

La raccolta dati negli studi clinici

Introduzione

Quando si disegna uno studio clinico è importante pianificare il modo in cui verranno raccolti e registrati i dati nel corso dello stesso.

Questo articolo descrive il processo di documentazione di uno studio clinico, tra cui:

- Dove vengono registrati i dati, a cura dello sperimentatore
- Il modo in cui vengono raccolti i dati
- Il modo in cui viene compilata tutta la documentazione generata per uno studio in vista di una potenziale ispezione da parte delle autorità competenti presso le sedi dello sperimentatore e dello sponsor.

Tipologie di raccolta dati negli studi clinici

I dati in uno studio clinico vengono generati e raccolti da:

- Lo sperimentatore
- Il personale dello studio
- I pazienti, direttamente (in questo caso, si parla di 'esiti riferiti dai pazienti' (Patient Reported Outcome, PRO))

Tale operazione può avvenire in maniera tradizionale, cioè su carta, utilizzando le schede raccolta dati (Case Report Form, CRF), i diari del paziente o i questionari, ovvero in forma elettronica, ad esempio utilizzando le schede raccolta dati

elettroniche (electronic Case Report Form, eCRF), oppure strumenti palmari come i telefoni cellulari o i tablet per raccogliere i dati direttamente dai pazienti (ePRO). Un altro metodo di raccolta dei dati è denominato “registrazione diretta dei dati” (Direct Data Capture, DDC). Con la registrazione diretta dei dati, questi ultimi vengono generati direttamente da dispositivi elettronici e inseriti nel database

Schede raccolta dati (Case Report Forms, CRF)

Le schede raccolta dati cartacee sono destinate ai dati manoscritti. I loro costi di produzione sono bassi e si prestano all’elaborazione diretta di copie o alla spedizione via fax. Le nuove tecnologie quali il riconoscimento ottico dei caratteri (Optical Character Recognition, OCR) consentono ai computer di “leggere” i dati scritti dal personale della sede e inserirli automaticamente in un database.

Vantaggi:

- Il personale della sede può portare le schede raccolta dati ovunque ve ne sia bisogno
- Il personale della sede non deve preoccuparsi dell’accesso ai computer e delle password.
- Relativamente facili da modificare se durante lo studio si rendono necessarie eventuali variazioni

Svantaggi:

- Un volume di carte rilevante da archiviare
- Limiti di spazio e correzione sul modulo stesso
- Gli inserimenti erronei dei dati non vengono automaticamente segnalati all’utente come accade con le registrazioni elettroniche
- Considerando che i dati vengono inseriti nel database in un secondo momento, si crea un’altra possibilità di

commettere errori

Schede raccolta dati elettroniche (Electronic Case Report Forms, eCRF)

Le schede raccolta dati elettroniche (eCRF) stanno diventando sempre più diffuse. Tuttavia la loro produzione è notevolmente più complessa ed è necessario che siano conformi a una normativa rigorosa sia in Europa, sia negli Stati Uniti. I programmi per computer o i software devono essere convalidati, inoltre ogni correzione apportata ai dati deve essere tracciabile. Devono essere tali da garantire che solo le persone autorizzate abbiano accesso al programma e ai dati. Con regolarità, devono avvenire dei backup automatici dei dati.

L'utilizzo delle schede raccolta dati elettroniche in uno studio prevede che tutte le sedi degli sperimentatori dispongano di accesso sufficiente e affidabile ai computer e a Internet. Si rende necessaria inoltre una formazione intensiva all'utilizzo delle schede raccolta dati elettroniche per il personale della sede, il quale spesso deve essere supportato da una helpdesk.

I requisiti regolamentari esistenti a cui le schede raccolta dati elettroniche devono conformarsi sono:

- In Europa: ICH GCP E-6, Sezione 5.5.3¹
- Negli Stati Uniti: FDA – 21CFR Parte 11 e Orientamenti per l'industria – Sistemi computerizzati utilizzati in studi clinici²

Convalida del sistema

La convalida dei sistemi elettronici è obbligatoria. Un sistema deve:

- Disporre di una traccia di controllo: ciò significa che

eventuali modifiche devono essere registrate e tracciabili elettronicamente;

- Essere protetto contro l'accesso non autorizzato;
- Essere regolarmente sottoposto a backup: ciò significa che i dati vengono copiati regolarmente su un disco, un server o un computer diversi, a cui sia possibile accedere per tutta la durata del prodotto.

La Food and Drug Administration statunitense ha elaborato regole molto dettagliate e rigorose che definiscono le condizioni alle quali si accetta la registrazione elettronica dei dati.

Orientamenti per l'industria

Raccomanda che il protocollo identifichi quando si utilizzerà un sistema computerizzato per creare, modificare, sottoporre a manutenzione, archiviare, recuperare o trasmettere i dati.

La documentazione relativa a tutto il software e l'hardware utilizzati deve essere conservata insieme ai dati dello studio.

Vantaggi

- Gli errori di inserimento dati vengono rilevati direttamente
- I controlli dell'intervallo e delle modifiche minimizzano gli errori di inserimento dati e le violazioni del protocollo
- I dati sono a disposizione dello sponsor subito dopo aver effettuato l'inserimento, presso la sede
- È possibile una più rapida risoluzione delle domande

Svantaggi

- I benefici si rilevano solo a lungo termine
- L'inserimento dei dati viene effettuato dal personale della sede

- Esiste una resistenza residua alla registrazione elettronica dei dati
- Possono verificarsi problemi tecnici
- Possono sorgere difficoltà relative alla protezione dei dati

Esempi di registrazione diretta dei dati (DDC)

- Dati di laboratorio
- Dati degli elettrocardiogrammi (ECG)
- Lettura centralizzata delle immagini (risultati delle risonanze magnetiche, RM).
- Questionari / diari elettronici del paziente

Esiti riferiti dai pazienti (PRO) ed esiti riferiti elettronicamente dai pazienti (ePRO)

Il termine 'esito riferito dal paziente' (PRO) viene utilizzato per tutti i dati che sono forniti direttamente dai pazienti e include qualsiasi tipo di questionario e diario. Tali dati possono essere registrati su carta oppure con l'uso di sistemi elettronici. Gli strumenti elettronici che possono essere utilizzati per ricevere tali dati in maniera efficiente e agevole per il partecipante sono in rapida evoluzione. Se vengono utilizzati sistemi portatili elettronici come ad esempio un tablet o un dispositivo per l'invio di messaggi di testo (SMS), si utilizza il termine ePRO. Tipicamente, questi dati elettronici si presentano sotto forma di un diario quotidiano redatto presso l'abitazione del paziente, oppure di questionari sulla qualità della vita (Quality of Life, QoL), somministrati in occasione delle visite in sede.

Vantaggi

La richiesta ai pazienti di fornire elettronicamente i propri

dati presenta numerosi vantaggi: la qualità dei dati è migliore, inoltre tali sistemi consentono al personale della sede di seguire continuamente l'andamento del paziente e di capire se i dati inseriti sono affidabili o meno. Con i diari cartacei, questo è rilevabile solo in occasione della successiva visita dei pazienti in sede, quando portano il proprio diario. Gli ePRO inoltre riducono il carico di lavoro connesso all'inserimento dati per il personale della sede.

Migliore qualità dei dati:

- I controlli automatizzati delle modifiche garantiscono che i dati PRO spesso siano puliti al 100%: ciò significa che non è necessario effettuare massicci interventi di pulitura dei dati
- Una progettazione degli allarmi e di un eDiary adeguato al contesto consente una conformità al protocollo nettamente superiore
- La disponibilità di dati di qualità superiore si traduce nella necessità di un minor numero di pazienti in uno studio
- Possibilità di intervento immediato quando si verificano problemi o deviazioni
- Il personale clinico può concentrarsi sul trattamento dei pazienti piuttosto che sull'inserimento dei dati

Svantaggi

Vi sono anche diversi svantaggi da considerare, quando si includono gli ePRO nello studio clinico. Le statistiche dimostrano in misura sempre maggiore che i benefici sono prevalenti, dato che il numero di studi in cui si utilizzano gli ePRO è in rapida crescita.

- Impegno tecnico più elevato e quindi un costo maggiore rispetto al cartaceo
- Non tutti i pazienti hanno familiarità con la tecnologia moderna

- Come accade con qualsiasi strumento elettronico, possono verificarsi guasti e interruzioni
- Il personale della sede deve impiegare una quantità di tempo maggiore per illustrare l'utilizzo del sistema al paziente
- È necessario che siano disponibili linee telefoniche fisse o reti wireless

Coinvolgimento del paziente

- I PRO offrono agli sponsor una struttura con la quale verificare le esperienze di vita reale dei partecipanti, durante lo studio.
- Le valutazioni sulla qualità della vita (QoL) includono la misurazione della capacità dei partecipanti di svolgere compiti quotidiani (ad esempio, quelli che potrebbero altrimenti trovare difficili) e possono fornire importanti risultati associati all'esperienza di un partecipante durante uno studio. Questi dati reali spesso diventano importanti nel processo decisionale quando un prodotto ottiene l'autorizzazione al commercio e viene valutato dagli organismi preposti alla valutazione delle tecnologie sanitarie (VTS).
- Gli esperti dei pazienti (le organizzazioni o i rappresentanti dei pazienti) dovrebbero quindi essere coinvolti per definire la qualità della vita o altri dati relativi ai pazienti che dovrebbero essere raccolti. Questo offre ai pazienti l'opportunità di rivestire un ruolo di maggior rilievo.

Conclusioni: l'importanza dei dati di alta qualità

In definitiva, comunque vengano raccolti e registrati, i dati in uno studio clinico devono essere della migliore qualità possibile. I criteri da soddisfare perché i dati siano di elevata qualità sono i seguenti:

- che possano essere valutati e analizzati
- che consentano di raggiungere conclusioni valide
- che siano completi e accurati
- che non debbano essere approfonditi
- che siano coerenti tra soggetti e sedi
- che siano completi in tutti i campi della scheda raccolta dati (Case Record Form, CRF)
- che siano leggibili e di facile comprensione
- che siano logici
- che siano espressi in unità correnti
- che forniscano maggiore chiarezza in merito all'esperienza soggettiva.

[glossary_exclude]Ulteriori risorse

1. L'Agenzia europea per i medicinali ha divulgato un documento di riflessione sintetizzando ciò che è considerato accettabile dagli ispettori che si occupano di buona pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP) in termini di registrazione elettronica dei dati: Agenzia europea per i medicinali (2010). *Documento di riflessione EMA/INS/GCP/454280/2010 sulle aspettative nei confronti dei dati originali elettronici e dei dati trascritti su strumenti elettronici di raccolta dati in studi clinici*. Estratto in data 7 settembre 2015 da https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Orientamenti per l'industria: Parte 11, record elettronici; firme elettroniche – ambiti e applicazione*. Estratto in data 7 settembre 2015 da <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
3. S. Food and Drug Administration (2009). *Orientamenti per l'industria: Misure di esiti riferiti da pazienti: utilizzo nello sviluppo di prodotti medicinali al fine*

di supportare le dichiarazioni in etichetta. Estratto in data 7 settembre 2015 da <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>

4. L'Iniziativa Comet coinvolge ricercatori interessati allo sviluppo e all'applicazione di insiemi concordati di esiti standardizzati: un 'insieme di esiti di base'. Per ulteriori informazioni, consultare <http://www.comet-initiative.org/about/overview> e [http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Riferimenti bibliografici

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Allegati

- Presentazione: opzioni per la raccolta dei dati e gli esiti riferiti dai pazienti (Patient-reported Outcomes, PRO)

Size: 625,981 bytes, Format: .pptx

Una presentazione che abbraccia le diverse tipologie di raccolta dei dati negli studi clinici.

- Presentazione: opzioni per la raccolta dei dati e gli esiti riferiti dai pazienti (Patient-reported Outcomes, PRO)

Size: 625,981 bytes, Format: .pptx

Una presentazione che abbraccia le diverse tipologie di raccolta dei dati negli studi clinici.

A2-4.28-v1.1