

2 IMPLICAZIONI DELLA DECENTRALIZZAZIONE SUI TRIAL: METODOLOGIA, PROMESSE E RISCHI

Marco Manca (a), Francesco Gabbrielli (b), Andrea Piccioli (c)

(a) SCImPULSE Foundation, Geleen, Paesi Bassi

(b) Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Direzione Generale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La pandemia COVID-19 ha costretto a rilevanti e rapidissimi cambiamenti nelle tradizionali catene del valore e nelle pratiche lavorative, in ultima analisi portando alla ribalta il telelavoro in tutte le forme oggi possibili, compresa l'attività sanitaria (1). Allo stesso modo molti *clinical trial* in esecuzione hanno subito interruzioni e ritardi significativi a seguito del sovraccarico ospedaliero e delle norme di riferimento imposte per il contenimento dei contagi (2, 3).

Tutto questo si è sommato alle ben note problematiche della realtà quotidiana nello sviluppo dei farmaci, in particolare l'importante dispendio in termini di tempo e costi nei test clinici. A riguardo si tenga presente che il solo monitoraggio dei siti di ricerca assorbe usualmente tra il 9% e il 14% della spesa complessiva di un trial (4). A ciò si sommano i maggiori costi che possono essere generati in corso d'opera a causa delle incertezze di reclutamento e di permanenza nel programma sperimentale. È stato stimato che l'11% dei centri in qualsiasi studio clinico globale multicentrico non riesce ad arruolare nemmeno un paziente, che quasi il 40% non riesca a raggiungere gli obiettivi di reclutamento iniziali e che il 49% di tutti i partecipanti arruolati abbandonino prima del completamento dello studio (5). Pertanto, non è sorprendente che la comunità scientifica e le imprese del farmaco siano interessate al modello dei *Decentralized Clinical Trial* (DCT), come dimostrato dalle recenti linee guida per studi virtuali (6).

In concreto, i DCT sono caratterizzati da una minore dipendenza dalle strutture di ricerca tradizionali o da intermediari specializzati per la raccolta dei dati, infatti sono anche detti proprio per questo *directed to participant trial* (7). Se si prendono in considerazione sperimentazioni cliniche che siano completamente decentralizzate, vi sono ulteriori possibili vantaggi: il reclutamento dei soggetti, la consegna del farmaco in studio, la sua somministrazione e l'acquisizione dei dati sugli esiti, procedono senza il contatto in presenza tra il *team* di ricerca e il paziente/soggetto (8). Attualmente, nella pratica gli studi clinici per l'approvazione dei farmaci includono già elementi decentralizzati, ma i DCT più spesso incorporano il design tradizionale insieme con il decentramento di alcune interazioni con il paziente/soggetto. Ovvero, prevalgono per il momento le forme di DCT "ibridi" (9).

Comunque siano, i DCT presentano interessanti promesse per la ricerca:

- migliorare la logistica della conduzione di una sperimentazione clinica migliorando il reclutamento che può avvenire online, su piattaforme scalabili, molto più rapidamente che attraverso i tradizionali canali professionali, e a costi più bassi.
- incrementare l'adesione dei partecipanti alla sperimentazione, anche come effetto secondario della maggiore frequenza di interazioni favorita proprio dalla connessione a distanza.
- ridurre al minimo gli ostacoli alla partecipazione, come le difficoltà logistiche nell'accesso alla sede dello studio, grazie al monitoraggio e la raccolta dei dati da remoto, potendo così migliorare la partecipazione di popolazioni che sono attualmente più sotto-rappresentate

(anziani, poveri/senza-dimora, coloro che vivono in località remote e molte minoranze etniche).

- ridurre la dimensione campionaria necessaria, consentendo lo sviluppo di soglie individualizzate per misurare gli effetti del trattamento, poiché l'adozione di sensori biometrici potrebbe consentire metodi più oggettivi di misurazione del dolore, della qualità della vita, dello stato funzionale e della funzione cognitiva, migliorando la nostra comprensione delle risposte individuali al trattamento e delle tossicità individualizzate del paziente.

Tuttavia, benché promettenti, anche i DCT introducono importanti sfide per affrontare correttamente i punti deboli e le incertezze che essi stessi generano, in particolare:

- *Gestione logistica della distribuzione*

La gestione logistica della distribuzione dei farmaci o dei placebo verso le strutture sanitarie sul territorio e a volte perfino direttamente al domicilio dei pazienti, potrebbe richiedere garanzia della stabilità del farmaco e adeguate strutture di stoccaggio a casa del paziente, nonché misure per prevenire l'accesso non autorizzato, metodi per rilevare la manomissione, il monitoraggio della temperatura per garantire un'adeguata conservazione del farmaco, diari di dosaggio per registrare la somministrazione del farmaco e comunicazione tra il sistema di stoccaggio e la fonte del farmaco per fornire ricariche tempestive e prevenire interruzioni dello studio. È del tutto evidente che tutti questi controlli necessitano di sistemi di verifica digitali che siano in grado di trasmettere i dati da essi generati, senza necessità di inviare ordinariamente del personale presso il paziente, cosa che sarebbe un controsenso inaccettabile. Inoltre, occorre dotare il centro che funge da coordinamento della sperimentazione di adeguata piattaforma software per la gestione anche delle suddette funzioni di controllo, che offra le più ampie garanzie di sicurezza e di tracciabilità.

- *Sviluppo dell'analisi dei requisiti utente*

I DCT generano spontaneamente la necessità di sviluppo dell'analisi dei requisiti utente riguardo all'interazione uomo-macchine. Ciò avviene come diretta conseguenza dell'adozione degli strumenti di telemedicina utili alle attività assistenziali ma anche a quelle sperimentali durante tutto il programma di studio. Si tratta in concreto di garantire *a priori* il supporto tecnico, la risoluzione di eventuali problemi di funzionamento dei dispositivi digitali presso il paziente o di trasmissione dei dati, la verifica delle batterie ove presenti, l'adeguatezza delle infrastrutture web e di telecomunicazioni, la sicurezza software dell'intero impianto (che coesisterebbe solitamente con servizi di altra finalità), ma anche l'adeguatezza dei dispositivi digitali rispetto alle condizioni d'uso e al tipo di attività in cui sono impiegati, delle loro interfacce grafiche e dell'algoritmo con cui viene gestita l'interazione con gli utenti.

- *Gestione di training e auditing*

La gestione di training e di auditing è fondamentale per accertarsi che le operazioni di raccolta dei dati vengano svolte a distanza correttamente dal paziente e/o dal *caregiver* (es. utilizzo dei sensori, esecuzione di eventuali test, ecc.). Ciò riguarda anche le attività di codifica (risposta a questionari, annotazioni su diari, ecc.) e di reporting di eventi imprevisti.

- *Equilibrio tra centralizzazione e decentralizzazione*

L'identificazione del più efficace equilibrio tra centralizzazione e decentralizzazione è un argomento tutt'altro che banale, né generalizzabile, dal momento che non tutto oggi può essere eseguito in remoto o demandato al paziente. Ad esempio, se da una parte una

centralizzazione sproporzionata aumenta il rischio che i pazienti cessino di seguire il programma a seguito di barriere logistiche oppure che i risultati siano inutilizzabili per deviazioni dal protocollo, dall'altra, una decentralizzazione eccessiva può generare difficoltà operative alle strutture sanitarie locali e ai rispettivi operatori, con conseguenze negative per la sicurezza, per la correttezza delle procedure di conduzione del programma, o magari per la gestione della proprietà intellettuale.

L'interesse per i DCT non è però basato sul mero utilitarismo. È noto che i pazienti/soggetti che partecipano ai *clinical trial* abbiano aspettative numerose e differenziate, nonché diversi desideri per quanto riguarda la reciprocità dello scambio di informazioni tra paziente e organizzazione, sia durante che dopo lo svolgimento della ricerca. A fronte di tali multiformi aspettative dei pazienti, occorre tenere conto del rigore metodologico, per conferire alla sperimentazione le massime opportunità di raggiungere gli obiettivi prefissati. Ciò porta chiaramente alla necessità di idonei accorgimenti per gestire i rischi di *gate-keeping* indebito o eccessivo, ovvero di arbitrarie scelte di esclusione di pazienti dai programmi sperimentali volte a salvaguardare più il risultato della sperimentazione che non gli interessi del singolo paziente. Con i metodi tradizionali di sperimentazione clinica è piuttosto arduo pensare di risolvere queste problematiche in modo completamente soddisfacente dal punto di vista etico e pratico, allo stesso tempo.

A tale proposito, i DCT possono essere una grande occasione di cambiamento, bilanciando in modo nuovo legittimi interessi generati dalle sperimentazioni cliniche: il desiderio dei ricercatori di mantenere attiva la rete di stakeholder e di investitori, il desiderio dei cittadini di ottenere maggiore trasparenza riguardo ai dati e la restituzione utile per l'intera società di quanto appreso dalla ricerca, come dimostrato dall'iniziativa *Global Trial Community* di Janssen, che mira a rendere possibile per i pazienti aumentare la comprensione della ricerca clinica, fornire accesso a risorse educative, ma anche collegarsi al database di studi clinici per trovare informazioni specifiche sullo studio clinico in cui il paziente è iscritto (https://mytrialcommunity.com/s/?language=en_US). Un altro importante contributo all'abbattimento dell'abuso del *gate-keeping* sono quelle forme di semplificazione e condivisione di informazione/*expertise* che stanno emergendo, quali ad esempio il *Common Protocol Template* di Trancelerate (10) e la *Investigator DataBank* (<https://www.investigatordatabank.org/about/>), che permettono anche a gruppi relativamente giovani e piccoli di operare con chiarezza e *compliance* nel settore della ricerca, un elemento molto importante per chi osservi con attenzione i movimenti di *citizen science* emergenti intorno alla medicina.

Viste queste premesse, è interessante approfondire quali vantaggi siano realmente ottenibili da un DCT rispetto ad un trial tradizionale, quali siano le pratiche che è opportuno adottare, e quali le trappole che possono indurre *bias* procedurali e in ultima analisi mettere un dato DCT a rischio di fallimento. A tale proposito si può utilmente ricordare il progetto REMOTE (*Research on Electronic Monitoring of OAB Treatment Experience*), trial clinico con sede negli Stati Uniti, organizzato da Pfizer nel 2011 e centrato sulla partecipazione del paziente. REMOTE è stato progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia della tolterodina tartrato, un trattamento per la "vescica iperattiva" (*Over Active Bladder*, OAB). Il gruppo di ricerca ha cercato di determinare se i risultati della "prova virtuale" pilota REMOTE potevano replicare i risultati della sperimentazione di Fase IV dello stesso farmaco precedentemente completata, iniziando in questo modo a verificare nuovi approcci alla ricerca clinica, virtuali e incentrati sul paziente. Il progetto è stato considerato innovativo nel suo obiettivo di convalidare l'uso di metodologie basate sul web nella ricerca clinica: l'efficacia e la tollerabilità del trattamento attivo (tolterodina tartrato a rilascio prolungato) erano state precedentemente riscontrate in studi condotti secondo il modello tradizionale, offrendo così una baseline per il confronto con i risultati derivati da metodologie basate sul web (11). Eppure, delle 20.901 persone che visualizzarono la pagina web introduttiva

dello studio, e oltre 7000 persone che completarono la pagina di registrazione dell'account (e oltre 5000 indirizzi e-mail confermati) solo 118 partecipanti risultarono idonei per lo studio con il consenso informato, e solo 18 furono randomizzati al trattamento (11). Gli stessi ricercatori commentavano che la procedura di verifica in molteplici passaggi dell'identità online, e il periodo di *run-in* in cui ai partecipanti era chiesto di compilare un diario clinico sulla propria funzione vescicale attraverso un dispositivo mobile fornito dallo sponsor, costituivano i due momenti critici di abbandono per la maggior parte dei *drop-out* (12). Si tratta di un chiaro segnale che indica un limite alla possibilità di "ottimizzare la funzione di costo" dei trial che non può sconfinare nella generazione di una impropria attività lavorativa da richiedere ai volontari e/o ai partecipanti.

Nel 2015 Sanofi lanciò il primo trial europeo di telemonitoraggio dei pazienti diabetici tramite glucometri-3G. Facendo tesoro di quel che aveva funzionato nell'esperienza del progetto REMOTE di alcuni anni prima, il coordinamento dello studio richiese il 66% di tempo in meno rispetto a uno studio convenzionale dal protocollo altrimenti simile con una *compliance* del 18% migliore (13). I partecipanti, arruolati tramite web su una piattaforma cloud dedicata, esaminavano le informazioni cliniche rilevanti direttamente in formato elettronico e davano il proprio consenso informato sempre elettronicamente.

Il progresso è stato talmente rapido che realtà come "Science 37" (<https://www.science37.com/>) sono comparse già nel 2014. Si tratta di una piattaforma tecnologica studiata per orchestrare studi clinici decentralizzati fornendo servizi digitali in cloud per facilitare le attività di reti specializzate che includono comunità di pazienti, ricercatori con sistemi di telemedicina, infermieri che svolgono servizi a domicilio dei pazienti, coordinatori remoti e dispositivi connessi. Queste reti continuano a crescere per alimentare progetti di studi clinici decentralizzati sempre più complessi. Organizzazioni di questo tipo di fatto si presentano con una *value proposition* basata sull'offerta di piattaforme tecnologiche *turn-key* per operare DCT senza che gli organizzatori dello studio debbano dotarsi di tutto l'apparato tecnologico, insieme a personale specializzato in manutenzione e *community management*.

È importante sottolineare come non sia l'industria l'unico propulsore di questa evoluzione. Ad esempio, la comunità di pazienti affetti da malattia di Parkinson fu subito molto attiva, dimostrando il grande potenziale non solo per l'*engagement*, ma per la democratizzazione della ricerca clinica (un obiettivo molto importante, specialmente per le condizioni croniche la cui realtà si dipana nel quotidiano dei pazienti e dei loro *caregiver*, lontano dagli ospedali e dagli ambulatori). Già nel 2015 due trial testarono, con successo, la concordanza dei *self-reported data* con le osservazioni da remoto (per la prima volta in videochiamata) da parte di neurologi specializzati, su 23andMe (14) (15) e sul Fox Trial Finder (16) (<https://www.michaeljfox.org/trial-finder>).

Un ulteriore caso notevole è quello di ORCATECH (ORegon Center for Aging and TECHnology) (17), oltre 480 domicilia cablati e dotati di sensori che raccolgono dati da circa 8 anni (18). Nel complesso vengono monitorati per ogni paziente arruolato: l'andatura e la mobilità generale, la dinamica del sonno, i *pattern* di attività quotidiana, l'aderenza alla terapia farmacologica e l'uso del computer per l'identificazione precoce del *mild cognitive impairment* (19). Nonostante la sua invadenza nella vita privata dei pazienti, l'approccio ORCATECH ha finora avuto una *retention* elevatissima dei partecipanti con appena il 2,6% annuo di abbandoni e, forse più sorprendente ancora, con la reinstallazione del sistema da parte di 23 tra i 24 partecipanti che hanno cambiato domicilio durante lo studio, dimostrando il vantaggio in termini di *engagement* offerto dal *community management* di un DCT (20).

La spiegazione di come questo fenomeno si generi nei DCT ma non nei trial tradizionali può consistere nella maggiore flessibilità e capacità dei primi di gestire la complessità e la percezione del quotidiano, i quali non sono riducibili alle categorie burocratiche solitamente gestite dai modelli di sperimentazione più tradizionali. In sintesi, utilizzando la concezione del filosofo

Jurgen Habermas, si tratterebbe di un meccanismo in grado di moderare la tendenza del “sistema di azioni” a colonizzare il “mondo della vita” (21).

Dunque, occorre anche approfondire i vantaggi illustrati sopra per capire come essi si possano realmente tradurre in una maggiore efficacia, in termini di raggiungimento degli obiettivi condivisi dagli stakeholder della ricerca, oltre che in una maggiore efficienza in termini di costi (minore costo del recruitment, maggiore retention, ecc.).

Intuitivamente l’adozione di DCT nella ricerca medica, andando di pari passo con il diffondersi e la maturazione della telemedicina, offre l’opportunità senza precedenti di catturare dati con un campionamento più frequente, più ampio per tipologia di dati, più esteso geograficamente.

Alcune imprese negli ultimi anni hanno sviluppato interessanti sperimentazioni che indirizzano la propria *value proposition* verso innovative forme di ricerca collaborativa, riducendo l’enfasi sul rapporto professionale tra centri di ricerca e invece promuovendo piuttosto lo scambio di esperienze e la condivisione di dati tra pari. Ad esempio, il programma “Evidation” (<https://evidation.com/>) si sostanzia di una rete di organizzazioni e collaboratori che condividono di privilegiare l’approccio collaborativo nella ricerca. In tal senso, ogni individuo che si unisce a Evidation acconsente esplicitamente a qualsiasi utilizzo da parte di terzi dei propri dati. Tale approccio, autorizzato dall’utente, garantisce che le persone possiedano e controllino le proprie informazioni sanitarie personali, sentendosi allo stesso tempo partecipi del progresso generato.

L’altra innovazione essenziale consiste nel convogliare, in tempo reale, tutti i dati raccolti in tali reti collaborative verso sistemi di *big data analytics* (22) che permettano la generazione di evidenze istantanee, e l’identificazione di traiettorie di azione (es. risposta alla terapia, sorveglianza del follow-up, valutazione di rischio) prima invisibili (23).

Per di più, il metodo dei DCT insieme ai *big data analytics* presentano la possibilità di inserirsi nella routine clinica, offrendo l’identificazione di candidati/partecipanti tra la popolazione generale e quindi rendere accessibili alla ricerca clinica dei bacini di dati che altrimenti sarebbero misconosciuti. Tuttavia, tale inserimento per ora è solo potenziale. Per imparare dalla variabilità espressa dalle attività quotidiane, occorre raggiungere un nuovo adeguato equilibrio tra l’ottimizzazione di cure croniche a distanza, aumentando la partecipazione attiva autonoma dei pazienti e *caregiver*, e la necessità di offrire guida e assistenza, di monitorare l’accuratezza e l’impatto degli interventi. Esempi di questa transizione sono il PCORnet (24) (25) e il Natural Experiment Network (<https://www.pcori.org/news-release/pcori-partners-cdc-and-nih-launch-diabetes-natural-experiments-network>), entrambe iniziative del Patient-Centered Outcome Research Institute (PCORI), la prima consiste in un network di 9 importanti centri di ricerca clinica medica, e la seconda è un’iniziativa congiunta dello stesso PCORI, insieme agli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e allo US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases dei National Institutes of Health (NIH-NIDDK), con la finalità di coordinare i centri del PCORnet e le comunità da essi servite costruendo uno studio di fase III/IV dedicato all’impatto delle politiche e degli interventi sanitari mirati alla popolazione sui rischi, le complicanze e le disparità legate al diabete (26). Un altro esempio notevole è la valutazione sempre crescente sui mercati di aziende che offrono accesso a biotecnologie mediche a popolazioni/gruppi ben specificati e che facilitano l’incontro tra questi gruppi e le realtà interessate ad operare dei *clinical trial*, sfruttando la stessa infrastruttura decentralizzata per entrambi i bisogni, come ad esempio il programma “Color” di Color Health Inc. (<https://www.color.com>).

Eppure, come abbiamo detto fin dall’esordio di questo capitolo, non è realistico ad oggi immaginare un futuro in cui i DCT soppiantano i tradizionali studi randomizzati (*Randomized Clinical Trial*, RCT) controllati dai centri di ricerca clinica.

Alcuni ostacoli alla decentralizzazione sono molto pratici e facilmente individuabili, come quando si richiede l'accesso a tecnologie di *imaging* specifiche (es. scanner CT, MRI-*Magnetic Resonance Tomography*, ecc.) che nel futuro prossimo continueranno comunque ad essere installate solo in centri adeguatamente attrezzati e organizzati, oppure l'esecuzione di esami invasivi (prelievo di sangue, biopsie, ecc.) che continueranno a dipendere da team e infrastrutture specializzate.

Vi sono poi barriere più sfumate, socio-tecniche, la cui rilevanza pratica evolve continuamente, man mano che Ricerca-Sviluppo (R&D) e consenso progrediscono. Un esempio di questo continuo lavoro è visibile osservando l'esperienza di *electronic Patient-Reported Outcome* (ePRO), originariamente lanciato dal Consortium Critical Path Institute (C-Path) (<https://www.businesswire.com/news/home/20110602006757/en/Critical-Path-Institute-Establishes-Electronic-Patient-Reported-Outcome-Consortium>), che si concentra su vari aspetti di innovazione, tra cui in particolare: le best practices verso un modello di raccolta e gestione dati completamente dematerializzato; la qualità dei dati originati da devices omogenei distribuiti dall'organizzatore o dai devices dei volontari/pazienti; l'analisi del già menzionato carico di lavoro affidato ai volontari/pazienti nella raccolta di *self-reported outcome*.

Le barriere sociotecniche, in ragione della loro fluidità, possono essere affrontate utilizzando strategie per potenziare la conversazione con il pubblico (sia nel senso della comunicazione media generica, sia nel senso di comunicazioni verso target di popolazione specifici), svolgendo analisi di best practices, di errori storici e adottando metodi di coordinamento/management adeguati alle operazioni in ambiti ad elevata incertezza e a sostenere una learning organization (es. *agile management*, *lean management*, ecc.). Un metodo estremamente utile per programmare un DCT lavorando attorno a queste barriere, e producendo delle referenze che facilitino l'apprendimento in tempo reale durante l'esecuzione, sono le cosiddette "mappe di maturità della *value chain*". Tali mappe concettuali definiscono il panorama aziendale in base alla catena del valore osservabile, nella quale la posizione di ogni componente è determinata da due criteri: il livello di evoluzione del componente stesso e la sua visibilità per l'utente. Tale metodo è stato inventato da Simon Wardley e divulgato tramite le sue pubblicazioni, a cui si rimanda per eventuale approfondimento (27).

Inoltre, lo sviluppo dei DCT ci conduce anche ad approfondire il tema dei *biomarker* digitali. La loro identificazione e la validazione rappresentano una sfida particolare che, pur condividendo alcuni aspetti delle sfide sociotecniche soprammenzionate, fa già da ponte verso la frontiera della conoscenza, quella del valore epistemologico delle nostre azioni ed esplorazioni. Infatti, i *biomarker* emergono per consenso sulla consistenza delle evidenze a sostegno della loro associazione con *outcome* clinici e/o sul ragionevole nesso causale che descrive il loro ruolo nell'evoluzione dell'entità clinica di interesse. Tuttavia, i *biomarker* digitali nascono in un ambito diverso dagli altri *biomarker*: la tecnologia su cui si basano è generalmente di livello *consumer*. Il che introduce dei limiti di costo e di "manutenibilità"^{*}, che a loro volta si riflettono sulla qualità dei dati che possono essere raccolti e utilizzati per la validazione del *digital biomarker* stesso. Per di più, il proposito di un *biomarker* digitale è spesso quello di essere misurato fuori contesto clinico, nell'ambito della vita quotidiana dei diversi individui. Questo pone un particolare problema di significato, che è l'aspetto prima accennato come ponte alla terza categoria di ostacoli. Nonostante sia forte la tentazione di pensare ai dati come a qualcosa di oggettivo e dal significato definito, qualsiasi misurazione discende da un'intenzione di interrogare un fenomeno che discende da un pregiudizio, da una precognizione se vogliamo, nella forma di un modello a cui detta misurazione farà riferimento per l'attribuzione di significato. Questo limite oggi viene

* Grandezza probabilistica che esprime il tempo medio necessario per la riparazione dei guasti. Manutenibilità, affidabilità, tempo medio prevedibile tra due guasti successivi e rifornibilità, tempo medio di attesa per i ricambi costituiscono gli elementi per valutare la disponibilità del sistema.

aggirato cercando di garantire una elevata standardizzazione dei dati raccolti, in un DCT, addestrando e informando i partecipanti sui requisiti di ciascuna misurazione e su come documentare, se necessario, le condizioni in cui è avvenuta. Chiaramente, il limite di questo approccio è dettato dalla tollerabilità del carico di lavoro che nel complesso viene scaricato sulle spalle del partecipante (come già scoperto con il prima citato progetto REMOTE).

Quel che è auspicabile per il prossimo futuro è che si investa di più sulla gestione della *data provenance* per la contestualizzazione (che potrebbe beneficiare degli sforzi tecnologici in corso per la gestione intelligente di permessi, licenze e autorizzazioni) e l'impiego di modelli competitivi e controfattuali per l'interpretazione e valorizzazione dei dati.

In conclusione, riguardo alle potenzialità e ai limiti attuali dei DCT possiamo in estrema sintesi affermare che essi costituiscono un valido complemento ai protocolli tradizionali, al fine di aumentare l'efficienza della ricerca medica e avvicinarla alle comunità interessate, ma occorre incrementare gli studi che ci permettano di giungere ad un loro uso appropriato esteso e non solo in specifici settori. I DCT sono anche un'occasione enorme per quei sistemi sanitari che sapranno investire su infrastrutture e riorganizzazioni mirate a garantire lo scambio tra hub specialistici e territori. Dal punto di vista delle opportunità di sviluppo, è verosimile l'emergere di un vantaggio per quelle imprese che sapranno promuovere, utilizzare appropriatamente e condividere standard di riferimento e strategie *open source* al fine di generare degli ecosistemi vitali in cui fare crescere i DCT e le metodiche collegate. Le Istituzioni hanno una responsabilità in più in tutto questo cambiamento, elaborare una governance riconosciuta e affidabile che svolga funzioni di guida e di sprone, senza rinunciare al controllo ma senza permettere che quest'ultimo assuma il significato di unica finalità del loro lavoro.

Bibliografia

1. Buomprisco G, Ricci S, Perri R, De Sio S. Health and telework: new challenges after COVID-19 Pandemic. *European Journal of Environment and Public Health* 2021;5(2):em0073.
2. Fleury ME, Farner AM, Unger JM. Association of the COVID-19 outbreak with patient willingness to enroll in cancer clinical trials. *JAMA Oncology* 2021;7(1):131-2.
3. Unger JM, Xiao H. The COVID-19 pandemic and new clinical trial activations. *Trials* 2021;22(1):1-5.
4. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. *Clinical Trials* 2016;13(2):117-26.
5. Lamberti MJ, Getz K. *Profiles of new approaches to improving the efficiency and performance of pharmaceutical drug development. Tufts CSDD White papers*. Boston: Tufts Center for the Study of Drug Development; 2015. Disponibile all'indirizzo: https://f.hubspotusercontent10.net/hubfs/9468915/TuftsCSDD_June2021/pdf/PROFILES+OF+NEW+APPROACHES+TO+IMPROVING+THE+EFFICIENCY+AND+PERFORMANCE+OF+PHARMACEUTICAL+DRUG+DEVELOPMENT+.pdf; ultima consultazione 31/10/21.
6. FDA. *Guidance on conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency*. Washington, DC: US Food & Drugs Administration; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>; ultima consultazione 15/12/21.
7. Rothstein M, Zawati M, Beskow L, Brelsford K, Brothers K, Hammack-Aviran C, *et al*. Legal and ethical challenges of international direct-to-participant genomic research: conclusions and recommendations. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2019;47(4):705-31.
8. Van Norman GA. Decentralized clinical trials: the future of medical product development? *Basic to Translational Science* 2021;6(4):384-7.

9. Rogers A, De Paoli G, Subbarayan S, Copland R, Harwood K, Coyle J, *et al.* A systematic review of methods used to conduct decentralised clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021 Dec 27; 10.1111/bcp.15205. Advance online publication. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/bcp.15205> ; ultima consultazione 10/01/22.
10. 10AA. Examining possibilities for a consistent procedures library to modernize clinical trials: a transcelerate point of view. Conshohocken, Pennsylvania US: *TransCelerate Biopharma Inc.*; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2022/01/CCR-Procedures-Library_Designed-Version_Final.pdf ; ultima consultazione 15/12/21.
11. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemporary Clinical Trials* 2014;38(2):190-7.
12. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Virtual Clinical Trials: Challenges and Opportunities: Proceedings of a Workshop*. Washington, DC: The National Academies Press; 2019. doi.org/10.17226/25502. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nap.edu/download/25502#>; ultima consultazione 10/11/21.
13. Langel K. The future of patient engagement: applying what we know now. *Applied Clinical Trials*. 2017, Jan 6. Disponibile all'indirizzo: <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/future-patient-engagement>; ultima consultazione 10/11/21.
14. Stoeklé HC, Mamzer-Bruneel MF, Vogt G, Hervé C. 23andMe: a new two-sided data-banking market model. *BMC Medical Ethics* 2016;17(1):1-11.
15. Abbasi J. 23andMe, big data, and the genetics of depression. *JAMA* 2017;317(1):14-6.
16. Dorsey E, Wagner JD, Bull MT, Rizzieri A, Grischkan J, Achey MA, *et al.* Feasibility of virtual research visits in fox trial finder. *Journal of Parkinson's disease* 2015;5(3):505-15.
17. Hayes T. Aging-in-place Research at ORCATECH: Making Sense of the Data. *Systems Science Friday Noon Seminar Series. 31*. Portland, OR: Oregon Health and Science University; 2010. Disponibile all'indirizzo: https://pdxscholar.library.pdx.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1032&context=systems_science_seminar_series; ultima consultazione 10/10/21.
18. Lyons BE, Austin D, Seelye A, Petersen J, Yeagers J, Riley T, *et al.* Pervasive computing technologies to continuously assess Alzheimer's disease progression and intervention efficacy. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2015;7:102.
19. Hong J, Kaye J, Dodge HH, Zhou J, ORCATECH. Detecting MCI using real-time, ecologically valid data capture methodology: How to improve scientific rigor in digital biomarker analyses. Method development and validation. *Alzheimer's & Dementia* 2020;16:e044371.
20. Hirsch IB, Martinez J, Dorsey ER, Finken G, Fleming A, Gropp C, *et al.* Incorporating site-less clinical trials into drug development: a framework for action. *Clinical Therapeutics* 2017;39(5):1064-1076.
21. Habermas J. *Teoria dell'agire comunicativo*. Bologna: il Mulino; 1986. (edizione originale in lingua tedesca: *Theorie des kommunikativen Handelns*. Frankfurt aM: Suhrkamp; 1981).
22. Vitari C, Raguseo E. Big data analytics business value and firm performance: linking with environmental context. *International Journal of Production Research* 2020;58(18):5456-76.
23. Clay I, Angelopoulos C, Bailey AL, Blocker A, Carini S, Carvajal R, *et al.* Sensor data integration: a new cross-industry collaboration to articulate value, define needs, and advance a framework for best practices. *Journal of Medical Internet Research* 2021;23(11):e34493.
24. Corley DA, Feigelson HS, Lieu TA, McGlynn EA. Building data infrastructure to evaluate and improve quality: PCORnet. *Journal of Oncology Practice* 2015;11(3):204-6.
25. Qualls LG, Phillips TA, Hammill BG, Topping J, Louzao DM, Brown JS, Curtis LH, Marsolo K. Evaluating foundational data quality in the national Patient-Centered Clinical Research Network

- (PCORnet®). Washington, DC: EGEMS; 2018.6(1):3. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.5334/egems.199> ; ultima consultazione 10/11/21.
26. Poger JM, Mayer V, Duru OK, Nauman B, Holderness H, Warren N, Vasquez C, Bibi S, Rasmussen-Torvik LJ, Hosseinian Z, Shi L, Wallace J, Goytia CN, Horowitz CR, Kraschnewski JL. Network engagement in action: stakeholder engagement activities to enhance patient-centeredness of research. *Medical Care* 2020;58(Suppl 6,1):S66-S74.
27. Wardley S. The future is more predictable than you think—a workbook for value chain mapping. *In Leading Edge Forum*. Washington DC: CSC; 2013. Disponibile all'indirizzo: https://leadingedgeforum.com/media/1927/the-future-is-more-predictable-than-you-think-_a-workbook-for-value-chain-mapping.pdf; ultima consultazione 05/11/21.