

Procedura Operativa Standard

Organizzazione e Gestione di uno Studio Clinico

Procedura N.: CLI05

Versione: 3

	Nome	Ruolo	Data	Firma
Autore	G. Latteri	Quality Assurance Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	F. Fenili	Project Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	M. Fumarola	Coordinatore Clinical Operations FROM – E.T.S.		
Approvato da	E. Sfreddo	Direttore Operativo FROM – E.T.S.		
Approvato da	A. Gavazzi	Direttore Medico Fase I FROM – E.T.S.		
Approvato da	F. Pezzoli	Direttore Sanitario ASST-PG23		

INDICE

1.	ABBREVIAZIONI	3
2.	SCOPO	3
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE	3
4.	RESPONSABILITÀ	4
5.	PROCEDURE.....	4
5.1	Pianificazione	4
5.1.1.	Identificazione e contatti con le terze parti a cui sono esternalizzate attività degli studi clinici	5
5.1.2.	Contatti con i centri sperimentali (studi multicentrici).....	5
5.1.3.	Preparazione dei Manuali dello Studio	6
5.2	Conduzione dello Studio	6
5.3	Chiusura dello Studio e reportistica.....	8
6.	BIBLIOGRAFIA.....	8
7.	MODELLI/TEMPLATE	9
8.	CRONOLOGIA VERSIONE	9

1. ABBREVIAZIONI

AC:	Autorità Competente
ASST-PG23:	Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII
CCO:	Coordinatore Clinical Operations
CE:	Comitato Etico
CRO:	Clinical Research Organization
CTC:	Clinical Trial Center
DM:	Data Manager
DO:	Direttore Operativo
DS:	Direttore Scientifico
DSUR:	Development Safety Update Report
eCRF:	electronic Case Report Form
FROM - E.T.S.:	FROM-Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo – Ente del Terzo Settore
GCP:	Good Clinical Practice
IMP:	Investigational Medicinal Product
ISF:	Investigator Site File
PI:	Principal Investigator
PM:	Project Manager
POS:	Procedura Operativa Standard
QAM:	Quality Assurance Manager
SAE:	Serious Adverse Event
SC:	Struttura Complessa
SIV:	Site Initiation Visit
SUSAR:	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TMF:	Trial Master File

2. SCOPO

Questa Procedura Operativa Standard fornisce una panoramica dell'organizzazione e della gestione delle sperimentazioni cliniche sponsorizzate o supportate da FROM - E.T.S. Le attività menzionate in questa POS sono ampiamente descritte e spiegate nelle specifiche POS.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente POS si applica agli studi clinici di fase I, agli studi clinici promossi o supportati da FROM – E.T.S.

Questa POS deve essere seguita dallo staff dipendente FROM – E.T.S. e ASST-PG23 e dai consulenti nominati per le attività inerenti.

4. RESPONSABILITÀ

Principal Investigator (PI)

- Propone uno studio.
- Identifica le risorse necessarie per eseguire la sperimentazione presso la propria Unità Clinica.
- È responsabile di tutte le attività definite dalle linee guida GCP per il suo ruolo.
- Identifica altre Unità ASST-PG23 da coinvolgere nello studio, se necessario.
- Fornisce la lista di altri potenziali centri e Sperimentatori da coinvolgere in uno studio multicentrico.

Direttore Operativo (DO)

- Approva i budget e il susseguente coinvolgimento di terzi fornitori di servizi.

Coordinatore Clinical Operations (CCO)

- Verifica la fattibilità degli studi in termini di risorse, tempistiche e budget.
- Identifica le risorse necessarie per l'implementazione e la conduzione dello studio (inclusa l'esternalizzazione di alcune attività), in accordo con il DO.
- Verifica la conformità della polizza assicurativa al DM 14 luglio 2009.

Project Manager/Data Manager (PM/DM)

- Funge da collegamento con altri reparti e servizi ospedalieri (es. Unità di Radiologia, Laboratori, ecc.).
- Funge da collegamento tra le diverse parti coinvolte nella sperimentazione clinica (ad es. FROM – E.T.S., CRO, AC).
- Contatta e coordina interazioni con altri centri partecipanti (negli studi multicentrici) e con il CE.
- Coordina tutte le attività relative alla implementazione e alla conduzione di uno studio clinico.
- Collabora con il PI nello sviluppo del Clinical Study Report.

5. PROCEDURE

La gestione della sperimentazione garantisce che i compiti e le attività relative a una sperimentazione clinica siano debitamente eseguiti in termini di qualità e tempistica.

5.1 Pianificazione

Per verificare la capacità di condurre una sperimentazione, il CCO per le sperimentazioni FROM - E.T.S. o il CTC per le sperimentazioni di ASST-PG23 devono valutare la disponibilità di risorse in termini di personale, tempistiche e budget.

Per gli studi di Fase I, il Direttore Medico di Fase I verifica la fattibilità ai sensi della Determina n.809/2015 in accordo con i PI e i Direttori della/e SC coinvolta/e.

Una volta confermata la fattibilità del nuovo studio, il DO nomina le risorse necessarie e procede all'esternalizzazione delle attività che non possono essere svolte all'interno di FROM - E.T.S. ASST-PG23 segue le proprie procedure di riferimento.

5.1.1. Identificazione e contatti con le terze parti a cui sono esternalizzate attività degli studi clinici

Il CCO per le sperimentazioni FROM – E.T.S., in collaborazione con il PI dello studio, è responsabile dell'identificazione delle attività da esternalizzare, nonché dei consulenti e dei fornitori di servizi/sistemi da coinvolgere. I consulenti e le CRO devono essere qualificati e conformi ai requisiti previsti dal Decreto Ministeriale del 15 novembre 2011 (requisiti minimi CRO).

Durante la fase di pianificazione, le seguenti attività potrebbero essere esternalizzate a fornitori di servizi/sistemi esterni, a seconda dei casi:

- Monitoraggio dei centri sperimentali e dei dati.
- Attività di farmacovigilanza (segnalazioni all'AC).
- Fornitura e distribuzione degli IMP (compresa l'etichettatura, ecc).

Il PM/DM è responsabile di contattare ogni fornitore da coinvolgere.

Una volta sottoscritti gli accordi tra le parti, il PM/DM procede all'attivazione dei servizi in linea con i termini dell'accordo.

Il PM/DM è inoltre responsabile del mantenimento dei rapporti e delle comunicazioni con i consulenti esterni o fornitori di servizi e della supervisione delle attività/risultati relativi al processo da loro forniti.

5.1.2. Contatti con i centri sperimentali (studi multicentrici)

Durante la fase di pianificazione dello studio, il PI fornisce al PM/DM l'elenco dei potenziali centri e/o dei relativi ricercatori che potrebbero essere coinvolti nello studio. Generalmente, la lista di selezione dei centri è redatta sulla base di:

- network noti che coinvolgono ricercatori con esperienza pregressa e consolidata nella conduzione di ricerca in quella specifica area medica (es. AIRC – Fondazione per la Ricerca sul Cancro, AGIMM – Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative, GITMO - Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo);
- precedenti collaborazioni;
- consigli da parte di altre organizzazioni (ad esempio consulenza da parte di aziende farmaceutiche);
- esperienze di contatto diretto/riconoscimenti in occasione di congressi e meeting;
- ricerca bibliografica.

Un file excel dei partecipanti proposti viene preparato dal PM/DM. Il file contiene i nomi dei potenziali centri (ad es. ospedale, dipartimento e l'unità che prende parte alla sperimentazione) e i dettagli di contatto degli Sperimentatori da contattare.

Il contatto pre-studio viene effettuato dal PM con lo Sperimentatore di riferimento nel potenziale centro partecipante al fine di:

- fornire il Confidential Disclosure Agreement (**CDA Template - T.GEN04.01, Accordo di Confidenzialità – T.GEN04.02**);
- fornire le informazioni essenziali sulla progettazione dello studio clinico (ad es. frontespizio della sinossi

dello studio);

- valutare il suo interesse e la sua capacità di partecipare alla sperimentazione (**Modulo di adesione al progetto - T.CLI05.02**).

5.1.3. Preparazione dei manuali dello studio

Una volta definiti ruoli, responsabilità e organizzazione della sperimentazione, il PM/DM deve redigere i manuali specifici per la sperimentazione, tenendo conto dei seguenti passaggi critici:

- Arruolamento dei pazienti.
- Distribuzione IMP (ai centri/Sperimentatori e ai pazienti) e restituzione/distruzione.
- Gestione dei campioni biologici da analizzare all'interno del centro o da spedire ad un laboratorio centralizzato.
- Raccolta dati (modalità di accesso e utilizzo delle eCRF) e data queries.
- Piano di monitoraggio.

I manuali devono essere indirizzati al team della sperimentazione clinica e fungere da supporto alla formazione svolta durante la Site Initiation Visit (SIV). Sono inviati dal PM/DM a tutti gli Sperimentatori partecipanti via e-mail al momento del SIV.

5.2 Conduzione dello studio

Il PI è responsabile di garantire che lo studio sia condotto e completato secondo il protocollo di studio e i tempi pianificati. Di seguito una panoramica della gestione della sperimentazione adottata da FROM – E.T.S.:

- Sviluppo di protocolli e documenti specifici della sperimentazione: il PI è responsabile della stesura della sinossi, del protocollo e di altri documenti della sperimentazione secondo le POS di riferimento (**Protocollo ed Emendamenti - CLI01, Consenso Informato e lettera per il medico curante, CLI02, Gestione dell'Investigator Brochure e del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - CLI03**). Il PM contribuisce allo sviluppo e alla finalizzazione dei documenti come descritto nelle POS specifiche.
- Polizza assicurativa: il PM fornisce alla compagnia assicurativa la bozza di protocollo e le informazioni (es. numero di pazienti da arruolare e durata della sperimentazione) necessarie per la quotazione assicurativa. Il CCO verifica la conformità della polizza assicurativa al relativo Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 (requisiti minimi per le polizze assicurative). In seguito all'approvazione del preventivo da parte del DO, la polizza assicurativa e il certificato vengono emessi dalla compagnia assicurativa e consegnati al PM.
- Interazione con il(i) CE e AC: il PM è responsabile della presentazione della Domanda di Sperimentazione Clinica al(i) CE e alla(e) AC secondo la normativa applicabile e della raccolta delle relative autorizzazioni/approvazioni. Questa attività è descritta nella POS **Domanda di sperimentazione clinica a CE e AC per l'approvazione della sperimentazione (CLI07)**.
- Interazione con i CRA: le attività di monitoraggio possono essere delegate ad un consulente qualificato (certificato secondo il Decreto Italiano del 15 novembre 2011 - Requisiti minimi CRO).

Il PM/DM è il referente principale del CRA ed è responsabile della programmazione delle visite di monitoraggio in tutti i centri coinvolti in una sperimentazione clinica. Il PM/DM collabora con il CRA durante le visite di inizio, le visite di monitoraggio di routine e la visita di chiusura e si assicura che azioni correttive e preventive siano implementate durante o dopo una visita di monitoraggio. Inoltre, il

PM/DM è il principale referente per il CRA in caso di problematiche e criticità emerse in altri centri coinvolti. Il CCO è responsabile della revisione e dell'approvazione dei report di monitoraggio redatti dal CRA. Le attività di monitoraggio sono descritte nella POS **Monitoraggio degli Studi (CLI04)**.

- Documentazione di studio: il PM/DM è responsabile dell'impostazione e del mantenimento del TMF secondo la relativa POS **Documentazione dello Studio Clinico (CLI06)** nonché della preparazione dei fascicoli dell'ISF da consegnare agli altri centri partecipanti. Il PM deve raccogliere i documenti dello studio, controllarli e archivarli nel TMF, compresi quelli ricevuti da altri centri coinvolti nello studio.
- Formazione specifica dello studio clinico: il PM è responsabile della formazione di altre risorse (ad es. CRA) sui documenti e sulle procedure relativi allo studio. Il PM/Biostatistico deve fornire formazione sulla eCRF a tutti i centri coinvolti. La formazione è documentata secondo la POS **Formazione e Qualifica dello Staff (GEN03)**.
- Arruolamento dei pazienti: il PM/DM deve tenere sotto controllo l'arruolamento dei pazienti, al fine di garantire il rispetto delle scadenze previste all'avvio della sperimentazione. I report di arruolamento possono essere estrapolati anche tramite il sistema eCRF. Le query relative all'arruolamento dei pazienti vengono discusse dal PM e dal PI con gli Sperimentatori coinvolti nello studio. Il reclutamento dei pazienti in uno studio clinico è descritto da ciascuna Struttura in una procedura specifica rivolta alla ricerca clinica.
- Gestione dei dati clinici: la POS **Gestione dei Dati Clinici (DAT01)** è stata emessa per descrivere le attività e le responsabilità relative alla gestione dei dati clinici dalla creazione del database alla sua chiusura al termine della sperimentazione.
- Analisi statistica: tutte le attività relative all'analisi e all'interpretazione statistica sono svolte secondo la POS **Analisi Statistica dei Dati degli Studi Clinici (DAT02)**.
- Segnalazioni di sicurezza: il PI assicura che tutti gli eventi avversi seri (SAE) verificatisi in relazione a uno studio siano comunicati secondo il protocollo dello studio e/o il manuale di sicurezza. La gestione dei SAE (Serious Adverse Event) / SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) verificatisi in relazione a uno studio è descritta nella POS **Gestione degli Eventi Avversi negli studi clinici (CLI10)** come anche la preparazione e la notifica del Development Safety Update Report (DSUR).
- Prodotto/i oggetto di indagine e materiale utilizzato nella sperimentazione clinica: l'IMP può essere fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio/produttore (sulla base di un accordo scritto) o in alternativa può essere acquistato/fornito dalla farmacia locale secondo il protocollo di sperimentazione o altri tipi di accordi, previa verifica di adeguata copertura economica da parte del PM, CCO e DO. La supervisione di questo processo è affidata al PM/DM, secondo la POS **Gestione dei Farmaci in Sperimentazione (CLI011)**. La fornitura e la gestione dei farmaci e di altri materiali utilizzati in una sperimentazione clinica devono essere descritte in dettaglio nel protocollo della sperimentazione o in un manuale dedicato alla sperimentazione.
- Campioni biologici: gli infermieri/PM/DM sono responsabili della raccolta, manipolazione, elaborazione e consegna dei campioni biologici al laboratorio locale/ospedaliero per le analisi cliniche di routine.

Nel caso in cui il laboratorio centralizzato (esterno all'ASST-PG23) esegua analisi specifiche, è responsabilità del PI individuare i requisiti del laboratorio sulla base della tipologia di servizi richiesti. Il CCO ha la responsabilità di contattare il laboratorio identificato e negoziare un contratto. Il PM/DM è responsabile dell'ordine, dello stoccaggio e della contabilità dei kit utilizzati per i campioni biologici. Le procedure per la gestione dei campioni sono descritte nel protocollo della sperimentazione o in un manuale specifico. La POS **Campioni biologici da conservare presso la Biobanca (CLI09)** fornisce le istruzioni per la gestione dei campioni da conservare presso la Biobanca prima della eventuale

consegna a Laboratori centralizzati esterni.

- Audit/ispezioni: secondo le linee guida GCP, lo Sponsor deve implementare e mantenere un sistema di assicurazione della qualità e nominare persone indipendenti da sperimentazioni/sistemi clinici per condurre audit. Questa affermazione è ribadita nell'attuale normativa italiana sulle organizzazioni che effettuano sperimentazioni di Fase I (Determina AIFA n.809/2015). Il QAM assicura che gli audit appropriati siano eseguiti da auditor qualificati e conformi ai requisiti previsti dal Decreto Ministeriale del 15 novembre 2011 (requisiti minimi CRO). Gli audit sono descritti nella POS **Gestione degli Audit (CQA01)**.

Il QAM è inoltre responsabile del supporto e della collaborazione con gli ispettori durante il loro lavoro presso il centro, del monitoraggio dei rilievi generati durante l'audit o le ispezioni e della verifica dell'attuazione delle relative azioni correttive/preventive.

5.3 Chiusura dello studio e reportistica

- Chiusura della sperimentazione: al termine della sperimentazione, o in caso di interruzione anticipata della sperimentazione, il PM/DM assicura che tutte le attività richieste dal protocollo della sperimentazione e dalla normativa applicabile siano state regolarmente eseguite presso ogni centro. Il PM notifica la chiusura della sperimentazione ai centri e alle Autorità Competenti in base alla normativa applicabile e alla POS **Domanda di sperimentazione clinica a CE e CA per l'approvazione della sperimentazione (CLI07)**.
- Report dello studio clinico: il PI è responsabile dello sviluppo del Clinical Study Report secondo la POS **Clinical Study Report (CLI08)**.
- Documentazione di studio: il TMF viene controllato dal PM/DM che ne provvede all'archiviazione in un archivio a lungo termine secondo la relativa POS **Documentazione dello Studio Clinico (CLI06)** per il tempo richiesto dalla normativa applicabile e indicato nel protocollo o nel contratto dello studio.

6. BIBLIOGRAFIA

- Guideline for good clinical practice E6(R2) (CPMP/ICH/135/95).
- Decreto Legislativo n. 211 24 giugno 2003 - Trasposizione della Direttiva 2001/20/EC inerente l'implementazione delle Good Clinical Practice nella conduzione di studi clinici con farmaci per uso clinico.
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 - Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.
- Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007 - Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.
- Determinazione 20 marzo 2008 – Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.
- Decreto Ministeriale 14 luglio 2009 - Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- Decreto Ministeriale 15 novembre 2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

- Regolamento UE N. 536/2014 Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, Sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 20001/20/CE.
- Determina 19 giugno 2015 Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200 (Determina n. 809/2015).
- Decreto Ministeriale 30 novembre 2021: Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

7. MODELLI/TEMPLATE

T.CLI05.02/03

Modulo di adesione al progetto

8. CRONOLOGIA VERSIONE

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	30 settembre 2016	Documento iniziale.
2	15 gennaio 2020	Revisione generale del documento.
3	17 maggio 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Traduzione da lingua inglese a lingua italiana. • Aggiornamento logo FROM – E.T.S. • Aggiornamento logo ASST-PG23. • Aggiornamento paragrafo §1. • Aggiornamento paragrafo §3. • Aggiornamento paragrafo §6. • Modifiche minori apportate al testo. • Rimozione del modello T.CLI05.01.