



AICRO^{plus}

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

AICROplus

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

Studi Clinici Decentralizzati nei Clinical Trial Center Ospedalieri Italiani

Dalla teoria alla pratica nei centri clinici italiani

AICRO

Antoinette van Dijk (Chair WG CTC)

Mariagrazia Felisi (Co-Chair WG CTC)

Franco Schiannini (Chair sottogruppo Studi DCT)

Angela Germinario

Marco Monari

AOU di Parma

Silvia Lazzarelli

AOSP di Bologna

Gabriella Tarantini

IEO

Maria Angela Massaro (Co-Chair sottogruppo Studi DCT)

Giulia Peruzzotti



AICRO^{plus}

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

INTRODUZIONE	4
1. DEFINIZIONE DI STUDIO CLINICO CENTRALIZZATO.	6
2. CONTESTO REGOLATORIO PER GLI STUDI CLINICI DECENTRALIZZATI (DCT) IN ITALIA	9
2.1. RIFERIMENTI EUROPEI	9
2.2. NORMATIVA E LINEE GUIDA ITALIANE (AIFA)	9
EVOLUZIONE DEL PANORAMA REGOLATORIO:	9
PRINCIPALI IMPLICAZIONI DELLA NUOVA LINEA GUIDA AIFA:	10
ANALISI DELLA SITUAZIONE NEI CLINICAL TRIAL CENTER OSPEDALIERI.	12
3. 12	
3.1. LATO CENTRI CLINICI E PAZIENTI	12
ASPETTI LEGATI ALLE PROCEDURE DI STUDIO	12
ASPETTI LEGATI ALL'ETEROGENEITÀ DELLA POPOLAZIONE	12
ASPETTI LEGATI AL RECLUTAMENTO	12
ASPETTI LEGATI ALLA RACCOLTA DATI E ALLA LORO GESTIONE	13
ASPETTI LEGATI ALLA GESTIONE DELLO STUDIO E QUALITÀ DEL DATO	14
3.2. LATO SPONSOR E CRO	14
ACCELERAZIONE DEL RECLUTAMENTO E TIMELINE DELLO STUDIO	15
EFFICIENZA OPERATIVA E POTENZIALE RIDUZIONE DEI COSTI	15
GESTIONE DEL RISCHIO E BUSINESS CONTINUITY	15
4. ANALISI QUANTITATIVA DELL'ESPERIENZA CON I DCT: RISULTATI PRELIMINARI	17
4.1. ADOZIONE E TIPOLOGIA DI STUDI	17
4.2. PROCESSI DECENTRALIZZATI IMPLEMENTATI	17
4.3. NUMERO DI STUDI E SUCCESSO	17
4.4. OSTACOLI E SFIDE	18
4.5. BENEFICI ATTESI/RISCONTRATI	18
4.6. CONSIDERAZIONI	18
5. REQUISITI DEI CENTRI CLINICI COINVOLTI IN UN DCT. [CC-IEO]	19
5.1. SCOPO	19
5.2. REQUISITI DEI CENTRI CLINICI	19



AICRO^{plus}

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

6. ESPERIENZE PRATICHE NELL'IMPLEMENTAZIONE DI STUDI DCT: LEZIONI APPRESE E INSIDIE DA EVITARE [AICRO]	28
6.1. CASO 1: PIATTAFORMA TECNOLOGICA PER LA GESTIONE DEI FARMACI SPERIMENTALI A DOMICILIO:	28
RISULTATI	29
LEZIONI APPRESE	29
CONSIDERAZIONI FINALI	29
6.2. CASO 2: SOLUZIONE EConsent PER STUDI PEDIATRICI	30
INTRODUZIONE	30
SFIDE	30
SOLUZIONE	30
LEZIONI APPRESE	31
CONCLUSIONI	31



AICRO^{plus}

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

Introduzione

Questo documento si propone di esplorare le opportunità e le sfide legate all'implementazione degli studi clinici decentralizzati (DCT) o elementi di decentralizzazione nei Clinical Trial Center ospedalieri italiani, con l'obiettivo di promuovere l'innovazione nella ricerca clinica. In particolare, si vuole determinare il livello di adozione di questo approccio di lavoro e fornire indicazioni pratiche per facilitarne l'adozione, prendendo in considerazione i seguenti aspetti:

- **Definizione e contesto dei DCT:** Innanzitutto una definizione di studio clinico decentralizzato, evidenziando come l'innovazione tecnologica e la pandemia da COVID-19 abbiano accelerato l'adozione di sistemi digitali nelle sperimentazioni cliniche. I DCT rappresentano un'evoluzione degli studi clinici tradizionali, in cui l'uso della tecnologia permette di condurre da **remoto** tutti o alcuni processi.
- **Obiettivi del documento:** L'obiettivo principale è analizzare lo scenario attuale dei Clinical Trial Center ospedalieri italiani, identificando i requisiti necessari per condurre studi DCT. Il documento si propone di fornire indicazioni utili per affrontare gli ostacoli e le limitazioni incontrate nell'implementazione di questi studi, basandosi sull'esperienza delle aziende del gruppo di lavoro (WG).
- **Analisi della situazione nei Clinical Trial Center ospedalieri:** Verrà presentata un'analisi dettagliata della situazione attuale nei centri clinici, sia dal punto di vista dei centri e dei pazienti, sia dal lato degli Sponsor e delle CRO. Per quanto riguarda i centri clinici e i pazienti, verranno esaminati gli aspetti legati alle procedure di studio, all'eterogeneità della popolazione, al reclutamento, alla raccolta dati e alla loro gestione, nonché alla gestione complessiva dello studio e alla qualità dei dati. Dal punto di vista degli Sponsor e delle CRO, il documento affronterà temi come l'accesso a fasce più ampie di popolazione, la raccolta di dati uniformi, il monitoraggio in tempo reale dei dati e la riduzione dei costi di monitoraggio.
- **Requisiti per i centri clinici:** Saranno definiti i requisiti che i centri clinici devono possedere per condurre studi decentralizzati, includendo aspetti organizzativi, tecnologici e procedurali specifici per garantire la qualità e la sicurezza dei dati. I centri clinici devono avere un'organizzazione ben articolata, un team di professionisti esperti, piattaforme online per la comunicazione e software per la raccolta e analisi dei dati. Saranno inoltre delineati i requisiti per la gestione dei farmaci, delle attrezzature mediche, del personale e dei sistemi informativi.
- **Ostacoli e limitazioni:** Il documento esplorerà gli ostacoli e le limitazioni incontrate nell'implementazione di studi DCT, come il coinvolgimento dei pazienti, l'accessibilità e la semplificazione, il coordinamento e il supporto tecnologico, la regolamentazione, la fiducia nella tecnologia, i costi, la complessità e la sicurezza. Verranno analizzati i problemi e le sfide relativi alla logistica, al rispetto delle tempistiche dei protocolli, al trasporto e alla gestione delle temperature, fino alla distruzione e allo smaltimento dei farmaci.
- **Esperienze pratiche e lezioni apprese:** Il documento presenterà case study sull'implementazione di piattaforme tecnologiche per la gestione dei farmaci sperimentali a



AICRO^{plus}

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

domicilio e soluzioni eConsent per studi pediatrici, offrendo spunti pratici per una agevole applicazione dei DCT.

In sintesi, questo documento mira a fornire una guida aggiornata e, possibilmente, pratica per l'implementazione di studi clinici decentralizzati nei centri ospedalieri italiani, promuovendo l'innovazione e migliorando l'efficienza della ricerca clinica.

Definizione di studio clinico centralizzato.

L'innovazione tecnologica e la pandemia da COVID-19 hanno avuto un notevole impatto e dato una forte accelerazione all'utilizzo di sistemi digitali anche nelle sperimentazioni cliniche. La tecnologia digitale, sistema che utilizza piattaforme informatiche, connettività, software e/o sensori, per l'assistenza sanitaria (ad esempio somministrazione di diari elettronici ai pazienti o ricorso al centralized monitoring) negli studi clinici è in uso già da diversi anni, ma solo recentemente, in seguito alla capillare diffusione di strumenti e applicativi per la telemedicina che consentono la tempestiva raccolta di numerose informazioni senza la necessità di recarsi in ospedale, sta trasformando l'approccio alla ricerca clinica.

In questo scenario si inseriscono i Decentralized Clinical trials, DCT, che si possono considerare l'evoluzione in termini operativi degli studi clinici tradizionali eseguiti presso il centro sperimentale. 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 l'attuazione di procedure ad opera del personale della sperimentazione effettuate al di fuori del centro, come ad esempio il monitoraggio da remoto. Le principali attività che si possono delocalizzare sono essenzialmente ma non esclusivamente:

1. Somministrazione del consenso informato elettronico.
2. Visite sanitarie al domicilio del paziente, o comunque lontano dal centro sperimentale con teleconsulto,
3. Spedizione diretta di medicinali sperimentali (IMP)
4. Segnalazione delle informazioni sulla sicurezza dei medicinali (monitoraggio degli Eventi Avversi)
5. Utilizzo di specifiche applicazioni (app), dispositivi indossabili per il monitoraggio sistematico o in continuo di parametri biologici o rilevazione di informazioni studio specifiche (es revisione centralizzata delle immagini, questionari elettronici).
6. Monitoraggio da remoto della sicurezza del paziente e dei dati basati su una valutazione del rischio associato alla sperimentazione.

Non esiste ancora un'unica definizione di DCT ma sono stati pubblicati diversi documenti di riferimento. Anche le Autorità Regolatorie Nazionali ed Internazionali si sono adoperate per emanare documenti a supporto con raccomandazioni sulla gestione degli studi clinici che prevedono l'impiego di elementi decentralizzati al fine di garantire che i DCT siano realizzati nel rispetto della safety dei soggetti in studio, della tutela della privacy e dell'affidabilità dei dati raccolti.

La US Food and Drug Administration (FDA) nel documento "CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials", pubblicato nel 2018, definisce i DCT come studi *"executed through telemedicine and mobile/local healthcare providers (HCPs), using procedures that vary from the traditional clinical trial model (e.g., the investigational medical product [IMP] is shipped directly to the trial participant)"*.



AICRO^{plus}

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

Secondo la definizione data dal programma Trials@home, promossa nell'ambito dell'Innovative Medicines Initiative i (Remote) DCT sono *“an innovation in clinical trials that combine technological solutions and user centred design to improve accessibility for participants. By moving trial activities nearer to the participant and allowing individuals more choice in how to participate, they offer the promise of improved recruitment and retention, better engagement and superior generalisability of results when compared to more conventional, or traditional, site-based clinical trials”....*”.

Mentre l'Association of Clinical Research Organization (ACRO) nel suo documento, ACRO DCT White Paper: A New Quality-by-Design, Risk-Based Framework (2020), definisce gli studi clinici decentralizzati come trials *“focused on bringing the trial to the patient by utilizing local healthcare providers, optimizing digital health technologies, and enabling the voice of the patient in order to accelerate medicinal product development, speed delivery of therapies to patients, and create efficiencies across clinical research processes.”*.

Caratteristica quindi dei DCT è l'effettuazione di una o più procedure lontano dal centro clinico con trasmissione delle informazioni mediante tecnologia digitale. Sulla base di questa definizione, le sperimentazioni che prevedono l'accesso in ospedale del paziente per la somministrazione di una procedura anche mediante l'utilizzo di sistemi digitali in loco non si possono considerare DCT, ma più propriamente Digital trial (integrazione di strumenti o App digitali in sperimentazioni condotte presso il centro clinico) come pure gli studi definiti Virtual trial, ovvero progetti in cui non è contemplato l'arruolamento del paziente ma che si basano su algoritmi/modelli computazionali per la verifica degli endpoint di studio.

Con lo sviluppo dei DCT, detti full-DCT se completamente decentralizzati o Hybrid DCT se parzialmente decentralizzati, si assiste ad un radicale cambiamento di prospettiva e di modalità di gestione delle sperimentazioni in tutte le fasi, dal disegno alla conclusione.

L'impiego appropriato delle tecnologie digitali ad oggi disponibili consente di progettare e condurre le sperimentazioni concentrandone le attività, laddove possibile, vicino al luogo in cui si trova il paziente, delocalizzando tutte o, più frequentemente, alcune procedure, dal sito sperimentale.

Il ruolo del paziente (e del caregiver, quando previsto) in sperimentazione assume quindi maggiore rilevanza, in quanto non più solo informato e sottoposto al protocollo, ma quale soggetto attivo e collaborativo nella corretta realizzazione dello studio, e che pertanto deve essere adeguatamente formato. In questo contesto è fondamentale anche il contributo che le Associazioni dei pazienti possono apportare fin dalla fase di progettazione dello studio.

Analogamente deve essere consolidata l'infrastruttura di ricerca del centro sperimentale, in particolare con la presenza stabile di un coordinatore del progetto (study coordinator) per la parte organizzativa-gestionale, nonché tecnologica. Gli attori coinvolti in una sperimentazione con attività decentralizzate non solo devono essere esperti e consapevoli del loro ruolo, ma devono anche acquisire competenze “non cliniche”, compresi i Clinical Research Associate (CRA) deputati al monitoraggio dei dati, che



AICRO^{plus}

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

sempre più frequentemente si svolge in modalità ibrida con visite da remoto e/o verifica centralizzata dei dati trasmessi, al fine di ridurre le visite al centro ottimizzando la source data verification.

Inoltre, con i DCT si aggiungono al team del progetto figure professionali nuove rispetto ai clinical trials tradizionali, quali ad esempio bioinformatici, tecnici e ingegneri deputati allo sviluppo e controllo dei sistemi informatici e dei dispositivi utilizzati per tutta la durata dello studio.

Affinché siano garantite prove di efficacia e sicurezza, nelle sperimentazioni DCT è necessario rafforzare il sistema di qualità che mantenga il controllo di tutti i processi. La decisione di optare per un DCT deve essere basata 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 per la raccolta, trasmissione, elaborazione e conservazione dei dati.

Occorre altresì considerare la velocità della trasmissione delle informazioni che la digitalizzazione ha reso possibile, consentendo in tempi rapidissimi la raccolta di numerosissimi dati, da cui la necessità di avere un efficiente sistema di verifica e supervisione garantito in tempo reale (ad esempio mediante implementazione sistemi di alert di sicurezza, efficiente gestione delle comunicazioni, sistemi di verifica della compliance al trattamento e al protocollo ecc.).

Contesto Regolatorio per gli Studi Clinici Decentralizzati (DCT) in Italia

L'adozione degli Studi Clinici Decentralizzati (DCT) in Italia si inserisce in un quadro normativo europeo e nazionale in evoluzione, volto a garantire la sicurezza dei partecipanti, l'integrità dei dati e la validità scientifica delle sperimentazioni, pur abbracciando l'innovazione tecnologica.

Riferimenti Europei

Come accennato in precedenza, a livello europeo, la European Medicines Agency (EMA) ha fornito raccomandazioni significative con il documento "Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials" (dicembre 2022). Questo documento sottolinea l'importanza di un approccio basato sul rischio (risk-based approach) nella pianificazione e conduzione dei DCT, focalizzandosi su aspetti cruciali come:

- **Supervisione dello studio:** Mantenere un adeguato controllo da parte dello sperimentatore principale anche sulle attività decentralizzate.
- **Gestione del farmaco sperimentale (IMP):** Assicurare la tracciabilità, le corrette condizioni di conservazione e la gestione sicura dell'IMP consegnato al domicilio del paziente.
- **Consenso Informato Elettronico (eConsent):** Definire procedure chiare per l'ottenimento e la documentazione del consenso in formato digitale.
- **Raccolta Dati e Monitoraggio:** Validare le tecnologie utilizzate per la raccolta dati e definire strategie di monitoraggio appropriate (in loco, remoto, centralizzato).
- **Protezione dei Dati Personali:** Garantire la conformità al Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR).

Normativa e Linee Guida Italiane (AIFA)

Il panorama regolatorio italiano per gli studi clinici decentralizzati (DCT) sta evolvendo significativamente, in linea con le tendenze internazionali e con l'obiettivo di **semplificare le procedure, aumentare l'accessibilità per i pazienti e sfruttare le potenzialità delle tecnologie digitali**.

Evoluzione del panorama regolatorio:

- **Assenza di una disciplina specifica iniziale:** Fino a tempi recenti, l'ordinamento italiano non prevedeva una disciplina specifica per le sperimentazioni cliniche decentralizzate. La normativa vigente regolava principalmente i trial condotti nelle strutture sanitarie (modello "site-based").
- **Spinta dall'emergenza COVID-19:** La pandemia di COVID-19 ha rappresentato un'accelerazione nell'adozione di elementi decentralizzati, con l'introduzione da parte di AIFA



AICRO^{plus}

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

di **deroghe transitorie** che permettevano lo svolgimento di alcune procedure al di fuori dei siti sperimentali, come la consegna diretta del farmaco sperimentale al paziente.

- **Influenza delle iniziative europee:** A livello europeo, l'EMA ha emanato nel dicembre 2022 la "Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials" con l'obiettivo di favorire l'uso di elementi decentrati e spingere le autorità nazionali a definire linee guida sul tema. Questa raccomandazione, pur non essendo vincolante, ha rappresentato un importante documento di indirizzo. L'iniziativa ACT EU (Accelerating clinical trials in the Eu) ha incluso tra le sue azioni prioritarie il tema degli studi clinici decentralizzati.
- **Pubblicazione della Linea Guida AIFA (agosto 2024):** Un passo fondamentale è stata la pubblicazione, il 21 agosto 2024, 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**" da parte di AIFA. Questa linea guida riprende i principi e i contenuti della raccomandazione EMA e mira a **chiarire le disposizioni relative ad aspetti organizzativi specifici per il contesto nazionale**. Essa legittima pienamente lo svolgimento di sperimentazioni cliniche decentralizzate e fornisce indicazioni su come condurle.
- **Riferimento a documenti pregressi:** La linea guida AIFA fa riferimento anche a documenti come il rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità e il progetto della Fondazione Smith Kline, entrambi del 2022, che già illustravano la liceità e le modalità di svolgimento della sperimentazione decentralizzata attraverso strumenti digitali.
- **Aggiornamento delle ICH GCP (E6 R3):** nel 2025 è entrata in vigore la revisione ICH E6 (R3) delle Good Clinical Practice (GCP), che mira a modernizzare gli standard internazionali, fornire maggiore flessibilità per l'uso di innovazioni tecnologiche e affrontare la crescente diversità dei trial e delle fonti di dati. L'Allegato 2 di questa revisione si concentra specificamente sulle sperimentazioni che incorporano elementi decentralizzati.

Principali implicazioni della nuova Linea Guida AIFA:

- **Utilizzo di fornitori terzi di servizi:** AIFA riconosce che la conduzione di sperimentazioni può richiedere competenze o risorse aggiuntive non sempre disponibili nei siti sperimentali e permette di avvalersi di **fornitori terzi** per attività come la consegna del farmaco, personale specializzato, ecc. Vengono definiti **requisiti** per il coinvolgimento di questi fornitori, tra cui la definizione di ruoli e responsabilità contrattuali, la formazione del fornitore, e la garanzia della protezione dei dati personali. La responsabilità medica ultima rimane comunque dello sperimentatore.
- **Rimborso spese e indennità per i partecipanti:** È consentito il **rimborso delle spese** di viaggio, vitto e alloggio per i partecipanti e i loro accompagnatori, con modalità da descrivere nel contratto e approvare dal Comitato Etico. L'**indennità di mancato guadagno** è ammessa solo per volontari sani e nei casi previsti dal Regolamento UE 536/2014.



AICRO^{plus}

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

- **Consegna diretta del medicinale sperimentale al domicilio:** AIFA apre alla possibilità di consegnare il farmaco sperimentale direttamente al domicilio dei partecipanti tramite vari canali (farmacia ospedaliera, territoriale delegata, deposito o fornitore di servizi), previa valutazione del rischio e nel rispetto delle caratteristiche del farmaco e dello studio. Questo rappresenta un cambiamento rispetto al passato, dove la consegna diretta non era esplicitamente prevista.
- **Attribuzione dei costi:** I medicinali sperimentali e ausiliari, i dispositivi e le procedure previste dal protocollo devono essere gratuiti per il partecipante e per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con i costi interamente a carico del promotore.
- **Sperimentazioni in realtà extra-ospedaliere:** È ammesso lo svolgimento di sperimentazioni cliniche relative a condizioni di salute pubblica in **centri clinici al di fuori delle strutture ospedaliere**, incluse RSA e istituzioni pubbliche.
- **Ruolo del digitale:** La linea guida riconosce il ruolo centrale della **trasformazione tecnologica** e degli strumenti digitali per lo svolgimento da remoto di diverse attività (monitoraggio tramite wearable, raccolta parametri vitali, e-consent, ecc.). Viene sottolineata la necessità di affidarsi a fornitori specializzati per competenze tecnologiche specifiche. Tuttavia, la linea guida AIFA non fornisce ulteriori specifiche o impulsi verso un'innovazione tecnologica applicata ai trial decentralizzati, rimandando alle raccomandazioni EMA del 2022.
- **Trattamento dei dati personali:** Viene posta particolare attenzione al **trattamento dei dati personali** dei partecipanti da parte dei fornitori di servizi, che devono essere nominati responsabili del trattamento ai sensi del GDPR e garantire misure tecniche e organizzative adeguate.
- **Consenso informato da remoto:** La linea guida AIFA non fornisce indicazioni specifiche sulla **raccolta del consenso informato a distanza**, un aspetto delicato dei DCT su cui le raccomandazioni europee forniscono indicazioni, pur preferendo un primo colloquio di persona. A livello nazionale, le linee di indirizzo del Centro nazionale di Coordinamento dei Comitati etici limitano la raccolta del consenso a distanza a situazioni particolari.

In sintesi, il panorama regolatorio italiano per i DCT è in fase di **definizione e apertura**, con la recente Linea Guida AIFA che rappresenta un passo significativo verso la semplificazione e la decentralizzazione delle sperimentazioni cliniche. Le principali implicazioni includono una maggiore flessibilità operativa, la possibilità di coinvolgere un numero più ampio e diversificato di pazienti, la riduzione degli oneri logistici, e l'integrazione di soluzioni digitali. Tuttavia, rimangono alcune sfide aperte, come l'armonizzazione normativa completa e la necessità di garantire la sicurezza dei pazienti e l'integrità dei dati in un contesto decentralizzato. L'evoluzione continuerà con l'entrata in vigore della revisione ICH E6 (R3), che fornirà ulteriori indicazioni a livello internazionale.

Analisi della Situazione nei Clinical Trial Center Ospedalieri.

Lato Centri Clinici e Pazienti

Un'evidenza indiscussa, nata a seguito della pandemia da Sars-CoV-2, è la necessità di implementare la digitalizzazione di moltissimi aspetti della vita quotidiana, tra i quali non hanno fatto eccezione gli studi clinici. Ciò ha permesso la gestione da remoto della quasi totalità delle attività di studio, rispondendo così ad una serie di esigenze ed urgenze che prima risultavano di difficile gestione.

Il potenziale beneficio della digitalizzazione coinvolge molti aspetti tra cui, la possibilità di gestire da remoto le attività di uno studio, questo potrebbe incentivare maggiormente alla partecipazione dei pazienti.

I DCT possono rappresentare quindi il modo in cui la tecnologia, attraverso telemedicina, visite mediche domiciliari, spedizione diretta al paziente, moduli di consenso elettronici e digital tools (cellulare, wearable devices), viene utilizzata per facilitare la partecipazione agli studi clinici, minimizzando l'impatto sulla quotidianità dei pazienti arruolati ed eliminando la necessità di recarsi fisicamente al centro. Con lo sviluppo di DCT efficienti, i benefici sia per i pazienti che per il personale del centro, sono molteplici: riduzione del carico sul paziente in termini di viaggi e spese connesse per raggiungere il centro di studio; maggiore supporto da remoto del personale del centro nei processi di reclutamento dei soggetti; maggiore supervisione della compliance al protocollo di studio e alleggerimento del carico di lavoro logistico/organizzativo presso il centro.

Tra le esigenze a cui i DCT trovano una risposta possiamo individuare:

Aspetti legati alle procedure di studio

Svolgere procedure mediche legate ad uno studio clinico nel proprio ambiente domestico, con la presenza di familiari, potrebbe ridurre la pressione psicologica legata alla necessità di doversi recare in ambiente ospedaliero, migliorando la qualità della vita del paziente. Migliorare la vita in studio dei pazienti arruolati, potrebbe riflettersi positivamente sull'opinione dell'intero contesto sociale in merito alla ricerca clinica.

Aspetti legati all'eterogeneità della popolazione

Un altro aspetto critico nella ricerca clinica è l'eterogeneità della popolazione in studio in quanto è essenziale da rispettare per garantire: la rappresentatività del campione oggetto di studio in relazione all'intera popolazione e la robustezza dei dati generati. Anche per questo aspetto può risultare molto utile lo sviluppo di DCT. Procedure decentralizzate rendono lo studio maggiormente accessibile in quanto, direttamente al domicilio del paziente, è presente tutto il necessario per la partecipazione e per essere compliant al protocollo.

Aspetti legati al reclutamento

A tal proposito anche gli enti regolatori internazionali si sono espressi a favore della digitalizzazione degli studi in generale, compreso il processo di ottenimento del Consenso Informato, in dettaglio,



AICRO^{plus}

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

secondo la definizione fornita dall' FDA(1), per eConsent si intende "l'uso di sistemi e procedure elettroniche che impiegando electronic media (audio, grafici, video, podcast, siti web) consentono di trasmettere le informazioni relative allo studio e di documentare il consenso informato alla partecipazione." L'utilizzo quindi di un formato maggiormente intuitivo e fruibile consente di trasmettere più facilmente informazioni mediche complesse, facilitando il processo di ottenimento del consenso anche da remoto. Il beneficio di quanto detto sopra avrebbe una ricaduta sia sul processo di reclutamento che su quello di ritenzione dei partecipanti, in quanto migliora la comprensione delle procedure di studio. Questo approccio risulta essere, nell'era della digitalizzazione, un elemento utile a migliorare il coinvolgimento dei partecipanti (2).

La possibilità di accedere ad uno studio direttamente da remoto permette anche il coinvolgimento di quella fetta di popolazione che, per svariate motivazioni (es: condizioni socioeconomiche, difficoltà di deambulazione, necessità lavorative/familiari), non ha la possibilità di recarsi fisicamente e/o frequentemente in strutture lontane dal proprio domicilio. Offrendo opzioni decentralizzate per la partecipazione a studi clinici, si aumentano le opzioni terapeutiche per il paziente stesso.

Aspetti legati alla raccolta dati e alla loro gestione

Un'altra esigenza a cui i DCT possono rispondere è l'incremento della quantità di dati che posso essere raccolti durante uno studio clinico. Fino ad oggi negli studi clinici i dati venivano raccolti esclusivamente durante le visite da protocollo effettuate on-site, mentre con lo sviluppo dei DCT si apre la possibilità della raccolta costante e continua di dati del paziente per tutta la durata dello studio. La raccolta continuativa del dato si realizza con l'utilizzo di dispositivi digitali (digital tools), ad esempio uno smartwatch, che rende possibile la misurazione di parametri biologici registrati a cadenze prestabilite, oggettivi e quantificabili. Aumentando la numerosità dei dati raccolti con i digital tools si garantisce una maggiore accuratezza e consistenza di tutte le analisi effettuate a favore del razionale/endpoint di studio e utili a valutare l'efficacia del farmaco. È garantita così anche la sorveglianza sulla safety del paziente e la possibilità di ottenere una migliore analisi del profilo di sicurezza legato alla molecola in studio.

La raccolta di un numero maggiore di dati robusti durante lo studio permette, inoltre, una miglior stratificazione della popolazione, fornendo maggiori dettagli sulla risposta alla terapia al fine di stabilire eventuali sub-popolazioni all'interno del campione. L'utilizzo di dispositivi che registrino i dati autonomamente, garantisce una migliore aderenza alle procedure di studio diminuendo il coinvolgimento attivo del paziente.

La sorveglianza costante dei parametri/procedure di studio fornisce maggiori informazioni relative alle patologie in studio, dando la possibilità di comprendere meglio le varie manifestazioni o sintomi la cui interpretazione più accurata aiuterà nello sviluppo di trattamenti più efficaci.

Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione oltre all'efficacia terapeutica è la qualità della vita del paziente. L'utilizzo di dispositivi che garantiscano una registrazione costante delle informazioni tramite questionari o altri strumenti, permette di verificare, con maggior precisione, l'impatto del trattamento sulla qualità di vita del paziente. Il focus di ogni sperimentazione è il benessere e la sicurezza del

paziente e 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.

Aspetti legati alla gestione dello studio e qualità del dato

Altro elemento di decentralizzazione, che però si applica anche a studi dal disegno tradizionale, è l'implementazione di monitoraggio da remoto del dato raccolto.

Fino ad oggi la supervisione sulla qualità del dato veniva attuata esclusivamente tramite monitoraggi on site, un'attività onerosa in termini di tempo ed economici.

Lo scenario pandemico degli anni precedenti, impendendo per lungo periodo l'accesso alle strutture sanitarie, ha accelerato il processo di sviluppo delle attività di monitoraggio da remoto finalizzate a garantire la qualità del dato raccolto anche da remoto.

Il remote monitoring viene definito dallo studio "Monitoring advances including consent: learning from COVID-19 trials and other trials running in UKCRC registered clinical trials units during the pandemic" (3) come la valutazione della qualità dello studio effettuata da remoto. Questa attività può includere l'invio di documenti redatti durante lo studio all'ufficio centrale, il quale effettua i vari controlli da remoto attraverso video-conferenze o telefonate di monitoraggio. Il monitor, attraverso accessi temporanei gestiti e controllati dai servizi ICT del centro clinico, potrebbe quindi avere accesso diretto alla documentazione elettronica raccolta durante lo studio.

Come evidenziato dalla pandemia, in casi emergenziali, non è possibile garantire la continuità delle prestazioni di studio on site, da qui è nata l'esigenza di sviluppare/pensare ad attività decentralizzate.

Oltre ai benefici descritti nelle sezioni precedenti, questo approccio può rappresentare una soluzione a situazioni critiche di difficile gestione.

Avere a disposizione procedure digitalizzate da mettere in atto in momenti cruciali della sperimentazione per ridurre bias e far proseguire agevolmente lo studio è una urgenza a cui i DCT possono fornire una efficace soluzione. La digitalizzazione di percorsi complessi come quelli previsti dai protocolli di studio necessita però di un sistema informatico prestante ed adeguato.

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.

In linea con quanto detto sopra, molti centri clinici italiani utilizzano cartelle cliniche cartacee su cui è impossibile svolgere una Source Data Verification e source data review da remoto, impedendo il monitoraggio da remoto. Sviluppare e condurre un DCT può rappresentare la spinta necessaria ad implementare i sistemi informatici di cui attualmente disponiamo.

Lato Sponsor e CRO

Dal punto di vista degli Sponsor e delle Contract Research Organizations (CRO), l'adozione di elementi decentralizzati negli studi clinici offre una serie di vantaggi strategici e operativi:

Accelerazione del Reclutamento e Timeline dello Studio

L'accesso a un bacino di pazienti più ampio e diversificato, non limitato dalla prossimità geografica al centro sperimentale, può ridurre significativamente i tempi di arruolamento, uno dei principali colli di bottiglia nello sviluppo dei farmaci. Questo può potenzialmente accorciare la durata complessiva dello studio.

Facilitazione di compliance e riduzione di lost to follow up.

La decentralizzazione degli studi clinici rappresenta un cambiamento paradigmatico che sta rivoluzionando la compliance dei pazienti e riducendo significativamente il fenomeno dei "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 anziché sulle esigenze organizzative del centro di ricerca. I pazienti, liberati dall'onere di frequenti spostamenti verso siti clinici spesso distanti, possono integrarla più fluidamente nella loro vita quotidiana attraverso visite virtuali, monitoraggio remoto tramite dispositivi connessi, prelievi a domicilio e consultazioni in telemedicina. Questa riduzione dello "stress da partecipazione" si traduce in benefici quantificabili: tassi di aderenza al protocollo significativamente superiori, minore abbandono precoce dello studio e dati di follow-up più completi e continui nel tempo. La possibilità di scegliere tra modalità ibride di partecipazione – alternando visite domiciliari, accesso a centri satellite di prossimità e televisite – crea un modello flessibile che si adatta alle preferenze individuali e alle diverse fasi dello studio. Per popolazioni tradizionalmente sottorappresentate nelle sperimentazioni – come pazienti con mobilità ridotta, residenti in aree rurali, anziani o persone con impegni lavorativi o familiari stringenti – questa flessibilità non rappresenta solo una comodità, ma la differenza tra poter partecipare o essere esclusi dalla ricerca. I dati emergenti mostrano che questo approccio **patient-centric** sta generando risultati concreti: **tempi di reclutamento abbreviati, distribuzioni demografiche più rappresentative** e, soprattutto, **dataset più completi e privi delle discontinuità** che storicamente hanno compromesso la qualità e l'affidabilità statistica di molti studi clinici tradizionali.

Efficienza Operativa e Potenziale Riduzione dei Costi

Il monitoraggio remoto o centralizzato, basato sul rischio (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, nonostante l'investimento iniziale in tecnologia e logistica.

Gestione del Rischio e Business Continuity

La possibilità di condurre attività da remoto garantisce una maggiore resilienza degli studi clinici di fronte a eventi imprevisti (come pandemie o altre emergenze) che potrebbero limitare l'accesso ai centri, assicurando la continuità della ricerca.



AICRO^{plus}

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

Tuttavia, anche per l'industria permangono sfide legate alla scelta delle tecnologie appropriate, alla gestione della logistica decentralizzata (es. IMP a domicilio), alla necessità di nuove competenze, all'integrazione dei dati provenienti da fonti diverse e alla navigazione in un panorama regolatorio ancora in parte frammentato o in evoluzione.

Dati sulle esperienze con i DCT nei Clinical Trial Center Ospedalieri

Per comprendere meglio il livello di adozione e le percezioni relative agli studi clinici decentralizzati (DCT) nei centri italiani, è stata condotta un'analisi preliminare basata sui dati raccolti da un campione di centri clinici (coinvolti nel Working Group AICRO). Sebbene il campione sia limitato, i risultati offrono spunti interessanti sull'esperienza attuale.

Adozione e Tipologia di Studi

- **Diffusione:** Tutti e 4 i centri intervistati (100%) hanno dichiarato di aver condotto o almeno valutato la possibilità di realizzare studi clinici con elementi decentralizzati negli ultimi 5 anni, includendo diverse tipologie di studio (interventistici, osservazionali, registri).
- **Natura dello Studio:** La maggior parte delle esperienze riportate riguarda studi Non Profit (3 centri su 4), mentre un centro ha riportato esperienze con studi Profit.
- **Approccio Decentralizzato:** Tutti i centri hanno implementato o valutato un approccio di tipo **Ibrido**, dove solo alcuni processi dello studio vengono decentralizzati, confermando che la decentralizzazione completa (full-DCT) è ancora poco comune.

Processi Decentralizzati Implementati

I processi decentralizzati più frequentemente adottati o valutati includono:

- Utilizzo di ePRO/eCOA (Patient/Clinical Reported Outcomes elettronici): 4 centri su 4.
- Televisita o utilizzo di App specifiche per lo studio: 3 centri su 4.
- Esecuzione di procedure a domicilio: 1 centro su 4.
- Arruolamento remoto (es. tramite social media, telefono): 1 centro su 4.
- Utilizzo di laboratori locali: 1 centro su 4.
- Remote Source Data Verification (SDV): 1 centro su 4.
- Gestione documentale remota (Document Management): 1 centro su 4.
- Consenso Informato Elettronico (eConsent): 1 centro su 4.

Questa varietà indica una flessibilità nell'applicazione dei principi DCT, adattata alle esigenze specifiche dello studio e alle capacità del centro.

Numero di Studi e Successo

- **Volume:** Il numero di studi DCT condotti o valutati varia tra i centri, da un minimo di 2 a un massimo di 5 studi per centro nei 5 anni considerati.

- **Esito:** La maggior parte degli studi intrapresi è stata portata a termine con successo (7 studi conclusi su 3 centri), mentre un centro ha riportato studi ancora in corso al momento della rilevazione.

Ostacoli e Sfide

- **Cause di Interruzione/Fallimento:** Per gli studi che non hanno superato la fase di valutazione o sono stati interrotti, gli ostacoli principali identificati sono stati **limiti di budget** e **carenza di personale qualificato**.
- **Sfide Generali Percepite:** Le sfide più comuni nell'implementazione dei DCT, secondo l'esperienza dei centri, sono:
 - **Logistica** (es. spedizione farmaci, gestione campioni): menzionata da 3 centri su 4.
 - **Potenziati rischi** (clinici, operativi, di compliance): menzionati da 2 centri su 4.
 - Altri ostacoli citati includono: Supervisione, Gestione della documentazione, Disponibilità di risorse (personale, economiche), Costi specifici dei DCT, Gestione delle deleghe.

Benefici Attesi/Riscontrati

I centri vedono nei DCT/studi ibridi opportunità significative per:

- **Ampliamento della base di pazienti** (accesso a popolazioni più ampie/diverse): 3 centri su 4.
- **Ottimizzazione delle risorse ospedaliere:** 3 centri su 4.
- **Incremento della visibilità e del ruolo del centro:** 3 centri su 4.
- **Maggiore efficienza nei processi di studio:** 2 centri su 4.
- **Miglioramento della qualità dei dati** (es. raccolta continua): 1 centro su 4.
- **Miglioramento della relazione con i pazienti:** 1 centro su 4.
- **Riduzione dei costi operativi:** 1 centro su 4.

Considerazioni

Questi dati preliminari, pur limitati, suggeriscono che i centri italiani coinvolti nella sperimentazione clinica riconoscono il potenziale dei DCT e si stanno muovendo verso l'adozione di approcci ibridi. Le sfide principali riguardano aspetti organizzativi, logistici e di risorse, mentre i benefici attesi si concentrano sull'ampliamento del reclutamento e sull'ottimizzazione gestionale. L'uso diffuso di ePRO/eCOA indica una buona accettazione delle tecnologie patient-facing, mentre altri elementi come l'eConsent o la SDV remota sembrano ancora meno diffusi in questo campione.

Requisiti dei centri clinici coinvolti in un DCT.

Scopo

Lo scopo del presente capitolo è definire i requisiti per i centri clinici (sia strutture private, sia strutture pubbliche o ad esse equiparate) che conducono studi clinici decentralizzati con o senza farmaci.

I requisiti si applicano alle attività e responsabilità dei centri clinici, mentre i promotori delle sperimentazioni hanno responsabilità diverse relative al disegno dello studio, alla raccolta e analisi dei dati preclinici e a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (CGP) e dalla normativa vigente in materia; in particolare, il promotore deve garantire ed assicurare la qualità delle sperimentazioni cliniche.

Requisiti dei Centri Clinici.

I centri clinici che conducono studi decentralizzati devono possedere i seguenti requisiti:

- a) requisiti generali per la parte clinica;
- b) requisiti generali dei laboratori (ove utilizzati);
- c) requisiti generali per i Sistemi Informativi e Tecnologie dei centri clinici;
- d) requisiti procedurali specifici per la qualità dettagliati in procedure operative standard secondo la specificità del centro clinico e dello studio.

Requisiti generali per la parte clinica.

Organizzazione della struttura

Il centro clinico che desidera promuovere o avviare studi clinici decentralizzati deve necessariamente avere un'organizzazione ben articolata, avvalersi di un team di professionisti esperti che coordina gli aspetti amministrativi e scientifici, garantendo il raggiungimento degli obiettivi previsti dagli studi, nel rispetto delle normative e delle tempistiche e una tecnologia avanzata. Questo perché tale tipologia di studi richiede competenze digitali specifiche e una gestione complessa degli aspetti legati alla privacy e alla sicurezza dei dati.

Il centro clinico deve essere in grado di gestire il processo di raccolta dati in modo efficace, fornendo strumenti quali piattaforme online per la comunicazione tra i membri del team e i partecipanti allo studio, nonché software per la raccolta e analisi dei dati.

I contratti e gli accordi con i promotori degli studi decentralizzati devono dettagliare le responsabilità e le procedure per la comunicazione immediata tra lo sperimentatore e il paziente in caso di eventi avversi ed emergenze.

Se è possibile, creare delle convenzioni con ambulatori decentralizzati rispetto al Centro Clinico, così da facilitare l'accesso alle visite in persona, se necessario o previsto.

È necessario, inoltre, avere dei contratti con corrieri per la spedizione del farmaco che devono viaggiare a temperatura controllata, con un corretto imballaggio. Inoltre, deve essere richiesto la conferma di

avvenuta consegna e il read out dello shipment Template. Tale documentazione deve essere archiviata nell'Investigator Site File.

Attrezzature mediche

È necessario fornire al paziente le attrezzature mediche necessarie alla sua valutazione come, in accordo alle procedure dello studio clinico:

- Sfigmomanometro;
- Pulsossimetro;
- Bilancia pesa persona;
- Sistema di monitoraggio centralizzato (temperatura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ossimetria e altri parametri vitali di rilievo);
- Eventualmente Frigoriferi e congelatori allarmati con registrazione della temperatura.

Tutta questa strumentazione deve essere controllata e collaudata, in accordo alle Procedure Operative Standard (SOP) del promotore.

Personale

È fondamentale avere un team di professionisti di esperti che lavorino insieme per garantire che lo studio clinico sia condotto in modo appropriato e sicuro. Il team deve includere medici, infermieri, esperti di tecnologia, esperti di ricerca e Coordinatori di Ricerca Clinica. È importante che ogni membro del team sia competente e capaci di gestire il ruolo assegnato

Il centro clinico, in particolare, deve avere personale qualificato e formato sulle CGP e sulla gestione delle procedure previste da protocollo; in particolare deve possedere, in base alle necessità dello studio:

- o uno o più medici che si rechino presso il domicilio del paziente o in ambulatori convenzionati per la gestione delle procedure previste dal protocollo;
- o Almeno un medico presso il centro clinico che coordina le attività mediche per i virtual assessment e reperibile al centro 24/7 via email o telefono;
- o uno o più infermieri che si rechino presso il domicilio del paziente o in ambulatori convenzionati per la gestione delle procedure previste dal protocollo;
- o un infermiere che programma le attività previste dal protocollo;
- o uno o più Coordinatori di Ricerca Clinica che coordinano le attività dello studio presso il centro clinico;
- o almeno un farmacista che prepara il farmaco e organizza la spedizione dello stesso presso il domicilio del paziente.

Requisiti generali dei laboratori.

I laboratori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche decentralizzate affrontano sfide uniche e devono soddisfare requisiti specifici per garantire la qualità, l'integrità e la tracciabilità dei campioni raccolti al di fuori dei contesti clinici tradizionali. Ecco i principali requisiti:

Logistica e gestione dei campioni

1. Sistemi di raccolta decentralizzata:
 - Kits di raccolta campioni a domicilio semplificati per i pazienti
 - Dispositivi di raccolta specifici per auto-prelievo (sangue capillare, tamponi, ecc.)
 - Istruzioni chiare e comprensibili per il paziente
2. Trasporto e catena del freddo:
 - Sistemi di trasporto certificati per materiale biologico
 - Monitoraggio in tempo reale della temperatura durante il trasporto
 - Imballaggi speciali conformi alle normative ADR/IATA
 - Tracciabilità completa del percorso del campione
3. Gestione della stabilità dei campioni:
 - Protocolli validati per tempi estesi di trasporto
 - Additivi e conservanti specifici per garantire la stabilità
 - Studi di stabilità dedicati per le condizioni di raccolta remota

Sistemi informativi e digitalizzazione

1. Identificazione e tracciabilità:
 - Etichettatura a prova di errore (barcode, QR code)
 - Sistemi per verificare l'identità del paziente al momento del prelievo
 - Sincronizzazione automatica tra campione e dati del paziente
2. LIMS (Laboratory Information Management System):
 - Capacità di integrare campioni da origini diverse
 - Tracciabilità completa dal prelievo al risultato
 - Interfacce con i sistemi EDC dello studio
3. Reportistica e comunicazione:
 - Sistemi per la comunicazione tempestiva dei risultati
 - Portali sicuri per la visualizzazione dei referti da parte dei pazienti
 - Alerting automatico per valori anomali o critici

Qualità e standardizzazione

1. Validazione metodologica specifica:
 - Convalida delle procedure analitiche per campioni auto-prelevati
 - Studi di comparabilità tra prelievi standard e decentralizzati
 - Validazione di metodi alternativi (es. sangue capillare vs venoso)
2. Controllo qualità rafforzato:
 - Procedure specifiche per identificare campioni inadeguati
 - Controlli di qualità adattati alla variabilità pre-analitica aumentata
 - Algoritmi di verifica dell'idoneità del campione
3. Accreditazioni e certificazioni:
 - Conformità ISO 15189 o equivalenti
 - Estensione degli accreditamenti per coprire le procedure decentralizzate
 - Qualifica specifica per la gestione di campioni da studi decentralizzati

Formazione e support

1. Supporto ai pazienti:
 - Materiali formativi multimediali per l'auto-prelievo
 - Linee di assistenza dedicate
 - Video tutorial e checklist di verifica
2. Formazione per il personale domiciliare:
 - Procedure standardizzate per infermieri domiciliari
 - Qualificazione specifica per procedure di prelievo a domicilio
 - Verifica periodica delle competenze

Adeguamento normative

1. Procedure approvate:
 - Conformità alle GCP e GCLP
 - Approvazione specifica da parte dei comitati etici per procedure decentralizzate
 - Documenti di consenso specifici per la gestione dei campioni biologici

2. Privacy e gestione dei dati:

- Conformità al GDPR per la gestione dei dati associati ai campioni
- Sistemi di pseudonimizzazione
- Protezione specifica per la trasmissione dei risultati

I laboratori devono adattarsi a questo nuovo paradigma investendo in tecnologie, processi e formazione per mantenere gli standard di qualità richiesti dalle sperimentazioni cliniche, pur gestendo le complessità aggiuntive introdotte dall'approccio decentralizzato.

Requisiti generali per i Sistemi Informativi e Tecnologie dei centri clinici.

I centri clinici italiani che conducono studi decentralizzati devono disporre di infrastrutture tecnologiche e sistemi informativi che soddisfino specifici requisiti tecnici, normativi e di sicurezza. Ecco i principali:

Infrastruttura tecnologica di base

1. **Connettività robusta e ridondante:**
 - Linee internet ad alta velocità con backup
 - Capacità di gestire videoconferenze di alta qualità
 - Sistemi per garantire continuità del servizio
2. **Hardware dedicato:**
 - Dispositivi conformi a standard clinici (computer, tablet, smartphone)
 - Server sicuri o accesso a cloud certificati
 - Sistemi di backup e disaster recovery

Sistemi software specializzati (in-House o con Provider)

1. **Piattaforme EDC (Electronic Data Capture):**
 - Sistemi validati secondo standard GCP
 - Interfacce user-friendly per pazienti e personale
 - Capacità di integrazione con altri sistemi
2. **Sistemi per ePRO/eCOA:**
 - Applicazioni per la raccolta dei dati riportati dai pazienti
 - Interfacce intuitive e accessibili
 - Supporto multilingua e per utenti con diverse capacità
3. **Telemedicina e televisite:**
 - Piattaforme certificate per consulti clinici virtuali
 - Sistemi di schedulazione integrati
 - Capacità di registrazione sicura (quando necessario)



AICRO^{plus}

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

4. **eConsent:**

- Sistemi per la gestione del consenso informato elettronico
- Verifica dell'identità e autenticazione sicura
- Tracciabilità completa del processo di consenso

Requisiti di conformità e sicurezza

1. **Protezione dei dati:**

- Conformità al GDPR e alla normativa italiana sulla privacy
- Crittografia end-to-end per i dati in transito e a riposo
- Sistemi di anonimizzazione/pseudonimizzazione

2. **Validazione e compliance:**

- Sistemi validati secondo standard GAMP 5
- Conformità a 21 CFR Part 11 (per studi FDA)
- Audit trail completi e inalterabili

3. **Gestione degli accessi:**

- Autenticazione multifattore
- Gestione granulare dei permessi e dei ruoli
- Log di accesso e monitoraggio delle attività

4. **Cybersecurity:**

- Protezione da malware e attacchi informatici
- Valutazioni periodiche di vulnerabilità
- Procedure di incident response

Interoperabilità

1. **Integrazione con sistemi sanitari:**

- Interoperabilità con cartelle cliniche elettroniche (EHR)
- Supporto per standard come HL7, FHIR, DICOM
- Capacità di importare/esportare dati in formati standard

2. **Interoperabilità con dispositivi:**

- Integrazione con dispositivi indossabili e biosensori
- Supporto per protocolli standard di comunicazione
- Validazione dei dati provenienti da dispositivi

Gestione e supporto

1. **Helpdesk e supporto tecnico:**

- Assistenza dedicata per pazienti e staff clinico
- Capacità di intervento remoto
- Documentazione completa e formazione

2. Gestione delle modifiche:

- Procedure per gestire aggiornamenti software
- Test di regressione
- Documentazione delle modifiche conforme a GCP

La creazione di questa infrastruttura richiede investimenti significativi e collaborazione tra team IT, clinical operations e quality assurance per garantire che i sistemi soddisfino sia i requisiti normativi che le esigenze pratiche degli studi decentralizzati.

Requisiti Procedurali per il Controllo Qualità negli Studi Clinici Decentralizzati secondo la specificità del centro clinico e dello studio

I requisiti procedurali per il controllo qualità negli studi clinici decentralizzati richiedono un adattamento delle tradizionali Procedure Operative Standard (SOP) per gestire le sfide uniche di questo approccio. I principali elementi che devono essere dettagliati nelle SOP in base alla specificità del centro clinico e dello studio:

Validazione e Qualifica Tecnologica

1. Qualifica iniziale delle piattaforme digitali:

- Procedure di testing pre-implementazione
- Validazione delle interfacce paziente e del flusso di dati
- Documentazione della conformità a 21 CFR Part 11 o equivalenti

2. Gestione del cambiamento tecnologico:

- Protocolli per valutare l'impatto di aggiornamenti software
- Procedure di rivalidazione post-modifica
- Documentazione delle verifiche di regressione

Qualità dei Dati Decentralizzati

1. Verifica dell'integrità dei dati:

- Controlli automatizzati di coerenza e completezza
- Procedure per la riconciliazione dei dati provenienti da diverse fonti
- Identificazione e gestione di outlier nei dati auto-riportati

2. Source Data Verification remota:

- Metodi standardizzati per verificare l'autenticità dei dati a distanza
- Procedure alternative alla tradizionale SDV in presenza
- Documentazione dell'audit trail completo

Gestione del Farmaco Sperimentale

1. **Controllo della catena di distribuzione:**
 - Verifiche della temperatura durante la spedizione al domicilio
 - Procedure di conferma della ricezione e corretta conservazione
 - Protocolli per la restituzione o lo smaltimento dei farmaci non utilizzati
2. **Monitoraggio dell'aderenza terapeutica:**
 - Metodologie validate per verificare l'assunzione del farmaco
 - Gestione delle deviazioni dal regime terapeutico
 - Procedure di intervento in caso di aderenza insufficiente

Supervisione e Monitoraggio del Paziente

1. **Standardizzazione delle visite virtuali:**
 - Procedure dettagliate per la conduzione delle televisite
 - Requisiti minimi di qualità audio/video
 - Protocolli per la gestione di interruzioni tecniche
2. **Supervisione dei prelievi auto-eseguiti:**
 - Criteri di accettabilità per campioni auto-prelevati
 - Procedure di training e verifica della competenza del paziente
 - Gestione di campioni inadeguati o non conformi

Gestione delle Deviazioni e Non Conformità

1. **Identificazione delle deviazioni specifiche DCT:**
 - Tipologie di deviazioni uniche agli studi decentralizzati
 - Soglie di gravità adattate al contesto decentralizzato
 - Flussi di segnalazione accelerati per problematiche remote
2. **Azioni correttive e preventive (CAPA):**
 - Tempistiche e responsabilità per implementazione di CAPA
 - Verifiche dell'efficacia adattate all'ambiente decentralizzato
 - Documentazione completa delle azioni intraprese

Formazione e Competenza

1. **Qualifica del personale per attività remote:**
 - Requisiti formativi specifici per il personale coinvolto
 - Verifiche periodiche delle competenze su piattaforme digitali
 - Documentazione della formazione specifica per DCT
2. **Formazione continua dei pazienti:**
 - Programmi di re-training per procedure complesse

- Verifica della comprensione e della corretta esecuzione
- Supporto continuativo documentato

Interfaccia con Sistemi di Qualità Esistenti

1. **Integrazione con il sistema qualità generale:**
 - Allineamento con i processi di qualità del centro
 - Estensione dei sistemi di qualità esistenti alle componenti decentralizzate
 - Documentazione delle interfacce tra processi tradizionali e decentralizzati
2. **Audit interni specifici:**
 - Checklist di audit adattate per le componenti decentralizzate
 - Frequenza e focus degli audit interni
 - Tracciabilità delle azioni post-audit

Documentazione Essenziale

1. **Adattamento del Trial Master File (TMF):**
 - Organizzazione della documentazione specifica DCT
 - Requisiti di archiviazione per consensi elettronici e dati virtuali
 - Procedure di accessibilità durante ispezioni
2. **Documentazione delle equivalenze:**
 - Dimostrazione dell'equivalenza tra processi tradizionali e decentralizzati
 - Evidenza di validazione comparativa
 - Giustificazione scientifica delle metodologie alternative

Questi elementi procedurali devono essere adattati alla specificità di ogni centro e studio, considerando la natura dello studio, la popolazione target, le tecnologie impiegate e i requisiti normativi locali, garantendo al contempo un livello di qualità equivalente o superiore agli approcci tradizionali.

Considerazioni del Centro Clinico

Si tratta di una grande opportunità di cambiamento; occorre chiarire la responsabilità dei ruoli dei vari attori e le criticità relative alla gestione della terapia, come analisi del rischio e costruzione dei processi controllati e dettagliati nei protocolli clinici, oltre alla questione relativa a formazione e coinvolgimento dei pazienti durante la sperimentazione nel periodo di follow-up. Certamente nella conduzione di tali studi esistono aspetti critici relativi alla logistica, dal rispetto delle tempistiche dei protocolli al trasporto e alla gestione dell'escursione termica, fino alla distruzione e smaltimento dei farmaci.

Esperienze pratiche nell'implementazione di studi DCT: lezioni apprese e insidie da evitare.

Dopo aver esplorato la definizione, il potenziale, i requisiti e le sfide generali associate agli Studi Clinici Decentralizzati (DCT), questo capitolo si addentra nel cuore della pratica operativa. Attraverso l'analisi di casi concreti ed esperienze dirette, verranno illustrate le modalità con cui diversi elementi decentralizzati sono stati implementati nel contesto della ricerca clinica.

L'obiettivo è duplice: da un lato, distillare le preziose **lezioni apprese** dai successi e dalle soluzioni innovative adottate; dall'altro, identificare criticamente le **insidie da evitare**, ovvero le difficoltà ricorrenti o inaspettate e gli errori comuni che possono emergere durante la pianificazione e l'esecuzione di questi studi.

La condivisione di queste esperienze pratiche mira a fornire un bagaglio di conoscenze concrete e applicabili, utile a centri di sperimentazione, sponsor, CRO e ricercatori per navigare con maggiore consapevolezza la complessità dei DCT, massimizzandone i benefici e anticipando potenziali criticità.

CASO 1: Piattaforma tecnologica per la gestione dei farmaci sperimentali a domicilio

Questo case study esamina l'implementazione di una piattaforma tecnologica per la gestione di farmaci sperimentali (IMP) somministrati a domicilio in uno studio clinico decentralizzato. Lo studio si concentra su una patologia renale e prevede l'auto-somministrazione da parte del paziente di un farmaco con dialisi peritoneale.

Sfondo

I trial clinici decentralizzati offrono numerosi vantaggi, tra cui un accesso più ampio e diversificato ai pazienti. La decentralizzazione è particolarmente rilevante per le malattie croniche, dove la somministrazione a domicilio del trattamento è la pratica standard. Tuttavia, la gestione degli IMP in un contesto decentralizzato presenta sfide significative, soprattutto quando il farmaco è voluminoso e richiede spedizioni frequenti.

Il problema

Lo studio prevedeva la somministrazione a domicilio di un farmaco sperimentale in sacche di soluzione da 2 litri, con una frequenza che poteva arrivare a più volte al giorno per 180 giorni. L'immagazzinamento di centinaia di litri di soluzione a casa del paziente era impraticabile. Inoltre, l'IMP era disponibile in tre diverse formulazioni, con diverse confezioni e possibili combinazioni. La prescrizione del farmaco poteva variare nel corso dello studio, richiedendo un piano di rifornimento dinamico.

La soluzione

Per affrontare queste sfide, è stata utilizzata e configurata allo scopo la piattaforma per gestire l'intero processo di approvvigionamento e rifornimento del farmaco, dalla produzione ai depositi, ai siti sperimentali e al domicilio dei pazienti.

Funzionalità chiave della piattaforma:

- **Calcolo del piano di spedizione:** la piattaforma riceve le informazioni sulla prescrizione dalla eCRF e calcola automaticamente il piano di spedizione per ogni paziente, tenendo conto della formulazione, della quantità e della frequenza.
- **Gestione dinamica del rifornimento:** la piattaforma aggiorna il piano di spedizione in tempo reale in base a eventuali modifiche della prescrizione.
- **Comunicazioni tempestive:** il sistema invia notifiche automatiche ai depositi e al personale del sito per coordinare le spedizioni.
- **Tracciabilità completa:** la piattaforma registra tutti i movimenti del farmaco, inclusi i dettagli di spedizione, ricezione e reso.
- **Sistema di contabilità:** la piattaforma fornisce report dettagliati sulla contabilità del farmaco, a livello di paziente e di sito.
- **Gestione delle scorte:** la piattaforma monitora le scorte disponibili presso i depositi e invia notifiche in caso di necessità di rifornimento urgente.
- **Protezione dei dati personali:** la piattaforma garantisce la protezione dei dati personali dei pazienti in conformità con il GDPR.

Risultati

L'implementazione della piattaforma tecnologica ha permesso di superare le sfide legate alla gestione degli IMP a domicilio e di garantire un rifornimento tempestivo e accurato ai pazienti. La piattaforma ha inoltre semplificato i processi logistici e migliorato la comunicazione tra i diversi attori coinvolti nello studio.

Lezioni apprese

- **Allineamento con la pratica clinica standard:** è fondamentale allineare le procedure dello studio con la pratica clinica standard per evitare disagi ai pazienti e agli operatori sanitari.
- **Gestione delle complessità logistiche:** una piattaforma tecnologica dedicata è essenziale per gestire la complessità delle spedizioni degli IMP, soprattutto in studi decentralizzati.
- **Tecnologia a supporto della comunicazione:** le moderne tecnologie possono facilitare la comunicazione in tempo reale tra gli stakeholder e migliorare la gestione dello studio.

Considerazioni finali

La piattaforma tecnologica ha dimostrato di essere uno strumento prezioso per la gestione degli IMP in studi clinici decentralizzati. L'automazione dei processi, la tracciabilità completa e la gestione sicura dei dati personali hanno contribuito al successo dello studio. La piattaforma può essere adattata a diversi tipi di studi clinici e rappresenta un modello per la gestione efficiente dei farmaci sperimentali in un contesto di ricerca sempre più decentralizzato.

CASO 2: Soluzione eConsent per Studi Pediatrici

Introduzione

Questo case study esamina l'implementazione di una soluzione eConsent in uno studio pediatrico condotto in Europa. La soluzione presentata, pur essendo stata configurata **per adattarsi alle esigenze specifiche** di questo particolare protocollo di studio, è basata su un framework adatto a qualsiasi tipologia di studio.

Sfide

L'implementazione dell'eConsent negli studi pediatrici presenta sfide uniche. Le problematiche affrontate durante questo studio sono state:

- **Accesso al consenso informato:** garantire che tutti i genitori/tutori abbiano accesso alle informazioni necessarie per prendere una decisione informata sulla partecipazione del bambino allo studio.
- **Identificazione del genitore remoto:** verificare l'identità del genitore che fornisce il consenso a distanza.
- **Fornitura della "firma":** ottenere una firma elettronica valida e legalmente accettabile da entrambi i genitori.
- **Prova di approvazione e revoca:** documentare in modo sicuro sia il consenso iniziale che l'eventuale revoca del consenso da parte dei genitori.
- **Autenticità dei documenti:** garantire che i documenti di consenso informato non siano stati manomessi.
- **Replica del processo di consenso faccia a faccia:** garantire che il processo di eConsent sia il più simile possibile al processo tradizionale di consenso informato cartaceo.
- **Disarmonizzazione tra i paesi:** affrontare le diverse normative e requisiti legali nei diversi paesi europei.

Soluzione

Per superare queste sfide, è stata implementata una soluzione eConsent ibrida, che combina elementi cartacei ed elettronici. Il processo si articola in diverse fasi:

1. **Fornitura di informazioni sullo studio clinico (fase 0):**
 - Il genitore 1 riceve il materiale ICF (Informed Consent Form) in formato cartaceo presso il sito dello studio.
 - Il genitore 1, il genitore remoto e il minore esaminano e discutono l'ICF e il modulo di assenso a casa.



AICRO^{plus}

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

- Il genitore 1 e il minore si recano al sito, firmano l'ICF "a penna" e forniscono i dettagli di contatto del genitore remoto.
- 2. **Identificazione del partecipante allo studio (fase 1):**
 - Lo sperimentatore contatta il genitore remoto tramite videochiamata e discute l'ICF.
 - Durante la videochiamata, lo sperimentatore utilizza la piattaforma per inviare un'e-mail/SMS al genitore remoto con un link all'eConsent e un PIN di accesso.
 - Il genitore remoto fa clic sul link e accede all'eConsent con il PIN, confermando la propria identità.
- 3. **Consenso informato scritto (fase 2):**
 - Sia il genitore remoto che lo sperimentatore firmano l'eConsent tramite le rispettive interfacce.
 - La data viene selezionata manualmente dai firmatari.
 - Le "alterazioni" dei dati sono disabilitate per impostazione predefinita e il processo di revoca non "altera" i documenti di approvazione.
- 4. **Accesso del partecipante allo studio (fase 3):**
 - Una copia dell'ICF è disponibile per il download tramite eConsent prima che l'ICF venga firmato.
 - Una copia dell'ICF firmato, della revoca e dell'informativa sulla privacy è sempre disponibile per il download dalla piattaforma eConsent.
- 5. **Revoca dallo studio (fase 4):**
 - In qualsiasi momento, il firmatario dell'eConsent può accedere al sistema e revocare il proprio consenso tramite un'azione datata e firmata.
 - La revoca crea un nuovo file aggiuntivo e con hash disponibile per il download.

Lezioni apprese

- **Semplicità del flusso di lavoro:** è essenziale mantenere il flusso di lavoro il più semplice possibile per garantire il successo del processo di eConsent.
- **Coinvolgimento dei comitati etici:** sponsor e CRO devono collaborare con i comitati etici per ottenere l'approvazione e il supporto per l'utilizzo dell'eConsent.
- **Flessibilità del fornitore:** i fornitori di soluzioni eConsent devono essere in grado di fornire soluzioni flessibili e altamente personalizzabili per soddisfare le esigenze specifiche dei diversi studi.

Conclusioni

Soluzioni di eConsent possono essere implementate con successo negli studi, anche in un contesto regolatorio complesso come quello europeo. Tuttavia, è importante adottare un approccio ponderato che tenga conto delle sfide specifiche e delle lezioni apprese da studi precedenti. La collaborazione tra sponsor, CRO, fornitori di tecnologia e comitati etici è fondamentale per garantire un'implementazione efficace e conforme alle normative.

Normative e Linee Guida Italiane ed Europee/Internazionali

- **AIFA - Comunicazione del 17 settembre 2020 (Versione 3).** *Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19).* Questo documento ha introdotto deroghe eccezionali e temporanee che hanno permesso, ad esempio, la consegna diretta del farmaco sperimentale al domicilio del paziente durante l'emergenza.
- **EMA - Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials.** Versione 01, 13 dicembre 2022. Documento di indirizzo non vincolante ma influente, che mira a favorire e facilitare l'uso di elementi decentrati nelle sperimentazioni cliniche e a spingere le autorità nazionali ad adottare linee guida sul tema.
- **ICH - ICH GCP E6 (Good Clinical Practice) (R2).** Standard internazionali per la progettazione, conduzione, registrazione e rendicontazione degli studi clinici che coinvolgono esseri umani. Questa versione è stata pubblicata nel 2016.
- **ICH - ICH GCP E6 (R3).** Nuova revisione delle Good Clinical Practice, con adozione prevista per la metà del 2025 (e in vigore dal 23 luglio 2025). Mira a modernizzare e migliorare l'efficacia degli standard, promuovendo flessibilità e adattandosi ai progressi tecnologici. Include un **Allegato 2** specifico che fornisce considerazioni ed esempi di sperimentazioni che incorporano elementi decentralizzati, attualmente aperto a consultazione pubblica fino al 25 febbraio 2025.
- **AIFA - 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.** Pubblicata il 21 agosto 2024 (in Gazzetta Ufficiale il 20 agosto 2024). Questo è il documento regolatorio chiave per gli studi clinici decentralizzati in Italia, fornisce indicazioni dettagliate su aspetti organizzativi quali l'utilizzo di fornitori terzi, il rimborso spese, la consegna diretta del medicinale sperimentale e le sperimentazioni in realtà extra-ospedaliere. La sua approvazione formale è avvenuta con la **AIFA - Determina n. 424-2024** (data 8 agosto 2024).
- **Linee di indirizzo del Centro Nazionale di Coordinamento dei Comitati Etici.** Riguardano la raccolta del consenso informato, anche a distanza, circoscrivendo la possibilità a particolari situazioni valutate caso per caso.
- **FDA - Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations.** Linee guida del dicembre 2021 che affrontano l'uso delle tecnologie digital health e la raccolta remota dei dati nell'ambito di sperimentazioni cliniche.
- **EMA - Guidance on the management of clinical trials during the Covid-19 pandemic.** Documento di indirizzo europeo sulle misure temporanee ed eccezionali per la gestione degli studi clinici durante la pandemia.
- **Iniziativa ACT EU (Accelerating Clinical Trials in the EU).** Lanciata a gennaio 2022, ha l'obiettivo di rafforzare l'ecosistema europeo delle sperimentazioni cliniche, con particolare attenzione agli studi multi-Paese e all'uso di tecnologie digitali.
- **AIFA - Comunicato stampa n. 12/2024.** "Due linee guida per semplificare l'organizzazione delle sperimentazioni cliniche dei farmaci e regolamentare gli studi osservazionali." Questo comunicato annuncia le nuove linee guida AIFA, incluse quelle sulla decentralizzazione.

Studi, Rapporti e Organizzazioni Rilevanti in Italia

- **Istituto Superiore di Sanità (ISS).** *Decentralized Clinical Trial e telemedicina: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca.* A cura di F. Gabbriellini, M. Zibellini, R. Triola, M. Bocchino per il Gruppo di Studio sulla Telemedicina nei Trial Clinici Decentralizzati, Rapporti ISTISAN 22/4 IT, 2022. Documento che afferma la piena liceità e illustra come svolgere la sperimentazione tramite strumenti digitali.



AICRO^{plus}

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

- **Fondazione Smith Kline e FADOI.** *Implementazione degli Studi Clinici Decentralizzati in Italia: perché e come?* In *Tendenze nuove – Numero speciale 1/2022*, inizio 2022. Riconosce la piena liceità e descrive l'uso degli strumenti digitali negli studi clinici.
- **Osservatorio Life Science Innovation del Politecnico di Milano.** Ha condotto una ricerca che evidenzia i benefici della decentralizzazione (maggior quantità e affidabilità dei dati, maggior coinvolgimento dei pazienti, riduzione degli spostamenti).
- **Trials@home.** È un progetto di ricerca finanziato dall'IMI (Innovative Medicines Initiative) che segue un approccio multi-stakeholder co-creativo in cui partner accademici, piccole e medie imprese (PMI), fondazioni private e partner dell'EFPIA lavorano insieme ad altre parti interessate provenienti da tutti gli ambiti clinici, tecnologici, normativi, etici e sociali dei DCT, con l'obiettivo comune di sviluppare raccomandazioni concrete e pratiche e strumenti pilota che supportino l'accettazione e l'uso diffuso dei DCT in Europa.