

e-CRF: DOVE SONO I VANTAGGI PROMESSI?

Una volta a Milano.....

Quando, nel lontano 1983 (allora lavoravo nella Direzione Medica Roche), valutammo i costi necessari per 'cablare' tra loro alcuni centri clinici di eccellenza, fummo sorpresi: l'unico modo per collegare tra loro i centri era quello di stendere nuove linee telefoniche, con costi di centinaia di migliaia di euro (oltre ai costi di hardware e software). Inutile dire che l'intero progetto non superò mai l'analisi di fattibilità. Circa 15 anni più tardi, Internet cominciò ad affermarsi, ed i PC erano già ampiamente diffusi nelle aziende e negli stessi centri di ricerca: il vecchio sogno di collegare tra loro i centri che partecipano ad una ricerca clinica tornò prepotentemente alla ribalta. Dopo un duro lavoro di analisi, nel 2000, venne alla luce la mia prima e-CRF (rigorosamente web-based) in grado di raccogliere dati clinici in sicurezza e secondo GCP. Oggi, dopo oltre 11 anni trascorsi nel mondo delle e-CRF, ancora non vedo i grandi vantaggi promessi e permessi da questa rivoluzionaria tecnologia. Anzi.

Nuove tecnologie e vecchie procedure

La causa principale di questa evidente contraddizione è la tendenza ad utilizzare le nuove tecnologie a supporto di procedure operative 'obsoleto' (vi sono SOP sostanzialmente immutate da 20 anni o più). La classica suddivisione dei compiti tra i professionisti delle CRO si è sviluppata per anni secondo un sistema sequenziale (Fig.1): in una prima fase,

spesso anche molto lunga, la base della operatività è la CRF cartacea. Attorno a tale documento ruotano le attività del Monitoring Team.

Durante la visita di inizio studio, le CRF vengono distribuite ai vari centri e li lasciate, in balia di se stesse e dei clinici, fino alla prima visita di monitoraggio. In quella occasione, i monitor verificano lo stato di avanzamento dello studio e di compilazione della CRF, riscontrando per mezzo dei documenti originali la correttezza e la completezza di quanto inserito. Compito davvero impegnativo se si considerano le poche ore che i monitor hanno a loro disposizione. Dopo un certo numero di visite di monitoraggio, una copia della CRF raggiunge la CRO. Qui entrano in gioco i data manager, che creano il database e organizzano l'inserimento dei dati. Per minimizzare gli errori di inserimento, tutti i dati sono inseriti due volte, da operatori diversi. Si noti che non si parla degli errori degli sperimentatori ma soltanto degli eventuali errori di inserimento: se uno sperimentatore ha scritto un dato errato nella CRF, questo deve venire puntualmente riportato nel database, in questa prima fase.

Quando l'inserimento è completo, inizia la attività di data cleaning. I data manager sottopongono i dati a numerosi tipi di analisi relativi alla completezza e, soprattutto, alla consistenza. Creano ed eseguono complesse procedure in grado di evidenziare ogni incoerenza. Tutti i dati 'dubbi' sono all'origine della emissione e gestione delle queries: alcune pos-

sono venir risolte direttamente dalla squadra di monitoraggio, mentre altre devono venir trasmesse agli sperimentatori. Una volta 'pulito', il database viene trasformato nel formato desiderato dallo statistico ed a questi consegnato per le analisi.

Con l'impiego di una e-CRF, questa consolidata sequenza operativa non è più necessaria. Il database viene progettato e realizzato ben prima che lo studio abbia inizio: esso è parte integrante della e-CRF, che non può funzionare senza. L'interfaccia può (e deve) essere progettata in modo da limitare l'inserimento di dati inconsistenti; tutti i dati possono essere controllati già al momento dell'inserimento da parte dello Sperimentatore e la illeggibilità calligrafica è soltanto un pallido ricordo. Non è più necessario attendere le visite di monitoraggio per conoscere qualità e quantità dell'afflusso dei dati, né è necessario ricevere feed-back dai Data Manager per emettere queries agli sperimentatori. In pratica, una e-CRF mette l'intera monitoring team in grado di controllare direttamente i dati e ne facilita grandemente il lavoro (Fig. 2).

Riprogettare, non adattare

Quanto sopra può avvenire a patto che la e-CRF non sia la semplice trasposizione elettronica delle buone vecchie CRF cartacee. La carta ha molte limiti e, purtroppo, non è raro trovare gli stessi limiti all'interno di e-CRF per le quali la versione cartacea ha fatto da 'stampo'. Modificare la sequenza delle domande, mettendole in gerarchia ogni volta che sia possibile (ad esempio chiedere dettagli sulle sigarette fumate soltanto ai pazienti definiti 'fumatori'); evitare domande ridondanti che possano generare dati inconsistenti (mai chiedere sia la data di nascita che l'età!); codificare direttamente tutto il possibile, in modo da limitare la 'fantasia' degli sperimentatori forzandoli, se non alla correttezza, almeno alla plausibilità e alla coerenza interna.

Quanto sopra sembra ovvio, ma quante

(Continua a pagina 5)

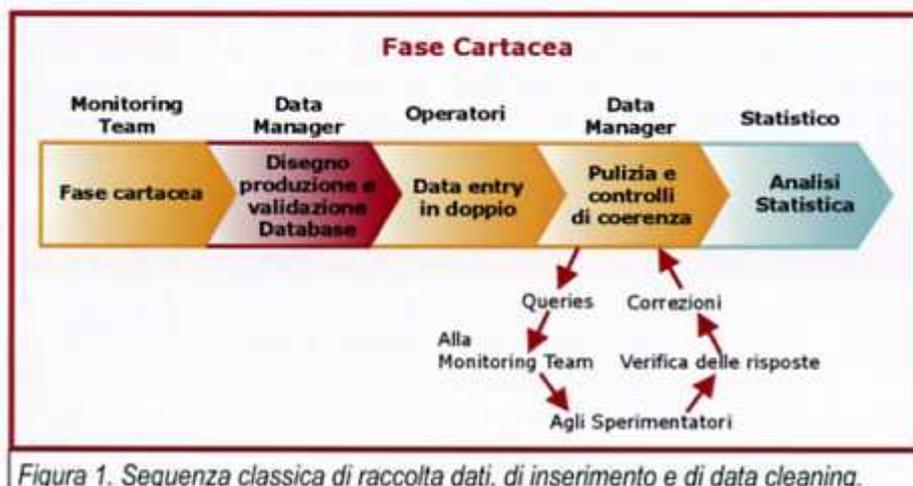


Figura 1. Sequenza classica di raccolta dati, di inserimento e di data cleaning.



Figura 2. Utilizzando una e-CRF i diversi processi avvengono contemporaneamente.

resistenze a modificare, anche di poco, moduli consolidati! Su un modulo molto diffuso di raccolta Eventi Avversi, si trovano due definizioni distinte di gravità. Vi è l'immane richiesta se l'evento possa definirsi un SAE e, in caso affermativo, viene chiesto di indicare a quale delle 6 tipologie FDA standard si tratti. Poi, come nulla fosse, alcune righe più sotto, appare la domanda 'Gravità': che ammette almeno 3 risposte (Mild, Moderate, Severe). Questo deriva da una cattiva integrazione del modulo in uso quando vennero meglio definiti e standardizzati i SAE: un simile modulo può accettare che un SAE sia di moderata gravità! (e richiedere la emissione di una query). Strutturando opportunamente la e-CRF si ottengono due vantaggi: ridurre il numero di campi di input ed evitare controlli in pagina (che sono alla base della 'lentezza' di molte e-CRF, specie se usate su PC vecchi)

Sostituire ed integrare le attività

Fin dal primo apparire delle e-CRF si disse che avrebbero consentito la riduzione dei costi del monitoraggio. Ma questo raramente si verifica. Forse anche per il fatto che le visite di monitoraggio sono, da sempre, un pilastro su cui si fonda l'attività (ed anche il fatturato) delle CRO. Tutti i suoi meccanismi sono ben consolidati ed anche metterle a budget è relativamente semplice. Che dire, invece, del monitoraggio remoto? Si tratta di una attività che, se ben svolta, consente risultati sorprendenti: ogni monitor può seguire con successo centinaia di pazienti. La possibilità di vedere giornalmente i nuovi dati; la loro verifica tramite i controlli automatici di coerenza;

fino a ieri impossibili. Quando intensamente eseguito, il monitoraggio remoto è certamente in grado di ridurre il numero delle visite, incrementandone al tempo stesso l'efficacia: la fase di analisi può venire svolta da remoto ed il tempo spesso presso il centro può essere integralmente dedicato alla soluzione dei problemi.

Interfaccia per Medici

I vantaggi di una e-CRF si manifestano SOLO SE questa viene compilata dagli sperimentatori stessi: la compilazione dovrebbe avvenire, se non proprio in tempo reale, almeno senza ritardi. Altrimenti è come guardare un panorama attraverso un binocolo al quale non sia stato rimosso il coprilenti opaco: non si vedrà nulla.

E qui entra in gioco una peculiarità tipica di questo settore: i clinici sono eccellenti professionisti ma, salvo eccezioni, poco inclini alla informatizzazione. Essi svolgono il loro lavoro e si aspettano strumenti adeguati, disegnati per facilitare i loro compiti e non per renderli maggiormente complicati. La struttura della e-CRF deve dunque essere estremamente semplice e ricalcare quelle attività quotidiane che gli sperimentatori sanno compiere così bene, cioè le attività cliniche. Purtroppo spesso non è così: ci si imbatte in e-CRF accompagnate da pagine e pagine di 'Manuale di Istruzioni'; e-CRF che demandano al clinico compiti quali: creare e strutturare una cartella, cercare moduli specifici in sezioni e sottosezioni e via dicendo. Di più: una e-CRF non deve 'far perdere tempo' ai clinici. Questo significa che le pagine debbono cari-

carsi velocemente, che la reattività complessiva deve restare elevata anche in condizioni di banda non ottimale o con PC obsoleti. Fortunatamente, i dati scientifici si prestano egregiamente: sono per loro natura estremamente 'condensati' (una intera batteria di esami di laboratorio, incluse unità di misura e valori normali, 'occupa' pochi K) e non risentono del variare degli aspetti secondari (grafica, eventuali suoni, video). Nella mia esperienza, i clinici hanno un modo silenzioso ma efficace di 'dare un voto' ad una e-CRF: se è semplice e veloce, la utilizzano, altrimenti no. Trattano i pazienti secondo protocollo, registrano i dati sulle loro cartelle cliniche, ma non accedono al sistema. Un modo semplice di 'vedere' quale voto hanno dato i clinici ad una e-CRF è quello di verificarne le curve di immissione dei dati: se i dati affluiscono regolarmente, magari concentrandosi in orari strani (gli orari delle guardie, quando il clinico ha più tempo a disposizione), significa che lo strumento è stato accettato dagli sperimentatori. Se, invece, l'affluenza dei dati segue sporadici picchi di attività (che coincidono con le visite di monitoraggio), allora significa che i dati vengono inseriti solo 'under the gun'; nel peggiore dei casi i dati vengono inseriti dagli stessi monitor ed i principali vantaggi delle e-CRF sono annullati.

Una nuova struttura dei costi

Nei primi studi condotti con e-CRF spesso tale strumento veniva considerato un costo aggiuntivo. Gli unici costi che venivano 'depennati' dai preventivi classici erano quelli relativi alla produzione ed alla stampa delle CRF cartacee. Tutto il resto restava invariato (visite di monitoraggio, attività di data management e così via). Invece, le e-CRF debbono diventare il perno sul quale ruotano tutte le attività di una CRO e, per questo stesso fatto, sono destinate a modificare sensibilmente i costi di uno studio.

Il numero ed i costi delle visite di monitoraggio sono destinati a ridursi sensibilmente, ma la qualità globale della sperimentazione potrà essere garantita se parte del risparmio ottenuto sarà destinato al monitoraggio remoto: una attività che si svolge in sede e che richiede figu-

(Continua a pagina 6)

re altamente professionali. Si tratta di seguire l'affluenza dei dati assiduamente; verificare la risposta dei controlli di coerenza automatici e decidere quando inviare le queries; bisogna inoltre pianificare colloqui telefonici con gli sperimentatori, in modo che le queries trovino risposta. Non ultimo, è loro compito stimolare la collaborazione dei clinici con contatti periodici. Tali 'nuovi costi' di monitoraggio remoto potranno parzialmente attingere dal budget di data management: molte tra le 'classiche' attività di data management sono destinate ad integrarsi con le attività di monitoraggio remoto.

Standard nel trasferimento dei dati?

Internet ci ha abituato a vedere emergere in modo rapido nuove realtà (facebook, youtube, google e skype, ad esempio) e nuovi standard: questo è insito nella sua natura. Mettete in contatto milioni di persone simultaneamente e vedrete una selezione degli standard che avviene quasi in tempo reale. Tale selezione è operata dal basso e premia ciò che 'funziona' mentre punisce ciò che non è funzionale. Il quadro è radicalmente diverso quando rivolgiamo il pensiero a standard 'costruiti a tavolino' anche se i gruppi di lavoro che se ne occupano sono composti da persone eccellenti. Consideriamo, ad esempio, CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium). Inizialmente mi innamorai dell'idea: poter stabilire poche e semplici regole seguendo le quali qualsiasi dato clinico sarebbe stato precisato in modo non ambiguo e, soprattutto, avrebbe potuto venir utilizzato da qualsiasi piattaforma informatica. Il sogno di chi si occupa di Cartelle Elettroniche! Purtroppo, il tempo è passato (oltre 11 anni dalle prime riunioni: facebook e google non esistevano ancora) e la implementazione dello standard non è ancora del tutto completata. Nel frattempo il 'problema' di trasferire in modo efficace i dati su Internet è stato grandemente semplificato dall'emergere di un nuovo linguaggio (XML) e non stupisce

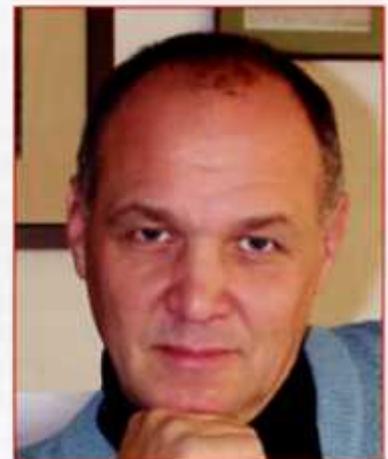
scoprire che, proprio XML, sia stato anche adottato dal gruppo di lavoro CDISC (define.xml) e, in pratica, da tutti gli altri. In ogni caso, dal momento che i dati raccolti in una ricerca clinica debbono giungere alla analisi statistica (che ne rappresenta il punto finale) ecco un semplice consiglio: prima di utilizzare una e-CRF, fatevi consegnare un esempio del database sottostante ed esaminatelo attentamente con data manager e statistici. Potrete verificare se i programmi usati per la post-elaborazione (SAS, SAP, Oracle) siano in grado di importare 'direttamente' tale database oppure se si renderanno necessarie trasformazioni: in questo secondo caso, esse potranno venire preparate con ampio anticipo (spesso direttamente dal fornitore), ed essere già pronte quando serviranno.

Conclusioni

Le e-CRF sono qui per restare. Esse promettono qualcosa di estremamente vantaggioso: ridurre costi e tempi incrementando qualità ed affidabilità dei dati. Se la tecnologia non ci avesse già abituato

a simili 'miracoli' (mail, smart phone), ci sarebbe da dubitare che tali promesse possano venir mantenute. In molti casi, l'uso delle e-CRF non ha dato i risultati sperati: costi elevati e problemi nuovi si sono sommate ai vecchi. La causa più comune è stato il desiderio di 'saggiare' le nuove possibilità, rimanendo ancorati a procedure classiche, nate e consolidate per la carta: in tal modo sono stati annullati i vantaggi, mentre sono stati pagati interamente i costi.

Andrea De Rosa



ATTIVITA' DI DATA MANAGEMENT INTEGRATE NELLA e-CRF		
Attività	Inclusa	Note
Disegno e creazione del Database	Si	Fase iniziale dello sviluppo di una e-CRF
Validazione del Database (via software)	Si	Appartiene al processo di validazione della e-CRF
CRF annotata con i campi del Database	Si	Necessaria alla creazione della e-CRF
Tracciatura e revisione della CRF	Si	Necessaria alla creazione della e-CRF
Creazione di campi dipendenti	Si	I campi dipendenti aiutano la coerenza dei dati (appaiono solo se necessari)
Creazione e implementazione degli edit check	Parzialmente	La maggior parte degli edit check sono nativi nella e-CRF, soltanto pochi debbono essere creati come specifici di ogni studio
Data cleaning	Parzialmente	Edit check e controlli di plausibilità riducono notevolmente errori e incoerenze
Report dell'andamento del data management	Parzialmente	Le statistiche in tempo reale danno un quadro preciso dell'afflusso di dati e della loro pulizia.
Generazione e gestione delle queries	Parzialmente	Normalmente una e-CRF include un sistema di gestione e notifica

Tabella 1. Alcune attività di DM normalmente integrate nei costi di una e-CRF (necessarie per la produzione ed il funzionamento della e-CRF stessa)