



# **NEWARK INTERNATIONAL UNIVERSITY LLC**

108 West Street, Wilmington Delaware 19801

**REGISTERED IN DELAWARE**

## **Corso di Laurea in Computer Information Systems**

### **Tesi di Laurea**

# **L'informatica nella gestione delle sperimentazioni cliniche di *fase III***

By

**Alfonso Savio**

**Anno Accademico 2007 - 2008**



Dedicata a mia moglie Elisa e mio figlio Alessandro.

Ringrazio con profondo affetto il Dott. Francesco Perrone e tutto il gruppo dell'Unità Sperimentazioni Cliniche della Fondazione Pascale di Napoli per l'amicizia e l'opportunità che mi ha dato di maturare ed accrescere le mie esperienze di informatica applicata alla ricerca scientifica.

Ringrazio il Dott. Gian Pietro Bomboi per avermi indicato la via per valorizzare le mie conoscenze ed avermi seguito per l'intero percorso accademico che ha portato a questa tesi.

## INDICE

Cap.		Pag.
<b>1)</b>	<b>Le fasi della sperimentazione</b>	<b>7</b>
	Introduzione.....	7
	Acquisizione.....	7
	Screening.....	8
	Formulazione.....	10
	Tossicologia re farmacologia preclinica.....	10
	Studi clinici.....	11
	I criteri di valutazione della risposta.....	21
	Disegno dello studio .....	24
	Studi di fase II a più stadi.....	24
	Studi di fase II randomizzati.....	25
	Studi di fase II con i nuovi farmaci biologici.....	26
	Studi di fase III.....	29
	Il “Data Management” nella sperimentazione clinica.....	35
	Conclusioni.....	36
<b>2)</b>	<b>Le fasi della gestione integrata di uno studio clinico di fase III multicentrico</b>	<b>38</b>
	I soggetti in gioco.....	38
	Startup.....	39
	L’arruolamento dei pazienti.....	40
	La raccolta dei dati.....	41
	La qualità nella raccolta dei dati.....	42
	Flussi di lavoro a confronto.....	43
	Cara vecchia carta.....	46
	La progettazione delle schede elettroniche di raccolta dei dati.....	47
	Flusso di lavoro con inserimento dei dati via Internet.....	50
<b>3)</b>	<b>Aspetti tecnici</b>	<b>52</b>

Sicurezza della comunicazione.....	56
Sicurezza della infrastruttura.....	59
Scegliere il DBMS.....	62
DBMS e sistemi informativi.....	63
Architettura ed organizzazione.....	64
Il modello relazionale.....	65
<b>4 Linee guida per un progetto di gestione integrata</b>	<b>68</b>
La gestione degli utenti.....	68
Progettare lo studio, le visits e le CRF elettroniche.....	72
Modello per le CRF.....	73
CRF “speciali”.....	75
Le visits: la linea temporale associata al trattamento.....	76
In sintesi.....	77
L’esportazione dei dati.....	80
Linee guida per la produzione dei report.....	85
<b>Conclusioni.....</b>	<b>87</b>

## **Le fasi della sperimentazione**

### **Introduzione**

Nonostante i notevoli progressi ottenuti dalla terapia medica dei tumori negli ultimi decenni, i risultati ottenibili con le terapie standard sono ancora largamente insoddisfacenti per la maggior parte delle neoplasie. Il ruolo della ricerca nella valutazione di nuovi approcci terapeutici è pertanto fondamentale

e non è quindi casuale che l'oncologia sia una delle discipline mediche in cui maggiore è il numero delle sperimentazioni cliniche e in cui la metodologia della ricerca clinica si è maggiormente sviluppata.

La sperimentazione clinica condotta sull'uomo rappresenta solo una tappa del lungo e complesso processo di sviluppo di nuovi trattamenti antitumorali. L'intero processo di sviluppo, che inizia dall'identificazione di nuove molecole e termina, per una piccola frazione di esse, con i risultati positivi delle sperimentazioni cliniche e l'immissione nella pratica clinica, si compone di varie tappe intermedie e può essere così schematizzato:

- 1) acquisizione
- 2) screening
- 3) formulazione
- 4) studio della tossicologia e della farmacologia pre-clinica
- 5) sperimentazione clinica
- 6) pratica clinica.

**I. Acquisizione.** L'acquisizione di nuove molecole può avvenire da **fonti naturali** (sostanze estratte da piante, microrganismi o animali), o da processi di **sintesi o semisintesi**. I potenziali nuovi farmaci possono essere completamente innovativi (struttura chimica totalmente diversa dai farmaci esistenti) o essere analoghi ad altri farmaci già esistenti, con delle modifiche della struttura chimica. Un tipico esempio di farmaci analoghi di sostanze già conosciute è rappresentato dai derivati della camptotecina, topotecan e irinotecan. La camptotecina era stata già identificata ma il suo sviluppo clinico abbandonato a causa delle severe tossicità osservate (tossicità vescicale, diarrea, mielosoppressione). Tuttavia, in considerazione della marcata attività preclinica del farmaco, gli sforzi si concentrarono negli anni successivi sull'identificazione di analoghi che risultassero meno tossici.

Solamente alcune delle migliaia di sostanze identificate in laboratorio sopravviveranno alle varie tappe del processo di sviluppo e verranno riconosciute utili clinicamente.

**II. Screening.** Il modello di screening di nuovi agenti si è evoluto notevolmente nel tempo, al fine di risparmiare risorse e ridurre i tempi di valutazione.

**A. Screening *in vitro*.** Il più importante progetto di screening di nuovi agenti antitumorali è senza dubbio l'*anticancer drug discovery program* realizzato al National Cancer Institute (NCI) statunitense. Ogni anno, circa 10000 sostanze vengono cimentate con una serie composta da 60 linee cellulari ottenute da varie neoplasie umane (melanoma, leucemia, mammella, polmone, colon, ovaio, rene, prostata, etc.). Lo scopo dello screening è di fornire una valutazione iniziale dell'attività citotossica o di inibizione della crescita tumorale di ciascun composto nei confronti delle varie linee cellulari tumorali, e i composti che rivelano interessanti pattern di attività vengono quindi selezionati per le successive tappe di sviluppo *in vitro* e *in vivo*. La misura dell'attività della sostanza a determinate concentrazioni per ciascuna delle linee cellulari, consente di ottenere un profilo ("fingerprint", letteralmente "impronta digitale") dell'attività antitumorale del farmaco (un esempio è riportato in figura 13.1). Similitudini nel profilo di attività tra due molecole possono non solo essere determinate da una simile struttura molecolare, ma possono rivelare similitudine nel meccanismo d'azione o nei meccanismi di resistenza cellulare. Quindi, confrontando il "fingerprint" di un farmaco nuovo con quello di farmaci noti si possono avere informazioni anche sul meccanismo d'azione del farmaco e sul bersaglio intracellulare. Diversi algoritmi e programmi computerizzati sono stati messi a punto proprio per sfruttare le informazioni sull'attività dei nuovi potenziali farmaci in tali test di screening, al fine della caratterizzazione molecolare delle nuove sostanze. Tra essi, il software COMPARE si è rivelato molto utile per l'identificazione di sostanze con un pattern di attività simile a quello di un dato farmaco, oppure, in maniera ancora più interessante, per identificare composti la cui attività nella serie di linee cellulari studiate correla bene (positivamente o negativamente) con i livelli di



espressione di un determinato target molecolare. Lo screening dell'attività di nuove molecole può essere diretto, infatti, anche verso **bersagli molecolari specifici (farmaci cosiddetti *target-oriented* o *target-based*)** alla ricerca, per esempio, di sostanze che interferiscano con l'azione di molecole coinvolte nella stimolazione della proliferazione cellulare alla base della crescita tumorale (ad esempio, recettori di membrana per fattori di crescita, proteine intracellulari coinvolte nella trasduzione del segnale, etc.). Tale screening si è molto sviluppato negli ultimi anni, parallelamente e grazie all'incremento delle conoscenze sulla biologia dei tumori e sui *pathways* molecolari che regolano la proliferazione neoplastica. Il numero delle molecole identificate o sintetizzate per selezionare nuovi farmaci *target-based* è molto aumentato negli ultimi anni, e numerosi farmaci hanno già superato tutte le tappe del processo di sviluppo fino all'immissione nella pratica clinica.

**B. Screening in vivo.** Mentre la valutazione *in vitro* dimostra l'attività del farmaco nei confronti di linee cellulari con le quali esso viene direttamente messo a contatto, il saggio dell'attività *in vivo* rappresenta un modello più complesso ma più vicino alla teorica somministrazione clinica, in quanto consiste nel valutare l'attività antitumorale in topi nudi trapiantati con linee cellulari di tumori umani. Non necessariamente un farmaco attivo *in vitro* sarà tale anche *in vivo*, perché ad esempio alla base della perdita di attività possono esserci problemi di natura farmacocinetica o metabolica. Si potrà così pervenire ad un miglior uso del farmaco, eliminando problemi di solubilità o di rapido metabolismo, con lo sviluppo di analoghi.

**III. Formulazione.** I fattori più importanti da considerare nella formulazione di un farmaco sono la solubilità, la stabilità, la dose e la via di somministrazione. La maggior parte dei farmaci chemioterapici sono tradizionalmente somministrati per via endovenosa. Va comunque evidenziato l'aumento, negli ultimi anni, del numero di farmaci chemioterapici somministrati per via orale: la

somministrazione orale offre potenziali vantaggi in termini di comodità di assunzione per il paziente, pur sollevando problemi di *compliance*, in quanto a differenza della somministrazione endovenosa, non è sempre possibile una verifica immediata della correttezza dei tempi e delle dosi di assunzione da parte del paziente. La formulazione orale sta acquistando notevole importanza in ambito oncologico anche perché risponde alle caratteristiche di molti dei nuovi farmaci dal meccanismo d'azione biologico, il cui meccanismo d'azione di blocco della proliferazione cellulare rende almeno sul piano concettuale più adatta una somministrazione continuata di dosi relativamente basse piuttosto che somministrazioni intermittenti di dosi elevate, tipiche degli agenti citotossici.

**IV. Tossicologia e farmacologia preclinica.** Gli studi di tossicologia e farmacologia preclinica sono condotti in diverse specie animali, e rappresentano un presupposto fondamentale per la sperimentazione del farmaco sul soggetto umano, in quanto suggeriscono che il farmaco possa essere attivo a dosi non eccessivamente tossiche.

**A. Tossicologia.** Negli anni '70, i protocolli di tossicologia preclinica approvati dal National Cancer Institute prevedevano la somministrazione del farmaco a due specie animali (cane e scimmia): in entrambi i modelli venivano individuate le dosi con tossicità acuta letale e non letale, e ai cani era generalmente limitato lo studio della tossicità cronica. La dose di partenza per la prima somministrazione nell'uomo veniva individuata generalmente come un terzo della più bassa dose tossica (*minimally toxic dose*) per la specie animale risultata più sensibile. Nel 1979, NCI e Food & Drug Administration, analizzando i dati disponibili, decisero che gli studi di tossicologia condotti nel topo potevano sostanzialmente sostituire quelli più costosi e lenti condotti in cani e scimmie. Attualmente, la LD10 nel topo (ovvero la dose letale nel 10% dei topi a cui è somministrata) viene usata per calcolare la dose equivalente da somministrare al cane (mediante un'equazione che consente di calcolare l'equivalenza di dose tra specie, basandosi sul rapporto tra superficie corporea

e peso corporeo). Se nel cane non si evidenziano gravi tossicità a dosi equivalenti, la dose di partenza nell'uomo è fissata a un decimo della LD10 murina. Se invece si registrano tossicità gravi nel cane, si procede alla somministrazione al cane di dosi inferiori fino ad individuare la *minimally toxic dose*, e la dose di partenza nell'uomo è fissata ad un terzo di tale dose.

**B. Farmacologia.** La farmacologia preclinica negli animali da laboratorio può essere utile nel guidare l'incremento di dose negli studi di fase I condotti sull'uomo. Tale modello di incremento di dose si basa sull'ipotesi (quasi sempre vera) di una diretta proporzionalità tra le concentrazioni plasmatiche nell'animale da laboratorio e nell'uomo (misurate come area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche, AUC) e gli effetti tossici osservati. La misurazione dell'AUC ottenuta nell'animale alla LD10, ad esempio, confrontata con l'AUC ottenuta nell'uomo con il primo livello di dose somministrato, consente di determinare la successiva dose da somministrare, che produca concentrazioni plasmatiche sufficientemente alte da evitare livelli di dose intermedi potenzialmente inutili ma sufficientemente basse da evitare tossicità letali.

### **Studi clinici**

Tradizionalmente, la sperimentazione clinica sull'uomo di un nuovo farmaco (o di una combinazione di farmaci già esistenti) passa attraverso 3 fasi di ricerca. Gli obiettivi di queste fasi, che verranno descritti successivamente nel dettaglio, possono essere così sintetizzati: fase I – valutazione della tossicità acuta; fase II – valutazione dell'attività terapeutica; fase III – valutazione dell'efficacia terapeutica del farmaco. La fase IV segue l'immissione in commercio del farmaco e mira alla sorveglianza post-marketing, che consenta l'identificazione di effetti tossici rari e il monitoraggio dell'impiego del nuovo farmaco nella pratica clinica.

Tutte le sperimentazioni condotte sull'uomo devono essere condotte rispettando le cosiddette norme di "buona pratica clinica" (*Good Clinical Practice*), elaborate negli anni '90 e recepite negli anni successivi dalla

legislazione dei singoli Stati, Italia compresa. La buona pratica clinica - recita l'articolo 1 del Decreto Legislativo n.211 del 24 giugno 2003, che disciplina le sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano - è “un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa”.

Le norme di “buona pratica clinica”:

- 1) definiscono le **procedure di tutela dei pazienti** partecipanti alla sperimentazione (approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico, informazione del paziente, consenso, assicurazione per i danni derivanti dalla partecipazione allo studio);
- 2) definiscono le **responsabilità ed i compiti del promotore** della sperimentazione (ovvero “una persona, società, istituzione o organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e finanziare la sperimentazione”) e dei singoli **sperimentatori** partecipanti;
- 3) istituiscono **ispezioni regolatorie** da parte degli organi competenti nazionali ed internazionali per assicurare l'adeguatezza dei sistemi e l'accuratezza delle documentazioni inerenti lo studio.

Elemento essenziale di ciascun protocollo di ricerca è la stesura del **protocollo**, che viene valutato dai Comitati Etici dei centri partecipanti prima della partecipazione allo studio e che deve contenere tutte le informazioni utili alla valutazione della sperimentazione e alla consultazione da parte degli sperimentatori durante la conduzione dello studio. Componenti fondamentali di un buon protocollo di studio sono:

- 1) premesse e rationale dello studio;
- 2) obiettivi dello studio (obiettivo primario ed eventuali obiettivi secondari);

- 3) criteri di eleggibilità dei pazienti (criteri di inclusione e di esclusione);
- 4) procedure di stadiazione ed altri esami da effettuare prima dell'inserimento del paziente nello studio;
- 5) descrizione delle modalità, dei tempi e delle dosi di somministrazione dei farmaci in studio;
- 6) esami previsti per la valutazione della tollerabilità del trattamento;
- 7) strumenti e modalità di valutazione degli obiettivi per lo studio (ad esempio, criteri di valutazione della risposta obiettiva, tempi ed esami previsti per il follow-up, tempi di somministrazione di questionari di qualità di vita);
- 8) aspetti statistici e metodologici (disegno dello studio e dimensionamento del campione);
- 9) procedure di raccolta e di analisi dei dati;
- 10) bibliografia.

In oncologia, come in tutte le altre discipline, ogni protocollo sperimentale deve rispondere a tre requisiti fondamentali:

- 1) **la rilevanza scientifica;**
- 2) **la correttezza metodologica;**
- 3) **l'accettabilità etica.**

A proposito dell'accettabilità etica e della tutela dei soggetti che accettano di partecipare ad una sperimentazione clinica, vale la pena di ribadire che essa è requisito imprescindibile di ciascun protocollo di ricerca. Ciascun paziente teoricamente eleggibile per il protocollo sperimentale deve ricevere tutte le informazioni riguardanti il trattamento sperimentale, il rationale per il suo impiego, la tossicità prevedibile e i trattamenti alternativi esistenti per la sua patologia. L'**informazione** rappresenta un momento fondamentale nel processo di comunicazione tra il medico e il paziente, ed è presupposto irrinunciabile per il **consenso** del soggetto alla partecipazione, consenso che deve essere libero, informato e consapevole.

## A. Studi di fase I

Gli studi di fase I rappresentano la valutazione iniziale di un nuovo farmaco nell'uomo. Si tratta di studi che richiedono tipicamente un numero relativamente basso di soggetti (15-30) e che vengono generalmente condotti in centri selezionati, dotati di laboratori in grado di condurre la valutazione dei parametri di farmacocinetica, contestuale alla conduzione dello studio clinico.

Obiettivi classici di tali studi sono:

- 1) l'individuazione della *tossicità dose-limitante* (DLT), ovvero il tipo di tossicità la cui occorrenza a determinate dosi impedisce la somministrazione di dosi più elevate del farmaco;
- 2) l'individuazione della *dose massima tollerata* (MTD) per l'uomo, ovvero la più alta dose che è possibile somministrare causando tossicità inaccettabile in un numero sufficientemente limitato di pazienti;
- 3) la definizione della *dose raccomandata* per gli studi successivi, che generalmente è di poco inferiore alla MTD;
- 4) la caratterizzazione della *farmacocinetica* della molecola in esame.

Lo studio della tossicità è generalmente limitato alla tossicità acuta dei primi cicli di trattamento, mentre la tossicità a lungo termine non è quasi mai presa in considerazione. In nessun caso la riduzione delle lesioni neoplastiche (risposta obiettiva) va considerato come obiettivo di tali studi e, per quanto un trattamento possa dimostrarsi promettente già in questa fase, andrebbe onestamente spiegato ai soggetti partecipanti che le possibilità di vantaggio terapeutico derivanti dalla partecipazione sono nella maggior parte dei casi limitate.

Come implicito nella descrizione delle precedenti tappe pre-cliniche di sviluppo, alcune premesse sono necessarie perchè si effettui uno studio di fase 1 su un nuovo farmaco: l'esistenza di un teorico meccanismo d'azione per cui il farmaco possa risultare utile nell'uomo; la dimostrazione di una promettente attività in modelli *in vitro* e/o animali; la definizione di parametri

come la tossicità dose limitante e le dosi che inducono il 10% (LD10) o il 50% (LD50) di decessi per tossicità negli animali di laboratorio, fondamentali nella scelta delle dosi da sperimentare nell'uomo.

Quando il farmaco da studiare è un potenziale agente citotossico, vengono arruolati in tali studi solo pazienti affetti da neoplasie contro le quali non vi siano valide alternative terapeutiche o che abbiano già esaurito le opzioni terapeutiche esistenti; è tuttavia necessario che tali pazienti abbiano una normale funzionalità dei principali sistemi escretori (epatico e renale), allo scopo di consentire le corrette valutazioni farmacocinetiche. Nella maggior parte degli studi di fase I non è necessario che i pazienti siano portatori di uno specifico tipo di neoplasia, dal momento che, come già sottolineato, la verifica dell'attività non è un obiettivo di questo tipo di studi; tuttavia, nel caso in cui il farmaco in sperimentazione sia un analogo di un altro farmaco il cui spettro di attività è già noto, è possibile preferire pazienti affetti da una neoplasia almeno teoricamente responsiva al farmaco in sperimentazione, allo scopo di offrire loro una ulteriore possibilità terapeutica. Per evidenti motivi etici, a causa della potenziale genotossicità di tali composti, negli studi di fase 1 condotti in oncologia non è consentito l'uso di volontari sani.

Da un punto di vista metodologico, gli studi di fase 1 devono essere disegnati con un duplice obiettivo: minimizzare il numero di pazienti trattati con dosi tanto basse da essere totalmente inattive e, d'altra parte, minimizzare il rischio di tossicità irreversibili e potenzialmente letali. Vari metodi sono stati proposti per perseguire questo scopo. Lo schema più diffuso prevede di definire i tipi di tossicità che verranno considerate inaccettabili e quindi trattare 3 pazienti alla *dose iniziale* ritenuta probabilmente non tossica; quindi valutare se vi è stata *tossicità inaccettabile* e proseguire con successive coorti di 3 pazienti trattate a livelli crescenti di dose fino a che non si registrino dei casi di tossicità inaccettabile. Quando questo accade in 1 o 2 di 3 pazienti trattati ad un dato livello, una ulteriore coorte di 3 pazienti viene trattata a quello stesso livello; in genere si decide di proseguire *l'incremento di dose* se le tossicità registrate non interessano più di un terzo dei pazienti trattati (2/6); al contrario, quando tre o più dei pazienti che hanno ricevuto un determinato livello di dose

riportano tossicità inaccettabile si considera raggiunta la *dose massima tollerata*; il tipo di tossicità riscontrata consente di definire le *tossicità dose-limitante*; in genere il livello di dose precedente viene considerato come *dose massima accettabile* per i successivi studi. A questo livello di dose può essere trattata un'ulteriore coorte di pazienti, allo scopo di rendere le stime della tossicità più precise.

I criteri impiegati nella sperimentazione di fase I per la definizione di *tossicità inaccettabile* sono poco uniformi. Mediamente si considerano inaccettabili le tossicità di grado severo (ad esempio, grado 3 e 4 secondo le più usate scale per la codifica degli eventi avversi, come la scala WHO o i Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute). Tuttavia, generalmente le tossicità che per quanto severe non inducono rischio di decesso (ad esempio, alopecia oppure nausea) o che, seppure gravi, sono generalmente transitorie e controllabili con la terapia di supporto (ad esempio, leucopenia, anemia, mucosite) non vengono considerate tossicità inaccettabili. Al contrario, l'occorrenza di una significativa tossicità d'organo (ad esempio cardiaca, renale, epatica o polmonare) viene definita inaccettabile.

La scelta della *dose iniziale* viene effettuata, in genere, sulla base degli studi preclinici condotti negli animali, basandosi sull'assunto che la dose massima tollerata, in rapporto alla diversa superficie corporea, sia dello stesso ordine di grandezza negli animali e nell'uomo. Come già detto nel paragrafo relativo alla Tossicologia preclinica, il metodo più usato prevede che la somministrazione iniziale all'uomo avvenga a dosi pari ad un decimo della LD10 nel topo.

*L'incremento di dose* per i successivi livelli può essere definito sulla base di diversi metodi. Un metodo diffuso è quello di ridurre progressivamente la percentuale di incremento di dose via via che ci si avvicina alle dosi potenzialmente tossiche. Ad esempio, in un modello noto come "Fibonacci modificato" gli incrementi percentuali della dose iniziale previsti per i successivi livelli sono 100% al 2° livello, 67% al 3°, 50% al 4°, 40% al 5°, 33% al 6° e così via. Un punto debole di questo modello di incremento di dose è che spesso le dosi iniziali sono eccessivamente basse, e che gli incrementi di dose necessari prima di osservare tossicità significative sono troppo numerosi, esponendo



quindi un numero eccessivo di pazienti a dosi quasi certamente inutili di farmaco. In un altro metodo gli incrementi di dose non sono stabiliti a priori ma sono dettati proprio dalla tossicità osservata a ciascun livello di dose: in assenza di tossicità si incrementa sempre del 50%, mentre nel caso in cui si registri tossicità (ovviamente non in misura tale da definire la dose massima tollerata) la dose viene più prudentemente incrementata del 25%. Recentemente, i modelli di incremento di dose basati sulle misure di **farmacocinetica** stanno suscitando molto interesse (vedi anche paragrafo di Farmacologia preclinica). Questi modelli si basano sul principio (peraltro non sempre valido) che tossicità simili vengano osservate negli animali e nell'uomo quando vengano raggiunte simili concentrazioni plasmatiche del farmaco. Operativamente, la concentrazione plasmatica del farmaco viene misurata negli animali trattati alla dose massima tollerata e nei 3 pazienti trattati alla dose iniziale. Quindi, dal raffronto di tali concentrazioni si calcola la dose da somministrare al secondo livello nell'uomo in modo da ottenere una concentrazione plasmatica che sia ad esempio uguale alla metà della concentrazione plasmatica alla dose massima tollerata nell'animale. Così procedendo, si evitano livelli di dose eccessivamente bassi.

Con lo sviluppo di farmaci quali i fattori di crescita ematopoietici, che hanno consentito di superare le tossicità dose-limitanti per molti agenti citotossici, e con il crescente entusiasmo per le possibilità terapeutiche connesse all'impiego delle "alte dosi" dei farmaci antineoplastici, sono stati condotti numerosi studi di fase I cosiddetti "di seconda generazione". In questo tipo di studi, farmaci la cui attività ed efficacia è già stata provata a dosi standard vengono nuovamente sottoposti ad un disegno di fase I allo scopo di riverificare quali sono le dosi massime tollerate quando somministrati in associazione ai fattori di crescita ematopoietici. In questo caso, i pazienti inclusi nello studio potranno essere selezionati sulla base del tipo di neoplasia, preferendo ovviamente i soggetti affetti da neoplasie sensibili ai medesimi farmaci che si sperimentano quando essi sono somministrati a dosaggio standard. Inoltre, dal momento che i pazienti vengono trattati a dosi uguali o superiori a quelle standard, il rischio di sottotrattamento è virtualmente

inesistente e la sperimentazione può quindi essere proposta anche a soggetti che non abbiano esaurito le opzioni terapeutiche standard. Ovviamente, l'impiego del fattore di crescita, consentendo di somministrare dosi più elevate, impone particolare attenzione nel monitoraggio degli altri tipi di tossicità.

Recentemente, delle nuove problematiche sono state poste dal fiorire di farmaci cosiddetti *target-based*, ovvero farmaci che agiscono interferendo con la funzione di molecole importanti nel processo di proliferazione della cellula neoplastica. Mentre per i tradizionali agenti citotossici la tradizionale metodologia degli studi di fase I mira a raggiungere le massime dosi tollerate, basandosi sul paradigma della necessità di somministrare le dosi più alte possibili per uccidere la più alta frazione di cellule neoplastiche, il raggiungimento di dosaggi elevati non è condizione necessaria affinché si realizzi il massimo effetto dei nuovi agenti biologici. Questi ultimi, infatti, specialmente se caratterizzati da un'elevata specificità di azione sulle cellule neoplastiche rispetto alle cellule dei tessuti normali (specificità teoricamente assoluta se la molecola bersaglio è espressa solo sulle prime e non nelle seconde), possono determinare la massima inibizione della molecola bersaglio, e quindi il massimo effetto biologico, a dosi inferiori alle dosi che producono tossicità inaccettabile, che quindi non sarebbe più necessario identificare. L'individuazione della minima dose capace di determinare la massima inibizione del bersaglio (MTID, *Maximum Target Inhibiting Dose*) potrebbe quindi sostituire l'individuazione della classica MTD. Appare quindi evidente come, nella sperimentazione di fase I di queste nuove molecole, acquisti grande importanza, parallelamente alla valutazione della tossicità, lo studio della farmacodinamica. Lo studio dell'inibizione della molecola bersaglio, oltre a consentire l'identificazione della dose ottimale, consente inoltre di avere un indicatore surrogato dell'attività del farmaco. Il saggio impiegato per la valutazione dell'inibizione del bersaglio dovrebbe essere validato in modelli preclinici, caratterizzato da una buona sensibilità e specificità, semplice da eseguire e riproducibile. L'azione del farmaco andrebbe idealmente misurata a livello delle cellule tumorali, ma la difficoltà operativa di ottenere biopsie ripetute, oppure le difficoltà tecniche di

campionamento (dimensioni limitate del campione ottenuto oppure campione non rappresentativo del tessuto tumorale) può essere parzialmente risolta analizzando l'inibizione del bersaglio in altri tessuti corporei (tessuti "surrogati") di più facile campionatura (come la pelle, la mucosa buccale o le cellule mononucleate del sangue periferico), anche se non c'è garanzia della concordanza tra i risultati ottenuti nel tessuto surrogato e l'attività nel tumore.

Il meccanismo d'azione dei nuovi agenti *target-based* pone inoltre un problema metodologico relativo ai criteri di eleggibilità dei pazienti, già in fase I. Pur non essendo, come già ampiamente ricordato, l'attività del farmaco obiettivo di questi studi, se tale attività fosse presumibilmente condizionata all'espressione da parte delle cellule tumorali del bersaglio molecolare, avrebbe senso limitare la sperimentazione del farmaco già in fase I ai soggetti con malattia che esprima il bersaglio, e che quindi sarebbero gli unici a poter teoricamente beneficiare della somministrazione. Va però ricordato che non sempre esiste un'esatta corrispondenza tra espressione della molecola bersaglio ed attività del farmaco, e questo non solo per eventuale imprecisione degli esami di misurazione dell'espressione, ma anche per l'esistenza di meccanismi d'azione alternativi. Tali meccanismi d'azione non sono sempre noti nelle fasi iniziali della sperimentazione e rimarrebbero potenzialmente misconosciuti se la sperimentazione venisse limitata sin dalle fasi iniziali ai soggetti con tumori che esprimono il presunto bersaglio specifico del farmaco.

## **B. Studi di fase II**

Gli studi di fase II richiedono un numero di pazienti medio-basso (generalmente non superiore a 60, ma ovviamente variabile a seconda del tipo di disegno adottato). L'obiettivo principale di questa fase della sperimentazione è lo studio dell'*attività* antitumorale del farmaco o della combinazione di farmaci; obiettivo secondario è descrivere, in maniera più precisa che negli studi di fase I grazie al maggior numero di pazienti studiati, la *tossicità acuta* del trattamento.

Nel caso che il farmaco sia del tutto nuovo, per caratteristiche chimiche o per meccanismo d'azione ipotizzato, lo studio di fase II includerà pazienti

con neoplasie diverse, per verificare in quale tipo di neoplasia il farmaco abbia eventualmente attività; se, al contrario, vi sia già qualche evidenza teorica o empirica di possibile maggiore attività in una data neoplasia (come per esempio nel caso di evidenze di attività già in fase I o nel caso di studi che valutino l'attività di associazioni di farmaci il cui spettro di attività sia singolarmente già noto) allora potranno essere selezionati i pazienti portatori di quella particolare neoplasia (*studi di fase II "disease oriented"*).

Le premesse necessarie perchè si effettui uno studio di fase II su un nuovo farmaco sono le medesime della fase I (promettente attività in modelli *in vitro* o animali; teorico meccanismo d'azione), chiaramente completate dalle evidenze del precedente studio di fase I (identificazione della dose massima tollerata, della tossicità dose-limitante e della dose massima accettabile, conoscenza della farmacocinetica del farmaco).

Gli studi di fase II, come detto, mirano esclusivamente a valutare l'attività del trattamento sperimentale (vale a dire la sua capacità di indurre modificazioni della malattia), e nulla ci dicono sull'efficacia del trattamento stesso (vale a dire la sua capacità di indurre beneficio al paziente). Inoltre, il disegno di questi studi, per definizione non comparativo, non consente di concludere se il trattamento sperimentato sia migliore della terapia standard. I risultati degli studi di fase 2 non devono essere utilizzati per confronti storici con gruppi di pazienti trattati precedentemente con farmaci diversi; tale tipo di confronto è gravato da una elevata probabilità di risultare falsamente positivo e di indurre delle conclusioni cliniche ("il nuovo farmaco è più attivo del precedente") totalmente erronee.

### **I criteri di valutazione della risposta obiettiva**

Il parametro universalmente utilizzato per la valutazione dell'attività di un farmaco antineoplastico è la percentuale di risposte obiettive. Fino a qualche anno fa, i criteri più impiegati nella valutazione della risposta obiettiva erano i criteri WHO, che definivano quattro possibili categorie di risposta (risposta completa, risposta parziale, malattia stabile, progressione di malattia), in base

al cambiamento nella somma delle aree delle lesioni misurabili. Nel 2000 sono stati pubblicati i nuovi criteri di valutazione della risposta obiettiva, i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), che mantengono le medesime categorie di risposta dei criteri WHO ma mirano ad una semplificazione nella misurazione delle lesioni, passando da una misurazione bidimensionale (somma delle aree ottenute moltiplicando il diametro maggiore per il diametro perpendicolare) ad una misurazione unidimensionale (somma dei diametri maggiori).

La valutazione della risposta obiettiva presuppone l'esecuzione di dettagliati esami strumentali e clinici di stadiazione prima dell'inizio del trattamento e l'identificazione di tutte le lesioni di malattia. Secondo i criteri RECIST, si definiscono **lesioni misurabili** le lesioni che possono essere accuratamente misurate in almeno una dimensione (deve essere registrato il diametro maggiore) e risultare  $\geq 20$  mm con tecniche convenzionali o  $\geq 10$  mm con TAC spirale. Viceversa, vengono definite **lesioni non misurabili** le lesioni più piccole e le lesioni oggettivamente non misurabili (ad esempio, metastasi ossee, versamento pleurico o pericardico o ascitico; linfangite cutanea o polmonare; masse addominali non confermate e verificate da esami strumentali; lesioni cistiche; lesioni tumorali situate in aree precedentemente irradiate).

**Lesioni target** sono definite tutte le lesioni misurabili, fino a un massimo di 5 lesioni per organo e 10 lesioni in totale, rappresentative di tutti gli organi coinvolti (in caso di un numero di lesioni superiore a 10 bisogna selezionare quelle con il diametro più lungo e più facilmente rivalutabili).

**Lesioni non-target** sono definite tutte le altre lesioni, delle quali non è richiesta la misurazione, ma la sola verifica della presenza o assenza di ognuna di esse, nel corso del follow-up, ai tempi previsti di ristadiatione.

La valutazione della risposta obiettiva presuppone la ripetizione dei medesimi esami effettuati alla stadiazione a tempi prestabiliti dal protocollo (generalmente ogni 2-3 cicli di trattamento, ma tale intervallo è variabile da studio a studio). Nel caso in cui si realizzi più di una ristadiatione (ad esempio,

dopo 3 cicli e dopo 6 cicli), la risposta obiettiva è per definizione la miglior risposta registrata dall'inizio del trattamento (es. in caso di risposta parziale dopo 3 cicli e di progressione dopo 6 cicli, la risposta obiettiva è risposta parziale).

La risposta nelle lesioni target è così codificata:

- Risposta completa (RC): scomparsa di tutte le lesioni target;
- Risposta parziale (RP): una riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri maggiori delle lesioni target, rispetto alla valutazione basale.
- Progressione (P): un incremento di almeno il 20% della somma dei diametri maggiori delle lesioni target, rispetto alla più bassa somma dei diametri maggiori registrata dall'inizio del trattamento in poi, o la comparsa di una o più nuove lesioni.
- Malattia stabile: una riduzione non sufficiente a definire una RP, rispetto alla valutazione basale, o un incremento non sufficiente a definire una P, rispetto alla più bassa somma dei diametri maggiori registrata dall'inizio del trattamento in poi.

La risposta nelle lesioni non-target è così definita:

- Risposta completa (RC): scomparsa di tutte le lesioni non-target
- Non RC / non P: persistenza di una o più delle lesioni non-target

- Progressione (P): comparsa di una o più nuove lesioni o indiscutibile e chiara progressione di una preesistente lesione non target.

Nella tabella seguente è riportata la risposta globale:

Lesioni Target	Lesioni Non-Target	Nuove Lesioni	Risposta globale
RC	RC	No	<b>RC</b>
RC	non-RC/non-P	No	<b>RP</b>
RP	RC o non-RC/non-P	No	<b>RP</b>
MS	RC o non-RC/non-P	No	<b>MS</b>
P	Qualsiasi	No	<b>P</b>
Qualsiasi	P	No	<b>P</b>
Qualsiasi	Qualsiasi	Si	<b>P</b>

Per cercare di ridurre l'errore sistematico (*bias*) che inevitabilmente porta ad una sovrastima dell'attività dei trattamenti sperimentali, i pazienti reclutati negli studi di fase II andrebbero tutti valutati per la risposta obiettiva, indipendentemente dalla perfetta aderenza al protocollo sperimentale; ciò implica che i soggetti che non raggiungono il momento previsto per la ristadiatione per qualunque motivo (rifiuto a proseguire la terapia, tossicità anche se precoce, decesso per cause anche chiaramente indipendenti dalla malattia) devono essere considerati come non rispondenti.

### **Disegno dello studio**

Da un punto di vista teorico, il disegno di uno studio di fase II richiede la definizione di un tasso di risposte al di sotto del quale il farmaco è considerato inattivo (*soglia*), avendo identificato, in base all'attività dei trattamenti già disponibili per la patologia in studio, un tasso di risposte inaccettabile e un tasso di risposte auspicato. Sulla base di tali parametri, il numero dei pazienti

da trattare è determinato in base al rischio di errore di I tipo (risultato falso positivo) e di errore di II tipo (risultato falso negativo) che si è disposti ad accettare. L'obiettivo metodologico è quello di minimizzare il numero di pazienti trattati se il farmaco in studio è inattivo ma, altresì, di minimizzare l'altrettanto spiacevole probabilità di risultato falso negativo, vale a dire l'errore di considerare inutile un farmaco che è, invece, attivo.

Il disegno più semplice prevede un singolo stadio, ovvero l'inserimento in studio del numero necessario di pazienti senza valutazioni intermedie. Se il tasso di risposte osservato è maggiore del valore soglia predefinito allora il farmaco passa ad ulteriori studi; se invece il tasso di risposte è inferiore al valore soglia il farmaco viene rifiutato.

### **Studi di fase II a più stadi**

Un problema degli studi di fase 2 a singolo stadio è il rischio di trattare un numero troppo elevato di soggetti con una terapia che potrebbe risultare inattiva. Tale rischio è particolarmente spiacevole non tanto per le patologie nelle quali non esiste una terapia standard efficace o le terapie standard ottengono risultati comunque scadenti, quanto per le patologie in cui i pazienti partecipanti allo studio sono almeno temporaneamente privati di un trattamento standard di provata attività. Una parziale soluzione a questo problema è rappresentata dai *disegni a più stadi*. In questo tipo di disegno, la prima valutazione dei dati dello studio viene effettuata dopo aver trattato una prima coorte di pazienti (generalmente dalla numerosità contenuta) necessaria per verificare, con dei livelli di significatività statistica predefiniti, se il trattamento in studio è più attivo del valore soglia predefinito (primo stadio). In questo modo, il numero di pazienti esposti al rischio di un trattamento inaccettabilmente attivo è piuttosto ridotto (circa 20). Se si può ragionevolmente escludere che il trattamento è inattivo, si procede con l'arruolamento dei pazienti nel secondo stadio, raggiungendo la numerosità necessaria a stimare con maggiore precisione il tasso di risposte ottenibile con il trattamento sperimentale. Anche in questo caso, ricorrendo ad un tasso di risposte ottimale predefinito è possibile verificare con un numero



relativamente contenuto di pazienti (circa 50) quali sono le probabilità che il tasso di risposte vero sia paragonabile a quello predefinito.

### **Studi di fase II randomizzati**

I risultati osservati negli studi di fase II sono fortemente condizionati dai criteri di elegibilità dei pazienti, dal momento che numerose caratteristiche possono indurre una probabilità maggiore o minore di ottenere una risposta (es. dimensioni delle lesioni neoplastiche, precedenti trattamenti, Performance Status del paziente). Non è infrequente l'osservazione, in letteratura, di tassi di risposte obiettive molto diversi tra loro con l'impiego del medesimo farmaco nella medesima neoplasia. Allo scopo di ridurre questo tipo di distorsione negli studi di fase 2, è stato anche proposto di integrare il disegno a singolo stadio con una assegnazione randomizzata dei pazienti al braccio di studio o ad un braccio definito di *calibrazione*, in cui i pazienti sono trattati con la terapia standard per quel tipo di malattia la cui attività è già nota; alla fine dello studio, la verifica che nel braccio di calibrazione si sia ottenuto il tasso di risposte atteso consente di aumentare il grado di attendibilità dei risultati ottenuti nel braccio di studio. Tuttavia, questo tipo di metodologia induce un significativo aumento del numero di pazienti necessario per la sperimentazione.

Un secondo tipo di studio di fase II randomizzato è rappresentato dagli studi di fase II cosiddetti "di selezione", nei quali i pazienti vengono randomizzati tra più bracci sperimentali non per confrontare i trattamenti tra loro ma per selezionare quale tra 2 o più trattamenti sperimentali vale la pena sperimentare in uno studio di fase III contro il trattamento standard. Tale tipo di disegno è particolarmente consigliabile per scegliere tra diverse schedule o tra diverse vie di somministrazione dello stesso trattamento. Obiettivo di questo tipo di studio è quindi quello di ordinare i trattamenti sulla base della graduatoria di attività, selezionando il trattamento che produce il più alto tasso di risposte obiettive.

Gli studi di fase II randomizzati (sia nel caso del disegno di calibrazione sia nel caso del disegno di selezione) vanno interpretati con cautela, perché la randomizzazione prevista in tali disegni risponde esclusivamente agli obiettivi

sopra accennati e non autorizza ad effettuare confronti tra i bracci, essendo il confronto caratteristica peculiare degli studi di fase III. D'altra parte, i ricercatori e anche i lettori dei risultati dello studio tendono a dimenticare spesso i limiti degli studi di fase II randomizzati e, specialmente in caso di differenze notevoli tra i trattamenti, i risultati vengono considerati definitivi e non propedeutici alla sperimentazione di fase III. Gli studi di fase II randomizzati possono in questo caso risultare uno strumento dannoso e fuorviante, e andrebbero impiegati ed interpretati con molta cautela.

### **Studi di fase II con i nuovi farmaci biologici**

La conduzione di studi di fase II con i nuovi agenti *target-based* comporta importanti considerazioni metodologiche. A differenza dei classici agenti citotossici, la cui attività si traduce inevitabilmente nella morte delle cellule tumorali e di conseguenza in una riduzione della dimensione delle lesioni neoplastiche, la maggior parte dei nuovi farmaci agisce interferendo con i meccanismi di proliferazione della cellula neoplastica e determinando, almeno teoricamente, un effetto citostatico piuttosto che citotossico. In altre parole, l'attività del farmaco potrebbe non tradursi in una risposta obiettiva quanto in una stabilizzazione di malattia. Paradossalmente, secondo il modello di *growth delay*, ovvero ritardo della crescita, anche una chiara progressione di malattia, ovvero un aumento delle dimensioni delle lesioni, potrebbe non essere necessariamente segno di inattività del farmaco, che potrebbe invece rallentare la velocità di progressione delle cellule tumorali. L'applicazione della classica metodologia di studio di fase II ai nuovi farmaci *target-based* può quindi almeno teoricamente sottostimare l'attività di tali farmaci e scartare quindi come inattivi farmaci invece potenzialmente efficaci. Diverse alternative alla misurazione del tasso di risposte obiettive sono state proposte per valutare l'attività dei nuovi farmaci:

- 1) la misurazione di un **marker** sierico: per basarsi sui livelli di un marcatore, però, tali livelli dovrebbero riflettere fedelmente la risposta del tumore al farmaco, e almeno al momento non ci sono esempi di

marcatori che rispondano in maniera sicuramente affidabile a questa caratteristica;

- 2) l'impiego di **immagini funzionali** (ad esempio, PET): tali metodiche, che negli ultimi anni hanno avuto grande diffusione, sono potenzialmente utili nel caso che il cambiamento metabolico delle cellule tumorali trattate con il farmaco, che già si è dimostrato precedere temporalmente la risposta obiettiva, avvenga anche in assenza di riduzione delle dimensioni della lesione;
- 3) l'**inibizione del target molecolare**: come già detto a proposito della fase I, la dimostrazione di tale inibizione è nella migliore delle ipotesi solo un indicatore "surrogato" di attività, dimostrando solo che il farmaco agisce sul bersaglio.

Va tenuto presente che, almeno fino ad oggi, nessun agente si è dimostrato efficace in oncologia senza aver determinato alcuna risposta obiettiva in fase II, e che risposte obiettive sono state osservate anche con i nuovi farmaci dal meccanismo d'azione potenzialmente cistostatico: non bisogna dimenticare infatti che il cambiamento delle dimensioni del tumore è determinato dal bilancio tra morte cellulare e proliferazione, e che una risposta obiettiva può quindi essere determinata non solo da un aumento del numero di cellule morte, ma da un'elevata riduzione nel ritmo di proliferazione. Comunque, diversi disegni di studio sono stati proposti con end-points alternativi al tasso di risposte obiettive. Tra essi:

- 1) Il **tasso di progressioni**: invece di identificare un tasso minimo di risposte obiettive da osservare, si identifica un tasso massimo accettabile di progressioni precoci, valutando l'attività del trattamento sperimentale come promettente se le progressioni osservate sono in proporzione inferiore a tale soglia;
- 2) Il **Growth Modulation Index**, ovvero il rapporto tra il tempo alla progressione osservato con il trattamento sperimentale e il tempo alla progressione osservato nel medesimo paziente con il trattamento

standard precedentemente somministrato: se il farmaco sperimentale determina un tempo alla progressione significativamente più lungo, il farmaco viene considerato promettente. Tale misurazione soffre però del rischio di sovrastimare il farmaco sperimentale, in quanto il modello di crescita gompertziana dei tumori ci insegna che la crescita tende a rallentare all'aumentare delle dimensioni, nonché di numerosi problemi metodologici, legati all'imprevedibilità dell'andamento della progressione del tumore, e alle procedure di valutazione necessariamente rigide e frequenti.

- 3) La **randomized discontinuation**, che randomizzando i pazienti che abbiano ottenuto una stabilizzazione di malattia con il trattamento sperimentale a continuare tale trattamento oppure a ricevere placebo, consentirebbe di distinguere se la stabilizzazione è legata alla storia naturale della malattia ovvero all'attività del farmaco. Tale disegno, oltre alle difficoltà legate all'impiego del placebo in oncologia, ha anche il difetto eticamente problematico di comportare la sospensione di un trattamento potenzialmente attivo.

L'applicazione di questi disegni di studio nei prossimi anni, l'identificazione di altri endpoints alternativi alla risposta e i risultati in termini di efficacia dei trattamenti selezionati sulla base di risultati positivi con tali endpoints aiuteranno a chiarire il ruolo di tali potenziali innovazioni nella metodologia degli studi di fase II.

### **Studi di fase III**

La caratteristica fondamentale degli studi clinici di fase III, che mirano a valutare l'**efficacia** relativa di uno o più trattamenti, è la loro natura **comparativa**, imperniata sul meccanismo dell'*assegnazione randomizzata* dei pazienti partecipanti a uno dei gruppi di trattamento in studio. Gli studi non randomizzati, basati sul confronto dei pazienti che hanno ricevuto il

trattamento sperimentale con un gruppo di “controlli storici”, ovvero pazienti dalle caratteristiche simili, trattati con la terapia standard, benchè potenzialmente utili al fine della generazione di ipotesi, sono uno strumento inadeguato per confrontare i trattamenti, in considerazione dei p cambiamenti nel tempo della gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti.

E' possibile distinguere categorie differenti di studi di fase III in base al quesito che ne è alla base:

- 1) studi in cui si vuole determinare l'effetto di un nuovo trattamento sulla storia naturale di una malattia comparandolo con il placebo o con nessun trattamento: uno studio di questo tipo è ovviamente proponibile solo nelle situazioni in cui non esista alcuna terapia riconosciuta efficace per la patologia in studio;
- 2) studi in cui si vuole determinare se un nuovo trattamento è più efficace della miglior terapia standard conosciuta per quella malattia, eventualmente anche a rischio di una maggiore tossicità: in questo caso, il gruppo di controllo riceverà la migliore terapia standard;
- 3) studi di equivalenza in cui si vuole determinare se un nuovo trattamento è altrettanto efficace della miglior terapia standard per quella malattia ma presenta qualche vantaggio (ad esempio, miglior profilo di tossicità oppure costo inferiore). Va ricordato, a proposito di tali studi, che è improbabile l'assoluta equivalenza tra due trattamenti, e che generalmente si identifica una differenza considerata clinicamente irrilevante, al di sopra della quale i due trattamenti vengono considerati differenti e l'ipotesi di equivalenza respinta.

Operativamente, gli studi di fase III sono basati sul concetto di verifica, e quindi di accettazione o rifiuto, di due ipotesi: una *ipotesi nulla* che, nel caso più semplice e frequente degli studi di superiorità, è quella di uguale efficacia dei trattamenti che si comparano, e una *ipotesi alternativa* che è la differenza di efficacia attesa tra i trattamenti. La verifica di tali ipotesi ha, ovviamente, un significato probabilistico e anche negli studi di fase III si può andare incontro a due tipi di errore. L'*errore di tipo I* o  $\alpha$  corrisponde al risultato falso positivo

(rifiuto di una ipotesi nulla che in realtà è vera: concludiamo che il trattamento sperimentale è migliore del controllo quando in realtà non lo è). L' *errore di tipo II* o  $\beta$  corrisponde invece al risultato falso negativo (accettazione di una ipotesi nulla che in realtà è falsa: concludiamo che il trattamento sperimentale non è superiore al controllo quando in realtà lo è). La numerosità dello studio, oltre che dalla differenza ipotizzata tra i trattamenti confrontati, dipende da quanto si è disposti a rischiare in termini di errore di tipo I e di tipo II: una diminuzione dell'errore comporta un aumento del numero di pazienti necessario. L'errore di tipo I è generalmente accettato entro il limite del 5%. Il rischio di risultato falso negativo è invece generalmente fissato al 10% o al 20%, e comunque non superiore a quest'ultimo valore. La *potenza dello studio*, vale a dire la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla nel caso che essa sia falsa, ovvero di evidenziare una differenza realmente esistente tra i trattamenti, è data da  $1-\beta$ : ad esempio, nel caso che l'errore di tipo II sia del 20%, la potenza dello studio sarà l'80%. Chi conduce uno studio clinico e chi legge i risultati pubblicati deve tenere sempre presente che in qualsiasi studio di fase 3 vi sono fino a 5 probabilità su 100 di avere un risultato statisticamente significativo ( $p \leq 0.05$ ) quando, in realtà, non vi è alcuna differenza tra i trattamenti studiati; inoltre, vi sono fino a 20 probabilità su 100 di non trovare alcuna differenza tra i trattamenti quando, in realtà, una differenza esiste.

Le differenze tra i trattamenti confrontati possono essere definite grazie all'uso di parametri predefiniti, genericamente noti come "*end-points*" dello studio. In oncologia è necessario effettuare una distinzione fondamentale tra *end-points* di attività contro la malattia (ad esempio, il tasso di risposte obiettive, il tempo alla progressione di malattia, la durata della risposta obiettiva) e *end-points* di efficacia per il paziente (la sopravvivenza globale o la qualità di vita). Questi ultimi rappresentano ovviamente *end-points* più solidi su cui basare la prova di reale superiorità tra i trattamenti confrontati. Uno studio di fase III, che mira proprio a confrontare i trattamenti in termini di efficacia, dovrebbe avere un *end-point* primario "solido", come appunto la sopravvivenza globale o la qualità di vita. La **sopravvivenza globale (overall survival, OS)**, è definita come il tempo compreso tra la data della randomizzazione e la data

di morte per qualsiasi causa. Anche il tempo alla progressione, nel caso di malattia avanzata, o la sopravvivenza libera da malattia, nel caso di trattamenti adiuvanti, vengono spesso scelti come endpoints dello studio. Per **tempo alla progressione** (*time to progression [TTP] o progression-free survival [PFS]*) si intende il tempo intercorrente tra la data della randomizzazione e la data in cui è documentata la progressione di malattia, ovvero la data di morte se questa è avvenuta in assenza di progressione. Per **sopravvivenza libera da malattia** (*disease-free-survival, DFS*) si intende il tempo intercorrente tra la data della randomizzazione e la prima evidenza di ricaduta di malattia o la morte del paziente. Probabilmente, la sopravvivenza globale è sempre il più importante *endpoint*, sia negli studi condotti in malattia avanzata sia negli studi di terapia adiuvante; tuttavia, essa è influenzata non solo dal trattamento sperimentale, ma anche da quelli, spesso non dettati dal protocollo sperimentale, ricevuti dal paziente dopo la ricaduta, nel caso di terapia adiuvante, o dopo la progressione, nel caso di malattia avanzata. La DFS e la PFS valutano essenzialmente l'efficacia del trattamento iniziale senza essere influenzate da ciò che succede dopo la progressione.

Una volta definito l'end-point dello studio, è necessario stimare il suo valore atteso nel braccio di controllo e la differenza ipotizzata nel braccio sperimentale. Da queste stime, oltre che dalle condizioni statistiche sopra definite, dipende la stima delle *dimensioni del campione*, necessarie per dimostrare una data differenza in modo statisticamente significativo. Qualora l'end-point prescelto sia il *tempo* ad un evento (morte, progressione), la potenza dello studio dipende soprattutto dal numero di eventi che si prevede verranno osservati nel corso del follow up, piuttosto che dal numero di pazienti inclusi inizialmente; in questo caso, quindi, deve essere arruolato nello studio un numero di pazienti sufficiente ad osservare, in un tempo predefinito, il numero di eventi necessari.

Gli studi di fase 3 prevedono per definizione l'esistenza di un *gruppo di controllo*; come già accennato, tale gruppo, in base all'esistenza o all'assenza di una terapia standard, può essere non trattato, oppure trattato con placebo, oppure trattato con la miglior terapia standard disponibile; il gruppo di controllo

viene confrontato con il *gruppo sperimentale*, trattato con il farmaco (o la combinazione di farmaci) che si vogliono sperimentare. Il gruppo di controllo ed il gruppo sperimentale costituiscono i *bracci dello studio*; essi dovrebbero essere quanto più uguali è possibile in termini di caratteristiche prognostiche della malattia in studio. Tuttavia, la conoscenza dei fattori prognostici che possono condizionare l'efficacia di un trattamento non può mai considerarsi completa; la *randomizzazione*, vale a dire l'assegnazione casuale dei pazienti ai bracci dello studio, è l'unico metodo che permetta di bilanciare la distribuzione dei fattori prognostici tra i bracci. Questa procedura, come detto, è parte integrante della metodologia degli studi di fase III; essa consente di eliminare possibili errori sistematici ("*bias*") nell'assegnazione dei trattamenti e di ottenere probabilisticamente una simile distribuzione tra i bracci dei fattori prognostici noti ed ignoti, tanto più simile quanto maggiore è il numero di pazienti arruolati nello studio. Conseguentemente, la randomizzazione garantisce la validità dei test di significatività statistica e rimuove possibili confondimenti legati a modifiche nel tempo della malattia (che invece sono insiti nei confronti con gruppi di controllo storici).

Tuttavia, nel caso in cui si disegni uno studio di fase III in una neoplasia per la quale sono noti dei fattori prognostici, vale a dire alcune caratteristiche del paziente o del tumore che influenzano la prognosi del paziente e, quindi, l'endpoint dello studio, è possibile perfezionare il meccanismo di randomizzazione mediante una procedura nota come *stratificazione*. In pratica la stratificazione garantisce che la distribuzione di un dato fattore prognostico noto sia bilanciata nei gruppi di trattamento non per il solo effetto dell'assegnazione casuale insita nella randomizzazione, ma perché la randomizzazione viene effettuata all'interno dei sottogruppi creati sulla base di quel fattore prognostico (es. presenza o assenza di metastasi linfonodali nel carcinoma mammario operabile). La stratificazione per i più importanti fattori prognostici noti al momento della randomizzazione è soprattutto importante negli studi di dimensioni piccole o medie, dove la sola randomizzazione potrebbe non essere sufficiente ad indurre un perfetto bilanciamento di tali fattori prognostici. Complessivamente, si può affermare che uno studio di fase III dovrebbe



essere stratificato per le due o tre variabili prognostiche note più importanti per la malattia in esame; inoltre, in caso di sperimentazioni multicentriche, il centro dovrebbe essere sempre un fattore di stratificazione. Un possibile metodo di stratificazione è quello *a blocchi*: liste di randomizzazione separate sono preparate per ciascuno strato, cioè per ognuna delle possibili combinazioni delle categorie dei fattori prognostici per i quali si vuole stratificare. Ad esempio, se si vuole stratificare per metastasi linfonodali (2 categorie: assenti/presenti) e categoria pT (3 categorie: pT1/pT2/pT3) di una data neoplasia, vi saranno  $2 \times 3 = 6$  strati e, conseguentemente, 6 liste di randomizzazione. Tale procedura può divenire estremamente farraginosa quando il numero degli strati è molto grande. Se all'esempio precedente aggiungiamo una stratificazione per centro, in uno studio al quale partecipino 20 centri, otteniamo  $2 \times 3 \times 20 = 120$  strati e 120 liste. In queste condizioni, si corre un forte rischio che la estrema frammentazione delle liste provochi, paradossalmente, un grave sbilanciamento delle caratteristiche prognostiche tra i bracci dello studio. E' preferibile, allora, ricorrere ad un metodo di stratificazione definito *minimizzazione*, secondo il quale un paziente, al momento dell'inserimento nello studio, viene assegnato al braccio che minimizza le differenze nella distribuzione delle categorie di stratificazione legate a quel singolo paziente nei bracci dello studio. Risultati simili si ottengono con il metodo di stratificazione noto come *bilanciamento dinamico*.

La stima delle *dimensioni del campione* è un momento molto importante della pianificazione di uno studio di fase 3. Utilizzando l'end-point stabilito per lo studio, le dimensioni del campione sono calcolate sulla base della *differenza minima di efficacia* tra i trattamenti che si voglia dimostrare con un dato errore di tipo I ed un dato errore di tipo II. Nel caso che lo studio sia dimensionato sulla base di una differenza auspicata difficilmente plausibile con il trattamento sperimentale, lo studio avrà nella maggior parte dei casi una numerosità insufficiente a dimostrare la significatività statistica della limitata differenza osservata tra i bracci. Il problema concettualmente opposto può presentarsi nell'interpretazione di studi randomizzati dalla grande numerosità (migliaia di pazienti, come consentito dall'attività dei grossi gruppi cooperativi

multicentrici): in questi casi, la numerosità del campione consente di identificare come statisticamente significativa una differenza tra i trattamenti anche piccola e clinicamente poco rilevante.

Il *disegno* di uno studio di fase 3 può essere di diversi tipi. Il più semplice è quello a due bracci, che è anche il più sensibile, vale a dire quello che, a parità di numero di pazienti partecipanti, dà le maggiori probabilità di trovare delle differenze statisticamente significative tra i trattamenti studiati. In questo tipo di studi si preferisce, in genere, assegnare un egual numero di pazienti ai bracci dello studio (randomizzazione 1:1) in quanto questa è la procedura più efficiente per la potenza dei test statistici; tuttavia, delle assegnazioni sbilanciate (ad esempio 2:1) sono possibili con delle perdite di potenza dello studio relativamente piccole. Studi a più di due bracci, che prevedano confronti multipli, sono in genere considerati inefficienti in quanto richiedono numeri estremamente elevati di pazienti per poter confrontare tra di loro tutti i gruppi di trattamento. Una eccezione sono gli studi con *disegno fattoriale*; in questo tipo di disegno gli stessi pazienti concorrono a realizzare due o più confronti terapeutici nell'ambito dello stesso studio, senza incrementare il numero di pazienti richiesto. Immaginiamo ad esempio, che in una data neoplasia la chirurgia rappresenti il trattamento standard; vogliamo disegnare uno studio per rispondere a due quesiti: valutare l'efficacia dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante e l'efficacia dell'aggiunta della radioterapia adiuvante. I pazienti saranno quindi assegnati ad uno dei seguenti 4 bracci: (a) chirurgia, (b) chirurgia + chemioterapia, (c) chirurgia + radioterapia, (d) chirurgia + chemioterapia + radioterapia. I confronti verranno realizzati come segue: a+b (pazienti che non ricevono radioterapia) vs c+d (pazienti che ricevono radioterapia) per verificare l'effetto della radioterapia; a+c (pazienti che non ricevono chemioterapia) vs b+d (pazienti che ricevono chemioterapia) per verificare l'effetto della chemioterapia. Le dimensioni del campione saranno stimate sulla base della differenza minima di efficacia prevista per i due confronti sopracitati. Ovviamente, il disegno dello studio non autorizza a confrontare direttamente l'uno con l'altro tutti i 4 bracci, ad esempio per valutare se l'associazione di chemioterapia e radioterapia sia più efficace della

sola chemioterapia, in quanto per fare ciò sarebbe necessario un notevole incremento delle dimensioni del campione.

### **Il “data management” nella sperimentazione clinica.**

La corretta gestione dei dati relativi ad uno studio clinico rappresenta un aspetto fondamentale dell'esecuzione dello studio stesso. La qualità delle procedure di raccolta e registrazione dei dati da parte dei singoli sperimentatori, di trasmissione dei dati al centro coordinatore e di inserimento dei dati nel database elettronico è un presupposto fondamentale per una corretta analisi e quindi per l'attendibilità dei risultati della sperimentazione.

Prima dell'inizio della sperimentazione, vengono allestite, coerentemente con il protocollo di studio, le Schede Raccolta Dati (CRF, Case Report Forms), che sono utilizzate per la trascrizione delle informazioni necessarie dai documenti clinici originali (“source documents”: cartelle cliniche, referti di esami strumentali o di laboratorio). Compito dello sperimentatore è di assicurare la correttezza della compilazione delle CRF e la coerenza delle informazioni trascritte con i dati contenuti nei documenti originali. Nel caso di studi multicentrici, lo sperimentatore deve garantire la compilazione delle CRF e l'invio dei dati al centro coordinatore in tempi brevi rispetto alle scadenze dettate dal protocollo. In particolare, tempestiva deve essere la segnalazione di eventuali eventi avversi gravi occorsi nei pazienti partecipanti alla sperimentazione, indipendentemente dalla probabilità di relazione causale tra l'assunzione del farmaco sperimentale e l'evento stesso.

I dati inviati al centro coordinatore vengono inseriti nel database elettronico, sul quale, a inserimento completato, verranno effettuate le analisi dei risultati dello studio. Ogni processo di gestione di dati comporta inevitabilmente degli errori, e delle procedure di controllo di qualità consentono di ridurre entro limiti accettabili il tasso di errori contenuti nel database. Tali procedure mirano a:

- verificare la correttezza della trascrizione dai documenti originali alle CRF (procedure di monitoraggio presso i centri, che possono riguardare tutti i dati di ciascun paziente inserito nella

sperimentazione o essere effettuati secondo una campionatura statisticamente controllata);

- garantire la correttezza della trascrizione dei dati dalle CRF al database elettronico (ad esempio mediante *double data entry*, cioè l'inserimento sistematico dei medesimi dati da parte di due operatori e successivo confronto delle incongruenze, oppure verifica di un campione di dati scelto a caso);
- verificare la completezza e la coerenza delle informazioni raccolte (ad esempio, dati mancanti oppure dati poco plausibili oppure incongruenza delle date registrate rispetto ai tempi stabiliti dal protocollo). In questi casi, la risoluzione delle incongruenze viene ottenuta tramite la generazione di apposite *query*, ovvero richieste di chiarimenti, che ciascun centro interessato provvede a risolvere.

## **Conclusioni**

Quanto abbiamo detto sulla sperimentazione rivela quindi uno scenario complesso in cui l'introduzione dell'informatica come strumento per il Data Management può drasticamente ridurre errori e tempi di raccolta dei dati.

La stessa precisione e velocità con la quale i dati possono poi essere analizzati per stabilire l'efficacia dello studio e la rilevanza dei risultati ottenuti. Inoltre gli studi clinici non si limitano ad un lavoro puramente scientifico; per la loro realizzazione ci sono una serie di percorsi burocratici che coinvolgono tanto il centro promotore quanto i centri periferici che arruolano i pazienti. Le amministrazioni ed i comitati etici tanto dell'uno quanto degli altri, sono coinvolti in uno scambio di documentazione che su numeri sopra la decina cominciano ad essere complessi da gestire con un normale protocollo di posta.

Inoltre, spesso il comitato promotore è anche il fornitore dei farmaci e/o dei presidi sanitari coinvolti nei percorsi terapeutici sperimentali; quindi anche la

gestione dell'invio del materiale sperimentale ha bisogno di una accurata gestione.

Questi scenari fanno ben intendere quanto complessa e necessaria sia l'adozione dell'informatica nella gestione integrata della intera vita di uno studio clinico.

## **Le fasi della gestione integrata di uno studio di fase III multicentrico**

### **I Soggetti in gioco**

Nello svolgimento di uno studio clinico di fase III sono coinvolti un folto numero di attori:

- 1) Il centro coordinatore
  - E' l'istituzione che si occupa di progettare, promuovere e gestire i dati dello studio.
- 2) I centri periferici
  - Sono le istituzioni che si occupano di arruolare i pazienti nello studio.
- 3) Il Comitato Etico Indipendente (CEI)
  - è l'organo di una istituzione che valuta quanto onesto sia proporre ai pazienti i percorsi terapeutici sperimentali, sulla base dei rischi dovuti al tipo di terapia sperimentale ed al tipo di paziente previsto nello studio.
- 4) Gli Sperimentatori
  - Sono le persone che lavorano nei centri periferici (medici, infermieri ecc.) che si impegnano all'arruolamento dei pazienti ed a seguire il loro percorso terapeutico così come prescrive il protocollo dello studio.
- 5) I Data Manager
  - Sono le persone che si occupano di inserire e/o controllare i dati provenienti dai centri periferici nell'archivio centrale.
  - Di solito si occupano anche di dare assistenza agli sperimentatori in caso di difficoltà nel compilare le schede dei pazienti o nell'interpretare il protocollo.
- 6) I Pazienti

- Sono le persone affette dalla patologia in questione che accettano di entrare in una sperimentazione con la speranza di far progredire la scienza medica nel campo in questione.

Ognuno di questi ha un ruolo fondamentale per la riuscita dello studio clinico.

### **Startup**

Per la partenza di uno studio clinico il centro coordinatore, dopo aver avuto:

- 1) Il parere favorevole del proprio CEI
- 2) I fondi per coprire le spese relative allo studio
- 3) L'eventuale presidio e/o farmaco sperimentale
- 4) La polizza assicurativa a garanzia dei pazienti arruolati

può iniziare la promozione presso i centri periferici che arruoleranno i pazienti. La promozione comincia con l'invio di un invito (via posta, fax, o e-mail) con allegato la sinossi ed il protocollo dello studio in questione dal centro coordinatore ai centri periferici a partecipare allo studio dando inizio alla procedura di abilitazione all'arruolamento. Tale procedura è composta dalle seguenti fasi:

#### 1) Adesione

- Il centro periferico che ha ricevuto l'invito, o che è venuto a conoscenza del nuovo studio anche per altre vie, chiede di partecipare allo studio e di essere incaricato ad occuparsi delle procedure burocratiche preliminari.

#### 2) Incarico

- Il centro coordinatore invia una lettera di incarico allo sperimentatore ed eventualmente anche al suo CEI ed alla amministrazione del suo centro, insieme alla ulteriore documentazione necessaria (approvazione del proprio CEI, Polizza assicurativa, ecc.) affinché il CEI del centro periferico possa esprimersi sulla eticità dello studio e l'amministrazione possa

autorizzare l'uso dei presidi/terapie sperimentali all'interno della istituzione.

### 3) Abilitazione

- Una volta che il centro coordinatore ha ottenuto dal centro periferico la documentazione comprovante il parere favorevole del CEI e le autorizzazioni amministrative, vengono inviati i presidi/farmaci delle terapie sperimentali e gli sperimentatori di quel centro vengono abilitati all'arruolamento.

L'automazione della gestione di questo flusso di lavoro è molto importante per tenere sotto controllo i tempi di attesa della documentazione, e procedere quindi dove possibile ad un sollecito o chiarimento; può capitare infatti che un CEI chieda chiarimenti su alcuni punti del protocollo o della polizza assicurativa, bloccando di fatto il processo, o che una amministrazione chieda chiarimenti sullo stoccaggio dei presidi/farmaci sperimentali: è compito dei Data Manager monitorare il flusso di lavoro, identificare gli eventuali blocchi ed intervenire affinché il flusso riprenda come previsto, e con uno strumento informatico questo lavoro è certamente più semplice e preciso.

### **L'arruolamento dei pazienti**

Probabilmente il lavoro più delicato che svolgono gli sperimentatori ed i data manager di uno studio è quello di arruolare un paziente.

Per la selezione del paziente vengono in aiuto degli sperimentatori alcuni criteri detti di **inclusione** nel caso in cui il criterio debba avere risposta positiva e di **esclusione** nel caso contrario. Ogni paziente quindi deve avere o aver fatto tutte le cose descritte nei **criteri di inclusione** e non avere o non aver fatto tutte le cose descritte nei criteri di esclusione. Dati quindi i criteri di inclusione  $I(1), I(2) \dots I(n)$  con valore Vero/Falso, l'operazione di AND sui valori  $I(1), I(2) \dots I(n)$  deve risultare sempre VERO, così come dati i criteri di esclusione  $E(1), E(2) \dots E(n)$  con valore Vero/Falso, l'operazione di AND su tali



valori deve risultare sempre FALSO; in caso contrario il paziente non è eleggibile all'arruolamento nello studio. E' importante quindi che gli sperimentatori abbiano informazioni esatte sul percorso terapeutico trascorso del paziente in questione onde evitare di far passare per eleggibili pazienti che in realtà non lo sono.

Inoltre dobbiamo considerare di semplificare la procedura di stratificazione del paziente, come descritta nel paragrafo precedente.

Con il supporto informatico i Data Manager dovrebbero essere in grado di assegnare una terapia in modo corretto in pochi istanti nonostante la complessità delle combinazioni degli strati ed il bilanciamento delle terapie. Se poi gli sperimentatori avessero gli strumenti per arruolare i pazienti via Internet, per loro tutta la procedura sarebbe completamente trasparente, semplice ed immediata, riuscendo ad ottenere un'assegnazione di terapia anche quando i Data Manager non sono raggiungibili.

### **La raccolta dei dati**

Gli scenari di applicazione dell'informatica e dell'elettronica nella medicina e nella ricerca clinica e di laboratorio sono numerosi e differenziati. Uno dei punti cruciali, comune a molti scenari applicativi, riguarda la possibilità di creare e gestire archivi elettronici (Data Base). Grazie a questo strumento è possibile raccogliere dati, in notevoli quantità, in un unico archivio per poi estrarli con semplicità e velocità. L'utilizzo quindi di strumenti informatici ed elettronici porta enormi vantaggi in termini di accelerazione della ricerca scientifica. Nei primi anni di introduzione degli strumenti informatici nell'ambito della ricerca, i computers ed i programmi applicativi erano pochi, difficili da utilizzare, ed era quindi necessario prevedere lunghi periodi di formazione per il personale. Inoltre, le apparecchiature e le nuove tecnologie risultavano estremamente costose. Questo limitava l'uso delle risorse innovative alle poche istituzioni che avevano ampia disponibilità di fondi per la ricerca. Con il passare degli anni, grazie alla diffusione dei personal computers e della cultura informatica in genere, grazie alle nuove interfacce più semplici da capire ed utilizzare e grazie alla rivoluzione nella comunicazione sociale portata dalla rete Internet,

lo strumento informatico è diventato il mezzo di elezione, non più proibitivo in termini di costi, per la gestione della maggior parte delle ricerche e in particolare delle sperimentazioni cliniche.

### **La qualità nella raccolta dei dati**

Il processo di lavoro associato alla ricerca clinica si può sinteticamente riassumere nei seguenti punti:

- 1) Progettazione del protocollo e delle relative schede (CRF, content report form) dello studio
- 2) Approvazione e autorizzazione del protocollo da parte degli organismi preposti (comitati etici, amministrazioni)
- 3) Raccolta dei dati dai centri abilitati all'arruolamento dei pazienti
- 4) Controllo dei dati
- 5) Correzione dei dati
- 6) Inserimento dei dati in un archivio
- 7) Controllo dei dati inseriti nell'archivio
- 8) Estrazione dei dati
- 9) Analisi statistica dei dati
- 10) Relazione finale, comunicazione e pubblicazione dei risultati

Da questo schema si evince chiaramente quanto la raccolta dei dati sia un punto fondamentale per i carichi di lavoro di tutto il processo e la credibilità delle successive analisi statistiche. Quindi il sistema con il quale viene effettuata la raccolta dei dati incide profondamente su tutto il processo di lavoro.

Con l'avvento dell'elettronica e dell'informatica, l'adozione di archivi elettronici per la memorizzazione dei dati raccolti e delle schede di raccolta dati elettroniche, risulta come una naturale evoluzione del processo di lavoro nell'ambito della ricerca clinica apportando una serie di importanti cambiamenti per quanto riguarda la redistribuzione dei carichi di lavoro e la precisione dei dati inseriti nell'archivio.

### **Flussi di lavoro a confronto**

L'introduzione delle schede elettroniche nell'ambito della ricerca clinica porta ad un inevitabile confronto fra il sistema cartaceo e quello elettronico di raccolta dei dati.

Per quanto riguarda il flusso di lavoro, bisogna evidenziare che la vera rivoluzione è stata introdotta dall'avvento di Internet (**figura 1**).

Dal confronto dei diagrammi di flusso del processo di lavoro di una generica sperimentazione clinica multicentrica eseguita con diverse modalità di raccolta dei dati si evince chiaramente che fra il sistema cartaceo e quello elettronico prima dell'avvento di Internet l'unico grande vantaggio è nell'estrazione dei dati e quindi nell'analisi statistica degli stessi.

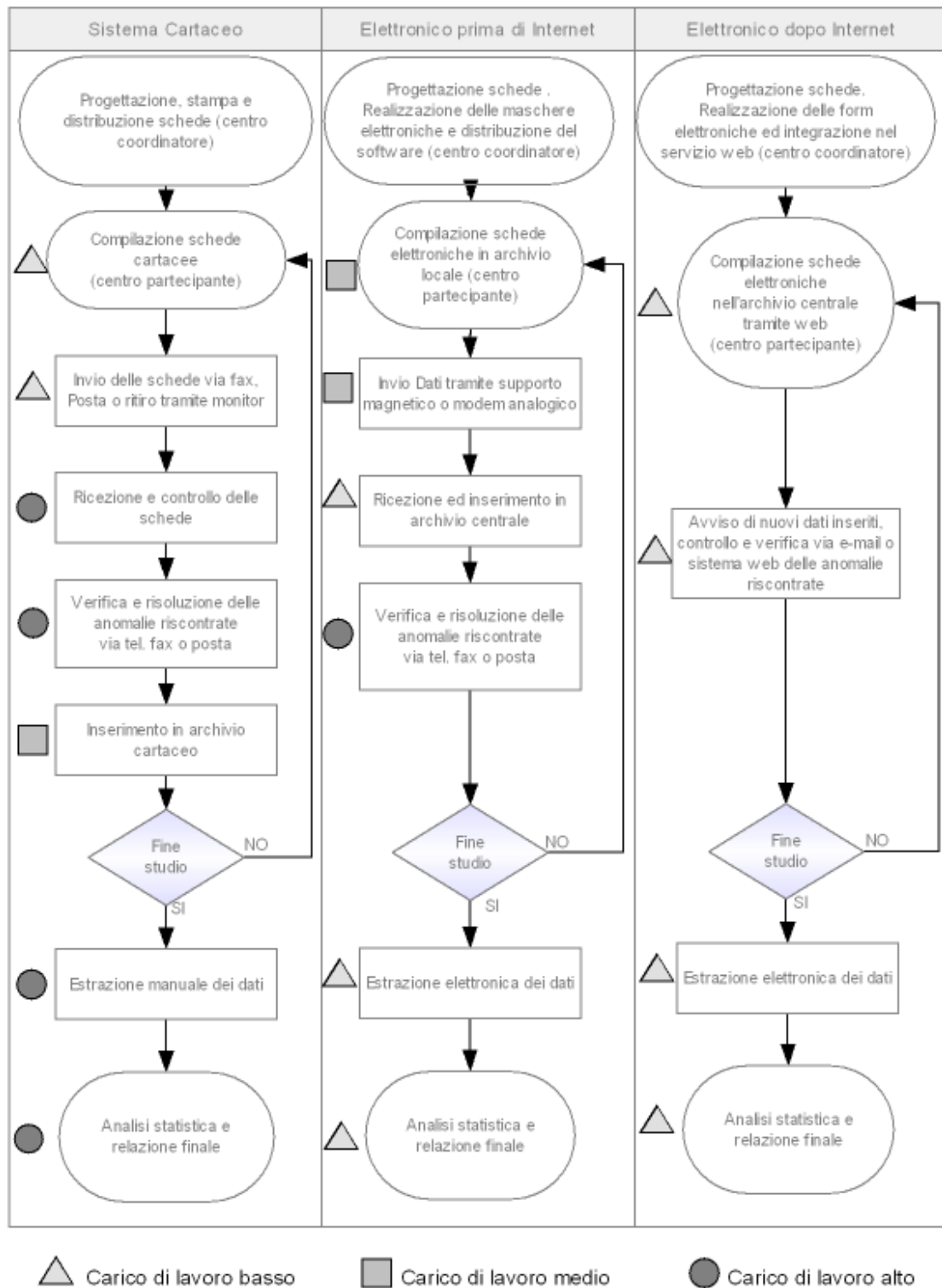
Dopo l'applicazione delle tecnologie introdotte da Internet, sia i passaggi che i carichi di lavoro sono estremamente ridotti; l'apprendimento delle modalità di utilizzo delle schede elettroniche disegnate come una qualsiasi altra pagina web è molto semplice ed i prerequisiti sono ridotti ad un qualsiasi personal computer dotato di browser web e ad un collegamento alla rete Internet.

Questo permette di concentrare le risorse umane sugli aspetti di progettazione e sulle procedure di controllo piuttosto che in altre attività quali la ricezione, catalogazione e la digitazione dei dati.

Inoltre, la riduzione delle fasi di lavoro riduce la possibilità di errore indotta dal ricopiare i dati dalle cartelle cliniche o dalle fonti originali nelle schede specifiche per lo studio e successivamente da queste negli archivi centralizzati.

Non è estranea all'argomento di cui parliamo una considerazione di ordine generale su come Internet venga sempre più frequentemente utilizzato come strumento per attività del vivere quotidiano, dalla spesa per la casa, alla gestione del proprio conto corrente, al pagamento di varie utenze, all'acquisto dei biglietti per il cinema o il teatro. Tale fenomeno, che riveste sicuramente una notevole importanza sociale, è evidente in altri paesi anche più che in Italia. Ne consegue che la concezione delle pagine Internet come strumento

per trasferire informazioni è entrata nel vivere quotidiano di un gran numero di persone. Si comprende, quindi, come sia apparso rapidamente chiaro alla comunità scientifica che la possibilità di passare dalle schede cartacee all'inserimento dei dati tramite Internet rappresentava una grande opportunità per incrementare la rapidità e allo stesso tempo la precisione e l'accuratezza del processo di raccolta dei dati per le sperimentazioni cliniche, mettendo le basi per una maggiore efficienza e qualità di tutto il processo della sperimentazione.

**Figura 1** Confronto del flusso di lavoro con differenti metodi di raccolta dati

### Cara vecchia carta

Nonostante sia chiaro che l'adozione delle schede elettroniche semplifica e migliora il flusso di lavoro, le schede cartacee continuano ad avere alcune caratteristiche positive che quelle elettroniche non possono vantare. Riconoscere queste caratteristiche e tenerne conto durante la progettazione delle schede elettroniche può essere di grande aiuto per la qualità di quest'ultime e per il gradimento che esse produrranno in una platea di sperimentatori e utenti abituati per lunghi anni all'uso di strumenti cartacei.

La tabella 1 mette a confronto alcune caratteristiche delle schede cartacee ed elettroniche.

In sintesi, si evince che grande attenzione va posta nella fase di progettazione delle schede elettroniche al fine di utilizzare lo spazio disponibile nel modo più funzionale e gradevole, al fine di far sentire chi dovrà immettere i dati a proprio agio.

Nessun dubbio che nella fase di progettazione delle schede raccolta dati si gioca la vera sfida di un sistema informatico applicato alla ricerca clinica e scientifica.

Tabella 1- Confronto delle caratteristiche di schede cartacee ed elettroniche di raccolta dati			
Schede cartacee		Schede elettroniche	
Positive	Negative	Positive	Negative
<p>Molto spazio utile per l'inserimento di informazioni</p> <p>Possibilità di aggiungere annotazioni ed informazioni non previste dalla scheda</p> <p>Tempi rapidi di apprendimento per progettazione e compilazione</p>	<p>Compilazione a mano (i dati possono essere fraintesi, la calligrafia gioca brutti scherzi!)</p> <p>Trasferimento dei dati possibile solo con mezzi quali fax, posta o corriere</p> <p>Le schede possono essere smarrite.</p> <p>Archiviazione complessa, poco ergonomica e poco ecologica</p> <p>Estrazione dei dati lenta e con molte possibilità di errore umano</p> <p>Eventuale utilizzo dei colori implica un incremento dei costi</p>	<p>Controllo automatico dei dati inseriti</p> <p>Possibilità di integrare testi di aiuto sul significato di ogni singola informazione richiesta</p> <p>Tempi rapidi di apprendimento alla compilazione</p> <p>Trasferimento dati semplificato se non addirittura inesistente quando basate su servizi web</p> <p>Utilizzo dei colori nella progettazione per dare indicazioni a chi compila le schede sulla base dei codici colore più diffusi</p>	<p>Progettazione meno flessibile</p> <p>Minor spazio per informazioni non previste dalla scheda</p>

## **La progettazione delle schede elettroniche di raccolta dei dati.**

Nel progettare una scheda elettronica di raccolta dati, sarebbe opportuno tenere presenti alcuni principi di ordine generale.

Il primo di questi consiste nel ***fare in modo che lo sperimentatore non rimpianga l'uso delle schede cartacee.***

Soprattutto in sistemi che si evolvono (con gli stessi utenti) dal cartaceo all'elettronico, è opportuno che si mantenga per quanto possibile lo schema logico e gli aspetti positivi delle schede cartacee apprezzati nel corso del tempo; questo aiuterà a fidelizzare lo sperimentatore al nuovo sistema fino al punto da farglielo preferire.

I ricercatori che progettano gli studi, come gli sperimentatori che vi partecipano, sono abituati, nella cultura occidentale, a leggere dall'alto in basso e da sinistra a destra. E', quindi, utile che l'ordinamento con cui vengono disposte sulle schede le informazioni richieste segua lo schema naturale di lettura cui siamo abituati, in modo da far percepire la scheda elettronica come familiare e rendere naturale il suo uso.

Anche nelle schede elettroniche, inoltre, è opportuno facilitare la comprensione delle informazioni richieste attraverso il ricorso alla suddivisione in sezioni chiaramente identificate per quanto riguarda il senso e il contenuto dei dati che vi si raccolgono. Quest'ultima caratteristica risulta di particolare utilità nei casi in cui sia direttamente il medico sperimentatore ad inserire i dati (condizione purtroppo frequente in condizioni di carenza di personale di supporto alla ricerca) o sia un data-manager con notevole esperienza nella patologia oggetto di studio.

In considerazione di quanto detto prima sulla estrema flessibilità delle schede cartacee per quanto riguarda la possibilità di aggiungere note ai bordi del foglio, è opportuno inserire fra le richieste della scheda elettronica uno o più campi di nota anche quando non fossero già previsti nella scheda cartacea, per far sì che lo sperimentatore abbia l'opportunità di inserire commenti o quant'altro secondo lui vada fuori dello schema previsto.

Altro principio generale di grande importanza è ***sfruttare al massimo le potenzialità della tecnologia.***

Un aspetto estremamente importante è l'identificazione della scheda. In genere, le schede cartacee sono solo parzialmente identificate, con il nome dello studio, il titolo della scheda e altri eventuali dati prestampati; chi le compila deve, come prima cosa, inserire altri dati identificativi quali il codice assegnato alla sua istituzione, il codice del paziente al quale la scheda è associata; tali dati, per l'importanza che rivestono, sono in genere ben evidenti ed in testa alla scheda. Tuttavia, la necessità di identificare le schede manualmente rappresenta un possibile momento di errore. Un notevole vantaggio derivante dalle schede elettroniche consiste nel fatto che in queste ultime i dati identificativi possono essere già inseriti in testa alla scheda e ben evidenti nel momento in cui la scheda viene aperta, poiché proprio la identificazione del paziente ha guidato l'operatore fino alla visualizzazione della scheda elettronica.

Una caratteristica fondamentale delle pagine Internet (come dei programmi applicativi che usiamo di solito sul nostro computer) è l'interattività.

Mentre il foglio di carta non è capace di reagire alle nostre azioni, una scheda elettronica può rispondere a queste, aiutandoci nella compilazione, guidandoci con suggerimenti, dandoci l'opportunità di approfondire il significato di ogni singola informazione richiesta.

Una delle caratteristiche più importanti delle schede elettroniche è infatti la possibilità di controllo sull'inserimento dei dati con una segnalazione immediata del tipo di errore commesso, il tutto coadiuvato da una chiara indicazione del formato con il quale l'informazione deve essere inserita per essere corretta. Ad esempio, se si tratta di inserire una data, dovrebbe essere suggerita allo sperimentatore un formato del tipo "gg/mm/aaaa" che indica che la data va inserita indicando prima il giorno in doppia cifra separato dal segno "/" dal mese in doppia cifra, separato dal segno "/" dall'anno che va inserito integralmente con quattro cifre. Appena inserita l'informazione, la scheda elettronica dovrebbe fare quei controlli di base per assicurarsi che la data immessa sia valida (giorni fra 1 e 30 o 31, mesi fra 1 e 12, anno in un intervallo ammissibile dal contesto) e, nel caso, segnalare immediatamente allo sperimentatore l'errore, magari proponendo la possibilità di aprire una finestra di tipo "pop-up" per approfondire il significato



di quel formato di immissione e di quella informazione nel contesto della scheda.

Questo può essere facilmente applicato anche ad altri tipi di informazione alle quali è possibile associare un controllo di immissione, come ad esempio l'indirizzo email, il cap, un valore numerico intero oppure decimale, ecc..

La scheda elettronica può anche controllare che le informazioni di cui non si può fare a meno vengano effettivamente inserite, avvisando lo sperimentatore che ha ommesso di inserire quelle informazioni dette "obbligatorie", magari segnalandole con un colore differente, che ne indichi l'importanza.

Un ultimo principio di ordine generale è ***privilegiare sempre la semplicità e la chiarezza***. In realtà tale principio è valido quale che sia il sistema utilizzato per la raccolta dei dati ed è sempre da tenere presente nella programmazione della raccolta dei dati per una sperimentazione clinica. Un importante elemento della semplicità consiste nella quantità delle informazioni da raccogliere. E' buona regola raccogliere tutte, ma anche solo, le informazioni necessarie. Sembra ovvio, ma non lo è. E' noto che negli studi a carattere registrativo, tipicamente di proprietà delle aziende farmaceutiche e gestiti da agenzie di supporto a contratto viene raccolta una quantità enorme di dati, molti dei quali hanno esclusivo eventuale valore ai fini di verifiche di qualità da parte delle agenzie regolatorie. In tutti i casi in cui non si prevedano necessità di tale tipo, è buona regola ridurre al minimo le informazioni da raccogliere, attenendosi strettamente a quanto richiesto dallo studio e a quanto è funzionale ad una adeguata definizione delle caratteristiche del paziente e ad una accurata raccolta degli effetti, tossici e terapeutici, dei trattamenti in studio. Raccogliere informazioni ridondanti, che non verranno mai utilizzate nel corso delle analisi statistiche, genera errori e comporta carichi di lavoro assolutamente inutili, con altrettanto inutile aggravio dei costi.

Nel merito delle schede elettroniche, semplicità e chiarezza vanno anche difese in un'ottica tecnologica a vari livelli:

- 1) cercando di inserire solo i controlli necessari ed evitandone l'eccesso, poichè questo scoraggerebbe l'operatore durante l'immissione dei dati

- 2) evitando lunghi tempi di attesa ogni volta che la scheda reagisce ad una azione
- 3) mantenendo una buona compatibilità su tutte le piattaforme di computer, e, per i servizi raggiungibili via Internet, privilegiando i browser Internet Open Source e/o multipiattaforma quali Firefox, Opera, ecc..
- 4) realizzando le schede con un aspetto che non si distacchi troppo da quello dei software di utilizzo più diffusi o dei siti Internet più visitati.

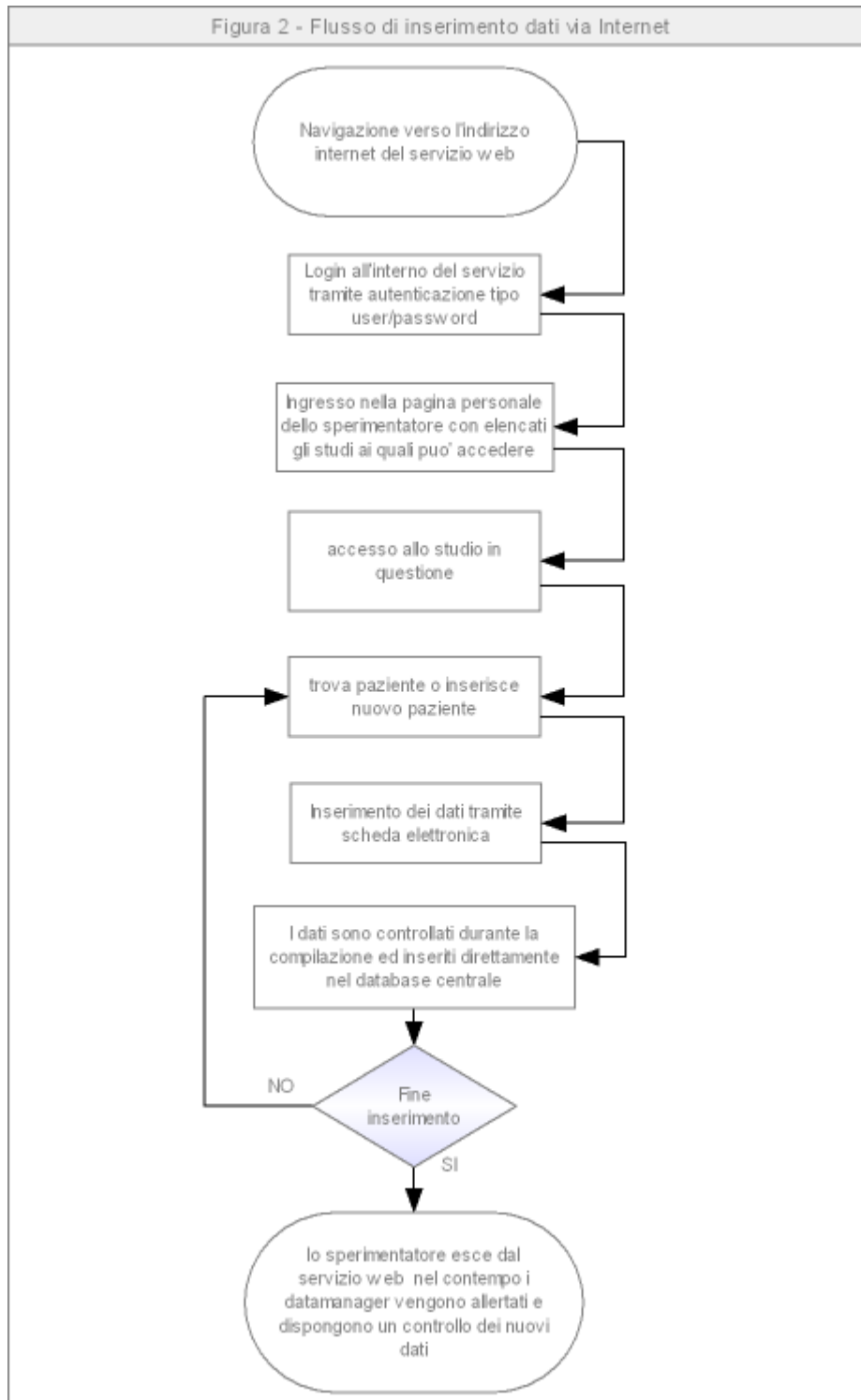
Inoltre bisogna considerare che lo sperimentatore potrebbe avere a disposizione tecnologie appena sufficienti per il loro utilizzo, per cui la buona compatibilità e la leggerezza e semplicità delle schede possono contribuire notevolmente alla buona riuscita dell'intero progetto.

### **Il flusso di lavoro con inserimento dati via Internet**

Nella figura 2 è riassunto graficamente un possibile flusso di lavoro in un sistema che preveda la raccolta dati tramite schede elettroniche a cui si può accedere attraverso Internet.

In sintesi, gli sperimentatori si collegano ad Internet, navigano verso l'indirizzo del servizio di raccolta dati, ed inseriscono le schede elettroniche. Già nella fase di inserimento si realizza un primo livello di controllo della correttezza degli inserimenti; una volta confermata l'immissione dei dati, questi vengono memorizzati direttamente nell'archivio elettronico, senza bisogno di passare per ulteriori trascrizioni. I Data Manager svolgeranno, in seguito, ulteriori procedure di controllo con l'eventuale attivazione di richieste di chiarimento (e-queries).

Figura 2 - Flusso di inserimento dati via Internet



## Aspetti tecnici

La progettazione di una scheda elettronica di raccolta dati, quando inserita in un servizio web, coinvolge più figure professionali e tecnologie, la cui buona integrazione è necessaria per garantire sicurezza e stabilità al servizio ed una navigazione chiara e semplice nel servizio da parte dell'utente.

Partendo da uno studio del quale esista già il protocollo e le schede raccolta dati cartacee, progettate dal gruppo responsabile del coordinamento scientifico della sperimentazione, il personale tecnico addetto alla digitalizzazione delle procedure dello studio e delle schede raccolta dati può basarsi su alcune considerazioni di carattere generale per quanto riguarda le tecnologie da applicare.

Le tre parole chiave per valutare la qualità di un sistema in genere, ma ancor di più se si tratta di raccolta dati attraverso il web sono: scalabilità, flessibilità, diffusione.

La **scalabilità** è la capacità di un sistema di incrementare le proprie prestazioni se alimentato da ulteriori risorse, ma anche la capacità di funzionare con risorse limitate quando i carichi di lavoro sono piccoli.

Spesso al momento della progettazione di un sistema, non si ha la possibilità di calcolare con precisione il carico di lavoro al quale il sistema andrà incontro; la scalabilità ci garantisce che in caso di sottostima dei carichi di lavoro possa bastare l'implementazione di risorse aggiuntive senza dover riprogettare o modificare il sistema per fare fronte alle nuove richieste.

Ad esempio, per quanto riguarda il software che fa fronte alle richieste provenienti dagli utenti via Internet (web server) è importante che in caso di affollamento delle richieste riesca a gestire il carico di lavoro senza dare disservizi seppure temporanei; anche il server di data base (DBMS) dovrebbe mantenere prestazioni adeguate anche quando la mole di dati gestita raggiunge grandi dimensioni.

La **flessibilità** è la capacità di un sistema di adattarsi a diverse situazioni ed ambiti di funzionamento senza compromettere le sue funzionalità; ove per funzionalità si intende la capacità di essere compatibile con più tecnologie sia in ambito hardware che software in modo da garantire una maggiore libertà

nella scelta delle tecnologie da integrate ed una stabilità di funzionamento a prescindere dalle tecnologie disponibili.

Ad esempio, il web server dovrebbe poter essere programmato con le più diffuse tecnologie per la realizzazione di applicazioni web (ad esempio, i più diffusi linguaggi di programmazione quali PHP, Java, Ruby, C#) in modo da poterle intercambiare e/o integrare nell'ambito del sistema di raccolta dati. Un'altra buona caratteristica potrebbe essere quella di essere compatibile con più sistemi operativi e piattaforme hardware, per permettere una più ampia scelta per quanto riguarda gli acquisti di risorse da destinare alla gestione centrale del sistema, ed anche se attualmente le piattaforme hardware per i computer sono piuttosto uniformate, l'utilizzo di sistemi capaci di funzionare su piattaforme diverse resta un vantaggio in termini di utilizzo di risorse preesistenti che potrebbero contenere nel tempo i costi di gestione. Lo stesso discorso si può applicare al DBMS che addirittura potrebbe funzionare su una propria piattaforma Hardware/Software indipendente dal web server e dal resto del sistema.

La **diffusione** di una tecnologia ci garantisce invece una più ampia conoscenza da parte dei tecnici, una più ampia comunità di utilizzatori alla quale partecipare per lo scambio di informazioni, per ricercare soluzioni a problemi, e per implementare le cosiddette tecniche di "work around". Se, ad esempio, si è costretti a cambiare un fornitore legato al funzionamento del sistema e le tecnologie utilizzate godono di una buona diffusione, si creano più opportunità di scelta e più concorrenza che stimola costi di mercato contenuti e qualità di servizio.

In considerazione di quanto detto è doveroso un riferimento al software libero ed aperto, il cosiddetto software "Open Source".

Open Source, (termine inglese che significa *sorgente aperta*) indica un software rilasciato con un tipo di licenza per la quale il codice sorgente è lasciato alla disponibilità di eventuali sviluppatori, in modo che con la collaborazione (in genere libera e spontanea) il prodotto finale possa raggiungere una complessità maggiore di quanto potrebbe ottenere un singolo gruppo di programmazione. L'Open Source ha ovviamente tratto grande beneficio da Internet. Attualmente, l'Open Source tende ad assumere rilievo filosofico, consistendo in una nuova concezione della vita,

aperta e refrattaria ad ogni oscurantismo, che l' Open Source si propone di superare mediante la condivisione della conoscenza.

E' implicito quindi pensare che in quanto condiviso il software "Open Source" assuma naturalmente le tre qualità di scalabilità, flessibilità e diffusione.

Ma il lavoro sistemistico necessario alla impostazione e progettazione di un servizio web è probabilmente il meno visibile da parte degli utenti del servizio, anche se assolutamente fondamentale e propedeutico alle tecnologie direttamente implicate nella costruzione delle schede di raccolta dati. L'utente infatti apprezza la velocità, la semplicità e l'aspetto grafico rispetto a tutte le componenti dell'intero sistema, in quanto queste sono le caratteristiche che rendono l'utilizzo del servizio più vicino agli utenti, in special modo quelli che hanno una limitata esperienza nell'utilizzo di Internet e nella navigazione delle pagine web.

Infatti quando le schede di raccolta dati sono integrate in un servizio Internet, possono essere definite come pagine web di raccolta dati, per cui le tecnologie applicabili sono le stesse delle normali pagine web, dalle tecniche di design alle tecniche di immissione dei dati.

La caratteristica principale di una pagina web è l'ipertesto, cioè la capacità di ampliare i propri contenuti facendo riferimento ad altre pagine presenti sulla rete nelle quali un particolare argomento è spiegato in modo dettagliato e che a sua volta introduce nuovi argomenti referenziati su altre pagine. Per realizzare un ipertesto la tecnologia di elezione è il linguaggio HTML (Hyper Text Markup Language); questo linguaggio è basato su una formattazione del testo eseguita tramite comandi inseriti all'interno del testo stesso ma inclusi in "tag", i simboli "<" e ">" (Tabella 2).

Tramite questo linguaggio è possibile creare pagine dalla formattazione complessa e con testo ricco di caratteristiche, colori e riferimenti che possono poi essere trasmesse a chi ne fa richiesta navigando su Internet tramite il protocollo "http" (Hyper Text Transfer Protocol)

Tabella 2 - Esempio di linguaggio HTML	
Codice HTML	Risultato
<b> Prova HTML </b>	<b>Prova HTML</b>
<FONT-FAMILY: Arial> Prova HTML</Font>	Prova HTML

Questo linguaggio è stato poi esteso con linguaggi di automazione di tipo scripting (JavaScript, ecc..) ed integrato con linguaggi di programmazione che è possibile far processare direttamente dal server, rendendo così possibile l'utilizzo delle pagine web come interfaccia utente per le applicazioni web. Inoltre dalla integrazione di più tecnologie, nascono nuove tecniche, alcune delle quali si propongono come vere e proprie rivoluzioni per l'utente di servizi web, come la tecnologia AJAX (Asynchronous JavaScript and XML). Quest'ultima è una tecnica di sviluppo web per creare applicazioni interattive. L'obiettivo di tale tecnica è quello di ottenere pagine web che rispondono in maniera più rapida, grazie allo scambio in background di piccoli pacchetti di dati con il server, così che l'intera pagina web non debba essere ricaricata ogni volta che l'utente effettua una modifica. Questa tecnica riesce, quindi, a migliorare l'interattività, la velocità e l'usabilità di una pagina web.

Ajax utilizza una combinazione di:

- HTML (o XHTML) e fogli di stile per la formattazione della pagina;
- DOM (Document Object Model) manipolato attraverso un linguaggio ECMAScript come JavaScript o JScript per mostrare le informazioni ed interagirvi;
- l'oggetto XMLHttpRequest per l'interscambio asincrono dei dati tra il browser dell'utente e il web server. In alcuni framework Ajax e in certe situazioni, può essere usato un oggetto Iframe invece di XMLHttpRequest per scambiare i dati con il server e, in altre implementazioni, tag <script> aggiunti dinamicamente (JSON);
- XML come formato di scambio dei dati, anche se di fatto qualunque formato può essere utilizzato, incluso testo semplice, HTML preformattato, JSON e perfino EBML. Questi file sono solitamente generati dinamicamente da script lato server.

Le applicazioni web che usano Ajax richiedono browser che supportano le tecnologie necessarie (quelle dell'elenco sopra) quali Mozilla Firefox, Internet Explorer, Opera, Konqueror, Safari ecc.. Grazie al fatto di riuscire a rinnovare sulla pagina web solo alcune parti in base alla richiesta dell'utente, questa

tecnologia ha aperto le frontiere a quello che viene oggi chiamato “Web 2.0”, cioè servizi web con pagine più ricche di contenuti dinamici. L'applicazione di queste innovazioni alle schede di raccolta dati, semplifica e snellisce enormemente l'utilizzo da parte degli utenti, soprattutto per le schede in cui i dati immessi fanno riferimento a tabelle molto grosse, come ad esempio le tossicità basate sui criteri CTCAE v3.0. Ovviamente, l'applicazione di queste innovazioni, che possono semplificare il lavoro degli utenti, complica la vita ai tecnici che devono badare a non dimenticare che leggerezza e compatibilità sono altresì requisiti fondamentali per il successo del sistema.

### **Sicurezza della comunicazione**

La raccolta di dati soprattutto clinici e quindi legati alle vicende personali dei pazienti coinvolti, implica la necessità di porsi un problema di sicurezza, privacy ed archiviazione nei confronti sia dei pazienti che degli sperimentatori. La legge italiana protegge la privacy degli utenti di un qualsiasi servizio e obbliga gli erogatori di tali servizi a provvedimenti mirati alla garanzia della privacy sulle informazioni dei propri utenti. Quando si tratta di dati particolarmente sensibili, quali sono le informazioni sulla salute e la cura dei pazienti, queste regole sono ancora più rigide.

In generale, anche se non vi sono leggi vigenti su questo argomento, dato l'ampio respiro di utenza di un servizio web sarebbe bene applicare regole di sicurezza generali al sistema quali:

- regolamentare l'accessibilità ai dati solo ad utenti abilitati e certificati tramite dispositivi identificativi (User/Password, certificato personale, pin ecc.)
- proteggere i dati che attraversano la rete internet viaggiando dallo sperimentatore fino al servizio web tramite crittografia (certificato SSL, protocollo https)
- predisporre un meccanismo di Audit Trail ( Food and Drugs Administration Compliant) per i dati inseriti ed uno di log per le operazioni degli utenti
- programmare copie di sicurezza dell'intero sistema in automatico per evitare perdite di dati nel caso di disastro
- usare sistemi ridondanti per evitare disservizi in caso di guasto.



L'accesso alle schede elettroniche di raccolta dei dati dovrebbe essere limitato ai soli sperimentatori responsabili di ogni centro reclutatore, così come, peraltro, classicamente avveniva per l'accesso alle schede cartacee. Il servizio dovrebbe, quindi, avere un archivio di utenti dotati di credenziali di autenticazione, ed abilitare ogni utente solo alle funzioni a lui riservate. Se l'autenticazione avviene tramite password, dovrebbero essere applicate regole di costituzione della stessa che impediscano parole troppo corte, prive di numeri e/o segni di interpunzione e utilizzate da troppo tempo, segnalando all'utente una scadenza dopo un certo intervallo di tempo. Buona regola sarebbe anche impostare un tempo di scadenza della sessione web non troppo alto (di solito è 15 minuti) per limitare i danni nel caso in cui lo sperimentatore una volta certificato ed entrato nelle funzioni a cui può accedere, lasci il computer incustodito senza aver effettuato l'operazione di uscita dal servizio. A quel punto se la sua assenza fosse prolungata, qualcun altro potrebbe usare le funzioni riservate allo sperimentatore sfruttandone le credenziali precedentemente immesse. Limitando il tempo di scadenza della sessione, limitiamo quindi il tempo nel quale, se lasciato incustodito il computer, le credenziali dello sperimentatore hanno valore e quindi potrebbero essere utilizzate da altri. Questo tempo è però anche il limite massimo nel quale lo sperimentatore può inserire i dati in una scheda elettronica di raccolta dati, quindi questo tempo non può essere troppo piccolo, ed andrebbe comunque comunicato allo sperimentatore nel momento in cui comincia a riempire i dati della scheda di raccolta elettronica. Quando un normale utente di Internet, durante la navigazione, si trova ad inviare dati verso un sito web, come ad esempio avviene quando usiamo la posta elettronica direttamente dalle pagine web (LiberoMail, HotMail, ecc.), questi dati vengono inviati "in chiaro", quindi ammesso che qualcuno analizzasse i dati che in quel momento viaggiano fra il computer ed il sito web, potrebbe leggerne il contenuto e venire a conoscenza dei dati che abbiamo inserito. Per ovviare a questo problema esiste una tecnica che prende il nome di crittografia. La parola *crittografia* deriva dalla parola greca *kryptós* che significa nascosto e dalla parola greca *gráphein* che significa scrivere. Questa tecnica quindi trasforma i dati che viaggiano fra il computer

ed il servizio in modo che se analizzati non possano essere utilizzati perché incomprensibili. Chiaramente il servizio a cui arrivano i dati deve essere in grado di ritrasformare i dati nella loro forma originale. La tecnologia più usata per la crittografia su Internet è quella del Secure Socket Layer (SSL); consiste nello scambio di due certificati, uno pubblico ed uno privato, all'inizio della sessione, e nell'utilizzo del protocollo https (hyper text transfer protocol secure) per il trasporto dei dati. In questo modo anche i dati sensibili e personali possono essere trasmessi tramite la rete Internet con la certezza che se qualcuno dovesse intercettarli durante il passaggio non potrebbe utilizzarli se non dopo una decrittazione che, senza disporre delle chiavi di crittografia, costerebbe un lavoro tecnico specialistico mastodontico e, probabilmente, non proporzionato al valore di dati usati per la ricerca clinica. Se le schede di raccolta dei dati sono integrate in un servizio web regolato da autenticazione per l'accesso, le attività che lo sperimentatore è abilitato a fare sono molteplici. Oltre all'inserimento dei dati sulle schede di raccolta elettroniche, dovrebbe poter cambiare il suo profilo personale per aggiornare i propri recapiti o cambiare la propria password, o magari prendere visione di altri studi presenti nello stesso sito web per valutare la opportunità di prendervi parte. Tutte queste attività, per questioni di sicurezza, andrebbero tracciate tramite un sistema di logging in modo da poter risalire alla navigazione di un utente per individuare eventuali abusi di credenziali. Consideriamo anche che le schede, dopo l'inserimento, dovrebbero poter essere aggiornate o corrette per errato o incongruo inserimento dati o per la natura stessa della scheda. Questi cambiamenti della scheda originale dovrebbero essere conservati tramite un sistema di Audit Trail. Tramite questa tecnica è possibile conservare tutti i dati precedentemente inseriti per ogni informazione, in modo da risalire alla storia della scheda in caso di necessità sopravvenuta durante la fase di analisi dei dati. Inoltre ogni aggiornamento andrebbe accompagnato da una motivazione esplicitamente inserita dallo sperimentatore al momento dell'aggiornamento, utile non solo in fase di ricostruzione della storia della scheda ma anche come indicazione dei cambiamenti per i datamanager che effettuano il controllo dei dati.

## **Sicurezza dell'infrastruttura**

Un sistema informatico complesso composto da computers, stampanti ed apparecchiature di rete, per garantire un funzionamento affidabile e senza interruzioni di servizio ha bisogno di una solida progettazione sia logica che fisica. Una buona potenza, affidabilità e manutenzione del server su cui risiede il sistema e della struttura di rete alla quale è collegato sono requisiti fondamentali affinché l'intero sistema riesca a garantire una buona qualità del servizio. Se il server poi è esposto alla rete Internet, bisogna progettare anche un sistema di filtraggio e monitoraggio della rete per evitare intrusioni e malware.

Il server, che è il cuore del sistema, oltre ad essere di ottima qualità e con un servizio assistenza affidabile e veloce dovrebbe avere un buon sistema di salvataggio dati e sottosistemi ridondanti per quelle parti elettriche e meccaniche che vanno incontro più spesso alla rottura.

Il salvataggio dei dati con una frequente cadenza su supporti affidabili e la loro archiviazione in un luogo sicuro ci garantisce la possibilità di far ripartire l'intero sistema da un determinato punto temporale, in caso di disastri quali alluvioni, terremoti o incendi che possano coinvolgere l'infrastruttura. Ad esempio è possibile salvare i dati su cartucce removibili che possono essere archiviate in una cassaforte ignifuga o trasferite in strutture lontane da quella in cui risiede il server; in alternativa è possibile fare la copia dei dati direttamente tramite la rete su supporti di Network Storage dislocati abbastanza lontano dalla sede del server. Spesso è utile anche una copia dei dati più sensibili piuttosto che una copia dell'intero sistema su un supporto di più semplice accessibilità per il ripristino veloce di singoli file andati persi per errate manovre degli utilizzatori o casi simili; questo però non può mai sostituire il backup principale.

Una infrastruttura ridondante invece è in grado di continuare a funzionare anche se una sua parte vitale smette di funzionare; è quindi dotata di parti formalmente inutili al suo normale funzionamento, ma che entrano in funzione immediatamente se la stessa parte normalmente operativa si ferma, senza creare interruzioni di servizio.

Per quanto riguarda il server quindi dovrebbe adottare sistemi di ridondanza almeno sull'alimentazione (doppio alimentatore e gruppo di continuità), per le interfacce di rete e per le memorie di massa (Hard disk); per queste ultime i sistemi RAID sono i più adottati.

RAID significa **Redundant Array of Independent Disks** cioè matrice ridondante di dischi indipendenti. In pratica il file system è composto di più dischi sui quali l'informazione è replicata più volte in modo che alla rottura di un disco fisico i dati siano ancora tutti disponibili. I livelli di RAID più usati in questi casi sono il livello 1 detto anche mirroring ed il livello 5. Il livello 1 è composto di soli due dischi su cui i dati vengono scritti contemporaneamente; alla rottura di un disco, l'altro continua a funzionare ed il controller segnala l'errore per permettere la sostituzione del disco rotto. Una variante consiste nel livello 0+1 in cui ogni disco del livello 1 è sostituito da due dischi integrati dal livello 0 (detto anche striping) che unisce due dischi in un unico file system scrivendo i dati separandoli sui due dischi e quindi incrementando notevolmente le prestazioni che sono il tallone di Achille del livello 1.

Il livello 5 invece migliora le prestazioni e la flessibilità poiché è composto da al meno 3 dischi con nessun limite teorico ad un numero massimo di dischi, ma la prassi comune ne limita l'utilizzo per un massimo di 14 dischi; questo limite pratico è dato da una semplice considerazione: Il livello 5 prevede la rottura di un solo disco alla volta, all'aumentare dei dischi aumenta il rischio che se ne rompano due contemporaneamente o comunque che ci sia un'altra rottura durante la ricostruzione del primo disco sostituito, operazione che impiega in genere un tempo lungo che aumenta all'aumentare dei dischi. Oltre i 14 dischi si preferisce il livello 6 che supporta la rottura contemporanea di due dischi. Il livello 5 quindi usa una divisione dei dati a livello di blocco con i dati di parità distribuiti tra tutti i dischi appartenenti al RAID, permettendo quindi che uno si rompa senza perdite di dati e migliorando le prestazioni rispetto alla doppia operazione del livello 1.

Per la ridondanza della comunicazione tramite rete è bene prevedere sul server almeno due interfacce di rete di cui almeno una non integrata sulla piastra principale; in questo modo potremmo usare sistemi di aggregazione ridondante (funzionano con accesso contemporaneo dividendosi le richieste, se una si rompe l'altra assorbe tutte le richieste) per aumentare le prestazioni

quando non ci sono guasti, o di suddivisione logica dell'accesso preparando degli script che all'occorrenza fanno funzionare un'interfaccia al livello logico di quella non funzionante.

A questo punto anche l'infrastruttura di rete ha bisogno di una progettazione tale da garantire una affidabilità proporzionata a quella applicata per il server. L'adozione di collegamenti ed apparecchiature ridondanti almeno per il collegamento del server e del gateway verso Internet è consigliata così come una particolare attenzione alla configurazione del Firewall .

**Firewall** (termine inglese dal significato originario di parete refrattaria, muro tagliafuoco', "muro ignifugo"; in italiano anche parafuoco o parafiamma) è un componente passivo di difesa perimetrale che può anche svolgere funzioni di collegamento tra due o più tronconi di rete. Usualmente la rete viene divisa in due sottoreti: una, detta esterna, comprende l'intera Internet mentre l'altra interna, detta LAN (Local Area Network), comprende una sezione più o meno grande di un insieme di computer locali. In alcuni casi è possibile che si crei l'esigenza di creare una terza sottorete detta DMZ (o zona demilitarizzata) atta a contenere quei sistemi che devono essere isolati dalla rete interna ma devono comunque essere protetti dal firewall.

Grazie alla sua posizione strategica, il firewall risulta il posto migliore ove imporre delle logiche di traffico per i pacchetti in transito e/o eseguire un monitoraggio di tali pacchetti. La sua funzionalità principale in sostanza è quella di creare un filtro sulle connessioni entranti ed uscenti, in questo modo il dispositivo innalza il livello di sicurezza della rete e permette sia agli utenti interni che a quelli esterni di operare nel massimo della sicurezza.

Una funzione spesso associata al firewall è quella di NAT (traduzione degli indirizzi di rete), che può contribuire a rendere inaccessibili i calcolatori sulla rete interna.

Molti firewall possono registrare tutte le operazioni fatte (logging), effettuare registrazioni più o meno selettive (ad esempio, registrare solo i pacchetti che violano una certa regola, non registrare più di N pacchetti al secondo), e tenere statistiche di quali regole sono state più violate. Quindi anche un regolare monitoraggio delle attività di rete si aggiunge alle buone regole sulla sicurezza del sistema.

Tutte le risorse della rete vanno comunque messe in sicurezza applicando ad ognuna una ACL (Access control list), cioè una lista di utenti identificati da relativa password ai quali siano accessibili solo le risorse a loro assegnate.

### **Scegliere il DBMS**

Un **Database Management System** (abbreviato in **DBMS**) è un sistema software progettato per consentire la creazione e manipolazione efficiente di database (ovvero di collezioni di dati strutturati) solitamente da parte di più utenti. I DBMS svolgono un ruolo fondamentale in numerose applicazioni informatiche, dalla contabilità, la gestione delle risorse umane e la finanza fino a contesti tecnici come la gestione di rete o la telefonia.

Se in passato i DBMS erano diffusi principalmente presso le grandi aziende e istituzioni (che potevano permettersi l'impegno economico derivante dall'acquisto delle grandi infrastrutture hardware necessarie per realizzare un sistema di database efficiente), oggi il loro utilizzo è diffuso praticamente in ogni contesto. La teoria dei database, e dei DBMS, rappresenta da sempre uno dei filoni più solidi e importanti dell'informatica. Un DBMS è differente dal concetto generale di applicazione sui database, in quanto è progettato per sistemi multi-utente. A tale scopo, i DBMS si appoggiano a kernel che supportano nativamente il multitasking e il collegamento in rete. Una tipica applicazione per la gestione dei database non includerebbe, infatti, tali funzionalità, ma si appoggerebbe al sistema operativo per consentire all'utente di fruirne dei vantaggi. Un DBMS può essere costituito da un insieme assai complesso di programmi software che controllano l'organizzazione, la memorizzazione e il reperimento dei dati (campi, record e archivi) in un database. Un DBMS controlla anche la sicurezza e l'integrità del database. Il DBMS accetta richieste di dati da parte del programma applicativo e "istruisce" il sistema operativo per il trasferimento dei dati appropriati.

Il sistema di sicurezza dei dati impedisce agli utenti non autorizzati di visualizzare o aggiornare il database. Mediante l'uso di *password* (parole d'ordine) agli utenti è permesso l'accesso all'intero database o ad un suo

sottoinsieme: in questo secondo caso si parla di *subschema*. Per esempio, un database di impiegati può contenere tutti i dati riguardanti un singolo soggetto, ma un gruppo di utenti può essere autorizzato a vedere solamente i dati riguardanti lo stipendio, mentre altri utenti possono essere autorizzati a vedere solamente le informazioni che riguardano la sua storia lavorativa e la situazione sanitaria.

Il DBMS può mantenere l'integrità del database non consentendo a più utenti di modificare lo stesso record contemporaneamente (blocco del record). Il database può impedire l'immissione di due record duplicati; per esempio può essere impedita l'immissione nel database di due clienti con lo stesso numero identificativo (*campi chiave*). L'insieme di regole che determinano l'integrità e la consistenza di una base di dati prendono il nome di Vincoli di integrità referenziale.

I linguaggi di interrogazione del database mediante *query* (interrogazioni) e i generatori di *report* permettono agli utenti di interrogare in maniera interattiva il database e di analizzarne i dati.

Se il DBMS fornisce un modo per aggiornare ed immettere nuovi dati nel database, oltre che per interrogarlo, questa capacità permette di gestire database personali. Comunque queste funzionalità non danno la possibilità di mantenere traccia delle revisioni e non forniscono gli strumenti necessari alla gestione di una organizzazione multi-utente. Questi controlli sono disponibili solamente quando un insieme di programmi applicativi sono appositamente costruiti per gestire e coordinare ciascuna funzione di immissione o modifica dei dati.

## DBMS e sistemi informativi

Un sistema informativo commerciale è costituito da soggetti (clienti, impiegati, venditori) e attività (ordini, pagamenti, acquisti, ecc.). La progettazione del database (*database design*) è il processo decisionale su come organizzare questi dati in tipi di record e su come ciascun tipo di record si relaziona con gli altri. Il DBMS dovrebbe rispecchiare la struttura dei dati dell'organizzazione e gestire in maniera efficiente le varie transazioni.

Quando si usa un DBMS i sistemi informativi possono essere adeguati molto facilmente al cambiamento delle richieste informative dell'organizzazione. Possono essere aggiunte al database nuove categorie di dati senza dover stravolgere il sistema esistente.

### **Architettura e organizzazione**

Le organizzazioni possono usare un DBMS per gestire il normale processo quotidiano delle transazioni e in un secondo tempo spostare il dettaglio in un altro computer che usa un altro DBMS più adatto per gestire interrogazioni casuali e l'attività di analisi. Le decisioni globali circa l'architettura dei sistemi informativi, sono gestite dagli analisti di sistema e dagli amministratori dei dati. La progettazione di dettaglio del database è demandata agli amministratori del database stesso.

I tre tipi di organizzazione più comuni sono il modello gerarchico, il modello reticolare e il modello relazionale: il modello dominante oggi è quello relazionale, normalmente utilizzato con il linguaggio di interrogazione SQL. Molti DBMS supportano le API (Application Program Interface) dell'Open Database Connectivity (ODBC) o Java Database Connectivity (JDBC, lo standard per Java), che forniscono ai programmatori strumenti standardizzati per l'accesso ai database.

I *database server* sono computer ottimizzati per ospitare i programmi che costituiscono il database reale e sui quali girano solo il DBMS e il software ad esso correlato (nelle situazioni reali spesso questi computer svolgono anche altre funzioni non correlate con la gestione del database). Di solito si tratta di macchine multiprocessore e con dischi fissi configurati in modalità RAID per una memorizzazione stabile ed affidabile dei dati che garantisca la continuità del servizio anche in caso di guasto ad un componente (sistemi *fault tolerant*). In ambienti dove vengono processate transazioni con moli di dati particolarmente elevate vengono utilizzati anche componenti *hardware* che hanno la funzione specifica di acceleratori di database e che sono collegati ad uno o più server attraverso canali preferenziali ad alta velocità.

Sempre più frequentemente si assiste alla integrazione delle basi di dati e di Internet: una vasta classe di applicazioni della rete fa uso di informazioni presenti su basi di dati; esempi di questo tipo di applicazioni vanno dai



cataloghi delle imprese, disponibili per il pubblico, alle edizioni *on-line* dei giornali e dei quotidiani. Per garantire un linguaggio di modellizzazione che consenta di passare dalla visualizzazione dei dati in un formato compatibile con le basi di dati, ad una "vista" concettuale del futuro sito web esiste un linguaggio specifico chiamato WebML.

## Il Modello Relazionale

Il termine **Relational database management system (RDBMS)** (sistema relazionale per la gestione di basi di dati) indica un database management system basato sul modello relazionale, ed è stato introdotto da Edgar F. Codd. Questi ha introdotto il termine nel testo del seminario "A Relational Model of Data for Large Shared Data Banks" (un modello relazionale di dati per gestire grandi banche dati condivise). In questo scritto ed in altri successivi, Codd definì cosa intendeva per **relazionale**. Una nota definizione di ciò che costituisce un RDBMS è data dalle 12 regole di Codd. Tuttavia, molte delle prime implementazioni del modello relazionale non erano conformi a tali regole, per cui il termine venne gradualmente cambiato fino a descrivere una più ampia classe di sistemi di basi di dati. I requisiti minimi per cui quei sistemi venissero chiamati RDBMS erano:

- deve presentare i dati all'utente sotto forma di relazioni (una presentazione a tabelle può soddisfare questa proprietà)
- deve fornire operatori relazionali per manipolare i dati in forma tabellare

Non c'è un accordo unanime su ciò che può chiamarsi un DBMS "relazionale", e le definizioni più popolari sono piuttosto imprecise. Alcuni sostengono che perfino presentare una visione dei dati sotto forma di righe e colonne sia sufficiente a qualificare un RDBMS.

Molti teorici dei modelli di dati sostengono invece che se un database non implementa tutte le regole di Codd, non può dirsi relazionale. Questa definizione lascia fuori molti dei database in commercio, non considerandoli "veramente-relazionali" (TRDBMS), ma piuttosto "pseudo-relazionali" (PRDBMS). I critici di questa posizione sostengono che è eccessivamente

rigida, notando che il solo uso dell'SQL (Structured Query Language) sarebbe di per sé sufficiente a violare le regole di Codd.

Al giorno d'oggi, la scelta di un RDBMS o di un altro è diventata molto meno dipendente dalla aderenza o meno a tutte le 12 regole di Codd, e molto più dipendente dal costo totale di utilizzo che hanno per le organizzazioni di gestione dei dati. Questo oltre ad essere un peccato, è ironico, dato che soddisfare gli appropriati criteri relazioni renderebbe i prodotti più affidabili, consistenti, produttivi e aumenterebbe le prestazioni, e quindi porterebbe alla fine ad un minore costo di utilizzo.

Da quanto finora descritto è chiaro quanto sia fondamentale nella progettazione di un sistema integrato di gestione degli studi clinici la scelta del giusto sistema di archiviazione dei dati.

Le caratteristiche principali di un sistema DBMS che possa fare al caso nostro dovrebbero essere:

- Possibilità di archiviare e ricercare dati velocemente anche se i dati sono molto numerosi
- Possibilità di gestire le autorizzazioni sull'accesso ai dati
- Possibilità di funzionare con richieste contemporanee da più utenti
- Possibilità di registrare i dati tramite transazioni.
- Compatibilità con la maggior parte delle piattaforme software ed hardware
- Scalabilità, flessibilità e diffusione
- Che abbia strumenti per l'esportazione e l'importazione dei dati nei formati standard più diffusi e per le copie di sicurezza dei dati
- Che abbia strumenti automatici per il controllo ed il mantenimento dell'integrità relazionale dei dati
- Possibilità di azioni automatiche su eventi (Trigger)
- Che possa essere programmato ed interrogato con il linguaggio SQL (structured query language) che è il linguaggio standard più diffuso per i DBMS

Tutte queste caratteristiche sono più o meno comuni nei moderni DBMS disponibili; citando per referenza i più blasonati quali IBM DB2 ( il papà di tutti i database relazionali e quello per cui fu inventato il linguaggio SQL), Oracle e Microsoft SQLServer, oggi è possibile valutare anche parecchi DBMS di

categoria OpenSource con licenza d'uso GPL. I migliori fra questi sono sicuramente MySQL (recentemente acquisito da SUN Microsystem) e PostgreSQL.

Entrambi i DBMS hanno la potenza, la flessibilità, la compatibilità e la diffusione necessaria per essere il fulcro attorno il quale ruoterà il nostro sistema; forse MySQL vanta un numero molto superiore di utilizzo essendosi imposto nei primi anni di nascita delle applicazioni web, per le quali è una scelta di elezione.

MySQL dalla versione 5.0 in poi è diventato oltre che potente e veloce quale già era, un DBMS completo di tutti gli strumenti necessari per ogni esigenza di archiviazione. Configurabile in modo da essere leggero quando si tratta di gestire una semplice rubrica o mastodontico dove i dati si misurano in milioni di registrazioni al minuto, è possibile programmarlo e monitorarlo completamente dalla linea di comando oltre che con i tool grafici di amministrazione; è compatibile praticamente con tutti i sistemi operativi disponibili oggi lasciando ampia libertà nella scelta della soluzione Hardware/Sistema Operativo su cui andrà a funzionare, mantenendo tutte le sue caratteristiche. Inoltre al momento della costruzione del database è possibile decidere che tipo di tabelle utilizzare, che tipo di motore di registrazione e tutto quello che serve per creare un database altamente ottimizzato. Inoltre grazie al supporto per le transazioni (tramite il motore INNODB) è possibile tenere in sospenso i dati finchè tutte le fasi di una registrazione che coinvolga più tabelle relazionate si siano concluse con successo. Il suo diffusissimo utilizzo, mette a disposizione una notevole quantità di forum, guide, libri e quant'altro per impararne il funzionamento e risolvere i problemi più comuni; è comunque disponibile un'assistenza tecnica a pagamento e dei software di utilità a pagamento per chi avesse l'esigenza di avere tool più comodi ed evoluti e di essere seguito da un esperto.

## **Linee guida per un progetto di gestione integrata**

Una gestione integrata dei dati relativi alla sperimentazione clinica di fase III coinvolge, come abbiamo visto, una vasta mole di dati di differente entità e natura, ma tutti in qualche modo relazionati. Quello che andremo a fare è stilare a grandi linee un ambizioso progetto che preveda la possibilità che i datamanager riescano a gestire in autonomia l'intero processo di gestione, dalla progettazione dello studio in base al protocollo, alla gestione dei comitati etici, alla progettazione delle CRF elettroniche, alla produzione dei report di bilanciamento; tutto questo tramite una web application utilizzabile da un comune browser internet.

La prima considerazione da fare è che probabilmente conviene che le applicazioni web siano almeno due, se non di più, per separare dal punto di vista del funzionamento logico le attività di amministrazione e quelle invece che possono svolgere gli sperimentatori quando arruolano un paziente.

### **La gestione degli utenti.**

Tutto il progetto ruota attorno ad uno scopo principale: mettere a disposizione degli sperimentatori uno strumento per l'arruolamento dei pazienti e per l'inserimento dei dati acquisiti durante le visite che riguardano lo studio clinico in questione. A tale proposito facciamo le seguenti considerazioni:

- 1) Ad uno studio clinico partecipano i centri, non gli sperimentatori
- 2) Un centro per partecipare ha bisogno che uno dei suoi sperimentatori sia interessato allo studio e lo promuova presso il proprio centro
- 3) Un centro non può partecipare allo studio se il suo Comitato Etico Indipendente (CEI) non esprime parere favorevole alla partecipazione

Alla luce di queste considerazioni abbiamo già uno scenario dei dati che dovremmo andare a gestire:

- 1) Un archivio degli studi clinici al quale referenziare le autorizzazioni dei centri e degli sperimentatori, ed al quale faranno riferimento poi i dati per l'arruolamento e la raccolta dei dati.
- 2) un archivio dei centri in cui ognuno ha fra i vari dati identificativi anche un codice numerico univoco in grado di identificarlo all'interno dei vari studi clinici a cui partecipa, e con una tabella delle autorizzazioni che il centro ha per ogni studio
- 3) un archivio dei Comitati Etici Indipendenti (CEI) con i dati anagrafici e referenziato all' archivio dei centri, avendo ben presente che un CEI può servire più di un centro
- 4) un archivio degli sperimentatori referenziato ai centri, con un gran numero di informazioni di contatto, visto che sono le persone che poi andranno ad interagire con l'applicazione di arruolamento e raccolta dei dati. Anche in questo caso avremo bisogno di una tabella delle autorizzazioni che lo sperimentatore ha per ogni studio clinico

Nel progettare il database per queste informazioni non dimentichiamo che abbiamo bisogno di gestire alcuni flussi di lavoro su questi dati:

- 1) un flusso di lavoro importante nella fase di partenza dello studio clinico, quello che prevede invito, adesione, incarico e autorizzazione di centri e sperimentatori ad uno studio (vedi figura 5)
- 2) un flusso per l'iscrizione all'utilizzo dei servizi da parte degli sperimentatori del tipo richiesta, valutazione, autorizzazione. Solo dopo questa procedura uno sperimentatore avrà un nome utente ed una password per poter accedere ai servizi relativi agli studi clinici (vedi figura 4)

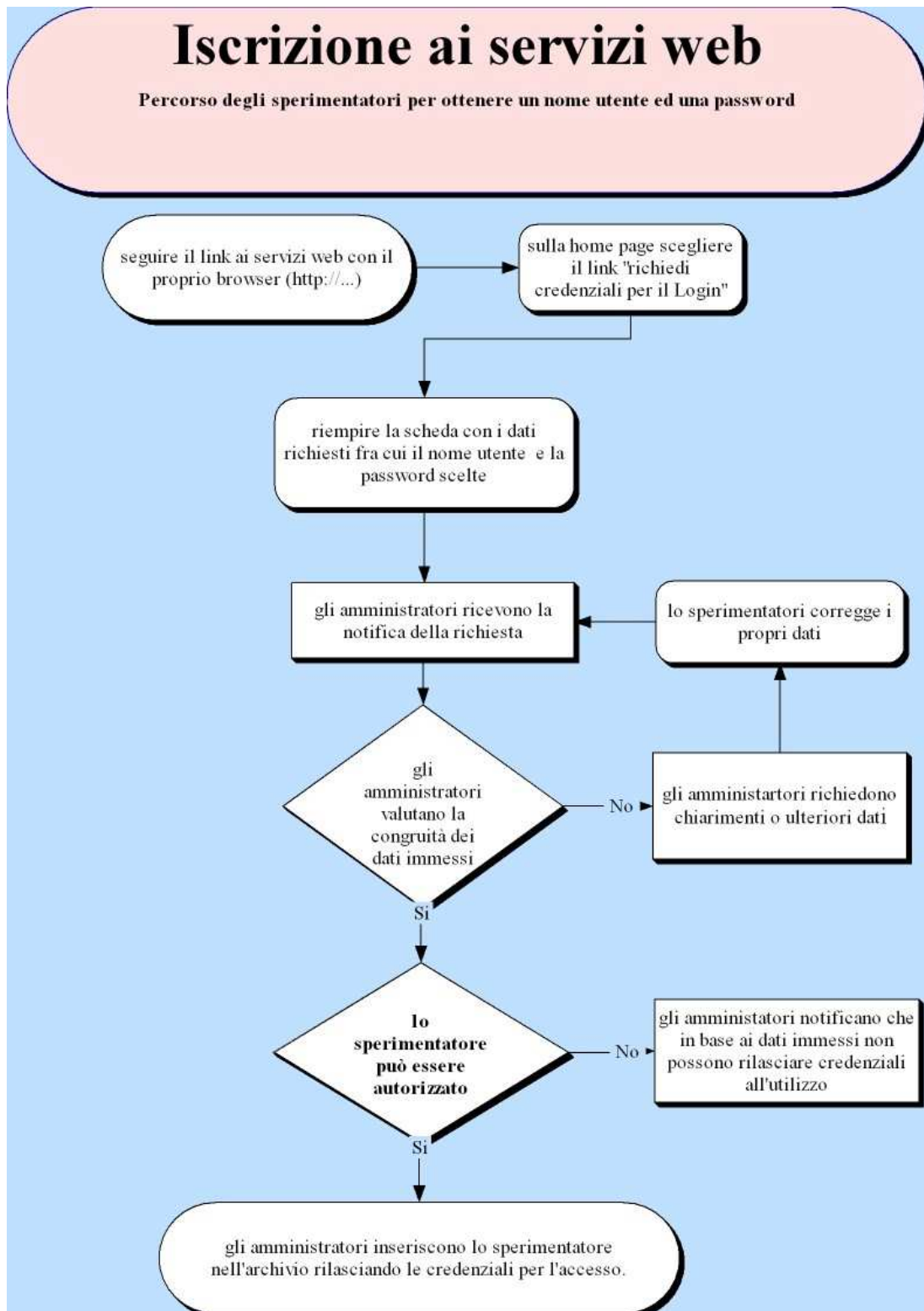


figura 4

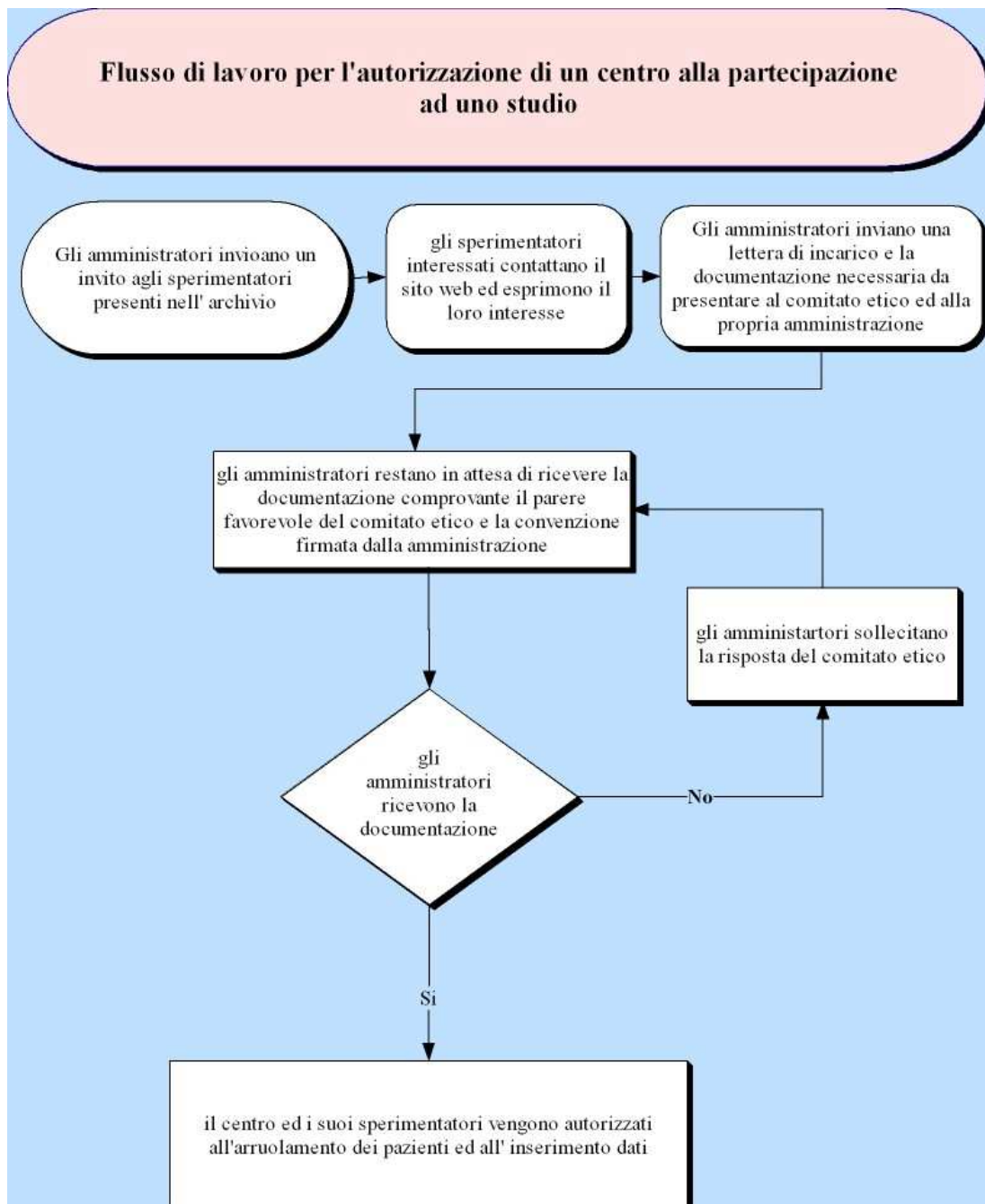


figura 5

Soprattutto per quanto riguarda il primo dei due flussi di lavoro esposti, è importante prevedere strumenti di controllo quali report con calcoli sulle date per il monitoraggio dei tempi di risposta dei Comitati Etici ed amministrazioni dei centri periferici. In particolare è importante gestire un log delle comunicazioni intercorse fra il centro coordinatore ed i centri periferici in questa fase, poiché non è raro il caso di richieste di modifiche, rettifiche o chiarimenti sul protocollo o sulla convenzione da parte dei Comitati Etici e delle amministrazioni; tracciare tutte queste informazioni per data facilita notevolmente la gestione dell'attivazione dei centri reclutatori.

Una volta ottenuta la documentazione completa da un centro gli sperimentatori che ne fanno parte possono essere autorizzati all'arruolamento dei pazienti ed all'inserimento dei dati tramite le CRF elettroniche.

### **Progettare lo studio, le visits e le CRF elettroniche**

La gestione degli utenti (sperimentatori) e dei centri è finalizzata all'arruolamento di pazienti ed alla raccolta dei dati tramite le CRF elettroniche.

Dobbiamo quindi prevedere di produrre gli strumenti necessari e medici e datamanager per la gestione di questa delicata tripletta. Come abbiamo già visto una gestione dello studio in generale è già prevista per il lato amministrativo (utenti, centri e comunicazioni e permessi associati) ; ora dobbiamo dedicarci ai parametri clinici stabiliti nel protocollo con il quale lo studio stesso è finito. In particolare dobbiamo stabilire

- 1) il numero massimo di pazienti arruolabili e prevedere che l'intera procedura faccia il controllo del numero di pazienti prima di procedere ad un nuovo arruolamento
- 2) il numero massimo di centri partecipanti e prevedere che la procedura blocchi le adesioni allo studio al raggiungimento dell'ultimo centro abilitato
- 3) Contatti con e-mail e numeri di telefono dei datamanager assegnati allo studio



- 4) Le terapie che possono essere assegnate ai pazienti arruolati alle quali verranno associate le specifiche visite e CRF
- 5) Le CRF che verranno utilizzate nelle visite

### **Modello per le CRF**

Come abbiamo già accennato, le CRF elettroniche, e più in generale tutte le parti del sistema con le quali gli sperimentatori devono interagire, sono un punto cruciale per la riuscita di un sistema di raccolta dati elettronica in uno studio clinico multicentrico. Gli sperimentatori sono generalmente medici non abituati ad interagire con sistemi informatici, e quando anche decidessero di prendere personale specializzato per la gestione dei dati, questo dovrà comunque affrontare delle difficoltà per la giusta interpretazione dei dati in cartella clinica, per cui meglio non complicargli la vita con ulteriori difficoltà da affrontare sul sistema di raccolta dei dati. Quindi dovendo tracciare delle linee guida su cui muoversi per la progettazione di un modello elettronico di CRF, dovremmo tenere presente che:

- 1) Nel momento in cui uno sperimentatore ha innanzi a se la CRF elettronica ha bisogno di tutto l'aiuto possibile per essere sicuro del contenuto e del formato dei dati che sta immettendo.
- 2) Dovrebbe avere a disposizione un aiuto descrittivo per ogni informazione da immettere con almeno un riferimento alle spiegazioni date nel protocollo.
- 3) Dovrebbe essere avvisato immediatamente dopo l'inserimento di eventuali errori appena commessi.
- 4) Dovrebbe essere ben chiaro quali sono le informazioni importanti ed obbligatorie.
- 5) Dovrebbe sempre poter inserire delle note personali riferite alla scheda.
- 6) Dovrebbe avere uno strumento di comunicazione telematico con gli amministratori dello studio che gli permetta di inserire quante meno informazioni possibili sui riferimenti allo studio, paziente, centro e CRF, per potersi concentrare sui contenuti della richiesta.

- 7) Lo stesso strumento dovrebbe poter essere usato dagli amministratori in fase di controllo dei dati.

Immaginiamo quindi che ogni campo in una CRF abbia a disposizione in una tabella una riga e 4 colonne. La prima colonna è dedicata alla descrizione del campo, alla sua intestazione: è questo il primo posto in cui i datamanager devono usare la maggior chiarezza possibile, l'intestazione deve essere precisa, chiara e sintetica. La seconda colonna è dedicata all'inserimento dei dati: in questo spazio l'applicazione deve implementare quante più strategie tecnologiche di interfaccia possibili. L'utilizzo del colore di fondo, ad esempio, per indicare che un campo è obbligatorio, o particolarmente importante, ma anche l'utilizzo di una preformattazione dell' inserimento: ad esempio nel caso di un inserimento di data il campo potrebbe essere preformattato per evitare di inserire caratteri non riconosciuti, per non dover inserire il carattere separatore e per inserire l'anno nel formato richiesto. Altra tecnica interessante potrebbe essere quella di applicare ad un campo un profilo di espressione regolare. Le espressioni regolari sono delle stringhe formate da indicazioni di riferimento per la corretta formattazione dei dati immessi; ad esempio per il nostro Codice di Avviamento Postale l'espressione regolare  $\wedge\{d\}5\$$  indica che la stringa immessa deve riferirsi a 5 e non meno caratteri tutti numerici. La sintassi delle stringhe di riferimento permette di creare espressioni regolari per qualsiasi tipo di informazione, dalla e-mail ai dati clinici specifici di un paziente, rendendolo un sistema flessibile ed efficace di controllo dei dati immessi. La quarta colonna è dedicata ad un link ipertestuale che fa riferimento ad un help descrittivo, magari con riferimento alle pagine del protocollo in cui sono toccati questi argomenti. Anche in questo caso la chiarezza e la sintesi sono importanti. La quinta colonna è dedicata alla segnalazioni degli errori. I messaggi d'errore devono essere molto chiari e specifici, ed in caso di errori multipli, segnalare gli errori uno alla volta partendo dall'errore più evidente, piuttosto che quello più importante, in modo da far concentrare lo sperimentatore su ogni errore. I campi di inserimento dovrebbero quindi essere disposti sulle righe della tabella divisi per sezioni di interesse e in un ordine logico quanto più possibile attinente all'inserimento di dati clinici in generale.

Lo strumento da progettare per i datamanager affinché possano creare le CRF elettroniche deve quindi permettere di stabilire quali informazioni devono essere richieste, quale tipo di dato, con quale formattazione e l'help in linea da visualizzare in caso di richiesta da parte dello sperimentatore; in più quali controllo di validità applicare al dato immesso. Queste informazioni devono poi essere ordinate nel modo più logico e divise in sezioni che diano un senso più chiaro alle intestazioni dei campi stessi. Questo software deve poi prevedere di poter cambiare questa disposizione o di poter correggere le impostazioni anche quando l'archivio dei pazienti è on-line senza perdere i dati immessi in precedenza. Una opzione interessante potrebbe essere quella di poter inserire quantomeno le intestazioni e gli help in più lingue in modo da rendere il sistema internazionale.

### **CRF “speciali”**

Nel progettare il modello per le CRF elettroniche dovremmo tener conto di alcune CRF che seguono struttura e comportamenti differenti: la CRF di registrazione di un paziente è un esempio lampante. Questo modello non solo deve richiedere le informazioni stabilite dai datamanager, ma anche i dati di stratificazione associati al gruppo di appartenenza del paziente prima di scrivere i dati nell'archivio deve inserire il paziente, assegnargli un numero di codice e riferirgli i dati da scrivere.

Un altro esempio è la scheda delle tossicità. In uno studio clinico la valutazione dell'effetto tossico data dai farmaci sui pazienti è uno degli aspetti più importanti sia ai fini dell'analisi sulla qualità di vita sia per la valutazione in itinere della qualità ed efficacia dei trattamenti; per questo la comunità scientifica internazionale ha stabilito un protocollo di riferimento della valutazione delle tossicità (CTC versione 3) in modo da poterle analizzare il più precisamente possibile. Il numero di queste classificazioni è abbastanza sostanzioso ed ad ognuna sono associati fra 1 e 5 gradi di tossicità che indicano la gravità del tipo di tossicità; ognuna di queste combinazioni poi ha una descrizione abbastanza dettagliata del suo significato. Risulta evidente che per facilitare il compito agli sperimentatori sarebbe bene presentargli una scheda che per le informazioni di tossicità faccia riferimento direttamente alla tabella delle CTC versione 3; inoltre

sarebbe opportuno mettere a disposizione un riferimento alle descrizioni del significato di ogni singolo grado di severità associato alla tossicità scelta.

Un'altra CRF da valutare separatamente dalle altre potrebbe essere quella associata agli eventi avversi verificatisi durante il trattamento; queste, comunemente chiamate SAE (Serious Adverse Event), dovrebbero avere innanzitutto un sistema di allerta con urgenza superiore alle altre, poiché devono essere valutate immediatamente ed eventualmente comunicate ad altri enti come L'Istituto Superiore di Sanità o la casa farmaceutica produttrice del farmaco in trattamento. Dopo la valutazione i medici del centro coordinatore possono decidere di qualificare una SAE come SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) assegnandole quindi una ancora maggiore importanza ai fini della valutazione del trattamento. Tutto questo va chiaramente previsto e memorizzato.

### **Le Visits: la linea temporale associata al trattamento.**

Ogni trattamento terapeutico prevede una serie di incontri fra il paziente ed i medici nella struttura di riferimento: questo incontro è detto visita, in inglese visit. Le visits sono quindi l'unità temporale durante la quale il paziente riceve il trattamento terapeutico a lui assegnato. Per ogni differente visit è prevista la compilazione di una serie di CRF delle quali alcune obbligatorie, cioè senza le quali la visit non ha senso, ed altre opzionali da compilare solo in caso di necessità. Ad esempio una CRF di tipo SAE è tipicamente opzionale in quanto un evento avverso non è prevedibile. Le visits in un percorso terapeutico sono in modo imprescindibile consecutive nel tempo ed inoltre possono essere cicliche, cioè ripetute un numero di volte fisso o variabile a secondo dei casi. Chiaramente un ciclo anche se a numero fisso può essere interrotto da un evento avverso o dalla uscita del paziente dallo studio. Uno schema di esempio è riportato in figura 7. Le visits cicliche andrebbero chiaramente programmate una volta sola con l'indicazione del numero di cicli. In genere nel protocollo sono previsti dei tempi abbastanza precisi, espressi nella maggior parte dei casi in settimane, fra una visit e l'altra e fra un ciclo e l'altro in caso di visits cicliche: prevedere sia le date di registrazione effettiva sia quelle previste dal protocollo può dare ai

datamanager l'opportunità di studiare i tempi medi di inserimento o rintracciare centri che inseriscono i dati con notevole ritardo.

### **In sintesi**

Abbiamo visto come un progetto di gestione integrale di uno studio clinico multicentrico preveda un vasto numero di informazioni relazionate che vanno gestite, almeno per la parte che dovranno utilizzare gli sperimentatori, in modo chiaro e semplice. Sulla base del modello relazionale in figura 6 possiamo ipotizzare che l'intero sistema possa essere gestito da alcuni moduli software:

- 1) Un'applicazione (web o desktop) che permetta agli amministratori di gestire gli utenti, i centri, i comitati etici e gli studi per quanto riguarda la parte amministrativa dell'abilitazione di un centro all'arruolamento: inviti, adesioni, incarichi, abilitazioni, documentazione.
- 2) Un'applicazione (web o desktop) che permetta agli amministratori e datamanager di progettare lo studio nelle sue parti costitutive: CRF, visits, gruppi di pazienti, terapie, stratificazione e quant'altro sia necessario per la costruzione della timeline e delle CRF da inserire per ogni paziente sulla base della terapia assegnata.
- 3) Un'applicazione web che consenta agli sperimentatori dislocati nei centri reclutatori di accedere agli studi clinici ed in base alle autorizzazioni avute, di scaricare la documentazione di riferimento allo studio, di ricercare un paziente già inserito, di inserire un paziente o di ottenere informazioni di base sull'intero gruppo di pazienti appartenente al proprio centro
- 4) Un'applicazione (web o desktop) per il monitoraggio attivo o tramite report delle azioni fatte dagli sperimentatori per quanto riguarda arruolamento ed inserimento dati.
- 5) Un'applicazione (web o desktop) che consenta l'esportazione dei dati in formato standard per l'importazione da parte dei software per l'analisi statistica dei dati

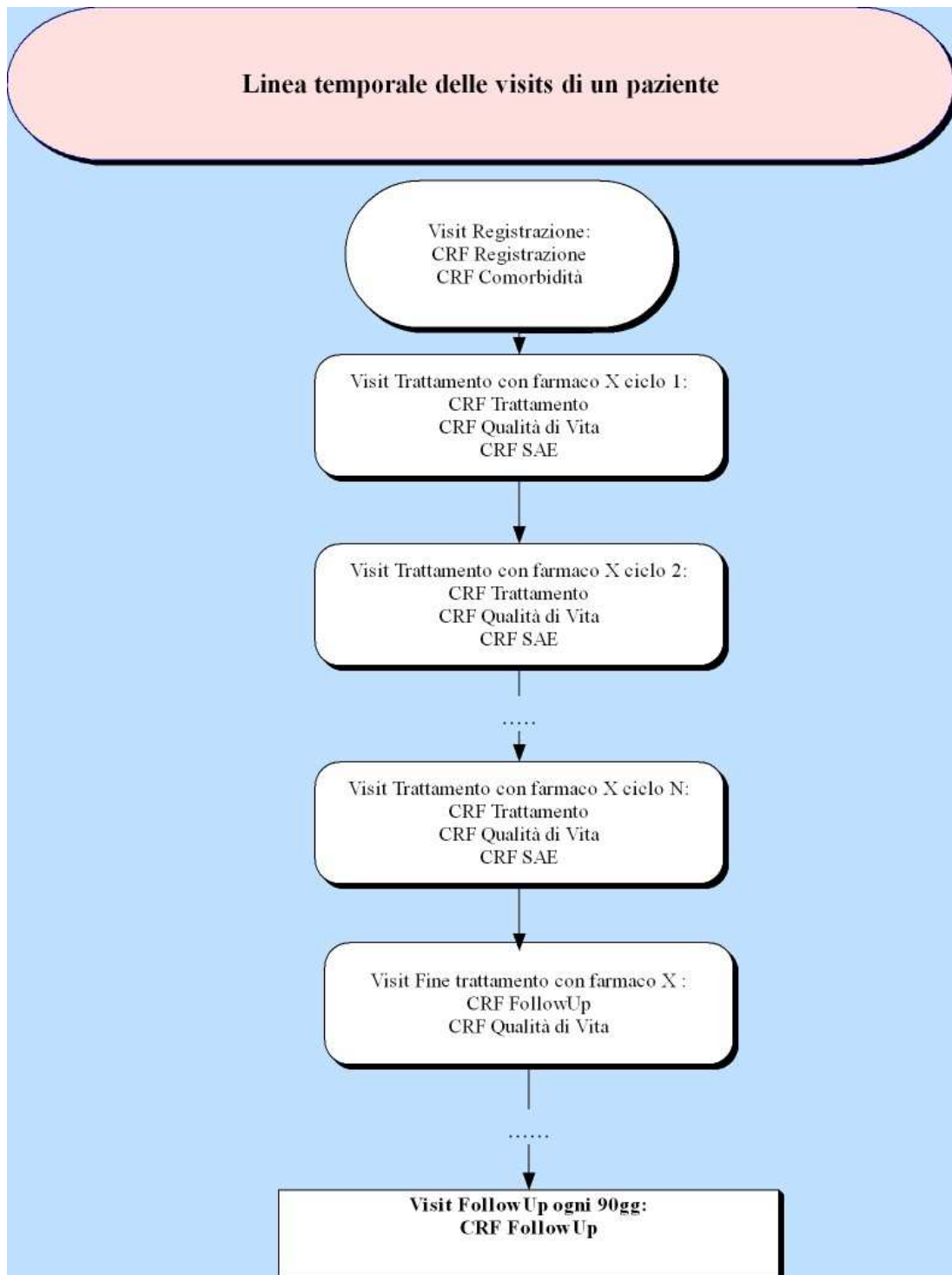


Figura 7

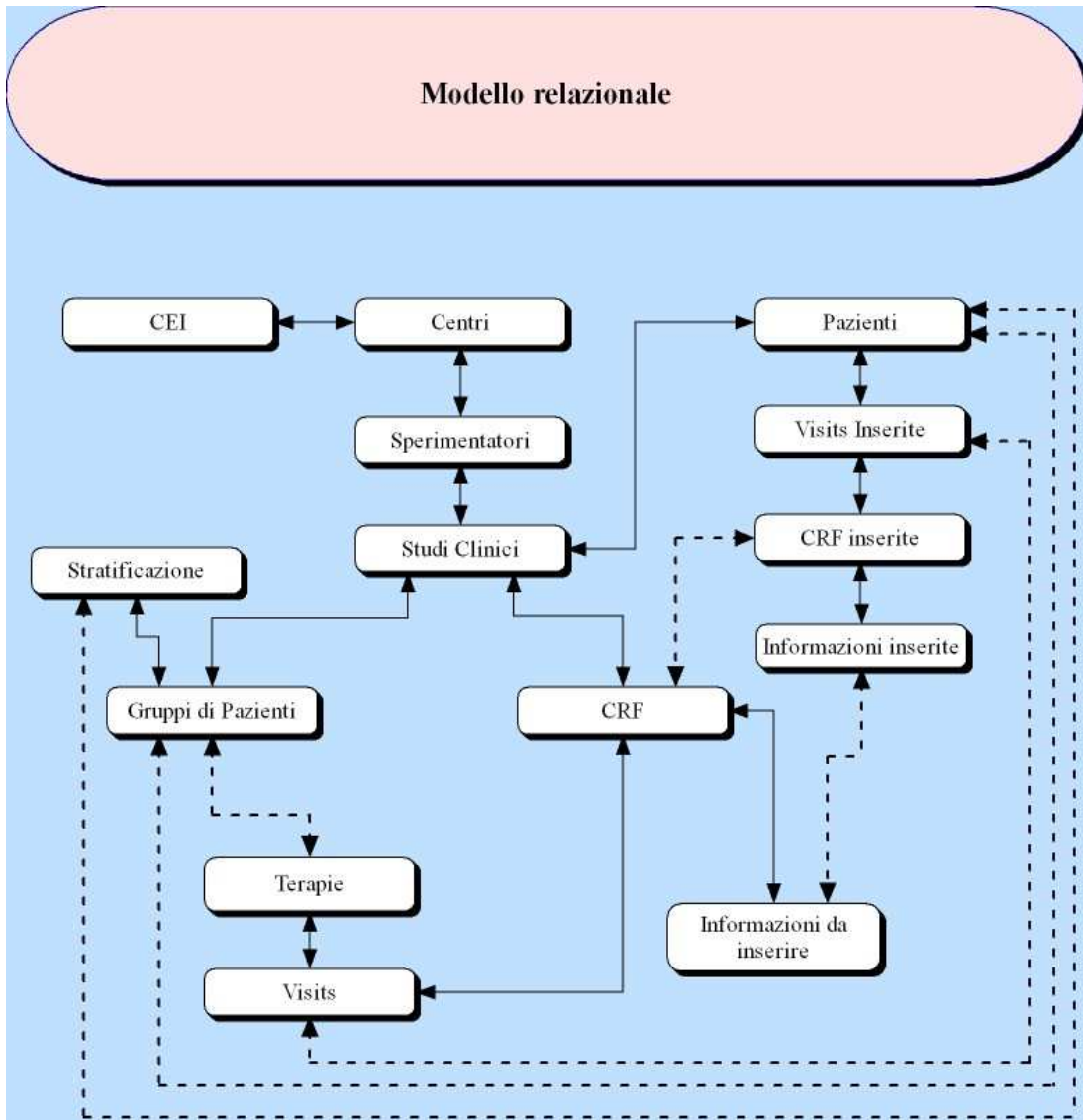


Figura 8

### L'esportazione dei dati

L'ultimo modulo software citato è il punto critico di parecchie applicazioni ,commerciali e non, di gestione integrata. Infatti tutto il lavoro fatto per raccogliere i dati in modo semplice e con una buona qualità dell'informazione, si perde in un attimo se poi l'accesso ai dati raccolti deve essere necessariamente fatto tramite lo stesso sistema. L'apertura del sistema verso altre forme di analisi o gestione è la chiave per rendere un sistema perfettamente integrabile in ogni contesto lo si vada ad implementare. Anche la scelta dei formati di esportazione è importante: è sconsigliabile scegliere formati interpretabili o importabili da software commerciali venduti con licenza proprietaria o formati non riconosciuti come standard e quindi non aperti nella sintassi di definizione. La scelta dovrebbe ricadere su formati universalmente ed ufficialmente riconosciuti come standard la cui importazione è prevista dalla stragrande maggioranza dei software commerciali o liberi. Il nostro sistema dovrà esportare i dati fondamentalmente in due formati:

- 1) un formato tipografico e testuale che possa essere stampato su carta o integrato in altri documenti di testo, di presentazione o di grafica editoriale
- 2) un formato dati di tipo tabellare che possa essere importato e rielaborato in software di foglio elettronico, di database o statistica

Nel primo caso, il formato testo semplice, quello che viene normalmente indicato con l'estensione TXT ci garantirebbe uno standard assoluto ed una enorme semplicità di gestione, ma forse avrebbe troppi limiti di tipo editoriale. Un **file di testo** è un file per computer che contiene solo caratteri di scrittura semplici, senza informazioni sul loro formato (dimensione, colore, ecc). Di solito rappresenta un testo leggibile direttamente dagli utenti senza bisogno di installare programmi appositi.

Il termine si usa in contrapposizione a file binario, che è invece un file contenente dati generici non direttamente leggibili dall'utente. In realtà, dal punto di vista delle macchine, non c'è distinzione tra i due tipi, poiché tutti i



file non sono altro che sequenze di byte. La differenza sta solo in ciò che i byte rappresentano e come viene utilizzato.

I byte dei file di testo rappresentano quindi lettere, numeri, punteggiatura, spazi e altri normali simboli stampabili, ma possono contenere anche alcuni caratteri di controllo come *tab* (per la tabulazione), *carriage return* e *line feed* (per andare a capo).

Ovviamente lo scopo per cui sono nati i file di testo, e tutt'ora un utilizzo molto frequente, è la lettura/scrittura diretta da parte degli utenti. La mancanza di formattazione li rende poveri dal punto di vista estetico, ma in compenso grazie a questa semplicità non occorrono particolari programmi per leggerli, e spesso possono essere trasferiti direttamente da un sistema operativo all'altro.

Per questo quasi tutti i software sono accompagnati da un file di testo semplice che ne dà una breve descrizione, spesso chiamato *leggimi* (o *readme* in inglese). Anche il codice sorgente dei programmi di solito è scritto in puro testo. Se un sorgente fosse scritto ad esempio in formato *.doc* (con Microsoft Word o OpenOffice.org), il file prodotto conterrebbe anche informazioni binarie di formato che metterebbero in crisi i compilatori.

Ci sono alcune limitazioni all'universalità dei file di testo:

- La codifica non è sempre ovvia, e quando il sistema non la riconosce o non la supporta, il file può diventare illeggibile
- I maggiori sistemi usano notazioni diverse per il carattere di *a capo*: Mac OS usa CR, UNIX usa LF, Windows usa CR/LF

Una valida alternativa ai file di testo può essere il formato PDF. Il **Portable Document Format**, comunemente abbreviato **PDF**, è un formato di file basato su un linguaggio di descrizione di pagina sviluppato da Adobe Systems nel 1993 per rappresentare documenti in modo indipendente dall'hardware e dal software utilizzati per generarli o per visualizzarli.

Un file PDF può descrivere documenti che contengono testo e/o immagini a qualsiasi risoluzione. È un formato aperto, nel senso che chiunque può creare applicazioni che leggono e scrivono file PDF senza pagare i diritti

(*royalties*) alla Adobe Systems. Adobe ha un numero elevato di brevetti relativamente al formato PDF ma le licenze associate non includono il pagamento di diritti per la creazione di programmi associati.

Ogni documento PDF contiene una completa descrizione del documento bidimensionale (e, con la comparsa di Acrobat 3D, documenti 3D incorporati) composta da proprietà (Titolo, Autore, ecc...) testo, stili di carattere (*font*), immagini e oggetti di grafica vettoriale 2D che compongono il documento.

Il documento PDF non include informazioni specifiche per software, hardware e sistema operativo usato. Ciò permette che il documento venga visualizzato e renderizzato nella stessa esatta maniera indipendentemente dalla piattaforma e/o dispositivo utilizzato per leggerlo. Anche questo fatto ha contribuito a farlo diventare un formato standard *de facto* molto diffuso per la condivisione dei documenti.

La stampa di documenti in formato PDF può dare dei problemi se si usano dei caratteri locali (ad esempio le vocali italiane accentate) e se chi stampa ha il proprio PC impostato su una lingua diversa. Nel gennaio 2007 Adobe ha intrapreso la strada della standardizzazione per far diventare il PDF un formato standard ISO, a dicembre è stato approvato lo standard ISO 32000.

Il PDF eredita molte delle funzionalità del PostScript, un linguaggio di descrizione della pagina anch'esso sviluppato da Adobe. Postscript permette di descrivere una pagina come il risultato di un'esecuzione di un programma, che contiene istruzioni su come e dove disegnare linee, punti, lettere dell'alfabeto e altri elementi grafici. In questo modo, ogni apparecchio capace di eseguire il programma (ossia, che abbia un interprete Postscript), sarà in grado di riprodurre tale immagine al meglio delle sue capacità. Questo processo, tuttavia, richiede grandi risorse da parte del terminale.

PDF, invece, è un formato, non un linguaggio di programmazione, e per questo motivo non ha bisogno di essere interpretato. Per esempio, il controllo di flusso esercitato dai comandi come *if* e *loop* è stato rimosso, mentre comandi grafici come *lineto* rimangono.

Questo significa che il processo di creare o trasformare un PDF nella sua immagine grafica è semplicemente dato dalla lettura delle descrizioni, invece che dall'esecuzione di un programma con l'interprete PostScript. Tutte le funzionalità del PostScript come i caratteri, layout e misure rimangono invariate.

Spesso il codice PDF è generato da un file sorgente PostScript. I comandi grafici che vengono generati dal codice PostScript vengono raccolti così come tutti i file, risorse grafiche e riferimenti di caratteri nel documento e, finalmente, tutto viene compresso in un singolo file.

Come linguaggio di documenti, il PDF ha molti vantaggi rispetto al PostScript:

- **Un singolo file:** Un documento PDF consta di un singolo file, mentre in PostScript un documento può necessitare di essere rappresentato da molti file (grafica ecc.) che probabilmente occupano più spazio.
- **Già interpretato:** PDF ha un contenuto già interpretato, cosicché richiede meno costi computazionali e la sua apertura è più veloce, oltre al fatto che c'è una corrispondenza diretta tra i cambiamenti degli oggetti nella descrizione della pagina PDF e cambiamenti nel rendering risultante.
- **Trasparenza degli oggetti:** Il PDF (a partire dalla versione 1.4) supporta la trasparenza reale degli oggetti, caratteristica che invece non è supportata nel formato PostScript.
- **Sostituzione dei caratteri:** Se viene visualizzato con Adobe Reader, una strategia di sostituzione dei caratteri assicura che il documento sia leggibile nonostante l'assenza sul sistema dell'utente dei font "corretti".

PDF garantisce che vengano visualizzati font sostitutivi affini a quello mancante. Mentre questo è possibile con PostScript, questi file non possono essere normalmente distribuiti per accordi di licenza dei font.

- **Pagine indipendenti:** PostScript è un linguaggio di programmazione, così le istruzioni su una pagina possono influenzare la visualizzazione di pagine seguenti. È pertanto necessario interpretare tutte le pagine precedenti per determinare l'aspetto di ogni pagina data. In PDF, invece, ogni pagina del documento non viene influenzata dalle altre.

Nel secondo caso invece la migliore soluzione sarebbe utilizzare la semplicità dei file di testo, applicando a questi una convenzione di formato tabellare. Uno dei più usati in questi casi è il formato CSV. In questo formato, i dati sono contenuti in campi separati da una virgola e in alcuni casi preceduti e seguiti da doppi apici. Ciò rende i file in questo formato facilmente trasferibili e convertibili da ogni software. Quindi, i file CSV sono un tipo di documento semplice per rappresentare dati in forma di tavola, nelle quali le colonne si separano da virgole (o punto e virgola nei paesi in cui la virgola è il separatore decimale: Spagna, Italia, Francia...) e le righe sono separate da *a capo*. I campi che contengono una virgola, un *line-feed* o doppi apici devono essere chiusi tra doppi apici. Il formato CSV è molto semplice e non indica una serie concreta di caratteri, né in che modo vadano situati i byte, né il formato per il carattere di fine riga (*line-feed*, *carriage return* o entrambi). Questi dettagli possono dover essere specificati dall'utente tutte le volte che viene aperto lo schedario, per esempio, con un foglio di calcolo. La tabella

OPERA	AUTORE	CASA EDITRICE
I Robot e l'Impero	Isaac Asimov	Mondadori
Il lungo meriggio della Terra	Brian W. Aldiss	Minotauro
Absolute OpenBSD "2d Edition"	Michael W. Lucas	No Starch Press
I mercanti dello spazio	Frederik Pohl, C. M. Kornbluth	Mondadori

E' rappresentata in CSV come:

```
OPERA,AUTORE,CASA EDITRICE
I Robot e l'Impero,Isaac Asimov,Mondadori
Il lungo meriggio della Terra,Brian W. Aldiss,Minotauro
"Absolute OpenBSD ""2d Edition""",Michael W. Lucas,No Starch Press
I mercanti dello spazio,"Frederik Pohl, C. M. Kornbluth",Mondadori
```

Si noti che:

1. I campi sono separati da virgola e vengono racchiusi tra doppi apici se contengono virgole.
2. Le righe sono separate da un carattere 'a capo'.
3. È preferibile non lasciare spazi prima e dopo i campi (se intenzionali, tali spazi vanno racchiusi tra doppi apici).
4. Per rappresentare un carattere doppi apici in un campo occorre raddoppiarlo: " diventa "".
5. Per rappresentare un'interruzione di riga in un campo, occorre racchiudere il campo tra doppi apici.

In alternativa di può sostituire alla virgola il carattere di tabulazione ottenendo un file in formato TSV (Tabbed Separated Values) forse più comodo quando i dati da rappresentare sono in gran parte numerici ed evita di dover inserire o processare il carattere “ che è invece necessario nel caso del CSV per evitare che le virgole nei numeri e nei testi vengano interpretate come separazione di campo.

### **Linee guida per la produzione dei report**

Data la grande varietà e tipologia di dati che è possibile gestire con un sistema sul modello di quello presentato in queste pagine, i report e l'esportazione dati rappresentano non solo un importantissima parte dello stesso, ma anche una delle parti più complesse, visto che la selezione delle informazioni sarebbe del tutto parametrica e forse differente fra i vari studi clinici. Risulta importante quindi produrre un'interfaccia semplice per i datamanager quando hanno bisogno di un report molto generico sui dati, e

prevedere quanti più report preimpostati sulla base delle caratteristiche comuni a tutti gli studi quali:

- 1) Report dei centri che hanno aderito allo studio
- 2) Report dei centri incaricati allo studio
- 3) Report dei centri che hanno abilitazione ad arruolare
- 4) Report dei centri che hanno arruolato pazienti con il numero di pazienti arruolati
- 5) Reports di bilanciamento fra terapie per :
  - a. Parametri di stratificazione
  - b. Informazioni di base
  - c. Centri
  - d. Età dei pazienti
- 6) Report pazienti per centro
- 7) Reports sullo stato dei pazienti:
  - a. Pazienti ancora in trattamento
  - b. Pazienti usciti dallo studio per decesso
  - c. Pazienti con grado di tossicità 5 (decesso per tossicità)
  - d. Ultima data di followup paziente
- 8) Report dell'andamento dell'arruolamento con relativo grafico
- 9) Report di incidenza in percentuale delle tossicità

Ognuno di questi report deve comunque avere la possibilità di selezionare i pazienti oltre che per studio anche per data di arruolamento del paziente; è uso comune infatti di presentare alle riunioni i dati riferiti ad una data precisa che è quella entro la quale è stato fatto sollecito ai centri per l'aggiornamento dei dati dei propri pazienti. Importante è anche prevedere l'esportazione di tutte le informazioni presentate come report per dare la libertà agli operatori di analizzare le informazioni con gli strumenti ai quali sono più abituati.

## **Conclusioni**

Da quanto riportato nei paragrafi precedenti, è chiaro che dietro quella che sembra una semplice pagina web per la raccolta dei dati, vi sono numerose problematiche, di tipologia estremamente variabile, dal rispetto della privacy dei pazienti, agli aspetti psicologici della interazione degli operatori con il sistema. E numerose sono anche le tecnologie da mettere in campo per risolvere queste problematiche. Se si riuscirà ad avere ben chiari e a difendere i principi di una filosofia orientata all'utente, in cui sicurezza e semplicità di utilizzo devono andare di pari passo con la tecnologia, i sistemi integrati per la gestione degli studi clinici ed in particolar modo le schede elettroniche di raccolta dei dati utilizzabili via web saranno sicuramente in futuro lo strumento di elezione per gli studi clinici, a cui garantiranno notevoli vantaggi in termini di efficienza, con importanti ricadute sull'avanzamento delle conoscenze scientifiche.

Alfonso Savio

**Acronimi**

**DBMS:** DataBase Management System – Sistema di gestione di una Base Dati

**http:** hyper text transfer protocol – protocollo per la trasmissione di ipertesti

**https:** hyper text transfer protocol secure – protocollo sicuro per la trasmissione di ipertesti

**AJAX:** Asynchronous JavaScript And XML – JavaScript ed XML asincroni

**DOM:** Document Object Model – Modello ad oggetti per i documenti

**SSL:** Secure Socket Layer

**HTML:** Hyper Text Markup Language – Linguaggio per ipertesti basato sulla marcatura

**XHTML:** eXtensible Hyper Text Markup Language – Linguaggio estensibile per ipertesti basato sulla marcatura

**CRF:** Case Report Form – Scheda per la relazione di un caso

**JSON:** JavaScript Object Notation

**XML:** eXtensible Markup Language – Linguaggio estensibile basato sulla marcatura

**EBML:** Extensible Binary Meta-Language – Meta-Linguaggio binario estensibile



## Glossario

**DBMS(DataBase Management System):** è un sistema software progettato per consentire la creazione e manipolazione efficiente di database (ovvero di collezioni di dati strutturati) solitamente da parte di più utenti.

**HTTP(hyper text transfer protocol):** protocollo di comunicazione usato come principale sistema per la trasmissione di informazioni dai siti web della rete internet

**AJAX(Asynchronous JavaScript And XML):** tecnica di sviluppo web per creare applicazioni web interattive. L'intento di tale tecnica è quello di ottenere pagine web che rispondono in maniera più rapida, grazie allo scambio in background di piccoli pacchetti di dati con il server, così che l'intera pagina web non debba essere ricaricata ogni volta che l'utente effettua una modifica. Questa tecnica riesce, quindi, a migliorare l'interattività, la velocità e l'usabilità di una pagina web.

**DOM(Document Object Model):** forma di rappresentazione dei documenti strutturati come modello orientato agli oggetti.

**SSL(Secure Socket Layer):** protocollo per realizzare comunicazioni cifrate su Internet

**HTML(Hyper Text Markup Language):** linguaggio usato per descrivere i documenti ipertestuali disponibili nel Web. Tutti i siti web presenti su Internet sono costituiti da codice HTML, il codice che è letto ed elaborato dal browser, il quale genera la pagina come noi la vediamo

**XHTML(eXtensible Hyper Text Markup Language):** linguaggio di markup che associa alcune proprietà dell'XML con le caratteristiche dell'HTML: un file XHTML è un pagina HTML scritta in conformità con lo standard XML.

**CRF(Case Report Form):** modello prestampato da compilare per trasmettere dati su un caso clinico. Generalmente usati nella raccolta dei dati negli studi clinici.

**JSON(JavaScript Object Notation):** formato adatto per lo scambio dei dati in applicazioni client-server. È basato sul linguaggio JavaScript Standard ECMA-262 3a edizione Dicembre 1999, ma ne è indipendente. Viene usato in AJAX come alternativa a XML.

**XML(eXtensible Markup Language):** metalinguaggio creato e gestito dal World Wide Web Consortium (W3C). È una semplificazione e adattamento dell'SGML, da cui è nato nel 1998, e permette di definire la grammatica di diversi linguaggi specifici derivati.

**EBML( Extensible Binary Meta-Language):** formato utilizzato per qualsiasi tipo di dato, con lo scopo di essere un equivalente binario al XML

**Bibliografia:**

Bert L. Spilker; Guide to Clinical Trials; Raven Press;1991

W. Curtis Preston; Backup & Recovery; O'Reilly; 2007

J.Viega, M.Messier, P.Chandra;Network Security with OpenSSL;  
O'Reilly;2002

Jennifer Niederst Robbins; Web Design in a Nutshell; O'Reilly;2006

Lopez M.;Oncologia medica pratica;SEU Roma Società Editrice  
Universo;2005