



AICRO^{plus}

Associazione Italiana delle CRO
e dei Service Provider per la Ricerca Clinica

AICRO

Associazione Italiana delle CRO e dei Service Provider
per la Ricerca Clinica
Piazza Meda, 3 - 20121 Milano
393 3516898
segreteria@aicro.it

www.aicro.it

Abstract: Studi Clinici Decentralizzati (DCT) in Italia. Dalla teoria alla pratica nei centri clinici italiani

Introduzione

Questo documento esamina le opportunità e le sfide legate all'implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati (DCT) o di elementi di decentralizzazione all'interno dei Clinical Trial Center ospedalieri italiani. L'obiettivo è promuovere l'innovazione nella ricerca clinica, fornendo indicazioni pratiche per facilitare l'adozione dei DCT.

1. Definizione e Contesto degli Studi Clinici Decentralizzati (DCT)

I DCT rappresentano un'evoluzione significativa rispetto agli studi clinici tradizionali, accelerata dall'innovazione tecnologica e dalla pandemia di COVID-19. La loro caratteristica distintiva è l'uso della tecnologia per condurre tutte o alcune procedure dello studio da remoto, spesso presso il domicilio del paziente.

- **Evoluzione del Modello Tradizionale:** "Ciò che distingue i DCT rispetto alla sperimentazione tradizionale è che l'impiego delle tecnologie e delle soluzioni operative non è effettuato in ospedale ma presso il domicilio del paziente, utilizzate direttamente dal soggetto stesso o, in base alla procedura da effettuare, con il supporto di personale del team di studio (ad esempio home healthcare)." Si parla di DCT anche quando lo studio prevede procedure del personale di sperimentazione effettuate fuori centro, come il monitoraggio da remoto.
- **Attività Decentralizzabili:** Le principali attività che possono essere delocalizzate includono:
 - somministrazione del consenso informato elettronico (eConsent),
 - visite sanitarie a domicilio/teleconsulto
 - spedizione diretta di farmaci sperimentali (IMP) al paziente
 - segnalazione di eventi avversi, utilizzo di app e dispositivi indossabili per il monitoraggio continuo
 - e monitoraggio remoto della sicurezza del paziente e dei dati.
- **Tipologie di DCT:** Non esiste un'unica definizione univoca, ma i DCT possono essere "full-DCT" (completamente decentralizzati) o più frequentemente "Hybrid DCT" (parzialmente decentralizzati).
- **Ruolo del Paziente:** Nei DCT, il ruolo del paziente "assume quindi maggiore rilevanza, in quanto non più solo informato e sottoposto al protocollo, ma quale soggetto attivo e



AICRO

Associazione Italiana Contract
Research Organization

collaborativo nella corretta realizzazione dello studio, e che pertanto deve essere adeguatamente formato."

- **Nuove Competenze:** I DCT richiedono l'acquisizione di "competenze 'non cliniche'" da parte del personale, inclusi i Clinical Research Associate (CRA), e l'introduzione di nuove figure professionali come bioinformatici e ingegneri.
- **Sistema di Qualità:** È fondamentale rafforzare il sistema di qualità e basare la decisione di optare per un DCT su una "valutazione del rischio che contempli anche l'impatto della decentralizzazione delle procedure sulla misura degli endpoint dello studio, sul controllo della safety dei partecipanti e sull'integrità dei dati mediante l'impiego di sistemi informatici validati."

2. Contesto Regolatorio per i DCT in Italia

Il quadro normativo italiano ed europeo è in rapida evoluzione per supportare l'adozione dei DCT, bilanciando innovazione, sicurezza dei partecipanti e integrità dei dati.

- **Riferimenti Europei:** L'EMA con il "Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials" (dicembre 2022) ha fornito indicazioni chiave su supervisione dello studio, gestione dell'IMP, eConsent, raccolta dati e protezione dei dati personali (GDPR), promuovendo un approccio basato sul rischio.
- **Evoluzione della Normativa Italiana (AIFA): Assenza Iniziale di Disciplina Specifica:** Fino a poco tempo fa, la normativa italiana non prevedeva una disciplina specifica per i DCT.
- **Spinta dal COVID-19:** La pandemia ha accelerato l'adozione con deroghe transitorie (es. consegna diretta del farmaco al paziente).
- **Influenza Europea:** Le iniziative EMA e ACT EU hanno spinto le autorità nazionali a definire linee guida.
- **Aggiornamento ICH GCP (E6 R3):** La revisione ICH E6 (R3), in vigore dal 23 luglio 2025, mira a modernizzare gli standard internazionali e include un Allegato 2 specifico sugli elementi decentralizzati.
- **Linea Guida AIFA (Agosto 2024):** La pubblicazione della "Linea guida in materia di semplificazione regolatoria ed elementi di decentralizzazione ai fini della conduzione di sperimentazioni cliniche dei medicinali in conformità al Regolamento (UE) n. 536/2014" (21 agosto 2024) è un passo fondamentale. Essa "legittima pienamente lo svolgimento di sperimentazioni cliniche decentralizzate e fornisce indicazioni su come condurle."
- **Principali Implicazioni della Linea Guida AIFA:**
 - **Fornitori Terzi:** Riconosce la possibilità di avvalersi di fornitori terzi per attività (es. consegna farmaco, personale specializzato), con responsabilità medica ultima che rimane dello sperimentatore.



AICRO

Associazione Italiana Contract
Research Organization

- **Rimborso Spese:** Consente il rimborso di spese di viaggio, vitto e alloggio per i partecipanti e accompagnatori.
- **Consegna Diretta IMP a Domicilio:** Apre alla possibilità di consegnare il farmaco sperimentale direttamente al domicilio dei partecipanti, previa valutazione del rischio.
- **Costi:** I costi di medicinali sperimentali e procedure devono essere gratuiti per il partecipante e il SSN.
- **Sperimentazioni Extra-ospedaliere:** Ammette lo svolgimento di studi in centri clinici al di fuori delle strutture ospedaliere (es. RSA).
- **Ruolo del Digitale:** Riconosce il ruolo centrale degli strumenti digitali, ma non fornisce ulteriori specifiche o impulsi, rimandando alle raccomandazioni EMA.
- **Trattamento Dati Personali:** Enfatizza la conformità al GDPR per i fornitori di servizi.
- **Consenso Informato da Remoto:** La linea guida AIFA non fornisce indicazioni specifiche, rimandando alle linee guida del Centro Nazionale di Coordinamento dei Comitati Etici che lo limitano a situazioni particolari.

3. Analisi della Situazione nei Clinical Trial Center Ospedalieri

3.1. Lato Centri Clinici e Pazienti: I DCT offrono numerosi vantaggi per i pazienti e per l'efficienza dei centri clinici.

- **Vantaggi per i Pazienti: Riduzione del Carico:** "riduzione del carico sul paziente in termini di viaggi e spese connesse per raggiungere il centro di studio."
- **Miglioramento della Qualità della Vita:** Svolgere procedure a domicilio può "ridurre la pressione psicologica legata alla necessità di doversi recare in ambiente ospedaliero, migliorando la qualità della vita del paziente."
- **Maggiore Accessibilità e Partecipazione:** Le procedure decentralizzate rendono gli studi "maggiormente accessibile" a popolazioni che altrimenti avrebbero difficoltà a recarsi in ospedale (es. mobilità ridotta, aree rurali, impegni lavorativi/familiari).
- **Vantaggi per i Centri Clinici: Supporto Remoto:** "maggiore supporto da remoto del personale del centro nei processi di reclutamento dei soggetti."
- **Alleggerimento del Carico Logistico/Organizzativo:** "alleggerimento del carico di lavoro logistico/organizzativo presso il centro."
- **Raccolta Dati Continuativa e Robusta:** L'uso di dispositivi digitali (es. smartwatch) permette una "raccolta costante e continua di dati del paziente per tutta la durata dello



AICRO

Associazione Italiana Contract
Research Organization

studio," garantendo "maggiore accuratezza e consistenza di tutte le analisi" e una migliore sorveglianza sulla safety.

- **Miglior Monitoraggio Clinico:** "l'implementazione delle soluzioni digitali può sicuramente offrire una miglior esperienza di partecipazione ma anche un miglior monitoraggio clinico del paziente da parte degli specialisti."
- **Continuità Operativa:** I DCT rappresentano una soluzione a situazioni critiche (es. pandemie) per garantire la continuità delle prestazioni di studio.
- **Sfide per i Centri Clinici: Sistemi Informatici Inadeguati:** "L'aspetto dei sistemi informatici è una problematica nazionale importante, in quanto molte strutture ospedaliere non risultano avere un sistema ICT adeguatamente sviluppato per garantire l'adattabilità e la compatibilità con programmi e applicativi esterni necessari a garantire un supporto efficace allo sviluppo di DCT."
- **Cartelle Cliniche Cartacee:** La persistenza di cartelle cliniche cartacee impedisce la Source Data Verification (SDV) e la Source Data Review da remoto.

3.2. Lato Sponsor e CRO: I DCT offrono vantaggi strategici e operativi significativi per Sponsor e CRO.

- **Accelerazione del Reclutamento:** L'accesso a un "bacino di pazienti più ampio e diversificato" può ridurre i tempi di arruolamento e la durata complessiva dello studio.
- **Facilitazione della Compliance e Riduzione del Lost to Follow-up:** "Eliminando o minimizzando le barriere logistiche tradizionali, questo approccio ridisegna l'esperienza del partecipante, trasformandola in un percorso centrato sulle sue necessità quotidiane." Ciò si traduce in "tassi di aderenza al protocollo significativamente superiori, minore abbandono precoce dello studio e dati di follow-up più completi e continui nel tempo."
- **Efficienza Operativa e Riduzione dei Costi:** Il monitoraggio remoto o centralizzato (Risk-Based Quality Management - RBQM) può "ridurre la necessità di onerose visite di monitoraggio on-site, ottimizzando l'allocazione delle risorse e potenzialmente riducendo i costi complessivi dello studio."
- **Gestione del Rischio e Business Continuity:** La conduzione di attività da remoto "garantisce una maggiore resilienza degli studi clinici di fronte a eventi imprevisti."
- **Sfide per Sponsor e CRO:** Scelta delle tecnologie appropriate, gestione della logistica decentralizzata (es. IMP a domicilio), necessità di nuove competenze, integrazione dei dati da fonti diverse e navigazione in un panorama regolatorio ancora in evoluzione.

4. Risultati Preliminari sull'Adozione dei DCT nei Centri Italiani

Un'analisi preliminare su un campione limitato di 4 centri italiani (Working Group AICRO) mostra che i DCT sono riconosciuti e in fase di adozione.



AICRO

Associazione Italiana Contract
Research Organization

- **Diffusione:** Tutti i centri hanno condotto o valutato studi con elementi decentralizzati negli ultimi 5 anni.
- **Approccio Ibrido Dominante:** Tutti i centri hanno implementato o valutato un approccio di tipo "Ibrido," indicando che la decentralizzazione completa è ancora rara.
- **Processi Decentralizzati Più Diffusi:** L'uso di ePRO/eCOA (Patient/Clinical Reported Outcomes elettronici) è il più comune (4 centri su 4), seguito da televisite o App specifiche (3 centri su 4). Altri processi come l'eConsent o la Remote SDV sono meno diffusi nel campione.
- **Ostacoli e Sfide:** I principali ostacoli sono "limiti di budget e carenza di personale qualificato," seguiti da "Logistica (es. spedizione farmaci, gestione campioni)" e "Potenziali rischi (clinici, operativi, di compliance)."
- **Benefici Attesi/Riscontrati:** I centri percepiscono i principali benefici in: "Ampliamento della base di pazienti," "Ottimizzazione delle risorse ospedaliere," e "Incremento della visibilità e del ruolo del centro" (tutti menzionati da 3 centri su 4).

5. Requisiti dei Centri Clinici Coinvolti in un DCT

I centri clinici che conducono DCT devono soddisfare requisiti specifici per garantire qualità, sicurezza e integrità dei dati.

- **Requisiti Generali:** Organizzazione ben articolata, team di professionisti esperti, tecnologia avanzata, piattaforme online per la comunicazione, software per raccolta e analisi dati.
- **Attrezzature Mediche:** Necessità di fornire ai pazienti attrezzature mediche controllate e collaudate (es. sfigmomanometri, pulsossimetri) e eventualmente frigoriferi/congelatori allarmati per farmaci a domicilio.
- **Personale Qualificato:** Team multidisciplinare (medici, infermieri, esperti di tecnologia, coordinatori di ricerca clinica) formati sulle CGP e specifici ruoli per attività a domicilio o remoto (es. medici e infermieri per visite domiciliari, farmacisti per spedizione farmaci).
- **Requisiti dei Laboratori:** Devono adattarsi alla gestione di campioni raccolti a domicilio, con sistemi di raccolta semplificati, trasporto certificato a temperatura controllata, protocolli validati per la stabilità dei campioni, sistemi LIMS integrati e reportistica tempestiva. Necessaria validazione metodologica specifica per campioni auto-prelevati, controlli qualità rafforzati e adeguamenti normativi (GDPR, GCP).
- **Requisiti dei Sistemi Informativi e Tecnologie (ICT):Infrastruttura di Base:** Connettività robusta e ridondante, hardware dedicato, backup e disaster recovery.
- **Software Specializzati:** Piattaforme EDC validate, sistemi per ePRO/eCOA, piattaforme di telemedicina certificate, sistemi eConsent (con verifica identità e autenticazione sicura).



AICRO

Associazione Italiana Contract
Research Organization

- **Conformità e Sicurezza:** Conformità GDPR, crittografia, anonimizzazione/pseudonimizzazione, validazione GAMP 5, 21 CFR Part 11, Multi-factor authentication, cybersecurity.
- **Interoperabilità:** Integrazione con cartelle cliniche elettroniche (EHR) e dispositivi indossabili/biosensori.
- **Gestione e Supporto:** Helpdesk dedicato, gestione delle modifiche software con test di regressione.
- **Requisiti Procedurali per il Controllo Qualità:** Adattamento delle SOP tradizionali per includere: validazione e qualifica tecnologica, verifica dell'integrità dei dati decentralizzati (anche SDV remota), controllo della catena di distribuzione dell'IMP (temperatura, conservazione a domicilio), monitoraggio dell'aderenza terapeutica, standardizzazione delle visite virtuali, gestione delle deviazioni specifiche DCT, formazione e competenza del personale e dei pazienti, integrazione con sistemi di qualità esistenti e adattamento del Trial Master File (TMF).
- **Considerazioni Critiche dei Centri Clinici:** I centri sottolineano la necessità di "chiarire la responsabilità dei ruoli dei vari attori e le criticità relative alla gestione della terapia," oltre alla logistica complessa (rispetto tempistiche, trasporto e gestione temperature, smaltimento farmaci).

6. Esperienze Pratiche nell'Implementazione di Studi DCT: Lezioni Apprese

Due casi studio illustrano l'applicazione pratica dei DCT e le sfide superate.

- **Caso 1: Piattaforma Tecnologica per la Gestione dei Farmaci Sperimentali a Domicilio (IMP)**
Problema: Gestione logistica complessa di grandi volumi di farmaco (sacche da 2 litri, più volte al giorno per 180 giorni) con formulazioni variabili e rifornimento dinamico.
Soluzione: Implementazione di una piattaforma tecnologica dedicata per calcolare piani di spedizione, gestire rifornimenti dinamici, comunicazioni tempestive, tracciabilità completa, contabilità e scorte, garantendo la protezione dei dati.
Lezioni Apprese: "è fondamentale allineare le procedure dello studio con la pratica clinica standard," una "piattaforma tecnologica dedicata è essenziale per gestire la complessità delle spedizioni degli IMP," e "le moderne tecnologie possono facilitare la comunicazione in tempo reale."
- **Caso 2: Soluzione eConsent per Studi Pediatrici**
Problema: Sfide uniche nell'ottenimento del consenso informato elettronico da parte di genitori/tutori (accesso alle informazioni, identificazione remota, firma valida, prova di

approvazione/revoca, autenticità documenti, replica processo faccia a faccia, disarmonia normativa europea).

Soluzione: Implementazione di una soluzione eConsent ibrida (cartacea ed elettronica) in diverse fasi: fornitura informazioni (cartaceo a casa), identificazione remota del genitore (videochiamata con link/PIN), firma elettronica da remoto, accesso alla copia del consenso firmato e possibilità di revoca datata e firmata.

Lezioni Apprese: "è essenziale mantenere il flusso di lavoro il più semplice possibile," "sponsor e CRO devono collaborare con i comitati etici per ottenere l'approvazione," e i fornitori devono essere "in grado di fornire soluzioni flessibili e altamente personalizzabili."

Conclusioni Generali

I documenti evidenziano una chiara direzione verso l'adozione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia, spinta dall'innovazione tecnologica e dalle lezioni apprese dalla pandemia. Sebbene i benefici siano molteplici, in particolare per l'accessibilità dei pazienti, la raccolta dati e l'efficienza operativa, persistono sfide significative legate all'adeguamento delle infrastrutture ICT dei centri clinici, alla logistica complessa e alla necessità di un framework regolatorio più armonizzato e dettagliato per alcuni aspetti (es. eConsent remoto).

La nuova Linea Guida AIFA rappresenta un passo cruciale per legittimare e dare indicazioni sui DCT in Italia. Il successo futuro dipenderà dalla capacità di investire in tecnologia, formare il personale, definire procedure di qualità robuste e favorire una stretta collaborazione tra tutti gli attori coinvolti, garantendo sempre la sicurezza dei pazienti e l'integrità dei dati.