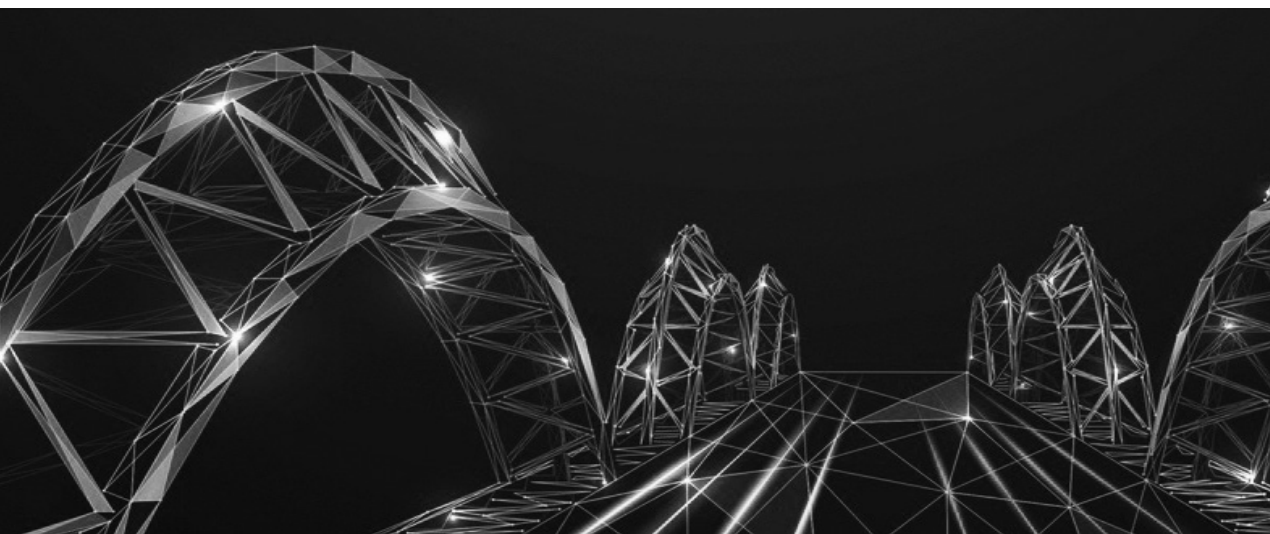


TRIAL CLINICI DECENTRALIZZATI: opportunità, rischi e percorsi di sviluppo

Documento di posizione



TRIAL CLINICI
DECENTRALIZZATI:
opportunità, rischi
e percorsi di sviluppo

Documento di posizione

Finito di stampare a Marzo 2023

Coordinamento e supervisione

- Rosaria Iardino, *Presidente Fondazione The Bridge*
- Carlo Petrini, *Direttore Unità di Bioetica ISS - Presidente Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici - Presidente Comitato Etico Nazionale Enti Pubblici di Ricerca e altri Enti Pubblici nazionali*
- Luisa Brogonzoli, *Responsabile Centro Studi Fondazione The Bridge*

Gruppo di lavoro e autori

- Dott.ssa Chiara Crepaldi, *Ricercatrice senior Centro Studi Fondazione The Bridge*
- Prof. Filippo de Braud, *Professore ordinario presso l'Università degli Studi di Milano e Direttore del Dipartimento e della Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*
- Prof. Damiano Fuschi, *Università di Pavia e Milano - Diritto Regionale ed enti locali - Aspetti normativi della digital health*
- Prof. Giuseppe Lauria Pinter, *Direttore Scientifico dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"*
- Dr. Giacomo Lucchini, *Bcube - Organizzazione di logistica per la gestione della somministrazione domiciliare*
- Mons. Andrea Manto, *Responsabile dell'Ufficio per la Pastorale Sanitaria e del Centro per la Pastorale della Famiglia della Diocesi di Roma - Presidente della Fondazione Ut Vitam Habeant*
- Prof. Francesco Perrone, *Direttore della Struttura Complessa Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Tumori Pascale di Napoli e Presidente eletto dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)*
- Dott.ssa Eva Pesaro, *Vice Presidente UNIAMO FIMR Onlus - Federazione Italiana Malattie Rare*
- Prof.ssa Maria Carmela Piccirillo, *Dirigente Medico Unità Sperimentazioni Cliniche IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale*
- Prof. Giuliano Rizzardini, *Direttore di Dipartimento - Malattie Infettive 1 - Medico ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
- Dr.ssa Annalisa Scopinaro, *Presidente UNIAMO FIMR Onlus - Federazione Italiana Malattie Rare*
- Prof. Alessandro Venturi, *Presidente IRCSS Policlinico San Matteo di Pavia - Università di Pavia - Direttore Scientifico Osservatorio The Bridge.*

Il progetto è stato realizzato grazie al contributo incondizionato di **ROCHE S.p.A.**

Sommario

Executive summary	9
Premessa	12
Il percorso di lavoro	14
1. I Decentralized Clinical Trials (DCT) in Europa	16
1.1 Lo stato di avanzamento a livello internazionale.....	16
1.1.1 Da un punto di vista normativo.....	16
1.1.2 Le modalità di implementazione dei DCT.....	18
1.1.3 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica	26
1.2 Il concetto di innovazione nella sperimentazione clinica.....	27
1.2.1 Una innovazione con grandi potenzialità: la Blockchain	30
1.2.2 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica.....	32
1.3 L'importanza dell'informazione nel contesto sanitario	33
1.4 Cosa tuteliamo con il termine privacy	34
1.4.1 Come utilizziamo le informazioni raccolte.....	36
1.5 Potenzialità e limiti della proposta dello European Health Data Space	36
1.5.1 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica	38
2. Il contesto italiano: criticità e riflessioni	40
2.1 I procedimenti innovativi introdotti durante l'emergenza covid: potenzialità e criticità emerse	40
2.1.1 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica ...	44
2.2 Vantaggi e criticità per i diversi stakeholder	45
2.2.1 La rete tra gli attori e la dimensione organizzativa dei DCT.....	60
2.3 DCT e ricerca indipendente in Italia	63
3. Raccomandazioni e possibili linee di intervento	65
In conclusione	69
Bibliografia	72

Executive summary

Introduzione

Il periodo pandemico ha rappresentato, sotto molti punti di vista, un'opportunità per l'attualizzazione dei processi di ricerca, favorendo la collaborazione tra pubblico e privato, semplificando percorsi e facendo emergere la necessità di riflettere su nuove modalità di progettazione o organizzazione delle sperimentazioni che vadano incontro sia alle esigenze delle aziende che, soprattutto, dei pazienti coinvolti. I *Decentralized Clinical Trials (DCT)* rappresentano una svolta importante perché includono un utilizzo delle tecnologie digitali, collegamenti da remoto con il paziente, dispensazione e somministrazione delle terapie al domicilio o in contesti diversi dal centro di ricerca ed ospedaliero, che hanno un impatto significativo sui diversi stakeholders coinvolti.

Il documento di posizione qui presentato è il frutto di un lavoro svolto da gruppo di lavoro multidisciplinare. Gli esperti si sono confrontati sulle riflessioni emergenti da due importanti documenti pubblicati negli ultimi mesi: il rapporto ISTISAN 22/4 a cura dell'Istituto Superiore della Sanità e Farmindustria e il rapporto prodotto da Fondazione Smith Kline/FADOI. Entrambi mettono in evidenza aspetti positivi, criticità e rischi che la decentralizzazione può implicare per i diversi target. Il documento intende rappresentare, partendo dall'analisi delle best practice europee, le possibili direttrici di fattibilità di protocolli decentralizzati nel nostro Paese.

Punti chiave

La pandemia ha generato problematiche completamente nuove per la conduzione degli studi clinici, che hanno richiesto la ricerca di modi alternativi per far proseguire la ricerca clinica. Sono quindi stati accelerati l'adozione e lo sviluppo di nuovi processi e nuove soluzioni tecnologiche e di *digital health*, rendendo ancora più evidente la necessità di integrare la medicina tradizionale con quella digitale.

A livello internazionale l'approccio DCT è già ampiamente utilizzato nel nord America, mentre in Europa lo sviluppo è meno rapido ed è reso più complesso dalla maggiore preoccupazione rispetto alla tutela della *privacy* e alla maggiore sensibilità rispetto alla qualità dei dati. Sia in USA che in Europa sono state emanate molte **raccomandazioni e linee guida** per la conduzione di DCT. A livello italiano questa esigenza è stata recepita dall'AIFA con il comunicato sulla "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (*coronavirus disease 19*)" dove si ammette la possibilità di concordare la consegna a domicilio dei farmaci al paziente in sperimentazione. Al di là di questo specifico caso in Italia non esiste una normativa né esistono delle linee guida per lo sviluppo di questa nuova modalità di ricerca clinica.

I DCT fanno riferimento all'introduzione di componenti tecnologiche che consentono l'acquisizione dei dati da remoto attraverso diverse modalità che si basano su piattaforme informatiche e metodi per la trasmissione e l'archiviazione dei dati. Ciò comporta grandi sfide dal punto di vista dell'equità e del bilanciamento con altri diritti, su tutti il diritto alla *privacy*. Risulta utile, allora, comprendere come procedimenti attuati in emergenza - o già in vigore in altri Paesi - possano essere resi più strutturali per favorire una maggior fluidità nell'ambito della ricerca clinica, garantendo il pieno rispetto dei diritti dei cittadini e dei pazienti. Sono diversi gli attori che possono avvantaggiarsi o venire penalizzati, direttamente o indirettamente, dall'introduzione nel disegno sperimentale delle nuove procedure decentralizzate. Tra di essi in particolare vi sono:

- i pazienti direttamente coinvolti e più in generale i cittadini;
- le Aziende/sponsor;
- i Centri clinici (e relativi staff) direttamente coinvolti nella sperimentazione;
- il Sistema sanitario nazionale/regionale;
- il 'sistema Italia';
- gli attori della logistica e del *delivery*.

Per ciascuno di essi il documento di posizione ha evidenziato i potenziali vantaggi e punti di forza, criticità e i rischi, e i possibili percorsi di azione per affrontarli, delineando raccomandazioni e possibili linee di intervento.

In sintesi:

- dal punto di vista **normativo**, occorre lavorare sulla messa a punto di regolamenti e linee guida, che contengano alcuni principi cardine a cui ogni sperimentazione decentralizzata dovrebbe attenersi; sulla semplificazione del processo di approvazione dei protocolli di studio e sulla normativa relativa alla privacy nella *digital health*, anche in relazione alla proposta in discussione a livello europeo dello *European Health Data Space*.
- dal punto di vista **istituzionale**, a livello nazionale e regionale, occorre partire dal potenziamento del sistema infrastrutturale e tecnologico dei centri clinici;
- dal punto di vista **etico**, occorre affrontare le diverse problematiche che si pongono alla riflessione dal punto di vista del paziente, della comunità dei cittadini e della sanità pubblica;
- dal punto di vista **operativo**, occorre ipotizzare il disegno di un nuovo modello di sperimentazione clinica centrata sul paziente e pienamente integrata nei processi sanitari;
- dal punto di vista **culturale**, il nuovo scenario non può che partire dalla promozione di una nuova cultura nella digitalizzazione tra i pazienti, il personale medico e tutti gli stakeholder coinvolti nel processo.

Premessa

Il Regolamento Europeo UE 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano è entrato in vigore il 16 giugno 2014 ed è applicato dal 31 gennaio 2022. Eppure, l'Italia, passati otto anni dall'emanazione del testo europeo, quattro dalla Legge Lorenzin n. 3/2018 e tre dal primo decreto attuativo, istitutivo del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati etici, si trova ancora - in gran parte - a dover adeguare la propria normativa interna in modo coeso e completo.

Ad oggi sono state esclusivamente prodotte indicazioni di tipo transitorio, una regolamentazione degli studi no profit e osservazionali, misure di adeguamento dell'idoneità delle strutture presso le quali deve avvenire la sperimentazione e indicazioni su parte della modulistica da adottare per la sottomissione dei trial.

Rimane, quindi, quell'approccio farraginoso e poco trasparente mostrato dalle istituzioni negli ultimi anni, con un impatto che già si mostra negativo per la competitività della ricerca italiana a livello internazionale: le aziende sponsor, pur a fronte dell'indubbia eccellenza nel campo del nostro paese, avranno la tendenza a far sì che le proprie sperimentazioni si realizzino in contesti più "accoglienti" anche dal punto di vista burocratico e già attrezzati per rispondere alle esigenze enunciate nel Regolamento.

Il periodo pandemico ha rappresentato, sotto molti punti di vista, un'opportunità per l'attualizzazione dei processi di ricerca, favorendo la collaborazione tra pubblico e privato, semplificando percorsi e facendo emergere la necessità di riflettere su nuove modalità di progettazione o organizzazione delle sperimentazioni che vadano incontro sia alle esigenze delle aziende che, soprattutto, dei pazienti coinvolti.

I *Decentralized Clinical Trials (DCT)* rappresentano una svolta importante perché includono un utilizzo delle tecnologie digitali, collegamenti da remoto con il paziente, dispensazione e somministrazione delle terapie al domicilio o in contesti diversi dal centro di ricerca ed ospedaliero, che hanno un impatto significativo sui diversi stakeholders coinvolti, primi tra i quali i pazienti.

Fondazione The Bridge è ben consapevole che la competitività del paese, oltre a risiedere nella dovuta revisione normativa, si identifica anche nella capacità del sistema di rendersi flessibile rispetto a quelle necessità di semplificazione e snellimento delle procedure di ricerca clinica. Attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro con al proprio interno i principali stakeholders, ha guidato un processo di analisi e approfondimento volto a capire quali possano essere percorsi di implementazione dei modelli di delocalizzazione e decentralizzazione delle sperimentazioni cliniche capaci di valorizzarne le potenzialità e ridurre i rischi per i diversi attori.

Fondazione si propone, con questo documento, di rappresentare, partendo dall'analisi delle best practice europee, le possibili direttrici di fattibilità di protocolli decentralizzati nel nostro Paese, portando le risultanze a un confronto con gli stakeholder ritenuti più rilevanti a livello nazionale.

Il percorso di lavoro

Il report è l'esito di un percorso di lavoro che ha preso avvio con la realizzazione di una attività di approfondimento del contesto italiano ed internazionale attraverso l'analisi comparativa dei più recenti studi realizzati sul tema, con particolare riferimento ai due documenti più rilevanti pubblicati negli ultimi mesi del 2022: il rapporto ISTISAN 22/4 a cura dell'Istituto Superiore di Sanità e Farmaindustria, *Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca* e il rapporto prodotto da Fondazione Smith Kline/FADOI *Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi*.

Accanto a ciò è stato istituito un Gruppo di Lavoro composto da figure eminenti del mondo della ricerca, della clinica, della logistica, dell'etica e dell'associazionismo familiare oltre che da Rosaria Iardino e Chiara Crepaldi di Fondazione The Bridge.

La composizione del tavolo è la seguente:

- Prof. Filippo de Braud, *Professore ordinario presso l'Università degli Studi di Milano e Direttore del Dipartimento e della Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*;
- Prof. Damiano Fuschi, *Università di Pavia e Milano - Diritto Regionale ed enti locali - Aspetti normativi della digital health*;
- Prof. Giuseppe Lauria Pinter, *Direttore Scientifico dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"*;
- Dr. Giacomo Lucchini, *Bcube - organizzazione di logistica per la gestione della somministrazione domiciliare*;
- Mons. Andrea Manto, *Responsabile dell'Ufficio per la Pastorale Sanitaria e del Centro per la Pastorale della Famiglia della Diocesi di Roma - Presidente della Fondazione Ut Vitam Habeant*;
- Prof. Francesco Perrone, *Direttore della Struttura Complessa Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Tumori Pascale di Napoli e Presidente eletto dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e prof.ssa Maria Carmela Piccirillo - Dirigente Medico Unità Sperimentazioni Cliniche · IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G Pascale*;

- Prof. Giuliano Rizzardini, *Direttore di Dipartimento - Malattie Infettive 1 - Medico ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano;*
- Dr.ssa Annalisa Scopinaro e Dott.ssa Eva Pesaro, *UNIAMO FIMR Onlus - Federazione Italiana Malattie Rare;*
- Prof. Alessandro Venturi, *Presidente IRCSS Policlinico San Matteo di Pavia - Università di Pavia - Direttore Scientifico Osservatorio The Bridge.*

Il primo incontro del gruppo di lavoro si è tenuto il 26 di luglio 2022, a cui sono seguiti altri tre incontri prima dell'evento finale di presentazione del documento ***TRIAL CLINICI DECENTRALIZZATI tra etica e opportunità di sviluppo***, tenutosi a Roma il 14 Dicembre 2022, con l'obiettivo di sensibilizzare le istituzioni su quanto emerso dallo studio ed ipotizzare un possibile percorso di fattibilità dei DCT.

1. I Decentralized Clinical Trials (DCT) in Europa

A livello internazionale una tra le definizioni di DCT più condivise è quella che fa riferimento al programma ***Trials@home*** promosso nell'ambito dell'Innovative Medicines Initiative¹.

Definisce i DCT sperimentazioni cliniche che:
utilizzano innovazioni digitali e altri metodi con l'obiettivo di renderle più accessibili ai partecipanti,

- nelle quali le **visite** fisiche a un centro di sperimentazione clinica sono ridotte al minimo o eliminate e vengono spostate a casa del partecipante o presso altri contesti locali più vicini al paziente²,
- sono sia **studi ibridi** che **studi virtuali o digitali** che possono non prevedere l'interazione in presenza fra il personale sanitario e il paziente.

1.1 Lo stato di avanzamento a livello internazionale

1.1.1 Da un punto di vista normativo

A livello internazionale l'approccio DCT è già ampiamente utilizzato nel **nord America**, mentre in **Europa lo sviluppo è meno rapido ed è reso più complesso** dalla maggiore preoccupazione rispetto alla tutela della privacy e alla maggiore sensibilità rispetto alla qualità dei dati³.

Sia in USA che in Europa sono state emanate molte **raccomandazioni e linee guida** per la conduzione di DCT, che suggeriscono di usare strumenti digitali validati e forniscono indicazioni su come integrarli in un DCT.

- Tra le prime raccomandazioni per la realizzazione dei DCT vi sono quelle emanate dalla Food and Drug Administration (FDA),
- Nel 2018 le prime raccomandazioni sono contenute nella pubblicazione della *Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI)*⁴,

¹ IMI, partnership pubblico-privata fra la Commissione Europea e la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - EFPIA

² FSK-FADOI (2022)

³ ISTISAN (2022)

⁴ Clinical Trials Transformation Initiative, CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials, 2018 https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf

- Durante la fase pandemica, FDA ha pubblicato una linea guida specifica su come condurre studi clinici virtuali⁵,
- Nel dicembre 2021 la FDA ha rilasciato linee guida sull'uso delle tecnologie della digital health per raccogliere da remoto dati nell'ambito di sperimentazioni cliniche⁶,
- Nel dicembre 2020 è stata lanciata l'iniziativa Decentralized Trials and Research Alliance⁷ che riunisce più di 50 organizzazioni internazionali, tra cui FDA e associazioni di pazienti, per promuovere la metodologia dei DCT.

Fonte: FSK-FADOI (2022)

A livello internazionale le norme e procedure di riferimento per il disegno, la progettazione e la conduzione delle sperimentazioni cliniche sono indicate dalle linee guida di *Good Clinical Practice*⁸ del 2016: in esse l'*International Council for Harmonization* (ICH) raccomanda di **considerare l'adozione di strumenti tecnologici innovativi nelle sperimentazioni cliniche per aumentarne qualità ed efficienza.**

- L'aggiornamento delle linee guida del 19 aprile 2021 è contenuto nel "Draft Principles of ICH E6 Good Clinical Practice". Nell'incipit cita l'importanza dell'innovazione tecnologica utilizzata nel corso degli studi clinici.

Fonte: ISTISAN (2022)

A livello europeo:

- Il 4 febbraio 2021 (con aggiornamento il 10 febbraio 2022 con la versione 5) la Commissione Europea ha pubblicato la quarta versione aggiornata delle linee guida "Guida alla gestione degli studi clinici durante la Pandemia COVID-19 (Coronavirus)"⁹ con raccomandazioni temporanee per gestire le sperimentazioni attraverso l'implementazione di strumenti decentralizzati tra

⁵ U.S. Food & Drug Administration, FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency FDA, 2021

⁶ U.S. Food & Drug Administration, Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations, 2022

⁷ DTRA, <https://www.dtra.org>

⁸ European Medicines Agency, Good Clinical Practice, 2016

⁹ European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic - Version 5, 2020

cui visite sanitarie domiciliari, spedizione di medicinali sperimentali direttamente al domicilio dei partecipanti e la verifica a distanza dei dati della fonte, componenti già implementate nei DCT. Queste indicazioni rappresentano importanti riferimenti non solo in un contesto emergenziale ma anche in prospettiva futura, e anche per l'implementazione dei DCT.

L'Europa è fortemente influenzata dalla **traduzione locale specifica** delle raccomandazioni dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) relative all'attuazione dei DCT. Queste specifiche a livello di paese includono l'adozione di *e-consent*, servizi infermieristici domiciliari, soluzioni di consegna farmaci sperimentali diretta ai partecipanti e normative sulla privacy dei dati.

A **livello italiano** questa esigenza è stata recepita dall'AIFA con il comunicato sulla “*Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)*” dove si ammette la possibilità di concordare consegne dirette al paziente in sperimentazione. Al di là di questo specifico caso **in Italia non esiste una normativa né esistono delle linee guida per supportare gli interessati negli studi clinici nello sviluppo di questa modalità di ricerca clinica**¹⁰.

1.1.2 Le modalità di implementazione dei DCT

I DCT fanno riferimento, dunque, all'introduzione di componenti tecnologiche che consentono **l'acquisizione dei dati da remoto** attraverso diverse modalità che si basano su **piattaforme informatiche** e **metodi per la trasmissione e l'archiviazione dei dati** che possono venire raccolti in diverse fasi del percorso e con differenti strumentazioni, facendo anche ampio uso delle potenzialità dell'**Internet of Things** (IoT) nel raccogliere informazioni direttamente dai pazienti da remoto.

Il report 2022 **FSK FADOI** presenta i risultati di un sondaggio che evidenziano **l'evoluzione avvenuta** negli ultimi tre anni a livello globale: se prima della pandemia circa il 28% delle aziende biofarmaceutiche e delle CRO stavano conducendo studi **clinici da remoto**, questa percentuale è salita a quasi il 90% a metà del 2021. Per capire invece quanto diffusi siano gli studi che abbiano una componente di decentralizzazione completa o comunque significativa, il report cita una seconda survey, condotta nel maggio 2020 fra 180 professionisti della ricerca clinica, che ha stimato che a livello globale i DCT rappresentavano circa lo 0,5% degli studi clinici in atto, valore che sale all'1% in Nord America.

¹⁰ ISTISAN, 2022

Uno [studio del 2021](#)¹¹ ha analizzato quali servizi, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, fossero già disponibili al domicilio del paziente in alcuni paesi europei: i paesi maggiormente sviluppati in questo senso sembrano essere Austria, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia e Portogallo. La Germania sembra invece essere piuttosto indietro e l'Italia non è stata nemmeno considerata:

Services							
Country	A. Treatment administration	B. Monitoring outcomes	C. Distribution of IMP	D. Laboratory Specimen collection and processing	E. Preparation of IMP	F. Assessment of adverse events and reporting	G. Other
Austria	yes	yes	yes* investigator-to- patient shipment	yes	yes	yes	
Czech Republic	yes	yes	yes	yes	yes	reporting only	as defined in the trials' protocol
Denmark	yes**	yes**	yes**	yes**	yes**	yes**	
Estonia	yes	yes	yes	yes	yes	yes	case- by-case
Finland	on case-by-case basis depending on the study protocol and the IMP						
Germany	yes	yes, but no physical examination		yes, without processing			
Hungary	no specific answer service by service						
Ireland			yes*				
Latvia	yes		yes	yes			
Poland	no specific answer service by service						
Portugal	yes	yes	yes	yes	yes	yes	
Romania		yes*** by investigational team	yes** by courier only			yes*** by investigational team	
Slovakia	yes	yes	yes	yes		yes	
Slovenia	no specific answer service by service						
Spain	yes	yes	yes			yes	
Switzerland	no specific answer service by service						

* During the COVID 19 pandemic

** Nothing is in principle prohibited as long as the principal investigator keeps the control

*** None of them are allowed to be provided at patient's home by companies

Tabella 1. Servizi disponibili al domicilio del paziente in alcuni paesi europei. Fonte: Gergova V et alii, 2021

¹¹ Gergova V et alii, Analysis on Decentralized Clinical Trials in Some European Countries, Archives of the Balkan Medical Union, 2021

Da un'analisi realizzata da Medable, uno dei maggiori provider di studi decentralizzati, emerge che i DCT vengono ormai implementati in **quasi tutte le aree terapeutiche**, incluse le patologie rare. Il paese con il maggior numero di studi DCT sono gli US (circa 100 studi), seguiti da Canada, Spagna, UK, Germania, Italia, Francia (circa 40-50 studi per ciascuno di questi Paesi) e Polonia, Belgio, Olanda (circa 20-25 studi per ciascuno di questi Paesi): i moduli attivati includono il consenso elettronico, la visita telematica, la raccolta elettronica degli outcome clinici ed ePRO, l'utilizzo di sensori connessi (FSK Fadoi, 2022).

In tale contesto secondo uno studio sviluppato da [Trials@Home](#)¹² (progetto multinazionale focalizzato sulla sperimentazione clinica decentralizzata), lo stato dell'arte attuale del **livello di regolamentazione delle procedure può definirsi variegato**. Alcuni Paesi si sono già mossi introducendo regolamentazioni su specifici ambiti di decentralizzazione, ma mentre negli Stati Uniti sono state introdotte regolamentazione omogenee per tutto il territorio nazionale, **in Europa ogni Paese ha introdotto proprie regole** che declinano in modo diverso l'utilizzo del consenso informato elettronico (*e-consent*), l'invio degli infermieri a domicilio, la spedizione del farmaco a casa del paziente ecc. (FSK FADOI, 2022).

Le tabelle tratte da [Trials@Home](#) descrivono il livello di regolamentazione esistente in Europa in relazione a tre macroaree: Recruitment e coinvolgimento del paziente, parte organizzativo/logistica, e la raccolta di dati e la loro elaborazione.

Le tavole sotto riportate descrivono il quadro europeo:

- i paesi nei quali esiste una regolamentazione in merito ai singoli aspetti (**verde** o **rosso** a seconda che sia permesso o meno),
- dove sono in discussione cambiamenti (**giallo**),
- e dove invece mancano evidenze (**grigio**).

Rispetto al **Recruitment e coinvolgimento del paziente** (coinvolgimento da remoto, consenso informato da remoto, screening da remoto, informazioni da remoto, la promozione “pubblica” dei trial clinici) la **tabella 2** evidenzia scarsissima regolamentazione, con l'Italia e la Danimarca unici paesi attrezzati in questo senso.

¹² [Trials@Home](#), Mapping and analysis of the EU legislation on Remote Decentralised Clinical Trials including legal, regulatory, ethical and stakeholder recommendations for the conduct of the pan-EU pilot, 2022

	Remote recruitment	Remote consenting/eICF	Remote Screening	Remote participant education	Participant outreach
EU					
BE					
CZ					
DE					
DK					
ES					
FR					
IT					
NL					
PL					
RO					
SE					

Tabella 2. Recruitment e coinvolgimento del paziente. Fonte: trials@home, 2022

La parte più **operativa/logistica** (invio del medicinale direttamente al paziente, telemedicina, visite al domicilio, immagini di laboratori e diagnostici da remoto, *device* indossabili, PROs elettronici, database genetici è descritta nella **tabella 3**, dalla quale emerge che la telemedicina è la dimensione maggiormente normata, insieme all'invio dei farmaci direttamente a casa dei pazienti, situazione che risulta vietata in Belgio e Francia e consentita in Danimarca e Polonia. È in discussione in Olanda mentre gli altri paesi, UE compresa (a parte in tema di *wearable device*), non si sono ancora mossi.

	Telemedicine		Remote assessments					
	Direct-to-patient drug supplies and management	Direct-to-patient interactions - telemedicine	Home health visits	Labs	Imaging	Patient-reported outcome	Wearables	Omics
EU								
BE								
CZ								
DE								
DK								
ES								
FR								
IT								
NL								
PL								
RO								
SE								

Tabella 3. Parte Operativa/Logistica. Fonte: Trials@Home, 2022

Rispetto alla **raccolta di dati e la loro elaborazione** - **tabelle 4 e 5**, evidentemente la sola componente normata da tutti, UE compresa, è quella relativa alla tutela dei dati personali.

	<i>Data collection and quality</i>			
	<i>Electronic case report forms</i>	<i>Remote monitoring and oversight</i>	<i>Query management</i>	<i>Audit</i>
EU				
BE				
CZ				
DE				
DK				
ES				
FR				
IT				
NL				
PL				
RO				
SE				

Tabella 4. Raccolta Dati. Fonte: Trials@Home, 2022

	<i>Data processing</i>				
	<i>Electronic health records</i>	<i>Data protection</i>	<i>Database, access and integration</i>	<i>Analysis</i>	<i>Data re-use</i>
EU					
BE					
CZ					
DE					
DK					
ES					
FR					
IT					
NL					
PL					
RO					
SE					

Tabella 5. Elaborazione Dati. Fonte: Trials@Home, 2022

Tra le **realità europee** è sicuramente interessante quanto sviluppato dalla **Svezia** e dalla sua **Agenzia Regolatoria**, che, a partire da un progetto pilota, ha individuato alcune **raccomandazioni** sullo sviluppo dei DCT.

Il progetto ha seguito cinque sperimentazioni cliniche con elementi decentralizzati. Le cinque sperimentazioni hanno incluso tutte le fasi degli studi clinici e sia studi accademici che commerciali. Gli elementi decentralizzati inclusi negli studi hanno compreso il consenso elettronico a distanza, la somministrazione domiciliare a cura del paziente stesso, visite a distanza nell'ambito della sperimentazione, dispositivi medici per rilevare i sintomi di possibili effetti collaterali, distribuzione domiciliare dei medicinali sperimentali, dispositivo medico per registrare la conformità al trattamento.

I risultati e le raccomandazioni che ne derivano evidenziano che:

- La pianificazione di elementi decentralizzati in una sperimentazione clinica richiede **un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio** specifica per ogni studio. I fattori da considerare dipendono dal tipo di studio e dal suo disegno, la popolazione target dello studio, le caratteristiche del medicinale sperimentale. I motivi che portano alla scelta di introdurre elementi decentralizzati devono essere **basati su una base scientifica** e possono, ad esempio, essere una maggiore opportunità per **includere una specifica popolazione di studio**, la raccolta di dati specifici o la **riduzione del rischio o dell'onere per i pazienti**. **L'efficienza dei costi non è una ragione accettabile per introdurre elementi decentralizzati**. Dato che l'introduzione di **elementi decentralizzati è da considerare un nuovo approccio**, gli sponsor devono descrivere l'attuazione di questi passaggi in **modo più dettagliato** rispetto ai protocolli di studio tradizionali. **L'uso di elementi decentralizzati deve essere giustificato** e preso in considerazione nella valutazione del rapporto rischio-beneficio del protocollo.
- Rispetto alla **raccolta del consenso informato** si rileva che è possibile raccoglierlo a distanza a condizione che le diverse normative siano rispettate. La procedura deve essere descritta in dettaglio nel protocollo di studio e giustificata. **Il soggetto deve essere sempre informato e deve avere l'opportunità di porre domande**. Questo può essere fatto in un **incontro digitale tra il soggetto e il ricercatore**: dovrebbero potersi vedere e comunicare tra loro tramite audio e video, vale a dire che il contatto solo via telefono/e-mail/chat non è considerato sufficiente. L'ottenimento del consenso informato deve essere sempre documentato nella cartella clinica del soggetto. Il consenso informato è possibile firmarlo elettronicamente, a condizione che il sistema elettronico utilizzato sia appropriato e validato

allo scopo. Ad esempio, **le firme devono poter essere verificate**. Il consenso firmato deve essere inviato al paziente tramite, ad esempio, un collegamento con una password o posta ordinaria, mentre non deve essere inviato non crittografato via e-mail. I consensi firmati possono essere salvati in forma cartacea o in altro formato purché sia possibile tracciare eventuali modifiche e garantirne la leggibilità per tutto il periodo di archiviazione. La raccolta del consenso informato deve essere a cura dello sperimentatore (un medico autorizzato) e non può essere delegata a un infermiere, che può invece essere coinvolto nell'informazione del soggetto sul processo.

- Le **visite possono essere realizzate a distanza** a condizione che lo sponsor possa dimostrare che ci sono prerequisiti affinché i dati raccolti sull'efficacia e sulla sicurezza siano della stessa qualità delle visite convenzionali dello studio: si intendono visite via telemedicina, o visite in un luogo diverso dal sito della sperimentazione, ad esempio presso un fornitore di servizi sanitari o al domicilio del soggetto. Ci deve essere **un motivo scientificamente accettabile** per cui le visite di studio si svolgono a distanza. La sicurezza dei soggetti non deve essere messa a repentaglio. Il controllo dello sperimentatore sullo studio deve essere assicurato e dimostrato anche quando lo studio si svolge in un luogo diverso dal sito dello studio. Chiunque prenda parte allo studio, inclusi eventuali *caregiver*, ha bisogno di una formazione specifica.
- Le descrizioni relative al **monitoraggio della sicurezza** delle prestazioni da remoto devono essere molto dettagliate secondo un approccio basato sul rischio, in modo che l'esaminatore possa agire e riferire allo sponsor e all'autorità nello stesso modo come se la raccolta dei dati avesse avuto luogo nel sito della sperimentazione. Dal protocollo di studio e dalle sue appendici, deve essere chiaro che lo sponsor ha stabilito delle routine su come soddisfare i requisiti.
- I medicinali sperimentali possono essere inviati a casa del soggetto a condizione che sia ritenuto appropriato per la sperimentazione in questione, sulla base, ad esempio, del profilo di sicurezza, della via di somministrazione e dei requisiti di conservazione del medicinale sperimentale.

tale, e che sia descritto nella domanda di sperimentazione clinica. **Lo sponsor non deve conoscere l'identità del soggetto. La consegna a domicilio a un soggetto deve quindi avvenire dal sito dello studio o da una farmacia** con la quale lo sperimentatore o lo sponsor hanno stabilito un accordo per lo specifico studio. Dall'accordo deve risultare chiaro che **è il sito che fornisce al corriere l'indirizzo e i dettagli di contatto del soggetto** e che queste informazioni **non devono essere trasmesse allo sponsor**. Inoltre, **i requisiti di qualità e altri requisiti per il trasporto** devono essere chiari dall'accordo. Anche il personale dell'assistenza domiciliare può raccogliere i medicinali sperimentali presso il sito dello studio per consegnarlo al soggetto. Devono essere stabilite le **routine per la manipolazione dei medicinali sperimentali** e la manipolazione deve essere accuratamente documentata ed essere rintracciabile nella documentazione dello studio. È necessario **garantire che il medicinale sperimentale sia consegnato nella giusta quantità alla persona giusta**. Questi prodotti non devono essere lasciati nella cassetta delle lettere, fuori dalla porta o simili. Potrebbe anche essere opportuno che il sito dello studio esegua un follow-up con il soggetto dopo la consegna (ad esempio per telefono) per assicurarsi che il medicinale sperimentale sia stato ricevuto.

- I **sistemi informatici utilizzati per la raccolta/gestione dei dati** in una sperimentazione clinica decentralizzata devono avere specifici requisiti autorizzati allo scopo. Lo sponsor è responsabile della convalida per quanto riguarda l'uso dei risultati.
- Gli **studi decentralizzati devono venire monitorati**, ma la fattibilità del monitoraggio remoto è un tema ancora aperto, portato alla ribalta con la pandemia di COVID-19: in Svezia il *Patient Data Act* non consente attualmente l'accesso remoto diretto alla cartella clinica elettronica del paziente.

Fonte: *Swedish Medical Products Agency, Decentralized and virtual interventional clinical trials, 2022*

Il Regno Unito ha raggiunto negli ultimi anni il più alto numero di trial clinici con utilizzo di strumenti decentralizzati. Il [National Institute for Health and Care Research](#) (NIHR) ha una sezione dedicata ai trial complessi e innovativi al cui interno ci sono importanti spunti anche sui DCT: secondo il *National Institute for Health and Care Research* inglese l'introduzione di modalità innovative rispetto alla conduzione degli studi deve far sì che le **procedure siano più snelle, efficienti, più rapide o più adatte al paziente** rispetto a quanto fatto prima. La MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) prevede diverse linee guida tra cui il monitoraggio da remoto dei dati di salute. Il tutto rientra in un più ampio contesto propositivo ben delineato nel 2021 del *Health Research Authority* dell'NHS¹³.

1.1.3 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica

- Le potenzialità di sviluppo dell'adozione dei DCT sono fortemente influenzate **dai fattori regolatori e culturali nazionali**: le raccomandazioni e le linee guida disomogenee tra i vari Paesi rappresentano un limite per lo sviluppo dei DGT nella UE.
- La diffusione dei DCT ha avuto un significativo sviluppo durante il periodo pandemico, ma la mancanza di un contesto regolatorio coerente rende complessa la sua espansione al di fuori di tale contesto.
- Da un punto di vista etico è essenziale che le Istituzioni italiane ed Europee avviino urgentemente un percorso di regolamentazione dei DCT **introducendo linee guida e raccomandazioni precise** avendo come riferimento almeno alcune **dimensioni chiave dal punto di vista etico**, in relazione alle condizioni che le sperimentazioni con componenti decentralizzate è essenziale che garantiscano e includano:
 - un'attenta **valutazione del rapporto rischio-beneficio** specifica per ogni studio, con la definizione che la mera efficienza dei costi non sia considerata una ragione accettabile per introdurre elementi decentralizzati,
 - le opportunità per **includere specifiche popolazioni sottorappresentate** e per valutare eventuali gruppi o persone esclusi dall'accesso a questa modalità,
 - le **ragioni effettive** che portano alla scelta di decentralizzare alcune procedure, ragioni che devono essere scientificamente accettabili,

¹³ NHS, Clinical trials of the future, 2021

- le procedure atte a garantire la consapevolezza piena del soggetto coinvolto, e la qualità della relazione digitale medico-paziente, la compliance e la valutazione dei drop-out,
 - le modalità atte a garantire la **sicurezza** delle prestazioni da remoto,
 - la valutazione del livello di capacità di accesso del paziente e/o del caregiver e la presenza di un mediatore tecnologico e/o linguistico,
 - le modalità logistiche atte a garantire la corretta **manipolazione e gestione logistica** dei medicinali sperimentali,
 - le procedure atte a garantire che lo sponsor non arrivi a conoscere l'identità del soggetto,
 - le procedure atte a garantire la sicurezza dei dati personali dei pazienti.
- Prima di procedere ad un'applicazione estensiva della decentralizzazione dei trial sarebbe utile ed importante realizzare **uno studio che metta a confronto i due approcci metodologici** per valutare eventuali differenze di esito tra **una sperimentazione tradizionale con la presenza del fattore umano e una sperimentazione decentrata**.

1.2 Il concetto di innovazione nella sperimentazione clinica

Il termine “innovazione” rappresenta la dimensione applicativa di scoperte e trasformazioni in grado di modificare in modo sostanziale un modello tecnologico, un approccio metodologico, un sistema di produzione ed organizzazione industriale o di fornitura dei servizi, che possono avere un impatto significativo su uno o più aspetti della nostra società.

Una riflessione articolata da un punto di vista teorico sulle diverse valenze del concetto di innovazione può essere ritrovata nel documento *Quaderno HIV tra cronicità ed innovazione*, prodotto da Fondazione The Bridge nel 2020. In questo documento l'obiettivo è invece quello di valorizzare alcuni **aspetti molto operativi** inerenti al tema dell'innovazione in grado di trasformare una semplice evoluzione in vera e propria rivoluzione. Risulta del tutto evidente che si tratta quindi di un passaggio fondamentale attraverso il quale utilizzare le due dimensioni di “innovazione” e “digitale” per contribuire a ridisegnare un processo che possa rimettere al centro i diversi set di bisogni a cui i DCT vogliono rispondere. È sotto gli occhi di tutti che la pandemia ha aiutato questo percorso di trasformazione rimettendo al centro la domanda sul significato dell'innovazione e delle sue implicazioni, allargando enormemente il numero di portatori di interessi e bisogni coinvolti in operazioni complesse come i DCT.

Mentre prima si considerava la logistica unicamente come una attività semplice relativa allo spostamento di un bene o alla disponibilità di un servizio, oggi le complessità delle trasformazioni in atto rendono necessario affrontare il tema nella sua integralità, per cui oltre al bene o al servizio si viene a creare un sistema che riguarda anche le informazioni relative da un lato, e la loro accessibilità, oltre alla dimensione temporale che ne diventa necessariamente elemento coesistente.

L'introduzione della digitalizzazione nella pratica clinica e nell'organizzazione dei sistemi sanitari va ben oltre la digitalizzazione dei documenti sanitari, che semplicemente trasforma la consultazione del documento cartaceo in consultazione on line dello stesso documento in pdf. Non si limita nemmeno alla trasformazione del consulto in sede in video consulto da remoto. La decentralizzazione delle sperimentazioni cliniche non può venire trattata con i paradigmi della tradizionale assistenza, ma da svolgere a domicilio, visto che il concetto di assistenza 'decentralizzata' ha le potenzialità per produrre una vera rivoluzione copernicana. Se il tema non è dunque quello della digitalizzazione delle procedure attuali, quali sono dunque le principali dimensioni chiave di una **innovazione che sia davvero rivoluzionaria e trasformativa** capace di cogliere le opportunità che la digitalizzazione può offrire?

L'innovazione in ambito sanitario e farmaceutico fa innanzitutto riferimento al concetto di **innovazione tecnologica di tipo tangibile e intangibile**. Nel primo caso si tratta di tutte quelle innovazioni che attengono allo sviluppo di nuovi farmaci, composti biologici o chimici (innovazione biomedica/ biofarmacologica) nonché a tutti i dispositivi medici diagnostici o terapeutici; nel secondo caso, l'intangibilità attiene ad **aspetti gestionali, strategici o organizzativi** per i quali l'innovazione diventa una componente di struttura e prassi. In questa analisi non si intendono toccare alcuni dei temi essenziali, ma non centrali rispetto alla riflessione sulla decentralizzazione delle sperimentazioni cliniche, tra i quali i criteri per esempio adottati da AIFA e più in generale in letteratura per determinare l'innovatività 'tangibile' nello sviluppo dei nuovi farmaci. Il tema della riflessione, utile per **sostenere un nuovo disegno delle sperimentazioni decentralizzate**, si concentra infatti sulle **dimensioni intangibili di tipo organizzativo, logistico, oltre che tecnologico**. I temi chiave di una innovazione che possa garantire un valore aggiunto significativo ad investimenti che portino ad un percorso di trasformazione infrastrutturale sembrano oggi essere i seguenti (Fonte: ISTISAN, 2022):

- le **modalità di raccolta delle informazioni** e la strumentazione da implementare: il Fascicolo Sanitario Elettronico deve trasformarsi da mero raccoglitore di file relativi alla versione digitale dei documenti cartacei, al **disegno di una piattaforma** volta a favorire **la condivisione dei dati sanitari** tra i vari professionisti sanitari, operatori e pazienti stessi.

- La **valorizzazione delle numerosissime informazioni** di salute che vengono prodotte in occasione di ogni attività sanitaria, che se fatte **dialogare** possono migliorare l'erogazione delle prestazioni, incrementare la loro appropriatezza, facilitare il lavoro multidisciplinare dei sanitari e quindi migliorare la cura dei pazienti.
- La **standardizzazione a livello per lo meno regionale** dei dati di salute raccolti nell'FSE con sistemi di interoperabilità che memorizzano ed indicizzano dati che poi vengono immediatamente **resi disponibili al paziente e ai medici autorizzati**.
- La **messa a sistema di tutti gli eventi sanitari e sociosanitari** su una stessa piattaforma, e quindi in grado di dialogare tra di loro, che comprenda:
 - I dati inviati dal medico di medicina generale;
 - I dati inviati dalle Aziende Sanitarie Locali e dalle Aziende Ospedaliere (referti, vaccinazioni, esenzioni, prescrizioni, SDO, pronto soccorso, 118, piani terapeutici, ecc);
 - I dati inseriti dall'utente (dati personali su nucleo, stili di vita, diario eventi rilevanti e dati di monitoraggio).
- La capacità di **rendere i dati facilmente fruibili e comprensibili** con procedure capaci da un lato di ricostruire il quadro clinico complessivo del paziente, e dall'altro di segnalare immediatamente anomalie anche derivanti dai *wearable device*, accessi al pronto soccorso, o il superamento di una soglia preimpostata di valori di esami, con l'invio di notifiche o la rappresentazione grafica dei risultati dei singoli esami di laboratorio.
- Lo sviluppo di servizi sanitari digitali che possano essere **fruiti dal cittadino sul canale che più preferisce** (web, App e totem) e più sente vicino alle proprie competenze e abilità digitali, per "adattare/avvicinare i sistemi" e "cucirli" addosso al cittadino stesso. In alcune Aziende Sanitarie della Toscana è in fase di sperimentazione la multicanalità.
- Il passaggio dal **dato individuale ai dati collettivi**, con la messa in comune dei dati dei pazienti: la loro meta-analisi e rianalisi consente di promuovere nuove modalità di ricerca biomedica e nuove informazioni utili alla revisione degli assetti organizzativi dell'assistenza, valorizzando anche il potenziale che tali dati può derivare per il bene pubblico.

Il [National Institute for Health and Care Research](#) (NIHR) inglese, nella sua sezione dedicata ai trial complessi e innovativi descrive il "*delivery* innovativo" come quell'insieme di procedure che presentano una soluzione innovativa nella modalità con cui lo studio viene effettivamente implementato che le renda più **snelle, efficienti,**

più rapide o più adatte al paziente rispetto a quanto fatto prima. Ad esempio, ciò include l'utilizzo di:

- cartelle cliniche elettroniche e collegamenti dati,
- registri di ricerca e *biorepository*,
- strumenti digitali per i risultati elettronici riportati dai pazienti (ePROM),
- razionalizzazione dei processi tra i siti,
- adattamento al rischio (ad es. monitoraggio virtuale, SDV di verifica dei dati alla fonte proporzionato),
- consenso proporzionato (ad es. randomizzazione del cluster, impostazioni di emergenza),
- prove virtuali, decentralizzate e/o *siteless*,
- ricerca sui servizi sanitari e ricerca sulla salute pubblica.

1.2.1 Una innovazione con grandi potenzialità: la Blockchain

La *Blockchain* è una tecnologia emergente che viene utilizzata per creare soluzioni innovative in vari settori, compreso quello sanitario. In particolare, una rete *Blockchain* viene utilizzata nel sistema sanitario per conservare e scambiare i dati dei pazienti attraverso ospedali, laboratori diagnostici, aziende farmaceutiche e medici. Le applicazioni che utilizzano questa tecnologia sono in grado di identificare con precisione errori potenzialmente gravi e persino pericolosi in campo medico; pertanto, possono migliorare le prestazioni, la sicurezza e la trasparenza della condivisione dei dati medici nel sistema sanitario.

La *Blockchain* è un registro digitale pubblico e decentralizzato che registra le transazioni su molti computer, in modo che nessun *record* possa essere alterato retroattivamente senza alterare i blocchi successivi.

È definita come un registro digitale le cui voci sono raggruppate in "blocchi", concatenati in ordine cronologico, e la cui integrità è garantita dall'uso della crittografia. Sebbene la sua dimensione sia destinata a crescere nel tempo, è immutabile nel concetto di "quanto": il suo contenuto una volta scritto tramite un processo normato, non è più né modificabile né eliminabile, a meno di non invalidare l'intero processo. Poiché ogni transazione è registrata e verificata pubblicamente, la *Blockchain* offre, *in primis*, un alto grado di sicurezza relativamente alle informazioni e alle applicazioni gestite dalla struttura informatica, infatti queste, una volta inserite nella *Blockchain*, non possono più essere modificate. In estrema sintesi, la *Blockchain* permette di dimostrare che i dati sono reali e non modificati.

Inoltre, nella *Blockchain* i dati sono mantenuti su reti invece che su un *database* centrale, migliorando la stabilità e la sicurezza, poiché in questo modo il dato finale

sarà intellegibile solo tramite una azione a monte che vada a “ricostruirlo” e non troveremo mai il dato finale e accessibile su un unico *device*. Considerata la centralità dei dati digitali in medicina è fondamentale occuparsi di quegli aspetti relativi alla sicurezza informatica e alle potenzialità offerte dall’utilizzo di questi dati.

La *Blockchain* è una rete di registri distribuiti, che aggiunge e non cancella o modifica i record senza un consenso comune. Il valore dell’*hash* di una *Blockchain* dipende da un *hash* crittografico che collega i nuovi record aggiunti a ciascun blocco di dati. Per quanto riguarda il campo sanitario, è evidente come lo sviluppo tecnologico in campo diagnostico e clinico debba essere supportato da un *environment* digitale appropriato e sicuro. Oggi c’è quindi bisogno di strutture sanitarie di qualità, supportate da tecnologie avanzate e più recenti. Inoltre, il panorama del sistema sanitario si sta spostando verso un approccio focalizzato sul paziente in relazione a due aspetti principali che configurano la nuova sanità: servizi accessibili e risorse sanitarie adeguate in ogni momento. La *Blockchain* consente alle organizzazioni sanitarie di fornire un’assistenza adeguata ai pazienti, nonché strutture sanitarie di alta qualità. Lo scambio di informazioni sanitarie è un altro processo ripetitivo e dispendioso in termini di tempo che comporta costi elevati per l’industria sanitaria, che può essere risolto rapidamente grazie a questa tecnologia; le risorse risparmiate possono così essere impegnate in settori più produttivi in termini di *outcome* di salute.

Finora, i problemi più significativi affrontati sono la protezione dei dati, la condivisione e l’interoperabilità nella gestione della salute della popolazione.

Questa tecnologia migliora la sicurezza, lo scambio di dati, l’interoperabilità, l’integrità, l’aggiornamento e l’accesso in tempo reale quando viene implementata correttamente. Esistono inoltre notevoli preoccupazioni in merito alla protezione dei dati, soprattutto nei settori della medicina personalizzata e dei dispositivi indossabili.

I pazienti e il personale medico hanno bisogno di mezzi sicuri e semplici per registrare, inviare e consultare i dati in rete senza problemi di sicurezza; la tecnologia *Blockchain* viene quindi implementata per risolvere questi problemi. Inoltre, in questi specifici settori della medicina la sicurezza dei dati è strettamente connessa alla salute del paziente, poiché l’inserimento di dati alterati potrebbe creare malfunzionamenti al dispositivo che potrebbero impattare in maniera importante sulla salute del paziente conducendolo fino alla morte; si pensi, a titolo esemplificativo, alla manomissione digitale di un *pacemaker*.

Pertanto, la protezione e la sicurezza qui citata non è da intendersi solamente come diritto alla *privacy*, ma nella più ampia e comprensiva accezione di sicurezza del processo informatico, garantendo la sicurezza delle nuove applicazioni disponibili in telemedicina.

1.2.2 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica

In tema di promozione della salute pubblica da un punto di vista **organizzativo** sembra essenziale puntare innanzitutto allo sviluppo di un processo omogeneo sull'intero territorio nazionale basato sulla implementazione piena delle potenzialità offerta dal FSE, aumentando la qualità e l'omogenizzazione dei dati da integrare sulla base di un **meta-modello che individui uno standard unico per l'intero Servizio Sanitario Nazionale (SSN)** (ISTISAN, 2022).

Da un punto di vista **funzionale** è fondamentale promuovere l'estensione dell'attuale uso del FSE "aprendo" sempre di più i dati verso un uso finalizzato al supporto del processo di cura. Inoltre le innovazioni digitali potranno garantire il massimo delle loro potenzialità se inserite in processi e percorsi capaci di creare un **valore significativo per il paziente**, e quindi per la società (ISTISAN, 2022).

Da un punto di vista **tecnologico** è necessario prevedere un'adeguata evoluzione tecnologica dell'attuale FSE nell'ambito dello sviluppo di ogni nuova componente del FSE in un'architettura organizzata già con questa prospettiva, da collocare in cloud, dato che i dati verranno generati in luoghi diversi con strumentazioni diverse da attori diversi.

In chiave più ampia occorre sostenere le potenzialità delle reti di ricerca collaborativa (**Collaborative Research Network, CRN**) nella direzione del miglioramento della pratica sanitaria attraverso la **condivisione a livello globale dei dati nella ricerca**. I ricercatori che vi partecipano possono beneficiare di un immenso set di dati provenienti da tutto il mondo consentendo analisi standardizzate. A questo proposito la Food and Drug Administration (FDA) si è di recente occupata dell'uso delle tecnologie digitali per l'acquisizione da remoto dei dati delle sperimentazioni cliniche che vengono trasmessi direttamente a ricercatori, a sponsor e/o ad altre parti autorizzate.

Tutto ciò ha ovviamente un **costo estremamente importante** sia in termini di **investimenti** necessari alla transizione sia in termini di rischi, sia etici, sia anche gestionali e di governance di sistema. Occorre **approfondire l'uso dei Big Data in ambito clinico-assistenziale** e nelle sperimentazioni cliniche, e per farlo occorre uno sforzo congiunto del lavoro tra scienziati, sanitari, industriali, partendo dall'ascolto strutturato, non occasionale, delle esigenze e delle proposte dei pazienti (ISTISAN, 2022).

Occorrono **investimenti nella trasformazione** digitale della salute pubblica che richiede il disegno di una **strategia nazionale di salute digitale** con investimenti che aiutino a dare priorità alle tecnologie che sono più necessarie nei diversi territori e con i diversi livelli di maturità della sanità digitale locale.

La valorizzazione delle numerose informazioni personali e la condivisione dei dati sanitari tra i vari professionisti sanitari, operatori e pazienti stessi rappresenta evidentemente un valore importante sia in tema di avanzamento della ricerca a favore del miglioramento delle condizioni di salute, sia in termini di promozione del ruolo del paziente quale soggetto attivo e consapevole, ma dall'altro non può non tenere in primo piano **i concetti della tutela della riservatezza e della libertà di scelta dei pazienti** su temi legati alla divulgazione di informazioni inerenti la propria condizione e stato di salute. Rispetto a questo tema l'Europa si sta già muovendo con la proposta dell'istituzione dello *European Health Data Space*. Occorre tuttavia lavorare molto anche sul tema della **creazione di fiducia nella salute digitale da parte dei pazienti e di tutta la cittadinanza**, ponendo tra le priorità da promuovere la capacità di garantire insieme alla salute anche **la tutela dei nuovi diritti digitali**.

L'impatto dell'innovazione in ambito sanitario e farmaceutico tocca i diversi settori della terapia, dell'assistenza sociosanitaria e sanitaria, della diagnosi o della prevenzione, e un sistema di attori molto articolato, ciascuno dei quali portatore di **sistemi di valore differenti**: da un punto di vista etico l'assunto base della riflessione non può che partire dal fatto che il fine ultimo per tutti deve essere l'incremento della salute del cittadino e non l'abbattimento dei costi¹⁴.

1.3 L'importanza dell'informazione nel contesto sanitario

La pandemia COVID-19 ha rivelato con forza l'importanza legata allo stato di salute del singolo e della popolazione per identificare le infezioni emergenti, discernere i modelli di malattia e fermarne la diffusione; inoltre, da questa esperienza è emerso in modo ancora più evidente la centralità dei dati dei pazienti nel dibattito scientifico e il loro conseguente utilizzo. Tuttavia, **le implicazioni per l'uso delle informazioni e gli sforzi per raggiungere un utilizzo sostenibile dei dati**, in ogni sua accezione di tipo igienico-sanitario, pertanto anche nell'implementazione dei *Decentralized Clinical Trials*, comportano grandi sfide dal punto di vista dell'equità e del bilanciamento con altri diritti, su tutti il **diritto alla privacy**.

Le informazioni raccolte nell'assistenza clinica e quelle in possesso della sanità pubblica dovrebbero essere molto più integrate ed utilizzate secondo quanto individuato nella prassi scientifica e clinica. Tuttavia, a fronte di *best-evidence* in letteratura si riscontrano aspetti di carattere normativo che rendono problematica la piena implementazione di queste evidenze.

¹⁴ Fondazione The Bridge, 2020

In tutti i settori dell'assistenza sanitaria, è sempre più evidente la necessità di un'azione concreta per **garantire un flusso trasparente di informazioni sull'efficacia e sul valore dei trattamenti** (Ross et al., 2012; Fraser et al., 2018). Inoltre, le informazioni disponibili per redigere al meglio le decisioni in materia di assistenza sanitaria - in particolare quelle ottimizzate per l'individuo - sono in rapida espansione e l'interesse per l'uso delle evidenze derivanti da questi dati, al di là degli studi clinici, è da molti anni in espansione, oltre che sul piano della ricerca anche su quello commerciale. L'inclusione di evidenze *real-world* (RW) ha rappresentato un importante passo in avanti verso una proposta di valore più inclusiva (Dhruva et al., 2018). Tuttavia, questo progresso ha portato con sé nuove sfide per la trasparenza.

La società, infatti, beneficia veramente dall'implementazione di sistemi basati sul valore e non sul volume delle prestazioni, solo se il settore sanitario è universalmente trasparente negli *input*, nei processi e nei risultati, e integra la partecipazione e i punti di vista di tutti i principali *stakeholder* (Henke et al., 2011). Tuttavia, la **necessità di maggiore trasparenza aumenta la responsabilità di tutti gli stakeholder e dei gruppi di interesse in merito alle loro azioni**, garantisce la visibilità dei ruoli degli *stakeholder* nei processi decisionali, aumenta la consapevolezza dei pazienti e dei *caregiver* che le decisioni prese riflettono le loro preferenze e priorità e consente ai decisori di valutare sia il rigore che la rilevanza delle evidenze su cui basano le loro scelte nell'allocazione delle risorse (Henke et al., 2011; Leviton e Melichar, 2016). La trasparenza, di per sé, non equivale alla qualità, ma consente piuttosto di valutare la qualità, altro punto critico del nostro sistema sanitario in cui, diffusamente, è di difficile misurazione il valore delle prestazioni in relazione all'outcome clinico del paziente poiché il sistema è basato sul volume delle prestazioni sanitarie. Il raggiungimento di una vera trasparenza nei processi coinvolti nella generazione, nella rendicontazione e nell'utilizzo delle evidenze di RW **richiederà un'intensificazione degli sforzi in corso da parte di tutti gli stakeholder in tutti i settori dell'assistenza sanitaria**, intraprendendo azioni concrete per migliorare le procedure e i processi.

1.4 Cosa tuteliamo con il termine *privacy*

In letteratura si utilizza il termine "*privacy*" in maniera generica per individuare le questioni relative alla **raccolta, alla protezione e all'utilizzo delle informazioni**. Sotto l'ombrello della "*privacy*", tuttavia, si celano importanti questioni diversamente articolate che necessitano di diversi strumenti di implementazione e tutela. Gran parte della protezione dei dati riguarda la **sicurezza**: salvaguardare le informazioni da furto, perdita, corruzione o distruzione. Un'altra serie di questioni, altrettanto delicate da trattare contemplando un efficiente bilanciamento tra esigenze di ricerca

e diritti personali, riguarda la **riservatezza**: il controllo individuale sulle modalità di utilizzo o di condivisione con altri delle informazioni ottenute dai pazienti.

La **privacy riguarda il modo in cui le informazioni possono essere ottenute, mentre la riservatezza riguarda la loro ulteriore condivisione con terzi.**

Il motivo per cui questi diversi aspetti della *privacy* sono stati apprezzati è da ricercare in diversi approcci normativi. Riassumendo molto sinteticamente, essi includono **le libertà individuali, la dignità umana, i diritti civili e la non discriminazione**. Le conclusioni tratte da questi approcci possono sovrapporsi per alcuni aspetti. Tuttavia, le loro radici teoriche non sono le stesse e suggeriscono di prestare attenzione ad aspetti molto diversi della *privacy*.

Un approccio normativo vede la tutela della *privacy* in termini di libertà di scelta dell'individuo rispetto alle informazioni che lo riguardano. Questo approccio è connaturato a quel modello di liberalismo che celebra la libertà individuale nel senso di libertà dalla coercizione. Gli individui non dovrebbero essere costretti a cedere informazioni su di sé, a meno che non scelgano di farlo. Questo approccio può essere unito all'idea che gli individui abbiano diritti di proprietà sui "loro" dati, diritti che vengono violati quando i *data miner* ottengono e utilizzano i dati senza consenso. Questo approccio può anche contenere suggerimenti sul fatto che i regimi di protezione dei dati dovrebbero essere concepiti in modo da consentire agli individui di monetizzare i propri dati, se possibile. Questa visione individualista non tiene conto direttamente dell'impatto delle scelte degli individui sugli altri; ad esempio, la scelta di un individuo di condividere la propria sequenza genomica rivelerà anche informazioni sui suoi parenti. Questa visione non tiene nemmeno conto di come le scelte individuali di rivelare o non rivelare informazioni possano generare a cascata conseguenze sociali significative. Tra queste conseguenze può esserci l'impatto sulla salute pubblica delle decisioni individuali di non condividere informazioni sulle proprie infezioni che potrebbero essere utili per rintracciare i contatti.

Un secondo approccio normativo, predominante nelle discussioni europee, collega la *privacy* alla dignità umana e alla protezione della dignità attraverso i diritti umani. Secondo questa visione, la *privacy* è costitutiva dell'identità e di ciò che significa essere umano. La *privacy* è essenziale per lo sviluppo della persona, infatti, senza questo tipo di tutela, le persone potrebbero non avere la possibilità di esercitare la libertà di pensiero come esseri autonomi, senza la sorveglianza o l'interferenza dello Stato. La tutela e protezione della dignità della persona non coincide con l'esercizio della scelta individuale come intesa nell'approccio liberale appena descritto, ma comprende la persona come agente di autogoverno, capace di scelte ragionate in accordo con i suoi valori. In questa visione, la *privacy*, nel senso di protezione dall'accesso

alla persona, è ciò che è più critico. La sorveglianza, o anche solo la minaccia di sorveglianza - l'idea di occhi virtuali che guardano perennemente - interferisce con il concetto di integrità personale che si è affermato e stratificato in un'epoca in cui le tecnologie che caratterizzano il nostro tempo non erano disponibili, pertanto si traslano i concetti astratti che erano vevoli per i dati analogici a tutto il mondo digitale, creando così grande confusione e incertezza.

Un terzo fondamento normativo colloca la *privacy* all'interno del progetto di realizzazione dei diritti civili. Secondo questo punto di vista, la raccolta e l'uso dei dati possono consentire alle imprese di mettere in atto pratiche predatorie e discriminatorie nei confronti di determinate fasce della popolazione, la cosiddetta targhettizzazione.

1.4.1 Come utilizziamo le informazioni raccolte

Un ultimo aspetto da considerare è l'utilizzo dei dati per finalità di salute pubblica, ovvero per la cura e l'assistenza del singolo. È importante non confondere questi due aspetti, poiché necessitano di strumenti di *policy* e di regolamentazione differenti.

Considerata la parte di raccolta generale dei dati dai pazienti in ogni accezione e contesto di cura, l'utilizzo per le questioni generali e di salute pubblica è più complesso, poiché si devono utilizzare i dati dei singoli per una finalità generale; stesso discorso generale e riassunto avviene in ambito della ricerca.

Differente è il discorso per l'utilizzo *ad hoc* sul paziente, in quell'accezione di monitoraggio e intervento. Naturalmente l'utilizzo di quei dati per la prima accezione qui descritta ricadrà nella fattispecie e nelle problematiche critiche qui descritte, mentre la finalità di utilità personale, indirizzata ad un immediato riscontro clinico, potrà essere regolata direttamente con il *caregiver*.

1.5 Potenzialità e limiti della proposta dello *European Health Data Space*¹⁵

Durante la pandemia di COVID-19 i paesi europei hanno potuto constatare l'importanza della digitalizzazione delle informazioni sanitarie e allo stesso tempo le difficoltà di accesso e condivisione di tali dati a causa della complessità delle regole, e in molti casi della inadeguatezza e mancanza di interoperabilità delle infrastrutture e dei processi nei diversi Stati membri.

¹⁵ Fonte: https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_it

A ciò si aggiungono la criticità legate alla fragilità dei sistemi che possono essere bersaglio da attacchi informatici.

La proposta avanzata dalla Commissione Europea per l'istituzione dello *European Health Data Space* (EHDS) si inserisce in un disegno europeo complessivo di gestione e protezione dei dati personali che si articola nel Regolamento UE 2016/679, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali (RGPD), nella proposta di atto sulla governance dei dati, e nel progetto di normativa sui dati e dalla direttiva sulla sicurezza delle reti e dei sistemi informativi¹⁶. La proposta è dell'EHDS è quella di sviluppare un sistema di protezione ad hoc per il settore sanitario.

L'EHDS dovrebbe diventare uno degli elementi portanti dell'Unione europea della salute. Nei propositi della Commissione Europea che lo ha lanciato, l'EHDS permetterà all'UE di “compiere un enorme salto qualitativo nella modalità di erogazione delle cure sanitarie in tutta l'Europa: permetterà alle persone di **controllare e utilizzare i propri dati sanitari sia nel proprio paese che in altri Stati membri**, promuoverà un vero **mercato unico dei servizi e dei prodotti digitali in campo sanitario**, e costituirà un **quadro normativo coerente, affidabile ed efficiente per l'utilizzo dei dati sanitari nelle attività di ricerca, innovazione, elaborazione delle politiche e regolamentazione**, garantendo al contempo il pieno rispetto degli elevati standard di protezione dei dati dell'UE”¹⁷.

Si tratta dunque della proposta di uno spazio europeo dei dati sanitari che

- da un lato intende “mettere al centro di tutto i cittadini e darà loro il pieno controllo sui propri dati, affinché ottengano migliori cure sanitarie in tutta l'UE”¹⁸: è la componente EHDS1 - uso primario dei dati personali ovvero per l'accesso alle prestazioni da altri paesi europei,
- e dall'altro rendere i dati sanitari disponibili alla ricerca scientifica e ai policy maker: è la componente EHDS2 - uso secondario dei dati sanitari prodotti e resi disponibili a fronte di forti garanzie a tutela della sicurezza e della privacy (e dunque solo in forma anonima).

Grazie all'EHDS sarà possibile accedere immediatamente e con facilità ai propri dati in formato elettronico, gratuitamente. Gli Stati membri dovranno strutturare un sistema in grado di rilasciare ed accettare anamnesi, ricette elettroniche, referti di diagnostica per immagini e di laboratorio e note di dimissione in un formato comune europeo.

¹⁶ Fonte: https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_it

¹⁷ Ibid

¹⁸ Stella Kyriakides, Commissaria per la Salute e la sicurezza alimentare

L'interoperabilità e la sicurezza diventeranno obblighi imprescindibili. I produttori di sistemi elettronici per i registri sanitari dovranno certificare il rispetto di tali standard.

L'EHDS consentirà di migliorare l'utilizzo dei dati sanitari nelle attività di ricerca, innovazione ed elaborazione delle politiche grazie ad un quadro giuridico solido per l'utilizzo dei dati sanitari nelle attività di ricerca, innovazione, sanità pubblica, elaborazione delle politiche e regolamentazione.

Nel rispetto di condizioni rigorose i ricercatori, gli innovatori, le istituzioni pubbliche e il settore avranno accesso a grandi quantità di dati sanitari di alta qualità, di importanza cruciale per elaborare terapie salvavita, vaccini o dispositivi medici e per assicurare un migliore accesso alle cure sanitarie e sistemi sanitari più resilienti.

Per poter accedere ai dati, ricercatori, imprese o istituzioni **dovranno richiedere un'autorizzazione a un organismo responsabile dell'accesso ai dati sanitari**; tali organismi saranno istituiti in tutti gli Stati membri. L'accesso sarà concesso solo per dati totalmente anonimi richiesti su finalità specifiche, in ambienti chiusi e sicuri. Esisterà inoltre **un divieto rigoroso di utilizzare i dati per prendere decisioni che possano nuocere ai cittadini**, ad esempio per progettare prodotti o servizi dannosi o aumentare i premi assicurativi. Per assicurare tali condizioni l'EHDS è stato strutturato come un insieme di nodi a livello nazionale costituiti dagli enti che detengono le informazioni, e da un "mega catalogo" che presenta tutte le fonti di dati sanitari disponibili in Europa e le modalità per accedervi. Il team di ricerca richiederà all'ente detentore i dati di interesse che verranno estratti e consegnati in forma totalmente anonima.

La proposta presentata dalla Commissione europea passerà ora alla discussione in sede di Parlamento europeo e Consiglio. L'attesa è che il nuovo sistema possa entrare in vigore nel 2025, sebbene vi siano dei dubbi sulla capacità di raggiungere una intesa tra i paesi membri entro quella data.

1.5.1 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica

L'EHDS potrà essere un enorme salto qualitativo nello sviluppo di nuove terapie e nella modalità di erogazione delle cure sanitarie in tutta Europa solo se sarà in grado di **mettere al centro i cittadini e la tutela dei loro diritti**, primo dei quali l'accesso a migliori cure sanitarie in tutta l'UE, e se i dati verranno utilizzati per portare benefici ai cittadini e società, e non per mere ragioni di mercato.

L'EHDS1 rappresenta una grande opportunità per il paziente e il cittadino che potrà monitorare e controllare i propri dati sanitari e assistenziali, ma dovrà però avere la possibilità di esercitare i propri diritti (ad esempio la libertà di revocare il consenso e il diritto all'oblio).

Perché le persone possano fruire appieno del **pieno accesso e controllo dei propri dati sanitari, in primo luogo devono essere resi consapevoli del valore di questi dati**. Occorre porre le condizioni che permettano loro di saperne accedere, sviluppando, insieme alle infrastrutture tecnologiche per lo sviluppo dell'EHDS, anche la promozione di campagne di sensibilizzazione e formazione della cittadinanza, nonché di **percorsi di alfabetizzazione sanitaria ed informatica** volte ad accrescere le competenze e la consapevolezza dei cittadini, dei pazienti e dei *caregiver*. I percorsi che verranno promossi dovranno inoltre essere accessibili a tutti i cittadini, anche i più fragili, e dovranno garantire una prospettiva multiculturale.

L'EHDS2 promuoverà un vero e proprio **mercato unico per i servizi e i prodotti sanitari digitali**, normato da regole rigorose. Il rischio su cui occorre vigilare è che il mercato e la logica del profitto non diventino l'unica vera finalità del percorso normativo in atto, evitando che la priorità diventi quella della condivisione di dati da mettere a disposizione del mercato della salute e della farmaceutica. A tal fine occorrerà seguire con attenzione le procedure che porteranno alla **definizione di cosa si intende operativamente per uso secondario dei dati nei diversi paesi europei, e alla definizione delle regole di accesso a tali dati** (e a quali dati: solo a quelli legati alle patologie dei pazienti in carico ai servizi o all'insieme dei dati relativi alla vita e alla salute di tutti i cittadini?). Occorrerà vigilare anche sulle modalità di istituzione **dell'organismo responsabile dell'accesso ai dati sanitari**, affinché la sua composizione sia in grado di riflettere gli interessi dei diversi stakeholder, compresa la componente della comunità dei pazienti, affinché possa avere lo stesso peso e rappresentanza rispetto a quella degli altri interessi in gioco.

L'altra dimensione chiave è legata alla **sicurezza dei dati e alla tutela della privacy dei pazienti**. La condivisione di dati nell'EHDS è stata delineata a partire dalle tutele legali già esistenti basate sul GDPR europeo. Per garantire la tutela dei diritti dei cittadini, tutti gli Stati membri dovranno nominare una **autorità per la salute digitale** che parteciperà all'infrastruttura digitale transfrontaliera voluta dalla Commissione europea, **MyHealth@EU**. Anche in questo caso occorrerà garantire una piena rappresentanza della comunità dei pazienti.

La domanda fondamentale da porsi è infine quella relativa a **chi sosterrà i costi del cambiamento**, ponendo attenzione al fatto che gli ingenti costi di un tale cambiamento non vadano a ricadere sui cittadini con uno spostamento di risorse a scapito della spesa per la cura e l'assistenza. La Commissione Europea ha previsto stanziamenti specifici per 810 milioni di euro, a cui vanno ad aggiungersi le risorse per la digitalizzazione in sanità nell'ambito dei Piani Nazionali di Ripresa e Resilienza dei paesi europei per un ammontare complessivo di ben 12 miliardi di euro¹⁹.

¹⁹ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/qanda_22_2712

2. Il contesto italiano: criticità e riflessioni

2.1 I procedimenti innovativi introdotti durante l'emergenza covid: potenzialità e criticità emerse

Il periodo pandemico ha rappresentato, sotto molti punti di vista, un'opportunità per l'attualizzazione dei processi di ricerca, favorendo la collaborazione tra pubblico e privato, semplificando percorsi e facendo emergere la necessità di riflettere su nuove modalità di progettazione o organizzazione delle sperimentazioni che vadano incontro sia alle esigenze delle aziende che, soprattutto, dei pazienti arruolati.

La pandemia ha generato **problematiche completamente nuove per la conduzione degli studi clinici**, che hanno richiesto la ricerca di modi alternativi per far proseguire la ricerca clinica. Sono quindi stati accelerati l'adozione e lo sviluppo di nuovi processi e nuove soluzioni tecnologiche e di *digital health*, rendendo ancora più evidente la necessità di integrare la medicina tradizionale con quella digitale. Le nuove procedure messe in campo hanno permesso di constatare come, pur in un contesto caratterizzato da forti limitazioni nella vita quotidiana, sia stato possibile garantire continuità (sebbene a tratti con ovvie difficoltà) sia nell'erogazione delle cure e delle prestazioni che nella fornitura di medicinali e nei trattamenti dei pazienti arruolati nei trial.

A **livello italiano** come si è accennato precedentemente, quest'esigenza è stata recepita dall'AIFA con il comunicato sulla "*Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)*" dove si ammette la possibilità di concordare consegne dirette al paziente in sperimentazione. Al di là di questo specifico caso, **in Italia non esiste una normativa né esistono delle linee guida per supportare gli interessati negli studi clinici nello sviluppo di questa modalità di ricerca clinica**²⁰.

Risulta utile, allora, comprendere come procedimenti attuati in emergenza - o già in vigore in altri Paesi - possano essere resi più strutturali per favorire una maggior fluidità nell'ambito della ricerca clinica.

I risultati della survey realizzata Pharma Intelligence e InformaConnect nel 2020 (che ha coinvolto 80 professionisti del mondo della ricerca clinica) evidenziano che i DCT pur continuando a rappresentare una parte minoritaria degli studi clinici, con la pandemia hanno subito un'accelerazione con una attesa in quasi la metà dei rispondenti di ulteriore crescita certa nei prossimi due anni.

²⁰ ISTISAN, 2022

Entrambi gli studi citano i risultati di una survey realizzata nel periodo aprile-maggio 2021 da Farindustria fra 25 Aziende aderenti e da un campione di 650 studi clinici, che ha evidenziato che nel periodo 2019-2021 il 60% degli studi da esse promossi utilizzava almeno un componente digitale o remoto.

I più diffusi sono²¹:

- La revisione da remoto dei dati sorgente da parte dello sponsor tramite video call presso i centri sperimentali per assicurare l'accuratezza e completezza dei dati raccolti è stata implementata dal 68% e tramite accesso diretto dal 52% delle aziende;
- La spedizione diretta al paziente del farmaco è stata implementata dal 56% delle aziende;
- Le piattaforme di scambio dei documenti sono state implementate dal 48% delle aziende;
- I dispositivi indossabili sono stati utilizzati dal 40% delle aziende;
- L'*e-consent* dal 32%;
- L'*home-nursing* dal 32%;
- I test di laboratorio da remoto o a domicilio dal 32%.

Le altre modalità sono assai meno diffuse:

- L'*e-signature* dal 16%;
- L'*e-recruitment* è stata implementata dal 12% delle aziende;
- La realizzazione di procedure intelligenti quali etichette elettroniche e la tracciabilità e contabilità del farmaco solo dall'8%.

La **telemedicina**, dunque, da modalità prima riservata ad uso esclusivo per la cura in aree remote, durante la pandemia, per la necessità di proteggere il personale sanitario e i pazienti dal virus, è diventata uno strumento di uso comune. Ciò ha portato ad un profondo cambiamento nella percezione dei servizi di telemedicina da parte del personale medico e delle famiglie, che hanno visto trasformare le visite mediche tradizionali in visite e consulti da remoto su piattaforme on line.

Alcune **soluzioni tecnologiche**, impiegate durante la pandemia **sono risultate efficaci e possono essere immaginate quali opzioni per un utilizzo regolare anche al di fuori di una situazione di emergenza**.

Le principali **criticità** incontrate e che dovrebbero essere assolutamente affrontate in vista di una generalizzazione delle procedure digitalizzate o da remoto riguardano

²¹ Indagine di Farindustria: adozione in Italia dei componenti digitali nei clinical trial 2020 -2021
(Fonte: report ISTISAN)

tra gli altri:

1. la mancanza di normativa e di linee guida;
2. il tema della privacy e della sicurezza nella gestione dei dati;
3. l'inadeguatezza delle infrastrutture informatiche dei centri in Italia;
4. la necessità di formare gli staff alle nuove procedure e di promuovere un cambiamento culturale;
5. le difficoltà nella gestione delle visite e test da remoto per la mancanza di centri locali (Hub).

Rispetto alle diverse procedure si possono evidenziare specifici punti di forza e criticità emersi. Il rapporto ISS (ISTISAN, 2022), a cui si rimanda, è estremamente dettagliato e propone riflessioni di grande interesse. Qui ne riprendiamo gli spunti essenziali:

E-RECRUITMENT

L'*e-recruitment* rappresenta senz'altro uno strumento capace di facilitare le attività a distanza nello svolgimento delle procedure coinvolgimento dei pazienti, e di coinvolgere quelli che rischierebbero di rimanere esclusi perché meno in comunicazione coi centri di riferimento. L'*e-recruitment*, da realizzare anche attraverso i social media, sarebbe anche meno costoso e potrebbe ridurre i tempi dell'arruolamento da parte dei centri e potrebbe contribuire a velocizzare le procedure di commercializzazione dei prodotti.

Tuttavia, l'esperienza in Italia è limitata, e non esiste normativa di riferimento, se non il decreto 21 dicembre 2007 che affronta le metodologie di coinvolgimento in relazione ad eventuali aspetti promozionali che tuttavia non sono ammessi. Mancano inoltre piattaforme istituzionali facilmente accessibili all'utenza da poter utilizzare a tal fine.

Le criticità da considerare riguardano la protezione dei dati personali e sensibili dei pazienti e i rischi in termini di sicurezza informatica. Occorrerebbe una valutazione di impatto sulla protezione dei dati.

E-CONSENT, E-SIGNATURE, ELECTRONIC INFORMED CONSENT

Il consenso informato per gli studi clinici viene ad oggi registrato in modalità cartacea. Data la complessità degli studi le informazioni potrebbero essere difficilmente comprensibili dai pazienti in autonomia, però l'adozione di nuove procedure più *user friendly* potrebbe agevolare la comprensione, rendendole inoltre disponibili nei tempi e nei modi più comodi all'utilizzatore, senza sostituire ma anzi integrando la discussione tra il paziente, lo sperimentatore e il personale del centro.

Le problematiche sollevate dai Comitati Etici riguardano il mantenimento della privacy e la necessità di fornire informazioni dettagliate in merito alle modalità di funzionamento.

Durante la pandemia il concetto di consenso da remoto è stato introdotto nelle varie linee guida sia dalla European Medicines Agency (EMA) che da alcuni Paesi europei, tra cui l'Italia. Tuttavia, mancano indicazioni precise in tal senso e la richiesta attualmente è quella di firmare comunque appena possibile i moduli di consenso informato presso il centro sperimentale. Per garantire un uso corretto anche dal punto di vista etico dell'*e-consenting* viene dunque sottolineata dal report ISS la necessità di procedere alla produzione di raccomandazioni chiave volte a favorire l'applicazione di questo approccio innovativo anche su territorio italiano. La Federazione Italiana Malattie Rare propone inoltre di prevedere anche l'aggiornamento e l'adozione di consensi dinamici da sottoporre al paziente in fasi successive alla firma dell'*e-consent*, ad esempio per i minori emancipati e i pazienti che diventano maggiorenni, e nel caso di ulteriore utilizzo dei dati per scopi secondari.

HOME HEALTH CARE E REMOTE SITE MONITORING

L'*home health care* è un servizio di assistenza domiciliare fornito presso il domicilio del paziente. Nell'ambito degli studi clinici per somministrare trattamenti o monitorarne gli esiti. Per i pazienti questo è senz'altro un valore perché consente di ridurre l'accesso al centro sperimentale, soprattutto per chi vive lontano dai centri o in zone remote, risparmiando tempo e fatica e riducendo i rischi del recarsi in ospedale. L'importante è che le visite vengano effettuate da personale qualificato e formato, sotto la responsabilità del ricercatore responsabile del progetto.

Di nuovo le criticità da affrontare riguardano la mancanza di linee guida in particolare sugli aspetti regolatori in tema di privacy, in particolare perché i *data protection officer* dei diversi centri sperimentali hanno dimostrato di avere un approccio diversificato che non ha consentito la standardizzazione della procedura e i Comitati Etici sembrano essere poco favorevoli alla delega di attività di studio a personale esterno al centro sperimentale. AIFA, nelle linee guida rilasciate in corso di emergenza, ha dato comunque la possibilità al Promotore di stipulare contratti diretti con aziende specializzate di servizi di assistenza a domicilio sotto la responsabilità del ricercatore responsabile. Ha anche dato indicazioni su metodi alternativi alle visite di monitoraggio in situ, prevedendone la riduzione temporanea, il differimento e l'introduzione e/o il rafforzamento delle attività di monitoraggio con contatti telefonici, video conferenze, ecc.

TELEMEDICINA (TELEVISITE) E REMOTE DATA COLLECTION (E-PRO, E-DIARY E WEARABLE DEVICE)

In Italia la telemedicina è stata implementata già da qualche anno per sottopopolazioni specifiche (es. persone con problematiche di deambulazione). Nel 2020 l'emanazione delle indicazioni per la realizzazione delle prestazioni sanitarie la teleme-

dicina le ha riconosciute ufficialmente come prestazioni sanitarie aventi lo stesso valore delle prestazioni in presenza. Possono comprendere l'uso di smartphone e app e dispositivi indossabili (wearable) che raccolgono dati dal paziente 24 ore su 24. Le misurazioni digitali, fornendo informazioni più complete e tempestive potrebbero migliorare l'assistenza ai pazienti, soprattutto se fossero in grado di alimentare direttamente il FSE del paziente.

In termini regolatori, la valutazione del rispetto della privacy nell'utilizzo di App o altri device manca tuttavia di specifiche linee guida. Le linee guida AIFA emesse durante l'emergenza rimangono valide solo fino al termine dell'emergenza.

REMOTE LAB TEST E TEST AT HOME

Durante la pandemia si è molto sviluppato l'utilizzo di laboratori locali e di prelievi a casa del paziente per eseguire attività di laboratorio. È senz'altro un'opzione comoda per il paziente e in grado di semplificare alcune procedure di studio, mantenendo la qualità dei dati raccolti. AIFA ammette che l'effettuazione di analisi cliniche e/o indagini strumentali essenziali per la sicurezza dei soggetti arruolati possa venire svolta in strutture vicine al domicilio del soggetto, preferibilmente strutture pubbliche o, se private, riconosciute idonee a condurre studi clinici²².

Gli ostacoli riguardano le modalità di rimborso dei test effettuati e la raccolta ed uniformazione dei range di normalità dei test.

DIRECT-TO-PATIENT IMP DELIVERY

La spedizione diretta al paziente del farmaco riduce la necessità per i pazienti di recarsi fisicamente al centro per la consegna, la contabilità e la restituzione dei farmaci sperimentali. Questo richiede però un sistema integrato di catena di approvvigionamento che consenta ai partecipanti di ricevere i prodotti a casa o presso la farmacia locale. Durante la pandemia la *direct-to-patient delivery* è stata implementata da circa la metà dei centri analizzati e la logistica è stata gestita in tutti i casi dallo Sponsor.

A livello europeo l'EMA nelle sue linee guida ha affermato la necessità di facilitare la consegna del farmaco a casa del paziente durante il periodo pandemico. AIFA nel comunicato sulla "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19" ha ammesso la possibilità di concordare consegne dirette al paziente in sperimentazione.

2.1.1 Elementi da considerare da un punto di vista etico e della salute pubblica

La pandemia ha rappresentato un'opportunità che ha portato l'attenzione su nuove

²² ai sensi del DM 19 marzo 1998 oppure autocertificate ai sensi della Determina AIFA 809/2015

modalità di progettazione ed organizzazione delle sperimentazioni capaci di far incontrare le esigenze delle aziende e dei pazienti arruolati.

I temi sollevati che devono essere affrontati da affrontare riguardano in particolare:

- la **mancanza di regolamentazioni e linee guida chiare** volte a uniformare le procedure nel paese;
- l'**adeguatezza del controllo sulle sperimentazioni realizzate durante la pandemia**: molte delle iniziative realizzate durante il COVID, considerate anche buone pratiche, sono state realizzate in contesti di emergenza, mentre la sperimentazione clinica richiede un contesto molto controllato in ogni fase;
- l'attenzione al tema della **tutela della privacy dei pazienti** e della "**consapevolezza informata**" dei pazienti coinvolti;
- la **mancanza in Italia di infrastrutture informatiche** presso gli ospedali e centri di ricerca adeguate alla introduzione di una vera rivoluzione tecnologica di questo tipo;
- l'uso di strumenti quali il **fascicolo sanitario elettronico**, che è **presente solo in pochissime realtà** del paese. Questo rende ancora difficilmente implementabili in gran parte del paese alcune delle procedure chiave legate alla digitalizzazione dei trial, oltre al fatto che mancano le linee guida su come implementarle.

2.2 Vantaggi e criticità per i diversi stakeholder

Sono diversi gli attori che possono avvantaggiarsi o venire penalizzati, direttamente o indirettamente, dall'introduzione nel disegno sperimentale delle nuove procedure decentralizzate. Gli attori in campo che ne possono essere diversamente impattati sono essenzialmente:

- i Pazienti direttamente coinvolti e più in generale i cittadini;
- le Aziende/sponsor;
- i Centri clinici (e relativi staff) direttamente coinvolti nella sperimentazione;
- il Sistema sanitario nazionale/regionale;
- il 'sistema Italia',
- gli attori della logistica e del *delivery*.

Gli esperti del tavolo di lavoro si sono confrontati sulle riflessioni in proposito riportate dai due documenti analizzati: il rapporto ISTISAN 22/4 e il rapporto prodotto da Fondazione Smith Kline/FADOI.

Entrambi gli studi mettono in evidenza aspetti positivi, criticità e rischi che la decentralizzazione può implicare per i diversi target: di seguito richiamiamo in modo sintetico le principali evidenze, integrate dalle riflessioni degli esperti del tavolo di lavoro.

I PAZIENTI DIRETTAMENTE COINVOLTI E PIÙ IN GENERALE I CITTADINI

Vantaggi e punti di forza

Le diverse forme di sperimentazione clinica decentralizzata possono facilitare l'adesione al trial da parte del paziente da diversi punti di vista:

- Grazie alle procedure di controllo da distanza il paziente ha minore necessità di recarsi presso il centro clinico, magari da luoghi remoti, evitando lunghe attese (e i rischi connessi), e traendone quindi un indubbio vantaggio in termini di qualità della vita.
Il vantaggio è tuttavia anche economico, sia per l'azzeramento del costo per gli spostamenti, sia per la possibilità di effettuare i telecontrolli al di fuori dell'orario lavorativo, riducendo la perdita di giornate lavorative per il paziente e/o per il *caregiver*.
- Grazie alla gestione da remoto di molte attività, i pazienti più fragili, immunodepressi o con difficoltà di movimento, non vengono penalizzati nella selezione per l'inclusione nei trial. In generale, dunque, la decentralizzazione dei trial sembra favorire una maggiore inclusività e differenziazione nelle popolazioni di pazienti, compresi quelli residenti in aree remote o più isolate.
- Nella raccolta dei dati il paziente può venire supportato da un dispositivo che lo aiuta a ricordare scadenze e impegni quotidiani della sperimentazione, e questo facilita la compliance e l'aderenza alle istruzioni e ciò migliora, semplificandola, l'accuratezza e la correttezza di esecuzione delle procedure, aumentando la sua sicurezza clinica: le informazioni catturate da dispositivi indossabili o da sensori elettronici vengono inviate immediatamente al centro clinico, con un controllo del paziente in tempo reale.
- Il consenso informato elettronico può essere letto con calma a casa, consultandosi con i membri della famiglia, e ciò può comportare riduzione dello stress data dalla pressione del dover firmare subito documenti difficilmente comprensibili.
- La decentralizzazione rappresenta un'opportunità di raccogliere con maggiore precisione dati aggiuntivi (i dati cosiddetti RWE e dati già esistenti) in modo più tempestivo e meno invasivo, dunque con minor impatto sui pazienti e maggior aderenza alla realtà.
- I pazienti possono accedere a studi clinici realizzati in altri paesi, anticipando di fatto l'accesso a farmaci ancora non in uso nemmeno sperimentale nel nostro paese.

- La possibilità di effettuare i trial fuori dagli ospedali sembra agevolare in modo particolare i trial pediatrici, che possono essere condotti nell'ambiente (o in prossimità) di vita del bambino e della sua famiglia.

Il rapporto ISTISAN riporta i risultati di uno studio del 2018 che ha mostrato una importante differenza percentuale “nel tasso di *retention* di pazienti gestiti secondo un modello decentralizzato (89% di *retention rate*) rispetto a quelli gestiti secondo il modello tradizionale (60% di *retention rate*).

La *retention* risulta aumentata in funzione della connessione tecnologica continua tra paziente e centro clinico”.

Criticità/rischi

- Un elemento chiave ha a che fare con il **rapporto tra medico e paziente**. Se la decentralizzazione della sperimentazione riduce o modifica questo rapporto, questa non può che essere considerata una criticità importante da affrontare. Una sperimentazione non può essere limitata alla mera produzione di dati: la persona deve sentirsi presa in carico e l'assenza di incontri in persona rischia di **spersonalizzare il rapporto tra il paziente e il medico**. Una diminuzione di contatti potrebbe far sentire il paziente isolato dal team medico, con il rischio di portare all'abbandono dello studio.
- Il tema della **riservatezza** è centrale: i dati su cui i DCT possono contare non sono più solo i dati sanitari, ma anche quelli potenzialmente derivanti dalla vita reale del paziente, raccolti attraverso i dispositivi digitali personali, i database istituzionali e commerciali, i dati di geolocalizzazione, i dati derivanti posta elettronica, social network, sistemi di profilazione, sensori ambientali e *wearable*, ecc..
- I **wearable device** possono risultare scomodi o fastidiosi da indossare, soprattutto se devono essere mantenuti 24 ore su 24. Se sono visibili, inoltre, potrebbero creare disagio nel paziente soprattutto in ambito lavorativo, dove potrebbe non voler rivelare di far parte di un trial clinico.
- Certi target di partecipanti (gli anziani per esempio) potrebbero trovare l'uso massiccio della tecnologia complicato e una **fonte di stress**. Questo potrebbe indurre possibili **bias nella selezione dei pazienti**, con l'esclusione di quelli non abituati alle nuove tecnologie, o che non hanno accesso a Internet, o non dispongono di dispositivi elettronici.
- L'**utilizzo dei device da remoto**, gestiti in autonomia dai pazienti, potrebbe generare problemi legati al loro **uso non corretto**.

- Il paziente può dover impiegare una parte non trascurabile della propria giornata a compilare questionari e griglie di rilevazione dati, rendendo la **partecipazione alla sperimentazione molto gravosa**, specialmente se il *follow-up* è previsto per un lungo periodo di tempo.

Possibili percorsi di azione

Indipendentemente dal metodo col quale viene condotta la sperimentazione, il punto da cui partire è senz'altro il **potenziamento della alfabetizzazione dei pazienti che esprimono il proprio consenso informato**: i pazienti devono essere sempre pienamente consapevoli, e pertanto adeguatamente informati sulla sperimentazione, inclusi lo scopo e le procedure decentralizzate. Tra le proposte emergenti dagli studi FSK e ISTISAN si segnalano le seguenti:

- organizzare sessioni di educazione terapeutica, formazione ed educazione sull'uso della strumentazione, in modo da rendere i pazienti e/o i loro *caregiver* più fiduciosi e preparati rispetto a questo nuovo modo di fare ricerca e sull'uso degli strumenti informatici;
- informare i pazienti sull'uso, livello di sicurezza e protezione dei dati rilevati e trasmessi dai dispositivi indossabili, garantendone gli standard di sicurezza da sviluppare in accordo con le autorità competenti;
- mitigare la mancanza di conoscenze informatiche e di fiducia nell'uso del computer fornendo agli aspiranti partecipanti una specifica formazione ed educazione, come un corso di computer di base, se necessario;
- creare un archivio di informazioni online a cui i pazienti possano accedere da qualsiasi luogo, o l'invio di documenti a casa.

Rispetto al tema del maggiore **stress** patito dal paziente:

- rendere i pazienti consapevoli che non ci saranno conseguenze di alcun tipo nel caso in cui non dovessero eseguire correttamente le procedure richieste al momento del loro coinvolgimento nello studio;
- assicurare sempre al paziente che la partecipazione avviene su base volontaria e che i possibili rischi sono sempre bilanciati con i potenziali benefici.

Rispetto a quanto attiene al rapporto tra medico e paziente:

- occorre trovare una modalità di decentralizzazione che non porti alla sostituzione del rapporto 'umano' tra medico-paziente garantito dalla visita tradizionale, bensì all'utilizzo di forme di digitalizzazione e di telemedicina che supportino tale rapporto. Si dovrebbe immaginare **un accordo capace di tutelare al massimo il paziente nei suoi diversi bisogni**, tra i quali anche il benessere psicologico;

- occorre dunque trovare il **giusto punto di equilibrio** dando ad esempio la possibilità di scegliere tra visite domiciliari ed ospedaliere, sviluppando un **protocollo flessibile** vicino alla pratica clinica, con lo scopo di ridurre lo stress psicofisico dei pazienti e mantenere un legame di fiducia con il clinico. Un protocollo flessibile dovrebbe permettere una valutazione caso per caso della necessità e del beneficio per il paziente a recarsi in ospedale.

Per quanto riguarda il consenso informato elettronico:

- il suggerimento è quello di prevedere un documento elettronico, che integri i moduli di consenso con infografiche e video esplicativi, che potrebbe aiutare i partecipanti a comprendere meglio diversi aspetti della ricerca. Potrebbero anche venire inseriti link (ipertesto) per consentire ai lettori di trovare definizioni e spiegazioni per una migliore comprensione di cosa comporta firmare il documento e partecipare a uno studio di ricerca.

Rispetto alla selezione dei partecipanti:

- la norma dovrebbe assicurare che la ricerca includa in primo luogo le persone che potranno beneficiare maggiormente dei risultati e non quelle più facilmente raggiungibili, e che siano previste protezioni aggiuntive per i gruppi più vulnerabili.

Rispetto all'impatto che la ricerca può avere sulla comunità dei pazienti e sulla **cittadinanza**:

- il **paziente deve restare soggetto attivo nella sperimentazione** anche in un contesto di decentralizzazione. Un'ipotesi potrebbe essere quella di impostare una modalità organizzativa che tenga conto della **partecipazione del paziente come valore**, insieme alla sua presa in carico. In tale contesto la ricerca Trials@ Home evidenzia diversi temi essenziali per il miglioramento del DCT. Con riferimento ai pazienti che partecipano allo studio si evidenzia che gli aspetti più rilevanti da considerare sono: la massimizzazione del coinvolgimento, la minimizzazione della complessità della partecipazione e riduzione complessiva del carico legato allo studio.
- occorre che sia valutato e **reso disponibile l'impatto per la collettività** delle conoscenze acquisite, prevedendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e degli operatori sanitari, oltre che di esperti clinici e di partner scientifici, fin dalla preparazione dei protocolli di studio, al fine di avvicinare il più possibile il disegno dello studio alle aspettative dei pazienti. **“Costruire un protocollo intorno al paziente e a chi dovrà prendersene cura permette di migliorare l'aderenza al protocollo e di snellire le complessità delle procedure.** Questo approccio dovrebbe permettere altresì di proiettare al meglio il trial nella pratica clinica” (ISTISAN, 2022).

LE AZIENDE/SPONSOR

Vantaggi e punti di forza

- Dal punto di vista delle aziende sponsor dei trial le diverse modalità decentralizzate citate possono senz'altro favorire una **semplificazione nei percorsi di coinvolgimento dei pazienti**, procedure normalmente molto complesse: il contatto, per esempio, on line può consentire di raggiungere pazienti residenti in aree anche molto distanti dai centri di sperimentazione.
- Secondo studi citati da FSK (2022) il tasso di abbandono dei trial tradizionali da parte dei pazienti si aggira mediamente attorno al 20%. Le ragioni vengono ricondotte oltre che a problemi familiari ed ansia/stress, anche a ragioni di tipo logistico-organizzativo (spostamenti, impegni di lavoro e familiari). Si può dunque ipotizzare per gli studi decentralizzati una **riduzione del tasso di abbandono da parte dei pazienti**.
- Data la semplificazione e la riduzione dei costi di coinvolgimento, è immaginabile **un aumento del numero dei pazienti che possono essere coinvolti contemporaneamente** in un singolo studio. Inoltre la molteplicità di nuove fonti informative consente la raccolta di una quantità molto maggiore di dati utili da ciascun paziente in un tempo molto inferiore, con una ottimizzazione dei tempi e dei costi delle sperimentazioni.
- D'altro canto, se necessario, l'aumento dei dati raccolti può consentire di **ridurre la dimensione campionaria necessaria**, "l'adozione di sensori biometrici potrebbe consentire metodi più oggettivi di misurazione del dolore, della qualità della vita, dello stato funzionale e della funzione cognitiva, migliorando la nostra comprensione delle risposte individuali al trattamento e delle tossicità individualizzate del paziente" (ISTISAN, 2022).
- La raccolta dei dati in modo continuativo, attraverso i *wearable device* e i sensori elettronici, può **migliorare la qualità dei dati**, permettendo anche di intercettare prontamente possibili problematiche, inclusi alcuni eventi avversi.
- Raccogliere i dati nell'ambiente di casa e durante le attività quotidiane consente di **analizzare dati riguardanti la vita vera del paziente**.
- I DCT rendono più facile il **follow up al termine dello studio** e più agevole il **monitoraggio centralizzato**, che aiuta gli sponsor a sorvegliare gli indicatori di qualità e di rischio nella raccolta dei dati.
- I DCT facilitano il **(ri)utilizzo secondario dei dati**, previsto dall'approvazione ed entrata in vigore dei Regolamenti europei per la protezione dei dati personali e per la sperimentazione clinica e dallo *European Health Data Space*.

La decentralizzazione può dunque porre le condizioni per rendere **gli studi clinici più veloci ed efficienti** a patto che ne vengano mantenute tutte le caratteristiche di sicurezza per i pazienti e di validità scientifica.

Criticità/rischi

I principali punti di attenzione, per quello che riguarda la prospettiva delle aziende, riguardano in particolare le seguenti aree:

- Le **incertezze e le criticità normative** sono una delle ragioni principali che limitano l'uso dei trial decentralizzati. Per le problematiche inerenti la privacy, con la decentralizzazione **l'iter di approvazione** da parte dei DPO/Comitati Etici dei diversi Centri **diventa ancora più complesso e disomogeneo** e di difficile predittività. I **cambiamenti normativi/organizzativi** sono inoltre frequenti e possono essere difforni su base regionale.
- La **diffusione dell'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche**, conformi allo svolgimento di uno studio clinico, oggi in Italia è estremamente limitata: secondo il report ISTISAN ciò si limita a meno di una decina di centri in Italia e solo per alcuni dipartimenti. In aggiunta i Centri spesso sono **privi di adeguate connessioni e strumenti** e con scarsa interazione con i propri reparti di *Information Technology* e/o ingegneria informatica.
- **L'assistenza domiciliare è un servizio costoso** rispetto alla richiesta ai pazienti di recarsi al centro di sperimentazione, e vi sono difficoltà nella **gestione dei provider** da parte dei centri (*home nurse*).
- In Italia manca una rete di centri satellite, *local lab*, *home nurse*, necessaria per la realizzazione dei Trial Decentralizzati.
- Gli studi che richiedono la spedizione del farmaco o del dispositivo ad ogni partecipante devono prevedere modalità operative in grado di mantenerne l'integrità e la catena del freddo durante la spedizione.
- I requisiti tecnici per condurre i trial in modo decentralizzato (es. il monitoraggio clinico remoto) potrebbero rendere difficile o impossibile l'esecuzione di questo tipo di studi per particolari terapie o malattie.
- Un rischio rilevante evidenziato nell'ambito del tavolo di lavoro è che la modalità decentralizzata porti a **realizzare studi poco costosi che rischiano di generare dati poco validati dalla comunità scientifica**: gli studi condotti con modalità decentralizzata rischiano di essere considerati studi low cost e per questo meno attendibili rispetto agli studi tradizionali, e dunque più difficilmente pubblicabili sulle riviste scientifiche.

Possibili percorsi di azione

Il rapporto ISTISAN sottolinea che in un contesto in continua evoluzione, gli sponsor e i ricercatori dovranno assumersi la responsabilità di **avviare un processo di revisione e monitoraggio periodico dell'eticità degli studi**.

La **riflessione etica non dovrebbe essere delegata unicamente ai comitati etici** nell'ambito del processo di valutazione e approvazione degli studi, ma andrebbe **monitorata in modo continuo dal personale dello studio**. Inoltre dato l'emergere di nuove problematiche etiche derivanti da un ruolo sempre più attivo rivestito dai partecipanti, **sponsor e ricercatori dovranno accettare di esercitare un minor controllo sugli studi**.

È fondamentale che il motore che muove questa nuova modalità non sia l'abbattimento dei costi ma la qualità del dato e la promozione della centralità dei pazienti.

I CENTRI CLINICI E I LORO STAFF

Vantaggi e punti di forza

Secondo lo studio FSK il DCT ha le potenzialità per generare **effetti positivi per i ricercatori-clinici** e più in generale per l'organizzazione ospedaliera:

- L'inserimento in un trial può consentire di **offrire ai pazienti arruolati servizi sanitari e di consulenza medica accessibili ovunque** ed in ogni momento. Questo può consentire una **fidelizzazione del paziente** che potrebbe sentirsi maggiormente accompagnato anche nel suo percorso di cura ed incentivato nell'instaurare un rapporto di fiducia con il proprio clinico di riferimento.
- Il miglioramento nel **coinvolgimento attivo dei pazienti** può consentire maggiore affidabilità dei risultati degli studi.
- La tecnologia digitale alla base dei DCT può **sollevare i centri da alcuni carichi operativi**: ad esempio la riduzione dei tempi per la raccolta e la registrazione dei dati di gestione del farmaco, lo screening automatizzato delle cartelle cliniche elettroniche per individuare i soggetti idonei al coinvolgimento, grazie all'analisi dei dati raccolti nei database digitali; il caricamento di dati sulle cartelle individuali da parte dei *device* o da parte del paziente dai familiari, che alleggerisce il carico di lavoro del personale sanitario; la razionalizzazione dei controlli in presenza.
- Le modalità digitali e la telemedicina possono facilitare e velocizzare la **comunicazione medico/paziente**.

Criticità/rischi

L'implementazione dei DCT richiede lo sviluppo di nuove competenze da parte degli staff dei centri clinici, percorso che richiede tempo e risorse: i centri di ricerca devono dunque prevedere **investimenti in formazione** delle competenze dello staff e nell'acquisto di tecnologie necessarie:

- Il rapporto clinico-paziente è condizionato dal ridursi delle occasioni di contatto diretto: i ricercatori/clinici devono dunque sviluppare **competenze nella comunicazione**.
- I DCT richiedono una formazione adeguata alle nuove competenze digitali e personale esperto in nuove tecnologie e staff aperto ai nuovi approcci; i team di studio devono essere formati sulla **telemedicina**, sull'**accesso alla rete**, comprese le **cartelle cliniche elettroniche**, e su nuove modalità di gestione della privacy dei pazienti.
- L'utilizzo estensivo di dispositivi informatici e le procedure di trasmissione di dati impongono l'adozione di una **forte protezione** sia dall'accidentale diffusione di dati sensibili che da veri e propri **cyber-attacchi**.
- Allo staff medico vengono richieste **nuove responsabilità legate alla qualità ed integrità dei dati** raccolti dai pazienti con dispositivi innovativi utilizzati in ambienti non protetti.

Il tema del possibile cambiamento nel **rapporto diretto paziente/sponsor solleva inoltre molte perplessità**: il gruppo di lavoro non ritiene accettabile che vi possano essere modalità organizzative che prevedano che il promotore possa entrare in contatto diretto col paziente, perché ciò creerebbe un corto circuito in relazione alla protezione della privacy del paziente. Oggi il promotore dello studio non conosce mai il paziente perché **il percorso sperimentale è mediato dal medico del centro ospedaliero**.

L'eventuale raccolta del dato non attraverso i medici del centro, ma attraverso soggetti digitali deputati alla raccolta dati, crea inoltre un importante problema etico. A tal proposito è stato sollecitato anche il **parere del garante della privacy**.

Possibili percorsi di azione

Prima di procedere ad un'applicazione estensiva della decentralizzazione dei trial sarebbe importante realizzare **uno studio che metta a confronto i due approcci metodologici** per valutare eventuali differenze di esito tra **una sperimentazione tradizionale con la presenza del fattore umano e una sperimentazione decentrata**, per osservare la qualità del dato che ne deriva, da un lato, e i rischi in termini di protezione della privacy del paziente dall'altro.

Ciò potrebbe utilmente portare anche allo **sviluppo di protocolli flessibili** individuando i criteri per distinguere in quali situazioni è più opportuno un approccio, e in quale l'altro, a seconda ad esempio del tipo di procedure previste, l'invasività o la necessità di macchinari disponibili solo al centro, la fase dello studio (trattamento o follow-up), la fase di sviluppo del prodotto, il tipo di paziente (età, comorbidità) e la disponibilità di personale medico per le visite domiciliari, ecc.

Occorre poi

- **investire in formazione** tecnica e comunicativa per i professionisti sanitari e figure di supporto; lo **staff medico dovrebbe inoltre venire coinvolto nelle fasi di istruzione dei partecipanti** e *caregiver*, in particolare di quelli con meno competenze;
- **potenziare il sistema infrastrutturale** e le tecnologie presenti presso i centri;
- proteggere lo **staff medico dalle responsabilità** derivanti da eventuali diffusioni accidentali di dati sensibili, o cyberattacchi, o da problemi di carattere logistico (es. mancata consegna dei farmaci).

La ricerca ISTISAN sottolinea infine che dato che i ricercatori non hanno le competenze necessarie a comprendere tutte le implicazioni dell'utilizzo di tecnologie digitali nelle sperimentazioni cliniche, occorre che **in futuro i gruppi di ricerca che si occupano di sperimentazione clinica includano tra i propri partner esperti analisti e informatici** che si occupino dello sviluppo tecnologico e della raccolta, analisi, sicurezza e privacy dei dati.

Questo implica che affinché i medici sperimentatori possano condividere con i partner tecnologici un linguaggio comune, si debbano potenziare le loro conoscenze tecnologiche e di scienza dei dati.

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

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

È fondamentale infine che l'implementazione dei DCT possa avvenire in una **prospettiva di integrazione nei percorsi organizzativi e gestionali interni** e senza aggravio di tempo e complessità per il personale, al di là della fase formativa iniziale.

IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE / REGIONALE

Vantaggi e punti di forza

Lo studio ISTISAN in particolare evidenzia che

- i DCT consentono di realizzare nuove opportunità di condivisione dei dati ricavabili dai trial clinici, un ripensamento dei modelli di gestione dei dati da affiancare in modo armonico allo sviluppo dei nuovi processi organizzativi sanitari locali, pubblici e privati;
- i DCT sono **un'occasione enorme per quei sistemi sanitari che sapranno investire su infrastrutture e riorganizzazioni** mirate a garantire lo scambio tra hub specialistici e territori, specialmente utilizzando sistemi di telemedicina;
- le Istituzioni sono chiamate ad **elaborare una governance riconosciuta ed affidabile** che svolga funzioni di guida e di sprone, senza rinunciare al controllo ma senza permettere che quest'ultimo assuma il significato di unica finalità del loro lavoro;
- i DCT possono offrire un'occasione per avvicinare all'attività di sperimentazione clinica Unità operative di presidi ospedalieri e strutture dell'assistenza territoriali che normalmente non vi prendono parte. Questo può dare avvio ad un circolo virtuoso: l'avvio di attività di ricerca condotta in base ad adeguati standard qualitativi attrae altre sperimentazioni e aumenta le conoscenze e le capacità di utilizzare queste ultime nella pratica clinica.

Il sistema nel complesso potrebbe dunque godere di un **miglioramento del livello di governance del sistema sanitario** rispetto all'equità nell'accesso dei pazienti alle sperimentazioni; la loro migliore aderenza al protocollo e la minimizzazione del *drop-out*; la facilitazione della raccolta di dati *direct-from-patient* in merito, ad esempio, a metriche sulla qualità della vita e sull'esperienza del percorso intrapreso.

La ricerca clinica rappresenta inoltre **un'opportunità di risparmio di risorse per il sistema sanitario nel suo complesso** dato che negli studi sponsorizzati da aziende farmaceutiche o biomedicali, i costi della terapia sono sostenuti dagli sponsor.

Il gruppo di lavoro ha infine richiamato l'attenzione anche sui benefici importanti che ne trarrebbe anche la **sperimentazione indipendente**, grazie al fatto che i DCT hanno un più basso costo di realizzazione, hanno maggiore possibilità di aprirsi alle organizzazioni di pazienti e alle popolazioni sottorappresentate, sia per la maggiore accessibilità ai dati secondari. Particolarmente avvantaggiata ne sarebbe la ricerca post marketing, che sarebbe in grado di coinvolgere molte strutture ospedaliere.

Criticità/rischi

Nessuno evidenziato nello specifico, a parte i costi di trasformazione e di formazione del personale.

Possibili percorsi di azione

- I DCT possono essere un valido complemento ai protocolli tradizionali, al fine di aumentare l'efficienza della ricerca medica e avvicinarla alle comunità interessate, ma **occorre incrementare gli studi che ci permettano di giungere ad un loro uso appropriato, esteso** e non solo in specifici settori.
- Le autorità regolatorie devono **con urgenza sviluppare un assetto normativo** semplice chiaro e tempestivo.
Per agevolare l'evoluzione dell'attività di ricerca clinica verso i DCT occorre anche adottare chiara ed omogenee linee guida, fruibili da tutti gli attori coinvolti.
- Occorre giungere a **disegnare un nuovo modello di sperimentazione**: è necessario un completo ripensamento e reingegnerizzazione dell'esperienza dei *clinical trial* del futuro che devono essere centrati sul paziente e pienamente integrati nei processi sanitari.

I fronti su cui agire sono in parte indicati da quanto fatto nell'emergenza COVID-19.

Lo studio ISTISAN propone:

- **revisione degli aspetti regolamentari** che definiscono le **condizioni di riutilizzo dei dati clinici** e sanitari per scopo di ricerca, incluso l'accesso strutturato da parte di privati accreditati;
- definizione di standard minimi di acquisizione dati nelle cartelle cliniche e nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), nonché di **condizioni di interoperabilità tra sistemi esistenti**;
- **revisione delle competenze e degli organici** (considerando il valore aggiunto essenziale di *study coordinator*, *data manager* e *data scientist*, figure spesso non previste dal nostro modello di ricerca pubblica);
- **semplificazione del processo di approvazione dei protocolli di studio**, favorendo ad esempio le comunicazioni digitali con gli Enti e l'utilizzo della firma elettronica/digitale;
- disponibilità ad **accogliere forme di decentralizzazione che rispondano alle esigenze dei pazienti**, favorendo dove opportuno la telemedicina, pur nella salvaguardia dei criteri di qualità e di corretta gestione dello studio predefiniti dallo sponsor e dal centro di riferimento.

- Occorre **mettere a punto regolamenti** che contengano alcuni principi cardine di ogni sperimentazione:
 1. Attenzione alla gestione della disuguaglianza di accesso alla sperimentazione: coinvolgere utenti con *background* e caratteristiche diverse e disegnare studi in grado di abbattere le barriere,
 2. Attenzione verso *digital divide*,
 3. Informare i pazienti in modo chiaro semplice e comprensibile per tutti rispetto sull'uso dei propri dati *real world* e massima trasparenza sugli esiti della sperimentazione a livello individuale e collettivo,
 4. Coinvolgere i pazienti e le associazioni che li rappresentano,
 5. *Open data* verso la collettività.
- Lo studio ISTISAN evidenzia che lo sviluppo di DCT dovrebbe portare alla costituzione di *Collaborative Research Network* che abbiano funzione di promozione e coordinamento a livello nazionale delle attività di sperimentazione clinica, in ottica di partnership pubblico-privata. Sono già state avviate attività di studio sulle possibili modalità di attuazione anche dal punto di vista tecnologico ed infrastrutturale con l'obiettivo di trovare soluzioni capaci di mitigare le criticità nella raccolta dati relative ai tempi, alle modalità, alla burocrazia nella gestione dei protocolli, alla qualità del dato verificata a valle e non alla fonte. Può diventare uno **strumento online di collaborazione per la ricerca clinica**, di scambio di informazione, di raccolta di metadati e analisi dei dati.
- Lo studio FSK sottolinea la necessità di andare nella direzione di **un profondo investimento** da parte del SSN, delle Istituzioni sanitarie e non, del mondo accademico e delle Società Scientifiche, per **sostenere il non indifferente sforzo organizzativo e formativo necessario a favorire un profondo cambiamento culturale**.
- Lo studio FSK richiama la necessità che i **Comitati etici debbano essere riorganizzati** valorizzando le competenze necessarie per un'adeguata valutazione degli aspetti associati alla centralizzazione del paziente. Dovranno a tal fine essere emanate linee guida chiare ed autorevoli per armonizzare tali modalità di valutazione.

IL SISTEMA ITALIA

Vantaggi e punti di forza

Secondo lo studio FSK sono numerosi gli ambiti che beneficerebbero di un incre-

mento del volume di sperimentazioni cliniche:

- la competitività del nostro sistema di ricerca scientifica e del conseguente impatto economico derivante dallo sviluppo del settore;
- le opportunità di *cross-fertilization* con vari settori industriali;
- l'impatto positivo di una più diffusa attività di sperimentazione clinica potrebbe implicare per la società italiana maggior **comprensione e condivisione della ricerca scientifica** e dei suoi risultati;
- il crescente coinvolgimento dei cittadini/pazienti (e delle associazioni che li rappresentano) può portare maggiore consapevolezza sull'importanza che la ricerca può rivestire per la collettività.

Criticità/rischi

Negli altri paesi questo scenario è già in atto a livello globale, e la ricerca ISTISAN sottolinea **l'importanza per il nostro Paese di agire con urgenza** in questo settore per non cedere rispetto alla forte competizione internazionale sull'innovazione della sperimentazione clinica. È una sfida importante che **richiede forte sostegno alla competitività dei centri di ricerca** e dei ricercatori italiani, mettendoli nelle condizioni di operare con tempi e condizioni operative analoghe a quelle di altri Paesi europei.

Possibili percorsi di azione

La prima condizione chiave perché effettivamente i DCT comportino delle esternalità positive sull'intera filiera della ricerca biomedica, coinvolgendo pazienti, sistema sanitario e Paese, è che la loro attuazione non si esaurisca nell'adottare singole soluzioni tecnologiche, ma comporti un cambiamento di paradigma organizzativo dell'attività di sperimentazione, mettendo al centro il paziente invece che l'Unità Operativa ospedaliera che conduce lo studio. Per andare in tale direzione occorre inoltre promuovere una specifica attenzione verso il **digital divide** dei cittadini e pazienti.

GLI ATTORI DELLA LOGISTICA E DEL DELIVERY

Vantaggi e punti di forza

La spedizione diretta al paziente del farmaco riduce la necessità per i pazienti di recarsi fisicamente al centro per la consegna e può facilitare il trattamento da parte degli operatori sanitari a domicilio.

La logistica delle DCT è generalmente gestita dagli sponsor: durante la pandemia nessun centro era organizzato in tal senso.

La situazione emergenziale dovuta alla pandemia COVID-19 ha reso necessario il ricorso al processo del *direct-to-patient*, al fine di garantire la continuità terapeutica dei pazienti arruolati negli studi clinici e questo è stato possibile solo con l'ausilio degli attori della logistica.

Criticità/rischi

Il sistema richiede un **attento controllo e un sistema integrato di catena di approvvigionamento** che consente ai partecipanti di ricevere forniture (incluso il prodotto sperimentale) necessarie per la partecipazione alla sperimentazione clinica a casa propria, sul luogo di lavoro o presso la farmacia locale. In Italia inoltre manca una rete di centri satellite, *local lab*, *home nurse*, necessaria per la realizzazione dei Trial Decentralizzati.

Tra le sfide da affrontare si rilevano dunque le seguenti

- La gestione logistica della distribuzione;
- La gestione di *training*;
- Il processo di spedizione *direct-to-patient* non è applicabile a tutti i prodotti e gli studi;
- L'autonomia di funzionamento di alcuni dispositivi;
- L'utilizzo di laboratori clinici e centri diagnostici esterni richiede un **complesso processo di standardizzazione dei risultati**;
- Alcuni studi richiedono la spedizione del farmaco o del dispositivo ad ogni partecipante, ma mantenendone l'integrità e la catena del freddo durante la spedizione.

Possibili percorsi di azione

Nell'impostazione di trial clinici decentralizzati **un ruolo fondamentale è giocato dalla logistica**. La pandemia ha reso evidente che la logistica necessaria per la conduzione di trials decentralizzati era inadeguata.

- Occorre mappare la presenza sul territorio di infrastrutture idonee a garantire i servizi idonei e certificati
- Occorre poter garantire un servizio sanitario mobile al domicilio o un centro medico locale presso cui il paziente possa rivolgersi per la terapia

In tema di logistica l'aspetto fondamentale da cui partire è il paziente, per individuare le modalità operative che consentono di porre il paziente e la sua relazione col medico al centro della sperimentazione. La vera innovazione sta nel riuscire a disegnare soluzioni ai problemi andando incontro ai bisogni dei pazienti, portando le risposte più vicino possibile a loro.

L'altro aspetto chiave di cui la logistica si deve occupare è di far sì che **i sanitari abbiano a disposizione tutto ciò che è necessario per sviluppare il percorso sperimentale**.

Dato che nella realizzazione di sperimentazioni sanitarie la logistica è fondamentale, si tratta di un tema che deve essere approfondito, andando a sviluppare anche risvolti rilevanti, legati alle potenzialità in termini di diventare un fattore di competitività e di sviluppo economico per il territorio.

2.2.1 La rete tra gli attori e la dimensione organizzativa dei DCT

La ricerca Trials@Home evidenzia diversi temi essenziali per il miglioramento dei DCT. Tra gli aspetti essenziali vengono evidenziati il coinvolgimento precoce dei partner fornitori delle tecnologie, della logistica e della raccolta e trasferimento dei dati. Il tema della logistica deve quindi essere affrontato in maniera complessa, non limitatamente alla sola dimensione del *delivery*; la dimensione della logistica deve entrare nel disegno stesso delle sperimentazioni, affinché consideri le questioni legate alle dimensioni organizzative.

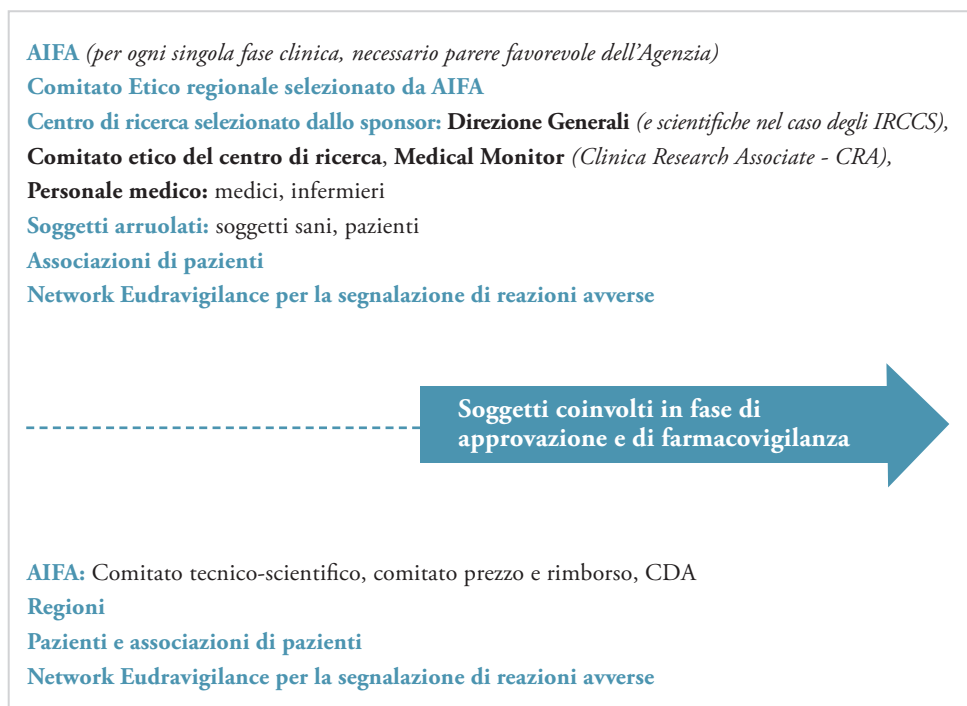
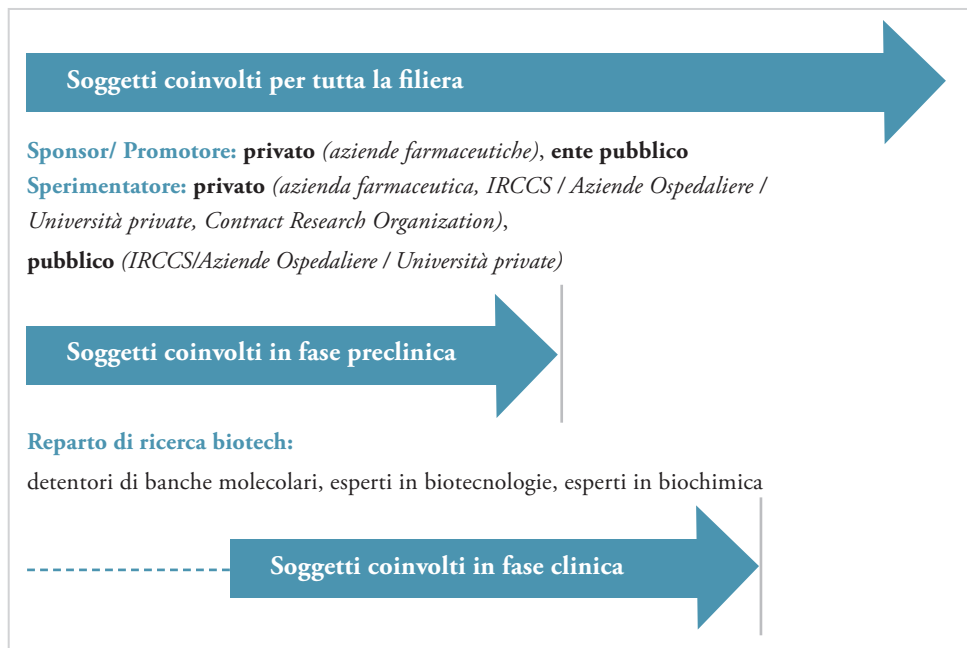
- Occorre riflettere sulle modalità di disegno delle sperimentazioni che tengano conto di queste dimensioni e che siano, fin dalla fase di disegno, immaginate per essere realizzate presso il domicilio del paziente;
- Se il focus è la centralità del bisogno del paziente occorre ragionare su come agevolare questo passaggio;
- Occorre poi affrontare il tema dell'accesso delle persone più fragili andando a coinvolgere i target più prossimi: i *caregiver*.

Fatte queste anticipazioni risulta del tutto evidente che si tratta del disegno di un processo complesso in cui la fase progettuale, ossia della chiara definizione dei diversi obiettivi che lo compongono e che si vogliono soddisfare, risulta fondamentale a partire dalle diverse categorie degli attori coinvolti e dei relativi interessi, dai dati disponibili e dalle informazioni necessarie alla fine del processo, nonché della loro accessibilità, e infine dalla variabile "tempo".

Si determina una rete multidimensionale che è alla base del ridisegno dei processi fondamentali dei DCT che ne determina un nuovo modello organizzativo, un modello operativo basato sulla centralità dei bisogni e un sistema complesso e integrato di gestione delle risorse coinvolte attraverso un nuovo concetto di collaborazione, basato anche sull'innovazione e sulla tecnologia.

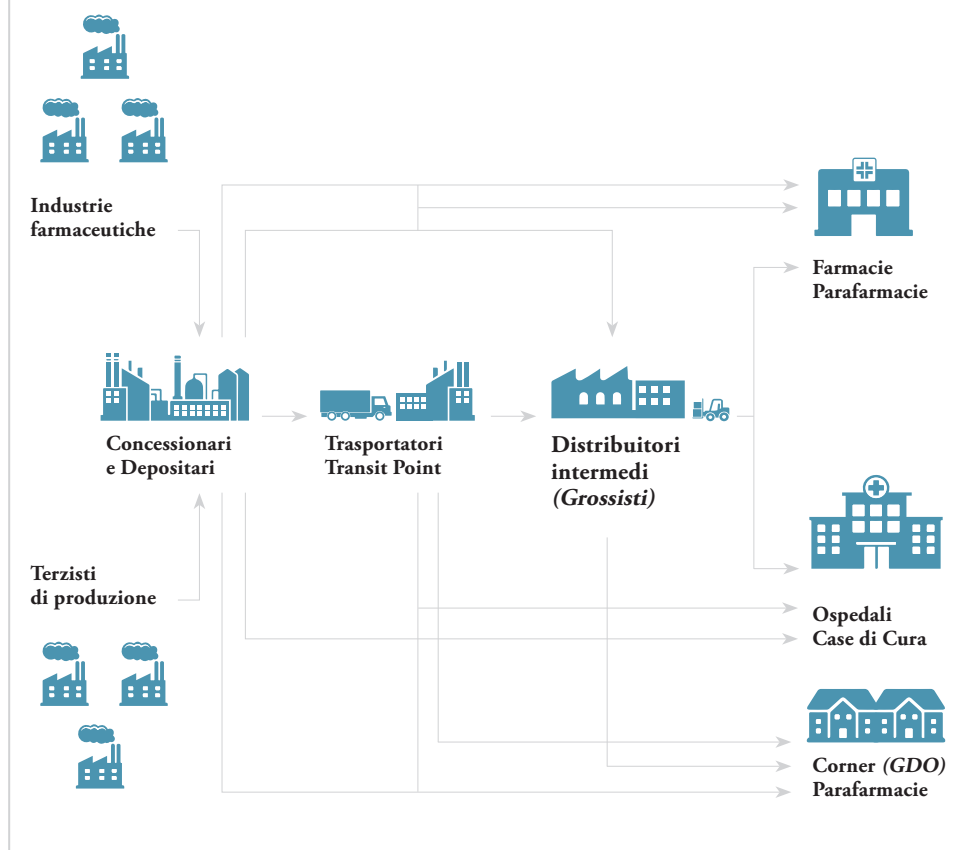
Un terzo tema chiave da affrontare è relativo alla identificazione degli attori chiave da coinvolgere in futuro nel disegno dei trial decentralizzati.

Una prima **ricostruzione della rete tra i diversi attori** può essere rappresentata come segue:



Soggetti coinvolti nella fase produttiva e di distribuzione

- Aziende titolari di siti logistici già registrati nella Banca dati centrale (BDC) apposita del MS e autorizzati alla produzione e/o distribuzione all'ingrosso di medicinali a uso umano (*e veterinario*)
- Ditte titolari della fase di imballaggio (*se non già ricompera nelle prime*)
- Concessionari, depositi e grossisti
- Strutture sanitarie
- Farmacie/parafarmacie
- Industrie di smaltimento



Si evidenzia l'importanza di avviare una riflessione per individuare potenzialità, limiti e snodi da affrontare per valorizzare ed ottimizzare il ruolo e la funzione svolta da ciascuno di essi.

2.3 DCT e ricerca indipendente in Italia

La **ricerca indipendente** resta, purtroppo, in Italia come in altri paesi, minoritaria in termini quantitativi rispetto alla ricerca promossa dalle industrie farmaceutiche. Tuttavia, l'arrivo nel mercato di un notevole numero di nuovi farmaci negli ultimi anni pone sempre più all'attenzione della comunità scientifica temi che di fatto sono raramente risolti dalla ricerca a fini regolativi, quali ad esempio il miglior posizionamento dei nuovi farmaci nelle sequenze terapeutiche (reso incerto per la mancanza di studi sulle sequenze e di confronti testa a testa), o la stima dei benefici su obiettivi di lungo termine (spesso sacrificati in favore di endpoint surrogati che consentono di abbreviare i tempi dello sviluppo ai fini dell'accesso al mercato). Si tratta, in altri termini, di temi particolarmente importanti per migliorare la pratica clinica e che dovrebbero essere affrontati necessariamente in un contesto di ricerca indipendente, la cui carenza finisce con l'indebolire la qualità delle evidenze scientifiche lasciando insolute numerose domande. Tra le cause di questa carenza, le difficoltà procedurali e infrastrutturali del sistema di ricerca italiano giocano sicuramente un ruolo importante, associate alla scarsa propensione delle istituzioni governative (Ministero, AIFA) a garantire il supporto economico necessario per la realizzazione di ricerche indipendenti di buona qualità, potenzialmente utili ad informare la pratica clinica e le scelte regolatorie.

Le prospettive di digitalizzazione delle sperimentazioni cliniche potrebbero risultare molto importanti nell'agevolare la realizzazione di studi indipendenti. È pertanto importante che il mondo della ricerca clinica si interroghi su nuove e innovative modalità di fare ricerca indipendente, tenendo presente che un tale obiettivo programmatico non è in contrasto ma anzi condiviso dal mondo dell'industria, poiché rappresenta una garanzia di ottimizzazione dell'uso dei nuovi farmaci. Farindustria ha espresso posizioni favorevoli al sostegno della ricerca indipendente.

Per lavorare ad una proposta di **revisione del format della ricerca indipendente** occorre agire su diversi fronti:

- Valorizzare le **componenti dei DCT** che possano agevolare la realizzazione della ricerca indipendente;
- Richiedere agli **enti regolatori** di specificare in modo comprensibile ed operativo quali dovrebbero essere i requisiti fondamentali per poter condurre una ricerca clinica ospedaliera;
- Riflettere con gli enti regolatori sul tipo di **supporto necessario per facilitare l'accesso alla sperimentazione indipendente** e mettere in luce le loro responsabilità laddove pongano barriere difficilmente affrontabili;
- Introdurre **correttivi in tema di privacy** in un contesto normativo che ha assunto la prospettiva più restrittiva in Europa;

- **Impostare (e finanziare) alcune tematiche chiave** sulle quali la ricerca indipendente può svilupparsi. Ad esempio
 - la ricerca post marketing, che coinvolga molte strutture ospedaliere e aperta alle organizzazioni di pazienti e alle popolazioni sottorappresentate,
 - studi che mettano a confronto una sperimentazione tradizionale, con la presenza del fattore umano, e una sperimentazione decentrata, per osservare la qualità del dato che ne deriva, da un lato, e i rischi in termini di protezione della privacy del paziente dall'altro.
- Promuovere un più ampio **cambiamento culturale**, coinvolgendo anche le aziende del settore, volto a favorire lo sviluppo della ricerca indipendente;
- Trovare **nuovi finanziamenti alla ricerca indipendente anche a livello europeo**, livello al quale dovrebbero ormai venire auspicabilmente esercitati gli interventi di regolazione e supporto.

3. Raccomandazioni e possibili linee di intervento

Come ben sintetizzato ISTISAN 2022²³ la decentralizzazione degli studi clinici può portare ricadute positive “ai pazienti in primis, in termini di accessibilità ed inclusività, alle aziende in termini di superamento delle inefficienze operative, e alla comunità scientifica in termini di integrazione dei dati raccolti con dati derivanti dal mondo reale (dalle cartelle cliniche informatizzate, dai dispositivi indossabili e da Internet delle cose)” e al sistema paese in termini di competitività e sviluppo economico. Per poter agevolare lo sviluppo della decentralizzazione nel nostro paese è necessario promuovere e sostenere azioni ed interventi organici in grado di creare il contesto normativo, infrastrutturale e sociale adatto al suo insediamento.

Il gruppo di lavoro coinvolto nel progetto, anche sulla base dei due studi analizzati, ha proposto le seguenti linee di intervento:

1. Dal punto di vista normativo occorre lavorare

- sulla **messa a punto di regolamenti**, che contengano alcuni principi cardine a cui ogni sperimentazione decentralizzata dovrebbe attenersi:
 - attenzione alla gestione della disuguaglianza di accesso alla sperimentazione attraverso il disegno di studi capaci di coinvolgere utenti con background e caratteristiche diverse;
 - attenzione all’informazione ai pazienti, che sia chiara, semplice e comprensibile per tutti rispetto sull’uso dei propri dati *real world*, con una specifica considerazione alle problematiche poste dal *digital divide*;
 - attenzione alla massima trasparenza sugli esiti della sperimentazione a livello individuale e collettivo e alla produzione di open data a favore della collettività;
 - attenzione al coinvolgimento dei pazienti e le associazioni che li rappresentano.
- sulla **semplificazione del processo di approvazione dei protocolli di studio**: l’emergenza ha dimostrato che è possibile. La tanto attesa introduzione del **parere unico** da parte della rete dei comitati etici italiani valevole per tutto il territorio nazionale (previsione già contenuta nel regolamento Europeo 536/2014) introdotta durante l’emergenza ha consentito una effettiva semplificazione ed accelerazione del processo di valutazione delle sperimentazioni cliniche.
- sulla **normativa relativa alla privacy** nella **digital health**. Uno dei grossi problemi della sanità in Italia è l’eccessiva burocratizzazione, che sempre

²³ Capitolo 4 - Sperimentazioni cliniche decentralizzate: la valutazione da parte dei comitati etici

più rischia di dare priorità al rispetto delle regole piuttosto che al beneficio che può derivare al cittadino dall'introduzione di una nuova procedura. Occorre dunque iniziare a riflettere sui rischi dell'eccessivo irrigidimento a cui si è oggi giunti, e sulle possibilità di muovere nella direzione della semplificazione, anche in considerazione del fatto che l'Italia è tra i paesi in Europa che hanno recepito la normativa sulla privacy nella maniera più restrittiva: occorre approfondire il tema col coinvolgimento del **Garante della Privacy**.

- sulla **revisione degli aspetti regolamentari** che definiscono le condizioni di riutilizzo dei dati clinici e sanitari per scopo di ricerca, incluso l'accesso strutturato da parte di privati accreditati, tema reso ancora più attuale dal percorso in essere della proposta del nuovo *European Health Data Space* (EHDS).
 - sull'approfondimento delle problematiche e dei rischi connessi ad un possibile rapporto diretto paziente/sponsor portato dalla decentralizzazione di alcune procedure;
 - sui rischi e le responsabilità derivanti da eventuali **diffusioni accidentali di dati sensibili** o cyberattacchi o da problemi di carattere logistico (es. mancata consegna dei farmaci) potenzialmente a carico dello staff medico.
2. Dal punto di vista istituzionale, a livello nazionale e regionale occorre
- sviluppare ed implementare in modo estensivo sul territorio nazionale il **Fascicolo Sanitario Elettronico**, che se adeguatamente strutturato e diffuso, potrà svolgere un ruolo importante nella realizzazione di nuovi DCT in Italia, creando nel contempo un **ecosistema tecnologico** capace di promuovere l'interoperabilità dei sistemi che consenta alle cartelle sanitarie di dialogare con il fascicolo sanitario elettronico. Occorre procedere quindi urgentemente alla definizione di standard minimi di acquisizione dei dati nelle cartelle cliniche e nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), nonché delle **condizioni di interoperabilità tra sistemi esistenti**.
 - individuare uno standard unico per l'intero Servizio Sanitario Nazionale: uno degli assi strategici del **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza** è la digitalizzazione e l'innovazione in ambito sanitario. Occorre porre molta attenzione a valorizzare le risorse che verranno rese disponibili in tale contesto che riguarderanno tra gli altri il segmento della raccolta dati su piattaforme *web-based*. Tuttavia al momento i fondi del PNRR destinati al potenziamento del sistema infrastrutturale e tecnologico dei centri clinici sembrano essere prevalentemente volti a promuovere la digitalizzazione nelle strutture di emergenza urgenza.
 - lavorare alla **revisione delle competenze e degli organici nei centri clinici**,

immaginando l'inserimento di nuove figure spesso non previste dal nostro modello di ricerca pubblico, quali ad esempio esperti analisti e informatici.

- agire nella direzione della promozione e coordinamento a livello nazionale delle attività di sperimentazione clinica, in ottica di **partnership pubblico-privata**, con la costituzione di *Collaborative Research Network* che portino ad un potenziamento della **collaborazione nella ricerca clinica**, di scambio di informazioni, di raccolta di metadati e analisi dei dati. I percorsi in essere a livello europeo, e come ricaduta a livello dei singoli paesi, per il futuro sviluppo dello EHDS rappresentano senz'altro un punto di riferimento chiave in tale prospettiva;
- andare nella direzione di un **profondo investimento da parte del SSN**, delle Istituzioni sanitarie e non, del mondo accademico e delle Società Scientifiche, per sostenere il non indifferente sforzo organizzativo e formativo necessario a favorire un profondo cambiamento culturale.

3. Dal punto di vista **etico**

- Data la delicatezza delle problematiche che tale processo solleva i **Comitati etici dovrebbero essere coinvolti in modo informato e consapevole**, e dotati di idonei strumenti per la valutazione che tali nuove problematiche pongono, strumenti e standard che oggi non esistono²⁴. **Nelle fasi di progettazione e revisione** delle sperimentazioni cliniche decentralizzate occorre dunque **prendere in considerazione alcune dimensioni chiave e capisaldi etici** che devono guidare il percorso:
 - i temi dell'integrità del dato e del processo di trasmissione;
 - la privacy e la riservatezza in fase di raccolta e gestione dei dati (senza tuttavia che arrivino a paralizzare attività di ricerca che possono fattivamente contribuire al benessere delle persone);
 - il monitoraggio e le aspettative di cura, valutando anche la qualità della relazione medico/paziente e le ragioni di eventuali *drop-out*, in considerazione del rischio che possano essere connessi a ragioni legate al *digital divide*, o alle difficoltà di accesso alla rete;
 - le modalità di restituzione e pubblicizzazione dei risultati;
 - i criteri di giustizia ed accesso alle sperimentazioni, valutando l'eventuale esclusione di target di popolazione.

Le nuove procedure e *device* introdotti inoltre non dovrebbero mai essere inferiori a quelle precedenti.

²⁴ Capitolo 4 - Sperimentazioni cliniche decentralizzate: la valutazione da parte dei comitati etici

4. Dal punto di vista **operativo** occorre

- lavorare al **disegno di un nuovo modello di sperimentazione** col completo ripensamento e reingegnerizzazione dell'esperienza dei *clinical trial* del futuro, che devono essere centrati sul paziente e pienamente integrati nei processi sanitari:
 - Nel nuovo disegno il **paziente dovrebbe assumere sempre più un ruolo attivo** nella sperimentazione, perché i pazienti sanno riportare alcuni esiti meglio dei medici, per esempio in relazione alla tossicità e alla valutazione dell'impatto del nuovo farmaco o *device* sulla qualità della vita.
 - I **bisogni espressi dai sanitari** dovrebbero diventare anch'essi elementi qualificanti del disegno delle procedure operative.
 - Per favorire l'**equità di accesso alle sperimentazioni e alle cure**, l'inclusione e l'accesso dei target più fragili dovrebbe essere agevolato affinché alcuni target normalmente esclusi, quali ad esempio i pazienti con malattie rare, possano entrare nelle sperimentazioni di cui beneficerebbero più di altri.
 - La **componente logistico/organizzativa** dovrebbe venire elaborata fin dalla fase di disegno della sperimentazione, sviluppando, laddove necessario, fin dall'inizio una logistica adeguata per esempio alla sua implementazione domiciliare.
 - Il nuovo disegno dovrebbe trattare in maniera adeguata i rischi derivanti da percorsi che possono mettere in contatto i **pazienti coi promotori**.
- impostare **forme di decentralizzazione che rispondano alle esigenze dei pazienti**, favorendo, dove opportuno, la telemedicina, pur nella salvaguardia dei criteri di qualità e di corretta gestione dello studio predefiniti dallo sponsor e dal centro di riferimento.

5. Dal punto di vista **culturale** occorre promuovere **una nuova cultura della digitalizzazione** in Italia attraverso

- la promozione della formazione degli operatori alla nuova sanità digitalizzata;
- investire in formazione tecnica e comunicativa per i professionisti sanitari e figure di supporto nelle nuove forme di comunicazione medico/paziente;
- il potenziamento della alfabetizzazione dei pazienti che vengono inseriti nelle sperimentazioni cliniche, ma più in generale che esprimono il proprio consenso informato alle pratiche mediche.

In Conclusione

di Rosaria Iardino

Fondazione The Bridge si è dedicata all'approfondimento di un tema che reputo di grande interesse strategico per il nostro Paese, quello della sperimentazione clinica e, nello specifico, delle forme decentralizzate dei Trial Clinici.

Il 14 dicembre, presso il Centro Studi Americani, nel corso di un evento realizzato con il patrocinio dell'Istituto Superiore della Sanità e Agenas, l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, sono stati presentati i risultati dello studio ad un'ampia platea di esperti e stakeholder, tra i quali Centri clinici e fondazioni ospedaliere, Società scientifiche (tra le quali SIMA - Società Italiana di Medicina Antroposofica, AMD - Associazione Medici Diabetologi della Lombardia, SIP - Società Italiana Pediatrica, SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, SIMTI - Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia), Industrie del Farmaco (Farindustria, Roche, Astrazeneca, MSD), AICRO (l'Associazione italiana no-profit che raggruppa 30 CRO auto-accreditate presso l'AIFA), il Cluster Lombardo Scienze della vita e rappresentanti delle istituzioni (componenti della 10^a Commissione permanente Igiene e sanità del Senato della Repubblica, della XIV Commissione permanente Politiche dell'Unione europea, della 5^a Commissione permanente Bilancio del Senato della Repubblica, della VI Commissione permanente Finanze della Camera dei Deputati, della VI Commissione permanente Finanze della Camera dei Deputati, oltre al Segretariato Generale del Ministero della Salute).

Il dibattito ha messo in luce che a livello italiano l'emergenza ha senz'altro favorito un avanzamento notevole nella direzione della semplificazione e accelerazione della gestione regolatoria della valutazione delle sperimentazioni cliniche, con la tanto attesa introduzione, nel caso degli studi multicentrici, del parere unico da parte della rete dei comitati etici italiani, che vale per tutto il Paese, previsione già contenuta nel regolamento Europeo 536/2014.

Ma al netto di queste esperienze positive, in Italia non esiste una normativa né esistono delle linee guida per lo sviluppo di questa nuova modalità di ricerca clinica. Il rischio, come sempre, è quello di rimanere indietro rispetto ad altre esperienze internazionali e perdere un'occasione che può offrire ai cittadini ulteriori possibilità di cura, far avanzare ulteriormente la ricerca italiana e sviluppare una filiera produttiva che garantirebbe importantissime ricadute economiche per il Paese.

Ma per cogliere questa opportunità, sono diversi i nodi che devono essere sciolti. Innanzitutto, è necessario concludere rapidamente il percorso di implementazione dei decreti attuativi necessari all'entrata in vigore del Regolamento Europeo UE 536/2014

sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, emanato il 16 giugno 2014. L'Italia, passati otto anni dall'emanazione del testo europeo, quattro dalla Legge Lorenzin n. 3/2018 e tre dal primo decreto attuativo, istitutivo del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati etici, si trova ancora - in gran parte - a dover adeguare la propria normativa interna in modo coeso e completo.

In secondo luogo, occorre creare un ecosistema tecnologico con cartelle sanitarie capaci di dialogare con il fascicolo sanitario elettronico e promuovere l'interoperabilità dei sistemi per rendere disponibili i dati esistenti, tenendo però conto degli ostacoli da aggirare sul fronte della privacy.

Infine, occorre riflettere sull'eccessivo irrigidimento burocratico che caratterizza la nostra sanità: la priorità sembra essere oggi il rispetto delle regole, piuttosto che il beneficio che può derivare al cittadino da una nuova procedura. Ad esempio, la scadenza alla fine dell'anno della ricetta elettronica, e all'ultimo semplicemente prorogata di un anno, senza che l'utilizzo di questo importantissimo strumento di semplificazione del lavoro dei medici non sia stato ancora reso strutturale, sono elementi indicativi della rigidità del nostro sistema.

In una fase attuale in cui si delinea, con la riforma prevista dal DM 77, un ripensamento complessivo in senso territoriale del nostro sistema sanitario, e dinnanzi all'imminente implementazione della tanto attesa riforma dell'Agenzia Italiana del Farmaco, è mia convinta opinione che sia giunto il tempo di affrontare in tale contesto una volta per tutte anche il tema fondamentale della sperimentazione scientifica.

Sulla base delle riflessioni emerse in seno al Gruppo di lavoro sui DCT e in occasione del più ampio dibattito che ha coinvolto rappresentanti delle istituzioni, della politica, delle società scientifiche e delle associazioni di pazienti, Fondazione The Bridge, coerentemente alla propria mission, ha proposto di promuovere azioni di sensibilizzazione rivolte alle istituzioni centrali, affinché pongano maggiore attenzione ai temi considerati. La prima proposta concreta è quella relativa alla costituzione di una struttura ad hoc presso l'ISS che si occupi del tema della sperimentazione clinica in tutte le sue diverse declinazioni, ivi incluso il filone relativo alla decentrazione dei Trial Clinici. Siffatto organismo, sul modello del Centro Nazionale Trapianti, rappresenterebbe un riferimento unico, entro il quale tutte le eccellenze del settore potrebbero trovare collocazione.

Mi sembra questa una soluzione concreta, che permetterebbe di superare l'attuale proliferazione di enti ed agenzie pubbliche che si occupano di sperimentazione clinica, o pretenderebbero di avocare a sé tale competenza, impedendo di fatto una discussione seria e definitiva su un tema che dovrebbe rappresentare una priorità strategica del Paese.

I rappresentanti delle istituzioni e della politica intervenuti hanno accolto con favore la proposta emersa dal Gruppo di lavoro di **costituire un intergruppo parlamentare su ricerca e sperimentazione clinica** al fine di rompere e superare tutte quelle barriere che oggi fermano l’emanazione dei decreti attuativi e l’applicazione del regolamento europeo e per portare nel dibattito politico le ragioni del mondo scientifico e della ricerca.

Su tali riflessioni e su queste specifiche proposte intendiamo stimolare il dibattito scientifico e istituzionale nei mesi a venire.

Bibliografia

AIFA, *Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)*, 2020 <https://www.aifa.gov.it/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19->

Abujamra, R., & Randall, D. (2019). Blockchain applications in healthcare and the opportunities and the advancements due to the new information technology framework. In *Advances in computers* (Vol. 115, pp. 141-154). Elsevier.

Ahram, T., Sargolzaei, A., Sargolzaei, S., Daniels, J., & Amaba, B. (2017, June). Blockchain technology innovations. In *2017 IEEE technology & engineering management conference (TEMSCON)* (pp. 137-141). IEEE.

Clinical Trials Transformation Initiative, CTTI *Recommendations: Decentralized Clinical Trials*, 2018 https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf

Daniel, J., Sargolzaei, A., Abdelghani, M., Sargolzaei, S., & Amaba, B. (2017). Blockchain technology, cognitive computing, and healthcare innovations. *J. Adv. Inf. Technol*, 8(3).

Dhruva, S. S., Ross, J. S., & Desai, N. R. (2018). Real-world evidence: promise and peril for medical product evaluation. *Pharmacy and Therapeutics*, 43(8), 464.

European Medicines Agency, *Good Clinical Practice*, 2016 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice>

European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, *Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic - Version 5* 2020 https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/guidanceclinical-trials_covid19_en_1.pdf

Fondazione Smith Kline/FADOI Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come? Multistakeholder expert opinion su aspetti metodologici, regolatori, etici e formativi, 2022 <http://www.passonieditore.it/doi/tendenze/2022/01NS/TendenzeNuoveNS202201.pdf>

Fondazione The Bridge, Quaderno HIV tra cronicità ed innovazione, 2020

Fraser, A. G., Butchart, E. G., Szymański, P., Caiani, E. G., Crosby, S., Kearney, P., & Van de Werf, F. (2018). The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe. *The Lancet*, 392(10146), 521-530.

Gaggioli, A. (2018). Blockchain technology: living in a decentralized everything. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 21(1), 65-66.

Gergova V et alii, *Analysis on Decentralized Clinical Trials in Some European Countries*, Archives of the Balkan Medical Union, Vol. 56, Issue 4, 2021 <https://umbalk.org/analysis-on-decentralized-clinical-trials-in-some-european-countries/>

Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., Suman, R., & Rab, S. (2021). Blockchain technology applications in healthcare: An overview. *International Journal of Intelligent Networks*, 2, 130-139.

Henke, N., Kelsey, T., & Whately, H. (2011). Transparency - the most powerful driver of health care improvement. *Health International*, 11, 64-73.

Istituto Superiore di Sanità, Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca, Rapporto ISTISAN 22/4, 2022 https://www.iss.it/web/guest/-/rapporti_ISTISAN_22_4_it

Kassab, M., DeFranco, J., Malas, T., Laplante, P., Destefanis, G., & Neto, V. V. G. (2019). Exploring research in blockchain for healthcare and a roadmap for the future. *IEEE Transactions on Emerging Topics in Computing*, 9(4), 1835-1852.

Khezzr, S., Moniruzzaman, M., Yassine, A., & Benlamri, R. (2019). Blockchain technology in healthcare: A comprehensive review and directions for future research. *Applied sciences*, 9(9), 1736.

Leviton, L. C., & Melichar, L. (2016). Balancing stakeholder needs in the evaluation of healthcare quality improvement. *BMJ Quality & Safety*, 25(10), 803-807.

Liang, X., Shetty, S., Tosh, D., Kamhoua, C., Kwiat, K., & Njilla, L. (2017, May). Provchain: A blockchain-based data provenance architecture in cloud environment with enhanced privacy and availability. In 2017 *17th IEEE/ACM International Symposium on Cluster, Cloud and Grid Computing (CCGRID)* (pp. 468-477). IEEE.

Linn, L. A., & Koo, M. B. (2016, September). Blockchain for health data and its potential use in health it and health care related research. In *ONC/NIST use of blockchain for healthcare and research workshop. Gaithersburg, Maryland, United States: ONC/NIST* (pp. 1-10).

Michael, J., Cohn, A. L. A. N., & Butcher, J. R. (2018). Blockchain technology. *The Journal*, 1(7).

NHS, *Clinical trials of the future*, 2021 <https://www.hra.nhs.uk/about-us/news-updates/clinical-trials-of-the-future-a-blog-by-dr-janet-messer-director-of-approvals/>

Pilkington, M. (2016). Blockchain technology: principles and applications. In *Research handbook on digital transformations*. Edward Elgar Publishing.

Ross, J. S., Gross, C. P., & Krumholz, H. M. (2012). Promoting transparency in pharmaceutical industry-sponsored research. *American Journal of Public Health*, 102(1), 72-80.

Swedish Medical Products Agency, *Decentralised and virtual interventional clinical trials*, 2022 <https://www.lakemedelsverket.se/en/permission-approval-and-control/clinical-trials/medicinal-products-for-human-use/decentralised-and-virtual-interventional-clinical-trials>

Tariq, N., Qamar, A., Asim, M., & Khan, F. A. (2020). Blockchain and smart healthcare security: a survey. *Procedia Computer Science*, 175, 615-620.

Trials@Home, Mapping and analysis of the EU legislation on Remote Decentralised Clinical Trials including legal, regulatory, ethical and stakeholder recommendations for the conduct of the pan-EU pilot, 2022 [IMI2 Deliverable-4.1 WP4 Final updated-Mar2022.pdf \(trialsathome.com\)](https://www.trialsathome.com/IMI2-Deliverable-4.1-WP4-Final-updated-Mar2022.pdf)

U.S. Food & Drug Administration, FDA *Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19* Public Health Emergency FDA, 2021 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>

U.S. Food & Drug Administration, *Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations*. 2022 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>

Zhang, P., Schmidt, D. C., White, J., & Lenz, G. (2018). Blockchain technology use cases in healthcare. In *Advances in computers* (Vol. 111, pp. 1-41). Elsevier.

Siti

DTRA

<https://www.dtra.org>

NIHR - National Institute for Health and Care Research

<https://www.nihr.ac.uk/partners-and-industry/industry/run-your-study-in-the-nhs/complex-innovative-trials.htm>

https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_it

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/qanda_22_2712

Fondazione

theBRIDGE



SCIENZA
TRA CLINICA
E SOCIETÀ

Via R. Lambruschini 36 - 20156 Milano

Tel. 02 36565535 - Fax 02 36565502

www.fondazionethebridge.it