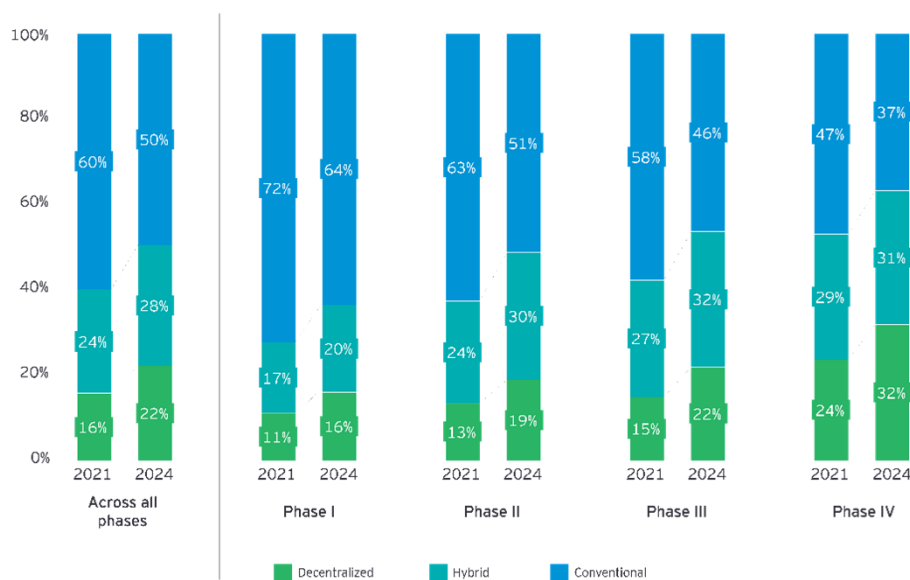
– Mancanza di una rete di centri satellite, Local Lab, Home Nurse

– *Cambiamento culturale per tutti gli stakeholder*

Nonostante tutto, risulta incoraggiante che almeno 1-2 aziende abbiano preso in considerazione l'implementazione dei DCT come possibile azione; seppure attraverso un processo complesso, eterogeneo e di difficile predittività.

Un sondaggio EY-Parthenon del 2021 su 69 responsabili delle decisioni di *sponsor* (aziende farmaceutiche o biotecnologiche) e organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) mostra che la metà degli studi clinici biofarmaceutici dovrebbe essere ibrida o completamente decentralizzata entro il 2024 e si prevede che i vantaggi di questa decentralizzazione, tra cui tempi di esecuzione più brevi, supereranno i costi aggiuntivi. [45]

L'attuale panorama degli studi clinici, secondo gli intervistati è suddiviso come segue: 60% studi convenzionali, 24% studi ibridi e 16% studi decentralizzati (Figura 7). Gli intervistati indicano che il 28% e il 22% degli studi saranno rispettivamente ibridi e decentralizzati, entro il 2024.



Source: EY-Parthenon analysis

Figura 7: Ripartizione degli approcci nelle fasi di sperimentazioni cliniche, messe a confronto tra 2021 e 2024.

Il 73% degli intervistati ritiene che i costi degli studi decentralizzati valgano i benefici, tra cui una riduzione complessiva attesa di circa il 15% del tempo necessario per l'esecuzione dello studio. [45] L'accelerazione prevista nel reclutamento dei pazienti viene vista dagli intervistati come uno dei principali contribuenti alla riduzione dei tempi. Tuttavia, ci sono opinioni contrastanti tra gli sponsor riguardo all'effetto della decentralizzazione sui costi (Figura 8). In sintonia con questa prospettiva, la maggior parte degli intervistati delle CRO ha indicato che i costi per gli sponsor relativi allo sviluppo dei futuri studi clinici, diminuiranno o rimarranno invariati.

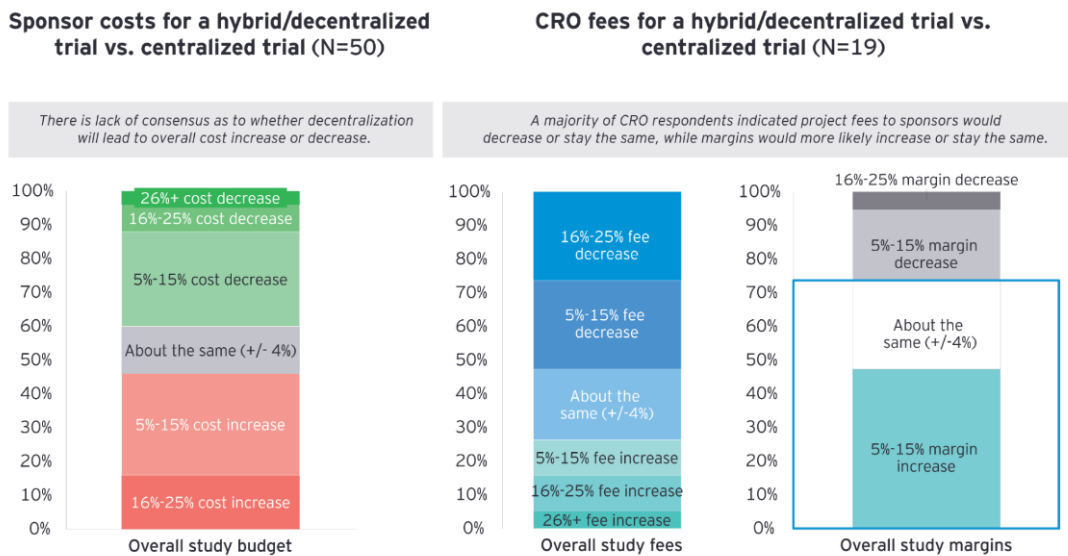


Figura 8: Costi degli sponsor e delle CRO per uno studio ibrido/decentralizzato a confronto con gli studi clinici tradizionali.

Dall'altra parte, l'aumento dei costi previsto per le CRO riguarda la sicurezza e l'assicurazione della qualità dei farmaci, i servizi resi a domicilio o in remoto, nonché la logistica e la spedizione (Figura 8). Nonostante le divergenti percezioni sui costi legati ai DCT (Figura 9), gli intervistati sono dell'opinione che i benefici della decentralizzazione, come il risparmio di tempo e l'attenzione alla centralità del paziente, superino qualsiasi aumento dei costi previsto.

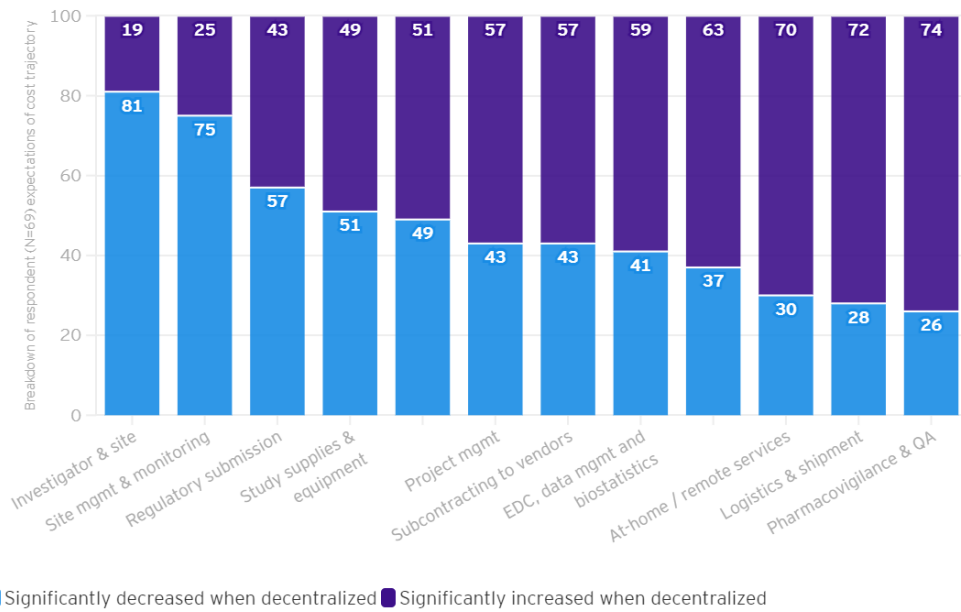


Figura 9: Componenti di costo che aumentano o diminuiscono con il decentramento degli studi clinici, su 69 intervistati.

Dal lato dei fornitori, ci sono alcuni aspetti sui quali andrebbero aumentati gli investimenti nei prossimi tre anni, come la gestione del trattamento dei pazienti, la telemedicina (27%), la logistica diretta ai farmaci e delle forniture (25%), il consenso elettronico (23%) e la gestione operativa degli studi come il monitoraggio remoto (23%). [45] (Figura 10).

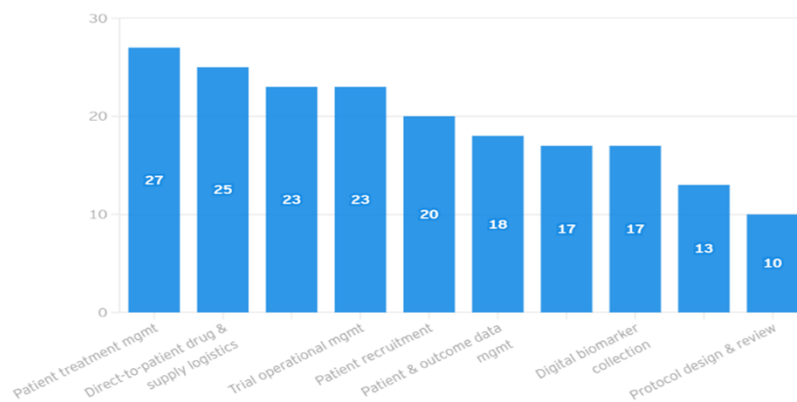


Figura 10: Aumento previsto degli investimenti nelle categorie di fornitori a supporto di sperimentazioni decentralizzate nei prossimi tre anni (media ponderata; solo rispondenti CRO; N=19).

La principale sfida per gli *sponsor* farmaceutici è rappresentata dalla capacità di integrare i dati provenienti dai DCT all'interno delle piattaforme aziendali esistenti, mentre le altre sfide secondarie comprendono l'ottimizzazione dell'implementazione degli studi condotti a domicilio dei pazienti, la necessità di linee guida normative più chiare, la salvaguardia dei dati e della *privacy* e l'accessibilità a soluzioni che agevolino la conformità alle direttive normative. Invece, per le CRO, le tre sfide principali risultano essere l'ottimizzazione dell'esecuzione degli studi al domicilio dei pazienti, una

guida normativa più chiara ed anche in questo caso, la capacità di integrare i dati DCT all'interno delle piattaforme già esistenti (Figura 11).

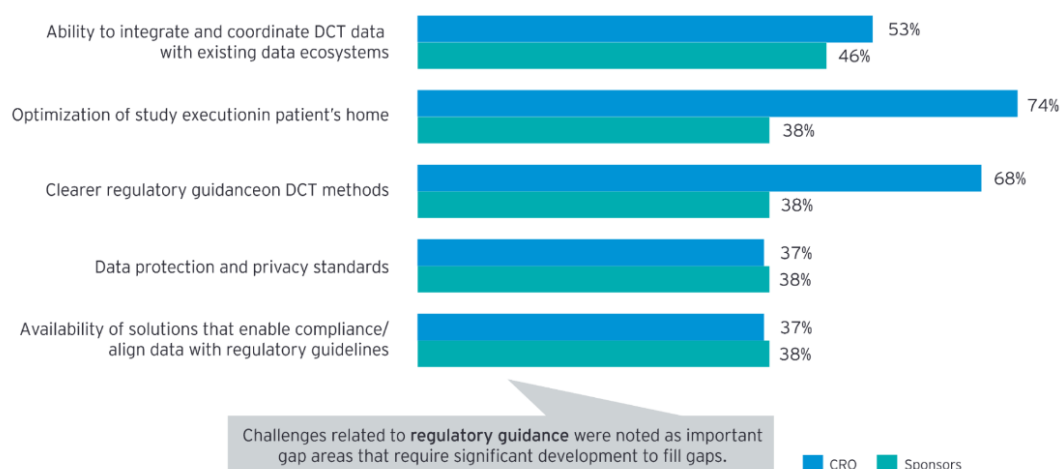


Figura 11: Valori percentuali, su 69 partecipanti, dell'attuale gap che occorrerebbe riempire per supportare l'esecuzione degli studi clinici ibridi/decentralizzati in futuro.

Tra le sfide sopra citate, una guida normativa più chiara viene vista come il più grande catalizzatore per accelerare l'adozione globale dei DCT. [45]

In conclusione, sarebbe opportuno:

- Sviluppare o adottare tecnologie orientate ai pazienti o ai fornitori che siano facilmente accessibili ed *user-friendly* per tutte le parti coinvolte negli studi. Questo obiettivo può essere raggiunto implementando delle tecnologie in linea con i valori dell'azienda.
- Stabilire protocolli per il reclutamento e l'*engagement* dei pazienti durante l'intera durata degli studi clinici. Realizzabile attraverso lo sviluppo di procedure operative standard (SOP) per la progettazione dei protocolli, tenendo conto di aspetti chiave dei DCT, quali monitoraggio e gestione dello studio, distribuzione di forniture cliniche, segnalazione di eventi avversi e sviluppo di documentazione di supporto.
- Creare una strategia di gestione dei dati per garantire la protezione e l'integrazione dei dati, sia internamente che esternamente (ad esempio, integrazione con cartelle cliniche elettroniche e sistemi ospedalieri). Questo può essere realizzato identificando punti di interazione tra pazienti, sponsor, investigatori e infrastruttura tecnologica.
- Conduzione di attività di valutazione di prontezza dei centri con l'obiettivo di ottenere una certificazione diretta alla conduzione dei DCT.

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.

Parte 3: Obiettivi

Il presente progetto di tesi, svolto sotto forma di *survey* e di interviste dirette, vuole contribuire ad individuare gli aspetti e le aree di miglioramento nell'ambito dell'implementazione degli studi clinici decentralizzati nella ricerca clinica italiana.

L'utilizzo della *survey* risulta essere una strategia vincente per ottenere *feedback* e punti di vista specifici in risposta ad esigenze puntuali da parte dei principali attori coinvolti negli studi clinici.

Questo tipo di *survey* è stata indirizzata verso differenti destinatari che rappresentano i perni fondamentali per la conduzione della ricerca clinica, tra cui gli Sperimentatori, gli Study Coordinators ed i pazienti, rappresentati dalle Associazioni Pazienti (AP).

La ricerca ha coinvolto il contesto italiano, concentrandosi sulle tre principali aree terapeutiche in cui l'Azienda GlaxoSmithKline S.p.A. è maggiormente impegnata nella ricerca e sviluppo di nuove terapie: oncologia, vaccini e medicina specialistica (definita come *specialty*). Considerato l'ampio raggio di azione di tale progetto, anche nella scelta delle tematiche trattate, l'intento è stato quello di valutare l'implementazione dei DCT in ambito italiano, nell'intero processo di ricerca clinica, dalla fase di *study start-up* a quello della conduzione dello studio, passando infine per l'esperienza in prima persona del paziente.

L'indagine in questione si pone l'obiettivo di restituire un'immagine ed un'analisi, il più possibile trasversale delle principali aree di ricerca in cui l'Azienda è maggiormente impegnata, per andare ad evidenziare e considerare come sono contestualizzati i DCT nel mondo della ricerca clinica nella loro dimensione italiana e consentire di raccogliere i punti di vista/suggerimenti dei principali attori della ricerca clinica.

Allo scopo di raggiungere l'obiettivo, sono state adoperate due *survey* simili, una diretta alle AP e l'altra rivolta agli Sperimentatori ed agli Study Coordinator (SC) ecc... Entrambe le *survey* sono composte da domande che permettono un'analisi descrittiva, in cui il campione selezionato di soggetti rappresenta circa il 10% dell'intera popolazione presa in analisi.

Entrambe le due indagini hanno come scopo principale quello di:

- Produrre una panoramica quanto più accurata dell'impiego dei DCT nella ricerca clinica in Italia, nello specifico raccogliendo almeno 150 risposte per la *survey* rivolta agli Sperimentatori ed agli SC e circa 20 risposte per la *survey* rivolta alle AP.
- Individuare principali *benefit* e *pain points* dal punto di vista degli Sperimentatori e delle AP, in base alla loro diretta esperienza in ricerca clinica.

- Identificare, se presenti, differenze significative tra le tre aree terapeutiche in merito all'implementazione delle metodologie decentralizzate.
- Evidenziare aree di potenziale miglioramento, tramite le risposte aperte e grazie alle interviste dirette ad *hoc*, in cui sono auspicabili azioni future da parte dell'industrie farmaceutiche.

Le due *survey* risultano differenti per quanto riguarda la prima sezione relativa alle informazioni dell'intervistato, che comprende alcune domande per la valutazione delle caratteristiche dei soggetti che hanno preso parte all'indagine. La *survey* rivolta verso le AP presenta inoltre un'ulteriore domanda con risposta aperta che permette di esplorare il punto di vista delle stesse AP in merito all'implementazione dei DCT.

Parte 4: Materiali e metodi

Le *Survey Research* sono il fondamento della ricerca sulle scienze sociali, ma possono essere impiegate in quasi tutte le discipline, compresa la ricerca medica, grazie al loro basso impatto monetario e grazie alla precisione con cui consentono ai ricercatori di esaminare con accuratezza una vasta popolazione. Permettono una ricerca basata sulla raccolta di informazioni e dati da un campione di soggetti all'interno di una popolazione, tramite le loro risposte a specifiche domande. L'utilizzo di tale strumento ha trovato sempre più spazio anche in ambito scientifico, acquisendo caratteristiche più rigorose in termini metodologici e statistici in fase di campionamento della popolazione, conduzione e successivamente analisi dei dati ottenuti. [46]

Le *survey* consentono di produrre sia dati qualitativi che quantitativi, a seconda delle domande presenti e dall'obiettivo dell'indagine. Risultano essere una buona scelta per individuare e analizzare caratteristiche, preferenze e opinioni di un gruppo di persone, definito come campione di una popolazione *target*.

L'obiettivo principale di qualsiasi sondaggio è quello di rispondere a una buona domanda di ricerca che è interessante per la popolazione *target* più ampia. [47]

Con l'obiettivo di caratterizzare al meglio l'implementazione delle procedure degli studi clinici decentralizzati nell'ambito della ricerca clinica in Italia, sono state elaborate parallelamente due *survey*, al fine di raccogliere sia il punto di vista dei clinici/staff medico e sia il punto di vista dei pazienti, tramite le AP, coinvolti negli studi clinici.

La scelta del *design* del sondaggio dipende dalle domande poste, dalla popolazione di interesse e dalle risorse disponibili. I sondaggi online e postali in genere utilizzano domande a risposta chiusa in cui l'intervistato sceglie una risposta da un elenco strutturato di opzioni. Le domande chiuse permettono di fornire risposte standardizzate, richiedono meno tempo per essere completate e sono più facili da analizzare.

Le due *survey* sono caratterizzate principalmente da domande chiuse per raccogliere più velocemente le informazioni riguardanti l'intervistato e per analizzare più facilmente le risposte dell'analisi.

Al termine della *survey* è presente una domanda aperta (due per la *survey* rivolta alle AP), la quale permette di raccogliere risposte di natura qualitativa da parte degli intervistati, in modo da riflettere maggiormente il loro punto di vista.

Ponendo la domanda a risposta aperta alla fine, si è data l'opportunità agli intervistati di rispondere senza limitazioni o di rispondere senza possibili influenze dovute a risposte preimpostate.

Le domande a risposta aperta hanno permesso, nell'indagine, un ulteriore vantaggio, ovvero quello di aprirsi a nuove idee e a risposte impreviste che potevano arrivare solo dall'esperienza clinica.

In entrambi i casi, le *survey* sono state sviluppate utilizzando la piattaforma Microsoft Forms, includendo domande a risposta multipla e a risposta singola, con scala Likert, ossia domande in cui si richiede di valutare un aspetto secondo una scala numerica.

Quando si utilizzano queste scale, i punti finali devono essere opposti speculari e bilanciati.

Nel caso specifico, la scala utilizzata è rappresentata in Figura 12.

Qualora l'intervistato non avesse elementi e/o esperienza sufficienti per esprimersi in merito, è stato deciso di includere la possibilità di indicare "0 – Non saprei" come risposta.

Nel sondaggio è stata omessa l'opzione di risposta "neutrale" per impedire il raggruppamento delle risposte attorno a un punto centrale.

Voto	Impatto
0	Non saprei
1	Per nulla ●
2	Poco ●●
3	Abbastanza ●●●
4	Molto ●●●●

Figura 12: Scala Likert di valutazione utilizzata nella *survey*.

La partecipazione alle *survey* è stata anonima, su base volontaria e la compilazione complessiva del questionario ha richiesto in media cinque minuti.

Tutte le domande presenti nei questionari, ad eccezione della domanda aperta, erano obbligatorie, impedendo quindi, possibili *bias* in compilazioni incomplete e obbligando la compilazione in un'unica sessione.

Prima dell'invio definitivo, era comunque possibile ritornare alle domande precedenti e correggere eventualmente le proprie risposte.

Per entrambe le *survey*, l'invito iniziale e i successivi *reminder* sono stati inviati via e-mail, in cui i destinatari sono stati inseriti in *blind carbon copy* per motivi di *privacy*. Nell'e-mail è stato inserito un *disclaimer* per assicurare ai partecipanti che le loro informazioni sarebbero state mantenute in modo confidenziale ed archiviate su computer protetti da password.

In tutte le e-mail sono stati inclusi i seguenti elementi:

- una breve presentazione della laureanda e del suo percorso scolastico;
- un riassunto della tematica trattata e degli obiettivi del progetto;
- l'invito a partecipare anonimamente alla *survey*, con il link al modulo di Microsoft Forms;
- alcune brevi istruzioni sulla compilazione.

In entrambi i casi, il testo della e-mail di invito e delle *survey* sono state revisionate internamente da un punto di vista legale, per evidenziare eventuali criticità in termini di *privacy* e *compliance*. Alla

chiusura delle due *survey*, tutti i soggetti contattati hanno ricevuto una e-mail finale di ringraziamento per il loro eventuale contributo.

Successivamente alla chiusura delle due *survey* è stata calcolata la **responsività**, il tasso di risposta. Il tasso di risposta si può calcolare quindi, dividendo il numero della popolazione totale presa in esame tramite l'invio dell'e-mail con il numero di persone che la compilano. Tale risultato viene poi moltiplicando per 100, ottenendo il valore in percentuale.

Come complemento della raccolta dei dati ottenuti tramite analisi quantitativa, sono state effettuate delle interviste ad *hoc* dirette in modo specifico agli Sperimentatori e alle AP, in modo da ottenere un'indagine maggiormente qualitativa. È stato deciso di intervistare nove clinici, tre per ogni principale area terapeutica in cui lavora GSK, con lo scopo di raccogliere possibili differenze in merito a punti di vista e suggerimenti successivi all'implementazione dei DCT tra le differenti aree terapeutiche. Lo stesso è stato effettuato con tre Associazioni Pazienti, in modo da ottenere la prospettiva e l'esperienza del paziente in seguito a questa implementazione. Le risposte aperte hanno consentito agli intervistati di rispondere con parole proprie, in modo da riflettere le loro esperienze o convinzioni personali, riducendo la probabilità di essere influenzati dalle aspettative dell'indagine.

4.1 Il punto di vista degli Sperimentatori

La *survey* rivolta agli Sperimentatori è stata incentrata su cinque principali tematiche: i potenziali benefici in seguito all'implementazione dei DCT negli studi clinici tradizionali, le loro limitazioni, le possibili semplificazioni che potrebbero generare in seguito al loro impiego, le aree di maggior interesse in cui sono maggiormente applicati e al termine una domanda aperta per ottenere suggerimenti e osservazioni derivanti dall'esperienza personale.

La *survey* è stata così strutturata:

- La prima parte comprendeva quattro domande (Figura 13) a risposta singola riguardanti l'intervistato, in modo da tracciare un profilo del soggetto, come ad esempio l'area terapeutica d'interesse e l'esperienza in ricerca clinica;
- La seconda e terza parte presentavano una lista di elementi, dei quali veniva richiesto di valutarne l'impatto rispettivamente su benefici (7 elementi) e svantaggi (9 elementi). Sono state utilizzate domande con scala Likert da 0 (Non saprei) a 4 (Molto);
- La quarta parte invece conteneva elementi da valutare in termini di impatto positivo sulla possibile implementazione dei DCT negli studi clinici tradizionali (7 elementi). Sono state utilizzate domande con scala Likert da 0 (Non saprei) a 4 (Molto);
- La quinta parte, infine conteneva le possibili aree terapeutiche in cui l'utilizzo delle metodologie da remoto potrebbero essere sfruttate al meglio per facilitare la conduzione dello studio clinico. Anche in questo caso è stata utilizzata la scala Likert.

Infine, è stata inclusa una domanda a risposta aperta, qualora l'intervistato desiderasse aggiungere ulteriori informazioni oppure articolare in maniera più approfondita alcune risposte.

Elementi di caratterizzazione degli elementi coinvolti nella survey	
Qualifica	Medico Study Coordinator Altro
Area terapeutica	Oncologia Vaccini Altro
Ruolo recentemente ricoperto	Principal Investigator Sub Investigator Study Coordinator/ Data Manager Altro
Numero di studi in cui ha partecipato	Meno di 2 Tra 2 e 5 Tra 5 e 10 Più di 10

Figura 13: Informazioni demografiche dei partecipanti alla survey, raccolte per la loro caratterizzazione.

In totale, è stata selezionata una serie di trentadue elementi, sui quali gli intervistati sono stati chiamati ad esprimersi, considerando la propria esperienza in ricerca clinica. Il dettaglio degli elementi di cui si richiedeva la valutazione è presente in Figura 14.

Nell'elaborazione e finalizzazione del testo di tale *survey*, hanno contribuito le seguenti figure alla definizione delle domande presenti, basandosi su quanto emerso da letteratura e sulla loro esperienza professionale:

- dott.ssa Maria Antonietta Gentile: Local Delivery Lead;
- dott. Roberto Vallalta: direttore di Clinical Operations.

Questa *survey* è stata rivolta solamente allo staff dei centri clinici coinvolti in studi clinici sponsorizzati da GlaxoSmithKline Spa, nello specifico a *Principal Investigators*, *Sub – Investigators* e *Study Coordinators*. La partecipazione al presente studio è avvenuta su base volontaria, anonima e nessun tipo di incentivo era previsto, in caso di compilazione.

È stato scelto di limitare la partecipazione a tali figure, nonostante il maggior numero di attori coinvolti negli studi ai centri (come infermieri, personale amministrativo, farmacisti ospedalieri ecc.) in modo da ottenere una popolazione più omogenea in termini di coinvolgimento e di esperienza in ricerca clinica.

Potenziali benefici e vantaggi dei DCT	Limiti e incertezze nell'applicazione dei DCT
<ul style="list-style-type: none"> - Maggiore semplicità nella produzione e gestione dei dati - Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi rari - Maggiore comodità per il paziente - Riduzione dei tempi di svolgimento dello studio - Maggior facilità nell'inclusione dei pazienti e della loro permanenza - Elevata facilità di ricoprire ampie aree geografiche - Aumentare e differenziare maggiormente la tipologia dei pazienti coinvolti 	<ul style="list-style-type: none"> - Assenza di requisiti regolatori e linee guida - Gestione della privacy sui flussi dei dati - Carenze infrastrutturali (limiti per la connettività Internet/ organizzazione ospedaliera/standardizzazione dei dati) - Assenza di una cartella clinica comune - Procedure non applicabili a patologie rare - Complessità nella raccolta del e-Consent - Competenze digitali specifiche - Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico - Aumento numero deviazioni al protocollo
Semplificazione degli studi clinici tradizionali tramite metodologie decentralizzate	Aree terapeutiche di maggior interesse
<ul style="list-style-type: none"> - e-Consent - Spedizione del trattamento sperimentale a casa del paziente - Visite con telemedicina - Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali - Monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device - Home nursing e healthcare - eDiary, questionari digitali, ecc... 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascolare - Malattie del sistema nervoso - Malattie psichiatriche - Oncologia/Ematologia - Malattie endocrino-metaboliche - Malattie respiratorie - Malattie infettive - Malattie rare - Riabilitazione motoria - Vaccini

Figura 14: Elementi cui è stato richiesto di valutare l'impatto dei DCT in ricerca clinica all'interno della survey.

Le aree terapeutiche prese in indagine rispecchiano quelle in cui l'Azienda è principalmente impegnata: oncologia, vaccini e *specialty*, che per lo scopo di tale progetto si riferisce alla medicina specialistica. In un secondo momento, la *survey* è stata estesa anche al Gruppo Italiano Data Managers (GIDM), un'associazione che riunisce gli *Study Coordinators* di tutta Italia.

In figura 15 è indicato il dettaglio degli sperimentatori a cui è stato proposto di partecipare al progetto, in termini del ruolo più recentemente svolto nell'ambito di uno studio clinico e l'area terapeutica in cui sono principalmente coinvolti.

Il primo invito di partecipazione alla *survey* è stato inviato il 31 luglio 2023, mentre la chiusura alla compilazione è seguita il 20 ottobre 2023, restando complessivamente attiva per un periodo pari a circa tre mesi. I vari *reminder* sono stati inviati il 4 settembre, 18 settembre e 25 settembre 2023.

Nel mese di ottobre, la ricerca è stata ampliata includendo anche il Gruppo Italiano di Medicina (GIDM) al fine di incrementare il numero di risposte raccolte.

Ruoli dello staff dei centri clinici coinvolti	
Principal Investigator	37 (25%)
Sub-Investigator	25 (17%)
Study Coordinator/Data Manager	78 (52%)
Altro	10 (7%)
TOTALE	150 (100%)
Aree terapeutiche coinvolte	
Oncologia	74 (49%)
Vaccini	16 (11%)
Altro(Respiratorio/ENT,HIV,Colangite, ecc...)	60 (40%)
TOTALE	150 (100%)

Figura 15: Dettaglio delle aree terapeutiche di pertinenza dello staff medico coinvolto.

A partire dal mese di ottobre 2023 invece, sono state organizzate e condotte delle interviste con alcuni sperimentatori, al fine di approfondire le tematiche trattate nel corso del progetto da un punto di vista maggiormente qualitativo, in modo da contestualizzare al meglio i risultati ottenuti dalla *survey*. In Figura 17 viene riportato il dettaglio degli sperimentatori o *sub-Investigator* che hanno partecipato alle interviste, in termini del ruolo più recentemente svolto nell'ambito di uno studio clinico e dell'area terapeutica di appartenenza in cui sono principalmente coinvolti. La programmazione delle interviste è avvenuta grazie al supporto di alcune figure aziendali, tra cui i LDL e i SEL di territorio. Le interviste sono state svolte in presenza, per i PI che operavano nel nord Italia e da remoto per i PI che operavano in strutture ospedaliere del centro e sud Italia. Per le interviste condotte a distanza, è stata scelta la piattaforma Microsoft Teams come mezzo per la comunicazione.

L'intervista è stata strutturata su quattro domande, ricalcando in parte la struttura della *survey*. La prima domanda, la più generale, riguardava l'opinione dell'intervistato in relazione all'implementazione delle componenti digitali in base al proprio operato. La seconda e la terza domanda invece, poneva l'attenzione nel ricercare, secondo l'esperienza dell'intervistato, i principali benefici, limiti e incertezze legati alla conduzione di uno studio clinico decentralizzato/ibrido. Queste due domande sono state formulate sulla base di un confronto con i risultati preliminari ottenuti dalla *survey* di questo progetto di tesi, al fine di valutare il livello di accordo dell'intervistato o di ottenere ulteriori approfondimenti e prospettive da includere nell'analisi. Infine, l'ultima domanda si basava sull'individuare un possibile cambiamento nella conduzione degli studi clinici tradizionali in seguito all'accelerazione delle risorse digitali in epoca

post-COVID-19. In figura 16 sono riportate le domande poste durante le interviste. Le risposte raccolte sono state utilizzate, così come i riscontri pervenuti tramite domande a risposta aperta, al fine della discussione dei risultati ottenuti dalla *survey*.

Domande rivolte nel corso dell'interviste agli sperimentatori
<ol style="list-style-type: none">1. Dalla <i>survey</i> condotta da Farindustria, è risultato che più della metà degli studi clinici (60%) utilizza già almeno una componente remota, digitale o di monitoraggio a distanza dei dati raccolti dai pazienti. A tal proposito in base alla sua esperienza sugli studi clinici qual è la sua opinione riguardo all'implementazione di queste componenti?2. Da una prima analisi statistica delle risposte fornite alla mia <i>survey</i> è emerso che i maggiori benefici legati alla conduzione dei DCT sono la maggior comodità per il paziente e l'elevata facilità di ricoprire ampie aree geografiche. Secondo la sua esperienza, quali sono i principali benefici legati alla conduzione di uno studio clinico decentralizzato/ibrido?3. Allo stesso tempo, è risultato che l'assenza di una cartella clinica comune e la mancanza del rapporto tra paziente e clinico sono due tra gli aspetti che causano dubbi/incertezze. Qual è la sua opinione al riguardo? E secondo la sua esperienza, quali sono i potenziali limiti per l'implementazione dei DCT in Italia?4. L'avvento dell'emergenza pandemica COVID-19 ha provocato un'interruzione degli studi clinici senza precedenti, registrando ad aprile 2020 una riduzione dell'80%, in termini di arruolamento di nuovi pazienti, rispetto ai dati di aprile 2019. La necessità di superare i limiti legati alla conduzione degli studi clinici tradizionali nell'accelerazione digitale indotta dalla crisi pandemica, hanno contribuito ad aumentare l'interesse verso gli studi clinici decentralizzati. Partendo da questa considerazione, come pensa sia cambiata la conduzione di uno studio clinico post-COVID-19?

Figura 16: Dettaglio della struttura dell'intervista condotta agli sperimentatori

Sperimentatori intervistati

Dott. Cerchione Claudio, Dirigente Medico presso la Divisione di Ematologia dell'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura di Tumori (IRST) di Meldola

Dott.ssa Cossu Maria Vittoria, Dirigente Medico presso il reparto di Malattie Infettive dell'ASST Fatebenefratelli, Ospedale Luigi Sacco di Milano.

Prof. Sartore Bianchi, Professore di Oncologia presso l'Università degli Studi di Milano (La Statale) e Direttore della S.C. Ricerca Clinica e Innovazione e di Responsabile della Struttura Semplice di Oncologia Clinica Molecolare dell'Ospedale Niguarda di Milano.

Prof. Russo Francesco Paolo, Professore di Gastroenterologia/Consulente Gastroenterologo ed Epatologo e responsabile del dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Padova.

Dott. Pomari Carlo, Responsabile dell'Unità Semplice di Pneumologia presso L'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria a Verona.

Dott.ssa Di Ruggero Benedetta, Data manager presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, nel dipartimento di Malattie Respiratorie.

Dott. Lo Russo Giuseppe, medico oncologo presso l'unità di oncologia toracica della Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale Tumori di Milano.

Dott.ssa Maida Ivana, medico nel dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Sassari e ricercatrice di malattie infettive.

Dott. Macagno Francesco, medico in pneumologia in malattie dell'apparato respiratorio presso lo studio medico polispecialistico nel Castel Sant'Angelo, Roma.

Figura 17: Lista di sperimentatori contattati ed intervistati.

4.2 Il punto di vista dei Pazienti

La *survey* rivolta alle AP ha una struttura analoga a quella destinata agli sperimentatori e verte allo stesso modo su quattro tematiche che rispecchiano la *survey* proposta agli sperimentatori.

La *survey* quindi si compone di cinque sezioni:

- La prima sezione comprende domande (5 elementi) relative all'intervistato: una a scelta multipla e quattro a risposta singola. (Figura 18)
- La seconda e terza si focalizzano sulla valutazione dell'impatto positivo e vantaggioso in seguito all'implementazione dei DCT (7 elementi) e su possibili limiti e dubbi che ne derivano (9 elementi). Le risposte si basano sulla scala Likert da 0 (Non saprei) a 4 (Molto).
- La quarta parte contiene una domanda con una lista di semplificazioni (7 elementi) per cui l'utilizzo di tali metodologie potrebbero portare negli studi clinici tradizionali. La risposta si basa sulla scala Likert da 0 (Non saprei) a 4 (Molto).
- La quinta parte, infine riporta una serie di 10 possibili aree terapeutiche in cui l'utilizzo delle metodologie da remoto (DCT) può essere sfruttata al meglio per facilitare la conduzione dello studio clinico. Anche in questo caso è stata utilizzata la scala Likert.

Infine, sono state incluse due domande a risposta aperta, qualora l'intervistato desiderasse aggiungere ulteriori informazioni riguardo eventuali elementi che hanno avuto un impatto importante verso l'implementazione dei DCT e sul ruolo delle AP a tale merito.

Il dettaglio dei trentatré elementi, in cui gli intervistati hanno risposto in base alla loro esperienza di pazienti e associati, è riportato in figura 14.

Elementi di caratterizzazione della popolazione coinvolta nella survey	
Qual è il livello in cui opera?	Provinciale Regionale Nazionale Altro
Di quale area terapeutica si occupa principalmente?	Oncologia/ematologia Respiratorio HIV Vaccini Altro (Epatite, Colangite, ecc...)
Ha avuto un coinvolgimento pregresso dell'Associazione in ricerca clinica?	Sì No
Quali sono le attività in cui l'Associazione è stata precedentemente coinvolta?	Collaborazione in fase di stesura del protocollo di studio Supporto all'identificazione di centri clinici in fase di fattibilità Campagna informativa (es. preparazione materiale informativo, newsletter, condivisione sui social media) Partecipazione a convegni, conferenze ed eventi Altro
Come valuta il suo livello di conoscenza sugli studi clinici decentralizzati?	Per nulla informato Poco informato Abbastanza informato Molto informato

Figura 18: Informazioni demografiche raccolte dagli intervistati, in rappresentanza delle Associazioni Pazienti di appartenenza.

Il gruppo di *Patient Affairs* interno all'Azienda ha revisionato la parte riguardante la *survey* rivolta alle AP di questo progetto di tesi. In particolare, hanno contribuito a identificare possibili modifiche da fare nella struttura del questionario da inviare e hanno fornito la lista dei contatti e-mail delle associazioni che collaborano direttamente o no con l'Azienda.

Hanno contribuito le seguenti persone e ruoli:

- dott.ssa Laura Cappellari: manager del team di Patient Focused Development & Medical Insights;
- dott.ssa Laura Magnani: Patient Engagement & Advocacy Lead;
- dott. Roberto Vallalta: direttore di Clinical Operations;
- dott.ssa Maria Antonietta Gentile: Local Delivery Lead.

La compilazione della *survey*, anche in questo caso, è stata richiesta ai direttivi di AP che collaborano con GlaxoSmithKline S.p.A. o che hanno avuto un coinvolgimento con l'Azienda, la cui partecipazione è stata su base volontaria, anonima e senza alcun incentivo, monetario o di altra

natura. Si riporta in figura 19 il dettaglio delle AP invitate a prendere parte allo studio, in base all'area terapeutica di pertinenza.

Aree terapeutiche di pertinenza delle AP contattate		
Oncologia/Ematologia	8	(35%)
Respiratorio	3	(13%)
HIV	1	(4%)
Vaccini	0	(0%)
Altro (Epatite, Colangite, ecc...)	11	(48%)
TOTALE	23	(100%)

Figura 19: Dettaglio delle aree terapeutiche di pertinenza delle Associazioni Pazienti coinvolte.

Il primo invito di partecipazione alla *survey* è stato inviato il 20 settembre 2023, mentre la chiusura alla compilazione è avvenuta il 20 ottobre 2023, restando complessivamente attiva per un periodo pari a quattro settimane.

Come svolto per gli Sperimentatori, sono state pianificate e condotte una serie di interviste con alcune figure dirigenziali dell'Associazione, al fine di approfondire le tematiche trattate nel corso del progetto, contribuendo così ad arricchire il contesto descritto dai risultati ottenuti tramite l'indagine condotta. L'identità degli intervistati è stata preservata per garantire la riservatezza dei soggetti coinvolti. Si riporta a seguire, in figura 20 il dettaglio della struttura delle interviste durante tali colloqui. Le quattro domande sono state sviluppate imitando le domande dedicate per gli sperimentatori, ma in questo caso è stato posto al centro del tema l'opinione e l'esperienza del paziente. Al fine del processo di analisi e di elaborazione dei risultati emersi dalla *survey*, sono state considerate sia le risposte aperte fornite dai partecipanti che i commenti raccolti durante le interviste.

Domande rivolte nel corso dell'interviste alle AP

1. Dalla *survey* condotta da Farindustria, è risultato che più della metà degli studi clinici (60%) utilizza già almeno una componente remota, digitale o di monitoraggio a distanza dei dati raccolti dai pazienti. A tal proposito in base all'esperienza della vostra associazione e dei vostri pazienti, qual è la sua opinione riguardo all'implementazione di queste componenti?
2. Da una prima analisi statistica delle risposte fornite alla mia *survey* è emerso che i maggiori benefici legati alla conduzione dei DCT sono la maggior comodità per il paziente, la possibilità di un monitoraggio continuativo dei parametri clinici e una maggior facilità nell'inclusione e permanenza dei pazienti allo studio clinico. Secondo l'esperienza della vostra associazione, quali sono i principali benefici legati alla conduzione di uno studio clinico decentralizzato/ibrido, che un paziente potrebbe trarre?
3. Allo stesso tempo, è risultato che la mancanza del rapporto tra paziente e clinico, le competenze digitali specifiche da parte dello staff medico e la gestione della privacy sulla gestione dei dati, sono tre aspetti che causano dubbi/incertezze. Qual è l'opinione e l'approccio dei pazienti al riguardo? E secondo la vostra esperienza, quali sono i potenziali limiti per l'implementazione dei DCT in Italia?
4. L'avvento dell'emergenza pandemica COVID-19 ha provocato un'interruzione degli studi clinici senza precedenti, registrando ad aprile 2020 una riduzione dell'80%, in termini di arruolamento di nuovi pazienti, rispetto ai dati di aprile 2019. La necessità di superare i limiti legati alla conduzione degli studi clinici tradizionali nell'accelerazione digitale indotta dalla crisi pandemica, hanno contribuito ad aumentare l'interesse verso gli studi clinici decentralizzati. Partendo da questa considerazione, come pensa sia cambiata l'attenzione verso il paziente negli studi clinici post-COVID-19?

Figura 20: Dettaglio della struttura dell'intervista condotta per le Associazioni Pazienti.

4.3 Analisi statistica dei risultati delle *survey*

L'analisi statistica dei dati raccolti dall'indagine si è basata su un *endpoint* predefinito dal tipo di dati raccolti e dalle domande poste. I risultati sono stati estratti da Microsoft Forms in un file di Microsoft Excel e successivamente si è svolta una fase di *data cleaning*, per eliminare i risultati ritenuti non significativi e non di interesse per l'analisi in questione, come il tempo medio per il completamento e lo *status* della *survey*.

La maggior parte delle ricerche quantitative sulle indagini riguarda dati descrittivi di frequenza che coinvolgono proporzioni e misurazioni della tendenza centrale, ad esempio medie, mediane, variabilità, deviazione standard. [48] I confronti tra le risposte ottenute dipendono dal tipo di dati raccolti e vengono suddivisi in dati continui o in dati categorici.

Nel caso specifico dei risultati ottenuti dall'indagine in questione, i dati vengono definiti come categorici e ordinali, in quanto derivano da numeri interi e da intervalli ben definiti secondo scala Likert (da 0 a 4). Per questi dati è stata utilizzata una semplice statistica, come il test del chi quadrato. Le risposte ottenute tramite domande aperte sono state invece, conservate a parte e utilizzate successivamente per argomentare ed articolare la discussione dei risultati, con lo scopo di costruire una narrativa ricca di *insight* in fase di stesura delle conclusioni.

Nel caso di entrambe le *survey*, il primo step ha previsto un'analisi di tipo descrittivo dei dati raccolti, riguardanti i soggetti *responder*.

La popolazione di studio è caratterizzata secondo quanto richiesto dalle domande delle prime sezioni, riportate in figura 13 e in figura 18.

La prima operazione è stata quella di calcolare il tasso di responsività della popolazione presa in esame, in modo da avere un'idea sulla distribuzione delle risposte.

I dati così raccolti sono stati tabulati e graficati utilizzando dei grafici a torta, grazie alle funzioni di Microsoft Excel, per descrivere i vari attributi e per indicare la composizione percentuale di coloro che hanno partecipato all'indagine.

Invece, per quanto riguarda le risposte alle domande con scala Likert (Sezioni 2, 3, 4 e 5), si è scelto di riportare i risultati utilizzando i grafici a barre impilate, i quali sono utili per confrontare le diverse variabili e il loro contributo al valore finale [49] e che riportano la percentuale di risposta per ogni elemento.

Quanto finora descritto è stato parallelamente applicato anche ai risultati ottenuti dalla *survey* rivolta alle Associazioni Pazienti, ma l'analisi statistica in questo specifico caso si è fermata all'aspetto prettamente qualitativo per motivi di campione statistico inferiore.

La seconda parte dell'analisi statistica è stata applicata solo ai risultati della prima *survey* e si è focalizzata solo sugli elementi che hanno generato discussione durante le interviste. Questa seconda

parte dell'analisi statistica ha avuto come scopo quello di valutare l'indipendenza o meno tra le risposte date, rispetto alle sezioni 2,3 e 4 considerate come variabili indipendenti della *survey*.

Le variabili indipendenti analizzano i potenziali benefici/limitazioni e le possibili semplificazioni degli studi clinici tradizionali in seguito all'implementazione dei DCT.

A tal fine, i dati sono stati tabulati in tabelle di contingenza, utilizzando il *software* JASP [JASP Team, 2023, JASP Version 0.17.3, Computer software], e sono stati stratificati secondo le variabili indipendenti precedentemente descritte.

Le tabelle delle tavole di contingenza visualizzano la relazione tra due o più variabili categoriali (nominali o ordinali). [50] Queste tabelle mostrano quante osservazioni si verificano in ciascuna combinazione possibile delle categorie delle variabili coinvolte. Sono spesso usate nell'ambito dell'analisi delle frequenze e sono fondamentali per comprendere le relazioni tra variabili qualitative. Una tipica tabella di contingenza è organizzata in righe e colonne, dove le righe rappresentano le categorie di una variabile, le colonne rappresentano le categorie di un'altra variabile, e i valori all'interno della tabella indicano il numero di osservazioni o frequenze per ciascuna combinazione di categorie.

Sulle tabelle di contingenza così create, è stato condotto il test di significatività del chi quadro, nello specifico quello di Pearson.

Il test chi-quadro compara le frequenze di ogni situazione possibile con quella che ci si aspetterebbe se non ci fosse alcuna differenza. In altri termini, valuta se tra le frequenze osservate e le frequenze attese c'è differenza, supponendo che le frequenze attese siano quelle che non rilevano alcuna differenza tra le variabili. [51]

Si tratta di un test di verifica d'ipotesi, basato sulla distribuzione chi quadrato, ossia "la distribuzione di probabilità della somma dei quadrati di variabili aleatorie normali indipendenti". [52] [53]

Tale test di verifica può quindi essere applicato anche a tabelle di contingenza come quelle costruite e riportate nel presente lavoro. Si riporta, a seguire, la definizione della variabile chi quadro di Pearson.

Dato uno specifico campione, si osservano gli eventi E_1, E_2, \dots, E_k che si verificano con le rispettive frequenze "osservate" o_1, o_2, \dots, o_k .

Per tali eventi, inoltre, esistono delle frequenze definite dalla probabilità "attese" e_1, e_2, \dots, e_k .

Il valore di chi quadro o chi quadrato (χ^2) si ottiene dalla somma del quadrato degli scarti tra frequenze "attese" e "osservate" di ogni evento E_i , pesata sulle frequenze attese di ciascuno:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

Nel caso in cui la frequenza osservata coincida con quella attesa, allora chi quadro avrà valore zero. In caso contrario, assumerà un valore tanto maggiore di zero, tanto quanto la discrepanza fra la frequenza osservata e quella attesa. Se il numero k di gradi di libertà tende all'infinito, la distribuzione chi quadro converge a una distribuzione normale. In generale, si approssima la distribuzione chi quadro a una distribuzione normale per $k > 50$.

In funzione dei gradi di libertà, le tavole di distribuzione del chi quadro riportano i valori critici che assume rispetto al livello di significatività (α). Definita quindi la significatività, ad esempio $\alpha = 0,05$, e considerati k gradi di libertà, l'ipotesi nulla deve essere rifiutata qualora il valore di χ^2 risulti maggiore del valore critico riportato per α e k . [54]

In generale, in un'analisi che coinvolge la variabile chi quadro, si definisce il p -value (p) come la probabilità di ottenere un chi quadro maggiore (o uguale) di quello che si ottiene nell'analisi in questione con l'assunzione che sia verificata l'ipotesi nulla. Una volta scelto il livello di significatività α , se il valore di p risulta inferiore a quest'ultima, allora si assume che i dati osservati siano sufficientemente inconsistenti con l'ipotesi nulla da poterla considerare falsa e quindi rigettarla. [55] In questo caso, l'ipotesi nulla da confutare sosteneva l'indipendenza della frequenza delle risposte ottenute rispetto all'area terapeutica e quindi che eventuali discrepanze fossero imputabili al caso. La significatività statistica è stata individuata per $p < 0,05$ e una verifica dei valori di p ottenuti è stata ulteriormente svolta utilizzando un calcolatore online. [56]

È stata creata una tabella di contingenza per ogni relazione valutata, i risultati riportati nel capitolo 8 sono quelli statisticamente significativi o di particolare interesse ai fini della discussione.

Una volta ottenuto un valore di p significativo, è possibile testare la significatività delle singole celle di una tabella di contingenza tramite un test *post – hoc*. Il suo obiettivo è quello di individuare la “fonte” della significatività della tabella di contingenza ed eventualmente specifiche celle significative che ne risultano responsabili. A tale scopo sono disponibili diversi test, come quello dei residui standardizzati e quello dei residui aggiustati. Nel presente studio, il metodo utilizzato è quello presentato da Shan e Gerstenberger [57] basato sul metodo di Fisher per calcolare il valore esatto di p e per calcolare punti critici e rilevanti dell'indagine. Tale test è stato condotto utilizzando la piattaforma online, sviluppata dagli stessi autori dell'articolo in collaborazione con l'Università del Nevada [58]. Per una definizione e dimostrazione maggiormente dettagliata e completa del metodo utilizzato, si rimanda alla fonte. [57]

Le tabelle di contingenza risultate statisticamente significative o no, tramite test del chi quadro di Pearson su JASP, sono state analizzate successivamente attraverso la piattaforma online di Shan e Gerstenberger, evidenziando così l'eventuale significatività presente nelle specifiche celle. Nel Capitolo 8, per ogni tabella di contingenza significativa, è stata specificata infine la presenza o meno di celle responsabili delle significatività complessiva.

Parte 5: Risultati e discussione

Capitolo 8: Il punto di vista degli Sperimentatori

8.1 Popolazione di studio

La presente *survey* è stata inviata ad un totale di 1150 contatti, tra Sperimentatori e *Study Coordinators*. La responsività complessiva è stata del 13%, con un totale di 150 risposte ottenute. La categoria maggiormente responsiva è stata identificata in quella degli *Study Coordinators/Data Manager*, avendo contribuito al 52% delle risposte totali, seguita subito dopo dalla categoria degli Sperimentatori con il 25%. Per quanto riguarda l'area terapeutica di appartenenza dei contatti, il 49% delle risposte è stata ottenuta da figure operanti nell'area Oncologia, il 40% da figure operanti in differenti aree (categoria "Altro"), l'11% da figure operanti nell'area Vaccini. Quest'ultimo risultato, rappresentato in figura 21, è in linea con il maggior numero di *Study Coordinators* nell'area oncologia. Questa figura professionale risulta essere meno rappresentata nelle due aree restanti. In fine il gruppo GIDM, che ha contribuito ad aumentare il numero delle risposte al questionario preso in analisi.

Per quanto riguarda il numero di risposte ottenute nell'area Vaccini, questo è stato inferiore rispetto alle aree "Oncologia" e "Medicina Specialistica" a causa del maggior numero di studi clinici in corso in queste ultime aree presso l'Azienda. Inoltre, molti sperimentatori contattati per la loro partecipazione agli studi clinici GSK in area Vaccini, hanno anche esperienza clinica in altri settori terapeutici; quindi, è possibile che si siano identificati come operanti in Area "Medicina Specialistica".

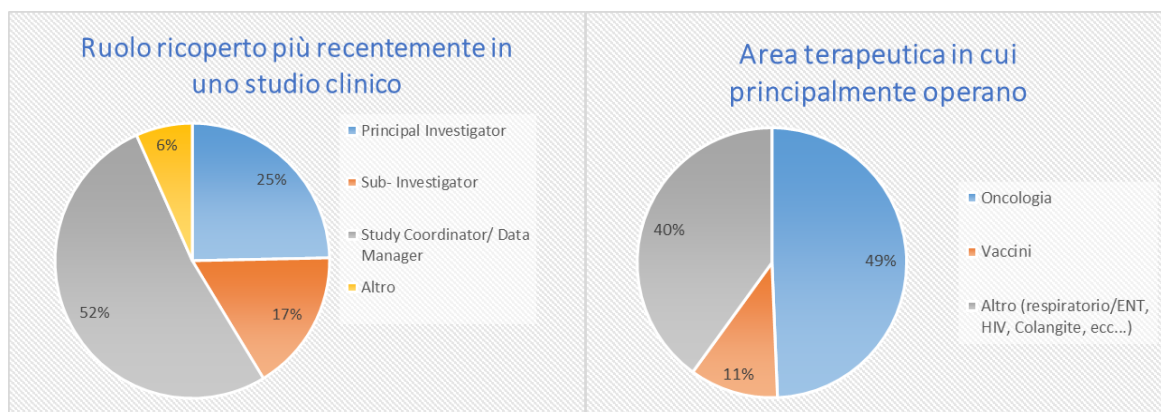


Figura 21: Risultati percentuali ottenuti dalla survey rivolta agli sperimentatori e rappresentati tramite grafici a torta.

Nonostante sia stato raggiunto l'obiettivo numerico nella quantità delle risposte, è stata registrata una responsività piuttosto ridotta. È stato ipotizzato che ciò sia riconducibile a molteplici fattori, tra cui:

- L'elevata rotazione del personale ospedaliero, soprattutto tra i *Sub-Investigator* e *Study Coordinators*, che potrebbero aver cambiato struttura ospedaliera nel periodo in cui è stata condotta l'indagine, rendendoli difficilmente raggiungibili tramite l'indirizzo e-mail istituzionale fornito per la *survey*;
- Gli impegni degli Sperimentatori e degli *Study Coordinators*;
- La mancata o non corretta ricezione dell'invito iniziale e dei successivi promemoria.

Tra coloro che hanno completato la *survey*, il 52% ha dichiarato di aver ricoperto, nel corso degli studi clinici in cui è stato più recentemente coinvolto, il ruolo di *Study Coordinator/Data Manager*, mentre il 25% quello di *Principal Investigator* ed il 17% quello di *Sub-Investigator*. I risultati ottenuti sono in linea con le caratteristiche della popolazione contattata, considerando i ruoli assunti durante gli studi clinici.

Ultimo aspetto analizzato con le risposte fornite alla prima sezione della *survey* è stata l'esperienza in ricerca clinica, in termini di numero di studi clinici a cui gli intervistati hanno preso parte nella carriera. Dai risultati è emerso che il 66% degli Sperimentatori coinvolti ha un'ampia esperienza in ricerca clinica, con partecipazione a più di 10 studi clinici. A seguire, quasi a pari numerosità, il 15% dei *responders* ha preso parte ad un numero di studi compreso tra 5 e 10, il 13% a un numero tra 2 e 5 ed infine solo il 6% ha partecipato ad un numero inferiore a 2 studi clinici.

Durante la fase di valutazione di fattibilità dello studio clinico, vengono selezionati centri che vantano una significativa esperienza nella ricerca clinica. Questo aspetto, insieme ai requisiti richiesti per gli Sperimentatori, in termini di qualifiche ed esperienze, spiega la percentuale più alta di intervistati che hanno preso parte a più di 10 studi clinici. Le percentuali residue sono attribuibili invece all'inclusione nel team di studio di personale con una minore esperienza, come ad esempio specializzandi che svolgono il ruolo di *Sub-Investigators* o *Study Coordinators*.

8.2 Maggiori benefici in seguito all'implementazione dei DCT

Come precedentemente delineato nel capitolo 4, l'adozione delle metodologie digitali e/o da remoto, caratteristiche degli studi clinici decentralizzati, possono portare ad una vasta gamma di vantaggi e semplificazioni nell'esecuzione di uno studio clinico. Per questo motivo, è stato scelto di esplorare come determinati elementi possano influenzare positivamente il contesto italiano della ricerca

clinica. In figura 22, si riportano in maniera completa i punteggi in % attribuiti ad ogni elemento ed il dettaglio degli elementi considerati.

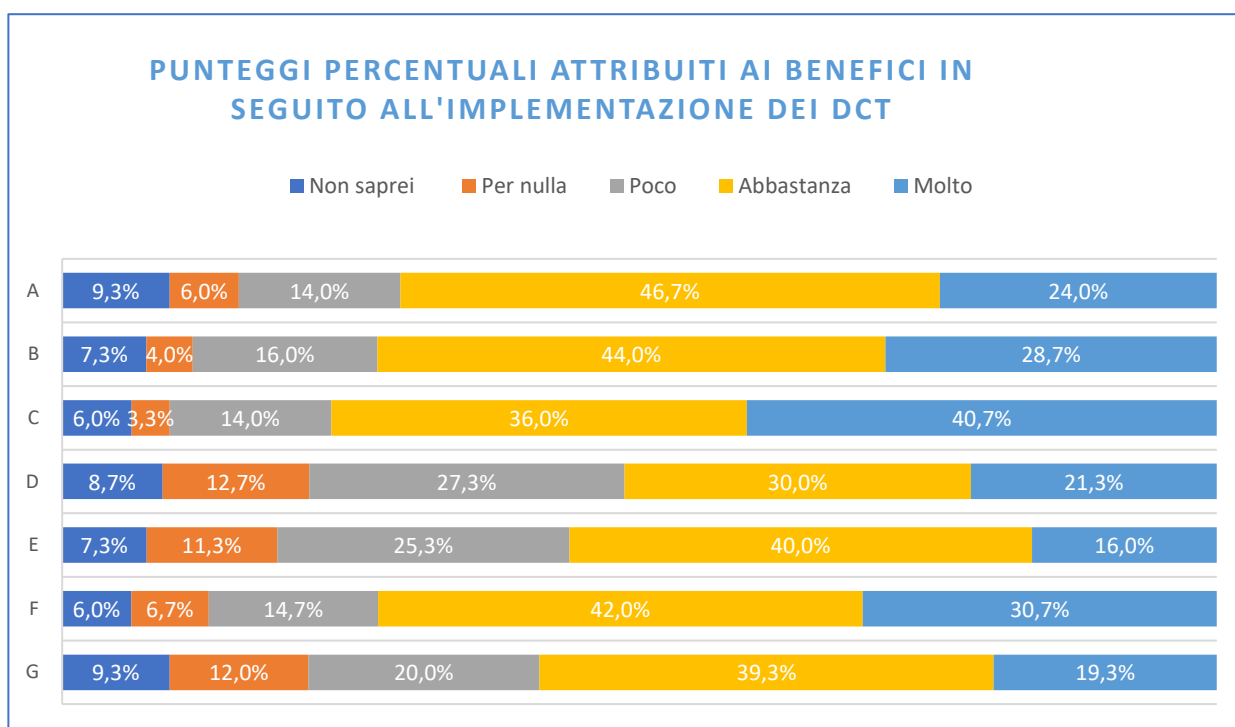


Figura 22: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso gli sperimentatori: A) Maggiore semplicità nella produzione e gestione dei dati; B) Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi; C) Maggiore comodità per il paziente; D) Riduzione dei tempi di svolgimento dello studio; E) Maggior facilità nell'inclusione dei pazienti e della loro permanenza; F) Elevata facilità di ricoprire ampie aree geografiche; G) Aumentare e differenziare maggiormente la tipologia dei pazienti coinvolti.

Nella sezione della *survey* dedicata ai benefici dovuti all'implementazione dei DCT, gli intervistati hanno indicato come elemento più impattante la **“Maggiore comodità per il paziente”** con una percentuale pari al 76,7% di risposte positive (date dalla somma dei valori di *Abbastanza* e *Molto*), registrando così il valore complessivamente più elevato tra tutti gli elementi proposti attraverso la *survey*. Altri due elementi molto impattanti sono stati la **“Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi”** e l'**“Elevata facilità di ricoprire ampie aree geografiche”** con un valore percentuale di 72,7%. Questi risultati sono stati successivamente confermati anche dall'esperienza clinica degli sperimentatori intervistati, i quali hanno affermato che l'uso di metodologie decentralizzate e virtuali, oltre a permettere una maggiore inclusività nel reclutamento dei pazienti, favoriscono un maggiore livello di comfort da parte del soggetto arruolato. Questo beneficio si manifesta in particolare per i pazienti coinvolti in studi clinici in cui il centro di ricerca non è geograficamente vicino alla loro residenza. La comodità per il paziente diventa ancora più significativa, soprattutto quando si tiene conto del paziente anziano oncologico, a causa del frequente numero di visite previste dai protocolli di studio. Inoltre, la possibilità di un monitoraggio continuativo dei dati contribuisce ad aumentare l'attenzione verso il paziente, il quale percepisce una maggior presa in carico del suo stato di salute.

Dall'applicazione del test del chi quadro, la valutazione di questi *item* è risultata significativamente differente ($p < 0,05$) in funzione dell'area terapeutica di pertinenza dei *responders*, solo per la "Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi" come riportato dall'immagine in figura 23.

Contingency Tables					
		In quale area terapeutica lavora principalmente?			
		Altro (respiratorio/ENT, HIV, Colangite, ecc...)	Oncologia	Vaccini	Total
Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi	Count	3.000	6.000	2.000	11.000
	0-Non saprei	% within column	5.000 %	8.108 %	12.500 %
Count		0.000	6.000	0.000	6.000
1-Per nulla	% within column	0.000 %	8.108 %	0.000 %	4.000 %
	Count	5.000	16.000	3.000	24.000
2-Poco	% within column	8.333 %	21.622 %	18.750 %	16.000 %
	Count	36.000	23.000	7.000	66.000
3-Abbastanza	% within column	60.000 %	31.081 %	43.750 %	44.000 %
	Count	16.000	23.000	4.000	43.000
4-Molto	% within column	26.667 %	31.081 %	25.000 %	28.667 %
	Count	60.000	74.000	16.000	150.000
Total	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %

Chi-Squared Tests			
	Value	df	p
X ²	17.599	8	0.024
N	150		

Figura 23: Risultati dell'analisi di significatività statistica dell'elemento "Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi" in funzione dell'area terapeutica di pertinenza degli Sperimentatori.

Il risultato ottenuto rispecchia le diverse esigenze ed il senso di urgenza nella ricerca delle migliori opzioni terapeutiche per i pazienti oncologici rispetto ai pazienti trattati per patologie dell'area medicina specialistica.

La possibilità di un monitoraggio continuo di alcuni parametri clinici tramite dispositivi tecnologici ed il conseguente rilevamento di eventi avversi non sembrano essere significativi per l'area terapeutica oncologica nella gestione degli studi clinici per possibili diverse ragioni, tra cui:

1. Complessità dei pazienti oncologici: I pazienti oncologici spesso presentano una vasta gamma di sintomi e necessitano di un monitoraggio molto più ampio, che va oltre i parametri misurabili dai dispositivi tecnologici.
2. Necessità di interventi medici immediati: Gli eventi avversi nei pazienti oncologici possono richiedere interventi medici immediati, il che non sempre può essere gestito in modo efficace tramite monitoraggio o assistenza medica da remoto.
3. Variabilità dei trattamenti oncologici: I trattamenti oncologici possono essere altamente personalizzati e variare notevolmente da paziente a paziente. Questa variabilità può rendere più complesso il monitoraggio standardizzato tramite l'uso di dispositivi.

Tuttavia, è importante notare che ciò non esclude l'uso di tecnologie nella ricerca oncologica, ma sottolinea le sfide specifiche che questa area terapeutica può presentare rispetto all'uso di dispositivi tecnologici per il monitoraggio ed il rilevamento degli eventi avversi in studi clinici.

Invece, relativamente alla “maggiore comodità per il paziente” in seguito all'implementazione degli studi clinici decentralizzati, l'applicazione del test del chi quadro, come riportato in figura 24, non ha prodotto un valore statisticamente significativo ($p>0,05$), suggerendo essere un elemento ugualmente apprezzato in tutte e tre le aree terapeutiche (oncologia, vaccini e medicina specialistica), verosimilmente per diverse ragioni:

1. Minore onere per il paziente: I pazienti spesso devono viaggiare per partecipare agli studi clinici tradizionali, il che può comportare costi, sforzi e disagi significativi. Con gli studi decentralizzati, molti pazienti possono partecipare comodamente da casa o da centri medici più vicini, riducendo l'onere legato agli spostamenti.
2. Migliore adesione al trattamento: La maggiore comodità rende più probabile che i pazienti rispettino le procedure e le visite, migliorando così l'aderenza al trattamento e la qualità dei dati raccolti.
3. Riduzione dello stress: La partecipazione a studi clinici può essere stressante mentre la possibilità di partecipare da casa o da un luogo più familiare riduce lo stress legato alle visite frequenti in ospedale soprattutto durante la fase di *follow-up*.
4. Accessibilità: Questo approccio rende gli studi clinici più accessibili ad una gamma più ampia di pazienti, inclusi quelli che potrebbero avere difficoltà a raggiungere un centro medico tradizionale.

Contingency Tables						
Maggiore comodità per il paziente		In quale area terapeutica lavora principalmente?				Total
		Altro (respiratorio/ENT, HIV, Colangite, ecc...)	Oncologia	Vaccini		
0-Non saprei	Count	3.000	4.000	2.000	9.000	
	% within column	5.000 %	5.405 %	12.500 %	6.000 %	
1-Per nulla	Count	2.000	3.000	0.000	5.000	
	% within column	3.333 %	4.054 %	0.000 %	3.333 %	
2-Poco	Count	6.000	12.000	3.000	21.000	
	% within column	10.000 %	16.216 %	18.750 %	14.000 %	
3-Abbastanza	Count	26.000	23.000	5.000	54.000	
	% within column	43.333 %	31.081 %	31.250 %	36.000 %	
4-Molto	Count	23.000	32.000	6.000	61.000	
	% within column	38.333 %	43.243 %	37.500 %	40.667 %	
Total	Count	60.000	74.000	16.000	150.000	
	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %	

Chi-Squared Tests		
Value	df	p
X ² 4.857	8	0.773
N	150	

Figura 24: Risultati dell'analisi di significatività statistica dell'elemento "Maggiore comodità per il paziente" in funzione dell'area terapeutica di pertinenza degli Sperimentatori.

In sintesi, la maggiore comodità per il paziente è un vantaggio riconosciuto in modo simile da tutte le aree terapeutiche in quanto migliora l'esperienza complessiva del paziente negli studi clinici, facilita la partecipazione e potenzialmente aumenta la qualità e la tipologia di dati raccolti.

Hanno invece ricevuto un punteggio sommatorio negativo i due elementi: **“Riduzione dei tempi di svolgimento dello studio”** e **“Maggior facilità nell'inclusione dei pazienti e della loro permanenza”** con un valore percentuale rispettivamente pari al 40% ed al 36,6%. Questo valore è stato ottenuto dalla somma dei due elementi con valutazione negativa (*Per nulla* e *Poco*) presenti nella *survey*. Questi due elementi secondo la popolazione coinvolta non sono stati ritenuti vantaggiosi o rilevanti in seguito all'implementazione dei DCT. La riduzione dei tempi dovrebbe costituire un importante vantaggio associato all'impiego di tali metodologie, tuttavia, secondo quanto riferito dagli sperimentatori intervistati, le tempistiche relative alla conduzione di uno studio

clinico non sembrano subire variazioni significative a seguito dell'adozione di procedure decentralizzate, in tutte le fasi di sviluppo.

Infine, per tutti gli elementi di questa parte della *survey* si è riscontrato un valore inferiore al 10% per la risposta “Non saprei”. Per tale motivo questo basso e neutro valore ottenuto non è stato incluso nell’analisi statistica.

8.3 Limitazioni ed incertezze correlate all’implementazione dei DCT

Nonostante i numerosi benefici che i DCT potrebbero apportare alla ricerca clinica italiana, le barriere conseguenti alla loro adozione nel contesto attuale non mancano, come è stato evidenziato nel Capitolo 5. Al termine dello stato di emergenza pandemica sarebbe necessario colmare il vuoto normativo, promuovendo – ove possibile ed opportuno – la decentralizzazione degli studi clinici, così da coglierne i benefici.

Per tale motivo è stato deciso di investigare quanto alcuni elementi possano causare incertezze e vere e proprie limitazioni all’implementazione dei DCT nello scenario italiano della ricerca clinica. Nella figura 25, sono presentati in modo completo i punteggi percentuali assegnati a ciascun elemento.

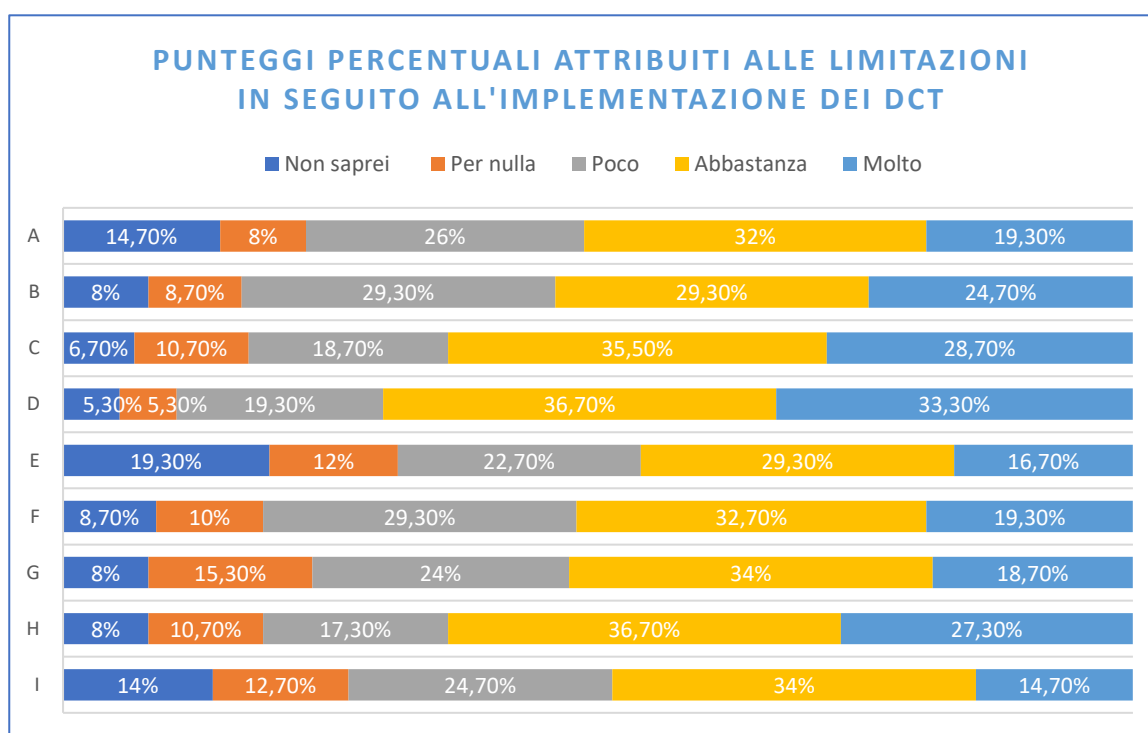


Figura 25: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso gli sperimentatori: A) Assenza di requisiti regolatori e linee guida; B) Gestione della privacy sui flussi dei dati; C) Carenze infrastrutturali (limiti per la connettività Internet/ organizzazione ospedaliera/standardizzazione dei dati); D) Assenza di una cartella clinica comune; E) Procedure non applicabili a patologie rare; F) Complessità nella raccolta del e-Consent; G) Competenze digitali specifiche; H) Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico; I) Aumento numero deviazioni al protocollo.

Dall'immagine sopra presentata, si nota che tre elementi hanno ricevuto un valore di risposte con valutazione negativa (date dalla somma tra *Abbastanza* e *Molto*), più elevato rispetto agli altri elementi presentati nel questionario. Le “**Carenze infrastrutturali (limiti per la connettività Internet/ organizzazione ospedaliera/standardizzazione dei dati)**” e l’“**Assenza di una cartella clinica comune**” sono stati ritenuti dai *responders* come le maggiori limitazioni per la possibile implementazione degli studi clinici decentralizzati, ottenendo un valore percentuale rispettivamente del 64,2% e del 70%. Questi due fattori avanzano in parallelo e contribuiscono ai dubbi e le perplessità dei clinici riguardo l'adozione delle metodologie decentralizzate. Questi risultati sono stati ulteriormente confermati dall'esperienza clinica degli sperimentatori intervistati, i quali sottolineano che gli ostacoli spesso provengono dal lato ospedaliero e non dal lato del paziente. Tra questi ostacoli rientra la semplice mancanza di spazi fisici dedicati agli sperimentatori per la conduzione delle visite da remoto attraverso strumenti come la telemedicina. Secondo l'esperienza della maggior parte degli intervistati, alla base delle limitazioni sono presenti un'incapacità gestionale dei *software* e una difficoltà nell'elaborazione sintetica del dato da parte dei clinici o degli operatori ospedalieri. Il terzo elemento, al pari passo degli altri due svantaggi prima citati, è risultato essere la “**Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico**” con un valore del 64% di risposte sommatorie con valutazione negativa.

La decentralizzazione delle procedure può risultare limitante per il rapporto tra medico e paziente; quest'ultimo potrebbe infatti sentirsi maggiormente rassicurato dall'incontro personale con il proprio medico rispetto ad un dialogo da remoto.

Dall'applicazione del test del chi quadro, la valutazione dei due *item*, “Assenza di una cartella clinica comune” e la “Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico” non è risultata significativamente rilevante ($p > 0,05$) in funzione dell'area terapeutica di pertinenza dei *responders*, come riportato dall'immagine in figura 26 e in figura 27.

La lontananza del paziente e la mancanza del rapporto con il clinico sono due elementi considerati potenziali limiti per l'implementazione dei DCT per tutte le aree terapeutiche prese in considerazione per l'analisi statistica, per le possibili seguenti ragioni:

1. Monitoraggio difficoltoso: La distanza fisica può rendere più difficile il monitoraggio continuo dei pazienti, specialmente in situazioni in cui potrebbero verificarsi eventi avversi o cambiamenti rapidi nelle condizioni del paziente.
2. Perdita di fiducia: La mancanza di interazioni dirette con il clinico può far perdere, soprattutto al paziente anziano, la fiducia nel trattamento o nello studio clinico.
3. Difficoltà di comunicazione: La comunicazione diretta con il clinico è spesso essenziale per comprendere appieno le esigenze ed i cambiamenti del paziente, il che può essere compromesso in un contesto decentralizzato.

4. Valutazione più limitata degli eventi avversi: La mancanza di rapporto diretto può rendere più difficile la valutazione degli eventi avversi e la gestione delle problematiche in tempo reale.

Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico		In quale area terapeutica lavora principalmente?			
		Altro (respiratorio/ENT, HIV, Colangite, ecc...)	Oncologia	Vaccini	Total
0- Non saprei	Count	4.000	5.000	3.000	12.000
	% within column	6.667 %	6.757 %	18.750 %	8.000 %
1-Per nulla	Count	8.000	7.000	1.000	16.000
	% within column	13.333 %	9.459 %	6.250 %	10.667 %
2-Poco	Count	14.000	8.000	4.000	26.000
	% within column	23.333 %	10.811 %	25.000 %	17.333 %
3-Abbastanza	Count	20.000	29.000	6.000	55.000
	% within column	33.333 %	39.189 %	37.500 %	36.667 %
4-Molto	Count	14.000	25.000	2.000	41.000
	% within column	23.333 %	33.784 %	12.500 %	27.333 %
Total	Count	60.000	74.000	16.000	150.000
	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %

Chi-Squared Tests			
	Value	df	p
X ²	10.065	8	0.260
N	150		

Figura 26: Risultati dell'analisi di significatività statistica dell'elemento " Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico " in funzione dell'area terapeutica di pertinenza degli Sperimentatori.

Pertanto, la lontananza del paziente e la mancanza del rapporto con il clinico sono considerati come due possibili limiti poiché possono influire negativamente sulla sorveglianza, sulla comunicazione e sulla gestione delle condizioni dei pazienti, indipendentemente dall'area terapeutica considerata. L'assenza di una cartella clinica comune è un altro elemento considerato un possibile limite indipendentemente dall'area terapeutica considerata, per le seguenti ragioni:

1. Gestione dei dati clinici: La mancanza di una cartella clinica condivisa può complicare la gestione e l'accesso ai dati clinici del paziente, rendendo difficile il monitoraggio e la

raccolta di informazioni rilevanti per la ricerca. Inoltre, la raccolta di dati standardizzati consentirebbe un'analisi più accurata e completa dei risultati.

2. Coerenza delle informazioni: La mancanza di una cartella clinica condivisa può portare a errori o all'incompletezza delle informazioni, il che può influenzare negativamente l'accuratezza dei dati raccolti durante lo studio clinico.
3. Condivisione delle informazioni: Nelle aree terapeutiche come l'oncologia, la medicina specialistica e nella somministrazione di vaccini, è spesso cruciale condividere informazioni dettagliate tra diversi professionisti sanitari per garantire un trattamento appropriato e coordinato. L'assenza di una cartella clinica condivisa può ostacolare questa condivisione di informazioni.
4. Continuità delle cure: La mancanza di una cartella clinica omogenea e condivisa può complicare la continuità delle cure, in particolare quando il paziente è coinvolto in studi clinici decentralizzati che coinvolgono diversi operatori sanitari e centri di ricerca.
5. Sicurezza dei dati: Una cartella clinica condivisa richiede protocolli di sicurezza rigorosi per proteggere i dati sensibili del paziente, ma senza una tale infrastruttura, i dati potrebbero essere più esposti a rischi di sicurezza.

In generale, una cartella clinica condivisa è fondamentale per garantire la coerenza, l'accessibilità e la condivisione delle informazioni mediche tra i vari attori coinvolti nella gestione della salute del paziente e la sua assenza può essere considerata un limite significativo.

Dalla figura 25 si può evincere, inoltre, che la “**Gestione della privacy sui flussi dei dati**” e la “**Complessità nella raccolta del e-Consent**” in realtà non sono state valutate dalla popolazione *responder*, come possibili ostacoli per l'implementazione dei DCT. Durante le interviste dirette ai clinici, entrambe le voci non sono state né menzionate né adeguatamente approfondite.

Infine, le “**Procedure non applicabili a patologie rare**” hanno ricevuto il maggior numero di voti “*Non saprei*” di tutta la sezione dedicata ai limiti: il 19,30% degli sperimentatori, infatti, ha indicato che non avevano elementi sufficienti per esprimersi in merito all'effettivo impatto dei DCT verso gli studi clinici italiani condotti sulle patologie rare.

Contingency Tables		In quale area terapeutica lavora principalmente?			
Assenza di una cartella clinica comune		Altro (respiratorio/ENT, HIV, Colangite, ecc...)	Oncologia	Vaccini	Total
0- Non saprei	Count	3.000	3.000	2.000	8.000
	% within column	5.000 %	4.054 %	12.500 %	5.333 %
1-Per nulla	Count	5.000	3.000	0.000	8.000
	% within column	8.333 %	4.054 %	0.000 %	5.333 %
2-Poco	Count	10.000	12.000	7.000	29.000
	% within column	16.667 %	16.216 %	43.750 %	19.333 %
3-Abbastanza	Count	22.000	27.000	6.000	55.000
	% within column	36.667 %	36.486 %	37.500 %	36.667 %
4-Molto	Count	20.000	29.000	1.000	50.000
	% within column	33.333 %	39.189 %	6.250 %	33.333 %
Total	Count	60.000	74.000	16.000	150.000
	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %

Chi-Squared Tests		
Value	df	p
X ² 13.686	8	0.090
N	150	

Figura 27: Risultati dell'analisi di significatività statistica dell'elemento " Assenza di una cartella clinica comune " in funzione dell'area terapeutica di pertinenza degli Sperimentatori.

8.4 Servizi utili da implementare nell'ambito di uno studio clinico

Durante la pianificazione di un protocollo clinico possono essere inseriti degli aspetti decentralizzati o digitali come l'e-Consent, la telemedicina, l'uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali, l'utilizzo di tablet per la raccolta degli ePRO ed il monitoraggio *off-site*. L'implementazione di tali procedure decentralizzate nella pianificazione di un protocollo clinico deve sempre tenere conto del rispetto delle GCP. Inoltre, una definizione precisa degli obiettivi e del disegno dello studio aumentano l'efficienza della conduzione dello studio clinico ed evitano possibili deviazioni o violazioni da esso. Partendo da tutte queste considerazioni, si è voluto capire quale tra i possibili servizi previsti con l'implementazione dei DCT possono essere maggiormente utilizzati, in modo da ottenerne un'azione vantaggiosa, rispetto ad altri servizi che invece risultano ancora di difficile attuazione. In figura 28, si riportano in maniera completa i punteggi in % attribuiti ad ogni elemento.

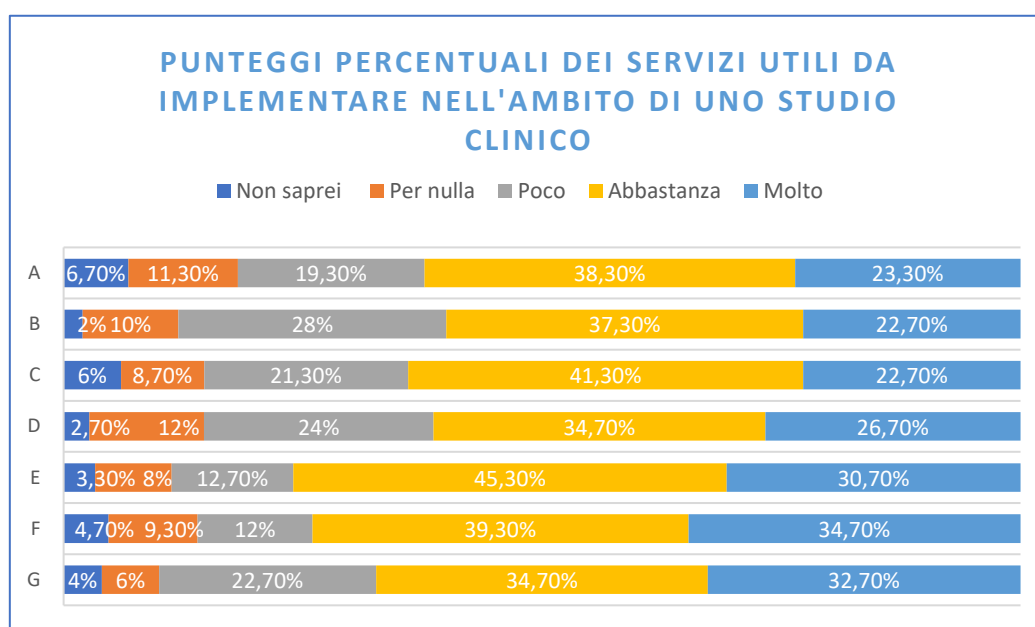


Figura 28: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso gli sperimentatori: A) e-Consent; B) Spedizione del trattamento sperimentale a casa del paziente; C) Visite con telemedicina; D) Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali; E) Monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device; F) Home nursing e healthcare; G) eDiary, questionari digitali, ecc...

Nella sezione della *survey* dedicata ai servizi utili da implementare negli studi clinici tradizionali, gli sperimentatori coinvolti hanno indicato come elementi più impattanti il “**Monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device**” con un punteggio percentuale del 76%, l’“**Home nursing e healthcare**” con un valore di 74% e l’uso degli “**eDiary, questionari digitali**” con un valore percentuale del 67,4% di risposte positive (date dalla somma dei valori di *Abbastanza* e *Molto*). Tutti gli elementi proposti nella *survey* hanno registrato un valore positivo complessivo maggiore del 50%, ad indicare l’elevata propensione ed interesse da parte degli sperimentatori verso l’utilizzo delle metodologie decentralizzate e digitali.

Queste risposte sono in linea con l'andamento dello scenario scientifico italiano post-Covid-19 e con i suoi processi sempre più volti verso la digitalizzazione. Le nuove tecnologie stanno semplificando i processi di gestione e cura del paziente, ed in particolare il telemonitoraggio domiciliare ed il *patient engagement* rappresentano due valide risorse che il medico deve sfruttare per offrire un'assistenza sanitaria più personalizzata e partecipativa. [59]

Secondo l'esperienza dei clinici intervistati, i servizi di telemedicina possono giocare un ruolo strategico nella pratica clinica e possono favorire i percorsi di diagnosi, gestione, cura e prevenzione di molte patologie. Grazie a dispositivi connessi in rete e a piattaforme di condivisione dei parametri clinici online, il medico può controllare l'andamento della patologia e verificare in tempo reale l'aderenza terapeutica dei suoi assistiti. Nel periodo successivo alla pandemia, i servizi di telemedicina e le relative piattaforme presenti per alcuni centri di ricerca privati, sono stati dismessi, non riuscendo a trovare un impiego nella pratica clinica. Di conseguenza per alcuni centri, non si è realmente registrato alcun avanzamento verso l'adozione di metodologie decentralizzate. Al contrario l'uso degli eDiary e dei questionari digitali sono procedure già standardizzate ed ampiamente utilizzate, ancora prima dell'avvento del Covid-19. La maggior parte dei protocolli, infatti, combina questionari ePRO ed eDiary sia per l'uso in loco sia per l'uso da remoto. Con l'incremento dell'importanza dell'*input* diretto del paziente nelle ricerche cliniche, queste metodologie vengono ampiamente impiegate in diverse aree terapeutiche.

Il processo di modernizzazione della medicina sta spostando l'approccio terapeutico sempre di più verso i bisogni dei pazienti grazie alle nuove tecnologie, allo scopo di garantire un'assistenza altamente personalizzata e predittiva nel trattamento delle principali patologie. [59]

Per massimizzare questo aspetto è diventato quindi prioritario promuovere il *patient engagement*, con l'obiettivo di rendere il paziente più autonomo e più proattivo nella gestione del proprio percorso di salute e cura. Il *patient engagement* ha lo scopo di restituire pazienti più responsabili, attenti nei processi preventivi e maggiormente consapevoli dei rischi per la propria salute.

Dall'applicazione del test del chi quadro, la valutazione degli elementi "Monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device", "Home nursing e healthcare" ed "eDiary, questionari digitali" non è risultata significativamente differente in funzione dell'area terapeutica di pertinenza dei *responders*. Per completamento dell'analisi viene riportato nella figura 29, il servizio "Home nursing e healthcare" che è stato quello discusso principalmente nelle varie interviste con gli sperimentatori.

L'home nursing e healthcare a domicilio rappresentano un servizio che, indipendentemente dall'area terapeutica, ricopre una maggiore attenzione da parte dello staff medico in termini di possibilità di

implementazione negli studi clinici tradizionali. I possibili motivi, ottenuti dall'elaborazione delle risposte e degli argomenti discussi nel corso delle interviste ad hoc, sono:

1. Comodità per il paziente: L'assistenza a domicilio riduce la necessità per il paziente di recarsi presso strutture mediche, offrendo maggiore comodità e riducendo lo stress legato agli spostamenti. Specialmente nei trattamenti a lungo termine, come quelli previste nell'area oncologia, i pazienti possono trarre beneficio dall'evitare spostamenti frequenti verso i centri medici.
2. Continuità della cura: L'home nursing consente di mantenere una continuità nella cura del paziente, permettendo a professionisti sanitari di seguire il paziente nel proprio ambiente domestico, dove possono ricevere assistenza più personalizzata e mirata. Questo risulta essenziale soprattutto nei casi in cui è richiesta una gestione complessa del paziente, come nell'oncologia o nella medicina specialistica. Gli infermieri a domicilio rappresentano un esempio concreto di come sia possibile mantenere la continuità nella cura. Possono essere delegati per somministrare i vaccini direttamente ai partecipanti dello studio nel loro ambiente domestico, assicurando che le dosi siano somministrate correttamente e secondo il programma stabilito. Questo approccio risulta particolarmente significativo per i vaccini che richiedono dosi multiple o richiami.
3. Monitoraggio continuo: Il personale di assistenza a domicilio può monitorare i pazienti in modo continuo, raccogliendo dati importanti per lo studio clinico senza interrompere la vita quotidiana del paziente. Questo monitoraggio può essere più accurato ed immediato rispetto a quello che potrebbe essere fatto in un ambiente clinico, consentendo una migliore gestione degli eventi avversi ed una rapida segnalazione al team di ricerca.
4. Riduzione dei costi: L'assistenza a domicilio potrebbe ridurre i costi di gestione degli studi clinici, eliminando la necessità di visite frequenti in strutture mediche.
5. Riduzione del carico sugli ospedali: Con l'assistenza a domicilio, si può ridurre la pressione sugli ospedali, consentendo loro di concentrarsi su pazienti che richiedono cure più intensive.
6. Accessibilità: Questo servizio rende più accessibili gli studi clinici ad una gamma più ampia di pazienti, inclusi quelli che potrebbero avere difficoltà a raggiungere un centro medico tradizionale.

In sintesi, l'home nursing e healthcare a domicilio rappresentano una soluzione che potrebbe ridurre i costi, migliorare la partecipazione e la qualità degli studi clinici, offrendo maggiore comodità e assistenza personalizzata ai pazienti.

Hanno invece ricevuto un elevato punteggio sommatorio negativo i due elementi “**Spedizione del trattamento sperimentale a casa del paziente**” e l’”**Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali**”, rispettivamente con il 38% e 36% delle risposte. Questo

risultato è stato ottenuto dalla somma tra *Per nulla* e *Poco*. Pertanto, nell'opinione degli sperimentatori, i due servizi non sembrano apportare significativi contributi alla semplificazione o all'ottimizzazione di alcuni processi/procedure degli studi clinici tradizionali.

Home nursing e healthcare		In quale area terapeutica lavora principalmente?			
		Altro (respiratorio/ENT, HIV, Colangite, ecc...)	Oncologia	Vaccini	Total
0-Non saprei	Count	2.000	5.000	0.000	7.000
	% within column	3.333 %	6.757 %	0.000 %	4.667 %
1-Per nulla	Count	6.000	6.000	2.000	14.000
	% within column	10.000 %	8.108 %	12.500 %	9.333 %
2-Poco	Count	8.000	8.000	2.000	18.000
	% within column	13.333 %	10.811 %	12.500 %	12.000 %
3-Abbastanza	Count	23.000	31.000	5.000	59.000
	% within column	38.333 %	41.892 %	31.250 %	39.333 %
4-Molto	Count	21.000	24.000	7.000	52.000
	% within column	35.000 %	32.432 %	43.750 %	34.667 %
Total	Count	60.000	74.000	16.000	150.000
	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %

Chi-Squared Tests		
	Value df	p
X ²	3.060 8	0.931
N	150	

Figura 29: Risultati dell'analisi di significatività statistica dell'elemento " Home nursing e healthcare" in funzione dell'area terapeutica di pertinenza degli Sperimentatori.

In effetti, il primo servizio è stato reso disponibile, grazie alle normative applicatesi, solo a causa delle restrizioni legate alla pandemia e successivamente a tale periodo si è tornati alla situazione precedente senza consentire la spedizione del trattamento sperimentale direttamente a casa del paziente. Questa mancanza di continuità è responsabile delle valutazioni piuttosto negative ricevute alle risposte del questionario su questo elemento. Il secondo servizio, invece, solleva molte incertezze dovute al fatto che richiede la delega da parte dello sperimentatore principale dello studio a terze parti per condurre procedure sanitarie essenziali nel trattamento sperimentale, generando problematiche legate anche alla responsabilità oltre che alla *privacy*. Inoltre, sorgono dubbi sulla qualità delle terze parti coinvolte, in particolar modo, negli studi clinici che includono *endpoint* secondari legati all'assistenza infermieristica e alla diagnostica.

È stato applicato il test del chi quadro, per valutare una possibile differenza e significatività tra le diverse aree terapeutiche, rispetto all'elemento "Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali" ritenuto non rilevante verso la semplificazione o verso un possibile miglioramento da applicare agli studi clinici tradizionali.

Questo servizio è risultato significativamente differente in funzione dell'area terapeutica di pertinenza dei *responders*, come viene riportato nella figura 30.

Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali		In quale area terapeutica lavora principalmente?			
		Altro (respiratorio/ENT, HIV, Colangite, ecc...)	Oncologia	Vaccini	Total
0-Non saprei	Count	2.000	2.000	0.000	4.000
	% within column	3.333 %	2.703 %	0.000 %	2.667 %
1-Per nulla	Count	3.000	9.000	6.000	18.000
	% within column	5.000 %	12.162 %	37.500 %	12.000 %
2-Poco	Count	19.000	13.000	4.000	36.000
	% within column	31.667 %	17.568 %	25.000 %	24.000 %
3-Abbastanza	Count	23.000	26.000	3.000	52.000
	% within column	38.333 %	35.135 %	18.750 %	34.667 %
4-Molto	Count	13.000	24.000	3.000	40.000
	% within column	21.667 %	32.432 %	18.750 %	26.667 %
Total	Count	60.000	74.000	16.000	150.000
	% within column	100.000 %	100.000 %	100.000 %	100.000 %

Chi-Squared Tests		
Value	df	p
X ² 17.668	8	0.024
N	150	

Figura 30: Risultati dell'analisi di significatività statistica dell'elemento " Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali" in funzione dell'area terapeutica di pertinenza degli Sperimentatori.

Dall'immagine sopra presente si osserva come per l'area Vaccini, rispetto all'area Oncologia e l'area Medicina Specialistica, i responders non sono favorevoli all'uso di laboratori esterni per le analisi

locali. Dalle considerazioni ottenute grazie all'analisi qualitativa per mezzo delle interviste, sono emerse principalmente le seguenti ragioni:

1. Controllo di qualità: I centri sperimentali solitamente dispongono di laboratori interni che garantiscono un rigoroso controllo di qualità e standardizzazione nell'analisi dei dati. L'invio di campioni a laboratori esterni potrebbe comportare una maggiore variabilità nei risultati a causa di differenze nelle procedure analitiche o nelle condizioni di trasporto. Il coordinamento con laboratori esterni deve tenere conto di alcuni aspetti logistici complessi, inclusi il trasporto dei campioni, l'acquisizione dei risultati e la garanzia che i campioni siano trattati e conservati correttamente durante il processo.
2. Tempi di analisi: Il trasferimento di campioni a laboratori esterni può comportare ritardi nei tempi di analisi e di ricezione dei risultati. Nei casi in cui sia necessaria una risposta rapida, come nel monitoraggio degli eventi avversi, i ritardi possono essere problematici.
3. Standardizzazione: La mancanza di standardizzazione tra laboratori diversi potrebbe influire sulla comparabilità dei risultati, rendendo difficile la valutazione di efficacia e sicurezza.
4. Riservatezza dei dati: La trasmissione dei dati a laboratori esterni potrebbe comportare rischi legati alla riservatezza dei dati, specialmente se contengono informazioni personali o sensibili dei partecipanti allo studio.

In generale, l'uso di laboratori esterni può comportare una minore coerenza nei dati, una maggiore complessità logistica e potenziali ritardi nei risultati. Pertanto, i centri sperimentali preferiscono spesso svolgere le analisi in loco o in laboratori interni per garantire il controllo di qualità, la tempestività e la standardizzazione dei dati negli studi clinici. Tuttavia, l'uso di laboratori esterni potrebbe essere adeguato in determinate circostanze, ad esempio quando non ci sono laboratori interni disponibili. In ogni caso, la scelta di utilizzare laboratori esterni dovrebbe essere attentamente ponderata, considerando i potenziali vantaggi e svantaggi specifici al contesto dello studio clinico.

8.5 Aree terapeutiche che potrebbero beneficiare nell'applicazione dei DCT

Come già affermato precedentemente, i DCT si caratterizzano per una minore dipendenza dalle strutture di ricerca o dalle procedure deputate alla raccolta dei dati grazie all'uso di strumenti tecnologici (quali smartphone, PC, tablet, wearable ecc.), tali da consentire visite a domicilio e la consegna del farmaco in studio direttamente presso l'abitazione del paziente. Tuttavia, queste metodologie decentralizzate non comportano gli stessi benefici in tutte le aree terapeutiche; ad esempio, nel campo della cardiologia, l'utilizzo di dispositivi indossabili consente di acquisire dati di monitoraggio continui e accurati, offrendo un vantaggio significativo. Un altro esempio sono le app che inviano promemoria attraverso *alert* programmati per l'assunzione di farmaci, contribuendo così a evitare dimenticanze e garantire un seguimiento accurato delle terapie prescritte. In questa ultima analisi si è voluto capire quali tra le possibili aree terapeutiche possa trarre maggiore beneficio in seguito all'implementazione dei DCT. In figura 31, si riportano in maniera completa i punteggi percentuali attribuiti ad ogni elemento.

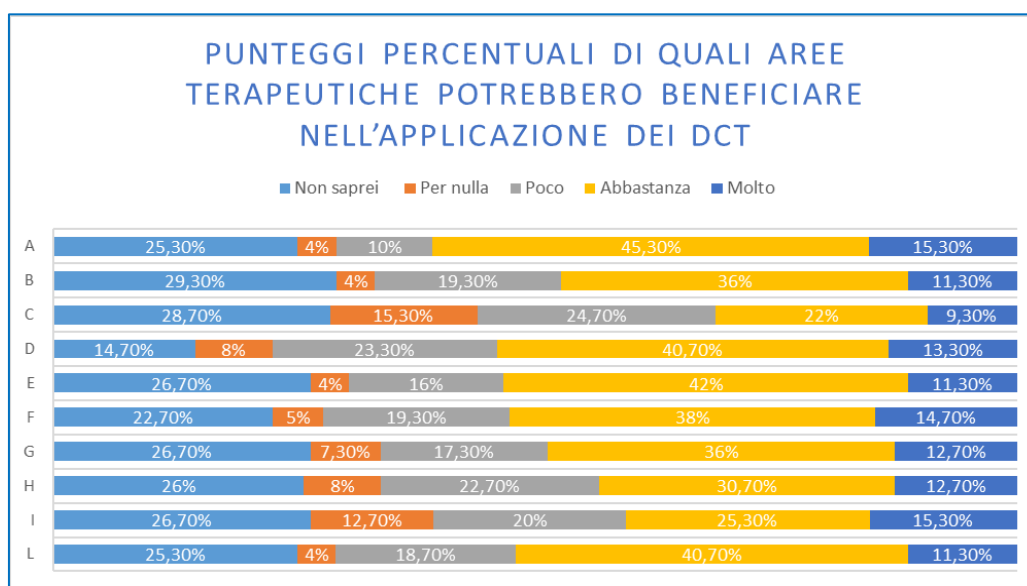


Figura 31: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso gli sperimentatori: A) Cardiovascolare; B) Malattie del sistema nervoso; C) Malattie psichiatriche; D) Oncologia/Ematologia; E) Malattie endocrino-metaboliche; F) Malattie respiratorie; G) Malattie infettive; H) Malattie rare; I) Riabilitazione motoria; L) Vaccini.

Dall'immagine sopra presentata, si può osservare che gli elementi “**Cardiovascolare**” e “**Oncologia/Ematologia**” hanno ricevuto rispettivamente un valore sommatorio positivo (dato dalla somma di *Abbastanza* e *Molto*) del 60,60% e del 54%.

Il beneficio atteso dall'adozione di procedure decentralizzate negli studi clinici sulle malattie cardiovascolari non costituisce una sorpresa; infatti, la maggior parte degli studi attuali che si occupano di queste patologie si basano su un approccio di studio clinico definito come ibrido. Dispositivi come orologi e braccialetti permettono una misurazione accurata e un monitoraggio continuativo dei parametri cardiaci, anticipando possibili aritmie cardiache, in modo da segnalarle in tempo reale ai pazienti e ai loro medici. Il vantaggio di questo approccio risiede nella possibilità

di valutare questi parametri su un periodo di tempo molto più esteso rispetto alla semplice misurazione campione effettuata durante una visita ospedaliera tradizionale di controllo. Le risposte positive ottenute dall'analisi statistica del questionario riguardante le patologie cardiovascolari riflettono la situazione attuale nella ricerca clinica italiana. Le patologie oncologiche/ematologiche potrebbero beneficiare significativamente dalle metodologie decentralizzate. Queste metodologie hanno il potenziale di migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici, riducendo in particolare la necessità di frequenti visite di controllo. Ciò si tradurrebbe in un notevole miglioramento della qualità della vita del paziente, il quale si sentirebbe meno stressato nel partecipare a uno studio.

Gli elementi “**Malattie psichiatriche**” e “**Riabilitazione motoria**” hanno ottenuto un valore sommatorio negativo (dato dalla somma di *Per nulla* e *Poco*) rispettivamente del 40% e del 33%. Per l'area “Riabilitazione motoria” questo fenomeno può essere attribuito alla sottovalutazione dell'utilità della telemedicina, che potrebbe, invece, offrire un prezioso supporto durante la riabilitazione motoria del paziente, tramite esercizi riproducibili comodamente a casa o in centri periferici più vicini al domicilio del paziente, ottenendo notevoli benefici ed una guarigione in tempi minori.

Per quanto riguarda le “Malattie Psichiatriche” il valore negativo potrebbe essere attribuito alle preoccupazioni degli sperimentatori riguardo la possibile perdita del rapporto clinico-paziente, rapporto essenziale per instillare la fiducia nei pazienti affetti da disturbi psichiatrici.

Infine, le “**Malattie del sistema nervoso**” e nuovamente le “**Malattie psichiatriche**” hanno ricevuto il maggior numero di voti “*Non saprei*” di tutta la sezione dedicata alle aree terapeutiche che potrebbero beneficiare dell'applicazione dei DCT. Quasi il 30% della popolazione *responder* ha indicato che non aveva elementi sufficienti per esprimersi in merito all'implementazione dei DCT in queste due specialità terapeutiche. Le malattie del sistema nervoso, come le malattie neurodegenerative (ad esempio l'Alzheimer o il morbo di Parkinson) ed i disturbi neuropsichiatrici (come la schizofrenia o il disturbo bipolare), spesso presentano complessità e sfide uniche che rendono la loro idoneità agli studi clinici decentralizzati meno evidente rispetto ad altre aree terapeutiche.

Molte malattie del sistema nervoso richiedono ad esempio valutazioni cliniche approfondite e complesse, spesso basate su interviste psichiatriche, test neuropsicologici e valutazioni dettagliate, difficili da eseguire in un ambiente decentralizzato. Alcuni pazienti con malattie neurologiche o neuropsichiatriche potrebbero avere bisogno di interventi medici immediati in caso di crisi o peggioramento dei sintomi, il che potrebbe non essere gestibile in un contesto decentralizzato. Infine, gli studi clinici sulle malattie del sistema nervoso spesso richiedono approvazioni etiche e regolatorie specifiche, date le implicazioni sulla salute mentale ed il benessere dei pazienti. Queste approvazioni potrebbero essere complesse da ottenere in studi decentralizzati.

Nonostante queste sfide, la ricerca sta esplorando l'applicabilità degli studi clinici decentralizzati anche in campo neurologico, cercando di affrontare queste complessità e sfruttando i vantaggi dell'approccio decentralizzato quando possibile.

Capitolo 9: Il punto di vista delle Associazioni Pazienti

A seguire, vengono presentati i risultati ottenuti dalla *survey* rivolta alle Associazioni Pazienti, il cui campione statistico risulta minore rispetto a quello della prima *survey* diretta allo staff medico. Il numero di contatti è stato di 150 Associazioni, considerando le associazioni che collaborano direttamente indirettamente con l'Azienda. Considerato quindi, il numero di risposte raccolte (n=23), la responsività da parte delle AP contattate è stata del 15,3%. Il raggiungimento del target delle risposte ricevuto è stato possibile grazie all'intervento diretto della manager del team di Patient Focused Development & Medical Insights.

Le finalità principali della precedente *survey* dedicata allo staff medico includono la caratterizzazione del panorama dell'implementazione dei DCT nella ricerca clinica italiana e l'identificazione di possibili differenze significative in funzione dell'area terapeutica di pertinenza dei responder, attraverso un'analisi di significatività statistica ed un'ulteriore elaborazione dei dati. Questa seconda parte del progetto si caratterizza per essere composta da un questionario simile rispetto a quello rivolto allo staff medico, ma soggetto ad una natura maggiormente improntata verso l'analisi di aspetti qualitativi, merito della presenza delle domande aperte. Questa scelta rispecchia le modalità del *Patient Engagement*, che prevede la raccolta degli *insights* direttamente dai pazienti più per un loro valore qualitativo ed emotivo, quanto per il loro valore statistico e numerico. Anche solo l'esperienza di un singolo paziente è un'importante risorsa di conoscenza nel *Patient Engagement*. Per tale motivo non è stata effettuata un'analisi statistica delle risposte bensì un'analisi qualitativa delle informazioni fornite dai pazienti stessi per guidare azioni successive volte a esplorare, migliorare o risolvere eventuali problematiche correlate all'implementazione dei DCT, considerando la maggiore attenzione verso il paziente.

9.1 Popolazione di studio

Dall'analisi dei risultati ottenuti dalla prima parte della *survey* emerge che il campione, il quale ha partecipato alla compilazione, opera principalmente a livello nazionale (70%). Solo una minoranza delle associazioni rispondenti è attiva a livello regionale (22%) e a livello provinciale (9%). Nessuna delle AP ha risposto di essere impegnata esclusivamente su territorio differente da questi indicati.

Per quanto riguarda l'area terapeutica di pertinenza, quasi la metà delle AP che hanno preso parte al presente progetto è impegnata nelle patologie comprese nel campo “Altro (Epatite, Colangite, ecc.)” (48%), a seguire il 35% ha dichiarato di occuparsi di “Oncologia/Ematologia”, mentre una percentuale minore si dedica rispettivamente all'area respiratoria (13%) ed HIV (4%). Nessuna delle AP ha risposto di essere impegnata nell'area vaccini, come riportato in figura 32.

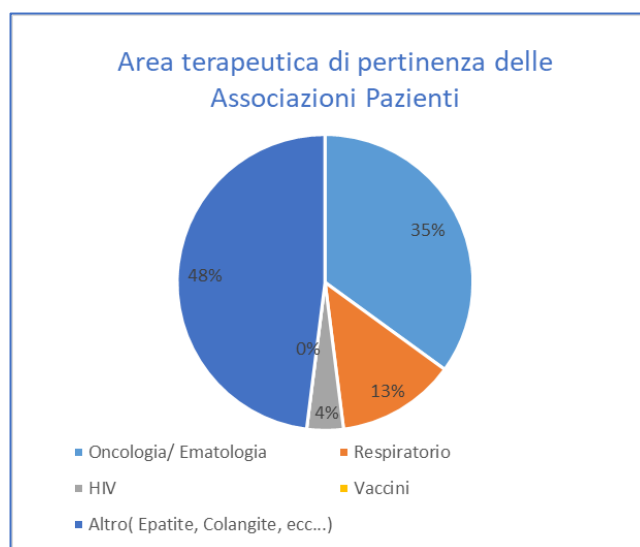


Figura 32: Risultati percentuali ottenuti dalla survey rivolta alle Associazioni Pazienti e rappresentati tramite grafici a torta.

Questi numeri riflettono l'originaria suddivisione tra aree terapeutiche delle AP considerate come popolazione, con una maggioranza di esse dedicata alle area Medicina Specialistica o all'area Oncologia/Ematologia.

Al fine di analizzare la valutazione degli elementi proposti nelle sezioni successive della *survey*, le aree terapeutiche sono state raggruppate per comodità in tre macroaree. Queste tre macrocategorie sono le stesse utilizzate nell'analisi e nella discussione del questionario rivolto agli sperimentatori. In particolare, le aree terapeutiche: “Altro (Epatite, Colangite, ecc.)”, “Respiratorio” e “HIV”, sono state unite sotto il termine generico di medicina specialistica.

Al fine di analizzare la valutazione degli elementi proposti nelle sezioni successive della *survey*, le aree terapeutiche sono state raggruppate per comodità in tre macroaree. Queste tre macroaree sono le stesse utilizzate nell'analisi e nella discussione del questionario rivolto agli sperimentatori. In particolare, le aree terapeutiche: “Altro (Epatite, Colangite, ecc.)”, “Respiratorio” e “HIV”, sono state unite sotto il termine generico di medicina specialistica.

Con l'obiettivo di valutare la partecipazione delle AP (AP) alla ricerca clinica in Italia, è stato richiesto ai partecipanti di indicare se le loro associazioni fossero già state coinvolte in passato in ricerca clinica e, nel caso affermativo di specificare con la domanda successiva, le attività in cui erano state coinvolte tra quelle proposte. Il 65% delle associazioni *responder* ha risposto positivamente a dimostrazione del fatto che le AP italiane dimostrano un alto grado di

coinvolgimento nella ricerca clinica attraverso la partecipazione attiva a convegni, conferenze ed eventi, nonché tramite l'organizzazione di campagne informative come la creazione di materiale informativo, newsletter e la condivisione di contenuti sui social media.

Sarebbe fondamentale in aggiunta, ricevere il contributo dell'AP fin dalle prime fasi di studio, come nella scrittura del protocollo, nella revisione dei criteri per la selezione dei partecipanti e nella semplificazione delle informazioni del consenso informato. I dettagli di questi risultati sono mostrati in figura 33. La concretizzazione di un maggior coinvolgimento da parte delle AP nelle prime fasi di uno studio richiede tempo, seppur i primi passi in questa direzione siano già stati mossi.

Attività in cui le Associazioni Pazienti sono state precedentemente coinvolte	
Collaborazione in fase di stesura del protocollo di studio	7 (13%)
Supporto all'identificazione di centri clinici in fase di fattibilità	5 (9%)
Campagna informativa (es. preparazione materiale informativo, newsletter, condivisione sui social media)	15 (28%)
Partecipazione a convegni, conferenze ed eventi	18 (34%)
Altro	8 (15%)
TOTALE	23 (100%)

Figura 33: Risultati ottenuti dalla survey sulle attività precedentemente svolte delle Associazioni Pazienti in ricerca clinica.

Per concludere, nella prima parte del questionario, è stata inserita una domanda inerente al livello di conoscenza in merito agli studi clinici decentralizzati e la maggior parte delle associazioni *responder* si è distribuita tra il 52% affermando di essere poco informato e tra il 35% sostenendo di essere abbastanza informato sull'argomento. I dettagli di questi risultati sono mostrati in figura 34.

Livello di conoscenza delle Associazioni Pazienti sui DCT	
Per nulla informato	4% (1)
Poco informato	52% (12)
Abbastanza informato	35% (8)
Molto informato	9% (2)
	100% (23)

Figura 34: Risultati ottenuti dalla survey sul livello di conoscenza delle Associazioni Pazienti verso i DCT.

9.2 Maggiori benefici in seguito all'implementazione dei DCT

L'opinione delle AP è di fondamentale importanza nell'ambito degli studi clinici decentralizzati, in quanto rappresentano la voce e gli interessi dei pazienti stessi. Per questo motivo, anche nella *survey* rivolta alle AP, è stata riproposta la stessa sezione dedicata ai possibili vantaggi e benefici che gli studi clinici decentralizzati comportano, già presentata nella *survey* agli Sperimentatori. La finalità del ripetersi di questa sezione è quella di valutare come gli stessi elementi potessero essere valutati diversamente dalle AP. In figura 35 si riportano i punteggi attribuiti ai seguenti *items*.

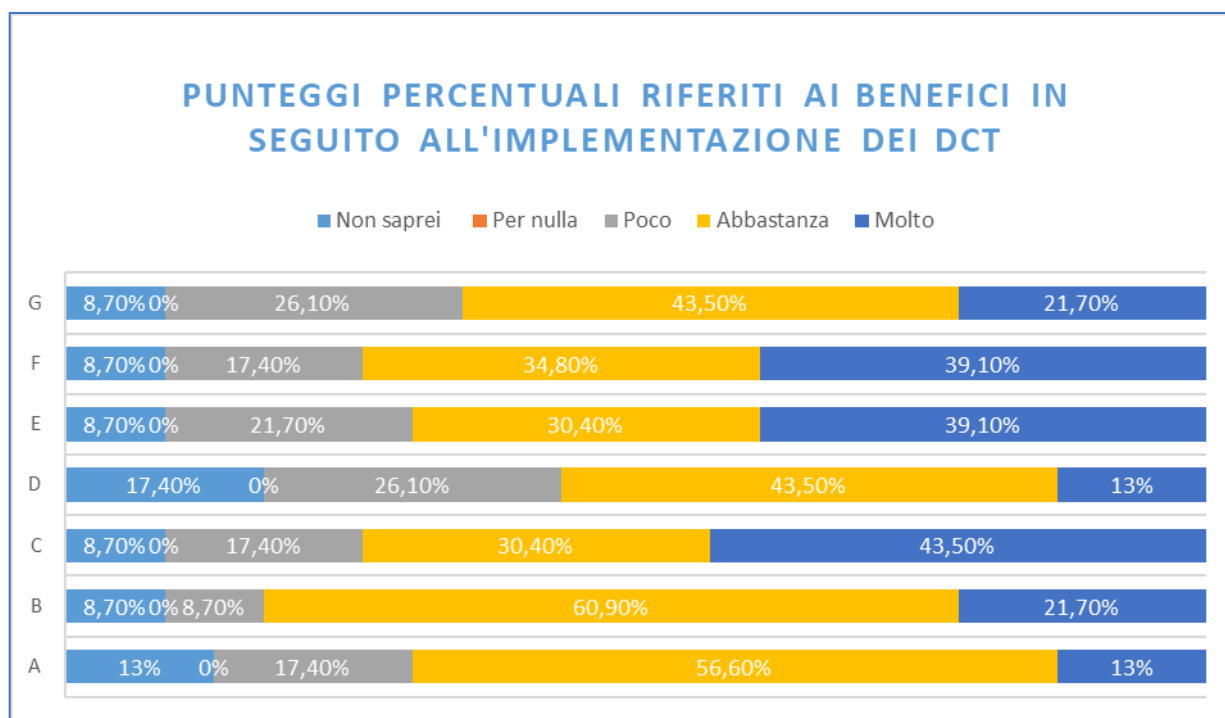


Figura 35: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla *survey* rivolta verso le Associazioni Pazienti: A) Maggiore semplicità nella produzione e gestione dei dati; B) Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi; C) Maggiore comodità per il paziente; D) Riduzione dei tempi di svolgimento dello studio; E) Maggior facilità nell'inclusione dei pazienti e della loro permanenza; F) Elevata facilità di ricoprire ampie aree geografiche; G) Aumentare e differenziare maggiormente la tipologia dei pazienti coinvolti.

Rispetto ai punteggi attribuiti agli stessi elementi da parte degli Sperimentatori, si nota l'assenza totale delle risposte "Per nulla" e valori percentuali più alti per le risposte con sommatoria positiva (ottenute dalla sommatoria tra *Abbastanza* e *Molto*). Questo dato potrebbe evidenziare una maggiore apertura da parte dei pazienti a voler implementare delle procedure decentralizzate che permettano di aumentare l'attenzione verso il paziente.

Entrando invece, nel merito dei singoli elementi, quelli risultati maggiormente impattanti secondo le AP sono stati la "Possibilità di un monitoraggio continuativo di alcuni parametri clinici e rilevamento di eventi avversi" e la Maggiore comodità per il paziente" con un valore percentuale di risposte complessive positive rispettivamente del 82,60% e del 73,90%. Questi aspetti sono stati valutati con risultati positivi anche nella *survey* rivolta agli sperimentatori ad indicare una forte correlazione ed una chiara idea degli effettivi vantaggi che potrebbero portare l'implementazione

delle procedure decentralizzate negli studi clinici tradizionali. Il monitoraggio continuativo dei parametri clinici, dove consentito, permette una sorveglianza costante dei pazienti, il che significa che eventi avversi o cambiamenti nello stato di salute possono essere identificati in tempo reale. Questo fatto aumenta l'idea di una maggiore sicurezza dei partecipanti agli studi, inoltre l'adozione di misure preventive o di interventi tempestivi da parte dello staff medico, permette di ridurre i rischi per la salute del paziente stesso. La comodità derivante dalla partecipazione agli studi clinici decentralizzati aumenta l'adesione del paziente al protocollo dello studio, rendendo la partecipazione meno onerosa dal punto di vista logistico. Una maggiore comodità durante la partecipazione allo studio può migliorare l'esperienza del paziente, riducendo lo stress legato alle visite frequenti in ospedale ed ai viaggi. Complessivamente, questi benefici rendono gli studi clinici decentralizzati molto interessanti per le AP, poiché migliorano la qualità dell'esperienza del paziente, la sicurezza e l'efficacia complessiva dello studio, oltre a consentire una partecipazione più inclusiva.

Ha ricevuto invece, una valutazione maggiormente negativa con il punteggio percentuale di 43,50% (ottenuto dalla somma di “*Poco*” e “*Non saprei*”) l'elemento “**Riduzione dei tempi di svolgimento dello studio**”. Come già evidenziato dalla *survey* precedente, l'uso di metodologie digitali o un approccio decentralizzato, non permettono una vera e propria riduzione delle tempistiche di svolgimento di uno studio clinico. Le AP potrebbero non considerare l'implementazione degli studi clinici come un metodo per ridurre i tempi di svolgimento di uno studio clinico per differenti motivi. Le AP pongono la sicurezza dei pazienti al primo posto e l'accelerazione dei tempi di uno studio clinico potrebbe comportare rischi legati a una valutazione insufficiente della sicurezza o ad una raccolta dei dati inadeguata. Quindi, la pressione esercitata dallo *sponsor* per ridurre i tempi, potrebbe compromettere la sicurezza del paziente e ciò influenzerebbe negativamente i pazienti nella capacità di comprendere pienamente i benefici ed i rischi di un trattamento clinico. Inoltre, le condizioni di uno studio clinico possono variare notevolmente a seconda della malattia, del trattamento e della fase di sviluppo del farmaco, per cui la riduzione dei tempi potrebbe non essere appropriata o fattibile in tutte le circostanze.

In conclusione, è importante notare che la riduzione dei tempi di svolgimento di uno studio clinico può comportare benefici in termini di disponibilità più rapida di nuove terapie per i pazienti. Tuttavia, è cruciale bilanciare l'accelerazione dei tempi con la necessità di garantire la sicurezza e la validità dei risultati clinici. La collaborazione tra ricercatori, AP ed autorità regolatorie è essenziale per trovare un equilibrio tra questi obiettivi.

9.3 Limitazioni ed incertezze correlate all'implementazione dei DCT

La partecipazione attiva delle AP nella discussione riguardo possibili limiti e dubbi verso l'implementazione degli studi clinici decentralizzati è cruciale per garantire una loro reale implementazione. Le AP sono in grado di esprimere preoccupazioni, esigenze ed aspettative dei

pazienti, contribuendo a definire il quadro generale di conoscenza degli studi decentralizzati e ad affrontare dubbi e limiti esistenti. In questo contesto, raccogliere il giudizio delle AP è un passo significativo per garantire una valutazione completa ed inclusiva di questo approccio innovativo alla ricerca clinica. In figura 36, si riportano in maniera completa i punteggi percentuali attribuiti ad ogni elemento.

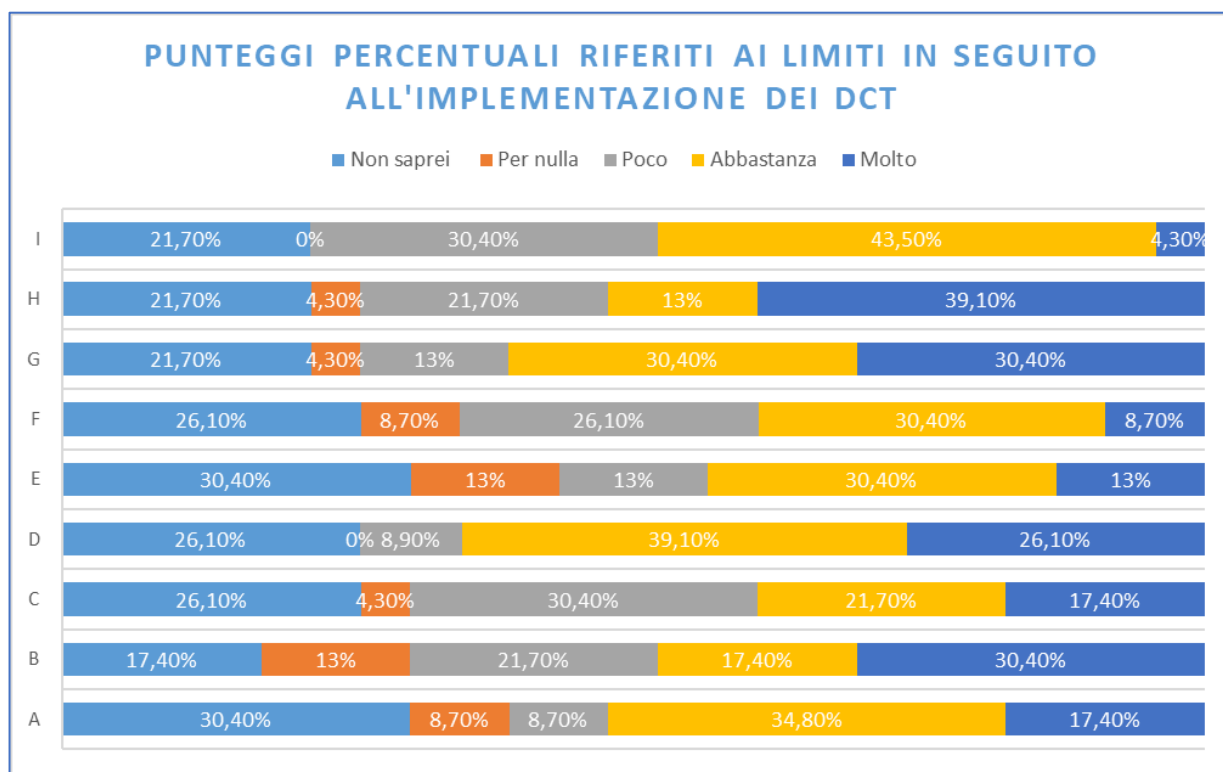


Figura 36: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso le Associazioni Pazienti: A) Assenza di requisiti regolatori e linee guida; B) Gestione della privacy sui flussi dei dati; C) Carenze infrastrutturali (limiti per la connettività Internet/ organizzazione ospedaliera/standardizzazione dei dati); D) Assenza di una cartella clinica comune; E) Procedure non applicabili a patologie rare; F) Complessità nella raccolta del e-Consent; G) Competenze digitali specifiche; H) Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico; I) Aumento numero deviazioni al protocollo.

Anche in questa elaborazione dei dati, rispetto ai punteggi attribuiti agli stessi elementi da parte degli Sperimentatori, si nota la riduzione in termini di quantità nelle risposte “Per nulla” e una aumentata percentuale, maggiore del 20%, rivolta verso le risposte “Non saprei”, come per gli elementi “Assenza di requisiti regolatori e linee guida” e “Procedure non applicabili a patologie rare”. Da questi risultati, si deduce che le AP non attribuiscono il rallentamento post-pandemico dell’implementazione degli studi clinici decentralizzati, esclusivamente all’assenza di requisiti regolatori e di linee guida. Infatti, tale rallentamento può essere dovuto ad una serie di fattori complessi che vanno oltre la regolamentazione. Questi fattori possono includere aspetti logistici, finanziari, organizzativi e culturali che influenzano la pratica clinica e la ricerca. I DCT richiedono evidenze scientifiche robuste per dimostrare la loro efficacia e sicurezza, quindi, risulta essenziale condurre studi scientifici per raccogliere dati convincenti. Il rallentamento dell’implementazione dei DCT può essere dovuto anche alla mancanza di coinvolgimento e collaborazione tra diverse parti interessate, tra cui autorità regolatorie, professionisti sanitari, industria farmaceutica, organizzazioni

pazienti e ricercatori. Infine, le esigenze e le regolamentazioni possono variare da regione a regione, il che rende complesso stabilire un unico set di linee guida.

In generale, dalle interviste condotte con le AP, è emersa l'importanza delle linee guida regolatorie, ma anche l'importanza di utilizzare un approccio olistico per affrontare le sfide di questo settore a causa dei diversi attori coinvolti. Ciò include la necessità di sviluppare un consenso tra tutte le parti interessate, raccogliere dati scientifici solidi ed affrontare le complessità organizzative e logistiche coinvolte.

Le AP ritengono che l'implementazione degli studi clinici decentralizzati possa offrire per le patologie rare numerosi vantaggi invece, di portare svantaggi e limitazioni. Le patologie rare colpiscono un numero limitato di persone ed i pazienti possono trovarsi in aree geografiche remote o isolate. Gli studi clinici decentralizzati consentono loro di partecipare alla ricerca senza dover viaggiare a lunghe distanze verso un centro clinico, rendendo la partecipazione più accessibile. L'eliminazione delle barriere legate ai viaggi e la maggiore comodità per i pazienti possono aumentare la partecipazione agli studi clinici, contribuendo a raccogliere dati più significativi sulle patologie rare. Gli studi decentralizzati possono essere più agili e veloci nella pianificazione e nell'esecuzione, il che è particolarmente importante per le patologie rare, dove il tempo spesso è essenziale per trovare terapie efficaci. Infine, le procedure decentralizzate offrono l'opportunità di coinvolgere attivamente i pazienti nella ricerca, sensibilizzandoli sulle loro patologie e sulle opzioni terapeutiche disponibili. In sintesi, gli studi clinici decentralizzati offrono un mezzo per affrontare alcune delle sfide uniche legate alle patologie rare, tra cui la bassa prevalenza, la dispersione geografica dei pazienti e la necessità di raccogliere dati dettagliati in modo continuo.

Al contrario, gli elementi che hanno ricevuto un valore negativo maggiore e che di conseguenza vengono visti come critici ed identificati come possibili limiti o preoccupazioni verso l'implementazione dei DCT sono l'“**Assenza di una cartella clinica comune**” con il 65,20% delle risposte sommatorie tra *Abbastanza* e *Molto*, le “**Competenze digitali specifiche**” con il 60,80% e la “**Lontananza del paziente e mancanza del rapporto con il clinico**” con il 52,10%. Tali limiti sono rilevanti in quanto senza una cartella clinica comune e centralizzata, c'è il rischio che avvenga la frammentazione delle informazioni mediche del paziente, portando a problemi di coordinamento e comunicazione tra i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente. A tal proposito le AP potrebbero temere che questa frammentazione possa influire negativamente sulla qualità dell'assistenza e sulla sicurezza del paziente. L'adozione degli studi clinici decentralizzati richiede competenze digitali specifiche da parte dei pazienti, compresa la capacità di utilizzare dispositivi e piattaforme online per la raccolta dati e il monitoraggio della salute. Non tutti i pazienti potrebbero essere a proprio agio con tali tecnologie o avere accesso ad esse. Le AP intervistate sono preoccupate

che questo possa escludere alcune persone dalla partecipazione agli studi clinici, creando disuguaglianze nell'accesso alla ricerca. Per ultimo, gli studi clinici decentralizzati possono comportare la mancanza di contatti diretti e regolari tra il paziente ed il clinico, soprattutto se le visite in presenza vengono sostituite in toto con quelle da remoto. Questo potrebbe influenzare la qualità del rapporto medico-paziente, il supporto emotivo e la comprensione delle esigenze del paziente. Inoltre la distanza in alcuni casi alimenterebbe la sensazione di isolamento e una minore fiducia nel trattamento. Come sottolineato anche dalle interviste effettuate, le preoccupazioni non implicano necessariamente che gli studi clinici decentralizzati non siano una valida opzione, ma sottolineano la necessità di affrontare tali questioni, soprattutto verso una direzione di sostegno emotivo e psicologico, per garantire che la partecipazione sia accessibile, sicura e soddisfacente per tutti i pazienti. In conclusione, la collaborazione tra AP, ricercatori ed autorità regolatorie è essenziale per sviluppare soluzioni che affrontino queste preoccupazioni e garantiscano un approccio equo verso la ricerca clinica e centrato sul paziente.

9.4 Servizi utili da implementare nell'ambito di uno studio clinico

Quando si tratta di valutare l'implementazione degli studi clinici decentralizzati rispetto ai tradizionali studi clinici, le AP giocano un ruolo cruciale nel delineare ciò che potrebbe essere più vantaggioso per i pazienti stessi. In questa prospettiva, è stato chiesto alle AP di identificare quali sono i servizi utili che potrebbero migliorare l'esperienza dei pazienti e facilitare la partecipazione agli studi clinici decentralizzati. Questi servizi possono rappresentare un ponte tra l'innovazione tecnologica e le esigenze dei pazienti, garantendo allo stesso tempo la sicurezza, la qualità e l'accessibilità della ricerca clinica. In figura 37, si riportano in maniera completa i punteggi percentuali attribuiti ad ogni elemento.

Nella sezione della *survey* dedicata ai servizi utili dei DCT da implementare negli studi clinici tradizionali, le AP coinvolte hanno indicato come servizi più impattanti il **“Monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device”** con un valore percentuale di risposte positive (date dalla somma dei valori di *Abbastanza* e *Molto*) pari al 82,60%, l’**“Home nursing e healthcare”** e le **“Visite con telemedicina”** con un valore percentuale rispettivamente pari al 87,00% ed il 78,20%. Le AP ritengono che questi servizi siano tra quelli più utili perché offrono benefici significativi per i pazienti.

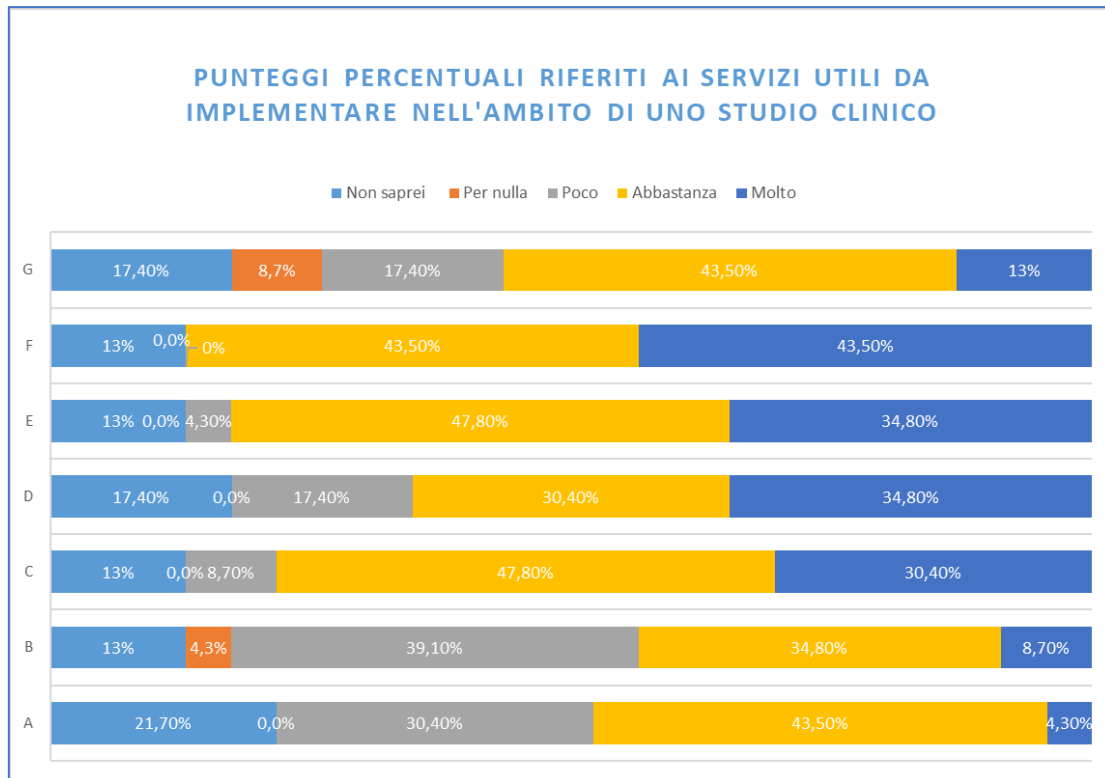


Figura 37: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso le Associazioni Pazienti: A) e-Consent; B) Spedizione del trattamento sperimentale a casa del paziente; C) Visite con telemedicina; D) Uso di laboratori esterni al centro sperimentale per le analisi locali; E) Monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device; F) Home nursing e healthcare; G) eDiary, questionari digitali, ecc...

Durante le interviste con le AP, infatti, sono emersi i seguenti aspetti:

- Il monitoraggio da remoto di parametri clinici tramite device tecnologici consente ai pazienti di alcune aree terapeutiche, come cardiologia o diabetologia, di monitorare i propri parametri clinici (come la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca o la glicemia) comodamente da casa, utilizzando dispositivi medici o *wearable*. Ciò riduce la necessità di frequenti visite ospedaliere, fornendo un maggiore *comfort* al paziente. Inoltre, il monitoraggio continuo consente una raccolta di dati più dettagliata e accurata, che può essere essenziale per valutare l'efficacia di un trattamento.
- Home nursing e healthcare prevede la fornitura di cure a domicilio, inclusa la somministrazione di farmaci e la gestione di terapie specifiche. Per i pazienti che non possono facilmente spostarsi o che richiedono un supporto costante, come i pazienti anziani, l'*home nursing* è estremamente vantaggioso. Garantisce che i pazienti ricevano l'assistenza di cui hanno bisogno nel *comfort* del proprio ambiente familiare, riducendo lo stress legato ai viaggi ed alle visite ospedaliere.
- La telemedicina consente ai pazienti di consultare i medici e gli specialisti attraverso videoconferenze o piattaforme online, riducendo la necessità di recarsi fisicamente in un centro medico e consentendo di ricevere cure senza dover affrontare lunghi spostamenti. Le

visite con telemedicina migliorano l'accessibilità ai servizi sanitari, specialmente per chi vive in aree molto distanti o ha difficoltà a spostarsi.

Nel complesso, questi servizi contribuiscono a migliorare la qualità della vita dei pazienti, riducendo gli oneri legati alle visite ospedaliere frequenti e garantendo una maggiore comodità.

In direzione opposta, è emerso che i due elementi “**e-Consent**” e la “**Spedizione del trattamento sperimentale a casa del paziente**” sono considerati dalle AP come due servizi non essenziali da implementare e che soprattutto mostrano alcune criticità per quanto riguarda la salute del paziente. I due servizi hanno ottenuto rispettivamente il 30,40% e il 43,40% delle risposte ottenute dalla somma tra “*Per nulla*” e “*Poco*”. Le AP ritengono questi servizi meno utili o meno vantaggiosi per i pazienti per alcune ragioni specifiche sotto evidenziate:

Il processo di raccolta del consenso informato di un paziente per partecipare ad uno studio clinico rappresenta una fase cruciale della ricerca. Le AP ritengono che l'e-Consent, ovvero la raccolta del consenso in via elettronica, non offra gli stessi livelli di interazione e spiegazione che potrebbero essere forniti in un incontro di persona con un medico o un ricercatore. Alcuni pazienti potrebbero preferire una spiegazione dettagliata di persona e potrebbero sentirsi più a loro agio con questa modalità di ottenimento del consenso. La spedizione del trattamento sperimentale direttamente a casa del paziente può comportare alcune sfide, come la gestione della temperatura e la corretta somministrazione. Di conseguenza le AP hanno espresso preoccupazione per la sicurezza e l'integrità del trattamento durante il trasporto e per l'eventuale necessità di supporto da parte di un professionista sanitario durante la somministrazione. Va notato che queste preoccupazioni potrebbero variare da paziente a paziente e da condizione a condizione. Alcuni pazienti potrebbero preferire l'e-Consent per la sua comodità, mentre altri potrebbero essere più a loro agio con un consenso informato tradizionale. Allo stesso modo, la spedizione del trattamento sperimentale a casa potrebbe essere vista come un vantaggio da alcuni pazienti che preferiscono evitare viaggi e visite ospedaliere frequenti. Le AP cercano di rappresentare le diverse opinioni e preferenze dei pazienti; quindi, la loro valutazione dei servizi può riflettere le diverse esigenze e priorità dei pazienti coinvolti negli studi clinici decentralizzati.

Inoltre, anche in questa elaborazione dei dati, rispetto a quelle precedenti e rispetto ai punteggi attribuiti agli stessi elementi da parte degli Sperimentatori, si nota la riduzione quasi totale in termini di quantità nelle risposte “*Per nulla*”.

9.5 Aree terapeutiche che potrebbero beneficiare nell'applicazione dei DCT

In questa ultima sezione della *survey*, come è stato fatto per la *survey* rivolta allo staff medico, è stato chiesto il parere delle AP sulle possibili aree terapeutiche in cui sarebbe più utile implementare

gli studi clinici decentralizzati. L'opinione delle AP, a tal riguardo, consente di avere una visione diretta delle esigenze, delle preferenze e delle preoccupazioni dei pazienti rispetto alla partecipazione agli studi clinici. Ciò permette di sviluppare approcci di ricerca che tengano conto delle prospettive dei pazienti e che siano centrati sul paziente stesso. Le AP possono aiutare ad identificare le aree terapeutiche in cui i pazienti potrebbero avere difficoltà a partecipare agli studi clinici tradizionali, ad esempio a causa della lontananza geografica dai centri clinici, e di conseguenza contribuire ad un'accelerazione nell'implementazione degli studi clinici decentralizzati, per migliorare l'accessibilità alla ricerca medica.

Le AP possono, inoltre, contribuire ad individuare le aree terapeutiche in cui la ricerca è particolarmente necessaria o in cui le opzioni terapeutiche attuali sono limitate, ma soprattutto ad identificare le sfide uniche legate a specifiche patologie o condizioni ed a suggerire soluzioni per affrontarle. In figura 38, si riportano in maniera completa i punteggi percentuali attribuiti ad ogni elemento.

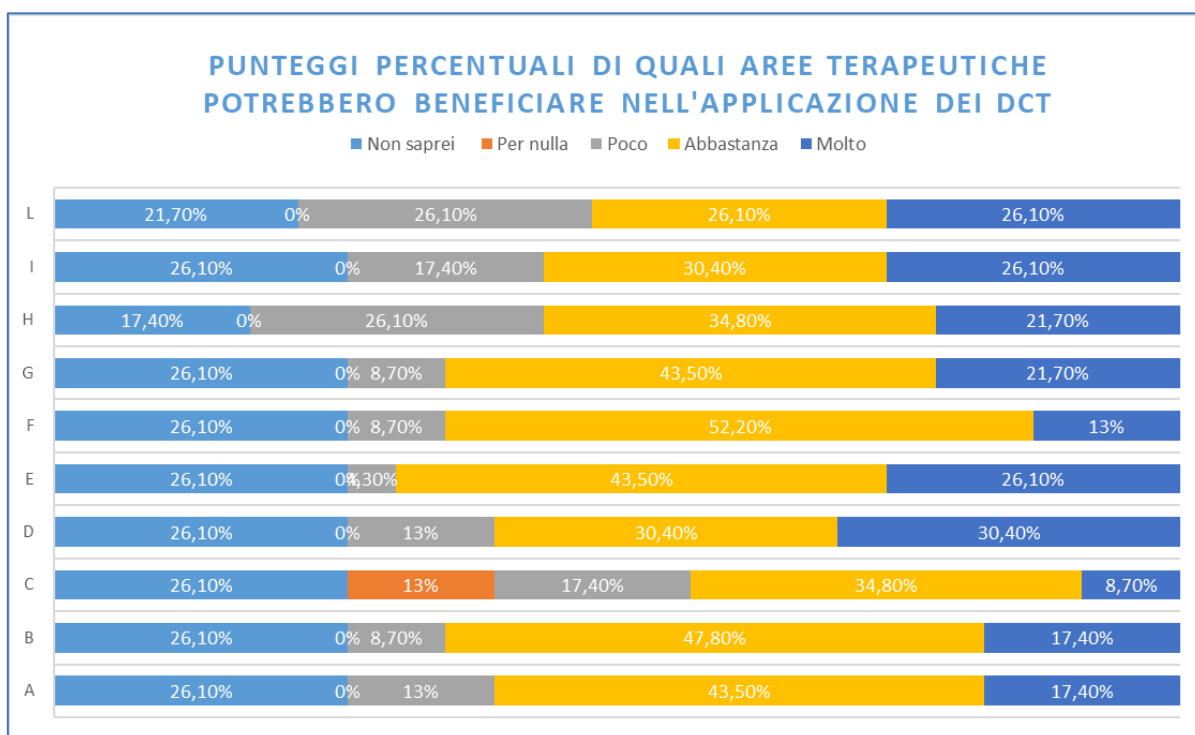


Figura 38: Risultati in % dei punteggi attribuiti ai seguenti elementi, ottenuti dalla survey rivolta verso le Associazioni Pazienti: A) Cardiovascolare; B) Malattie del sistema nervoso; C) Malattie psichiatriche; D) Oncologia/Ematologia; E) Malattie endocrino-metaboliche; F) Malattie respiratorie; G) Malattie infettive; H) Malattie rare; I) Riabilitazione motoria; L) Vaccini.

L'ultima sezione della survey dedicata alle aree terapeutiche in cui sarebbe più opportuno implementare l'uso dei DCT, le AP coinvolte hanno indicato **“Oncologia/Ematologia”**, **“Malattie endocrino-metaboliche”** e **“Malattie respiratorie”** come le aree in cui ci potrebbero essere maggiori possibilità e maggiori benefici nell'utilizzare delle componenti digitali e delle procedure decentralizzate. I tre elementi sono stati valutati rispettivamente con il 60,80%, il 69,60% ed il 65,20% delle risposte positive (date dalla somma dei valori di *Abbastanza* e *Molto*). Tutti gli elementi posti in analisi, ad eccezione dell'elemento **“Malattie psichiatriche”**, sono stati valutati

positivamente con una percentuale maggiore del 50% delle risposte sommatorie positive, questo ad indicare un coinvolgimento attivo da parte delle AP.

Le tre aree terapeutiche identificate in seguito all'elaborazioni dei dati ottenuti dal questionario, comprendono condizioni mediche complesse che richiedono una gestione a lungo termine, monitoraggio frequente e terapie personalizzate. I pazienti affetti da patologie oncologiche, endocrino-metaboliche e respiratorie spesso devono sottoporsi a visite e monitoraggio regolari, motivo per cui, secondo le AP, l'implementazione dei DCT andrebbe a ridurre la necessità di frequenti spostamenti ai centri clinici, migliorando la comodità dei pazienti e consentendo un monitoraggio continuo. Infine, queste aree terapeutiche coinvolgono un gran numero di pazienti in tutto il mondo e l'utilizzo di queste procedure decentralizzate in queste aree potrebbe avere un impatto significativo sulla ricerca medica e su un miglioramento verso l'accessibilità agli studi clinici ad un vasto numero di pazienti.

Al contrario l'elemento "**Malattie psichiatriche**" ha ricevuto un punteggio percentuale del 57% ottenuto dalla sommatoria dei tre valori negativi "*Non saprei*", "*Per nulla*" e "*Poco*". In questa ultima sezione, i punteggi negativi sono stati calcolati tenendo conto anche dall'*item* "*Non saprei*", in quanto l'*items* "*Per nulla*" non è stato molto rappresentativo. Un'ulteriore area terapeutica che secondo le AP non beneficerebbe dell'implementazione dei DCT è l'area "**Vaccini**", con il 48% delle risposte sommatorie negative. Secondo le opinioni espresse dalle AP durante le interviste dedicate, le preoccupazioni legate all'implementazione dei DCT nelle malattie psichiatriche non differiscono significativamente da quanto già ampiamente discusso nel capitolo 8.5, dedicato al punto di vista degli sperimentatori. Per quanto riguarda l'area terapeutica dei vaccini invece, le principali perplessità riportate dalle AP intervistate sono rivolte alla somministrazione sicura dei vaccini. Secondo il punto di vista delle AP, infatti, potrebbe crescere l'insicurezza data dalla raccolta dei dati relativi a reazioni avverse in modo non accurato e tempestivo. Inoltre, alcune persone potrebbero sentirsi più a loro agio con la somministrazione dei vaccini ed il monitoraggio direttamente in un contesto medico tradizionale.

Dalle domande aperte della *survey*, sono emerse due valutazioni significative. La prima riguarda l'elenco delle patologie che potrebbero beneficiare dell'applicazione dei DCT ed in particolare, è stata evidenziata la mancanza di rappresentanza delle **malattie renali**, le quali stanno registrando un notevole aumento negli ultimi anni. Si stima che circa il 10% della popolazione sia affetto da patologie renali, che variano da forme lievi a condizioni che richiedono la sostituzione della funzionalità renale. Questo dato, secondo le previsioni, mostrerà un continuo aumento nei prossimi anni. La seconda valutazione invece, sottolinea il fatto che la decentralizzazione potrebbe **compromettere la coesione e la comunicazione tra i membri del team** (ricercatori, medici,

infermieri e altri professionisti sanitari), rendendo difficile l'ottimizzazione dei protocolli di studio ed il monitoraggio dei partecipanti.

Come ultimo aspetto da valutare, è importante evidenziare come in questa survey la voce “*Non saprei*” ha ricevuto una percentuale nettamente superiore rispetto a quella rivolta allo staff medico. Questo fattore mette in luce la problematica legata ad una generale poca conoscenza della ricerca clinica da parte dei pazienti. Per questo motivo, è fondamentale promuovere un'ampia sensibilizzazione tra i pazienti riguardo la ricerca clinica e sottolineare l'importanza della loro partecipazione in tutti i contesti possibili. Solo questo coinvolgimento attivo potrà portare a una maggiore partecipazione serena da parte dei pazienti agli studi clinici.

Parte 6: Aspetti conclusivi

Negli ultimi anni, gli studi clinici decentralizzati hanno assunto un ruolo sempre più significativo nella ricerca clinica italiana, riflettendo un importante cambiamento nella conduzione degli studi clinici. Questo approccio innovativo mira a superare le limitazioni associate ai metodi tradizionali, offrendo soluzioni più flessibili e adattabili. L'implementazione di tecnologie digitali ed approcci decentralizzati è stata valutata con molto interesse da oltre il 50% dei partecipanti all'indagine -staff medico ed associazioni pazienti-, poiché offre la possibilità di migliorare l'accessibilità, la partecipazione dei pazienti e l'efficienza complessiva della ricerca clinica in Italia. Tuttavia, tale evoluzione è accompagnata da sfide normative, tecnologiche e organizzative che richiedono una valutazione accurata per garantire il successo e l'integrità degli studi clinici decentralizzati nel contesto italiano. In questa panoramica, è stato esplorato lo scenario attuale degli studi clinici decentralizzati in Italia, analizzando le loro applicazioni, benefici, sfide ed il modo in cui stanno ridefinendo il panorama della ricerca clinica nel Paese.

Tra i benefici chiaramente riscontrabili emergono un incremento dell'inclusività dei pazienti partecipanti agli studi clinici ed una migliore gestione del loro benessere attraverso le procedure di monitoraggio e raccolta dati attuabili a distanza.

Un'ulteriore beneficio è la possibilità di ridurre le barriere geografiche, consentendo una partecipazione più ampia e agevolata da parte dei partecipanti che altrimenti potrebbero trovarsi limitati da distanze fisiche o barriere logistiche.

Tuttavia, è essenziale affrontare alcune criticità.

Da un lato, la flessibilità offerta dalle metodologie decentralizzate può tradursi in un miglioramento significativo della comodità per i pazienti, specialmente per categorie come gli anziani oncologici, dove la frequenza delle visite può risultare particolarmente onerosa ed impegnativa da gestire. D'altra parte, emerge la necessità di aggiornare ed armonizzare le normative attuali per adattare a questa nuova modalità di ricerca, garantendo allo stesso tempo *standard* elevati di sicurezza e qualità dei dati.

Inoltre, dall'analisi dei risultati ottenuti dalle due *survey*, sono emerse criticità aggiuntive. Queste includono l'assenza di una cartella clinica comune, la necessità di competenze digitali specifiche e la mancanza di un rapporto più diretto con il clinico.

La mancanza di una piattaforma condivisa per la gestione delle informazioni cliniche, secondo la popolazione indagata può compromettere la coerenza e l'accessibilità dei dati, mentre la richiesta di competenze digitali specifiche può costituire un ostacolo per alcuni partecipanti agli studi. L'ultima criticità invece, è stata ampiamente discussa durante le interviste rivolte sia allo staff medico che alle AP. La distanza e la mancanza di interazioni dirette con il clinico emergono come elementi che possono negativamente influenzare l'esperienza del paziente, minando la fiducia nel processo clinico decentralizzato.

Un ulteriore punto di particolare riflessione riguarda il coinvolgimento delle terze parti coinvolte nell'esecuzione di alcune o di tutte le procedure decentralizzate. La delega di procedure sanitarie essenziali a soggetti esterni, se da un lato può semplificare il processo, dall'altro può portare problematiche legate alla responsabilità ed alla *privacy*, richiedendo garanzie sulla qualità delle prestazioni erogate. Pertanto, nei prossimi anni sarà cruciale sviluppare delle nuove linee guida chiare e normative specifiche per regolamentare il coinvolgimento delle terze parti negli studi clinici decentralizzati.

Per lo sviluppo e l'implementazione dei DCT in Italia, sarà importante garantire investimenti adeguati ed un supporto regolatorio. Sarà dunque necessario applicare un diverso approccio nella fase di pianificazione degli studi clinici, i quali dovranno essere centrati sul paziente, pienamente integrati nei processi sanitari per rendere gli studi più efficienti, agili e accessibili, svolti principalmente (o interamente) a casa sotto il controllo del personale clinico e sanitario. In questa direzione è fondamentale che contemporaneamente alla digitalizzazione dei beni e dei servizi, cresca soprattutto la consapevolezza che l'innovazione tecnologica sia al servizio del paziente, del medico e di tutti i professionisti sanitari. Per questo è indispensabile investire sulle competenze dei professionisti sanitari che devono avvalersi delle tecnologie per migliorare la capacità di rispondere alla domanda di salute.

Analogamente i pazienti ed i *caregiver* devono maturare conoscenze digitali per utilizzare i vari dispositivi tecnologici in modo consapevole. I pazienti dovranno essere coinvolti in modo più attivo nel loro processo di cura e di ricerca, con un ruolo più significativo nella gestione e nella condivisione dei dati clinici. Questo aspetto definito come *patient engagement* ha lo scopo di restituire pazienti più responsabili, attenti nei processi preventivi e maggiormente consapevoli dei rischi per la propria salute. Nei prossimi anni sarà quindi, importante investire nei centri clinici in tecnologie digitali, nell'assunzione di nuove figure professionali, nella formazione delle risorse umane, dei pazienti e dei *caregiver*.

In conclusione, l'adozione degli studi clinici decentralizzati in Italia apre nuove opportunità, ma necessita di un approccio equilibrato e ben regolamentato.

Quando proiettiamo lo sguardo verso il futuro, nella maggior parte dei casi non ci saranno studi clinici completamente tradizionali o completamente decentralizzati, in quanto non può esistere un modello unico decentralizzato in grado di rispondere ad ogni domanda clinica. I metodi e le procedure utilizzabili per una sperimentazione clinica decentralizzata rappresentano un insieme di *tools* che possono essere implementati durante la pianificazione del protocollo di uno studio clinico e determinati dalle esigenze della ricerca stessa e dalla popolazione partecipante.

L'aggiornamento normativo e la collaborazione attiva con tutte le parti coinvolte, inclusi pazienti, ricercatori, professionisti sanitari, autorità regolatorie e terze parti, sono essenziali per garantire il

successo di queste metodologie innovative nel panorama della ricerca clinica in Italia, per sviluppare approcci che siano allo stesso tempo sicuri, efficaci e centrati sul paziente, garantendo l'attenzione all'esigenze ed ai benefici dei pazienti stessi.

Fonti bibliografiche e non

- [1] L. J, «A treatise of the survey,» *printed by Sands, Murray, and Cochran. For A. Millar, London, 1753.*
- [2] H. Ra., «The placebo Phenomenon: Scope and Foundations.,» in *Harrington A. The Placebo Effect: An interdisciplinary Exploration.*, Harvard University Press, Cambridge (MA), 1997, pp. 56-76.
- [3] «Trials of war criminals before the Nuremberg Military tribunals under Control Council Law.,» Washington DC, US Government Printing Office, pp. 181-182.
- [4] «Codice di Norimberga, <http://portaledibioetica.it/documenti/000309/000309.htm>,» 1946. [Online].
- [5] [Online]. Available: https://www.iss.it/documents/20126/45616/Pagina1_154Relazione98_5.pdf/b7310032-9f98-6e12-af13-bbbd616196d9?t=1581103017730.
- [6] Decreto del Ministro della Sanità , «Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.,» 15 luglio 1997.
- [7] «Addendum to ICH E6 (R2),» in *Congresso Roma, 24 maggio 2019.*
- [8] European Medicines Agency (europa.eu), «Accelerating Clinical Trials in the EU,» January 2022. [Online].
- [9] Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials version 01, 13 december 2022.
- [10] C. D. Medici, Quality & Regulatory Affairs, Roma.
- [11] AIFA, «Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency,» vol. (version 2 of 7 April 2020) , 2020.
- [12] AIFA, «Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency (version 3 of 17 September,» vol. version 3 of 17 September 2020, 2020.

- [13] «withpower,» 461 2nd St., San Francisco, CA, [Online]. Available: <https://www.withpower.com/guides/what-is-source-data-verification-or-sdv>. [Consultato il giorno 13 settembre 2023].
- [14] AIFA Agenzia Italiana del Farmaco, «Guida alla presentazione della domanda di autorizzazione alla,» 2021.
- [15] F. L. Trofa, «UniverseIt,» [Online]. Available: <https://universeit.blog/intelligenza-artificiale-e-machine-learning/>. [Consultato il giorno 14 Settembre 2023].
- [16] U.S. Food & Drug Administration, «FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency.,» August 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-informati>.
- [17] U.S. Food & Drug Administration, « Advancing Oncology Decentralized Trials,» 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/aboutfda/oncologycenter-excellence/advancing-oncology-decentralized-trials>.
- [18] U.S. Food & Drug Administration, «Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations,» [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>.
- [19] «Decentralized Clinical Trials per l'Italia #DCTxITA,» Fondazione Smith Kline , [Online]. Available: (fsk.it).
- [20] G. G. (Editor), «Digital therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond,» in *Tendenze nuove, numero speciale 4/2021*, Milano, Passoni Editore.
- [21] «Digital Therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond,» [Online]. Available: Executive Summary (tendenzenuove.it).
- [22] «Clinical treatments - digitally delivered,» Sidekick Health , [Online]. Available: <https://www.sidekickhealth.com/>. [Consultato il giorno june 2023].
- [23] M.-G. B. D. M. P. M. S. C. L. C. A. F. I. M. S. S. S. T. P. T. V. S. G. G. Celeste Cagnazzo, «Lessons learned from COVID-19 for clinical reasearch operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future?,» *SageJournals*, 2021.

- [24] C. Sifo/7, « Farmaci a domicilio. Puntare sulla “home delivery” e andare oltre l’emergenza sanitaria,» *Quotidiano Sanità*, 16 Ottobre 2021.
- [25] D. d. I. d. F. l. g. 2015, «“Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all’articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica,» *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Vol. %1 di %2n. 439 e di cui all’articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200., pp. Serie Generale n. 158 del 15-07-2015, 21 settembre 2001.
- [26] «Farmaci a domicilio. Puntare sulla "home delivery" e andare oltre l'emergenza sanitaria,» in *Congresso Sifo/7*, 16 Ottobre 2021.
- [27] A. Chiozzi, «Cosa fa il Data Protection Officer (DPO)?,» Warrant Hub S.p.A. 2023-PrivacyLab , [Online]. Available: <https://www.privacylab.it/IT/163/Cosa-fa-il-Data-Protection-Officer-%28DPO%29%3F/>. [Consultato il giorno 19 settembre 2023].
- [28] «What is ePRO in Clinical Trials?,» [Online]. Available: antidote.me.
- [29] A. A. S. S. J. B. J. H. M. Stone, «Patient non-compliance with paper diaries,» *British Medical Journal*, p. 1193 – 1194, 2002.
- [30] [Online]. Available: <https://clario.com/resources/articles/what-is-ecoa-and-how-does-it-improve-clinical-trial-data-quality/>.
- [31] Ministero della Salute , «TELEMEDICINA-Linee di indirizzo nazionali».
- [32] Rapporti ISTISAN 22/4 IT, «Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca,» in *Tecnologie e salute*, Roma, Marzo 2022.
- [33] P. S. S. S. R. M. Xu T, «Telemedicine in the management of type 1 diabetes,» *Prev Chronic Dis*, vol. e13, p. 15, 2018.
- [34] T. A. P. C. P. V. G. U. S. M. V. T. M. H. S. C. L. J. M. K. T. M. D. R. Josan K, «Validation of a pandemic-proof, decentralized cardiovascular trial: scalable design produces rapid recruitment, high engagement and protocol adherence in DeTAP (Decentralized Trial in Afib Patients),» *Eur Heart J*, vol. (Suppl 1), p. 42, 2021.
- [35] D. M. T. L. H. C. K. Z. M. G. E. K. S. H. D. B. A. P. R. C. A. M. R. G. B. L. M. N. I. A. J. R. D. C. D. B. E. K. L. S.-F. M. N. G. F. Z. Hirten RP, «Use of physiological data from a

- wearable device to identify SARS-CoV-2 infection and symptoms and predict COVID-19 diagnosis: observational study.,» *J Med Internet Res* , vol. 23, p. e26107, 2021.
- [36] «IQVIA,» [Online]. Available: <https://www.iqviamedicalsalescareers.com/it/Clinical-Trial-Educator>. [Consultato il giorno Novembre 2023].
- [37] «Evidenze,» 2020. [Online]. Available: <https://www.evidenze.com/services>. [Consultato il giorno 28 novembre 2023].
- [38] U.S. Food & Drug Administration, «Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency.,» August 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-informati>.
- [39] U.S. Food & Drug Administration, «Advancing Oncology Decentralized Trials,» 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/advancing-oncology-decentralized-trials>.
- [40] U.S. Food & Drug Administration, «Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations,» 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digi-tal-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>.
- [41] [Online]. Available: https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/sitecore/shell/~/_media/informa-shop-window/pharma/2020/covid-24-campaign/slides/decentralized-clinical-trials-in-2020.pdf. [Consultato il giorno June 2023].
- [42] P. H.-U. Köpcke F, « Employing computers for the recruitment into clinical trials: a comprehensive systematic review.,» *J Med Internet Res*, vol. e161, p. 16, 2014.
- [43] European Commission, European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies., «Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic,» vol. Version 5, 10/02/2022 .
- [44] Z. M. T. R. B. M. Gabrielli F, «Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca.,» in *Rapporti ISTISAN 2022| 4IT.*
- [45] K. K. R. T. M. N. Carlisle B, « Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials.,» vol. 12, pp. 77-83 , *Clin Trials* 2015.

- [46] [Online]. Available: https://www.ey.com/en_us/life-sciences/how-biopharma-and-cros-can-create-value-in-a-shift-to-decentralized-trials.
- [47] J. Ponto, « Understanding and Evaluating Survey Research,» *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, Vol. %1 di %2vol. 6, n. 2, pp. 168 - 171, 2015.
- [48] V.-L. T. Tait AR, « Survey research: It's just a few questions, right?,» *Paediatr Anaesth* , vol. 25, p. 656–62, 2015.
- [49] [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/130/2/192/20077/Survey-Research>.
- [50] «Grafico a barre impilate-Edraw - Edraw Software,» eDraw, [Online]. Available: www.edrawsoft.com/it/stacked-bar-chart.html.
- [51] [Online]. Available: <https://www.ibm.com/docs/it/spss-statistics/beta?topic=tutorial-crosstabulation-tables>.
- [52] [Online]. Available: <https://www.mathsly.it/wordpress/quadro-test-perfetto-dati-qualitativi/>.
- [53] [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Distribuzione_chi_quadrato.. [Consultato il giorno 10 Ottobre 2022].
- [54] M. L. McHugh, «The Chi-square test of independence,» *Biochemia Medica*, Vol. %1 di %2 vol. 2, n. 23, pp. 143-149, 2013.
- [55] «Critical Values of the Chi-Square Distribution,» National Institute of Standards and Technology, [Online]. Available: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda3674.htm>. [Consultato il giorno 10 Novembre 2022].
- [56] R. L. W. e. N. A. Lazar, «The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose,» *The American Statistician*, Vol. %1 di %2vol. 2, n. 70, pp. 129-133, 2016..
- [57] «Chi-Square Test Calculator,» Social Science Statistics, [Online]. Available: <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>. [Consultato il giorno 13 Settembre 2022].
- [58] G. S. e. S. Gerstenberger, «Fisher's exact approach for post hoc analysis of chi - squared test,» *PLoS ONE*, Vol. %1 di %2 12, n. 12, , pp. 1-12, 2017.

- [59] G. Shan, «Post hoc test after a chi-squared test, by using Fisher exact approach,» [Online]. [Consultato il giorno Ottobre 2022].
- [60] Healthware Group s.r.l., 19 03 2021. [Online]. Available: <https://digitalhealthitalia.com/telemonitoraggio-domiciliare-patient-engagement/>. [Consultato il giorno 25 10 2023].
- [61] J. Ponto, «Understanding and Evaluating Survey Research,» *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, vol. 6, n. 2, pp. 168 - 171, 2015.
- [62] Wikipedia, «Wikipedia: l'Enciclopedia Libera,» [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Scarto_interquartile#:~:text=In%20statistica%20lo%20scarto%20interquartile,%22centrale%22%20dei%20valori%20osservati.. [Consultato il giorno 26 Settembre 2022].
- [63] Wikipedia, «Distribuzione chi quadrato,» [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Distribuzione_chi_quadrato. [Consultato il giorno 10 Ottobre 2022].
- [64] M. L. McHugh, «The Chi-square test of independence,» *Biochemia Medica*, vol. 2, n. 23, pp. 143-149, 2013.
- [65] National Institute of Standards and Technology, «Critical Values of the Chi-Square Distribution,» [Online]. Available: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda3674.htm>. [Consultato il giorno 10 Novembre 2022].
- [66] R. L. Wasserstein e N. A. Lazar, «The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose,» *The American Statistician*, vol. 2, n. 70, pp. 129-133, 2016.
- [67] Social Science Statistics, «Chi-Square Test Calculator,» [Online]. Available: <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>. [Consultato il giorno 13 Settembre 2022].
- [68] F. Yates, «Contingency table involving small numbers and the χ^2 test,» *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 1, n. 2, pp. 217-235, 1934.
- [69] G. Shan e S. Gerstenberger, «Fisher's exact approach for post hoc analysis of chi - squared test,» *PLoS ONE*, vol. 12, n. 12, pp. 1-12, 2017.

- [70] G. Shan, «Post hoc test after a chi-squared test, by using Fisher exact approach,» [Online]. Available: Post hoc test after a chi-squared test, by using Fisher exact approach. [Consultato il giorno Ottobre 2022].
- [71] L. J, «A treatise of survey,» *printed by Sands, Murray, and Cochran. For A. Millar, London, 1753.*
- [72] AIFA notice, «Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency (version 2 of 7 April 2020),» 12 March 2020. [Online]. Available: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/Comunicato_gestione_studi_clinici_in_emergenza_COVID19_EN_07.04.2020.pdf.
- [73] [Online]. Available: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf.
- [74] [Online]. Available: Ricerca di sondaggi | Anestesiologia | Società Americana degli Anestesisti (asahq.org).
- [75] F. Yates, «Contingency table involving small numbers and the χ^2 test,» *Journal of the Royal Statistical Society*, Vol. 1 di 21, n. 2, pp. 217-235, 1934.
- [76] P. M. Dunn, «James Lind (1716-94) of Edinburgh and the treatment of scurvy.,» *Archives of Disease in Childhood-fetal and Neonatal Edition*, vol. 76, n. 1, p. , 1997.
- [77] K. Dr. ElZarrad, «Final Concept Paper ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice,» International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2019.
- [78] World Medical Association, «The Declaration of Helsinki,» Helsinki, 1964.
- [79] A. Bhatt, «Evolution of Clinical Research: a history before and beyond James Lind,» *Perspectives in clinical research*, 2010.
- [80] M. L. Medrum, «A Brief History of The Randomized Controlled Trial: From Oranges and Lemons to the Gold Standard,» *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2000.
- [81] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), «ICH E6(R2) Guideline for Good Clinical Practice,» 2016.

- [82] National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, «The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research,» Bethesda (MD), 1979.
- [83] R. Collier, «Legumes, lemons and streptomycin: A short history of a clinical trial,» *Canadian Medical Association Journal*, vol. 1, n. 180, pp. 23-24, 6 January 2009.
- [84] M. J. Lind, *A Treatise of the Scurvy*, Edinburgh: Sands, Murray and Cochran, 1753.
- [85] A. Paré, *La Méthode de traicter les playes faictes par hacquebutes et autres bastons à feu*, 1545.
- [86] World Health Organization, «<https://trialsearch.who.int/Default.aspx>,» [Online].
- [87] D. B. Fogel, «Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood: A Review,» *Contemporary Clinical Trials Communications*, vol. 11, pp. 156 - 164, 2018.
- [88] J. M. Katz, «The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial: A Reappraisal,» *JAMA*, vol. 276, n. 20, pp. 1661-1666, 1996.
- [89] G. J. Taylor, «Open label extension studies: research or marketing?,» *BMJ*, vol. 331, n. 7516, pp. 572-574, 2005.
- [90] R. O. K. & K. M. Williams, «Open Label Studies: Do They Provide Meaningful Information on the Safety of New Drugs?,» *Drug Safety*, n. 30, pp. 93-105, 2007.
- [91] E. S. M. J. Z. e. a. Jay J. H Park, «Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols,» *Trials*, 2019.
- [92] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), «Biopharmaceutical Industry - Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies,» 2015.
- [93] M. G. A. Van Norman, «Drugs, Devices and the FDA: Part 1 An Overview of Approval Processes for Drugs,» Elsevier, 2016.
- [94] P. L. R. e. a. MD Shivaani Kummar, «Phase 0 Clinical Trials: Conceptions and Misconceptions,» *Cancer Journal*, vol. 3, n. 14, pp. 133-137, 2008.
- [95] AIFA, «La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia 19° Rapporto Nazionale Anno 2020,» 2020.

- [96] AIFA, «Registro dei centri privati idonei alla sperimentazione (Decreto Ministeriale 19 marzo 1998),» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/-/registri-pubblici-del-portale-ricerca-clinica>.
- [97] W. Bailey, C. Carol e N. Sharma, «Make Your Move: Taking Clinical Trials to the Best Location,» A.T. Kearney, 2006.
- [98] AIFA, «Registro nazionale centri clinici e Comitati etici,» 2022. [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/osservatorio-nazionale-sperimentazione-clinica>. [Consultato il giorno 20 Aprile 2022].
- [99] World Health Organization, «Guide for Writing a Research Protocol,» February 2004. [Online]. Available: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww3.paho.org%2FEnglish%2FAD%2FDPC%2FCD%2Fres-protocol.doc&wdOrigin=BROWSELINK>.
- [100] C. Riveros, A. Dechartres e a. et, «Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals,» *PLOS Medicine*, vol. 10, n. 12, December 2013.
- [101] Congressional Budget Office, Nonpartisan Analysis for the U.S. Congress, «Research and Development in the Pharmaceutical Industry,» 2021.
- [102] EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), «Pharmaceutical R&D expenditure in Europe, USA and Japan,» 2016. [Online]. Available: <https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/pharmaceutical-rd-expenditure-in-europe-usa-and-japan/>.
- [103] A. A. Seyhan, «Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide - identification of problems and overcoming obstacles,» *Translational Medicine Communications*, n. 4, 2019.
- [104] F. R. Lichtenberg, «How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000 - 2013,» *International Health*, vol. 11, n. 5, pp. 403-416, 2018.
- [105] P. R. Lowenstein, M. G. Castro e e. al., «Uncertainty in the Translation of Preclinical Experiments to Clinical Trials. Why do most Phase III Clinical Trials fail?,» *Current Gene Therapies*, vol. 9, n. 5, pp. 368-374, 2009.

- [106] R. J. Williams e e. al., «Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination,» *PLoS One*, vol. 10, n. 5, 2015.
- [107] R. A. Kadam, S. U. Borde e e. al., «Challenges in recruitment and retention of clinical trials subject,» *Perspectives in Clinical Research*, pp. 137-143, 2016.
- [108] M. A. Mahmud, M. P. O. Zalay e e. al., «Barriers to participation in clinical trials: a physician survey,» *Current Oncology*, pp. 119-125, 2018.
- [109] A. Thomas J. Hwang, P. Daniel Carpenter, P. P. Julie C. Lauffenburger e e. al., «Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results,» *JAMA Internal Medicine*, n. 12, pp. 1826-1833, 2016.
- [110] P. Bower e e. al., «Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities,» *Trials*, vol. 15, n. 399, 2014.
- [111] A. M. Denicoff e e. al., «The National Cancer Institute–American Society of Clinical Oncology Cancer Trial Accrual Symposium: Summary and Recommendations,» *American Society of Clinical Oncology*, 2013.
- [112] R. B. Gul e P. A. Ali, «Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants,» *Journal of Clinical Nursing*, n. 19, pp. 227-233, 2009.
- [113] G. Pontrelli, M. Ciabattini e e. al., «The Investigational Clinical Center: a clinical-supportive and patient-centered trial unit model. Ten years of experience through normal and pandemic times of a large pediatric trial center in Italy,» *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 47, n. 156, 2021.
- [114] P. M. Frew, D. S. Saint-Victor e e. al., «Recruitment and Retention of Pregnant Women Into Clinical Research Trials: An Overview of Challenges, Facilitators, and Best Practices,» *Clinical Infectious Diseases*, pp. 400-407, 2014.
- [115] N. Chaudhari, R. Ravi e e. al., «Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions,» *Perspectives in Clinical Research*, n. 11, pp. 64-69, 2020.
- [116] R. G. Greenberg, A. Corneli, J. Bradley e e. al., «Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: Findings from the Clinical Trials

Transformation Initiative,» *Contemporary Clinical Trials Communication*, n. 9, pp. 7-12, 2018.

- [117] M. S. S. Martin, M. F.-S. Ou e e. al., «Patient- and Trial-Specific Barriers to Participation in Cardiovascular Randomized Clinical Trials,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, n. 7, pp. 762-769, 2013.
- [118] J. C. Brehaut, K. Carroll e e. al., «Results from a Theory-Guided Survey to Support Breast Cancer Trial Participation: Barriers, Enablers, and What to Do about Them,» *Current Oncology*, n. 28, pp. 2014-2028, 2021.
- [119] Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, «Direttiva 2005/28/EC,» April 2005.
- [120] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), «2020 Annual Membership Survey,» 2020.
- [121] A. M. Davis, S. C. Hull, C. Grady e et al., «The Invisible Hand in Clinical Research: The Study Coordinator's Critical Role in Human Subjects Protection,» *Journal of Law, Medicine & Ethics*, vol. 30, n. 3, pp. 411-419, 2002.
- [122] F. Rico-Villademoros, T. Hernando, J.-L. Sanz e et al., «The role of the clinical research coordinator – data manager – in oncology clinical trials,» *BMC Medical Research Methodology*, 2004.
- [123] Tufts Center for the Study of Drug Development, «Impact Report: 89% of trials meet enrollment, but timelines slip, half of sites under-enroll,» Boston, 2013.
- [124] Tufts Center for the Study of Drug Development, «Impact Report: New global recruitment performance benchmarks yield mixed results,» Boston, 2020.
- [125] Tufts Center for the Study of Drug Development, «Impact Report: the incidence of protocol deviations and amendments in trials is high and rising,» Boston, 2022.
- [126] G. Catania, I. Poirè, M. Bernardi e et al., «The role of the clinical trial nurse in Italy,» *European Journal of Oncology Nursing*, vol. 16, pp. 87-93, 2012.
- [127] S. Chhatre, A. Jefferson, R. Cook e et al., «Patient-centered recruitment and retention for a randomized controlled study,» *Trials*, vol. 19, 2018.

- [128] Patient Focused Medicines Development (pfmd), «Highlighting Recent Trends in the Fast-Evolving Patient Engagement & Patient Experience Data Landscape,» 2021. [Online]. Available: <https://patientfocusedmedicine.org/>. [Consultato il giorno 09 Settembre 2022].
- [129] K. Schultz-Knudsen, U. Sabaliauskaite e J. Hellsten, «New Drug and Biologics Approvals in 2019: A Systematic Analysis of Patient Experience Data in FDA Drug Approval Packages and Product Labels,» *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, pp. 503 - 513, 2021.
- [130] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), «Outcome of public consultation on ICH Reflection Paper on Patient-Focused Drug Development (PFDD),» 2021.
- [131] «Risultati di ricerca su pubmed.gov per "Patient Engagement",» [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22patient+engagement%22&size=100>. [Consultato il giorno 09 Settembre 2022].
- [132] United States Congress, «21st Century Cures Act,» Washington D.C., 2016.
- [133] European Medicines Agency, «Engagement Framework: EMA and patients, consumers and their organizations,» 2022.
- [134] J. Geissler, B. Ryll, S. Leto di Priolo e M. Uhlenhoop, «Improve Patient Involvement in Medicines Research and Development: A Practical Roadmap,» *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, vol. 51, pp. 612 - 619, 2017.
- [135] Patient Focused Medicines Development (PFMD), «Patient Engagement Quality Guidance,» 2018.
- [136] European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI), «About,» [Online]. Available: <https://eupati.eu/about-us/>. [Consultato il giorno 12 Settembre 2022].
- [137] M. Boutin, L. Dewulf, A. Hoos e et al., «Culture and Process Change as a Priority for Patient Engagement in Medicines Development,» *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, vol. 51, n. 1, pp. 29 -38, 2017.
- [138] European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI), «Patient Engagement Roadmap,» [Online]. Available: <https://toolbox.eupati.eu/resources-guidance/patient-engagement-roadmap/>. [Consultato il giorno 12 Settembre 2022].

- [139] D. C. Landy, M. A. Brinich, M. E. Colten e et al., «How disease advocacy organizations participate in clinical research: a survey of genetic organizations,» *Genetics in Medicine*, vol. 2, n. 14, pp. 223 - 228, 2012.
- [140] V. Franchina, C. Cagnazzo, A. Di Costanzo e et al., «Patient associations and clinical oncology research: how much does a patient's voice really matter?,» *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 3, n. 21, pp. 433 - 440, 2020.
- [141] B. Rudnas, E. Montanari, M. Dall'Agata e et al., «Patients' Understanding of clinical research: An Italian cancer patient survey,» *Tumori Journal*, vol. 1, n. 105, pp. 31 - 37, 2019.
- [142] P. A. Deverka, R. Bangs, K. Kreizenbeck e et al., «A New Framework for Patient Engagement in Cancer Clinical Trials Cooperative Group Studies,» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 6, n. 110, pp. 553 - 559, 2018.
- [143] J. Perlmutter, S. K. Bell e G. Darien, «Cancer Research Advocacy: Past, Present, and Future,» *Cancer Research*, vol. 73, n. 15, pp. 4611 - 4615, 2013.
- [144] D. Wong-Rieger, «Moving from Patient Advocacy to Partnership: A Long and Bumpy Road,» *The Patient*, n. 10, pp. 271 - 276, 2017.
- [145] M. B. Gilkey e J. A. L. Earp, «Defining Patient Advocacy in Post - Quality Chasm Era,» *North Carolina Medical Journal*, vol. 70, n. 2, pp. 120 - 124, 2009.
- [146] European Patients Forum, «Annual Reports,» 2007 - 2021. [Online]. Available: <https://www.eu-patient.eu/library/Annual-Reports111/>. [Consultato il giorno 15 Settembre 2022].
- [147] J. -. F. Cordier, «The expert patient: towards a novel definition,» *European Respiratory Journal*, n. 44, pp. 853 - 857, 2014.
- [148] D. Sienkiewicz e C. van Lingen, «The added value of Patient Organisations,» European Patients Forum (EPF), 2017.
- [149] European Patients Forum, «What is a Patient Organisation?,» [Online]. Available: <https://www.eu-patient.eu/members/what-is-a-patient-organisation/>. [Consultato il giorno 20 Settembre 2022].

- [150] European Patients Academy on Therapeutic Innovation, «Paziente Esperto EUPATI,» [Online]. Available: <https://accademiadeipazienti.org/corso-paziente-esperto-eupati/>. [Consultato il giorno 20 Settembre 2022].
- [151] 114th United States Congress, «An Act to accelerate the discovery, development, and delivery of 21st century cures, and for other purposes,» 2016.
- [152] ISTAT - Istituto Nazionale di Statistica, «Statistiche Report: Livelli di Istruzione e Ritorni Occupazionali,» 2021.
- [153] J. G. Cleland, C. Torp-Pedersen, A. P. Coletta e et al., «A method to reduce loss at follow-up in clinical trials: informed, withdrawal of consent,» *The European Journal of Heart Failure*, vol. 6, n. 1, p. 1, 2004.
- [154] E. A. Akl, M. Briel, J. J. You e F. Lamontagne, «LOST to follow-up Information in Trials (LOST-IT): a protocol on the potential impact,» *Trials*, vol. 10, n. 40, 2009.
- [155] F. Gabbrielli, M. Zibellini, R. Triola e et al., «Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca,» Istituto Superiore di Sanità, 2022.
- [156] Politecnico di Milano, «Sanità digitale oltre l'emergenza: più connessi per ripartire,» [Online]. Available: <https://www.osservatori.net/it/prodotti/formato/infografiche/sanita-digitale-emergenza-connessi-ripartire-infografica>. [Consultato il giorno 14 Novembre 2022].
- [157] Ministero della Salute Italiano, «Il personale del sistema sanitario,» 2017.
- [158] European Commission, «Digital Economy and Society Index (DESI) 2022: Integration of digital technology,» 2022.
- [159] AIFA, «Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali,» [Online]. Available: <https://www.aifa.gov.it/-/contratto-per-la-conduzione-della-sperimentazione-clinica-sui-medicinali>. [Consultato il giorno 6 Novembre 2022].
- [160] Pharmalex, «Guidance for Preparing Standard Operating Procedures (SOPs),» [Online]. Available: <https://www.pharmalex.com/thought-leadership/blogs/standard-operating-procedures/>. [Consultato il giorno 10 Novembre 2022].
- [161] K. P. Weinfurt e B. B. Reeve, «Patient - Reported Outcome Measures in Clinical Research,» *Journal of the American Medical Association*, vol. 328, n. 5, pp. 472-473, 2022.

- [162] A. Bonetti, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 8 Settembre 2022.
- [163] C. Cerchione, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 3 Novembre 2022.
- [164] M. V. Cossu, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 5 Ottobre 2022.
- [165] N. La Verde, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 5 Ottobre 2022.
- [166] P. Andreone, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 14 Ottobre 2022.
- [167] C. Costantino, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 2 Novembre 2022.
- [168] F. E. Pregliasco, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 5 Ottobre 2022.
- [169] S. Tafuri, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 7 Settembre 2022.
- [170] B. Beghè, Interviewee, *La ricerca clinica in Italia: intervista agli Sperimentatori*. [Intervista]. 5 Ottobre 2022.
- [171] M. Hussain-Gambles, K. Atkin e B. Leese, «Why ethnic minority groups are under-represented in clinical trials: a review of the literature,» *Health and Social Care in the Community*, vol. 12, n. 5, pp. 382-388, 2004.
- [172] D. H. Bodicoat, A. C. Routen, A. Willis e et al., «Promoting inclusion in clinical trials - a rapid review of the literature and recommendations for action,» *Trials*, vol. 880, n. 22, pp. 1-11, 2021.
- [173] J. M. Kahn, D. M. Gray, J. M. Oliveri e et al., «Strategies to Improve Diversity, Equity, and Inclusion in Clinical Trials,» *Cancer*, vol. 128, n. 2, pp. 216-221, 2022.
- [174] L. Aitken, R. Gallagher e C. Madronio, «Principles of recruitment and retention in clinical trials,» *International Journal of Nursing Practice*, vol. 9, n. 6, pp. 338-346, 2003.

- [175] E. N. de Vries, M. A. Ramrattan e S. M. Smorenburg, «The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review,» *British Medical Journal Quality & Safety*, vol. 17, pp. 216-223, 2008.
- [176] C. Cagnazzo, S. Testoni e A. S. Guarrera, «Coordinatori di ricerca clinica: una risorsa indispensabile,» *Recenti Progressi in Medicina*, vol. 110, n. 2, pp. 65-67, 2019.
- [177] A. Meeker - O'Connell, C. Glessner, M. Behm e et al., «Enhancing clinical evidence by proactively building quality into clinical trials,» *Clinical Trials*, vol. 13, n. 4, pp. 439-444, 2016.
- [178] Clinical Trials Transformation Initiative, «CTTI Recommendations: Quality by Design,» 2015. [Online]. Available: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_QbD_Recs.pdf. [Consultato il giorno 10 Novembre 2022].
- [179] A. Bhatt, «Quality of Clinical Trials: A moving target,» *Perspectives in Clinical Research*, vol. 2, n. 4, pp. 124-128, 2012.
- [180] NiceRx, «Clinical Trials Report: Who carries out the most clinical trials and what conditions are the most researched?,» [Online]. [Consultato il giorno 20 Novembre 2022].
- [181] L. Angerame, A. Cicchetti, M. G. Di Paolo e G. Pluchino, «Il Valore delle Sperimentazioni Cliniche in Italia: Report 2020,» ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche, 2021.
- [182] Tufts Center for the Study of Drug Development, «Innovations supporting clinical trials execution take nearly six years to adopt,» 2022.
- [183] World Health Organization, «Patient Engagement: Technical Series on Safer Primary Care,» 2016.
- [184] J. H. Hibbard e J. Greene, «What the Evidence Shows About Patient Activation: Better Health Outcomes and Care Experiences; Fewer Data on Costs,» *Health Affairs*, vol. 2, n. 32, pp. 207-214, 2013.
- [185] Codice di Norimberga, 1946. [Online]. Available: <http://portaledibioetica.it/documenti/000309/000309.htm>.