

LA SETTIMANA DEL GOIRC:

Lo studio clinico e le figure professionali

Negrar, 29 Aprile 2014

Il ruolo del Clinical Research Coordinator – Data manager nella fase di conduzione dello studio clinico

Maurizio Gallo

Statistico – Coordinatore di Ricerca Clinica
Clinica di Medicina Interna ad Indirizzo Oncologico
DiMI - Università di Genova

Studio Clinico

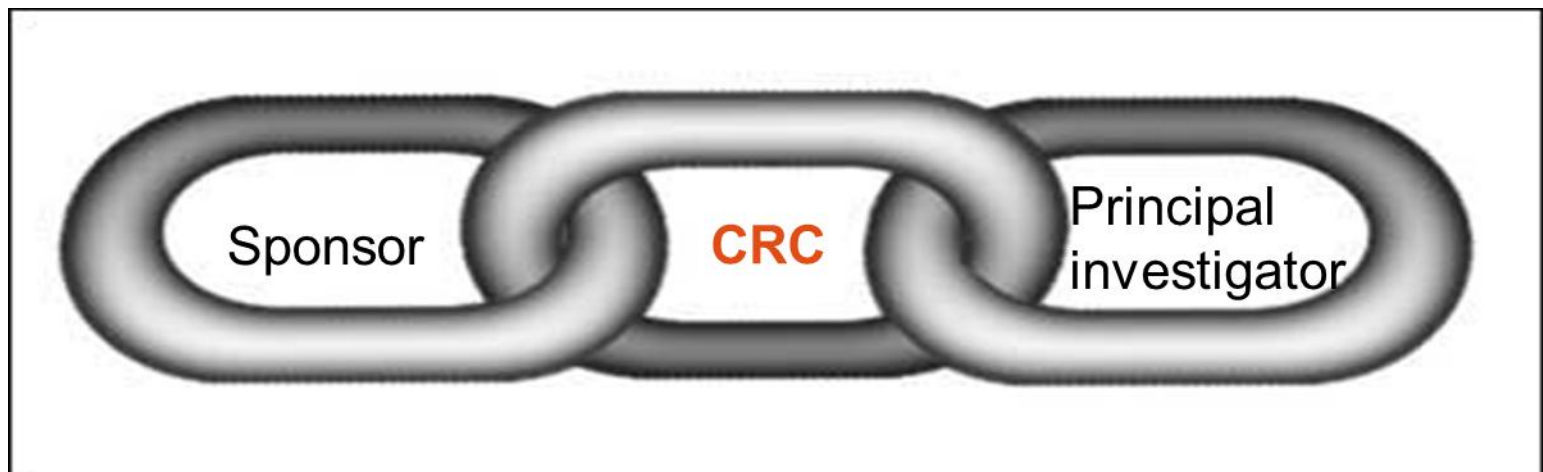
- Validità di uno studio:
 - Correttezza scientifica e metodologica
 - Rispetto delle procedure
 - Qualità del dato: autenticità e completezza delle informazioni raccolte
- Qualità del Dato:
 - **affidabilità:** ridurre il più possibile le informazioni ad interpretabilità arbitraria.
 - **accuratezza:** riportare correttamente in tutte le fasi di conduzione di uno studio (possibili errori: informazioni mancanti, raccolte in modo non corretto, interpretazione errata delle informazioni)
 - **fedeltà:** accertare corrispondenza tra informazione raccolta e informazione contenuta nell'archivio (limitare la raccolta ai dati indispensabili per raggiungere i principali obiettivi dello studio, pianificare al meglio le procedure dello studio, attribuire responsabilità e mansioni al personale coinvolto)



COORDINATORE DI RICERCA CLINICA

Coordinatore di Ricerca Clinica

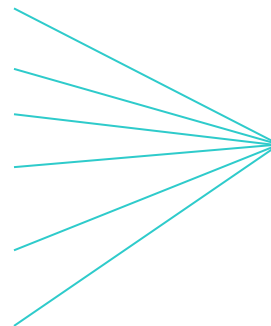
- Assicura che la gestione dello studio clinico e la raccolta dei dati siano in accordo con i requisiti stabiliti nelle Good Clinical Practice (GCP) e nel protocollo
- Opera in collaborazione con il team dello studio del centro sperimentale e con altre strutture del centro (es. medico, infermiere, farmacista, laboratorio, radiologo, cardiologo, Comitato Etico, ecc)
- Interagisce con lo Sponsor (Monitor, Data Management, Medical Advisor, Clinical Team, Trial Start-up, Farmacovigilanza, Vendors, CRO, Auditor, ecc)



Team base

- Team centro sperimentatore:

- Principal Investigator
- Medico
- Infermiere
- Farmacista
- Biologo
- Biostatistico
- Radiologo
- Cardiologo
- Comitato Etico



Coordinatore di Ricerca
Clinica (CRC)

- Paziente

Coordinatore di Ricerca Clinica

- Oltre a coordinare i vari aspetti di una sperimentazione, è il maggior responsabile dei dati di un trial clinico
- Responsabilità:
 - Raccolta
 - Trattamento
 - Elaborazione
 - Trasferimento

Controllo della qualità del dato
- Obiettivo:
 - Fare in modo che la differenza di risposta tra i gruppi a confronto sia attribuibile al diverso tipo di trattamento e non ad errori casuali o sistematici

Responsabilità

Il Medico Sperimentatore ha la responsabilità di **TUTTI** i dati inseriti in CRF e deve assicurare un'adeguata supervisione del loro inserimento

Responsabilità del Data Manager

Conoscenza della metodologia dei trials clinici

Conoscenza delle GCP e della legislazione sulle sperimentazioni cliniche

Conoscenza della patologia in studio

Conoscenza del protocollo

Conoscenza delle regole di compilazione della CRF

Conoscenza della cartella clinica e del source data

Conoscenza delle procedure di gestione dati e queries

Procedure per la conduzione di uno studio

1. Prima di iniziare lo studio

- Valutare il numero di pazienti che si possono presumibilmente reclutare, utilizzando informazioni retrospettive
- Preparare la documentazione da inviare al Comitato Etico per l'approvazione
- Organizzare meeting con il personale coinvolto
- Informare tutti i medici dell'inizio della sperimentazione
- Formulare strategie di reclutamento
- Predisporre gli archivi dello studio e verificare che tutti i materiali e i documenti siano stati ricevuti

Procedure per la conduzione di uno studio

2. Durante lo studio

- Valutare con il medico l'eleggibilità dei pazienti
- Archiviare il consenso informato di ciascun soggetto
- Compilare la CRF
- Segnalare eventi avversi seri (SAE)
- Accertarsi che visite ed esami richiesti dal protocollo vengano effettuati con le tempistiche corrette
- Accertarsi che il farmaco sia assegnato al paziente in maniera corretta e aggiornare la contabilità del farmaco
- Eseguire le visite di monitoraggio
- Informare team e tutto il personale sullo stato di avanzamento dello studio

Procedure per la conduzione di uno studio

3. Fine studio

- Archiviare adeguatamente tutto il materiale dello studio
- Raccogliere il materiale inutilizzato e restituirlo allo sponsor
- Informare il Comitato Etico del completamento dello studio

Gestione delle procedure operative

- Di fondamentale importanza è il rispetto delle procedure operative di ciascun studio clinico, in modo da non causare violazioni di protocollo
- Flow chart: individuare sin dalla presentazione dello studio procedure e carico di lavoro richiesto dallo studio
- Gestione del percorso in sperimentazione del paziente. Registro temporale procedure richieste per lo studio
- Interazione con medici e altri membri dello staff di ricerca

Gestione delle procedure operative

29/04/2014 02:09		STUDIO APHINITY - Live Procedures							
STUDIO APHINITY site 232335		2323350011		2323350012		2323350014		2323350015	
		29/06/1964		05/01/1948		22/08/1957		05/10/1971	
CICLI XIII - XVII		Herceptin + Pertuzumab		Herceptin + Pertuzumab		Herceptin + Pertuzumab		Herceptin + Pertuzumab	
cicli 13-17	ECHO	12/12/2013	X	16/12/2013	X	16/12/2013	X	20/12/2013	X
	esame obiettivo, AE, CM	04/12/2013	X	04/12/2013	X	04/12/2013	X	03/02/2014	X
	peso, PS, PA, FC, T°	04/12/2013	X	04/12/2013	X	04/12/2013	X	03/02/2014	X
	esami ematochimici (3 gg)	04/12/2013	X	04/12/2013	X	04/12/2013	X	03/02/2014	X
	test gravidanza (3 gg)	04/12/2013	X	04/12/2013	X	04/12/2013	X	03/02/2014	X
	lotto	193010		172746		172746		201390	
	peso (d1)								
	centrifuga biomarkers (d1)	04/12/2013	X	04/12/2013	X	04/12/2013	X	03/02/2014	X
	XIII CICLO APHINITY	04/12/2013	X		X	04/12/2013	X	03/02/2014	X
	lotto	187588		187816		187816		166178	
	XIV CICLO APHINITY	24/12/2013	X	27/12/2013	X	27/12/2013	X	24/02/2014	X
	lotto	201907		200789		200789		166789	
	XV CICLO APHINITY	14/01/2014	X	17/01/2014	X	17/01/2014	X	17/03/2014	X
	test gravidanza (3 gg)	04/02/2014	X	07/02/2014	X	07/02/2014	X	prenotare	
	lotto	200376		201176		201176			
XVI CICLO APHINITY	04/02/2014	X	07/02/2014	X	07/02/2014	X	14/05/2014		
lotto	172954								
XVII CICLO APHINITY	25/02/2014	X	30/04/2014		07/05/2014				
RIVALUTAZIONE PAZIENTE									
APHINITY randomized pts 1-8		APHINITY randomized pts 11-18		SCREENING failures					

La gestione dei dati

DATI ORIGINALI/DATI FONTE (source data): tutte le informazioni nella documentazione originale (o in copie certificate della documentazione originale) relative a dati clinici, osservazioni o altre attività nel corso di uno studio clinico necessarie per la ricostruzione e valutazione dello studio.

Osservazioni utili:

- Costituisce fonte di documento originale il punto di primo inserimento di un dato (**first point of entry**), il documento in cui per la prima volta viene raccolta una determinata informazione
- Tutte le informazioni cliniche devono essere registrate, gestite e archiviate in modo da consentire reporting, interpretazione e verifica accurati
- CRF e SD devono corrispondere per ogni singolo dato riportato
- La regola non scritta **“IF IT’S NOT WRITTEN, IT WAS NOT DONE!”**

La cartella clinica

- E' uno strumento fondamentale per l'assistenza ai pazienti, che deve:
 - tracciare con precisione e rendere rapidamente reperibili i dati sulle attività svolte, i responsabili, la cronologia e le modalità di esecuzione
 - documentare l'interpretazione dei dati da parte del medico: quali motivi lo hanno indotto a iniziare, sospendere o modificare un trattamento o ad indicare un esame di laboratorio o strumentale (specie se invasivo, a rischio o costoso)
 - costituire uno strumento di comunicazione tra operatori diversi per una gestione condivisa dei problemi dei pazienti e costituire una base informativa per decisioni clinico-assistenziali appropriate
 - essere un importante documento medico-legale
- Per raggiungere questi obiettivi è necessario che la cartella sia ben strutturata (sia chiaro quali dati registrare, dove registrarli e in quale ordine)

La cartella clinica

- E' importante documentare sempre:
 - valutazioni e azioni intraprese in caso di eventi avversi, tossicità
 - valutazioni dei parametri di efficacia e tollerabilità
 - *protocol deviations* (N.B.: opportunamente commentate)
 - risultati esame fisico in dettaglio e come richiesto dal protocollo
 - altre informazioni rilevanti (verificare i requisiti del protocollo di studio, ad esempio procedure di preparazione delle somministrazioni, calcolo del dosaggio secondo particolari formule, ecc.)

ALCOA

I dati clinici devono essere:

- **ATTRIBUIBILI:** i *source data* devono essere tracciabili e attribuibili, attraverso la firma (o le iniziali) e la data, a chi ha fatto le osservazioni e riportato le stesse
- **LEGGIBILI:** il dato deve essere leggibile e registrato in modo che rimanga tale nel tempo
- **CONTEMPORANEI:** i dati devono essere registrati al momento della loro osservazione e non a distanza di tempo/a posteriori
- **ORIGINALI:** i dati sono quelli osservati e riportati per la prima volta e non sono dati trascritti
- **ACCURATI:** dati riportati riflettono in modo completo e preciso quanto è stato osservato e la veridicità delle osservazioni, senza approssimazioni

La gestione dei dati

Conoscere quale sarà l'utilizzo finale dei dati aiuta a capire il senso di quello che si fa e a seguire una logica coerente

PIANO DI
ANALISI
STATISTICA



RAPPORTO
CLINICO



THE LANCET

"Now doctors need to be
bold and honest with
their patients about
oncology's lack of

PUBBLICAZIONE
SCIENTIFICA

Research article

The role of the clinical research coordinator – data manager – in oncology clinical trials

Fernando Rico-Villademoros^{*1}, Teresa Hernando¹, Juan-Luis Sanz¹, Antonio López-Alonso¹, Oscar Salamanca¹, Carlos Camps² and Rafael Rosell³

Abstract

Background: The purpose of this study was to determine the standard tasks performed by clinical research coordinators (CRCs) in oncology clinical trials.

Methods: Forty-one CRCs were anonymously surveyed, using a four-page self-administered questionnaire focused on demographics, qualifications, and professional experience. The survey questions on responsibilities consisted of an ad-hoc 32-item questionnaire where respondents had to rate the frequency of involvement in the listed activities using a 3-point scale. We defined as "standard" a task that was rated as "in all or nearly all trials" by at least half of the respondents.

Results: A response rate of 90% (37 out of 41) was achieved after two mailings. Less than half of the respondents had received additional training in oncology, clinical research or Good Clinical Practices (GCP). Overall, all standard tasks performed by CRCs were in the category of "monitoring activities" (those usually performed by a Clinical Research Associate "CRA") and included patient registration/randomization, recruitment follow-up, case report form completion, collaboration with the CRA, serious adverse events reporting, handling of investigator files, and preparing the site for and/or attending audits.

Conclusions: CRCs play a key role in the implementation of oncology clinical trials, which goes far beyond mere data collection and/or administrative support, and directly contributes to the gathering of good quality data.

Methods:

Forty-one CRCs were anonymously surveyed, using a four-page self-administered questionnaire focused on demographics, qualifications, and professional experience. The survey questions on responsibilities consisted of an ad-hoc 32-item questionnaire where respondents had to rate the frequency of involvement in the listed activities using a 3-point scale. We defined as "standard" a task that was rated as "in all or nearly all trials" by at least half of the respondents.

Results:

Sex:	female 89.2%
Mean age:	30.4 yrs (22-51 yrs)
Instruction:	university degree 89.2%
English language:	fluently speaking 91.9%
Job Title:	data manager 74.3% vs CRC
Work involvement:	full-time 65.7%

Table 1: Qualifications of the respondents

Educational level/Training received	No. of CRCs	%
University degree	31	83.8
Medicine	8	21.6
Pharmacy	5	13.5
Biology	5	13.5
Nursing	6	16.2
Other	7	19.0
Training received		
Oncology	12	32.4
Clinical Research	17	45.9
Clinical Trials	20	54.1
GCP*	15	40.5
Statistics	8	21.6
Database preparation & management	9	24.3

*GCP: Good clinical Practice

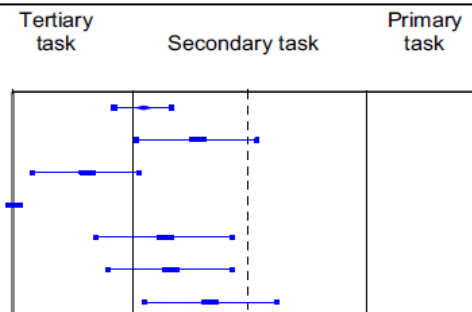
Table 2: Workload of the Clinical Research Coordinators

Parameter	N	Median	Range
No. of current CTs*	37	12.5	2.0–46.0
No. of multinational CTs	33	4.0	0.0–17.5
No. of CTs by sponsorship:	34		
Pharmaceutical Industry		4.0	0.0–30.0
Cooperative Groups		8.0	0.0–22.0
No. of CTs by Phase:	30		
Phase I		0.0	0.0–3.0
Phase II		5.0	0.0–14.0
Phase III		5.0	0.0–28.0
Phase IV		0.5	0.0–5.0
Compassionate		0.0	0.0–3.0
No. of CTs by Indication:	27		
Breast cancer		3.0	0.0–21.0
Lung cancer		3.0	0.0–13.0
Colorectal cancer		2.0	0.0–9.0
Head & Neck cancer		0.0	0.0–4.0
Ovarian cancer		0.0	0.0–2.0
Other		0.0	0.0–8.0
No. of patients:	33		%
0–25		NA	30.3
26–50		NA	15.2
51–75		NA	6.1
76–100		NA	12.1
>100		NA	36.3
No. of monitoring visits received: per month		2.0	0.0–10.0

*Current CTs: those that were currently recruiting patients CTs: clinical trials; N: number of respondents; NA: not applicable

Administrative activities

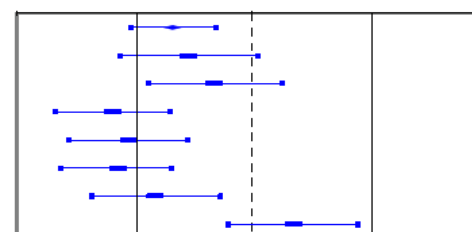
Management of IRB submission
 Management of Hospital Director submission
 Management Medicine Agency submission
 Medical history adaptation for the CT
 Scheduled protocol specified tests
 Scheduled patient's CT appointments



Mean (SD)	Scoring '3'
1.55 (0.36)	N.A.
1.78 (0.76)	19.4%
1.31 (0.67)	11.1%
1.00 (0.00)	0.0%
1.64 (0.86)	25.0%
1.67 (0.79)	19.4%
1.83 (0.84)	27.8%

Clinical activities

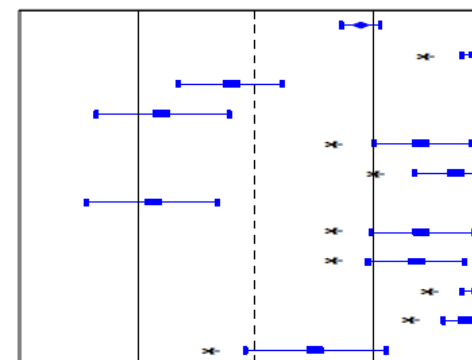
To identify potential eligible patients
 Assessment of inclusion/exclusion criteria
 Participation in informing of patients
 Participation in obtaining informed consent
 To assess response to therapy
 To assess toxicities
 Scales/questionnaires completion



1.66 (0.54)	N.A.
1.72 (0.85)	25.0%
1.83 (0.85)	27.8%
1.40 (0.70)	11.4%
1.47 (0.74)	13.9%
1.42 (0.69)	11.1%
1.58 (0.81)	19.4%
2.17 (0.81)	41.7%

Monitoring activities

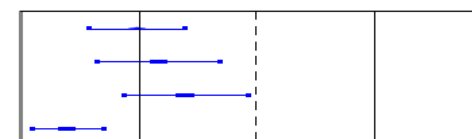
Patient registration/randomization
 To deal with Hospital Pharmacy
 To deal with a central lab
 Recruitment follow-up
 CRF completion
 To act as CRA
 To collaborate with the CRA
 Queries resolution
 Reporting serious adverse events
 To handle the investigator file
 To prepare and/or attend audits



2.45 (0.27)	N.A.
2.94 (0.23)	94.4%
1.89 (0.66)	16.2%
1.60 (0.81)	20.0%
2.70 (0.62)	78.4%
2.84 (0.50)	89.2%
1.56 (0.81)	19.4%
2.70 (0.54)	74.1%
2.68 (0.63)	75.7%
2.95 (0.23)	94.6%
2.89 (0.32)	89.2%
2.25 (0.87)	52.8%

Data management and statistics

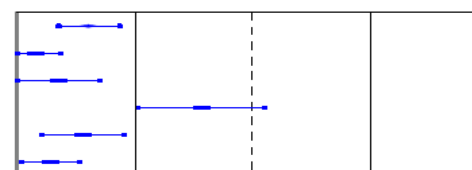
Database set-up
 Data entry
 Statistical analysis



1.49 (0.59)	N.A.
1.58 (0.77)	16.7%
1.69 (0.79)	19.4%
1.19 (0.47)	2.8%

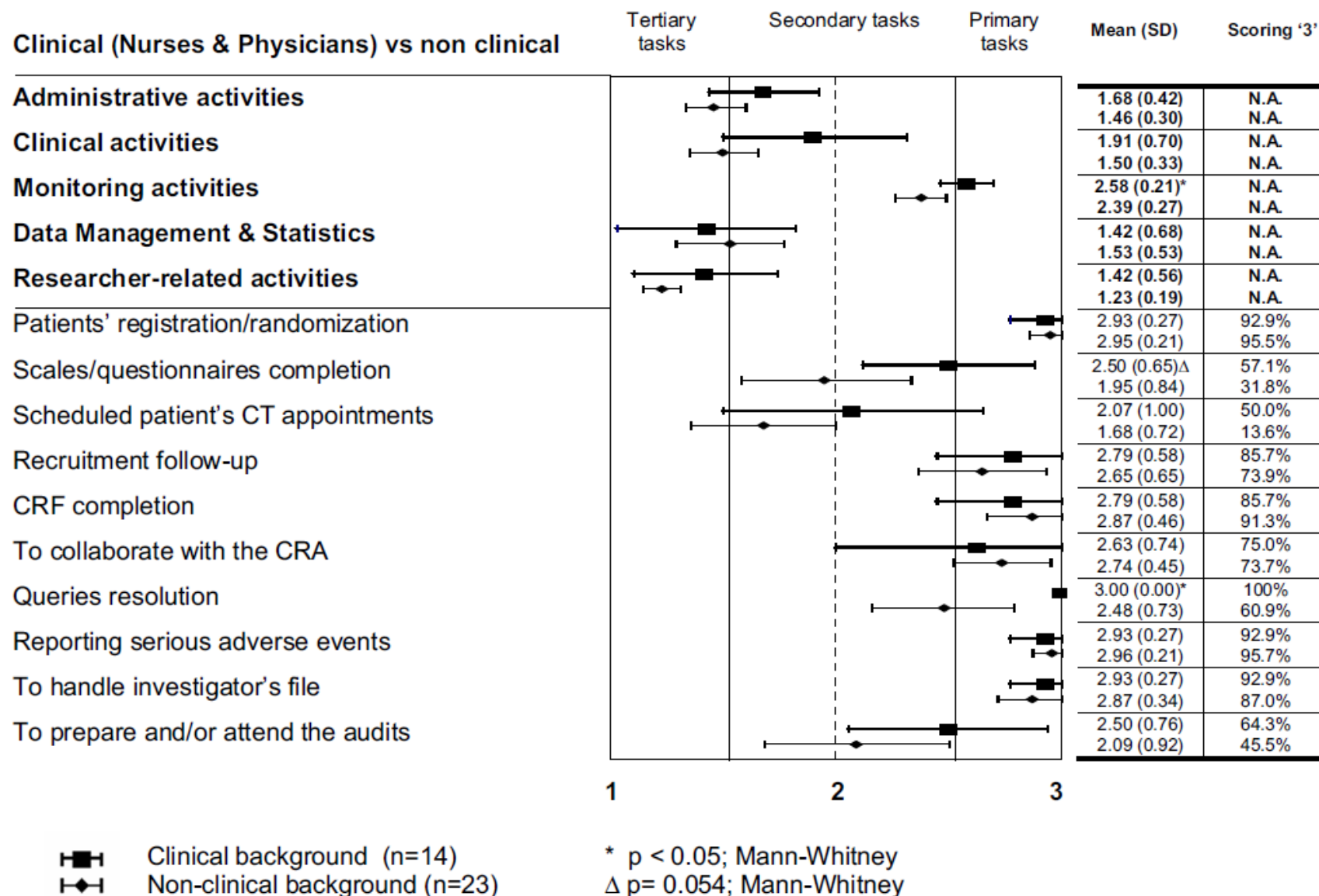
Researcher-related activities

Participation in protocol/CRF design
 Participation in protocol/CRF review
 Attending investigators meeting
 Participation in Final Report
 Participation in CT publication



1.30 (0.38)	N.A.
1.08 (0.28)	0.0%
1.17 (0.51)	5.7%
1.78 (0.80)	22.2%
1.28 (0.51)	2.8%
1.14 (0.40)	0.0%

Figure 2
CRC's Tasks according to their educational background



Conclusion

Clinical Research Coordinators play a key role in the implementation of oncology clinical trials, extending far beyond mere data collection and/or administrative support, and directly contribute to the gathering of good quality data. In line with these responsibilities, investigators and sponsors should take responsibility to ensure that CRCs have adequate training in areas that we have highlighted.

Further research is needed to systematically evaluate the role of the CRC in other therapeutic areas, and in other countries. In addition, it would be valuable to run a similar survey among investigators, in order to ascertain whether the standard tasks CRCs are performing are in line with those expected of this position.