

# Interagire efficacemente con il Servizio di Clinical Trials e Biometria (SCTB): tips & tricks

**Servizio Clinical Trials e Biometria**

**Dip. Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica**

Commissione Terza Missione DCTV

Resp. Prof. Dario Gregori



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro

# Outline

- Presentazione SCTB *Dario Gregori*
- Disegnare uno studio: cosa serve e come prepararsi all'incontro con SCTB *Dario Gregori*
- Analizzare uno studio: cosa serve e come prepararsi all'incontro con SCTB *Giulia Lorenzoni*
- Gestire gli aspetti regolatori con SCTB *Matteo Martinato, Eleonora Monaco*
- Le «Biostatistics clinics» *Luca Vedovelli*
- Q&A



# Introduzione

*Presentazione di SCTB*

[SCTB.admin@ubep.unipd.it](mailto:SCTB.admin@ubep.unipd.it)



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro

# Il Servizio Clinical Trials e Biometria



- È un servizio promosso e gestito dall'Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica del Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica (DCTV) dell'Università degli Studi di Padova
- Agisce come servizio per utenti interni ed esterni, integrando l'attività di formazione, lo sviluppo metodologico, l'attività di ricerca e la didattica, con le attività tipicamente svolte dai promotori di progetti di ricerca clinica o dalle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO)

Disegno dello studio

Analisi dei dati

Studi Epi-Clin

Sperimentazioni cliniche

Indagini cliniche con dispositivi medici

Studi osservazionali

Surveys



Aspetti amministrativi, contrattualistici, fund management, site selection

Data collection (eCRF, basata su Redcap on Azure Multi-Regional)

Data analysis, results reporting e sviluppo web-app

Personale dedicato

- Parte regolatoria-organizzativa 3 persone
- Parte biometria 2 persone

Interazione con personale in formazione (specializzandi e dottorandi)



- Supporto all'ideazione di progetti di ricerca clinica e non clinica
- Revisione o redazione di protocolli di ricerca secondo gli standard internazionali
- Disegno e costruzione dei sistemi di raccolta dati (case report form – CRF) anche elettronici (electronic data capture - EDC) adeguati alla normativa nazionale ed internazionale applicabile
- Produzione della documentazione necessaria a:
  - richiesta di parere o notifica ai comitati etici indipendenti, sia in Italia che all'estero
  - richiesta di autorizzazione alle strutture pubbliche e private, sia sanitarie che non sanitarie
  - comunicazioni (incluse le richieste di autorizzazione) agli enti regolatori (Ministero della Salute, Agenzia Italiana del Farmaco, ecc.)



- Definizione della dimensione campionaria necessaria al raggiungimento degli obiettivi dello studio, anche con metodi innovativi di statistica bayesiana e in studi adattivi
- Pianificazione e conduzione dell'analisi dei dati
- Monitoraggio della qualità dei dati anche per mezzo dello sviluppo di metodi automatizzati di monitoraggio centralizzato e monitoraggio da remoto
- Feasibility assessment e site selection
- Training ICH E6 Good Clinical Practice Guidelines (R2)
- Gestione regolatoria degli studi clinici
- Gestione dell'attività di farmacovigilanza
- EudraVigilance
- Produzione di survey standalone o connesse a progetti di ricerca
- Supporto alla produzione di linee guida e conferenze di consenso





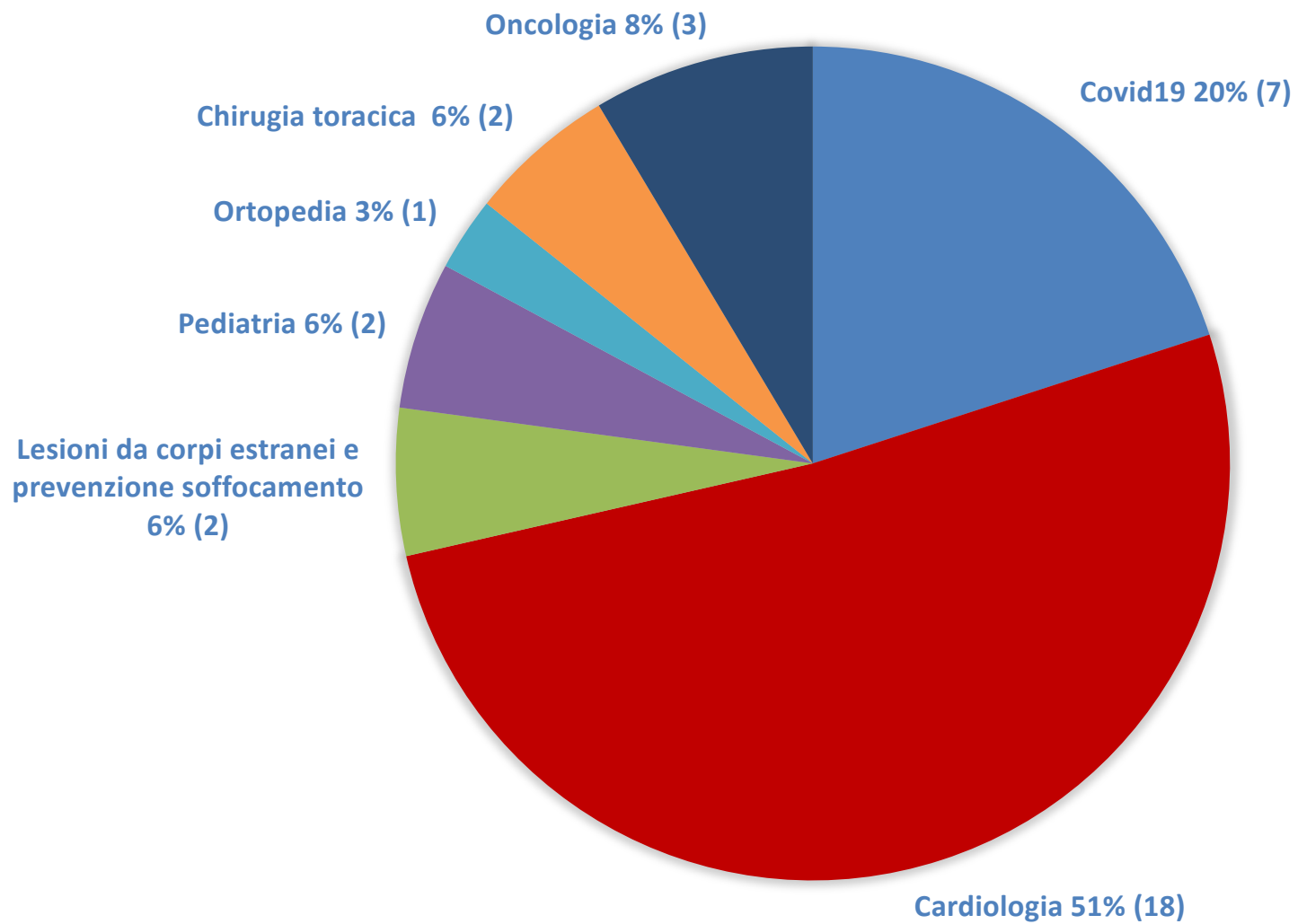
# Risultati conseguiti da SCTB nei suoi primi 5 anni

- Gestione diretta di decine di studi clinici, molti dei quali internazionali, con complessivamente più di 80.000 soggetti arruolati.
- Gestione di studi finanziati da importanti aziende private, società scientifiche, fondazioni (tra le quali Edwards Life Sciences, Philips, SICI-GISE, Fondazione GISE, Medtronic, Biotronik)
- Promotore di studi clinici autofinanziati o finanziati esternamente da soggetti pubblici e privati



The FAITAVI study  
Functional Assessment In TAVI





# Modalità di interazione

## SCTB

- Intervento a richiesta
- Presa in carico complessiva/parziale del progetto
- *Conduzione ed analisi condotte da SCTB*

## *Biostatistics Clinics*

- Incontri mensili dietro iscrizione
- Approccio bottom-up
- Presentazione/discussione problematiche specifiche
- *Supporto ad analisi condotte in autonomia dal ricercatore*



# Modalità di Accesso

Servizio SCTB

[SCTB Forms](#)



Biostatistics clinics

[BC@SCTB Forms](#)



# Disegnare uno studio

*Cosa serve e come prepararsi all'incontro con SCTB*



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIostatISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

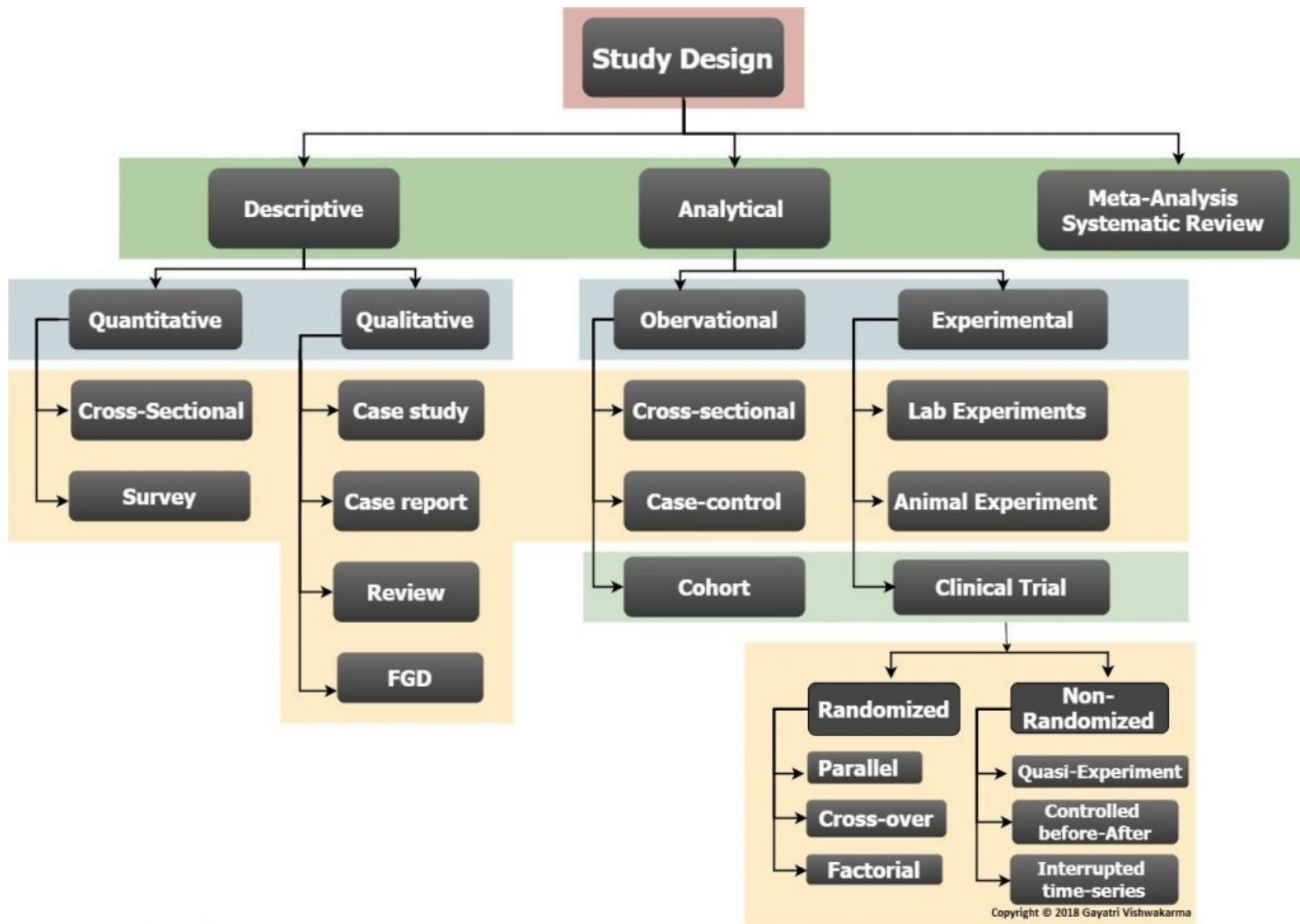
Ottocento anni di libertà e futuro

# Ambiti di lavoro

Decisione sul  
tipo di studio

Definizione  
della ampiezza  
campionaria





# Solo due informazioni

Studi descrittivi Single-arm, outcome-detection

- Idea della precision minima

Studi di confronto Two/multiple arm, exposure-outcome detection

- Idea del Minimum Clinical/Biological Effect/Target





# Analizzare uno studio

*Cosa serve e come prepararsi all'incontro con SCTB*



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro

- Come effettuare lo scambio del database con SCTB?
- Come avviene la restituzione dei risultati?



# Cosa preparare per il primo incontro con SCTB?

- Database
- Quesito di ricerca che ha motivato la raccolta dati e a cui si intende rispondere tramite l'analisi del database



# Quesito di ricerca

In questa fase è necessario tradurre operativamente il quesito di ricerca, tramite:

- Identificazione della variabile (o delle variabili) di esposizione
- Identificazione dell'outcome (o degli outcome) che saranno valutati nell'analisi
- Identificazione di potenziali fattori confondenti da includere nell'analisi nel caso di studi osservazionali

Nel caso in cui esista un protocollo dello studio, è opportuno condividerlo con SCTB per permettere di valutare gli obiettivi e le modalità di analisi dichiarate nel protocollo stesso.



# Tips & tricks per la compilazione del database

- I dati devono essere anonimizzati (NO: nome, cognome, indirizzo, persona di contatto, numero di telefono, indirizzo email).
- I soggetti devono essere identificati da un numero progressivo o da una sequenza alfanumerica univoca riportata nella prima colonna del db (ID).



# Come effettuare lo scambio di materiale con SCTB?

## Si sconsiglia l'invio via email di database e materiale riguardante lo studio.

Nel rispetto delle procedure prevista da SCTB, si raccomanda che il trasferimento dei dati (e di eventuale altro materiale di interesse per l'analisi dei dati) avvenga attraverso l'applicazione Microsoft Teams.

- Sarà creato un Team dedicato al vostro progetto a cui sarete invitati (tramite email)
- Una volta avuto l'accesso al Team, potrete condividere il materiale per l'analisi
- L'applicazione permette non soltanto lo scambio di materiale ma anche di informazioni in quanto è prevista una chat associata al Team
- Nel caso in cui vengano condivise nuove versioni del database si raccomanda di specificare, nel nome del file, data di modifica e versione, es: «db\_cardiologia\_v01\_01122021»

# Come avviene la restituzione dei risultati?

Sarà organizzato un incontro in occasione del quale:

- Si procederà all'interpretazione e alla discussione dei risultati
- Se necessario, si effettuerà una revisione delle analisi nel caso in cui la discussione faccia emergere degli aspetti di interesse oggetto di approfondimento
- Al termine dell'incontro (o dopo eventuale revisione), i risultati saranno condivisi sottoforma di report insieme ad una descrizione dei metodi statistici utilizzati
- Se necessario, SCTB fornisce supporto nella stesura e presentazione dei risultati



# GESTIRE GLI ASPETTI REGOLATORI CON SCTB



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

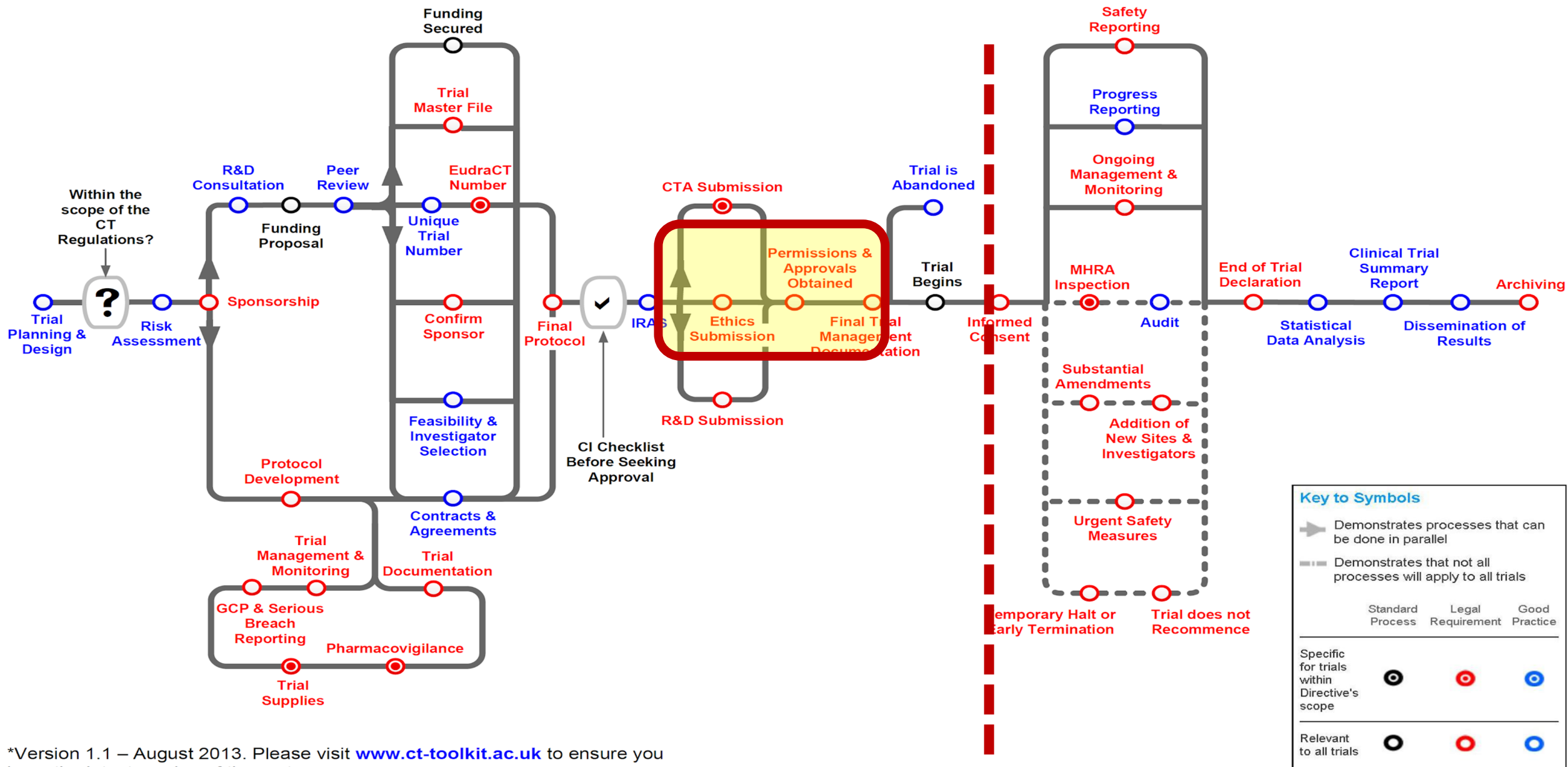
800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro





\*Version 1.1 – August 2013. Please visit [www.ct-toolkit.ac.uk](http://www.ct-toolkit.ac.uk) to ensure you have the latest version of the routemap.



# Pre submission checklist

- CV di tutti i ricercatori
- **Contratti con i fornitori**
- **Farmacovigilanza**
- SOP e quality assurance (GCP)
- Trial Master File
- Numero EudraCT su tutti i documenti
- Definizione di fine studio
- Previsioni sui report di sicurezza
- **Documentazione per i pazienti**
- **Questionari, schede raccolta dati, ecc.**
- Investigator's brochure



**ICH HARMONISED GUIDELINE**  
**INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE**  
**GOOD CLINICAL PRACTICE ICH**

**E6(R2)**

**ICH Consensus Guideline**

**TABLE OF CONTENTS**

<b>INTRODUCTION</b> .....	
<b>1. GLOSSARY</b> .....	
<b>2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP</b> .....	
<b>3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)</b> .....	
3.1 Responsibilities.....	
3.2 Composition, Functions and Operations.....	
3.3 Procedures.....	
3.4 Records.....	
<b>4. INVESTIGATOR</b> .....	
4.1 Investigator's Qualifications and Agreements.....	
4.2 Adequate Resources.....	
4.3 Medical Care of Trial Subjects.....	
4.4 Communication with IRB/IEC.....	
4.5 Compliance with Protocol.....	
4.6 Investigational Product(s).....	
4.7 Randomization Procedures and Unblinding.....	
4.8 Informed Consent of Trial Subjects.....	
4.9 Records and Reports.....	
4.10 Progress Reports.....	
4.11 Safety Reporting.....	
4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial.....	
4.13 Final Report(s) by Investigator.....	
<b>5. SPONSOR</b> .....	
5.0 Quality Management.....	
5.1 Quality Assurance and Quality Control.....	
5.2 Contract Research Organization (CRO).....	
5.3 Medical Expertise.....	

5.4 Trial Design.....	
5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping.....	
5.6 Investigator Selection.....	
5.7 Allocation of Responsibilities.....	
5.8 Compensation to Subjects and Investigators.....	
5.9 Financing.....	
5.10 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies).....	
5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC.....	
5.12 Information on Investigational Product(s).....	
5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s).....	
5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s).....	
5.15 Record Access.....	
5.16 Safety Information.....	
5.17 Adverse Drug Reaction Reporting.....	
5.18 Monitoring.....	
5.18.1 Purpose.....	
5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors.....	
5.18.3 Extent and Nature of Monitoring.....	
5.18.5 Monitoring Procedures.....	
5.18.6 Monitoring Report.....	
5.18.7 Monitoring Plan.....	
5.19 Audit.....	
5.19.1 Purpose.....	
5.19.2 Selection and Qualification of Auditors.....	
5.19.3 Auditing Procedures.....	
5.20 Noncompliance.....	
5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial.....	
5.22 Clinical Trial/Study Reports.....	
5.23 Multicentre Trials.....	
<b>6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)</b> .....	
6.1 General Information.....	
6.2 Background Information.....	
6.3 Trial Objectives and Purpose.....	
6.4 Trial Design.....	
6.5 Selection and Withdrawal of Subjects.....	
6.6 Treatment of Subjects.....	
6.7 Assessment of Efficacy.....	

6.8 Assessment of Safety.....	36
6.9 Statistics.....	37
6.10 Direct Access to Source Data/Documents.....	37
6.11 Quality Control and Quality Assurance.....	37
6.12 Ethics.....	37
6.13 Data Handling and Record Keeping.....	37
6.14 Financing and Insurance.....	37
6.15 Publication Policy.....	37
6.16 Supplements.....	37
<b>7. INVESTIGATOR'S BROCHURE</b> .....	<b>38</b>
7.1 Introduction.....	38
7.2 General Considerations.....	38
7.2.1 Title Page.....	38
7.2.2 Confidentiality Statement.....	39
7.3 Contents of the Investigator's Brochure.....	39
7.3.1 Table of Contents.....	39
7.3.2 Summary.....	39
7.3.3 Introduction.....	39
7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation.....	39
7.3.5 Nonclinical Studies.....	39
7.3.6 Effects in Humans.....	41
7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator.....	42
7.4 APPENDIX 1:.....	43
7.5 APPENDIX 2:.....	44
<b>8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL</b> .....	<b>45</b>
8.1 Introduction.....	45
8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences.....	46
8.3 During the Clinical Conduct of the Trial.....	53
8.4 After Completion or Termination of the Trial.....	59

# The Principles of ICH GCP

1. Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).
2. Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.
3. The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.
4. The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.
5. Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.
6. A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/**independent** ethics committee (IEC) approval/favorable opinion.



# Tipologie di studio e autorità competenti

Possono variare in base alla normativa locale (anche in base allo stato membro in cui si conduce lo studio)

- **Medicinali:** Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – portale OsSC (Osservatorio della Sperimentazione Clinica in Italia) – richiesta di autorizzazione e di parere ai comitati etici in Italia
- **Dispositivi medici, alimenti, nutrienti:** Ministero della Salute
- **Altri studi:** struttura/e dove si conduce lo studio o CEI (Comitato Etico Indipendente)





# Normativa

- Ben definita per le sperimentazioni cliniche dei medicinali (normativa nazionale e normativa dell'Unione)
- Meno bene definita per le indagini cliniche con dispositivi medici
- Linee guida per studi su alimenti e nutrienti
- Varia in base al disegno dello studio e/o allo stato autorizzativo del dispositivo o del medicinale



# Documenti

- **Protocollo dello studio**
- Sinossi del protocollo in italiano
- Schede per la raccolta dei dati
- Modulo informativo e per la raccolta del consenso alla partecipazione allo studio
- Modulo informativo e per la raccolta del consenso al trattamento dei dati
- Dichiarazioni (per gli studi osservazionali e per gli studi no-profit)
- CV dello sperimentatore
- Polizza assicurativa (certificato)
- Moduli vari richiesti da AC o CEI o uffici amministrativi delle strutture dove si svolgerà lo studio
- Documentazione tecnica relativa al prodotto in sperimentazione (dispositivo medico, medicinale, alimento, ecc.)





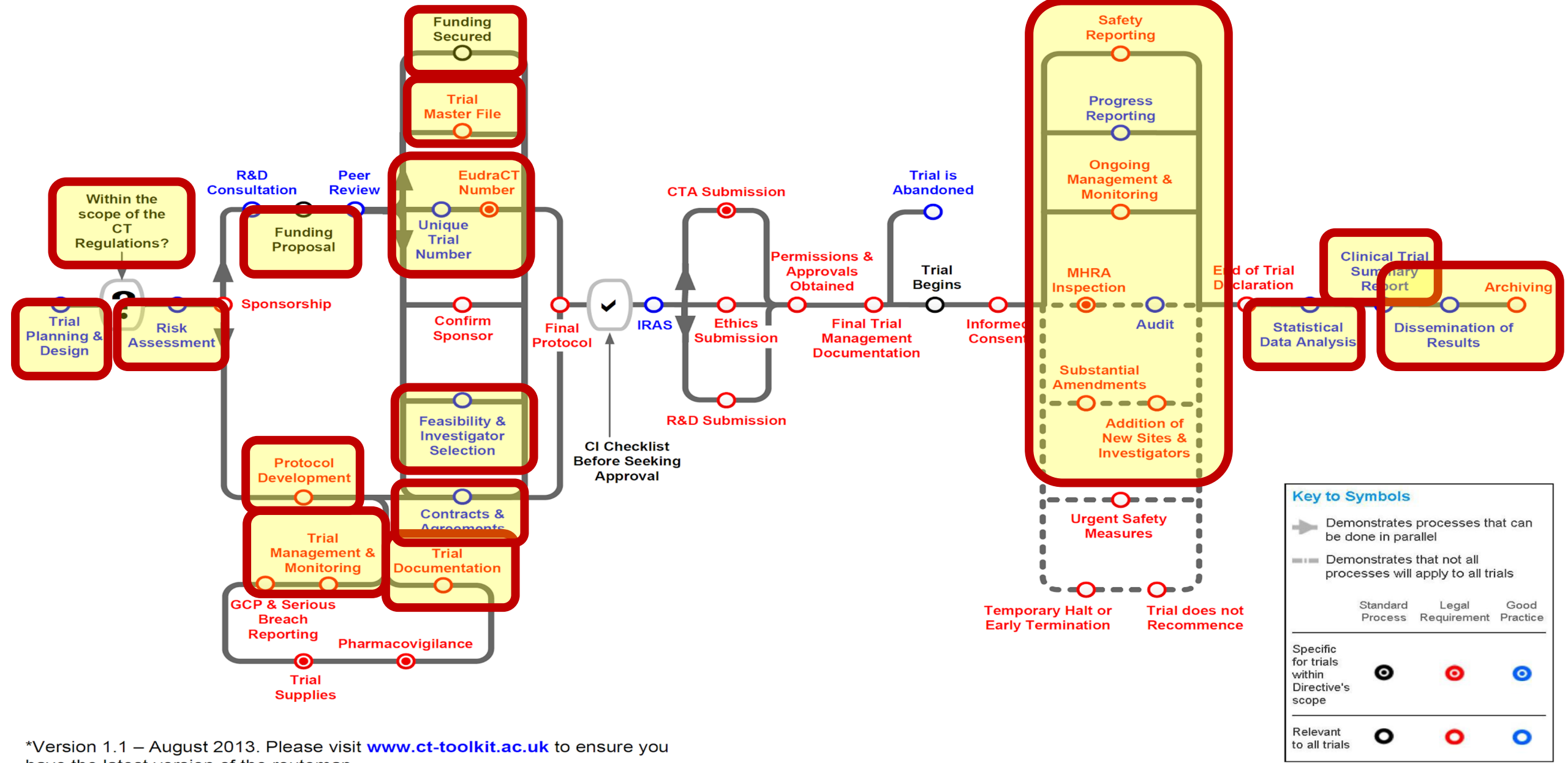
# Standard Protocol Items Recommendations for Interventional Trials

RESEARCH METHODS AND REPORTING

## SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials

An-Wen Chan,<sup>1</sup> Jennifer M Tetzlaff,<sup>2</sup> Peter C Gøtzsche,<sup>3</sup> Douglas G Altman,<sup>4</sup>  
Howard Mann,<sup>5</sup> Jesse A Berlin,<sup>6</sup> Kay Dickersin,<sup>7</sup> Asbjørn Hróbjartsson,<sup>3</sup>  
Kenneth F Schulz,<sup>8</sup> Wendy R Parulekar,<sup>9</sup> Karmela Krleža-Jeric,<sup>10</sup>  
Andreas Laupacis,<sup>11</sup> David Moher<sup>2,10</sup>





\*Version 1.1 – August 2013. Please visit [www.ct-toolkit.ac.uk](http://www.ct-toolkit.ac.uk) to ensure you have the latest version of the routemap.

# Le «*Biostatistics Clinics*»



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro

# WHAT

Le Biostatistical Clinics sono stati pensati come metodo di organizzazione efficiente delle richieste “bottom-up” dai ricercatori (in senso lato) verso il servizio SCTB



# HOW



Il ricercatore compila una richiesta in autonomia tramite pagina web dedicata



Viene assegnato uno slot di 30-60 minuti (data selezionabile, ma orario fisso)



Incontro virtuale con tutor e discussione del problema con indicazioni per la risoluzione

# HOW

Se il quesito **non** è stato risolto,  
si desidera un approfondimento



Richiesta di incontro con  
il servizio di biometria



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro

# WHO

Il servizio è rivolto a ricercatori in senso lato (studenti, specializzandi, medici, biologi e altri) che sono **relativamente autonomi** nell'analisi dei dati ma hanno bisogno di una consulenza per farlo in modo corretto

NON è rivolto invece a chi ha bisogno di un approccio completo alle analisi (in quell caso ci si rivolge direttamente al servizio SCTB)



# WHEN

- **Primo e terzo lunedì** del mese dalle **ore 13 alle 15**
- L'incontro con gli argomenti sarà pubblico (tutti possono partecipare e ascoltare senza prenotazione)
- Gli argomenti vanno sottomessi almeno una settimana prima dell'incontro previsto tramite sito dedicato
- L'incontro ed eventuale materiale verrà registrato e resto disponibile agli iscritti al Team
- Massimo 4 argomenti per incontro





# Q&A



Dipartimento di Scienze  
Cardio-Toraco-Vascolari  
e Sanità Pubblica



UNIT OF BIOSTATISTICS  
EPIDEMIOLOGY AND  
PUBLIC HEALTH

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Ottocento anni di libertà e futuro