

Dati di qualità:

Dalla pianificazione delle eCRF alla raccolta e gestione dati

Diana Giannarelli

UOSD Clinical Trial Center, Biostatistica e Bioinformatica – IRE

***, 30 giugno 2021**

Good Clinical Practice

2.10 “All clinical information shall be recorded, handled and stored in such a way that it can be accurately reported, interpreted and verified, while the confidentiality of records of the trial subjects remains protected”

Case Report Form

A Case Report Form (CRF), according to the ICH GCP guidelines, is 'a printed, optical, or electronic document designed to record all the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.'

ICH GCP section 1.11

It is the tool for the collection of all clinical research data on each individual subject in a clinical trial.

CRFs and associated instructions (CRF Completion Guidelines - CCGs)

Form completion instructions may include diagnostic criteria, definitions of terms used on the form, specifications of time points for observations, measurement methods and equipment, units, precision, and significant figures for continuous data elements, as well as guidelines for handling variability, uncertainty, inconsistency, and error found in source documents or encountered in measurement.

When study conduct necessitates decisions such as coding, calculations, or classification of data by sites during data collection, these are specified in CCGs.



eCRF

FDA 21 CFR Part 11

*Electronic data could be deleted, accidentally modified or intentionally modified.
Title 21 CFR Part 11 defines criteria by which electronic data is trustworthy, reliable
and equivalent to paper records and handwritten signatures executed on paper*

*Applies to all data (residing at the institutional site and the sponsor's site) created in an electronic
record that will be submitted to the FDA*

Scope includes:

- *validation of databases*
- *audit trail for corrections in database*
- *accounting for legacy systems/databases*
- *record retention*

CRF cartacee



Trial

CRF – versione 18.Apr.19

VALUTAZIONE DELLA SEQUENZA OTTIMALE DI TRATTAMENTO NELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO HER2 POSITIVO PRETRATTATE CON PERTUZUMAB. LO STUDIO STEP

Centro _____ Data compilazione __/__/____

SCHEDA RANDOMIZZAZIONE

CARATTERISTICHE PAZIENTE

Iniziali Nome e Cognome _____

Data di nascita (gg/mm/aa) __/__/____

Menopausa: ☐ Si ☐ No Peso ____ Kg Altezza ____ cm

CRITERI DI INCLUSIONE (TUTTE LE RISPOSTE DEVONO ESSERE SI)

Età >18 anni	☐ Si	☐ No
Diagnosi istologica di carcinoma mammario avanzato HER2+	☐ Si	☐ No
Precedente trattamento con pertuzumab per malattia metastatica	☐ Si	☐ No



Adding new Record ID 1	
Record ID	1
Center	H * must provide value
Data Compilazione	H 31 Today D-M-Y
SCHEDA RANDOMIZZAZIONE	
CARATTERISTICHE PAZIENTE	
Iniziali Nome e Cognome	H * must provide value
Data Nascita	H 31 Now Y-M-D H:M
Menopausa	H ☐ Yes ☐ No reset
Peso (Kg)	H
Altezza (cm)	H
CRITERI DI INCLUSIONE (TUTTE LE RISPOSTE DEVONO ESSERE SI)	
Eta > 18 Anni	H ☐ Yes ☐ No reset
Diagnosi Istologica Carcinoma mammario avanzato HER2+	H ☐ Yes ☐ No reset
Precedente trattamento con pertuzumab	H ☐ Yes ☐ No reset
Perfomance status ECOG 0-2	H ☐ Yes ☐ No reset
Adeguate funzionalità d'organo	H ☐ Yes ☐ No reset
Malattia misurabile	H ☐ Yes ☐ No reset
Risoluzione tossicità trattamenti precedenti	H ☐ Yes ☐ No reset
Contraccezione adeguata	H ☐ Yes ☐ No reset
Test gravidanza negativo	H ☐ Yes ☐ No reset
Consenso informato scritto	H ☐ Yes ☐ No reset

eCRF annotata

Example:

AE = Adverse Events

Adverse Events

Reported Term _____

AETERM

Start Date (DD/MM/YYYY): ____/____/____

AESTDTC

End Date (DD/MM/YYYY): ____/____/____

AEENDTC

Intensity ☐ Mild
☒ Moderate
☐ Severe

AESEV

	.DATA DICTIONARY	
	Working Document DMWD1.00-603	Page 5 of 241

visTrattamento Table

NAME	DESCRIPTION	TYPE	ENCODING
datevisita	Visit Date	datetime	
physical_exam	Physical Examination - Were a physical exam performed?	int	1 - Yes 0 - No
examination_date	Physical Examination - Date of examination	datetime	
height	Physical Examination - Height	int	
weight	Physical Examination - Body weight	int	
body_surface	Physical Examination - Body surface	real	
ECOG	Physical Examination - ECOG	int	0 - 0 1 - 1 2 - more than
body_position	Vital Signs - Position during the measurements	int	0 - Sitting 1 - Standing 2 - Supine
bp_systolic	Vital Signs - Blood Pressure - Systolic	int	

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability. Navigational Note: -					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements. Navigational Note: -					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					

Dati omics direttamente acquisiti.....



Dati provenienti da devices....





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 July 2019
EMA/CHMP/SAWP/483349/2019
Product Development Scientific Support Department

Qualification opinion on eSource Direct Data Capture (DDC)

CRITERI ALCOA E ALCOA+

Criteri per l'integrazione dei dati

ALCOA

Attribuibile

Chi ha eseguito l'azione e quando?

Contemporaneità

Il dato è stato registrato al momento dell'azione?

Accuratezza

Errori o perdita del dato durante la sua modifica/correzione?



Leggibile

È possibile leggere il dato, il file con tutti i suoi attributi lungo l'intero ciclo di vita?

Originalità

E' originale o una copia certificata?

CCEA (ALCOA+)

Coerenza

Conseguenzialità nella raccolta secondo quanto indicato dal time stamp

Durata

Il dato è registrato nei quaderni o sistemi validati



Completezza

Tutti i dati raccolti sullo stesso campione. compresi test, ripetizioni o analisi eseguiti

Disponibilità

Il dato è accessibile per consultazione durante tutto il suo ciclo di vita

Attribuibile: accompagnato da firma, sigla, data, ora (sigla e data per azioni ripetitive e di routine). I record indicano da chi e quando è stata eseguita un'azione.

Leggibile: I dati devono essere leggibili durante l'intero ciclo di vita dei record.

Contemporaneo: registrato alla al momento dell'evento stesso o nel più breve tempo possibile.

Originale: Record originali o copie certificate.

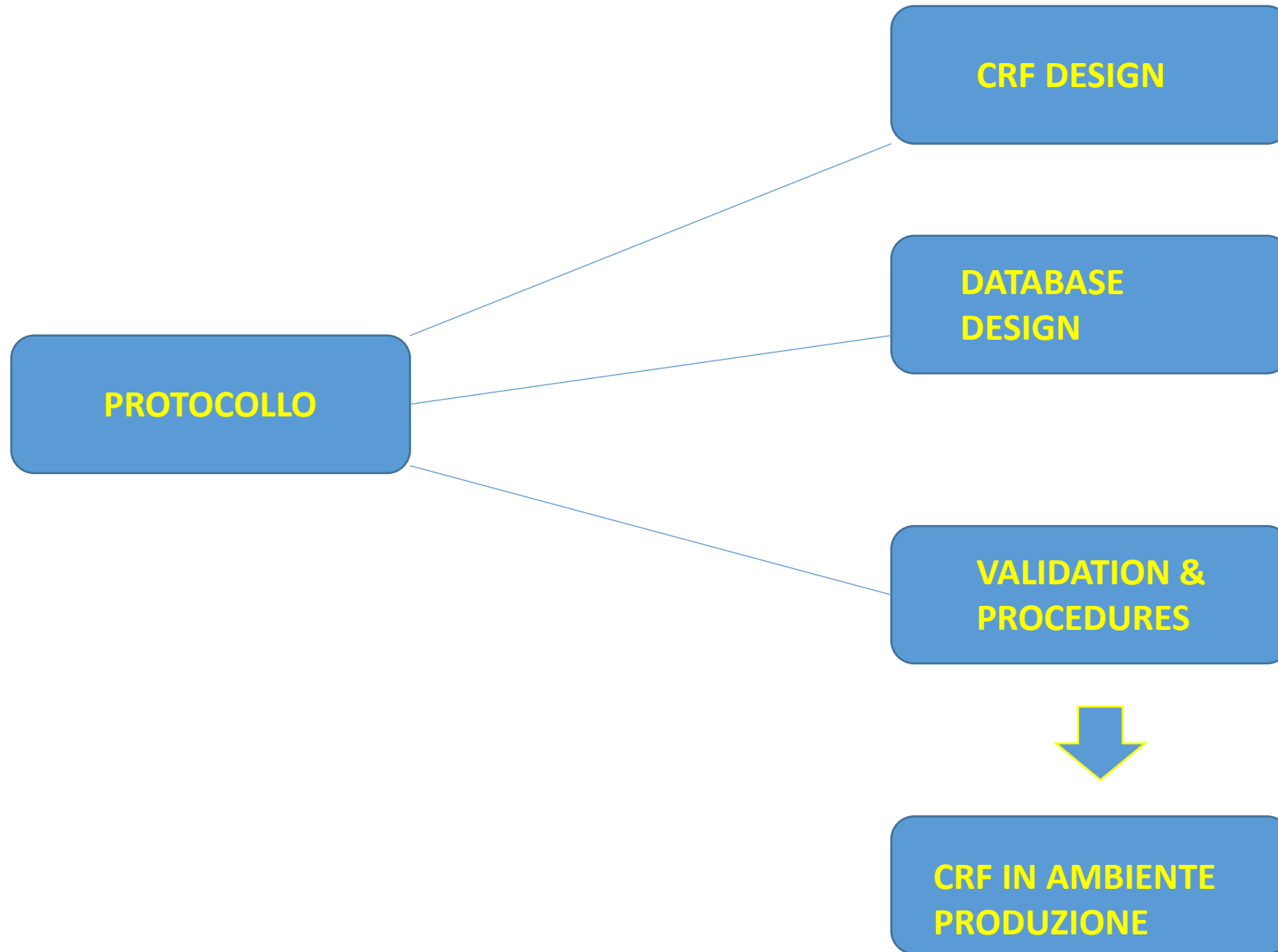
Accurato: privo di errori o con modifiche documentate.

Completo: tutti i dati raccolti sullo stesso campione, lotto (o altro record critico), compresi test, rilavorazioni, analisi eseguiti, etc.

Consistente: consequenzialità nella raccolta dei dati, secondo quanto indicato dal time stamp, per poter ricostruire l'intera vita del record.

Duraturo (Enduring): che sia controllata la consistenza e salvato su un supporto sicuro (resistente).

Disponibile (Available): accessibile per la consultazione durante tutto il ciclo di vita del dato.



CRF PREVISTE

Eligibility/screening

Randomization

Physical signs/vitals

Medical History

Treatment

AE form/SAE form

Concomitant therapy form

Laboratory test form

Status Evaluation

End of Treatment

Follow-up visit

CRF in pillole

Dati in accordo al protocollo e solo quelli

Complianti con i regolamenti

Efficienti per le analisi statistiche

Standardizzati per permetterne lo sharing

Campi testo nel minor numero possibile

Identificativo sempre presente (study, site, subject)

ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) data management working group

Kuchinke et al. *Trials* 2010, **11**:79
<http://www.trialsjournal.com/content/11/1/79>



RESEARCH

Open Access

Heterogeneity prevails: the state of clinical trial data management in Europe - results of a survey of ECRIN centres

Wolfgang Kuchinke^{1*}, Christian Ohmann^{1†}, Qin Yang¹, Nader Salas², Jens Lauritsen³, Francois Gueyffier⁴, Alan Leizorovicz⁵, Carmen Schade-Brittinger⁶, Michael Wittenberg⁶, Zoltán Voko⁷, Siobhan Gaynor⁸, Margaret Cooney⁸, Peter Doran⁹, Aldo Maggioni¹⁰, Andrea Lorimer¹⁰, Ferràn Torres¹¹, Gladys McPherson¹², Jim Charwill¹³, Mats Hellström¹⁴, Stéphane Lejeune¹⁵



RESEARCH

Open Access

Standard requirements for GCP-compliant data management in multinational clinical trials

Christian Ohmann^{1*}, Wolfgang Kuchinke^{1†}, Steve Canham^{2†}, Jens Lauritsen³, Nader Salas⁴,
Carmen Schade-Brittinger⁵, Michael Wittenberg⁵, Gladys McPherson⁶, John McCourt⁷, Francois Gueyffier⁸,
Andrea Lorimer⁹ and Ferràn Torres¹⁰ for the ECRIN Working Group on Data Centres



ECRIN

EUROPEAN CLINICAL RESEARCH
INFRASTRUCTURE NETWORK



Requirements for Certification
of
ECRIN Data Centres
with
Explanation and Elaboration of Standards

Version 4.0
April 2018

IT01: Management of IT infrastructure

I locali, il server, gli allarmi,....

IT02: Logical Security

Firewalls, blocco agli accessi,...

IT03: Logical Access

Accessi da remoto, blocchi per inattività,....

IT04: Business Continuity

Procedure di back-up e di recovery,...

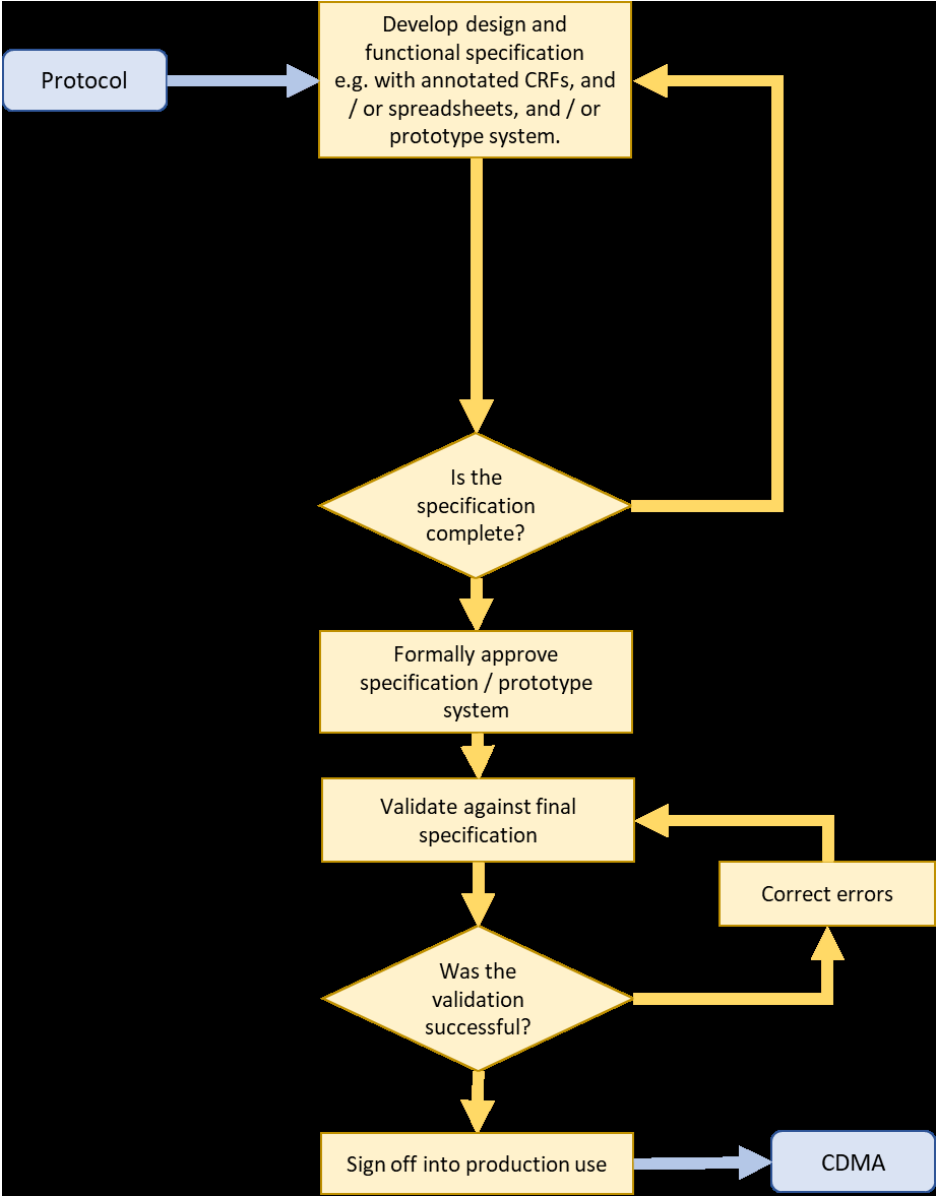
IT05: General System Validation

Processi di validazione, di estrazione dati,...

IT06: Local Software Development

Caratteristiche e specifiche del software,...

DM01: Data Management Planning



DM02: Clinical Data Management Applications (CDMAs) – Design, Development and Validation

Procedure per lo sviluppo di CRF in accordo al protocollo e al concetto di minimizzazione, loro validazione...

DM03: CDMAs – Change management

Gestione cambi nelle CRF, emendamenti,...

DM04: Site Management, Training & Support

Formazione sulle CRF, staff e varie forme di support agli utenti,...

DM05: Data Entry and Processing

Audit trail, timestamp, dati sensibili,...

DM06: Managing Data Quality

Gestione di tutte le queries,...

DM07: Managing Data Transfers

Come si trasferiscono i dati,...

DM08: Delivery and Coding of Data for Analysis

Completamento verifica dati, database lock,...

DM09: Long Term Data Storage

Archiviazione a lungo termine, possibilità di de-identificazione o distruzione,...

RESEARCH ARTICLE

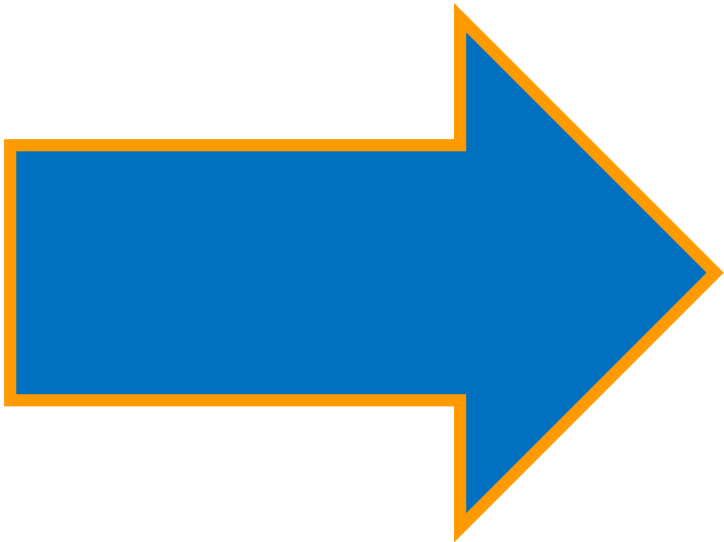
Open Access

Responsible data sharing in international health research: a systematic review of principles and norms



Shona Kalkman^{1*} , Menno Mostert¹, Christoph Gerlinger^{2,3}, Johannes J. M. van Delden¹ and Ghislaine J. M. W. van Thiel¹

Condivisione dati più che sensibili



4.5.2016

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 119/1

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 27 aprile 2016

relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)

(Testo rilevante ai fini del SEE)

Dati raccolti per finalità specifiche

**Dati raccolti nel minor numero possibile
(minimizzazione)**

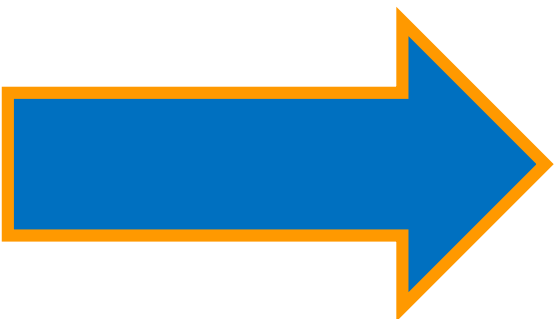
Dati esatti e aggiornati

**Dati conservati per il tempo necessario al
conseguimento delle finalità (BIOBANCHE?)**

I dati devono essere FAIR

- **F indable:** rintracciabili da uomini e macchine, attraverso metadata, persistent IDs, indexing, cataloghi,...
- **A ccessible:** standard communication protocols, accessible metadata, possible open access su dati
- **I nteroperable:** common metadata modelling, vocabularies, metadata referencing, standardizzazione,...
- **R e-usable:** provenance, licensing, domain-relevant standards, descritti e documentati,...

Patient identifiable information	Key identifiable information includes: • patient's name, address, full post code, date of birth; • pictures, photographs, videos, audio-tapes or other images of patients; • NHS number and local patient identifiable codes; • Anything else that may be used to identify a patient directly or indirectly. For example, rare diseases, drug treatments or statistical analyses which have very small numbers within a small population may allow individuals to be identified.
Anonymised Information	This is information which does not identify an individual directly, and which cannot reasonably be used to determine identity. Anonymisation requires the removal of name, address, full postcode and any other detail or combination of details that might support identification.
Pseudonymised Information	This is like anonymised information in that in the possession of the holder it cannot reasonably be used by the holder to identify an individual. However it differs in that the original provider of the information may retain a means of identifying individuals. This will often be achieved by attaching codes or other unique references to information so that the data will only be identifiable to those who have access to the key or index. Pseudonymisation allows information about the same individual to be linked in a way that true anonymisation does not.



DIRITTI

➤ **Diritto di accesso**

➤ **Diritto di rettifica**

➤ **Diritto di oblio**

➤ **Diritto alla portabilità dei dati**

DATA BREACH



72 ORE DI TEMPO

FINO A 20 MILIONI DI EURO DI SANZIONI

GDPR

Ricerca nel pubblico interesse (consideranda 159)

- (159) Qualora i dati personali siano trattati per finalità di ricerca scientifica, il presente regolamento dovrebbe applicarsi anche a tale trattamento. Nell'ambito del presente regolamento, il trattamento di dati personali per finalità di ricerca scientifica dovrebbe essere interpretato in senso lato e includere ad esempio sviluppo tecnologico e dimostrazione, ricerca fondamentale, ricerca applicata e ricerca finanziata da privati, oltre a tenere conto dell'obiettivo dell'Unione di istituire uno spazio europeo della ricerca ai sensi dell'articolo 179, paragrafo 1, TFUE. Le finalità di ricerca scientifica dovrebbero altresì includere gli studi svolti nell'interesse pubblico nel settore della sanità pubblica. Per rispondere alle specificità del trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica dovrebbero applicarsi condizioni specifiche, in particolare per quanto riguarda la pubblicazione o la diffusione in altra forma di dati personali nel contesto delle finalità di ricerca scientifica. Se il risultato della ricerca scientifica, in particolare nel contesto sanitario, costituisce motivo per ulteriori misure nell'interesse dell'interessato, le norme generali del presente regolamento dovrebbero applicarsi in vista di tali misure.

GDPR

Ricerca statistica (consideranda 162)

- (162) Qualora i dati personali siano trattati per finalità statistiche, il presente regolamento dovrebbe applicarsi a tale trattamento. Il diritto dell'Unione o degli Stati membri dovrebbe, entro i limiti del presente regolamento, determinare i contenuti statistici, il controllo dell'accesso, le specifiche per il trattamento dei dati personali per finalità statistiche e le misure adeguate per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato e per garantire il segreto statistico. Per finalità statistiche si intende qualsiasi operazione di raccolta e trattamento di dati personali necessari alle indagini statistiche o alla produzione di risultati statistici. Tali risultati statistici possono essere ulteriormente usati per finalità diverse, anche per finalità di ricerca scientifica. La finalità statistica implica che il risultato del trattamento per finalità statistiche non siano dati personali, ma dati aggregati, e che tale risultato o i dati personali non siano utilizzati a sostegno di misure o decisioni riguardanti persone fisiche specifiche.

Ampio consenso (biobanche) (consideranda 33)

- (33) In molti casi non è possibile individuare pienamente la finalità del trattamento dei dati personali a fini di ricerca scientifica al momento della raccolta dei dati. Pertanto, dovrebbe essere consentito agli interessati di prestare il proprio consenso a taluni settori della ricerca scientifica laddove vi sia rispetto delle norme deontologiche riconosciute per la ricerca scientifica. Gli interessati dovrebbero avere la possibilità di prestare il proprio consenso soltanto a determinati settori di ricerca o parti di progetti di ricerca nella misura consentita dalla finalità prevista.

Sperimentazioni cliniche (consideranda 161)

- (161) Ai fini del consenso alla partecipazione ad attività di ricerca scientifica nell'ambito di sperimentazioni cliniche dovrebbero applicarsi le pertinenti disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾.

Importanza dei registri (consideranda 157)

- (157) Combinando informazioni provenienti dai registri, i ricercatori possono ottenere nuove conoscenze di grande utilità relativamente a patologie diffuse come le malattie cardiovascolari, il cancro e la depressione. Avvalendosi dei registri, i risultati delle ricerche possono acquistare maggiore rilevanza, dal momento che si basano su una popolazione più ampia. Nell'ambito delle scienze sociali, la ricerca basata sui registri consente ai ricercatori di ottenere conoscenze essenziali sulla correlazione a lungo termine tra numerose condizioni sociali, quali la disoccupazione e il livello di istruzione, e altre condizioni di vita. I risultati delle ricerche ottenuti dai registri forniscono conoscenze solide e di alta qualità, che possono costituire la base per l'elaborazione e l'attuazione di politiche basate sulla conoscenza, migliorare la qualità della vita per molte persone, migliorare l'efficienza dei servizi sociali. Al fine di facilitare la ricerca scientifica, i dati personali possono essere trattati per finalità di ricerca scientifica fatte salve condizioni e garanzie adeguate previste dal diritto dell'Unione o degli Stati membri.

DEROGA PER LA RICERCA SCIENTIFICA

Articolo 89

Garanzie e deroghe relative al trattamento a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici

1. Il trattamento a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici è soggetto a garanzie adeguate per i diritti e le libertà dell'interessato, in conformità del presente regolamento. Tali garanzie assicurano che siano state predisposte misure tecniche e organizzative, in particolare al fine di garantire il rispetto del principio della minimizzazione dei dati. Tali misure possono includere la pseudonimizzazione, purché le finalità in questione possano essere conseguite in tal modo. Qualora possano essere conseguite attraverso il trattamento ulteriore che non consenta o non consenta più di identificare l'interessato, tali finalità devono essere conseguite in tal modo.