

# L'impatto della digital transformation nel mondo della ricerca clinica (e preclinica): decentralized & in-silico trials

**Gualberto Gussoni**

*Direttore Scientifico FADOI - Società Scientifica di Medicina Interna*

*Componente Healthcare Professional Working Party European Medicines Agency (EMA)*

**Roberto Triola**

*Responsabile Area Trasformazione Digitale – Farmindustria*

# Premesse

- La ricerca biomedica sta attraversando evoluzioni epocali (nuovi prodotti per la salute, disegni sperimentali, regolamenti, *clinical operations*, coinvolgimento attivo dei pazienti etc.)
- La «**digital revolution**» già da alcuni anni sta influenzando la ricerca clinica (e la pandemia CoViD ha significativamente accelerato questo processo)

# Premesse



**Tim Cook says that improving people's health will be 'Apple's greatest contribution to mankind'**

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation

Marco V. Perez, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Haley Hedlin, Ph.D., John S. Rumsfeld, M.D., Ph.D., Ariadna Garcia, M.S., Todd Ferris, M.D., Vidhya Balasubramanian, M.S., Andrea M. Russo, M.D., Amol Rajmane, M.D., Lauren Cheung, M.D., Grace Hung, M.S., Justin Lee, M.P.H., Peter Kowey, M.D., Nisha Talati, M.B.A., Divya Nag, Santosh E. Gummidipundi, M.S., Alexis Beatty, M.D., M.A.S., Mellanie True Hills, B.S., Sumbul Desai, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Manisha Desai, Ph.D., and Mintu P. Turakhia, M.D., M.A.S., for the Apple Heart Study Investigators\*

**New England Journal of Medicine, November 13, 2019**

# Qualcosa si è mosso ...

## Comunicazione AIFA

(aggiornamento dei comunicati AIFA pubblicati il 12 marzo e il 7 aprile 2020)

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

- Richieste di autorizzazione a AIFA / Comitati Etici con documentazione elettronica
- Agevolare svolgimento visite da remoto
- Possibilità consegna terapie a domicilio
- Consentire uso di strutture (esempio Laboratori analisi) più prossime al Paziente
- Possibilità di effettuare la verifica dei dati raccolti (*Source Data Verification*) da remoto

**Cosa passerà da «deroga» a «regola»?**

# Una sensibilità crescente

Editorial

**Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future?**

Celeste Cagnazzo<sup>1</sup>, Marie-Georges Besse<sup>2</sup>, Dario Manfellotto<sup>3</sup>, Paola Minghetti<sup>4</sup>, Sara Cazzaniga<sup>5</sup>, Lorenzo Cottini<sup>6</sup>, Andrea Fontanella<sup>7</sup>, Ilaria Maruti<sup>8</sup>, Stefano Stabile<sup>9</sup>, Sara Testoni<sup>10</sup>, Paola Trogu<sup>11</sup>, Valentina Sinno<sup>12</sup> and Gualberto Gussoni<sup>13</sup>

Tumori Journal  
1-6  
© Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori 2020  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/0300891620977916  
journals.sagepub.com/home/tmj  
SAGE

- Semplificare e velocizzare le procedure di attivazione (Parere Unico / documenti standard)
- Formazione / riconoscimento / integrazione di figure professionali di supporto
- Agevolare svolgimento visite da remoto / Possibilità consegna terapie a domicilio / Consentire uso di strutture (es. Laboratori) più prossime al Paziente / «Linee di indirizzo» per agevolare il monitoraggio da remoto

FICOG – GIDM -FADOI – ACC - Fondazione GIMEMA per il rilancio della ricerca in Italia



- Semplificare e velocizzare le procedure di attivazione (Parere Unico / documenti standard)
- Formazione / riconoscimento / integrazione di figure professionali di supporto
- Digitalizzazione a supporto della ricerca

# Premesse

- La ricerca clinica sta attraversando evoluzioni epocali (nuovi prodotti per la salute, disegni sperimentali, regolamenti, *clinical operations*, coinvolgimento attivo dei pazienti etc.)
- La «digital revolution» già da alcuni anni sta influenzando la ricerca (e la pandemia CoViD ha significativamente accelerato questo processo)
- Il digital sta offrendo soluzioni operative che possono facilitare la raccolta dei dati e l'esecuzione di procedure previste dalle sperimentazioni, ma anche **soluzioni terapeutiche** adatte alla applicazione di modelli di studio con una significativa componente «virtuale» e di automatizzazione

# Terapie digitali (DTx), che cosa SONO

- Interventi terapeutici per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali
- ***Il Principio Attivo è un software / algoritmo***
- ***Sviluppati attraverso studi clinici rigorosi (RCT)***
- Autorizzati da Enti Regolatori
- *Sottoposti a valutazione HTA*
- *Prescrivibili dal Medico*
- *Rimborsati da SSN / Assicurazioni*



# Per chi fosse interessato ...



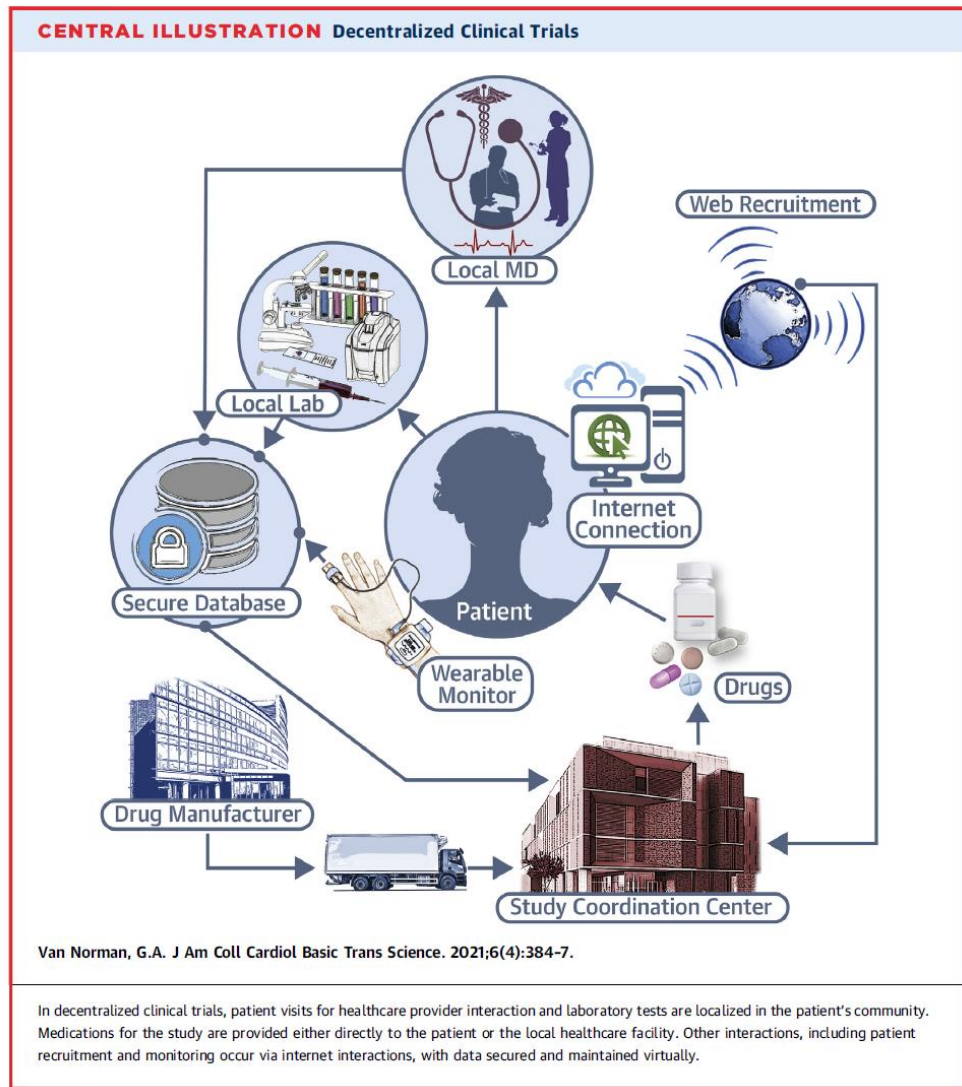
<http://www.tendenzenueove.it>



# Premesse

- La ricerca clinica sta attraversando evoluzioni epocali (nuovi prodotti per la salute, disegni sperimentali, regolamenti, *clinical operations*, coinvolgimento attivo dei pazienti etc.)
- La «digital revolution» già da alcuni anni sta influenzando la ricerca (e la pandemia CoViD ha significativamente accelerato questo processo)
- Il digital sta offrendo soluzioni operative che possono facilitare la raccolta dei dati e l'esecuzione di procedure previste dalle sperimentazioni, ma anche soluzioni terapeutiche adatte alla applicazione di modelli di studio con una significativa componente «virtuale» e di automatizzazione
- E' sempre più forte l'esigenza di **modelli di conduzione degli studi che abbinino alla qualità una maggiore flessibilità procedurale**, più «prossimità» ai pazienti, e possibilmente minori costi

# Il modello dei (Remote) Decentralized Clinical Trials (DCT)



## DEFINIZIONE DI (REMOTE) DCT

- Studi clinici che utilizzano innovazioni digitali o metodi correlati per rendere gli studi più accessibili per i pazienti. Spostando le attività dello studio verso il domicilio del paziente o presso altre strutture prossime al paziente stesso questo minimizza o elimina la necessità di visite in presenza presso i centri di ricerca
- Il termine (Remote) Decentralized Clinical Trials comprende sia studi “ibridi” che combinano procedure in remoto con altre più convenzionali e *site-based*, che studi “virtuali” o “digitali” nei quali l’interazione fra il personale sanitario di studio e il paziente può essere assente



# RADIAL: rationale & design

RADIAL (Remote And Decentralised Innovative Approaches to Clinical Trials)



**Protocol Title:**  
Pan-European pilot study comparing Decentralised Clinical Trial (DCT) and hybrid approaches to a conventional clinical trial approach in patients with Type 2 diabetes treated with Toujeo.

**Rationale:** The proposed study has been designed to compare the scientific and operational quality of fully decentralized and hybrid approaches to a conventional clinical trial approach and evaluate the feasibility of such approaches

## Overall Design:

- Parallel-group, open-label, multicenter study in Europe
- People with type 2 diabetes (T2D) insufficiently controlled on their previous glucose-lowering treatment
- 2 parts with 3 different arms:
  - Part A (*site-based recruitment, randomisation 1:1*)
    - Conventional arm (~200 participants)
    - Hybrid arm (~200 participants)
  - Part B (*recruitment performed remotely, no randomisation*)
    - Remote Arm (~400 participants)

# RADIAL: pan-EUR proof-of-concept study

## 8 countries selected



## 11 KPIs selected

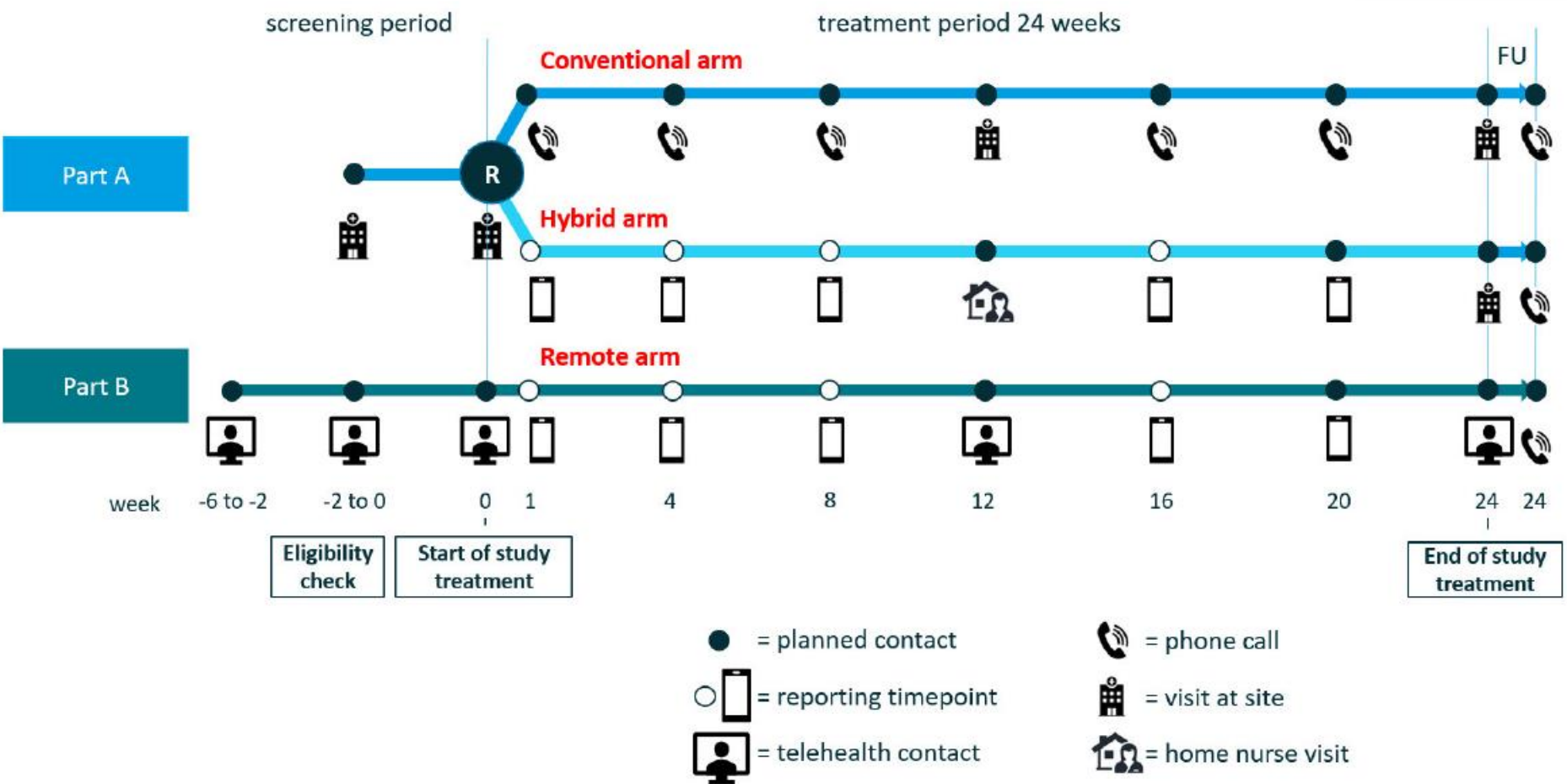
The RADIAL study will focus on the characterisation and evaluation of recognised **Key Performance Indicators (KPIs)** which reflect scientific and operational quality of clinical trials

To explore potential benefits of DCT approaches on subject retention, recruitment, diversity, cost, site and patient satisfaction

To evaluate acceptability of DCT approaches by measuring variables related to data quality, safety oversight and treatment compliance



# RADIAL: study schedule



The research leading to these results has received support from the EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative [2] Joint Undertaking (H2020-JTI-IMI2) Trials@Home grant n° 831458.

# Qualcosa si muove anche da noi ...



Hanno collaborato rappresentanti di

- AIFA
- Istituto Superiore di Sanità
- Agenas
- Associazioni Pazienti
- Comitati Etici
- Società Scientifiche
- Università
- IRCCS
- Industria Pharma e Dispositivi
- Contract Research Organization
- Associazioni di categoria
- **ASSOLOMBARDA**

# Studi clinici decentralizzati: collaborazione Farmindustria-ISS

**Realizzazione di un documento** articolato in due sezioni:

- la prima, tratta le **problematiche scientifiche, etiche** e le nuove opportunità di progresso che originano utilizzando sistemi di **Telemedicina** e altre **innovazioni digitali** negli studi clinici decentralizzati;
- la seconda, descrive le **modalità operative per condurre efficacemente gli studi clinici decentralizzati** per mezzo dei sistemi di gestione a distanza dei dati digitali dei pazienti.



Grazie all'impegno di un **Gruppo di lavoro** al quale hanno partecipato **55 professionisti**:

- **38 esperti della materia provenienti dalle imprese associate;**
- **6 ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità;**
- **6 esperti di Farmindustria;**
- **5 professionisti esperti indipendenti.**



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

Questo è il titolo del volume pubblicato sul sito web dell'ISS

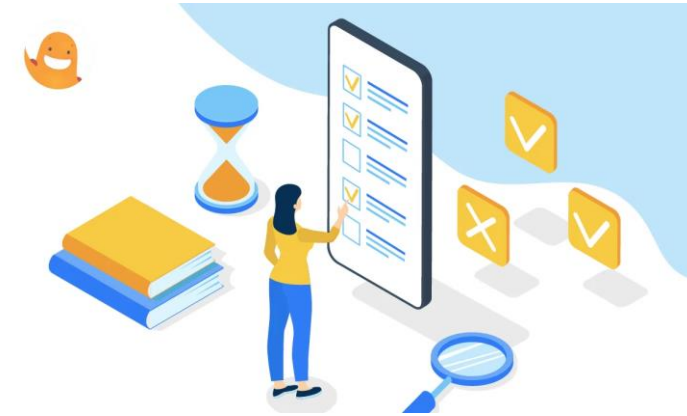
<https://www.iss.it/rapporti-istisan>

un esempio virtuoso di partnership multidisciplinare e multistakeholder. pubblico-privata

# La survey Farmindustria 2021

Farmindustria ha svolto una **Survey** tra le aziende associate operanti in Italia per valutare:

- l'interesse all'utilizzo in Italia di questa tipologia di studi
- lo stato attuale di implementazione dei DCT e delle singole soluzioni
- le barriere riscontrate
- le potenziali soluzioni per la loro attuazione



La Survey:



- si è svolta nel periodo **aprile-maggio 2021**
- ha raccolto i dati provenienti da **25 aziende** e da un campione di **650 studi clinici** con sottomissione regolatoria in Italia nel periodo 2019-2021

**Il 60%** degli studi clinici è risultato utilizzare **almeno un componente digitale o remoto**, dimostrando come l'implementazione di DCT "ibridi" sia già una realtà in Italia

Lo **scenario si presenta molto eterogeneo** (l'utilizzo di questi strumenti è ancora molto limitato e in alcuni casi attualmente previsto, dal punto di vista regolatorio, solo ai fini della gestione nel periodo pandemico).



# L'esperienza delle aziende in Italia



N° Aziende (tot. 25)	Aziende che hanno considerato l'implementazione dei componenti		Aziende che li hanno Implementato in Italia	
	#	%	#	%
eConsent	12	48%	8	32%
eSignature (eConsent with eSignature)	9	36%	4	16%
eRecruitment	5	20%	3	12%
eLabelling/Traceability	3	12%	2	8%
eSource	2	8%	2	8%
Remote SDV tramite accesso diretto alle eMR	15	60%	13	52%
Remote SDV tramite video call	20	80%	17	68%
Wearables Device	12	48%	10	40%
eInvestigator Study File	3	12%	2	8%
Piattaforme di scambio di documenti	14	56%	12	48%
Direct to Patient for IP Delivery	14	56%	14	56%
Home Nursing/ Home HCP	13	52%	8	32%
Visite del paziente da remoto (Televisite)	12	48%	8	32%
Remote labs/Test at home	13	52%	8	32%
	25	100%	25	100%

# Principali punti di attenzione rilevati dalle aziende (1)

## Privacy, Data Protection & Cybersecurity

- L'iter di approvazione è spesso complesso e disomogeneo da parte dei DPO/Comitati Etici dei diversi Centri
- L'ottenimento del materiale informativo esaustivo/completo dai Provider e che soddisfi le richieste dei CE/DPO non è sempre semplice e non essendoci una linea guida AIFA da comunicare ai provider, spesso si conclude nella richiesta di informazioni solo a seguito della singola domanda del DPO/CE



## Infrastrutture informatiche dei Centri

- L'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche conformi allo svolgimento di uno studio clinico è estremamente limitato e ad oggi riguarda una decina di centri in Italia e solo per alcuni dipartimenti
- La mancanza di connessioni e di strumenti adeguati presso i Centri rende molto difficile l'implementazione delle diverse soluzioni digitali.
- L'interazione con il reparto Information Technology/ingegneria informatica dei centri in molti casi non è semplice e non consente l'apertura degli stessi in tempi brevi.



# Principali punti di attenzione rilevati dalle aziende (2)

## Disponibilità dello staff del Centro

- Il tema della disponibilità di risorse adeguate presso i centri è un problema esistente in molti centri in generale per tutte le sperimentazioni cliniche e di conseguenza anche per i DCT, che richiedono sicuramente una formazione adeguata e personale esperto e con un mindset aperto ai nuovi approcci.
- Coinvolgimento diversi reparti (Farmacia)
- Cambiamenti normativi/organizzativi (Oversight delle attività)

## Introduzione dell'utilizzo di alcune soluzioni solo a seguito della pandemia

- Mancanza di processi disponibili sia per i Centri che per lo Sponsor
- Gestione dei Provider da parte dei centri (Home Nurse)

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

## Cambiamento culturale per tutti gli stakeholders



Tutti i componenti presi in considerazione sono stati implementati da almeno 1-2 aziende, dimostrando che è attualmente possibile l'implementazione seppure attraverso un processo approvativo estremamente complesso, eterogeneo e di difficile predittività.

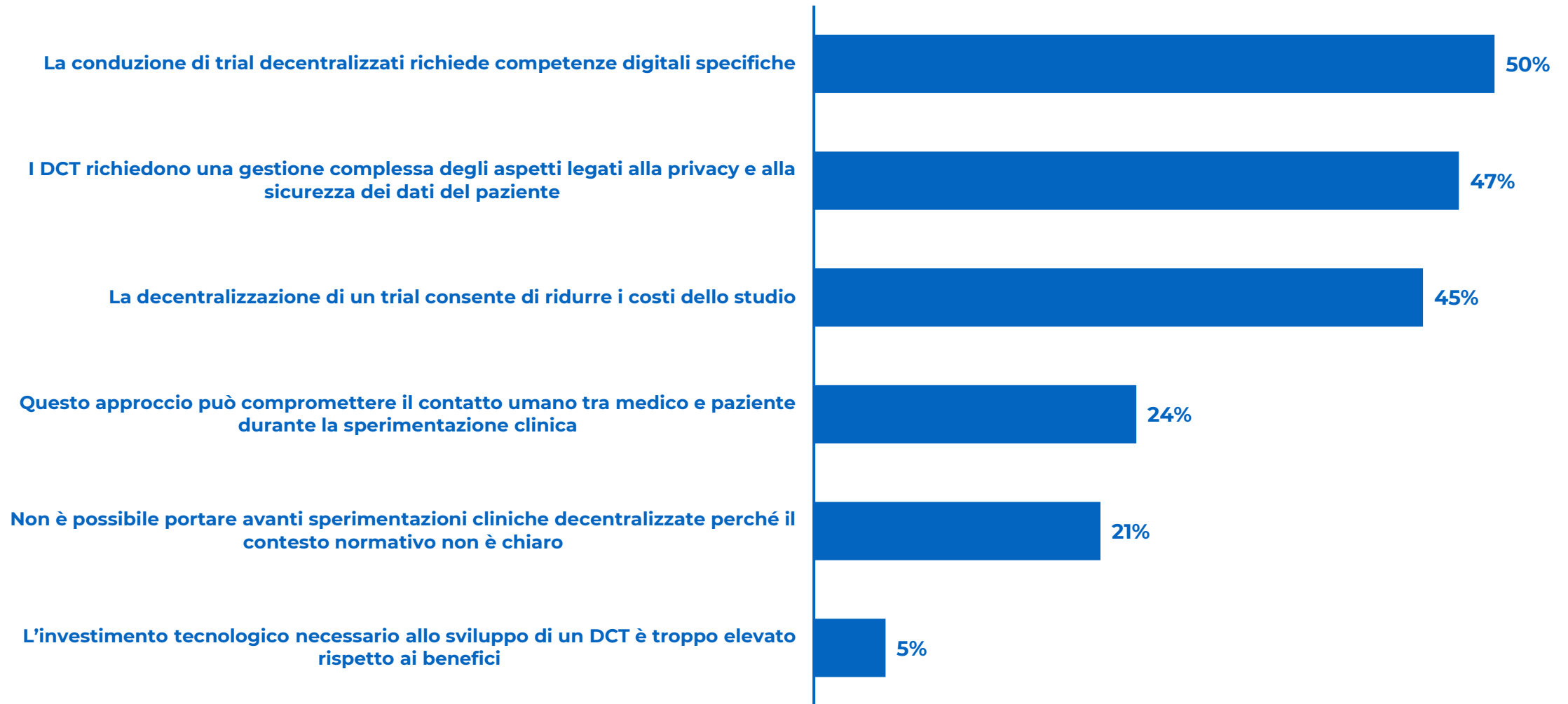
Chiare linee guida fruibili da tutti gli attori coinvolti renderebbe sicuramente più veloce, robusta e sicura l'approvazione e l'implementazione degli studi in Italia.

# Decentralized Clinical Trial (DCT) – i benefici



Fonte: Osservatorio LifeScience Politecnico di Milano - Sono state considerate le risposte tra 7 e 10, in una scala da 1 (totalmente in disaccordo) a 10 (totalmente d'accordo) - Campione: 38 aziende del settore Life Science

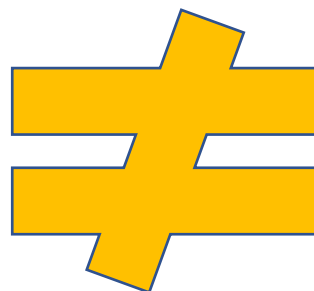
# Decentralized Clinical Trial (DCT) – le barriere



Fonte: Osservatorio LifeScience Politecnico di Milano - Sono state considerate le risposte tra 7 e 10, in una scala da 1 (totalmente in disaccordo) a 10 (totalmente d'accordo) - Campione: 38 aziende del settore Life Science

# *Attenzione a non fare confusione*

**Decentralized  
Clinical Trials**



**«Virtual» / «In silico» Trials**

# Wishful thinking, promises etc. ...

Imagine the following: neither animals, nor humans are the subject of the lengthy and costly drug creation process, but their characteristics are so perfectly **simulated** that the trial can be carried out in *less time*, with *less money* and still *amazing results*.

Imagine if we could test, in minutes, thousands of new potential drugs on billions of **virtual patient models** that almost perfectly mimic the physiology of the target population, with all the variation that actual patients show.

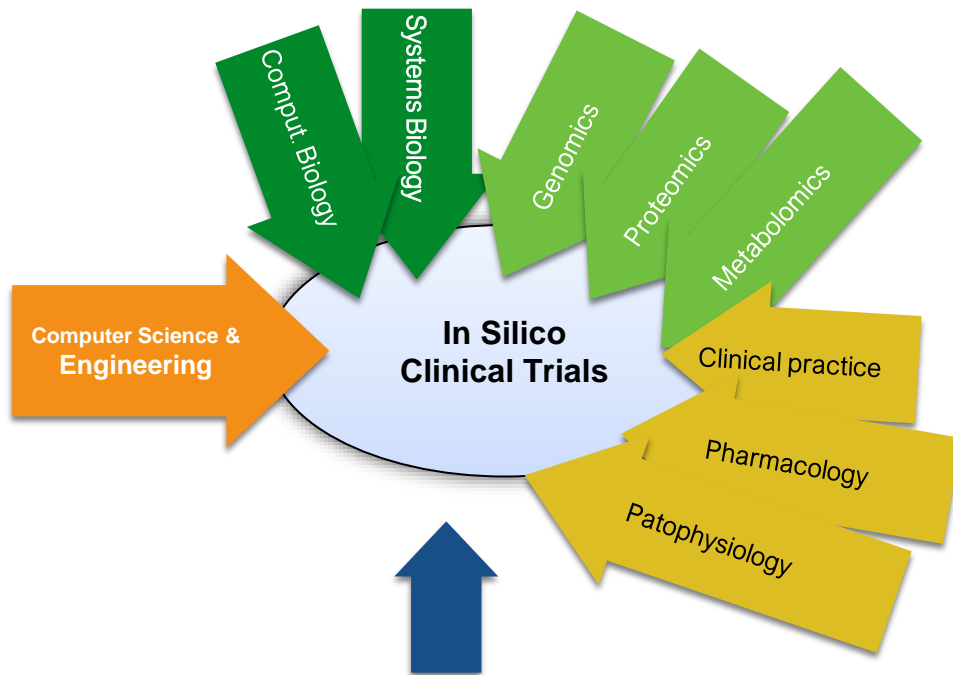
## Promises

- Reduce time and costs
- Improve quality
- Early pruning of unsuccessful designs of drugs/treatments or device design choices
- Reduce in vivo trials on animals and humans
- Prioritise in vivo trials, by selecting more relevant patient phenotypes to recruit
- Help when recruiting human volunteers is hard / unethical (rare diseases, paediatric drugs, pregnancy...)

<https://medicalfuturist.com/future-of-clinical-trials>



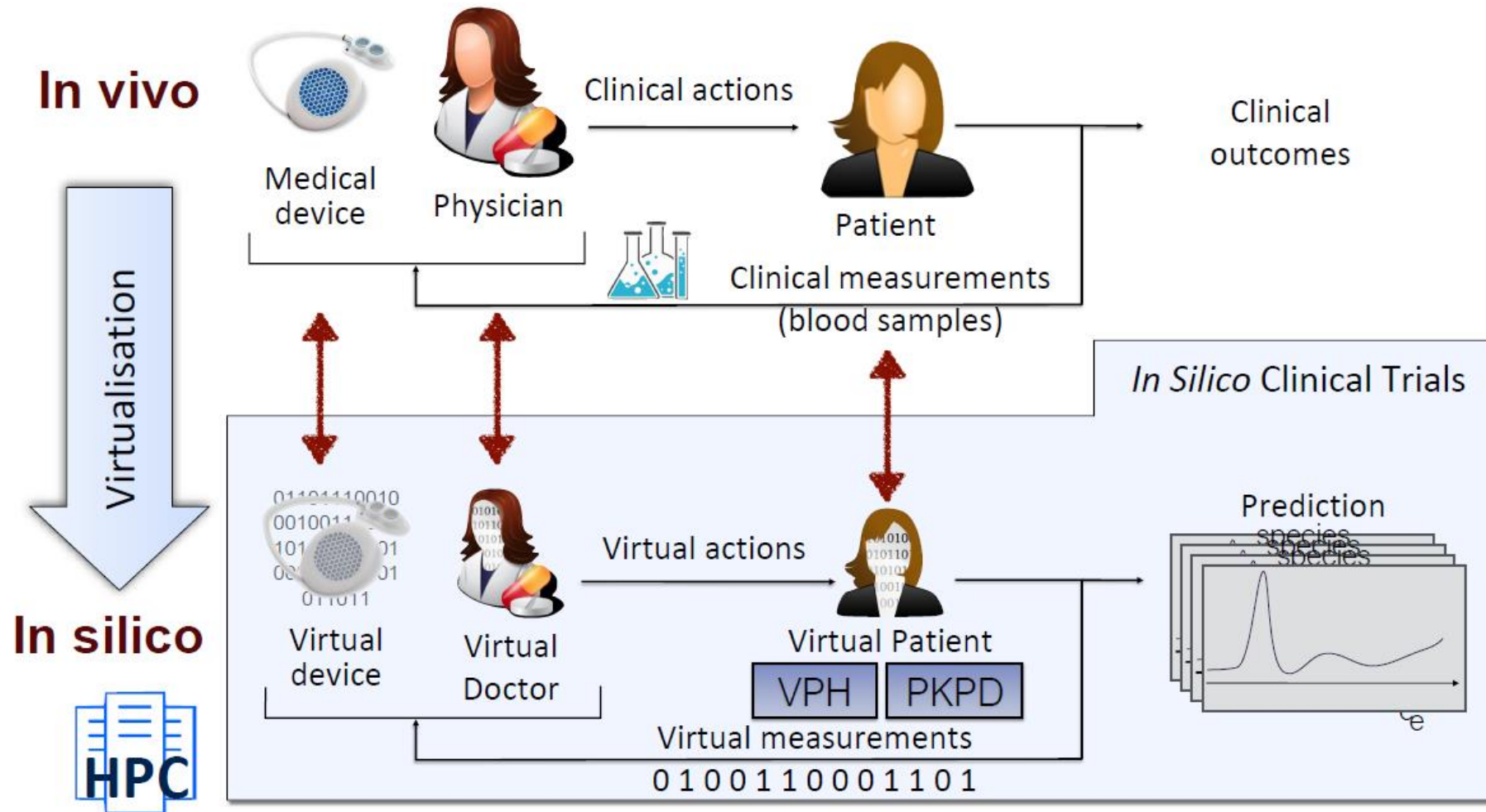
# *In silico (Clinical) Trials*



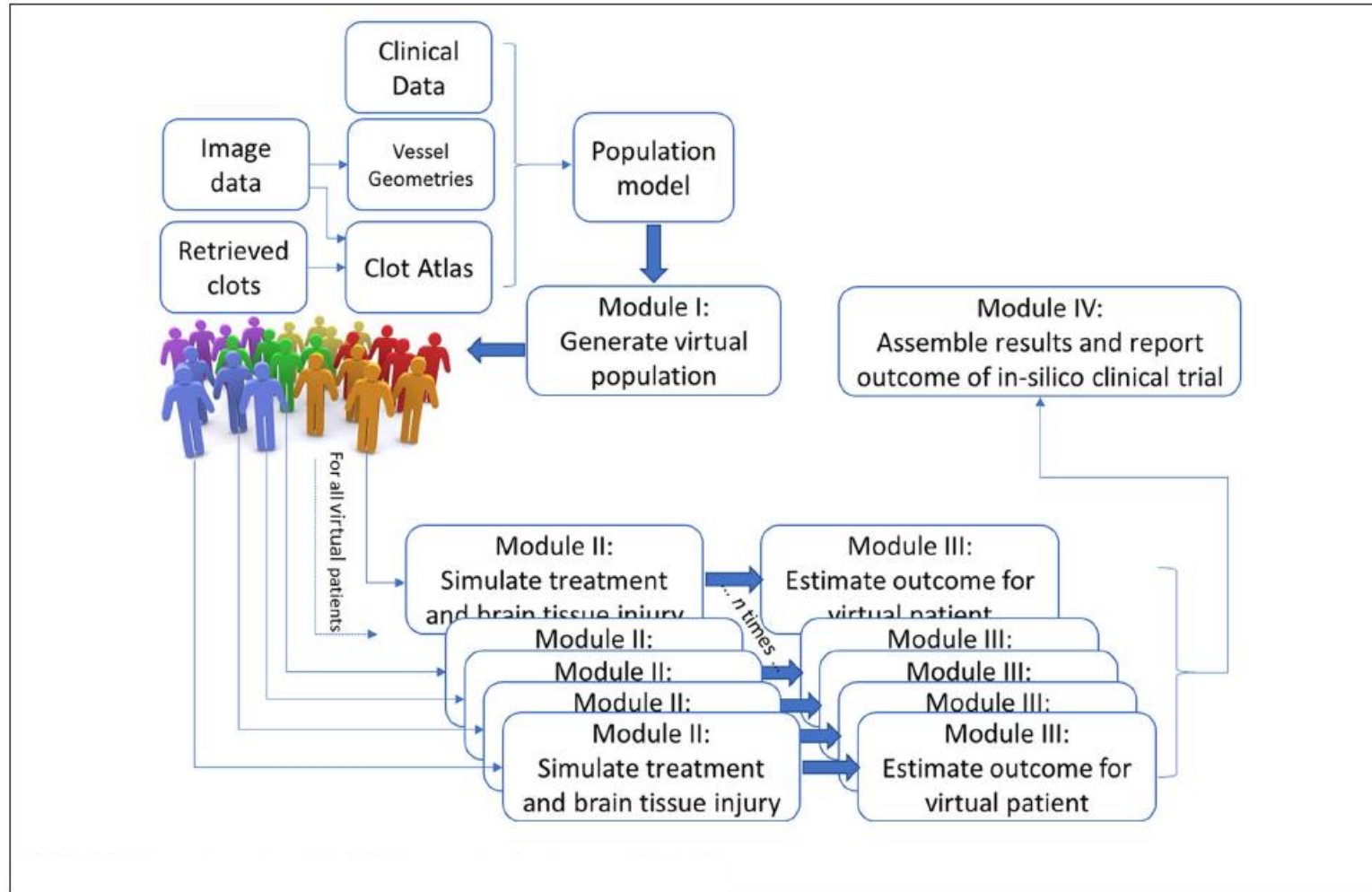
Gli studi “in silico” permettono di testare gli effetti di prodotti per la salute (farmaci, dispositivi medici ...) su “pazienti virtuali”, utilizzando sofisticati modelli computazionali e tecniche di simulazione



# Da «in vivo» a «in silico»



# Esempio → Implementazione di «in silico» trial per stroke ischemico



# Attività che possono cambiare da studio tradizionale a DCT

- Arruolamento dei pazienti
- Consenso informato elettronico
- Fornitura del farmaco / prodotto sperimentale
- Visite da remoto (telemedicina)
- Indagini diagnostiche eseguite in centri diversi dal sito di sperimentazione e vicini alla casa del paziente
- Raccolta dati attraverso dispositivi indossabili
- (Raccolta dati effettuata dal paziente)
- Monitoraggio / Source Data Verification da remoto
- .....

# e-Recruitment

- Esperienza ancora molto **limitata**
- Al momento della Survey, soltanto **3 aziende (il 12%)** avevano ottenuto l'approvazione per l'implementazione
- I **Comitati Etici** richiedono:
  - ✓ la revisione completa del sito web di digital recruitment per verificare la **protezione dei dati personali e sensibili** dei pazienti, la valutazione di impatto sulla protezione dei dati (DPIA) come previsto dall'art. 35 del Regolamento UE/216/679
  - ✓ la **sicurezza informatica** (connessione sicura, gestione account degli utenti, anonimizzazione dei dati e conservazione dei dati)
- Nel **Rapporto Istisan** il capitolo dedicato ai CE a cura di Carlo Petrini sottolinea che *per quanto riguarda l'uso di strumenti digitali per l'identificazione e l'invito a partecipare dei potenziali partecipanti allo studio, al momento non esistono indicazioni chiare per gli sperimentatori e i comitati etici...* tra le righe si legge quasi un auspicio verso un documento di indirizzo per rispondere ad alcune domande relative all'uso dei social media nella sperimentazione clinica, in particolare alla demarcazione tra i concetti di reclutamento "passivo" e "attivo"

Attraverso **canali e tecnologie digitali** (es. social media o portali web) è possibile la remotizzazione di alcune attività e un maggiore e continuo coinvolgimento del paziente

## Soluzioni digitali...

...per la selezione dei partecipanti da remoto (eRecruitment)

31% 45%

...per raccogliere il consenso informato elettronico (eConsent)

28% 53%

■ Utilizzato ■ Non utilizzato, ma sarei interessato a farlo

Campione: 272 Medici Specialisti

Fonte: Osservatorio LifeScience Politecnico di Milano 2022

# Electronic informed consent (e-Consent & e-Signature)

L'esperienza è ancora molto **limitata**: **8 aziende (il 32%)** ha implementato l'e-consent, **4 aziende (16%)** l'e-consent con e-signature

Le maggiori **problematiche** emerse riguardano:

- ✓ la necessità di fornire al Comitato Etico maggiori dettagli in merito alla funzionalità dello strumento
- ✓ il mantenimento della privacy in modo da favorire una facile comprensione e valutazione.

Anche in questo caso nel capitolo sui CE del **Rapporto Istisan** si sottolinea che il consenso digitale presenta **importanti vantaggi** rispetto al documento cartaceo - archiviazione più sicura, recupero veloce del documento nella versione più aggiornata, riduzione del consumo di carta e dei costi, l'identificazione certa del titolare della firma, l'acquisizione certa delle variabili di consenso (consenso per usi futuri di dati e/o campioni, consenso per trasferimento dati all'estero) e la completa tracciabilità di ogni fase del processo di firma, **alcuni svantaggi** possono rallentarne l'adozione: la complessità della procedura per l'implementazione della firma elettronica, che prevede una prima fase di identificazione e registrazione del paziente con carta d'identità e consenso alla firma elettronica; la necessità di coinvolgimento di uffici competenti (ufficio legale, Responsabile per la Protezione dei Dati (Data Protection Officer), responsabile archiviazione e conservazione dati) e della stipula di un'assicurazione e l'impossibilità di utilizzo nei pazienti che vogliono mantenere l'anonimato. **Nonostante i limiti i vantaggi dell'adozione del consenso elettronico sembrano superare gli svantaggi.**

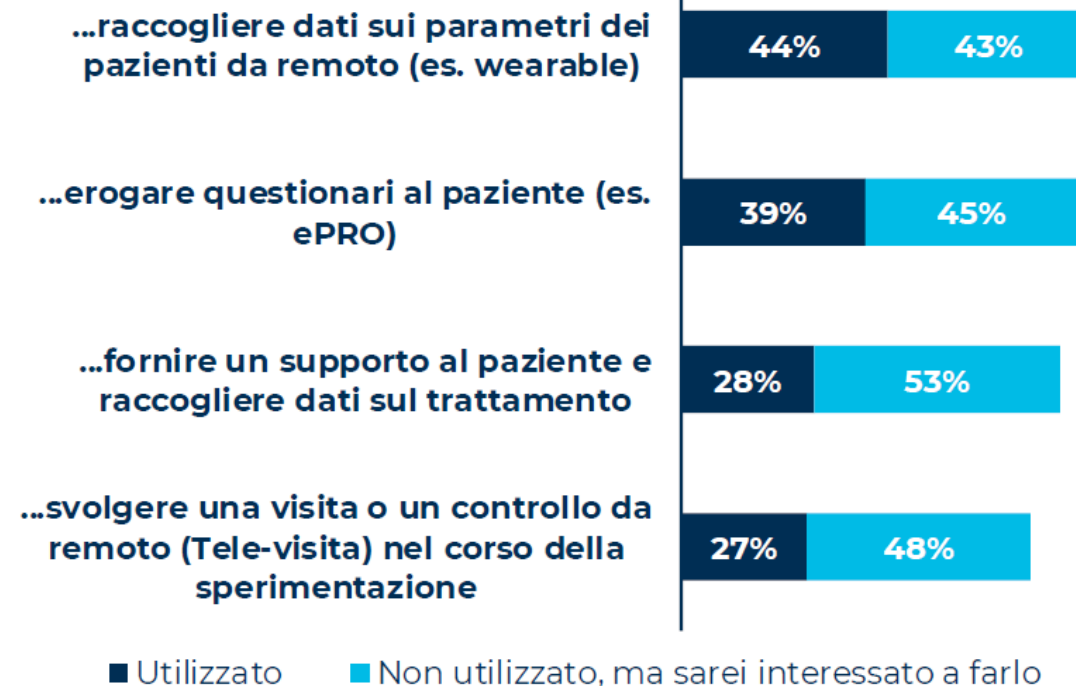


# Telemedicina & Remote Data Collection (e-PRO/e-Diary & Wearables)

- **8 aziende (il 32%)** hanno utilizzato la telemedicina negli studi presi in esame
- **12 aziende (il 48%)** ha comunque preso in considerazione la possibilità di utilizzarla
- Non ci sono state barriere di rilievo in Italia e la **telemedicina è stata implementata** già da qualche anno per sottopopolazioni specifiche, ad esempio, per quelle con problematiche di deambulazione, anche oltre il periodo pandemico.
- In termini regolatori, la valutazione del rispetto della **privacy** nell'utilizzo di App o altri device resta un aspetto di grande attenzione anche per **l'assenza di specifiche linee guida**.
- Il periodo pandemico ha aiutato sicuramente a far emergere il valore di questo strumento non solo per i pazienti ma anche per gli sperimentatori che oggi hanno **uno strumento in più** per seguire i pazienti nel loro percorso terapeutico e per assicurare l'aderenza al protocollo e la retention nello studio.

Attraverso l'innovazione **digitale e organizzativa**, è possibile la remotizzazione di alcune attività

Soluzioni digitali per...



**Necessità di processi organizzativi dedicati e di supporti tecnologici adeguati**



# Remote site monitoring, remote SDV/SDV-EHR (1)

La natura elettronica e digitale del dato raccolto nell'ambito di un DCT implica **attività e competenze diverse** per la sua gestione e analisi

Soluzioni digitali per...

...digitalizzare tutti i dati relativi al paziente partecipante allo studio clinico (es. eCRF)



...integrare in modo automatico in eCRF le informazioni relative al percorso del paziente presenti in CCE



■ Utilizzato ■ Non utilizzato, ma sarei interessato a farlo

- **13 aziende (il 52%)** hanno utilizzato in Italia la **Remote SDV** attraverso l'accesso diretto alle e-HR.
- La **barriera** principale risulta essere la **scarsa diffusione delle e-HR** validate ed utilizzabili a tale scopo (una decina di centri in Italia risultano essere dotati di questa funzionalità al momento della Survey)
- **17 aziende (il 68%)** hanno utilizzato la **Remote SDV tramite videocall** anche grazie alla disponibilità di molti centri che hanno accettato e favorito nel periodo pandemico questa soluzione

# Remote site monitoring, remote SDV/SDV-EHR (2)



Le **problematiche** maggiormente riscontrate riguardano principalmente:

- ✓ significative differenze nei livelli delle **infrastrutture** informatiche dei centri italiani
- ✓ limitato numero di centri italiani con disponibilità di **e-HR** ad accesso diretto
- ✓ differenti approcci dei **Dipartimenti di IT** dei centri coinvolti (problemi con VPN, utilizzo webVPN, utilizzo di temporary access token)
- ✓ **arretratezza dell'equipment tecnologico ospedaliero** (vecchie webcam, connessioni ospedaliere non ottimali)
- ✓ **privacy** e confidenzialità dall'informativa al paziente alla gestione degli accessi da remoto e alla loro validità, insieme alle differenti e disomogenee interpretazioni dei DPO aziendali del comunicato AIFA o del GDPR
- ✓ unica metodologia accettata la **pseudoanonimizzazione** dei dati che richiede uno sforzo aggiuntivo per i centri e gli sponsor
- ✓ **contatti telefonici** che non consentono l'esecuzione reale di SDR/SDV
- ✓ **rifiuto di acconsentire** ad alcuna delle metodologie alternative proposte
- ✓ innumerevoli chiarimenti circa il trasferimento dei dati nei **paesi extra EU**
- ✓ **indicazioni non chiare o iperstrutturate** che si traducono in perdita di tempo per l'implementazione della modalità alternativa, rendendola di fatto inutilizzabile



# Remote site monitoring, remote SDV/SDV-EHR (3)



- L'attività di monitoraggio che è risultata maggiormente efficiente sia per il centro che per lo Sponsor (in termini di notevole risparmio di risorse e di tempo) è rappresentata dall'**accesso diretto all'e-HR** che purtroppo risulta ancora troppo limitato nel nostro Paese
- Altri importanti **benefici** riscontrati riguardano:
  - ✓ maggior possibilità di **controllo dello studio** (garantendo la qualità dei dati sperimentali raccolti)
  - ✓ **riduzione del backlog di SDV al centro**
  - ✓ **riduzione delle tempistiche** in particolari momenti dello studio, ad es nel data cleaning e nel data base lock
- Oltre alla limitata diffusione delle e-HR, laddove presenti, esiste una grande **variabilità dei sistemi elettronici** usati e dei processi per la richiesta di autorizzazione all'accesso da remoto
- L'accesso da remoto a e-HR, maggiormente diffusa all'estero e già implementata prima della pandemia da alcune aziende all'estero, ha rappresentato un fattore di successo. Permette di **modernizzare la raccolta dei dati e ridurre il burden legato all'attività di monitoraggio**

# Remote site monitoring, remote SDV/SDV-EHR (4)

- Risulta auspicabile l'emanazione di una **normativa** che:
  - ✓ evidenzi la necessità di **implementare la cartella clinica elettronica** validata, con l'indicazione di criteri necessari a garantire aspetti di privacy e di utilizzo in ambito GCP, anche al fine di avere una uniformità fra cartelle elettroniche nei diversi centri sperimentali (aspetto che tra l'altro consentirebbe anche in attività di normale pratica clinica il rapido e sicuro scambio di informazioni fra centri con in cura lo stesso paziente; anamnesi completa e non basata sulla memoria del paziente, interrogazioni di Data Base tanto più importanti quanto più rara è la condizione del paziente etc..)
  - ✓ stabilisca i minimi e comuni **requisiti per l'accesso a e-HR e l'utilizzo della SDV da Remoto**
- L'implementazione di tali procedure potrebbe favorire la **possibilità che la e-HR del centro possa trasferire in modo diretto i dati sperimentali alle e-CRF dello Sponsor**, a fronte della garanzia dei criteri di sicurezza che il programma di trasferimento dovrebbe avere sia in termini di privacy sia di confidenzialità dei dati sperimentali trasferiti



# Cosa c'è da fare (1)

1. Promuovere la definizione degli **aspetti normativi** (non necessariamente regolatori) al fine di agevolare l'evoluzione della ricerca clinica verso una modalità remota/decentralizzata.
2. Realizzare **linee guida operative** (e favorire l'adozione di Codici di condotta) in tema di Privacy, Data Protection & Cybersecurity per i centri sperimentali e le aziende, sui requisiti e le relative informazioni necessarie al fine di garantire che i diritti dei pazienti inclusi nel trial siano tutelati ed allo stesso tempo di armonizzare, semplificare e velocizzare l'iter autorizzativo.
3. Creare una **piattaforma web nazionale** condivisa e aperta al pubblico con le informazioni relative alle sperimentazioni cliniche per il coinvolgimento dei pazienti che desiderano identificare gli studi disponibili nella loro patologia e con la possibilità di **eRecruitment**. Con l'implementazione di questa piattaforma si contribuirebbe ad aumentare la conoscenza, l'accesso e la partecipazione del paziente, caregiver e personale sanitario alle sperimentazioni cliniche, la consapevolezza di tutti gli stakeholders della ricerca clinica rispetto alla rivoluzione digitale in corso nei clinical trials e a supportare la formazione di nuove competenze.
4. Inserire in modo strutturato la figura di **Study Coordinator** (Personale dedicato alla sperimentazione clinica) nello study staff del centro sperimentale con specifica formazione.
5. Favorire **l'organizzazione dei centri** affinché siano in grado di fornire servizi di home nursing/home health/DTP e remote lab oltre che definire i termini per consentire in alternativa allo sponsor di sottoscrivere accordi con terze parti / provider per condurre le attività correlate alla gestione clinica dei pazienti che ricadono sotto la responsabilità dello sperimentatore principale (PI).

# Cosa c'è da fare (2)

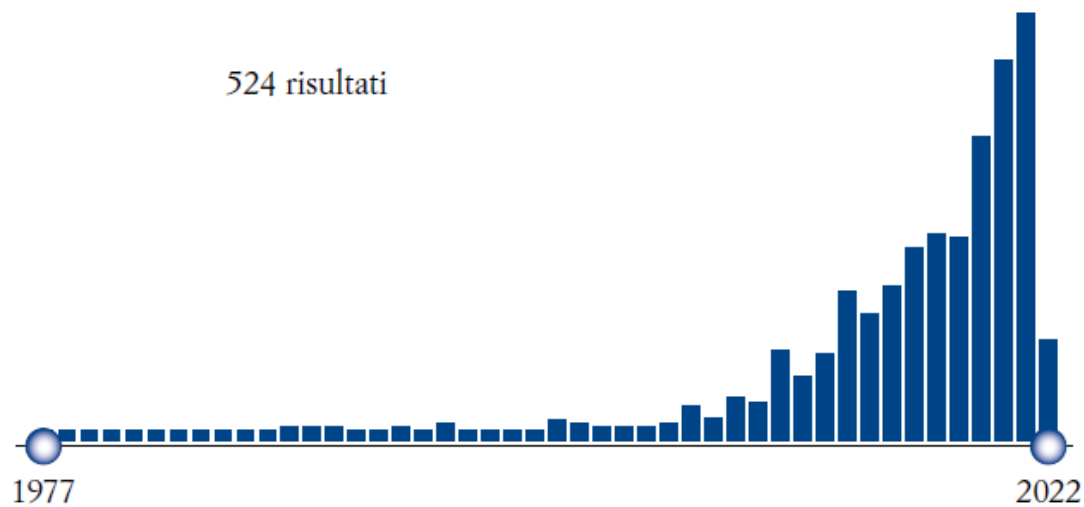
6. Creare un **ecosistema organizzativo e tecnologico** che preveda:
  - cartelle cliniche elettroniche standardizzate, certificate, integrate con il fascicolo sanitario elettronico e i vari sistemi regionali, accessibili anche per il monitoraggio remoto e l'eSource
  - l'inserimento della ricerca clinica nella pratica medica ed eventualmente il coinvolgimento anche del medico di medicina generale
  - il dialogo costante con i pazienti e una loro maggiore conoscenza della ricerca clinica
  - l'organizzazione dei centri di ricerca definendo dei requisiti minimi e formando il personale con nuove competenze
7. Promuovere **l'interoperabilità** e lo scambio dei dati adottando un linguaggio comune (Common Data Model) e un **Federated Data Network (FDN)** con protocolli di scambio aperti, supportati da interfacce programmabili (API, Application Programmable Interfaces) affinché i dati siano accessibili per coloro che devono elaborarli (secondary use) in modo non solo controllato (tutelando la riservatezza e limitando l'accesso alla fonte) ma anche disaccoppiato ed indipendente.
8. Mettere i centri di ricerca nelle condizioni di poter accedere alle innovazioni descritte veicolando le risorse provenienti dal PNRR affinché questo possa fungere anche da incentivo verso una digitalizzazione degli studi clinici.

# *DCT, quantificazione del fenomeno*

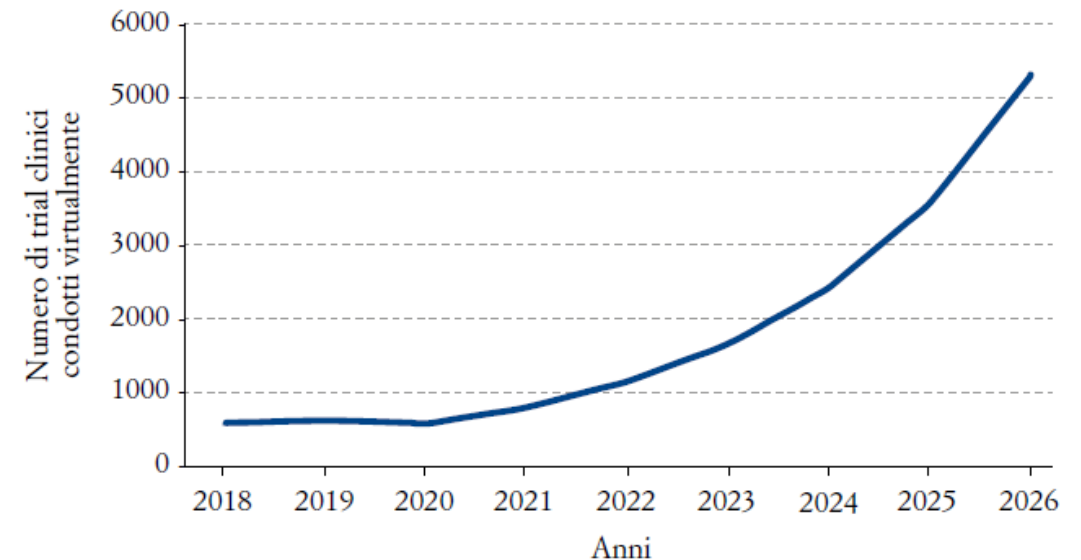
- I DCT solo ultimamente stanno ottenendo ampia risonanza nel mondo scientifico, ma il primo studio interamente web-based risale al 2011
- Una quantificazione del fenomeno dei DCT non è agevole per la spiccata eterogeneità procedurale (da più o meno “ibridi” a “fully decentralized”) e per la assenza di un lessico omogeneo rispetto ai DCT che rende difficoltosa l'impostazione di chiavi di ricerca sensibili e specifiche per ottenere informazioni dai database disponibili

# Il fenomeno DCT, numeri presenti e futuri

**Numero di pubblicazioni presenti su Pubmed e riferite a DCT (ricerca effettuata il 16.03.2022)**



**Aumento stimato del numero di studi con tecnologia virtuale in Nord America e Europa**



E. Santoro, R. Ascione, M. Festa et al. in G. Gussoni (Editor) «Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come?» Tendenze Nuove – Numero Speciale 1/2022

# Riferimenti regolatori

- Regolamento UE 536/2014 per la sperimentazione clinica dei medicinali
- Regolamento UE 679/2016 (GDPR)
- Regolamento UE 745/2017 relativo ai dispositivi medici
- Norme ISO (13485/2016 e 14155/2020 in particolare)
- Guideline ICH GCP E6 (R2) → in fase di aggiornamento, incluso *Annex sull'argomento "non-traditional interventional clinical trials"*
  
- Comunicazioni EMA e AIFA per la gestione delle sperimentazioni in pandemia CoViD-19
- *Draft guidance EMA «Guideline on computerized systems and electronic data in clinical trials»*
  
- Guida AIFA alla presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica che preveda l'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale o di Machine Learning (Maggio 2021)
- Intesa Conferenza Stato-Regioni riguardante i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi per l'autorizzazione all'esercizio e per l'accreditamento delle cure domiciliari, pubblicata (Agosto 2021)
- *Ministero della Salute → «Linee guida organizzative contenenti il modello digitale per l'attuazione dell'assistenza domiciliare» in valutazione presso le Regioni*

# Potenenziali vantaggi per i (R)DCT





# Altri potenziali benefici

## POTENZIALI BENEFICI



Aumento delle percentuali di permanenza dei pazienti nello studio, e miglior compliance alle procedure di studio (favorita dalla esecuzione di procedure a domicilio, dall'utilizzo di *reminder* elettronici ecc.)

Possibilità di valutare **endpoint meno facilmente esaminabili con studi tradizionali** (esempio monitoraggio più assiduo o continuo di alcuni parametri clinici) **e in un contesto più aderente alla vita quotidiana** (in particolare per i *patient-reported outcomes*).



La raccolta dati da remoto può favorire la **qualità attraverso l'automatizzazione**

L'applicazione di tecnologie digitali può fornire ai pazienti ma anche ai ricercatori-clinici maggiori garanzie in termini di **qualità e tracciabilità**



Più adatta allo **sviluppo di prodotti digitali per la salute da parte di startup innovative**, e che può mitigare il fenomeno dell'"**eccezionalismo digitale**" (inclusa la tendenza a sottodimensionare sviluppo e validazione clinica di dispositivi medici digitali rispetto ai farmaci)

# Qualche critical issue per il modello DCT



GARANTIRE LA **PRIVACY**



RIDEFINIRE LA **PARTNERSHIP** TRA CENTRI DI RICERCA, PAZIENTI E SPONSOR



ADEGUARE IL **SETTING REGOLATORIO** ALLE NUOVE FORME DI CLINICAL TRIAL



INFRASTRUTTURE (**INTEROPERABILITA'**) E STAFF DEDICATO



LOCALIZZAZIONE **TERRITORIALE** DEI SERVIZI DI ASSISTENZA

# Incertezze / limiti / bisogni per i DCT

## INCERTEZZE / LIMITI / BISOGNI

Difficile o impossibile l'esecuzione di questo tipo di studi per **particolari terapie o malattie**, che prevedono una gestione particolarmente complessa



**Alcune categorie di pazienti** (esempio anziani o senza assistenza) **potrebbero essere condizionate** nella partecipazione ai DCT per minori competenze digitali o scarsa capacità di eseguire in autonomia a domicilio attività previste dallo studio

Un trial basato sui dati forniti dal paziente può rivelarsi un carico elevato da sostenere. **Il paziente può dover impiegare una parte non trascurabile della propria giornata** a compilare questionari e altri dati, rendendo la partecipazione allo studio gravoso, specialmente se il follow-up è lungo



**I wearable device possono in alcuni casi risultare scomodi o fastidiosi** da indossare. I device visibili potrebbero confliggere con la riservatezza rispetto alla partecipazione del paziente a un trial

La raccolta dati da remoto è suscettibile di criticità poiché la stessa **avviene in un ambiente meno "protetto" rispetto al centro di ricerca**

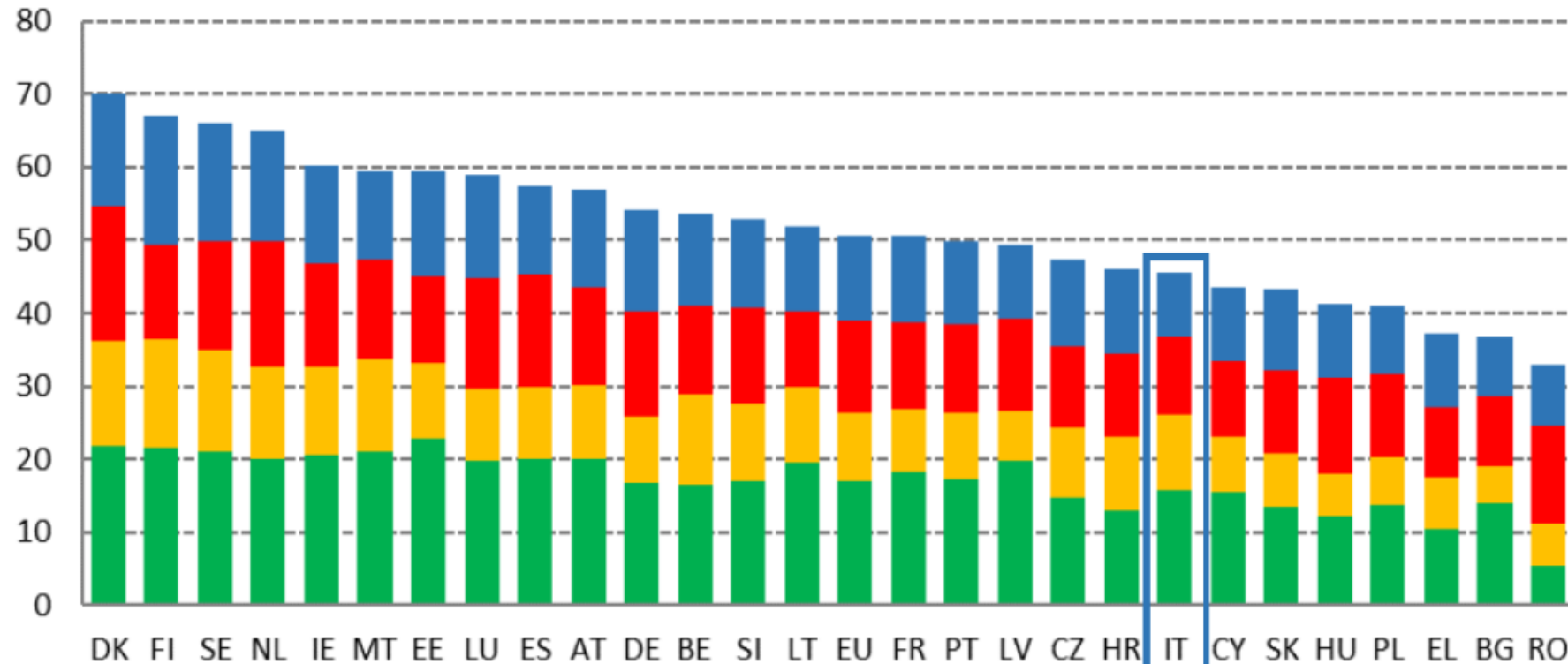


I centri di ricerca devono prevedere **investimenti in istruzione, competenza e acquisto di tecnologie** necessarie per adottare una piattaforma di telemedicina e condurre DCT

# Un'altra criticità ...

European Commission  
Digitalization of Economy and Society Index (DESI), Ranking 2021

■ Capitale umano   ■ Connettività   ■ Integrazione delle tecnologie digitali   ■ Servizi pubblici digitali



# DCT, Servizio Sanitario Nazionale e Paese Italia ... PROS?



- Il Servizio Sanitario può derivare un vantaggio per la possibilità di maggior **coinvolgimento nella ricerca anche di strutture ospedaliere periferiche e di quelle territoriali**
- I DCT rivolti in particolare alle condizioni di cronicità, possono favorire un maggior **coinvolgimento di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali** (medici, infermieri, psicologi, ecc.) **che operano in contesti territoriali**, con possibile positivo effetto per l'esito del percorso di cura del paziente nella pratica clinica
- La realizzazione di modelli gestionali riguardanti la sperimentazione clinica potrebbe ben correlarsi con **modalità analoghe da applicare nella pratica clinica** (telemedicina) e viceversa
- Uno sviluppo dei DCT può favorire **positive dinamiche da un punto di vista economico ed occupazionale**, per esempio attraverso la promozione di nuove figure professionali e la valorizzazione di società che sviluppano prodotti tecnologici digitali a supporto della ricerca, o che propongono soluzioni organizzative logistiche o di assistenza

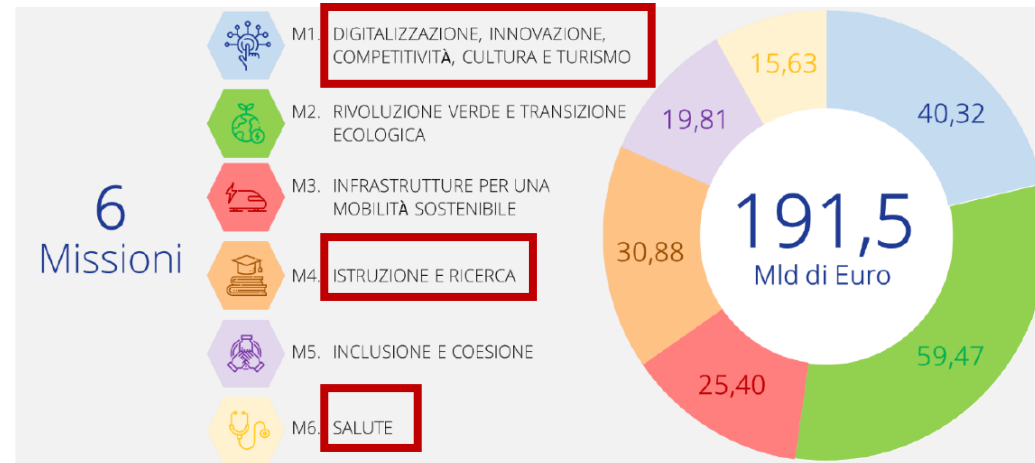
# DCT, Servizio Sanitario Nazionale e Paese Italia ... CONS?



- Nella realtà regionalizzata della Sanità italiana è auspicabile uno sforzo che eviti eccessive eterogeneità tecnologiche e strutturali che potrebbero penalizzare il sistema compromettendo il requisito di interoperabilità degli strumenti
- Andrà verificata l'effettiva possibilità per i DCT di integrarsi nell'attività clinica del ricercatore e del team di ricerca, e nell'organizzazione sanitaria, senza significativi aggravii se non in una fase iniziale
- Disponibilità sul territorio di laboratori e servizi assistenziali idonei e certificati
- Sono necessari investimenti (PNRR?) nel capitale strutturale abilitante per lo svolgimento dei DCT e nel capitale umano in termini di stabilizzazione, inquadramento e acquisizione di nuove competenze



# Oggi si parla tanto, quasi solo ... di PNRR ...



Quanto per la  
Ricerca Clinica,  
e per cosa

# Qualche riflessione fra etica, psicologia, sociologia e non solo ...

Elio Borgonovi<sup>1</sup>, Lara Bellardita<sup>2</sup>, Stefano Capolongo<sup>3</sup>,  
Carla Collicelli<sup>4</sup>, Lucio Da Ros<sup>5</sup>, Ludovica Durst<sup>6</sup>,  
Gualberto Gussoni<sup>7</sup>, Chiara Mannelli<sup>8</sup>, Carlo Petrini<sup>9</sup>,  
Giuseppe Recchia<sup>10</sup>, Paola Trogu<sup>11</sup>, Elisa Zagarri<sup>7</sup>

## **Digitalizzazione, Ricerca clinica e Medicina, tra cambi di paradigma, “comodità e socialità”**

- Molto sembra orientare la Medicina (e la ricerca biomedica) verso una progressiva automatizzazione, capace di offrire al cittadino / paziente assistenza e servizi in modalità più individualizzate e «comode», e riservare al professionista sanitario minori incombenze routinarie → ma oltre che più «automatizzate» la Medicina e la ricerca clinica sapranno essere anche più «umane» ?
- La decentralizzazione può privare il paziente della dimensione relazionale di incontro / confronto con gli altri pazienti, e la mancanza di condivisione e identità all'interno di un gruppo che sta vivendo le proprie esperienze potrebbe accentuare il sentimento di diversità, di stigma e di isolamento del paziente
- La possibilità di non doversi recare presso un centro di ricerca o un ospedale con cadenze frequenti può far sentire il paziente «meno diverso» e/o «meno malato»? E meno «straniero morale» in luoghi percepiti come estranei, non familiari, asettici ?
- Come sarebbe possibile ripensare l'architettura e i percorsi dei luoghi di cura al fine di renderli più accoglienti per gli individui che si trovano a dovervi soggiornare ?

# Dalla Biennale di Venezia 2021 ...



## The Hospital of the Future

- After years of steady gains in life expectancy, it seemed we could declare an age of good health. Thanks to improvements in sanitation, nutrition, and medicine, most of us would live to see 73. Infectious diseases were done away with, and some believed that we no longer needed to prepare for epidemics at all. And then, on the last day of 2019, the world changed.
- **The hospital as we know it is dead.** The hospital of the future will be in constant flux, like a theater, transforming its space to the event. **If organs can be 3D printed, could the hospital be 3D printed?** Using its waste as resource, **could it rebuild itself perpetually?**
- The hospital of the future will be self-sufficient. Like a greenhouse, producing its own crop. If we revive old remedies for common afflictions, could we grow just what the doctor prescribes? **The hospital of the future will take your order, like a logistics centre, sorting and sending.**
- **The hospital of the future is a place you will never go. Using its data, the hospital of the future will act remotely, treat each patient individually, monitoring one's health and operating where needed.**
- The hospital of the future will give way to the machine, liberating its staff from routine tasks, and leaving precision in the hands of accurate devices.
- **If it became automatic, could the hospital of the future be more human?**

# Qualche riflessione fra etica, psicologia, sociologia e non solo ...

Elio Borgonovi<sup>1</sup>, Lara Bellardita<sup>2</sup>, Stefano Capolongo<sup>3</sup>,  
Carla Collicelli<sup>4</sup>, Lucio Da Ros<sup>5</sup>, Ludovica Durst<sup>6</sup>,  
Gualberto Gussoni<sup>7</sup>, Chiara Mannelli<sup>8</sup>, Carlo Petrini<sup>9</sup>,  
Giuseppe Recchia<sup>10</sup>, Paola Trogu<sup>11</sup>, Elisa Zagari<sup>7</sup>

## **Digitalizzazione, Ricerca clinica e Medicina, tra cambi di paradigma, “comodità e socialità”**

- Oggi la nostra società non chiede più solo «sanità», quindi il *servizio* o la *prestazione*, ma anche un'altra Medicina, altre modalità, altre relazioni, una idea più moderna di scienza .... dovremo abituarci al confronto con una Medicina (e a una ricerca che la alimenta) sempre meno dogmatica, intrinsecamente complessa, e nella quale la complessità si può adeguatamente indagare e governare solo con un approccio «olistico» e non «riduzionistico», in altre parole «complesso»
- La Medicina è probabilmente una scienza senza pari, che agisce in una realtà multidimensionale fatta di persone, tecnologie, tempi e luoghi che sono interconnessi e generano condizioni più o meno favorevoli per gli esiti di salute pubblica e il benessere psico-fisico dei singoli cittadini / pazienti
- A queste riflessioni, seppur in una prospettiva comprensibilmente parziale e specifica, non sfuggono i Decentralized Clinical Trials, e la necessità che in essi, rispetto ai possibili limiti, prevalgano le aspettative di beneficio per i pazienti e per i ricercatori sotto il profilo sanitario, psicologico, sociologico ed etico

# *Alcune considerazioni conclusive*

- Le tecnologie digitali e i processi di «automatizzazione» stanno influenzando e hanno la prospettiva di influenzare in maniera significativa la Medicina e la Ricerca
- Il «successo» di questa trasformazione dipenderà probabilmente da una serie di fattori
  - se economicamente sostenibile per Pazienti, sistema sanitario e industriale
  - se il quadro normativo sarà rigoroso ma non penalizzante
  - se sarà «time-effective» per il personale sanitario
  - se si sarà in grado di promuovere *digital literacy* fra Cittadini e sanitari (formazione-informazione)
  - se per i Pazienti si troverà un equilibrio che non penalizzi la dimensione «sociale» e «relazionale» della malattia e del percorso di cura

**Grazie per l'attenzione**

**Gualberto**

*gualberto.gussoni@gmail.com*

**Roberto**

*triola@farmindustria.it*



# Fasi operative di uno studio e tecnologie che possono essere ad esse associate

