

3 RAPPORTO TRA TELEMEDICINA E *REAL WORLD DATA*: INDICAZIONI PER IL CORRETTO USO DELL'ECOSISTEMA DELLA SALUTE

Francesco Gabbrielli (a), Manuela Bocchino (a), Antonella Levante (b), Luigi Bertinato (c)

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

(b) *Real World Solutions, IQVIA, Milano*

(c) *Segreteria scientifica della Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

3.1 *Real World Data* e telemedicina

I *Real World Data* (RWD) possono essere raccolti utilizzando varie fonti e possono essere fondamentalmente di due tipi: prospettici o retrospettivi (1).

Nel caso di *RWD prospettici* i dati derivano da:

- *trial clinici pragmatici* (2), ovvero trial randomizzati ma con criteri di inclusione ed esclusione meno rigidi, che contribuiscono in maniera importante alla ricerca scientifica (3, 4), ma implicano un'organizzazione e un investimento monetario considerevole analogo ai trial randomizzati (5);
- *studi di coorte osservazionali*, che non prevedono la randomizzazione dei pazienti, ma la loro osservazione per lunghi periodi di tempo all'interno di un percorso naturale indipendente dall'obiettivo dello studio (6, 7).

Si parla di *RWD retrospettivi* quando gli eventi sono già avvenuti prima della ricerca e vengono elaborati dopo essere stati raccolti attraverso varie fonti:

- *istituzionali*: i database amministrativi (8), i database sulla farmaceutica territoriale (9-12) o in distribuzione diretta (13), le schede di dimissione ospedaliera (14-18), gli accessi in pronto soccorso o le prestazioni ambulatoriali e di diagnostica strumentale (8), l'assistenza al parto, le vaccinazioni (19), anche se limitate a livello regionale mancando un registro nazionale (20), e per ogni altro servizio garantito dai Livelli Essenziali di Assistenza, i registri dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sui farmaci sottoposti a monitoraggio, i database di farmacovigilanza (21, 22); le indagini dell'ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), i registri e le indagini gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità;
- *non istituzionali*: registri di patologia (23) (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), ambulatoriale o ospedaliera, anche derivanti da precedenti studi clinici randomizzati (24), indagini campionarie, network di medici di medicina generale (25) e di pediatri di libera scelta (26-28).

In particolare in Italia, per ciò che riguarda i database amministrativi, essi raccolgono i dati di tutti coloro che, tra gli iscritti, utilizzano il servizio sanitario pubblico e beneficiano della rimborsabilità, quindi in tal senso potrebbe essere limitata la popolazione considerata (6); inoltre spesso i database di origine non garantiscono la completezza dei dati: quando ad esempio il loro fine sia documentare l'erogazione della prestazione, è possibile non riportino nei dettagli dati clinici, come la gravità della patologia, le comorbidità, i farmaci assunti, ecc., fondamentali per la completezza dell'indagine (29).

Lo stesso per quanto concerne i database sulla farmaceutica che non sempre sono completi di dati clinici e laboratoristici; le informazioni cliniche risultano perlopiù presenti nelle schede di dimissione ospedaliera, mentre nei database dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta prevarranno le patologie croniche e potranno essere carenti le prescrizioni fatte dagli specialisti; i registri privilegiano invece ovviamente solo determinate patologie.

Si rende necessario un collegamento tra tutte queste fonti, con la possibilità di piattaforme comuni di interazione e di ricerca, al fine di avere dati più completi possibile (30) e un collegamento con database clinici, come ad esempio quelli inerenti test di laboratorio, immagini radiografiche, valutazioni specialistiche (31), già in corso in alcuni ambiti in Italia (32), ma ancora iniziative rare. Inoltre, gli stessi Enti regolatori, a partire dalla US Food and Drug Administration (FDA) alla European Medical Agency (EMA), si stanno adoperando per definire linee guida sul disegno e sull'esecuzione di studi basati sugli RWD, al fine di garantirne piena validità al pari degli studi clinici interventistici randomizzati. Tali linee guida prevedono la descrizione delle fonti dati usate, i criteri di selezione delle stesse e di formulazione del piano di analisi, al fine di garantire standard di qualità e appropriatezza rispetto agli obiettivi di ricerca perseguiti. I benefici di tale approccio sono ormai condivisi e l'innovazione digitale, che sta contribuendo a riorganizzare l'assistenza sanitaria spostandone il fulcro dall'ospedale al territorio e ponendo il cittadino al centro, contribuirà a questa evoluzione. Ciò però richiederà di misurare al contempo la reale pratica clinica sulla popolazione e le sue specificità, anche di genere, accogliendo nelle analisi basate sugli RWD anche la cronicità, l'alta specializzazione e i setting multidisciplinari (33).

In Italia, la telemedicina, intesa come modalità di erogazione di prestazioni e servizi di cura e assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie digitali, in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località, ha iniziato ad essere riconosciuta nell'ordinamento italiano dalle Linee di Indirizzo Nazionali dal 2014 (34). L'emergenza sanitaria da COVID-19 ha reso poi necessario ripensare all'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) anche in termini di strumenti di sanità digitale (35). Pertanto, tramite le "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina del 17 dicembre 2020", sono state fornite indicazioni ulteriori per l'erogazione delle prestazioni a distanza, definendo in modo specifico il tipo di prestazioni e delineando un sistema di regole per la loro applicazione (36), seguite dalle "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni e servizi di teleriabilitazione da parte delle professioni sanitarie" approvate in Conferenza Stato, Regioni e Province autonome il 18 novembre 2021 (Rep.atti/CSR. 231).

Molti degli studi sopra citati e altri (18, 22, 28, 37-43) (44) hanno elaborato degli RWD per ricerche post-marketing, o con *outcome* clinici, utilizzando già alcuni strumenti digitali, grazie all'ausilio della tecnologia nella registrazione, nell'archiviazione e nella possibilità di integrazione dei dati, fino al collegamento di vari database (45).

Parallelamente si è sviluppato l'interesse per gli studi clinici decentralizzati (*Decentralized Clinical Trial*, DCT): essi rappresentano un modello di sperimentazione clinica non tradizionale che utilizza tecnologie e processi per creare alternative di partecipazione oltre alla presenza fisica esclusiva nei siti di ricerca, sono ricerche cliniche dirette agli stessi partecipanti che vengono pertanto posti al centro del trial, utilizzando appunto gli stessi strumenti della telemedicina.

Già esistono esempi di DCT, come il REMOTE (*Research on Electronic Monitoring of OAB Treatment Experience*) trial (46), nel quale non si sono svolte visite in presenza e si sono utilizzati reclutamento elettronico, questionari, diari online e spedizione a domicilio di farmaci.

Negli Stati Uniti la *Clinical Trials Transformation Initiative* (CTTI) ha recentemente stilato delle raccomandazioni per i DCT (47-49), così come la US Food and Drug Administration (FDA) ha emanato specifiche linee guida sui metodi da utilizzare per gli studi virtuali durante la pandemia da COVID-19 (50, 51) e un *position paper* è stato stilato dagli US National Institutes

of Health (NIH) e dalla National Science Foundation (NSF) sullo stato dell'arte dei trial clinici digitali (52).

In Europa un *position paper* della Società Europea di Cardiologia ha affrontato lo stesso tema, proponendo soluzioni per proseguire i trial clinici durante la pandemia (53). Uno studio di *Real World Evidence* (RWE) e telemedicina è stato condotto anche in Italia, si tratta del progetto *BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk STudy* (BRIVAFIRST), che ha valutato in RWE l'efficacia e la tollerabilità del farmaco antiepilettico brivaracetam, grazie alla collaborazione di 6 network macroregionali e condotto secondo le caratteristiche che contraddistinguono gli studi real world con l'utilizzo della telemedicina (54).

3.2 Indicazioni per il corretto uso della telemedicina negli RWD e DCT in collaborazione con l'SSN

L'utilizzo della telemedicina si traduce in una serie di vantaggi:

- minor tempo e maggior facilità di reclutamento all'interno dello studio di quei pazienti che avrebbero ad esempio difficoltà logistiche nell'accedere alla sede del trial (costi di viaggio, assenza dal lavoro, difficoltà di spostamento legata alla patologia);
- maggior varietà nella popolazione disponibile, anche e soprattutto nel campo delle patologie rare;
- disponibilità di cure a domicilio, che garantisce maggior comfort dei pazienti, che hanno anche l'opportunità di utilizzare presso le loro abitazioni dispositivi medici, riducendo così la quota di abbandono dello studio clinico;
- strumenti digitali di monitoraggio sono di fatto più obiettivi nella misurazione di parametri, consentendo di comprendere meglio la risposta individuale al trattamento;
- ausilio della tecnologia consente di avere un numero minore di centri di ricerca di riferimento con minori costi, meno personale e meno necessità di revisione di protocolli o variabilità di report (48, 55);
- possibilità di utilizzare metodi analitici avanzati consente di interpretare meglio i risultati (56).

Conferma questi dati una *survey* condotta nel 2020 tra compagnie organizzatrici di trial clinici sui DCT di Stati Uniti, Europa e Asia (60%, 30% e 10%) (<https://www.ppd.com/how-we-help/decentralized-clinical-trials/#grid-menu>). Si rende necessario ovviamente un adeguato supporto tecnologico al paziente e allo staff della ricerca clinica, oltre ad una rete Internet locale adeguata e alla scelta dei siti del trial preferibilmente tra quelli che hanno già maturato esperienza in telemedicina.

Vediamo dunque le modalità possibili di utilizzo della telemedicina in studi clinici prospettici decentralizzati o studi osservazionali basati su dati retrospettivi anche di tipo RWD. La premessa essenziale è la definizione dell'approccio, ovvero se il trial utilizzerà del tutto o solo in parte la telemedicina: è necessario stabilire quali attività si svolgono nel sito di riferimento, a casa del paziente o in remoto, valutando, in linea con quanto sottolineato dalle indicazioni nazionali (36), quali prestazioni di telemedicina possano essere assimilate ad una prestazione sanitaria in presenza e dunque ne rappresentino una alternativa, quali la supportino, rendendola più accessibile ed efficiente, o la integrino, e quali possano sostituirla completamente.

Possiamo suddividere la conduzione del trial clinico in tre fasi fondamentali:

- Reclutamento dei pazienti e loro fidelizzazione al programma;
- Raccolta dei dati;
- Analisi dei dati.

3.3 Reclutamento dei pazienti e loro permanenza nel programma

In concreto si tratta di svolgere tre attività fondamentali: il *reclutamento* vero e proprio, che si può condurre attraverso strumenti digitali; il *consenso informato*, che può essere anch'esso informatizzato; la *permanenza* dei pazienti nel programma sperimentale attraverso la comunicazione a distanza. Nell'ambito di questa tematica esistono alcuni lavori in letteratura, ma pochi strumenti digitali sono stati valutati rigorosamente; una *review* sistematica ha identificato solo 9 studi con metodi robusti (57), una *survey* successiva (58) ha redatto una lista degli strumenti digitali possibili utilizzati: database, social media, e-mail, informazioni o video online, siti web dei trial, web chat con personale di assistenza, applicazioni per smartphone informative. Analogo elenco emerge dalla *review* di Frampton *et al.* (59) che conclude che vi sono numerosi e differenti strumenti, che possono essere utilizzati anche con combinazioni diverse che vanno comunque adattate alla popolazione (giovani/anziani, eventuali limitazioni funzionali legate alla patologia, presenza di *caregiver*) e alla patologia in esame. Gli strumenti digitali più utilizzati sono siti Internet, social media, e-mail, screening automatici per identificare possibili partecipanti, applicazioni per smartphone o tablet, video, messaggistica.

Nell'ambito dell'SSN italiano, in riferimento alle indicazioni nazionali per la telemedicina, sono previsti quali strumenti differenziati per comunicare con il paziente SMS, e-mail con testi criptati e video comunicazioni, prevedendo anche l'ausilio di strutture territoriali prossime al domicilio del paziente, qualora esso non fosse munito di tali dispositivi (36).

La procedura del *consenso informato elettronico* si sviluppa in due fasi. La prima consiste nella discussione tra medico e paziente del contenuto del consenso e dei materiali di supporto e, qualora il paziente decida di partecipare allo studio proposto, si passa alla seconda fase, cioè la firma.

Per la prima fase, i pazienti possono visionare da casa in formato digitale (tramite smartphone, tablet, computer) i documenti dello studio, integrando con una videochiamata del personale sanitario responsabile. Il materiale può essere inviato tramite e-mail o tramite sito con un login personale. Già nel 2016 è stata dimostrata la non inferiorità nella comprensione da parte dei pazienti di un consenso informato sottoposto con strumenti digitali in telemedicina rispetto a quello somministrato di persona (60).

Per la seconda fase e cioè la firma, può essere utilizzata la firma digitale per esprimere il consenso a partecipare al trial in oggetto. Le firme elettroniche devono attualmente rispettare il Regolamento (UE) 910/2014 (*Electronic Identification and Trust Services Regulation*, Regolamento e-IDAS) (61) e in Italia anche il DL.vo 82/2005 e successive modifiche (62) e le regole tecniche stabilite dal DPCM del 22 febbraio 2013 (63).

Vi possono essere casi in cui non sia possibile apporre una firma digitale. Negli Stati Uniti vi sono chiare indicazioni riguardo l'utilizzo del consenso informato elettronico (64) in mancanza di firma digitale, all'interno delle indicazioni FDA per gli studi virtuali durante la pandemia. Vi sono alcune soluzioni proposte: la fotografia del consenso informato cartaceo firmato trasmesso allo staff del trial con conferma verbale durante la videochiamata, oppure consenso informato espresso verbalmente dal paziente durante videochiamata, ma in questo caso ci dovrà essere un terzo partecipante alla videochiamata stessa, esterno al trial, che attesterà tramite documento scritto, così come anche il medico responsabile, che il paziente ha espresso il consenso a partecipare allo studio.

3.4 Raccolta dei dati

La raccolta degli RWD comprende i dati demografici e clinici, il rilevamento di attività del paziente, la parametri biologici, le eventuali immagini o raccolta di materiali, gli *outcome*.

Possiamo individuare i seguenti ambiti di applicazione della telemedicina:

– *Telemonitoraggio*

Consiste nel rilevamento e trasmissione a distanza di parametri vitali e clinici in modo continuo, per mezzo di sensori che interagiscono con il paziente (tecnologie biomediche con o senza parti applicate) (36). All'interno dei trial dunque è possibile utilizzare tali tecnologie, che rispondano ai criteri e ai requisiti necessari, per il monitoraggio di parametri biologici (glicemia, saturazione dell'ossigeno, pressione arteriosa, ritmo cardiaco) o attività; il set di tecnologie potrà essere personalizzato a seconda del paziente e del tipo di trial e deve essere connesso ad un software che raccoglie i dati e li rende disponibili al personale sanitario, permettendo il controllo dei parametri rilevati e le conseguenti eventuali modifiche interventistiche necessarie (65-67).

– *Televisita*

La televisita è un atto medico in cui il professionista interagisce a distanza in tempo reale con il paziente, con la possibilità di scambiare sempre in tempo reale la documentazione necessaria (referti medici, immagini, ecc.), tenendo conto che è da intendersi limitata però ad attività di controllo e che non deve essere richiesta la completezza dell'esame obiettivo. Si fa riferimento per i dettagli operativi alle linee di indirizzo nazionali inerenti (36).

Nell'ambito di un trial, è possibile utilizzare la televisita per le visite di controllo del paziente (48, 53, 68, 69), affinché il paziente possa rimanere in contatto con il medico referente utilizzando strumenti digitali (videoconferenza) ed evitando così frequenti visite *in situ*.

– *Teleassistenza da parte di professioni sanitarie*

La teleassistenza riguarda professioni sanitarie come quelle infermieristiche e pertanto si basa sull'interazione a distanza tra queste figure professionali e il paziente, sempre attraverso una videochiamata ed eventualmente con condivisione di dati (immagini, video, questionari, ecc.), al fine di garantire appunto una corretta assistenza.

Tale assistenza nell'ambito dei trial può svolgersi a vari livelli:

- informazioni sul trial, training e supporto al paziente, non solo per comprendere lo studio, ma anche per un corretto uso delle tecnologie utilizzate;
- coordinamento dei servizi, ad esempio assistenza anche al fine di ricordare gli appuntamenti in remoto e l'assunzione della terapia;
- sensibilizzazione alla compilazione di eventuali diari o questionari.

A tal fine, è possibile utilizzare materiale informativo come immagini o video, messaggistica o applicazioni per smartphone come *reminder* di appuntamenti e di assunzione di farmaci (70), o ancora diari elettronici (71).

In tutti questi ambiti sin qui descritti, è necessario prevedere un centro operativo per gestire l'organizzazione, avere protocolli flessibili che si possano adattare alle singole realtà locali e assumere tutte le precauzioni per la sicurezza dei dati e la privacy.

– *Electronic Patient Reported Outcome ed electronic Clinical Outcome Assessment*

L'*electronic Patient Reported Outcome* (ePRO) è l'insieme dei risultati riportati dai pazienti in formato elettronico e l'*electronic Clinical Outcome Assessment* (eCOA) è un metodo di acquisizione elettronica dei dati attraverso tecnologie come dispositivi palmari,

tablet o web, che consente a pazienti, medici e operatori sanitari di segnalare direttamente i risultati clinici e anche quelli esperienziali e di qualità di vita (72, 73).

Tali nuove modalità di gestione dei dati si utilizzano all'interno della sperimentazione clinica e sempre più anche nella presa in carico quotidiana del paziente da parte delle strutture sanitarie.

L'utilizzo di piattaforme digitali consente di aumentare notevolmente la quantità e la qualità dei dati raccolti dello studio, aumenta la *compliance* dei pazienti (71, 74, 75), guidando pazienti, personale sanitario e sperimentatori impedisce di inserire dati incoerenti, evidenzia dati mancanti, evita errori di trascrizione presenti invece nel cartaceo, rende disponibili i risultati in tempo reale.

3.5 Analisi dei dati

L'analisi dei dati è l'ultima fase dei trial, ma è quella che giustifica tutto il lavoro precedente perché permette di arrivare alle conclusioni e quindi alla redazione di un *report*. Ovviamente, la qualità dell'analisi dipende in buona parte dalla qualità dei dati collezionati. Parlando in termini pratici, nelle sperimentazioni cliniche tradizionali l'origine dei dati è sempre stata il database utilizzato per la ricerca, predisposto *a priori* in base alle logiche di studio, agli obiettivi da raggiungere e ai criteri per minimizzare gli errori. Questa modalità di gestione dei dati della sperimentazione si associa alla loro effettiva elevata qualità, accompagnata anche dalla percezione del gruppo di ricerca di elevato controllo sulla qualità stessa.

Come abbiamo visto dalle varie fonti sopra citate, in parte gli RWD sono collezionati utilizzando database del tutto usuali, che anche nel caso di DCT sono alimentati direttamente dal gruppo di ricerca con modalità tradizionali.

Vi sono alcuni di tali dati che invece provengono da origini diverse: dai dispositivi medici digitali presso i pazienti, dagli strumenti digitali presenti nell'ambiente di vita del soggetto, oppure da dispositivi indossabili o inseriti nel corpo; oppure provengono magari sono comunicati durante sessioni di televisita o di telecontrollo.

Ne consegue che per l'analisi degli RWD nei DCT diventa fondamentale l'utilizzo di software certificati all'interno dei dispositivi decentralizzati e di software altrettanto validi nelle piattaforme centralizzate che gestiscono gli RWD.

Alcuni di tali sistemi informatici permettono, ad esempio, la selezione di sottogruppi di pazienti e la ricerca di corrispondenza di dati (76), altri il collegamento tra due o più database tramite l'interoperabilità delle applicazioni (77). Come già sottolineato, è fondamentale un collegamento tra tutte queste fonti, con la possibilità di piattaforme comuni di acquisizione, aggregazione, archiviazione e analisi di dati sulla salute, e ciò richiede una governance appropriata (proprietà e protezione dei dati) (78, 79).

Inoltre, il recente sviluppo del *machine learning*, quale particolare modalità dell'intelligenza artificiale, offre ulteriori opportunità di progresso nella gestione e nell'analisi dei dati che provengono dalle sperimentazioni cliniche, su cui ovviamente sono necessari ulteriori studi e approfondimenti, oltre che una profonda revisione delle regole che riguardano la certificazione di *machine learning*, attualmente semplicisticamente inserite nella logica autorizzativa dei dispositivi medicali.

Il *machine learning* comprende metodi algoritmici che consentono la risoluzione di problemi da parte di macchine senza che esse siano state preventivamente programmate, ed è un insieme di strumenti utilizzati appunto per processare grandi dataset.

Gli strumenti di *machine learning* sono in grado di analizzare in modo molto più veloce e approfondito dati provenienti da più fonti e riferiti ad ogni paziente anche durante i DCT (80).

Oltre a ciò, possono conferire agli stessi dati una nuova ulteriore rilevanza, rendendo possibile relazionarli al contesto del paziente e/o alla sua situazione clinica come mai è stato possibile prima, grazie alla potenza di calcolo dei computer (56, 81). Il *machine learning* appare quindi una risorsa molto promettente per riuscire ad utilizzare i dati delle sperimentazioni cliniche, combinandoli in vario modo tra loro più volte, al fine di ampliare le possibilità di ricerca. Chiaramente, il piano di analisi ad oggi richiesto dai protocolli degli studi osservazionali necessita di essere ulteriormente studiato in modo molto attento riguardo alla sua coerenza con le modalità emergenti di utilizzo del *machine learning*. Allo stesso tempo, occorre approfondire la conoscenza dei sistemi di *machine learning* alla luce dei principi di validità scientifica nella ricerca biomedica.

3.6 Conclusioni

La tecnologia digitale alla base dei DCT può migliorare in modo significativo l'esperienza dei pazienti e sollevare i centri da alcuni carichi operativi, migliorando al contempo elementi importanti anche a livello di governance del sistema sanitario, quali: l'equità nell'accesso dei pazienti alle sperimentazioni; la loro migliore aderenza al protocollo e la minimizzazione del *drop-out*, anche per il minor onere dei trasferimenti verso i centri; la facilitazione della raccolta di dati *direct-from-patient* in merito ad esempio a metriche sulla qualità della vita e sull'esperienza del percorso intrapreso.

Se questo scenario è già in atto a livello globale, il nostro Paese deve agire con urgenza per non cedere rispetto alla forte competizione internazionale sull'innovazione della sperimentazione clinica. I fronti su cui agire in tal senso, in parte indicati da quanto fatto nell'emergenza COVID-19, sono diversi e tutti critici:

La revisione degli aspetti regolamentari che definiscono le condizioni di riuso dei dati clinici e sanitari per scopo di ricerca, incluso l'accesso strutturato da parte di privati accreditati.

La definizione di standard minimi di acquisizione dati nelle cartelle cliniche e nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), nonché di condizioni di interoperabilità tra sistemi esistenti.

La revisione delle competenze e degli organici (considerando il valore aggiunto essenziale di *Study Coordinator*, *Data Manager* e *Data Scientist*, figure spesso non previste dal nostro modello di ricerca pubblico), in linea con l'evoluzione della domanda di ricerca e dei relativi metodi, adattandosi alle tendenze in atto.

La semplificazione del processo di approvazione dei protocolli di studio, favorendo ad esempio le comunicazioni digitali con gli Enti e l'utilizzo della firma elettronica/digitale.

La disponibilità ad accogliere forme di decentralizzazione che rispondano alle esigenze dei pazienti, favorendo dove opportuno la telemedicina (logistica del farmaco, accesso a laboratori analisi e centri infusionali, ecc.), pur nella salvaguardia dei criteri di qualità e di corretta gestione dello studio predefiniti dallo sponsor e dal centro di riferimento.

La sfida è però ben controbilanciata dall'esigenza di sostenere la competitività dei nostri Centri e dei nostri ricercatori, mettendoli nelle condizioni di operare con tempi e condizioni operative analoghe a quelle di altri Paesi europei.

Bibliografia

1. Corrao G, Mugelli A, Rossi F, Lanati EP. *Real Word data e real world evidence: considerazioni e proposte da un network di società scientifiche*. Milano: Centro Interuniversitario Healthcare Research and Pharmacoepidemiology; 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.chrp.it/wp-content/uploads/documento-rwe-2017_-vfinale.pdf ; ultima consultazione 15/11/21.

2. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316(7127):285.
3. Calverley PM, Rennard SI. What have we learned from large drug treatment trials in COPD? *The Lancet* 2007;370(9589):774-85.
4. Albertson TE, Murin S, Sutter ME, Chenoweth JA. The Salford Lung Study: a pioneering comparative effectiveness approach to COPD and asthma in clinical trials. *Pragmatic and observational research* 2017;8:175.
5. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials – guides to better patient care. *N Engl J Med* 2011;364(18):1685-7.
6. Corrao G, Cantarutti A. Building reliable evidence from real-world data: Needs, methods, cautiousness and recommendations. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2018;53:61-67.
7. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, Celli B, Vestbo J, MacNee W, *et al.* Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014;69(7):666-72.
8. Hyeraci G, Spini A, Roberto G, Gini R, Bartolini C, Lucenteforte E, Corrao G, Rea F. A systematic review of case-identification algorithms based on italian healthcare administrative databases for three relevant diseases of the cardiovascular system: acute myocardial infarction, ischemic heart disease, and stroke. *Epidemiologia e Prevenzione* 2019;43(4)(Suppl 2):37-50. <https://doi.org/10.19191/EP19.4.S2.P037.091>.
9. Corrao G, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Clinical significance of diabetes likely induced by statins: Evidence from a large population-based cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;133:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.008>.
10. Corrao G, Rea F, Di Martino M, De Palma R, Scondotto S, Fusco D, Lallo A, Belotti L, Ferrante M, Pollina Addario S, Merlino L, Mancina G, Carle F. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7(12):e019503. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019503>.
11. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension* 2018;72(4):846-53. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308>.
12. Dalla Zuanna T, Pitter G, Canova C, Simonato L, Gnani R. A Systematic review of case-identification algorithms based on italian healthcare administrative databases for two relevant diseases of the endocrine system: diabetes mellitus and thyroid disorders. *Epidemiologia e Prevenzione* 2019;43(4)(Suppl 2):17-36. <https://doi.org/10.19191/EP19.4.S2.P008.089>.
13. Carioli G, Bonifazi M, Rossi M, Zambelli A, Franchi M, Zocchetti C, Gasparini S, Corrao G, La Vecchia C, Negri E. Management and survival of pleural mesothelioma: a record linkage study. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 2018;95(6):405-13. <https://doi.org/10.1159/000486578>.
14. Corrao G, Rea F, Di Felice E, Di Martino M, Davoli M, Merlino L, Carle F, De Palma R. Monitoring and Assessing diagnostic-therapeutic Paths (MAP) of the Italian Ministry of Health. Influence of adherence with guideline-driven recommendations on survival in women operated for breast cancer: Real-life evidence from Italy. *Breast* 2020;53:51-8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.010>.
15. Kirchmayer U, Sorge C, Sultana J, Lapi F, Onder G, Agabiti N, Cascini S, Roberto G, Corrao G, Vitale C, Lucenteforte E, Mugelli A, Davoli M. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2019;10:2042098619838138. <https://doi.org/10.1177/2042098619838138>.
16. Spreafico M, Ieva F. Functional modelling of recurrent events on time-to-event processes. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift* 2021;63(5):948-67. <https://doi.org/10.1002/bimj.202000374>.
17. Corrao G, Rea F, Di Martino M, De Palma R, Scondotto S, Fusco D, Lallo A, Belotti L, Ferrante M, Pollina Addario S, Merlino L, Mancina G, Carle F. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7(12):e019503. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019503>.

18. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia, G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *European Heart Journal* 2018;39(40):3654-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420>.
19. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, Filippini G, Benedetti MD, Pugliatti M, Santuccio C, Raschetti R, ITANG study group. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *European Journal of Epidemiology* 2013;28(5):433-44. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9797-8>.
20. Alfonsi V, D'Ancona F, Rota MC, Giambi C, Ranghiasi A, Iannazzo S. Immunisation registers in Italy: a patchwork of computerisation. *Eurosurveillance* 2012;17(17):20156.
21. Sessa M, Sportiello L, Mascolo A, Scavone C, Gallipoli S, di Mauro G, Cimmaruta D, Rafaniello C, Capuano A. Campania Preventability Assessment Committee (Italy): A Focus on the Preventability of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs' Adverse Drug Reactions. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8:305. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00305>.
22. Scavone C, Sessa M, Clementi E, Corrao G, Leone R, Mugelli A, Rossi F, Spina E, Capuano A. Real World Data on the Utilization Pattern and Safety Profile of Infliximab Originator Versus Biosimilars in Italy: A Multiregional Study. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 2018;32(6):607-17. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0313-2>.
23. Diphoorn J, Cazzaniga S, Gamba C, Schroeder J, Citterio A, Rivolta AL, Vighi GD, Naldi L, REACT-Lombardia study group. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016;25(2):196-203. <https://doi.org/10.1002/pds.3937>.
24. Franco NR, Massi MC, Ieva F, Manzoni A, Paganoni AM, Zunino P, Veldeman L, Ost P, Fonteyne V, Talbot CJ, Rattay T, Webb A, Johnson K, Lambrecht M, Haustermans K, De Meerleer G, de Ruyscher D, Vanneste B, Van Limbergen E, Choudhury A, *et al.* Development of a method for generating SNP interaction-aware polygenic risk scores for radiotherapy toxicity. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2021;159:241-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.024>.
25. Gini R, Schuemie MJ, Mazzaglia G, Lapi F, Francesconi P, Pasqua A, Bianchini E, Montalbano C, Roberto G, Barletta V, Cricelli I, Cricelli C, Dal Co G, Bellentani M, Sturkenboom M, Klazinga N. Automatic identification of type 2 diabetes, hypertension, ischaemic heart disease, heart failure and their levels of severity from Italian General Practitioners' electronic medical records: a validation study. *BMJ Open* 2016;6(12):e012413. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012413>.
26. Sturkenboom M, Nicolosi A, Cantarutti L, Mannino S, Picelli G, Scamarcia A, *et al.* Incidence of mucocutaneous reactions in children treated with niflumic acid, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, or nonopioid analgesics. *Pediatrics* 2005;116(1):e26-e33.
27. Marchisio P, Cantarutti L, Sturkenboom M, Giroto S, Picelli G, Dona D, Scamarcia A, Villa M, Giaquinto C, Pedianet. Burden of acute otitis media in primary care pediatrics in Italy: a secondary data analysis from the Pedianet database. *BMC Pediatrics* 2012;12:185. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-185>.
28. Cantarutti A, Franchi M, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Corrao G. Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017;17(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1418-1>.
29. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2017;3(12):725-32. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0652>.
30. Corrao G, Mancia G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension* 2015;65(3):490-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04858>.
31. Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, Beghi E, Cantarutti A, Capuano A, Carnovale C, Clavenna A, Dellagiovanna M, Ferrajolo C, Franchi M, Ingrassiotta Y, Kirchmayer U, Lapi F, Leone R, Leoni O,

- Lucenteforte E, Moretti U, Mugelli A, Naldi L, *et al.* The role of European healthcare databases for post-marketing drug effectiveness, safety and value evaluation: where does Italy stand? *Drug Safety* 2019;42(3):347-63. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0732-5>.
32. Madotto F, Fornari C, Chiodini V, Mantovani LG, Zecchin M, Proclemer A, Conti S, Cesana, G. Linking health care administrative databases and national registry data in order to monitor icd therapy in Italy. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014;17(7):A485. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1420>.
33. Martini N, Trifiro G, Capuano A, Corrao G, Pierini A, Racagni G, Pani L. Expert opinion on Real-World Evidence (RWE) in drug development and usage. *Pharmadvances* 2020;2(2):41-50.
34. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Provincie autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Telemedicina – Linee di indirizzo nazionali”. Rep. Atti n. 16/CSR del 20 febbraio 2014.
35. Gabbriellini F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
36. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante “Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina”. Repertorio atti n. 215/CSR del 17 dicembre 2020.
37. Corrao G, Rea F, Franchi M, Beccalli B, Locatelli A, Cantarutti A. Warning of immortal time bias when studying drug safety in pregnancy: application to late use of antibiotics and preterm delivery. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(18):6465. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186465>.
38. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20(4):512-22. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a663cc>.
39. Ronco R, Corrao G. Sindrome coronarica acuta: dati dal mondo reale in Lombardia (Acute coronary syndrome: real-world data from the Lombardy Region). *Giornale Italiano di Cardiologia* 2019;20(10 Suppl 2):e8–e12. <https://doi.org/10.1714/3240.32101>.
40. Corrao G, Rea F, Di Martino M, Lallo A, Davoli M, DIE PIALMA R, Belotti L, Merlino L, Pisanti P, Lispi L, Skrami E, Carle F, Working group monitoring and assessing diagnostic-therapeutic paths of the Italian Health Ministry. Effectiveness of adherence to recommended clinical examinations of diabetic patients in preventing diabetes-related hospitalizations. *International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care* 2019;31(6):464-72. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzy186>.
41. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(25):2431-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.
42. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, Angelucci E, Krampera M, Cairoli R, Della Porta MG, Fracchiolla N, Ladetto M, Gambacorti Passerini C, Salvini M, Marchetti M, Lemoli R, Molteni A, Busca A, Cuneo A, Romano A, *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet. Haematology* 2020;7(10):e737–e745. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9).
43. Barbieri E, Donà D, Cantarutti A, Lundin R, Scamarcia A, Corrao G, Cantarutti L, Giaquinto C. Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients. *Italian Journal of Pediatrics* 2019;45(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0696-9>.
44. Franchi M, Trama A, Merlo I, Minicozzi P, Tarantini L, Garau D, Kirchmayer U, Di Martino M, Romero M, De Carlo I, Scondotto S, Apolone G, Corrao G, FABIO working group. Cardiovascular risk after adjuvant trastuzumab in early breast cancer: an Italian population-based cohort study. *The Oncologist* 2020;25(10):e1492–e1499. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0216>.

45. Canova C, Cantarutti A. Population-Based Birth Cohort Studies in Epidemiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(15):5276. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155276>.
46. 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):190-197.
47. Clinical Trials Transformation Initiative. *CTTI Recommendations: Decentralized Clinical Trials*. Durham, NC: CTTI; 2018, Sep. Disponibile all'indirizzo: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_DCT_Recs.pdf; ultima consultazione 03/11/21.
48. Clinical Trials Transformation Initiative. *Digital health trials, recommendations for supporting decentralized trial*. Durham, NC: CTTI; 2021, Jul. Disponibile all'indirizzo: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/09/CTTI_Supporting_Decentralized_Approaches_Recommendations.pdf; ultima consultazione 02/11/21.
49. Apostolaros M, Babaian D, Corneli A, Forrest A, Hamre G, Hewett J, Podolsky L, Popat V, Randall P. Legal, regulatory, and practical issues to consider when adopting decentralized clinical trials: recommendations from the clinical trials transformation initiative. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2020;54(4):779-87. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00006-4>.
50. FDA. *Guidance on conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. Guidance for industry, investigators, and institutional review boards*. Washington, DC: Food and Drug Administration; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/136238/download>; ultima consultazione 02/11/21.
51. Turner JR. New FDA guidance on general clinical trial conduct in the era of COVID-19. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2020;54:723-724.
52. Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K, *et al*. Digitizing clinical trials. *NPJ Digital Medicine*. 2020;3:101. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0302-y>.
53. Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, Bozkurt B, Braunwald E, Chopra VK, Cleland JG, Ezekowitz J, Filippatos G, Friede T, Hernandez AF, Lam C, Lindenfeld J, McMurray J, Mehra M, Metra M, Packer M, *et al*. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020;41(22):2109-17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa461>.
54. Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Chiesa V, Dainese F, *et al*. Adjunctive brivaracetam in focal epilepsy: real-world evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk Study (BRIVAFIRST). *CNS Drugs* 2021;35(12):1289-301.
55. Van Norman GA. Decentralized clinical trials: the future of medical product development? *JACC. Basic to Translational Science* 2021;6(4):384-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.01.011>.
56. Núñez Reiz A, Armengol de la Hoz MA, Sánchez García M. Big data analysis and machine learning in Intensive Care Units. *Medicina intensiva* 2019;43(7):416-26.
57. Köpcke F, Prokosch HU. Employing computers for the recruitment into clinical trials: a comprehensive systematic review. *Journal of Medical Internet Research* 2014;16(7):e161. <https://doi.org/10.2196/jmir.3446>.
58. Blatch-Jones A, Nuttall J, Bull A, Worswick L, Mullee M, Peveler R, Falk S, Tape N, Hinks J, Lane AJ, Wyatt JC, Griffiths G. Using digital tools in the recruitment and retention in randomised controlled trials: survey of UK Clinical Trial Units and a qualitative study. *Trials* 2020;21(1):304. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04234-0>.
59. Frampton GK, Shepherd J, Pickett K, Griffiths G, Wyatt JC. Digital tools for the recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a systematic map. *Trials* 2020;21(1):478. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04358-3>.

60. Bobb MR, Van Heukelom PG, Faine BA, Ahmed A, Messerly JT, Bell G, Harland KK, Simon C, Mohr NM. Telemedicine provides noninferior research informed consent for remote study enrollment: a randomized controlled trial. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2016;23(7):759-65. <https://doi.org/10.1111/acem.12966>.
61. Europa. Regolamento (UE) n.910/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 23 luglio 2014 in materia di identificazione elettronica e servizi fiduciari per le transazioni elettroniche nel mercato interno e che abroga la direttiva 1999/93/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L257; 28/08/2014.
62. Italia. Decreto Legislativo 7 marzo 2005, n. 82. Codice dell'amministrazione digitale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale* n.112 del 16-05-2005 - *Suppl. Ordinario* n. 93.
63. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 22 febbraio 2013. Regole tecniche in materia di generazione, apposizione e verifica delle firme elettroniche avanzate, qualificate e digitali, ai sensi degli articoli 20, comma 3, 24, comma 4, 28, comma 3, 32, comma 3, lettera b), 35, comma 2, 36, comma 2, e 71. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 117 del 21-05-2013.
64. FDA. *Use of electronic informed consent in clinical investigations. Questions and answers. Guidance for institutional review board, investigators, and sponsors*. Washington DC: Food and Drug Administration; 2016, Dec. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/116850/download>; ultima consultazione 10/11/21.
65. Pekmezaris R, Torte L, Williams M, Patel V, Makaryus A, Zeltser R, Sinvani L, Wolf-Klein G, Lester J, Sison C, Lesser M, Kozikowski A. Home telemonitoring in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Health affairs (Project Hope)* 2018;37(12):1983-9. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05087>.
66. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, Bergmo TS, Prikk K, Malinovski A, Montserrat JM, Middlemass J, Šonc S, Munaro G, Marušič D, Sepper R, Rosso R, Siriwardena AN, Janson C, Farré R, Calverley P, Dellacà RL. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A randomized clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;198(5):620-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2404OC>.
67. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, Bergdall AR, Green BB, Sperl-Hillen JM, Nyboer RA, Pawloski PA, Maciosek MV, Trower NK, O'Connor PJ. Long-term outcomes of the effects of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure among adults with uncontrolled hypertension: follow-up of a cluster randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2018;1(5):e181617. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1617>.
68. Reinisch W, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV. Clinical trials for inflammatory bowel disease: global guidance during the COVID-19 pandemic. *Journal of Crohn's & Colitis* 2020;14(14)(Suppl 3):S820. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa138>.
69. Galsky MD, Shahin M, Jia R, Shaffer DR, Gimpel-Tetra K, Tsao CK, Baker C, Leiter A, Holland J, Sablinski T, Mehrazin R, Sfakianos JP, Acon P, Oh WK. Telemedicine-enabled clinical trial of metformin in patients with prostate cancer. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2017;1:1-10. <https://doi.org/10.1200/CCI.17.00044>.
70. Andriesen J, Bull S, Dietrich J, Haberer JE, Van Der Pol B, Voronin Y, Wall KM, Whalen C, Priddy F. Using digital technologies in clinical hiv research: real-world applications and considerations for future work. *Journal of Medical Internet Research* 2017;19(7):e274. <https://doi.org/10.2196/jmir.7513>.
71. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Controlled Clinical Trials* 2003;24(2):182-199. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(02\)00320-3](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(02)00320-3).
72. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, Lundy JJ, Sloan JA, Revicki DA, Lenderking WR, Cella D, Basch E, ISPOR ePRO Task Force. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR

- ePRO Good Research Practices Task Force report. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009;12(4):419-29. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00470.x>.
73. Eremenco S, Coons SJ, Paty J, Coyne K, Bennett AV, McEntegart D, ISPOR PRO Mixed Modes Task Force. PRO data collection in clinical trials using mixed modes: report of the ISPOR PRO mixed modes good research practices task force. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014;17(5):501-16. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.06.005>.
 74. Bennett AV, Jensen RE, Basch E. Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2012;62(5):337-47. <https://doi.org/10.3322/caac.21150>.
 75. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Bahlas S, Almedany S, Ahmed I, Palmer D. Toward electronic health recording: evaluation of electronic patient-reported outcome measures system for remote monitoring of early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2016;43(12):2106-12. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151421>.
 76. Mandl KD, Kohane IS. A 21st-century health IT system - creating a real-world information economy. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(20):1905-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1700235>.
 77. Mandl KD, Mandel JC, Kohane IS. Driving innovation in health systems through an apps-based information economy. *Cell Systems* 2015;1(1):8-13. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2015.05.001>.
 78. Pisaniello HL, Dixon WG. What does digitalization hold for the creation of real-world evidence? *Rheumatology* 2020;59(1):39-45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez068>.
 79. Curtis JR, Foster PJ, Saag KG. Tools and methods for real-world evidence generation: pragmatic trials, electronic consent, and data linkages. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2019;45(2):275-89. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.01.010>.
 80. Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *The Lancet. Oncology* 2019;20(5):e262-e273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30149-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30149-4).
 81. Alonso-Betanzos A, Bolón-Canedo V. Big-data analysis, cluster analysis, and machine-learning approaches. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018;1065:607-26. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_37.