

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**

Scuola di Specializzazione in Farmacologia

Direttore: Chiar.mo Prof. Gianmario Frigo

**LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN ONCOLOGIA:  
RUOLO E CONTRIBUTO DEL DATA MANAGER  
AL MIGLIORAMENTO DEI TRIALS CLINICI  
IN AMBITO ONCOLOGICO**

Tesi di ELISA PERFETTI

Matricola 289774/72

Anno Accademico 2004/2005

La tesi è stata realizzata presso il Polo Oncologico di Biella.

Si ringrazia il Responsabile della Struttura, Dr. Mario Clerico, per la supervisione al lavoro e soprattutto per aver creduto nella professionalità della Data Manager di cui ha sempre sostenuto la visibilità.

# INDICE

## **1. INTRODUZIONE**

1.1. La metodologia della ricerca ..... pag. 4

## **2. IL DATA MANAGER**

2.1. Definizione e responsabilità ..... pag. 8

2.2. Data Manager Locale..... pag. 8

2.3. Data Manager Centrale..... pag. 9

## **3. GLI STUDI E LE PROBLEMATICHE CORRELATE**

3.1. L'arruolamento ..... pag. 15

3.2. La qualità dei dati ..... pag. 17

## **4. METODI**

4.1. L'attivazione di protocolli di ricerca in una struttura  
di oncologia..... pag. 19

4.2. La creazione e l'adattamento di strumenti per  
aumentare l'accrual: lo Screening log ..... pag. 21

4.3. La misurazione della qualità dei dati:  
Institution Evaluation Report..... pag. 24

## **5. RISULTATI e COMMENTI**

5.1. Protocolli attivati ..... pag. 25

5.2. Pazienti arruolati e Screening log..... pag. 29

5.3. Attività e valutazione..... pag. 30

**6. CONCLUSIONI** ..... pag. 33

**7. BIBLIOGRAFIA**..... pag. 35

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. LA METODOLOGIA DELLA RICERCA

Nel corso degli ultimi decenni la metodologia delle sperimentazioni cliniche si è profondamente trasformata diventando sempre più complessa.

Gli studi clinici, inizialmente condotti su serie di casi o comunque su casistiche limitate, sono stati gradualmente abbandonati a favore di studi controllati, prospettici e randomizzati che rappresentano attualmente il metodo riconosciuto più affidabile per determinare l'efficacia di un intervento terapeutico. Poiché è necessario un elevato numero di pazienti per stabilire se i benefici effetti di un trattamento siano statisticamente e clinicamente significativi, la maggior parte delle sperimentazioni sono oggi di carattere policentrico cioè gli studi si svolgono in differenti sedi coinvolgendo più unità di ricerca (ospedali, istituti di ricerca, cliniche private, etc...), a livello nazionale e/o a livello internazionale, e vengono condotti da più ricercatori ma in conformità agli stessi dettagli operativi.

L'ampliarsi delle aree di reclutamento ha portato ad un sistema più macchinoso, che necessita di un costante ed efficiente coordinamento ma ha l'indubbio vantaggio di ridurre i tempi per arrivare alla conclusione dello studio. Tutto ciò si traduce nella possibilità di incorporare più velocemente nella pratica clinica terapie innovative e proficue.

Un ulteriore fattore che va ad aumentare la complessità degli studi clinici è la legislazione, volta a assicurare il rispetto dei diritti del paziente così come a evitare grossolani errori di conduzione.

Una prima standardizzazione delle procedure è stata raggiunta in seguito all'introduzione a livello europeo, nel 1987, delle Good Clinical Practice (GCP) che costituiscono un modello internazionale di etica e qualità scientifica da applicare per la progettazione e la conduzione di studi di ricerca che coinvolgessero soggetti umani.

Il documento CPMP/ICH/135/1995 è stato integralmente recepito dalla normativa nazionale col D.M. del 15 luglio 1997 (1) e rappresenta il risultato della convergenza in sede dell'International Conference of Harmonization (ICH) delle prassi di Buona Pratica Clinica seguite dagli Stati Uniti dal Giappone e nei Paesi dell'Unione Europea.

Da allora l'attività del legislatore è continuata incessantemente e numerosi sono stati gli atti

legislativi emanati a livello europeo e nazionale miranti a codificare e regolamentare sempre più in dettaglio la conduzione di uno studio clinico.

La tabella 1 elenca la normativa italiana di riferimento fino al recente D.L. 211 del 24 giugno 2003 (2) che ha apportato sostanziali modifiche al modus operandi in ambito di procedure di ricerca clinica imponendo, dal 1 gennaio 2004, l'applicazione della Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 : "Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione della Sperimentazione Clinica di medicinali ad uso umano"

L'imposizione di norme rigorose ha sicuramente recato beneficio : l'aderenza alle GCP - per definizione - garantisce pubblicamente la tutela dei diritti e della sicurezza e del benessere dei soggetti partecipanti allo studio in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki nonché accuratezza e attendibilità dei risultati ottenuti dallo studio clinico.

D'altro canto, ha imposto al ricercatore un continuo e costante aggiornamento sulla normativa vigente.

Al di là dei progressi che la scienza di base e quella farmacologica hanno certamente fatto e del loro ruolo importante nel raggiungimento di obiettivi fino a pochi decenni fa considerati difficilmente raggiungibili , una parte non trascurabile del merito spetta proprio alla metodologia della ricerca clinica che in oncologia, più che in altre branche della medicina, ha influenzato il modo di pensare e di agire dei clinici inducendo quei comportamenti, coerenti con le GCP abitualmente adottati nei trial clinici, anche nella pratica clinica quotidiana.

Da qui il concetto per cui per riuscire ad erogare una buona assistenza è assolutamente indispensabile che l'equipe sia abituata a fare della ricerca clinica. La ricerca quindi non è più solo uno strumento per apportare miglioramenti nel sistema sanitario ma diventa mezzo di crescita continuo per gli operatori: l'abitudine alla ricerca clinica fa sì che diventi regola di tutti i giorni il confronto delle idee, la verifica critica dei risultati ottenuti, il dibattito sulle regole e sulle metodologie diagnostiche e terapeutiche , in ultima analisi un modo di affrontare i problemi clinici molto più razionale , più codificato e, alla fine di tutto, anche più economico in quanto clinicamente più appropriato e sicuramente meno autoreferenziale.(3)

**Tab1:** la normativa italiana

- ❖ DM 15/7/97 - Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle Sperimentazioni Cliniche dei medicinali
- ❖ DM 18/3/98 - Modalità per l'esenzione degli accertamenti di cui al DPR 754 sui medicinali utilizzati nelle Sperimentazioni Cliniche
- ❖ DM 18/3/98 - Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici
- ❖ DM 19/3/98 - Criteri per il riconoscimento dell'idoneità dei centri per le Sperimentazioni Cliniche
- ❖ DM 20/1/99 - Misure relative all'immissione in commercio e alla SC di medicinali contenenti materiali di origine bovina
- ❖ DM 13/5/99 - Integrazioni al DM 18/3/98
- ❖ DM 3/01/00 - Accertamenti Ispettivi sull'osservanza delle Norme di Buona Pratica Clinica
- ❖ DD. 25/5/00 - Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le Sperimentazioni Cliniche
- ❖ Circ. 5/10/00 - Aggiornamento Circolare n.8
- ❖ DM 28/12/00 - Misure per la riduzione del rischio derivante dalla BSE nell'uso dei farmaci
- ❖ DM 10/5/01 - Sperimentazione Clinica in Medicina Generale e in Pediatria di Libera Scelta
- ❖ DPR 439/01 - Sperimentazione Clinica di fase I
- ❖ Circ. 6/9/02 - Studi osservazionali, aspetti amministrativi, studi spontanei
- ❖ DM 8/05/03 - Uso terapeutico di farmaco sottoposto a sperimentazione clinica
- ❖ DL 24/6/03 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione della Sperimentazione Clinica di medicinali per uso clinico"

Certo questa modalità d'azione ha avuto come esito l'intensificazione dell'attività dello sperimentatore provocando un enorme impatto sul suo carico di lavoro.

E' sorta quindi l'esigenza di poter disporre di maggiori risorse economiche e umane, mediante un team di collaboratori specificatamente preparati, con chiarezza di mansioni e compiti.

In altre parole, la ricerca clinica richiede un approccio multidisciplinare (4).

Ne consegue che il successo nella conduzione di un trial clinico è il risultato dell'interazione tra differenti professionalità coinvolte: medici, infermieri, biostatistici, farmacisti e data manager.

Mentre le prime quattro figure sono ben note e tutti ne conoscono le peculiarità, ancora non universalmente diffusa è la presenza di un data manager.

In Italia infatti, a differenza di quanto accade in molte altre nazioni Europee, la figura del Data Manager non è prevista istituzionalmente, perciò ogni gruppo di ricerca e ogni divisione di oncologia ha cercato la maniera autonoma di avvalersi di questa figura.

Un certo numero di centri oncologici impiega data manager per assistere l'equipe medica in compiti quali l'iter di approvazione dello studio da parte del Comitato Etico locale, il reclutamento dei pazienti e la raccolta dei dati clinici. In questi centri l'impatto di questo professionista sull'outcome dei trial clinici risulta essere cruciale.

## 2. DATA MANAGER

### 2.1. DEFINIZIONE E RESPONSABILITÀ

Il data manager è una figura professionale che, nell'ambito del team di ricerca, si occupa più di ogni altro dei dati clinici: dalla fase della raccolta a quella del loro trattamento ed elaborazione fino al conclusivo trasferimento ai centri statistici.

Il Data Manager svolge inoltre un ruolo di coordinamento dei vari aspetti di una sperimentazione e mantiene i rapporti tra l'equipe che sta conducendo lo studio e le strutture regolatorie locali ed esterne.

Si è soliti distinguere, a seconda del tipo di attività svolta, tra DM centrale e DM locale.

### 2.2 IL DATA MANAGER LOCALE

Si definisce data manager locale colui che svolge attività di coordinamento e gestione di uno studio clinico all'interno di un singolo centro (5).

Le mansioni di competenza iniziano ancor prima dell'attivazione dello studio e proseguono durante la conduzione fino alla chiusura dello stesso. Quando una nuova sperimentazione clinica viene proposta allo sperimentatore il data manager locale ne verifica la fattibilità analizzando con i componenti del team di ricerca alcuni aspetti quali la potenzialità numerica del centro, l'esistenza di altri studi che potrebbero essere in competizione, l'adeguatezza delle attrezzature e la disponibilità delle risorse.

E' un suo compito attivare tutte le procedure amministrative per l'avvio del protocollo presso il centro, in particolare quelle che riguardano l'approvazione della sperimentazione da parte del comitato etico. Prima di iniziare lo studio, il data manager locale si organizza con il personale coinvolto nello studio per illustrare il protocollo e le procedure operative. Formula strategie di arruolamento e predisporre gli archivi per lo studio.

Una volta avviata la sperimentazione il data manager locale deve pianificare la raccolta, l'interpretazione e il controllo di qualità dei dati. E' la fase in cui vengono verificati i criteri di eleggibilità e il paziente viene registrato o randomizzato.



Responsabilità del data manager è assicurare che lo studio clinico sia condotto in accordo con le linee guida di buona pratica clinica stabilite nelle Good Clinical Practice.

La raccolta dei dati dalla cartella clinica e la trascrizione nei moduli di raccolta dati (*Case Report Forms*) deve avvenire preferibilmente in tempo reale per poter recuperare dati e/o esami mancanti. Le tossicità e gli eventi avversi devono essere accuratamente rilevati e, ove previsto, segnalati alle figure di competenza nei termini e nei tempi previsti dalle normative. Il data manager locale collabora con il monitor (*Clinical Research Associate*) nel corso delle visite di monitoraggio, con i centri di coordinamento a cui invia le CRF compilate e si rende disponibile per la risoluzione di quesiti (*queries, discrepancies e unresolved errors*).

Inoltre prepara rapporti di avanzamento dello studio e organizza incontri periodici con il personale coinvolto per discutere le problematiche e rendere noti eventuali emendamenti. E' compito del data manager locale assicurarsi che di tali aggiornamenti sia informato anche il Comitato Etico di riferimento. Infine in corso di studio collabora col farmacista nella gestione del farmaco sperimentale affiancandolo in tutte le procedure che riguardano l'approvvigionamento e la conservazione del farmaco, l'assegnazione corretta del farmaco al paziente e la restituzione o smaltimento del farmaco inutilizzato. Qualora siano previste, organizza con l'infermiere di ricerca attività quali la raccolta e la spedizione di preparati istologici, campioni biologici, documentazione radiologica oltre a somministrazione e raccolta di questionari per la valutazione della qualità di vita.

La fase di fine studio prevede la procedura per la chiusura del trial: comunicazione al Comitato Etico e archiviazione della documentazione dello studio nonché la restituzione allo sponsor del materiale non utilizzato.

### 2.3. IL DATA MANAGER CENTRALE

Il data manager centrale, a differenza del data manager locale, svolge la propria attività presso il centro di coordinamento. Le figure professionali con cui collabora sono il clinico responsabile e ideatore del protocollo, l'informatico e lo statistico. Il data manager centrale inizialmente partecipa alla stesura del protocollo e alla progettazione delle CRF e del database, gestendo tutte le attività regolatorie per permettere l'avvio dello studio presso i centri partecipanti.

Il centro di coordinamento rappresenta il nodo per la raccolta dei dati; ogni centro partecipante alla sperimentazione invia al data management centrale le CRF sulle quali viene eseguito il controllo dei

dati, la codifica e delle informazioni e la conversione in formato elettronico. Anche la raccolta e la gestione di tutti gli eventi avversi rientrano nelle mansioni del data manager centrale. Infine, collabora con lo statistico all'analisi e alla pubblicazione dei dati e all'archiviazione di tutta la documentazione.

Poiché il Data management è lavoro di gruppo, il DM deve essere ben integrato nel team, sapere supervisionare il lavoro e impegnarsi per garantire stretta collaborazione fra lo staff dei clinici e degli infermieri.

Le qualità specifiche richieste al il data manager sono:

- ❑ Approccio analitico per condurre trial clinici;
- ❑ Conoscenza della metodologia dei trial clinici;
- ❑ Conoscenza delle norme sulle GCP e della legislazione sulle sperimentazioni cliniche;
- ❑ Conoscenza di diagnosi e stadiazione delle malattie in studio;
- ❑ Capacità di estrarre informazioni dalle cartelle cliniche e tradurle/interpretarle in dati codificati per analisi;
- ❑ Comprensione delle problematiche connesse agli esami di laboratorio, ai criteri di valutazione della tossicità e della risposta, agli esami clinici e radiologici;
- ❑ Attenzione per i dettagli;
- ❑ Capacità relazionali
- ❑ Buona conoscenza dell'Inglese, scritto e parlato;
- ❑ Abilità di usare un PC e conoscenza dei seguenti software: Word, Powerpoint, Excel, Access e altri sistemi informatici;

Per enfatizzare e sottolineare questo ruolo di coordinamento del DM, si preferisce a volte il termine di Clinical Research Coordinator (CRC).

Il CRC ha un ruolo chiave nel processo della sperimentazione, indipendentemente dal 'job title': *study coordinator, site coordinator, data manager, research nurse.*(6)

In altri termini, il DM può assumere il ruolo di CRC ma non necessariamente un CRC è un Data manager. Ciò accade perché, soprattutto in Italia, non tutte le strutture dispongono di tutte le figure professionali coinvolte nella ricerca (i.e. Clinico coordinatore, Data Manager, Infermiera di ricerca, etc.) per cui il ruolo del CRC è necessariamente affidato ad uno dei componenti del team.

Un recente lavoro di Fernando Rico-Villademoros pubblicato su BMC Medical Research Methodology (6) descrive dettagliatamente i compiti del Data Manager/CRC, distinguendo tra compiti primari, secondari e terziari.

L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare quali fossero le principali mansioni dei CRC nell'ambito delle attività di ricerca clinica in oncologia: a tal fine un questionario è stato distribuito a 41 CRC spagnoli, partecipanti ad un corso sulla ricerca clinica in oncologia, chiedendo loro di quantificare la frequenza di alcune loro abituali attività.

A tale scopo è stata utilizzata una scala a tre punteggi in cui viene assegnato il punteggio più alto in base alla maggiore frequenza :

score=1 : in nessun protocollo o in alcuni protocolli (< 25% dei protocolli)

score=2 : in qualche protocollo (26-75% dei protocolli)

score=3 : in tutti o quasi tutti i protocolli (> 75% dei protocolli)

Il risultato, riportato nella tabella 2, individua nelle attività di monitoraggio i principali compiti del CRC e evidenzia altresì quanto ampia sia la gamma di attività svolte.

Nella stessa tabella sono riportate le attività principali (++) secondarie (+) e terziarie ( ) del Data Manager Centrale e del Data Manager locale, così come si intendono in Italia.

**Tab 2:** Attività principali secondarie e terziarie per Clinical Research Coordinator Data Manager Centrale e Data Manager Locale

		CRC	DM Locale	DM centrale
Attività amministrative	Management pratiche approvatorie a Comitato Etico	2	++	++
	Management pratiche liberatorie a Direzioni Ospedaliere	1	++	++
	Management pratiche regolatorie a Agenzia del Farmaco	1		++
	Adattamento della storia clinica per il protocollo	2	+	
	Programmazione Test specifici previsti dal protocollo	2	+	
	Programmazione appuntamenti dei pazienti	2	+	
Attività cliniche	Identificazione di pazienti potenzialmente eleggibili	2	++	+
	Verifica criteri di inclusione/esclusione	2	++	+
	Partecipazione all'informazione dei pazienti	1	+	
	Partecipazione all'ottenimento del consenso informato	1	+	
	Valutazione risposta alla terapia	1	+	
	Valutazione Tossicità	2	++	
	Compilazione questionari	2	++	
Attività di monitoraggio	Registrazione/randomizzazione dei pazienti	3	++	++
	Contatti con Farmacia Ospedaliera	2	++	++
	Contatti con Laboratorio Centrale	2	++	++
	Follow-up	3	++	++
	Compilazione CRF – schede di raccolta dati	3	++	+
	Monitoraggio protocolli (azioni CRA-like)	2	++	+
	Collaborazione con CRA (monitor )	3	++	+
	Risoluzione Queries	3	++	++
	Report di Eventi Avversi Seri	3	++	++
	Archivio – Investigator File	3	++	++
	Preparazione/o partecipazione Audit	2	++	++
Data Management	Allestimento Data Base	2		++
	Data Entry	2	+	++
	Analisi statistica	1		++
Attività di ricerca	Partecipazione al design di protocollo e CRF	1		++
	Partecipazione alla review di protocollo e CRF	1		++
	Partecipazione agli Investigator Meeting	2	+	++
	Partecipazione ai report finali	1		++
	Partecipazione alla pubblicazione	1		++

Sebbene non sia stato pubblicato, è stato eseguito uno studio per certi versi analogo, a opera del Gruppo Italiano Data Manager (G.I.D.M.), associazione costituitasi nel 1998 con lo scopo, tra gli altri, di identificare ed aggregare le figure di Data Manager già esistenti nelle diverse strutture in Italia ove si svolge ricerca.

Tramite un questionario, anch'esso somministrato ai partecipanti ad un corso intensivo per 'Coordinatori tecnico-scientifici di sperimentazioni cliniche controllate in ambito oncologico' tenutosi a Bertinoro (Forlì) dal 24 al 29 Maggio 2001, si è cercato di descrivere attività e profilo dei DM italiani.

I risultati del questionario GIDM sono qui di seguito riportati nella tabella 3 che riporta il numero assoluto e la percentuale di risposta.

Entrambi i lavori - quello spagnolo e quello italiano - evidenziano aspetti simili, pur con le limitazioni di una casistica limitata:

- FORMAZIONE:

per quanto il D.M. abbia una formazione universitaria (prevalentemente laurea in scienze biologiche o in altre materie scientifiche), questa va necessariamente implementata da specifici training in metodologia della ricerca clinica e Good clinical Practice.

L'optimum consisterebbe nell'ottenere una formazione 'ad hoc': solo in alcuni Paesi è previsto un corso di laurea, in altri è stata adottata un'appropriata certificazione (7,8,9).

In Italia, Presso l'Università degli Studi del Piemonte Orientale è stato istituito ed attivato presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia, per l'a.a. 2004-2005, il primo Master Universitario di I Livello per Data Manager - Coordinatori di Sperimentazioni Cliniche. (10)

- SPECIFICITA' di RUOLO:

mentre il personale clinico (medici, infermieri..) ha come obiettivo principale la cura del paziente (11), il D.M. è orientato all'implementazione del protocollo di ricerca.

- PROFESSIONALITA' ed ESPERIENZA:

Molti D.M. hanno alle spalle esperienze nell'Industria Farmaceutica o comunque training specifici in statistica, epidemiologia, allestimento Data Base e Informatica..etc. Si ritiene che siano necessari almeno due anni di attività per raggiungere un certo grado di esperienza che consenta una certa autonomia lavorativa. La maggior parte dei DM si dedicano alla ricerca a tempo pieno, solo alcuni vengono impiegati per altre mansioni.

**Tab. 3 :** Questionario somministrato ai 39 partecipanti al I° modulo del Corso per Coordinatori tecnico-scientifici tenutosi a Bertinoro nel Maggio 2001

Tipo di attività svolta	DM locale	22	56.4 %
	DM centrale	3	7.6 %
	Monitor	4	10.2 %
	Altro (medici)	5	12.8 %
Occupazione principale	esclusivamente DM	16	41.0 %
	parzialmente DM	22 (a)	56.4 %
Anni di attività (come DM)	≤ 2 anni	22	56.4 %
	3-5 anni	10	25.6 %
	> 5 anni	7	17.9 %
Quali sono, a tuo parere, le mansioni per un DM	Gestione di uno o più studi clinici in GCP dalla preparazione dei documenti per il Comitato Etico alla collaborazione per l'analisi finale	38	97.4 %
	Arruolamento pz, compilazione CRF's, contabilità del farmaco, collaborazione con il monitor (DM locale)	1	2.6 %
Quali sono le tue mansioni	Gestione di uno o più studi clinici in GCP dalla preparazione dei documenti per il Comitato Etico alla collaborazione per l'analisi finale	21	53.8 %
	Arruolamento pz, compilazione CRF's, contabilità del farmaco, collaborazione con il monitor (DM locale)	14	35.9 %
	Arruolamento pz, pulizia CRF's, verifica della procedure "amministrative", monitoraggio (D.M. Centrale)	4	10.2 %
Tipo di contratto	borsa di studio da Aziende Farmaceutiche	12	30.8 %
	Contratto per collaborazione coordinata continuativa	10	25.6 %
	libero professionista	9	23.0 %
	lavoratori dipendenti	8 (b)	20.5 %
Tipo di formazione ricevuta	laurea in biologia	15(c)	38.5 %
	altra laurea*	17 (d)	43.6 %
	diploma	5	12.8 %
	altro	1	2.6 %

- a) 9 con attività di segreteria e 5 con attività clinica
- b) di cui 5 medici
- c) di cui 1 con specialità in statistica
- d) di cui 3 con altre specialità

\*5: Medicina e chirurgia, 2: Chimica, 2: Farmacia, 2: Lingue, 2: Statistica, 1: Scienze della Formazione, 1: Lettere moderne, 1: Dietologia e nutrizione (conseguita all'estero), 1: Filosofia

### 3. GLI STUDI E LE PROBLEMATICHE CORRELATE

In letteratura viene ampiamente riportato (6, 12-15) che tra i principali vantaggi che conseguono al coinvolgimento di un D.M nello staff di ricerca vi sono:

- aumento dell'arruolamento
- alta qualità dei dati

#### 3.1. L'ARRUOLAMENTO

Affinché i risultati possano essere generalizzati, i trial clinici necessitano di casistiche elevate: ci si affida a trials su base multicentrica al fine di garantire un più ampio e veloce arruolamento dei pazienti.

Eppure molto pochi sono i pazienti che vengono inseriti in protocolli di ricerca (16,17): alcuni Autori riportano che tra tutti i pazienti adulti che afferiscono a centri di trattamento in seguito ad una diagnosi di tumore, solo una minima percentuale, compresa tra il 2 ed il 5%, partecipa a trial clinici. (15)

Le ragioni che sono state identificate come giustificativi di uno scarso arruolamento sono molteplici (16-27) e dipendono da molti fattori, alcuni legati al medico, altri legati al paziente altri ancora impliciti al protocollo, come indicato nella tabella 4.

Di tutti questi, però solo in minima parte pesa la decisione del paziente di rifiutare un trattamento sperimentale. I risultati di un indagine condotta negli anni ottanta mostrano al contrario che la maggior parte dei pazienti parteciperebbero alla ricerca se venisse loro offerta la possibilità (26).

Sembra che molto più incisivo sia a questo proposito l'atteggiamento del clinico che può risultare poco propenso ad inserire un paziente in un protocollo: per la percezione che non ci siano protocolli appropriati per quel particolare paziente o per timore di avere la propria autonomia ridotta dalle regole imposte dal trial o per la scarsa fiducia nella terapia sperimentale o per conflitto di interessi .

L'ostacolo più comune va comunque ricercato nel fatto che più pazienti arruolati vogliono dire un aumentato carico di lavoro per il medico sperimentatore (21, 22).

In altre parole se la responsabilità per alcuni aspetti associati alla sperimentazione clinica viene trasferita dai clinici ad altri membri dello staff, l'arruolamento può essere implementato.

**Tab. 4:** fattori che condizionano la partecipazione ai protocolli di ricerca

MEDICO	FATTORI LOGISTICI	<input type="checkbox"/> mancata conoscenza dei trial attivi <input type="checkbox"/> mancanza di tempo <input type="checkbox"/> mancanza di risorse (es: data management) <input type="checkbox"/> costrizioni finanziarie <input type="checkbox"/> pratica clinica (es: pubblico vs. privato) <input type="checkbox"/> difficoltà con le richieste dei Comitati Etici <input type="checkbox"/> Identificazione di pazienti non eleggibili
	FATTORI PERSONALI	<input type="checkbox"/> Effetto sulla relazione medico-paziente <input type="checkbox"/> Poca familiarità coi sistemi di randomizzazione <input type="checkbox"/> Difficoltà con le procedure per il consenso informato <input type="checkbox"/> Preferenza per un particolare trattamento <input type="checkbox"/> Impiego di troppo tempo e energie <input type="checkbox"/> Mancanza di riconoscimento <input type="checkbox"/> Opinione di un collega di riferimento
PAZIENTE	<input type="checkbox"/> Fattori demografici tipo età, educazione <input type="checkbox"/> Fiducia nel medico <input type="checkbox"/> Preferenza per un particolare trattamento <input type="checkbox"/> Preoccupazione relativa alla tossicità del trattamento <input type="checkbox"/> Antipatia per la randomizzazione o la sperimentazione <input type="checkbox"/> Perdita di controllo <input type="checkbox"/> Fattori pratici come la scomodità <input type="checkbox"/> Accesso a servizi gratuiti	
PROTOCOLLO	<input type="checkbox"/> Trial complesso o con un disegno vago <input type="checkbox"/> Presenza di un braccio senza trattamento <input type="checkbox"/> Troppa differenza tra i bracci di trattamento (es.chirurgia vs.radioterapia) <input type="checkbox"/> Tossicità della terapia <input type="checkbox"/> Terapia standard non coincidente con braccio di terapia standard <input type="checkbox"/> Criteri di eleggibilità troppo ristretti <input type="checkbox"/> Obiettivi poco rilevanti	



## 3.2 LA QUALITÀ DEI DATI

La validità scientifica di uno studio è legata, oltre alla correttezza metodologica del protocollo e al rispetto delle procedure e dei contenuti in esso descritti, alla qualità dei dati sui quali si basa l'analisi dei risultati.

Sempre più spesso i risultati di studi clinici vengono implementati nella pratica clinica (Evidence-Based Medicine EBM) per cui si è obbligati a produrre dati di alta qualità per poi poter trarne delle conclusioni attendibili. La qualità è sempre più di fondamentale importanza.

Le informazioni di tipo demografico, clinico e protocollo specifico che vengono raccolte nel corso di un trial clinico - e che costituiscono quelli che definiamo 'dati' - devono essere il più possibile affidabili, accurati e corrispondenti per rispondere ad elevati requisiti qualitativi.

Alcuni autori suggeriscono un ordine di priorità (28):

1. i dati affidabili sono quelli che non sono soggetti ad interpretazione arbitraria (ad esempio una data riportata da un certificato è un elemento più affidabile di una classificazione del livello del dolore)
2. i dati accurati sono completi, corretti e non erroneamente interpretati
3. deve esserci corrispondenza tra informazione raccolta e informazione contenuta nell'archivio.

La raccolta dei dati è di fondamentale importanza nell'assicurare la compliance al protocollo e nel monitorare adeguatamente l'avanzamento dello studio.

Case Report Forms (CRF) sono le schede di raccolta dei dati che vengono periodicamente compilate dal Data Manager sulla base delle informazioni raccolte nella cartella clinica di ciascun paziente arruolato nel protocollo di ricerca.

Il disegno di una CRF può avere un impatto determinante sul modo in cui viene raccolta l'informazione e può influenzare in modo significativo la quantità di tempo necessario per trattare i dati di uno studio clinico. CRF e data base ben progettati aiutano molto nella raccolta dei dati, in quanto questi sono molto meno soggetti ad essere interpretati in modo arbitrario e le informazioni vengono estratte secondo un filo logico. Per spiegare meglio il concetto si possono citare ad esempio alcune cause di difficoltà interpretativa dei dati quali ad esempio la definizione della data di diagnosi: si potrebbero infatti identificare ben quattro differenti opzioni: data dell'intervento

chirurgico, data in cui il materiale è arrivato al laboratorio dove viene eseguita l'analisi istologica o citologica, la data del referto del patologo, data in cui il clinico ha ricevuto il referto dal patologo.

Risulta evidente che nella gestione pratica dei dati degli studi clinici possono esserci difficoltà nella corretta trascrizione dei dati dalla cartella clinica alla CRF qualora non siano stati ben definiti dall'inizio gli elementi necessari a rispondere ai quesiti scientifici specifici dello studio.

L'ideazione della CRF è uno dei momenti più importanti nella conduzione di un trial clinico, poiché le schede di raccolta dati rappresentano per il centro di coordinamento e per il coordinatore dello studio lo strumento per poter monitorare, valutare e infine analizzare lo studio clinico.

Se la cartella clinica ospedaliera è la fonte principale di informazione è pure fondamentale selezionare solo le informazioni che sono strettamente necessarie per raggiungere gli obiettivi dello studio: la raccolta di dati poco utili infatti non solo comporta un carico eccessivo di lavoro per coloro che li riportano e per il centro che li elabora, ma soprattutto riduce il valore dei dati essenziali e ne deteriora la qualità.

Una CRF ben organizzata è la prima responsabile della qualità dei dati: per questa ragione il data manager centrale collabora con l'investigatore principale e lo statistico nella stesura delle CRF decidendo collegialmente quali informazioni debbano essere raccolte.

La qualità dei dati viene inoltre assicurata dal monitoraggio e dalla verifica della consistenza.

Il monitoraggio clinico di uno studio è l'insieme delle procedure di verifica di qualità dei dati che permette di valutare la compliance generale dello studio in termini di aderenza ai trattamenti e caratteristiche della popolazione inserita, per effettuare le eventuali analisi intermedie predisposte dal protocollo, al fine di poter apportare tempestivamente, se necessitano, gli opportuni interventi correttivi e per assicurare il collegamento continuo tra le varie strutture dello studio, in particolare tra i centri clinici e il data center.

Il controllo di qualità del dato avviene attraverso il recupero dei dati mancanti o la verifica delle informazioni incongruenti. Le procedure di controllo consistono nel controllo dei tempi di arrivo delle CRF e nel controllo dell'accuratezza delle informazioni raccolte.

Ogni richiesta di invio schede o di informazioni può servire nello stabilire eventuali responsabilità nella carenza dei dati raccolti.

Le procedure di controllo dei dati sono definite 'Data editing' e la richiesta di verifica da parte del centro di coordinamento viene detta 'data query'.

Tutte le incongruenze rilevate debbono essere segnalate ai centri periferici in modo da apportare le opportune modifiche e correzioni.

## 4. METODI

### 4.1. L'ATTIVAZIONE DEI PROTOCOLLI DI RICERCA CLINICA IN UNA STRUTTURA DI ONCOLOGIA

La Struttura Complessa di Oncologia Medica dell'Ospedale degli Infermi di Biella è nata nell'aprile 1999, contestualmente alla nomina del Responsabile .

Inizialmente inserita nel Dipartimento strutturale di Oncologia , è stata successivamente inglobata nel Dipartimento delle Specialità Mediche in seguito alla la riorganizzazione dell'ASL 12 sancita con la deliberazione n° 734 del 16.11.2001 .

Biella è sede di Polo Oncologico nell'ambito della Rete Oncologica della Regione Piemonte.

L'equipe sanitaria della S.C. di Oncologia è composta da :

- 6 Medici strutturati (Il Responsabile e 5 Dirigenti Medici di primo livello) e tre Medici non strutturati
- 7 Infermieri (I.Coordinatrice+ 5 I. + Infermiera di ricerca - con contratto da libero professionista con una Fondazione privata che collabora con l'ASL 12)
- e una Data Manager.

La Data Manager è stata inserita nella struttura a partire dal Maggio del 2000 ed inquadrata dapprima con contratti di collaborazione coordinata e continuativa e, dal 2004, con contratto di dipendente a tempo determinato : è stata la prima data manager ad essere assunta da una struttura pubblica in Italia con questa funzione.

L'attività del Servizio di Oncologia di Biella è regolata da un modello organizzativo interno scritto e condiviso che prevede la gestione di qualsiasi paziente neoplastico, in ogni fase della sua storia clinica, in stretta collaborazione con gli altri Servizi dell'ASL 12.

Si avvale di strumentazioni quali la cartella clinica informatizzata ed ogni ambulatorio dispone di un computer che è collegato in rete a tutti gli altri: è attivo infatti un sistema informatico in rete.

La ricerca rappresenta un aspetto complementare dell'attività clinica oncologica: attraverso gli studi clinici non solo vengono valutate nuove soluzioni terapeutiche, ma è proprio attraverso l'abitudine alla metodologia della ricerca che si va a migliorare lo standard assistenziale; è naturale quindi che contemporaneamente all'attività clinica sia iniziata anche l'attività di ricerca.

L'attivazione di un protocollo prevede tutta una serie di procedure tra cui l'autorizzazione della Direzione Sanitaria e l'approvazione del Comitato Etico Regionale. Queste pratiche amministrativo- burocratiche possono richiedere talvolta tempi notevoli perché coinvolgono strutture e dipartimenti diversi per tipologia e ubicazione: e senza dubbio un coordinamento 'interno' esemplifica e velocizza.

Lo stesso vale per la raccolta dei documenti essenziali : basti pensare, ad esempio, alle certificazioni di qualità del laboratorio analisi che vengono richiesti con una periodicità annuale e specifici per protocollo o agli stessi curricula vitae di tutti gli sperimentatori (non solo oncologi, ma anche radiologi, cardiologi, anomo-patologi, etc) senza dimenticare tutta la documentazione da richiedere a enti esterni (approvazioni di comitati etici dei centri coordinatori, assicurazioni protocollo-specifiche, giudizi di notorietà, etc.).

Per valutare l'andamento dell'attività di ricerca della Struttura e per verificare l'impatto della presenza della Data Manager in questo ambito, sono stati conteggiati il numero dei protocolli attivati e il numero di protocolli attivi dall'inizio del 1999 alla fine del 2004 (ved. Sez. 5.1).

## 4.2 LA CREAZIONE E L'ADATTAMENTO DI STRUMENTI PER AUMENTARE L'ACCRUAL: LO SCREENING LOG

Lo "screening log" propriamente detto è un elenco di tutti i pazienti che vengono 'screenati', vale a dire per i quali viene valutata l'eleggibilità per un determinato protocollo di ricerca.

E' un documento che fa parte dell' "investigator file" cioè il raccoglitore che è presente al centro che contiene copia cartacea di tutta la documentazione relativa allo studio.

Lo screening log ha una notevole importanza come indicatore dell'attività del centro.

Non necessariamente infatti un esiguo numero di pazienti arruolati corrisponde ad una scarsa attività del centro. A volte , soprattutto per quei protocolli con criteri di eleggibilità piuttosto ristretti, dietro ad un esiguo arruolamento - 'accrual'- c'è comunque un cospicuo lavoro di selezione che impone un notevole sforzo in termini di risorse e di tempo dedicato.

Qui si vuole citare un esempio di come un piccolo accorgimento possa influenzare enormemente il numero di pazienti valutati per i protocolli e di conseguenza l'arruolamento.

Si è deciso di utilizzare lo screening log come strumento per segnalare i pazienti potenzialmente candidabili in un protocollo clinico permettendone la loro valutazione in un secondo momento.

E' stato creato uno screening log in formato 'elettronico' e reso disponibile come icona sul desktop di ogni computer : sfruttando il sistema informatico in rete, è possibile visualizzare da ogni postazione i file condivisi.

La segnalazione viene effettuata da ciascun medico nel momento in cui propone un protocollo ad un paziente ritenuto potenzialmente eleggibile. In quell'occasione, il clinico inserisce nello screening log relativo a quel determinato protocollo i seguenti dati:

- nome cognome del paziente
- data segnalazione
- sigla del medico proponente
- commenti (eventuale della data visita successiva prevista per il paziente)

E' cura dei Medici responsabili dei singoli protocolli prendere visione dello screening log settimanalmente per verificare l'eleggibilità dei pazienti proposti e aggiornare lo screening log con:

- Data di verifica dei criteri di eleggibilità
- Esito: randomizzazione o esclusione
- eventuale motivo dell'esclusione

L'utilità dello "screening log" è duplice:

#### 1) Strumento di selezione

La difficoltà nella selezione del paziente eventualmente candidabile per un protocollo sta nel fatto che quasi mai è possibile ultimare la valutazione dei criteri di inclusione e/o esclusione previsti dal protocollo per l'arruolamento nella stessa seduta in cui il paziente si presenta alla visita ambulatoriale.

La scarsa conoscenza del protocollo, la fretta imposta dai ritmi della routine di lavoro, la mancanza di completezza in esami e procedure diagnostiche scoraggiano il clinico dal proporre al paziente di far parte della ricerca.

Lo "screening log" permette di stilare un elenco di pazienti che potranno essere valutati in un altro momento quando cioè si avranno a disposizione tutti gli strumenti necessari (esami, informazioni) e soprattutto non si dovranno rispettare i tempi ristretti imposti dalla routine di un lavoro ambulatoriale. Inoltre permette una migliore suddivisione del lavoro. Ogni protocollo di ricerca viene affidato alla responsabilità di un clinico che si occuperà personalmente della selezione dei pazienti: pur non visitandoli, avrà, tramite lo screening log, l'elenco dei nominativi e, sulla base delle informazioni riportate sulla cartella clinica, saprà valutarne l'arruolamento.

Tutto ciò permette di prendere in considerazione un numero più alto di candidati e quindi aumentare le probabilità di arruolamento.

#### 2) Indicatore di attività

La scarsità di pazienti inseriti in un protocollo non è indice di scarsa attività di selezione.

Talvolta criteri di selezione ristretti o selettivi non facilitano l'arruolamento. Il fatto però che molti siano i pazienti valutati ('screenati') sta invece a certificare il lavoro svolto e permette spesso di evidenziare i motivi più frequenti del mancato arruolamento.

Il fatto che il clinico ‘creda’ nel protocollo di ricerca o la sua abilità di presentazione del protocollo al paziente inevitabilmente condiziona la scelta del paziente stesso; tramite lo screening log è possibile valutare quali clinici segnalano quale protocollo e quale invece non propongono a chi visitano. Da qui la discussione collegiale può evidenziare problematiche latenti.

Lo screening log è stato proposto dalla Data Manager allo staf clinico e, in seguito ad alcune semplificazioni, introdotto nella pratica ambulatoriale nel dicembre 2002.

Per valutare l’impatto di questo strumento sull’entità dell’arruolamento sono stati conteggiati il numero di pazienti screenati ed il numero di pazienti arruolati dal 1999 al 2004. (ved. Sez. 5.2)

La tab. 5 mostra un esempio dello screening log attualmente in uso.

**Tab.5** : screening log

Protocollo **XX**

<b>cognome e nome del paziente</b>	<b>data di segnalazione</b>	<b>sigla medico</b>	<b>Elegibile? Se no motivo</b>
... ..	19/04/2005	ES	SI
... ..	03/05/2005	MC	NO per patologia psichiatrica.
... ..	12/07/2005	MC	NO per >7 settimane dalla chirurgia.
... ..	15/07/2005	ES	SI

#### 4.3. LA MISURAZIONE DELLA QUALITÀ DEI DATI: INSTITUTION EVALUATION REPORT

La misurazione della qualità dei dati raccolti per ciascun paziente inserito in un trial clinico presenta considerevoli difficoltà.

Non è possibile misurare facilmente i miglioramenti nella qualità dei dati per la notevole variabilità tra studi e tra pazienti. Inoltre non esistono specifici metodi formali che i centri di coordinamento centrali applicano per misurare e controllare la qualità dei dati ricevuti dai singoli centri di ricerca (15).

Un metodo approssimativo per misurare la qualità è rappresentata dalla valutazione di variabili quali la percentuale di forms (CRF) ricevute al centro di coordinamento e la percentuale di quesiti o *'queries'* che queste rilevano.

L'assunto alla base è che dati di buona qualità generano poche queries; E' pur vero che maggiore è il numero di pazienti e/o maggiore è la quantità di Form da compilare e più alta è la possibilità che ci siano incongruenze nei dati.

Le incongruenze vengono chiamate in vari modi : ad esempio *'discrepancies'* è un termine che evidenzia discordanze tra dati già immessi nel Data Base centrale e *'UER'* - Unresolved Error Report - consiste in un rapporto che segnala i dati mancanti.

Pertanto, valutando il numero di incongruenze, la velocità di risposta e di correzione del dato si va indirettamente a monitorare l'efficienza del centro di ricerca.

Tra tutti i protocolli attivi presso La Struttura Complessa di Oncologia Medica dell'Ospedale degli Infermi di Biella, uno studio in particolare, che indaga sul trattamento ormonale in pazienti con tumore mammario, prevede l'invio periodico - a ogni centro partecipante al progetto - di un *'Institution Evaluation Report'*, un rapporto che evidenzia la velocità di sottomissione dei dati, la loro qualità e l'eleggibilità dei pazienti arruolati nel protocollo.

Centro coordinatore di questo trial internazionale è l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG), gruppo cooperativo internazionale con sede a Berna a cui afferiscono, esclusivamente per protocolli sul tumore alla mammella, numerosissimi centri: dall'Australia agli Stati Uniti, dall'America Latina all'Europa .

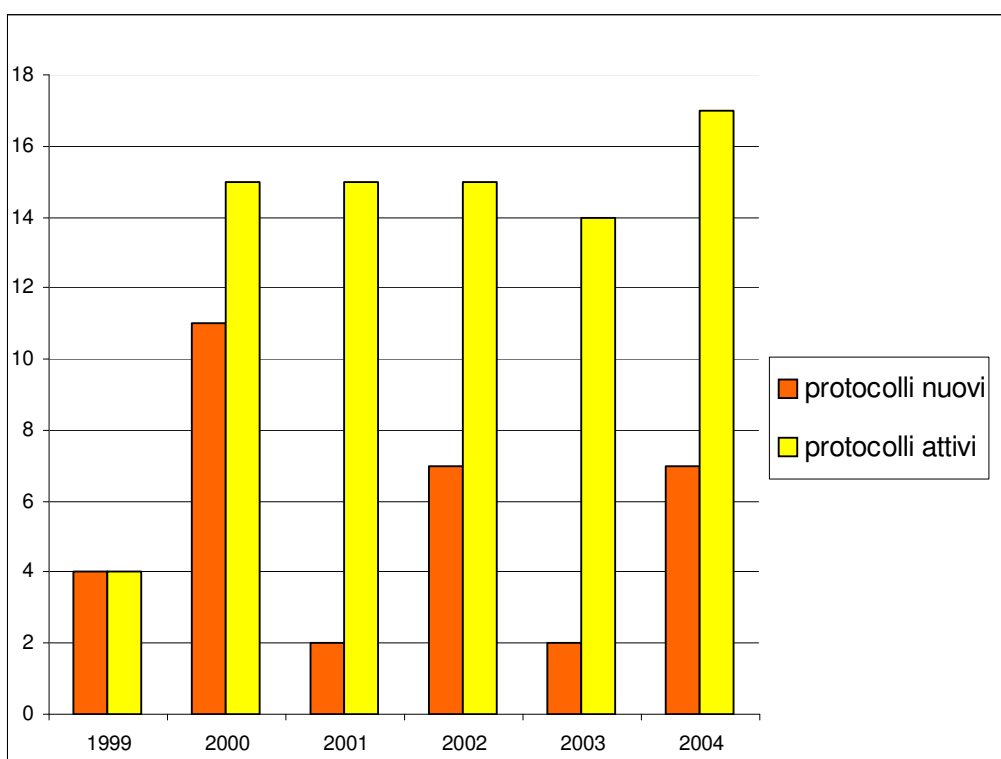
Sono stati analizzati gli *'institution evaluation reports'* pervenuti all'Oncologia di Biella dal 2002 al 2004. (ved. Sez. 5.3)



## 5. RISULTATI e COMMENTI

### 5.1. PROTOCOLLI ATTIVATI

La **figura 1** mostra il numero di protocolli seguiti dalla S.C. di Oncologia dal 1999 al 2004, distinguendo tra protocolli attivati nell'anno in corso (protocolli 'nuovi') e protocolli attivati in precedenza ma per i quali è ancora possibile l'arruolamento di pazienti (protocolli 'attivi').



**Fig.1:** Protocolli nuovi e protocolli attivi

E' evidente la differenza tra il 1999 e il 2000 e ciò è imputabile essenzialmente ai tempi di avvio della Struttura: tra questi l'ampliamento del numero di medici operativi nella struttura (da 2 a 5) e l'ingresso nel team della Data Manager (maggio 2000).

Trattandosi di una professionista con precedenti esperienze in ambito di ricerca epidemiologica, farmaceutica e clinica, l'introduzione nel team di ricerca non ha richiesto tempi lunghi né per la formazione né per l'organizzazione del lavoro : è evidente, dal picco iniziale del numero di protocolli nuovi, il vantaggio di una forza lavorativa che è risultata prontamente operativa.

Dallo stesso anno in avanti, si nota una certa stabilità del numero di protocolli attivi al centro: la regolarità delle attivazioni riflette la pronta sostituzione degli studi conclusi o di cui è stato chiuso l'arruolamento, con altri trial nuovi.

Ciò che non si evince dal grafico e che non è stato possibile quantificare, ma che è pure molto importante, è la tempistica di attivazione: il fatto che ci fosse un costante e attento controllo dell'iter di approvazione ha permesso un'omogeneizzazione tra i tempi di approvazione dei protocolli sponsorizzati (in cui generalmente lo sponsor coadiuva nella fornitura della documentazione necessaria per l'approvazione e il nulla osta degli organi regolatori ) e dei protocolli spontanei dove invece la procedura è affidata *in toto* al centro partecipante.

E' stato osservato che, in linea di massima, i protocolli di ricerca spontanei o indipendenti, cioè quelli che non vengono seguiti direttamente dalle case farmaceutiche o dalle *Clinical Research Organization* (CRO) a volte non vengono attivati perché manca agli operatori sanitari il tempo per dedicarsi a raccogliere il materiale necessario. D'altro canto, anche le pratiche di attivazione dei protocolli 'sponsorizzati' è notevolmente velocizzata se coordinata da un operatore 'interno' alla struttura ospedaliera.

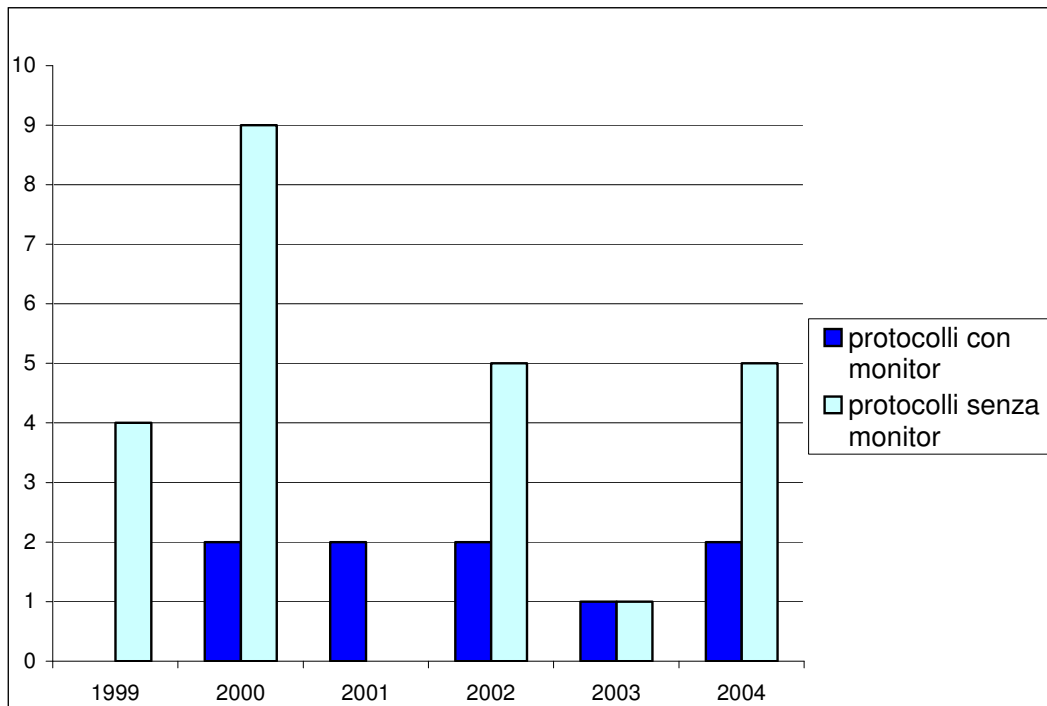
Tra protocolli sponsorizzati e protocolli spontanei esiste inoltre una notevole differenza in termini di carico di lavoro.

Laddove infatti è previsto l'ausilio di un monitor o *Clinical Research Associate* (CRA), le difficoltà che possono insorgere a livello di qualsiasi attività di monitoraggio sono spesso a quello rimandate. (si confronti la Tabella 2 a pag. 12 : rispetto delle tempistiche di invio delle schede di raccolta dati ai centri di coordinamento, risoluzione di queries, reportistica di Eventi Avversi a Enti Regolatori, etc).

In caso di protocolli spontanei invece tutto ciò è affidato alla responsabilità del singolo sperimentatore.

Ne consegue che al Data Manager è richiesta molta più attenzione e maggiore capacità organizzativa.

La **fig. 2** riporta la suddivisione tra protocolli che prevedono un monitoraggio esterno e quelli che non lo prevedono tra tutti i protocolli di nuova attivazione tra il 1999 e il 2004.



**Fig.2:** protocolli con e senza monitoraggio

Si può notare come la presenza di un professionista già formato alle attività di monitoraggio abbia consentito già dai primi anni l'adesione a numerosi protocolli di ricerca spontanei.

La fluttuazione tra gli anni è invece imputabile alla maggiore o minore complessità degli stessi il che può portare alla saturazione delle risorse disponibili in termini di tempo-lavoro.

La **tabella 6** (sotto riportata) elenca gli studi suddivisi a seconda della sede tumorale.

Sono stati inclusi nell'analisi studi di fase II e di fase III e studi osservazionali ma sono stati esclusi alcuni studi sul comportamento prescrittivi che pure hanno impegnato, sebbene per periodi limitati, lo staff clinico.

Vengono elencati inoltre, l'anno di attivazione, i pazienti arruolati e quelli screenati nel corso degli anni e il periodo (evidenziato dalle caselle colorate) durante il quale gli studi sono aperti cioè per i quali l'arruolamento è possibile.

E' evidente che i protocolli più rappresentati sono quelli per i quali maggiore è la frequenza della patologia.

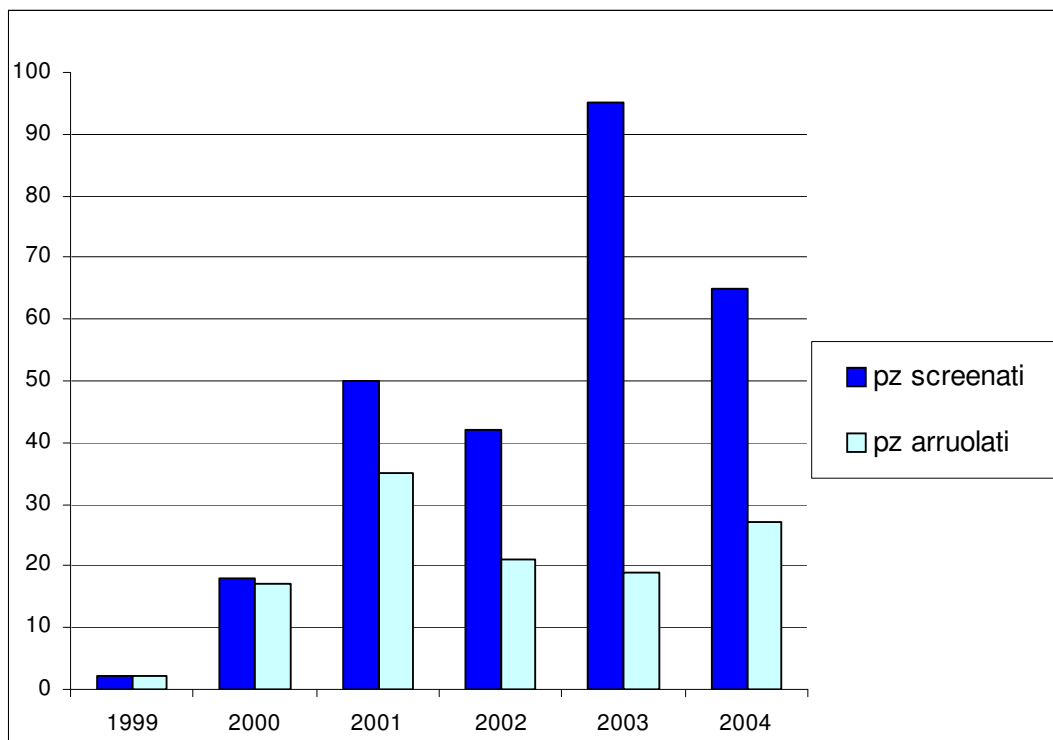
**Tab. 6:** protocolli e sede tumorale

sede tumorale	id. protocollo	anno di attivazione	pz arruolati	pazienti screenati					
				1999	2000	2001	2002	2003	2004
MAMMELLA	1.01	1999	1	0	2				
	2.01	2000	10		4	6			
	3.01	2000	2		0	2	3	1	
	4.01	2000	2		0	1	1		
	5.01	2000	2		0	7			
	6.01	2001	5			0	12	3	
	7.01	2002	-				1	18	
	8.01	2002	2				6	12	11
	9.01	2002	8				1	15	3
	10.01	2002	1				0	6	
	11.01	2003	4					7	5
	12.01	2003	8					10	10
	13.01	2004	-						4
	14.01	2004	-						0
	15.01	2004	-						0
STOMACO	1.02	1999	1	0	0	1			
	2.02	2000	2		1		1		1
	3.02	2004							0
COLON-RETTO	1.03	2000	35		3	9	10	10	10
	2.03	2000	10		3	5	2	5	
	3.03	2000	1		1				
	4.03	2000	4		2	2			
	5.03	2002	4				3		4
POLMONE	1.04	2004	-						0
PANCREAS	1.05	2002	1				3	2	
VESCICA	1.06	2002	2				1	4	5
RENE	1.07	2000	2		1			1	
TESTA-COLLO	1.08	2000	2		1		1		
KAPOSI	1.09	1999	1	1					
Hodgkin in HIV+	1.10	1999	1	1					
MELANOMA	1.11	2004	1						1
ANTIEMETICO	1.12	2001	7			17			
VARIE SEDI	1.13	2004	4						9
totale pazienti			<b>123</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>50</b>	<b>42</b>	<b>95</b>	<b>65</b>

## 5.2. PAZIENTI ARROLATI E SCREENING LOG

La figura 3 riporta l'andamento temporale del numero di pazienti screenati e di pazienti arruolati.

E' evidente come l'introduzione dello screening log (dicembre 2002) abbia portato ad un notevole incremento del numero di pazienti valutati.



**Fig.3:** pazienti screenati e pazienti arruolati

Il fatto che a ciò non sia seguito un incremento dell'arruolamento potrebbe invece essere imputato essenzialmente a due fattori:

- ❑ adesione in quell'anno a protocolli di difficile arruolamento
- ❑ turn over verificatosi a livello di personale clinico.

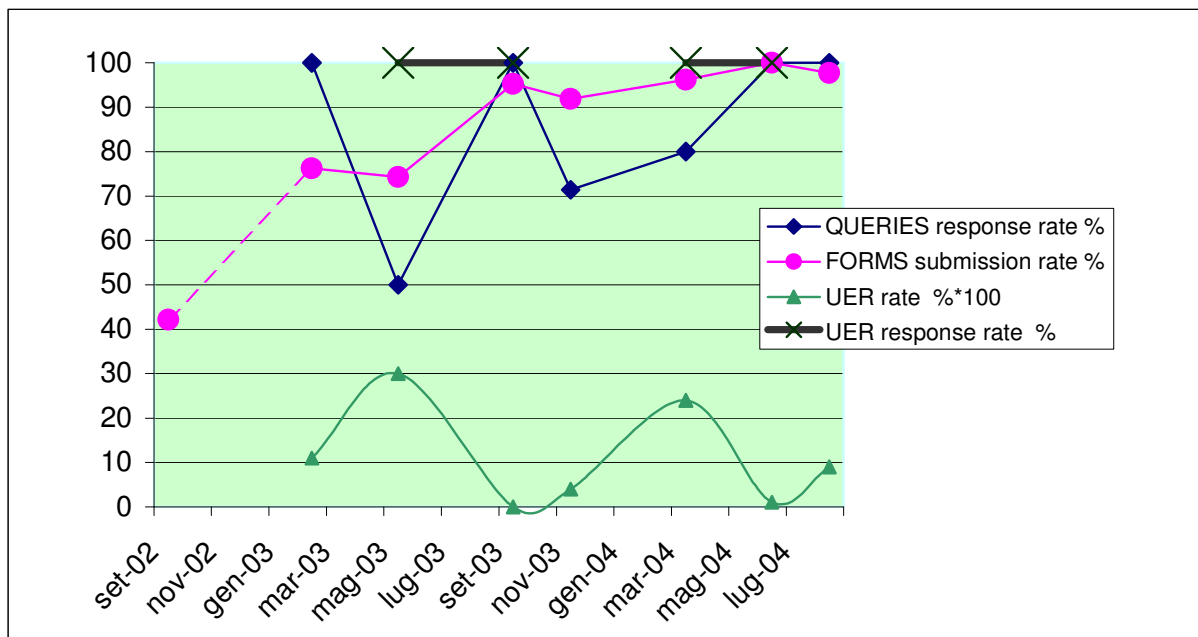
### 5.3. ATTIVITA' E VALUTAZIONE

Per quanto riguarda i rapporti del centro di coordinamento internazionale IBCSG circa la valutazione di attività del centro di Biella, sono stati presi in considerazione gli 'institution evaluation reports' stilati dal settembre del 2002 all'agosto del 2004.

Tali rapporti di attività si riferiscono ad un solo protocollo e prendono in esame i seguenti parametri:

- Queries response rate: proporzione di queries risposte su quelle generate
- Forms submission rate: proporzione di forms inviate su quelle totali (inviate + outstanding cioè non pervenute al centro di coordinamento)
- UER rate: proporzione di UER generate su quelle possibili
- UER response: proporzione di UER risposte su quelle generate.

Va sottolineato che, nonostante lo studio sia stato attivato localmente nel 2001, solo dal 2002 sono stati regolarmente creati dei rapporti di valutazione che esaminassero tali parametri. Gli stessi sono evidenziati nella **figura 4**.



**Fig.4:** evaluation report

Il grafico evidenzia che:

- La % delle schede di raccolta dati inviate (FORMS submission rate) ha rapida crescita fino a raggiungere l'optimum, condizione mantenuta nel tempo.
- La % di risposta alle incongruenze tra dati rilevate dal centro di coordinamento (UER response rate) è costante e ottimale per tutto il periodo considerato.

Questo risultato presuppone una costante e rapida attività di risoluzione dei quesiti che pone il centro di coordinamento. In questo aspetto è cruciale la funzione della Data Manager.

La risposta alle queries è invece legata all'interazione medico-data manager. Il centro di coordinamento invia infatti quesiti di carattere più strettamente clinico e il data manager coordina la risposta.

Il brusco calo verificatosi nel 2003 del "QUERIES response rate" è imputabile in parte al cambiamento del medico referente per il protocollo e in parte è dovuta alla condivisione di responsabilità dei dati con altri componenti del team di ricerca.

E' stato dimostrato infatti che la qualità del dato è alta quando la piena responsabilità è affidata al data manager mentre quando la responsabilità viene condivisa si avverte un calo della qualità (15).

Va comunque sottolineata l'esiguità numerica.

La situazione è andata normalizzandosi col tempo raggiungendo valori ottimali nel 2004.

Il fluttuamento dell'andamento della variabile UER è di più facile comprensione se si analizza la **tabella 7**.

Aumentando l'entità di dati che vengono inviati al centro di coordinamento cresce pure il numero di possibili discordanze e infatti si passa da 99 UER nel 2002 a quasi 8000 due anni più tardi.

Ciononostante le UER generate nel corso del tempo sono sempre state di bassa rilevanza, segno di attenta e ragionata compilazione delle schede di raccolta dati.

Come deducibile da questi parametri e come concluso dal centro di coordinamento, la qualità dei dati raccolti per questo studio è molto buona.

forms received at		15/09/2002	14/02/2003	16/05/2003	01/09/2003	17/11/2003	10/03/2004	03/06/2004	12/08/2004
<b>QUERIES</b>	number answered	0	2	2	5	5	12	15	18
	number sent	0	2	4	5	7	15	15	18
	response rate %	0	100	50	100	71,43	80	100	100
<b>FORMS</b>	forms received	8	16	26	40	45	51	57	59
	forms outstanding	11	5	9	2	4	2	0	2
	form submission rate %	42,11	76,19	74,29	95,24	91,84	96,23	100	97,72
<b>UER rate</b>	UER generated	0	1	7	0	1	16	1	7
	possible UER	99	949	2330	2344	2667	6626	6952	7955
	UER rate %	0	0,11	0,3	0	0,04	0,24	0,01	0,09
<b>UER response rate</b>	number answered	0	0	1	7	0	1	16	0
	number sent	0	1	1	7	0	1	16	1
	response rate %	0	0	100	100	0	100	100	0

**Tab.7:** parametri di valutazione



## 6. CONCLUSIONI

La gestione dei pazienti oncologici nelle diverse fasi - diagnostica, terapeutica e di follow-up – presuppone l'integrazione delle diverse figure specialistiche coinvolte ed il costante monitoraggio delle terapie mediche che spesso sono operate in un contesto di ricerca clinica.

L'attività di ricerca clinica, per la complessità della metodologia, per le procedure di monitoraggio, per la numerosità delle casistiche e per le esigenze di qualità dei dati prodotti, richiede adeguate risorse economiche, organizzative, strutturali.

In questo contesto il data manager è una figura centrale di riferimento per specificità professionale, per competenze tecnico organizzative e per la capacità gestionale degli studi clinici.

Il DM è garante di qualità provvedendo direttamente alle seguenti attività:

- il rispetto delle norme di Good Clinical Practice e di tutte le complesse normative vigenti
- le procedure di attivazione e approvazione delle sperimentazioni cliniche,
- la gestione e il controllo di completezza ed affidabilità dei dati clinici

Svolge inoltre un ruolo di mediazione non solo all'interno dell'equipe sanitaria (medici delle varie specialità, Infermieri. ed infermieri di ricerca, farmacisti, direttori sanitari) ma anche all'esterno della realtà ospedaliera mantenendo fluidità e continuità di informazione con i centri di coordinamento degli studi, i centri di elaborazione dati, le Aziende Farmaceutiche, le Clinical Research Organizations, i Comitati Etici.

La presenza di un Data Manager nello staf clinico di ricerca contribuisce all' outcome dei trials clinici portando a miglioramenti in termini di:

- attivativazione dei protocolli
- arruolamento dei pazienti
- qualità dei dati

Con tale spettro d'azione risulta quasi paradossale che una figura come quella del Data Manager non abbia ancora ricevuto, in Italia, un pieno riconoscimento a livello istituzionale.

L'introduzione in specifici modelli organizzativi delle mansioni dei Data Manager e l'individuazione del loro percorso formativo sono state a lungo oggetto di iniziative sporadiche e spontanee. (29).

Allo scopo di affrontare e possibilmente avviare a soluzione il problema di una specificità professionale riconosciuta e dell'inquadramento del Data Manager nel Sistema Sanitario Nazionale, si è costituito nel 1998 il Gruppo Italiano Data Manager (GIDM) con le seguenti finalità:

- identificare ed aggregare i data manager esistenti nelle varie strutture
- promuovere formazione e di aggiornamento professionale
- istituire collaborazioni con altri organi pubblici e/o privati, istituzioni nazionali, europee e internazionali per la diffusione, la pubblicazione o lo scambio delle conoscenze scientifiche in questo settore .

Il GIDM ha individuato, tra le priorità, la formazione e la crescita del Gruppo .

L'attivazione di master universitari di I livello in collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale e l'Università di Firenze rappresentano certamente un primo risultato per la definizione di un percorso formativo specifico, potenziale base per un fattivo colloquio con gli organi deputati del Ministero per il riconoscimento ufficiale della professione.

A latere si stanno programmando altre attività formative, sia di base sia di approfondimento su argomenti specifici (ad esempio è già delineato il programma per un corso di informatica di prossima attivazione), di durata inferiore rispetto il master.

La stessa Assemblea annuale dei Soci, come tradizione, prevede un momento di aggiornamento formativo.

La crescita del gruppo è intesa sia in termini quantitativi sia di aumentata visibilità. A tal fine stiamo cercando di introdurre una sessione dedicata al Data-management in occasione delle maggiori iniziative congressuali nazionali.

Importante è anche contare su un numero sempre maggiore di iscritti ma poiché la professione del Data Manager è caratterizzata da un elevato turnover, si rende necessario un costante monitoraggio delle figure presenti sul territorio nazionale. Fino ad oggi gli sforzi si sono indirizzati in ambito oncologico, ma è possibile che figure analoghe operino, almeno negli ultimi anni, anche in altre discipline mediche (cardiologia, infettivologia, pediatria, registro tumori, ecc....).

Il presente e il futuro della ricerca clinica non possono prescindere dalla definitiva affermazione del ruolo istituzionale del data manager (29).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Sanità, D.M. 15 luglio 1997: Recepimento delle linee guida dall'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 Agosto 1997
2. Ministero della Salute, D.L. 211 del 24 giugno 2003: Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Supplemento ordinario 130/L alla Gazzetta Ufficiale n. 184 del 9 Agosto 2003
3. Marangolo M., De Rosa M, Vertogen B : La ricerca clinica. Metodologia, bioetica e gestione degli studi; Medical Communications Ed.5-7, Torino.
4. Riley D. Ward L. Young T. for the British Oncology Data Manager Association (BODMA): Oncology data management in the UK – BODMA's view. Br J Cancer 1994, 70:391-394
5. Serra P: Data manager. In:Sperimentazione clinica in Oncologia: metodologia, struttura e risorse di D. Amadori; Poletto Ed. 72-81, Milano, 2004
6. Rico-Villademoros F, Hernando T, Sanz JL, Lopez-Alonso A, Salamanca O, Camps C, Rosell R.: The role of the clinical research coordinator--data manager--in oncology clinical trials. BMC Med Res Methodol. 2004 Mar 25;4(1):6.
7. ACRP European Certification (<http://www.acrpnet.org/certification/ich/index.html>) Accessed May 3rd, 2005
8. CCRC Exam Information (<http://www.acrpnet.org/education/examreu/index.html>) Accessed May 3rd, 2005
9. Stephen L Papke L: Certified clinical research coordinator. Appl Clin Trials 1995,4:58-63
10. Università degli Studi del Piemonte Orientale.  
Master di I Livello. Data Manager: Coordinatori di Sperimentazioni Cliniche  
<http://www.rettorato.unipmn.it/studenti/continuare/master/med.htm>  
Accessed May 3rd, 2005
11. Ocker B. Plank DM : The research nurse role in a clinic-based oncology research setting  
Cancer Nurs 2000,23:286-289
12. Brown JM, Haining SA Hale JM: Views on local data management in cancer clinical trials.  
Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997, 9: 403-406
13. Pelke S. Easa D : The role of the clinical research coordinator in multicenter clinical trials  
JOGNN 1997, 26:279-285
14. Vantongelen K, Rotmensz N, Van der Schueren E for the EORTC Study Group on Data management: Quality control of validity of Data Collected in clinical trials. Eur J Cancer  
Clin Oncol 1989, 25:1241-1247

15. Steet A., Strong J. and Karp S. : Improving patient recruitment to multicentre Clinical Trials: the case for employing a Data Manager in a District General Hospital-Based Oncology centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 38-43
16. Ellis PM. : Attitudes towards and participation in randomised clinical trials in oncology: a review of the literature. *Ann Oncol* 2000;11:939-945
17. Fischer B. On clinical trial participation. *J Clin Oncol* 1991; 9:1927-30
18. Lara P.N. Higdon R., Lim N. et al : Prospective Evaluation of Cancer Clinical Trial Accrual Patterns: Identifying Potential Barriers to Enrollment. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1728-1733
19. Martin JF, Hendersen WG, Zacharski LR, Accrual of patients into a multihospital cancer clinical trial and its implications on planning future studies. *Am J Oncol* 1984; 7;173-82
20. Hunter CP Prelick RW Feldman AR et al. Selection factors in clinical trials: results from the Community Clinical Oncology Program Physician's Patient Log. *Cancer treat. Rep.* 1987; 71/559-65
21. Taylor KM, Feldstein ML, Skeel RT et al. Fundamental dilemmas of the randomized clinical trial process: results of a survey of the 1737 Eastern Cooperative Oncology Group Investigators *J clin Oncol* 1994; 12: 1796-805
22. Hancock BW, Altke M, Radstone C et al. Why don't cancer patient get entered into clinical trials? Experience of the Shameld Lymphoma Group's Collaboration in British National Lymphoma Investigation Studies. *BMJ* 1997; 314:36-37
23. Friedman MA, Cain DF, National Cancer Institute sponsored cooperative clinica trials. *Cancer* 1990; 65 (suppl 10):2376-82
24. Gotay CC Accrual to cancer clinical trials: directions from the research literature. *Soc Sci Med* 1991; 33:569-77
25. Slevin M, Mossman J, Bowling A et al. Volunteers or victims: patients' views of randomised clinical trias. *Br J Cancer* 1995;71:1270-4
26. Ellis P.M. Butow PN, Simes RJ, et al: Barriers to participation in randomized clinical trials for early breast cancer Among Australian Cancer Specialist. *Aust N Z J Surg* 1999; 69:486-491
27. Wright J.R. Crooks D., Ellis P.M. et al: Factors that Influence the recruitment of patients to Phase III Studies in Oncology. *Cancer* 2002;95:1584-91
28. Bruzzi P, Boni L: Metodologie e applicazioni informatiche nelle sperimentazioni cliniche controllate; Microart's, Genova, 1994
29. Rota S., Perfetti E. :Il data manager in Italia: figura professionale o utopia della ricerca? *A.I.O.M.* anno I n°1- luglio 2001