

Procedure Operative Standard

Monitoraggio degli Studi

Procedura n.: CLI04

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	A. Gavazzi	Direttore Medico Fase I FROM – E.T.S.		
Approvato da	E. Sfreddo	Direttore Operativo 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. RESPONSABILITA'	4
5. PROCEDURE	5
5.1 Selezione degli Sperimentatori (PI)	5
5.2 Monitoring Plan (Piano di Monitoraggio)	5
5.3 Pre-Study Visit (visita pre-studio)	6
5.4 Site Initiation Visit (visita di inizio studio)	6
5.5 Visita di Monitoraggio (VM)	7
5.5.1. Pianificazione e preparazione nella VM	7
5.5.2. Esecuzione delle Visite di Monitoraggio	8
5.5.3. Follow-up delle visite di monitoraggio	9
5.6 Close Out Visit (Visita di chiusura)	9
5.7 Report di Monitoraggio	9
5.8 Archivio	10
6. BIBLIOGRAFIA	10
7. MODELLI/TEMPLATE	11
8. CRONOLOGIA VERSIONI	11

1. ABBREVIAZIONI

AC:	Autorità Competente
AE:	Adverse Event (Evento Avverso)
ASST-PG23:	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale – Papa Giovanni XXIII
CCO:	Coordinatore Clinical Operations
CE:	Comitato Etico
CI:	Consenso Informato
COV:	Close-Out Visit (Visita di Chiusura)
CRA:	Clinical Research Associate (Clinical Monitor)
CRO:	Clinical Research Organization (Organizzazione di Ricerca a Contratto)
DM:	Data Manager
eCRF:	Electronic Case Report Form
FROM – E.T.S.:	FROM-Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo – Ente del Terzo Settore
ISF:	Investigator Study File
PI:	Principal Investigator
PM:	Project Manager
POS:	Procedura Operativa Standard
QAM:	Quality Assurance Manager
SAE:	Serious Adverse Event (Evento Avverso Serio)
SD:	Source Document
SIV:	Site Initiation Visit (Visita di Inizio Studio)
SUSAR:	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Reazioni Avverse Serie Sospette e Inattese)
TMF:	Trial Master File
VM:	Visita di Monitoraggio

2. SCOPO

Questa Procedura Operativa Standard (POS) descrive la preparazione, la conduzione, la rendicontazione e il follow-up tramite visite di monitoraggio effettuate da un CRA debitamente nominato.

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.

4. RESPONSABILITA'

Coordinatore Clinical Operations (CCO)

- discute e concorda la frequenza delle visite di monitoraggio con i PM/DM all'avvio di ogni singolo studio;
- approva il Monitoring Plan, redatto dal PM;
- approva i report di monitoraggio;
- sovrintende le prestazioni dei CRA.

Principal Investigator promotore dello studio clinico

- assicura un adeguato monitoraggio dello studio presso ogni sito coinvolto nello studio clinico che ha promosso.

Clinical Research Associate (CRA)

- conduce e documenta tutte le visite di monitoraggio e qualsiasi contatto significativo con i centri sperimentali;
- verifica che i diritti ed il benessere dei soggetti siano protetti;
- si assicura che i dati raccolti dal centro siano accurati, completi e consistenti con i documenti originali;
- si assicura che la conduzione dello studio sia aderente al protocollo / emendamento(i), alle linee guida GCP e ai requisiti normativi applicabili;
- segnala le deviazioni gravi al PM/DM con urgenza;
- dà seguito e documenta qualsiasi azione richiesta per assicurare l'aderenza al protocollo dello studio, alle POS applicabili, alle linee guida GCP e ai requisiti normativi applicabili.

Project Manager (PM) / Data Manager (DM)

- redige il Monitoring Plan;
- rivede e commenta i report di monitoraggio;
- intraprende le azioni appropriate quando viene scoperta una non-conformità;
- segnala con urgenza gravi e persistenti deviazioni alle funzioni preposte (es. PI, CCO e QAM);
- archivia i documenti dello studio nel Trial Master File.

Quality Assurance Manager

- collabora con il CCO nella verifica delle competenze, abilità ed esperienze dei CRA richieste dal D.M. del 15 novembre 2011;
- supporta il PM/DM in caso di problematiche irrisolte e gravi deviazioni.

5. PROCEDURE

Lo scopo delle visite di monitoraggio è verificare che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti arruolati in uno studio clinico siano tutelati, l'ICH-GCP e le normative locali applicabili siano rispettate e il personale del centro sia adeguatamente formato su GCP, protocollo di studio e procedure.

Le visite di monitoraggio devono inoltre garantire che lo studio sia condotto in conformità con il protocollo e le procedure e che i dati clinici siano affidabili, accuratamente raccolti e riportati.

Il CRA che effettua le visite di monitoraggio deve essere una persona esperta per i compiti assegnati. Per questo motivo il CRA coinvolto negli studi interventistici con farmaco, deve dimostrare la propria istruzione, qualifica e formazione ai sensi del D.M. del 15.11.2011. I requisiti del CRA sono ribaditi anche nella Determina AIFA n.809/2015 del 19 giugno 2015 sulle Unità di Fase I. L'idoneità di un CRA agli studi interventistici con farmaci è verificata dal QAM in collaborazione con il CCO.

5.1 Selezione degli Sperimentatori (PI)

Lo Sperimentatore selezionato per una sperimentazione clinica deve essere adeguatamente qualificato da istruzione, formazione ed esperienza per assumersi la responsabilità del corretto svolgimento della sperimentazione. Le qualifiche devono essere documentate in un curriculum vitae aggiornato.

Lo Sperimentatore deve dimostrare quanto segue:

- la possibilità di reclutare il numero richiesto di pazienti idonei entro il periodo di reclutamento concordato (sulla base di dati retrospettivi);
- tempo sufficiente per una corretta conduzione dello studio;
- strutture e risorse adeguate per condurre la sperimentazione in modo sicuro e corretto.

L'Istituzione presso cui opera lo Sperimentatore deve consentire il monitoraggio e l'audit da parte dello Sponsor e l'ispezione da parte delle Autorità Regolatorie.

Inoltre, il rappresentante legale dell'Istituzione presso cui opera lo Sperimentatore deve firmare un accordo di sperimentazione clinica, che include informazioni sufficienti sugli obblighi dello Sperimentatore e dello Sponsor.

Inoltre per gli Sperimentatori partecipanti è richiesta una **Dichiarazione pubblica sul conflitto di interesse (T.CLI04.02/3 Financial Disclosure Statement)**.

5.2 Monitoring Plan (Piano di Monitoraggio)

Le informazioni e le procedure di monitoraggio specifiche per la sperimentazione (ad es. frequenza delle visite di monitoraggio, entità della verifica dei dati originali, ecc.) sono delineate in un Monitoring Plan da distribuire ai CRA. Il Monitoring Plan è redatto dal PM/DM secondo il

modello **Monitoring Plan (T.CLI04.03/3)**. La valutazione del rischio per una data sperimentazione viene valutata attraverso l'utilizzo del modello **Risk Assessment for the Monitoring Visit Plan (T.CLI04.04/3)**. Il risultato della valutazione fornisce indicazioni sulle visite di monitoraggio da effettuare (es. tipo e frequenza delle visite). Il Monitoring Plan è rivisto e approvato dal CCO.

5.3 Pre-Study Visit (visita pre-studio)

Lo scopo di questa visita è accertare l'adeguatezza del centro e confermare la fattibilità dello studio.

Il **Pre-study Visit Report (T.CLI04.05/3)** viene utilizzato principalmente durante la visita per:

- confermare che il PI e il personale del centro comprendano e accettino le responsabilità e gli obblighi relativi alla sperimentazione clinica;
- discutere gli obiettivi dello studio e le principali procedure del protocollo, rispondere alle domande del personale del centro e raccogliere eventuali contributi degli Sperimentatori;
- ricordare al personale del centro che è obbligatorio conservare i SD (es. cartella clinica del paziente, risultati del laboratorio locale, risultati dei test strumentali ecc.) per dimostrare che i dati inseriti in eCRF sono corretti e affidabili;
- discutere con il PI l'elenco provvisorio dei membri del personale del centro che dovrebbero essere coinvolti nello studio (es. medici, radiologi, cardiologi, infermieri, tecnici, ecc.).

5.4 Site Initiation Visit (visita di inizio studio)

La SIV è pianificata dopo che tutte le approvazioni dello studio (vale a dire CE, AC e delibera amministrativa dell'ospedale) sono state ottenute e tutti i materiali di studio necessari (ad esempio documentazione di studio, farmaci e materiali, ecc.) sono stati ricevuti e controllati dal centro.

Si raccomanda che il PI e il personale del centro coinvolto nello studio partecipino alla suddetta visita. Il **Site Initiation Visit Report (T.CLI04.06/3)** viene utilizzato durante la visita per garantire che tutti gli argomenti siano presi in considerazione e per riportare/documentare i risultati della visita.

Gli obiettivi della SIV sono i seguenti:

- accertarsi che tutto il materiale di studio e i farmaci necessari siano pervenuti al centro a tempo debito;
- spiegare i requisiti e le criticità del protocollo di studio;
- discutere come il centro intende attuare le procedure di studio (spedizione di campioni biologici, se presenti, gestione dei farmaci, conservazione della documentazione, ecc.);
- rivedere in dettaglio l'eCRF, sottolineando la necessità di completamento e accuratezza;
- ricordare al sito il processo di raccolta del CI e la necessità di riportare tale processo nei SD in dettaglio;

- spiegare le procedure di randomizzazione (se presenti);
- spiegare la gestione dei medicinali sperimentali;
- discutere con il centro la possibilità che:
 - le AC (es. AIFA, EMA, ecc.) possono ispezionare il centro, controllando la documentazione, le cartelle cliniche, i dati dei pazienti e le strutture;
 - i delegati dello Sponsor possono controllare il centro, verificando la documentazione, le cartelle cliniche, i dati dei pazienti e le strutture;
- chiedere al PI e al personale del centro coinvolto nello studio di completare, firmare e datare il **Site Signature and Delegation Log (T.CLI04.07/3)**.

5.5 Visita di Monitoraggio (VM)

5.5.1. Pianificazione e preparazione nella VM

La prima visita di monitoraggio deve essere eseguita poco dopo l'arruolamento del primo paziente. Ciò consente di rilevare errori dovuti a interpretazioni errate del protocollo e delle procedure e, se necessario, di formare nuovamente il personale del centro.

Prima di qualsiasi visita di monitoraggio il CRA deve:

- Ottenere informazioni sullo stato della conduzione dello studio presso il centro sperimentale.
- Preparare l'agenda della visita e un elenco di attività da svolgere durante VM, sulla base di quanto segue:
 - ❖ revisione del precedente report di monitoraggio e corrispondenza con il centro per identificare le query senza risposta, i problemi che richiedono un follow-up e le domande a cui il centro deve avere una risposta;
 - ❖ revisione del database eCRF per determinare quali dati dei pazienti devono essere verificati rispetto ai SD durante la VM, quali dati devono essere discussi con il PI (ad es. query aperte, questioni in sospeso, violazioni e deviazioni del protocollo);
 - ❖ revisione dei documenti di studio, compreso il protocollo, note-to-file, violazioni del protocollo, AE/SAE/SUSAR, a seconda del caso;
 - ❖ controllo dei documenti relativi alla consegna di farmaci, dispositivi e materiali al PI o che richiedono il ritiro e la restituzione (ove applicabile);
 - ❖ programmare la VM in anticipo con il PI e altro personale del centro, come richiesto, e annunciare la visita successiva per iscritto (es. lettera o e-mail) indicando lo scopo, l'agenda, le attività da svolgere prima di VM, e orari e durata della VM;
 - ❖ identificare le persone da coinvolgere nella VM.

5.5.2. Esecuzione delle Visite di Monitoraggio

Il **Monitoring Visit Report (T.CLI04.08/3)** viene utilizzato durante la visita per garantire che tutti gli argomenti siano presi in considerazione e per riportare/documentare i risultati della visita.

Durante la visita di monitoraggio il CRA deve:

- incontrare il personale del centro coinvolto e chiedere loro di essere disponibili per discussioni in orari concordati durante la VM;
- programmare un breve incontro con il PI;
- garantire che tutti i documenti necessari siano disponibili e le strutture accessibili per le relative verifiche;
- riesaminare le query aperte e gli argomenti individuati durante la preparazione della VM ed elencati nel report della visita di monitoraggio precedente;
- nel caso in cui sia stato arruolato un nuovo paziente dall'ultima VM, il CRA verifica se il CI dello studio è stato adeguatamente firmato e datato sia dal paziente che dallo Sperimentatore che ha raccolto il CI. Il CRA deve anche verificare che tutti i soggetti abbiano firmato la versione del CI corretta e che lo Sperimentatore abbia documentato il processo di raccolta CI nei SD;
- assicurarsi che siano disponibili i SD appropriati ed eseguire la verifica degli stessi, confrontando i dati inseriti in eCRF con dati all'interno dei SD. L'ubicazione dei SD non inclusi nella cartella del paziente/dell'ospedale deve essere documentata nella **Source Data Location List (T.CLI.04.09/3)**;
- controllare attentamente le segnalazioni di sicurezza in termini di AE e SAE. Il CRA deve prestare particolare attenzione alle SUSAR, che devono essere trasmesse al CE (**CLI10**);
- verificare che il personale del centro aggiorni regolarmente e accuratamente il **Patient Screening and Enrollment Log (T.CLI04.10/3)** e il **Patient Identification Log (T.CLI04.11/3)**;
- verificare che i farmaci e il materiale di studio siano adeguatamente conformi alle istruzioni riportate nel protocollo di studio o nel manuale;
- verificare che il personale del centro compili il **Drug Accountability Form (T.CLI11.01/3)**, secondo le indicazioni riportate nel protocollo di studio o manuale (ove applicabile);
- discutere con lo Sperimentatore e/o il personale del centro eventuali risultati rilevanti, progressi dello studio e altri argomenti rilevanti;
- prendere nota di eventuali domande poste dallo Sperimentatore e dal personale del centro che richiedono feedback;
- inoltrare immediatamente problemi/risultati critici a PM/DM e QAM tramite e-mail;
- rivedere l'ISF;

- firmare il **Monitoring Visit Log (T.CLI04.12/3)** e archivarlo nell'apposita sezione dell'ISF;
- programmare, se possibile, la prossima VM.

5.5.3. Follow-up delle visite di monitoraggio

Dopo la visita di monitoraggio il CRA deve:

- garantire che i quesiti nati durante la VM siano inoltrati alle persone interessate e che le risposte appropriate siano fornite al centro in modo tempestivo;
- predisporre e sottoscrivere il report della visita di monitoraggio e trasmetterlo, con eventuali allegati, al PM/DM;
- inviare una lettera di follow-up (ad es. e-mail) allo Sperimentatore, specificando gli argomenti discussi, nonché le domande aperte e le tempistiche previste per le risposte.

5.6 Close Out Visit (Visita di chiusura)

La COV si attua quando tutti i pazienti hanno terminato la loro partecipazione allo studio (trattamento e follow-up), il centro ha completato l'inserimento dei dati in eCRF e tutte le queries sono state risolte.

Una COV può verificarsi anche se lo Sponsor ha deciso di interrompere lo studio anticipatamente. Il **Close-out Visit Report (T.CLI04.13/3)** viene utilizzato durante la visita per garantire che tutti gli argomenti siano presi in considerazione e per riportare/documentare i risultati della visita.

La COV ha lo scopo di:

- verificare che tutte le query e i problemi relativi ai pazienti siano stati risolti;
- verificare che tutti gli AE/SAE siano stati seguiti fino alla risoluzione e che nessun problema riguardante la sicurezza dei pazienti rimanga aperto;
- preparare un rendiconto e raccogliere i farmaci e il materiale ancora nel centro (ove applicabile);
- raccogliere copie dei documenti da archiviare nel TMF;
- verificare che l'ISF contenga tutta la documentazione pertinente e che il centro disponga delle strutture necessarie per conservarla per il tempo concordato con lo Sponsor;
- assicurarsi che il PI sia informato e sia a conoscenza dei suoi obblighi e doveri, come il mantenimento dei registri e della documentazione dello studio, il rispetto della politica di pubblicazione dello Sponsor, la necessità di informare il CE della fine dello studio.

5.7 Report di Monitoraggio

Dopo ogni visita di monitoraggio, il CRA deve redigere un report dettagliato della visita di monitoraggio secondo i modelli sopra menzionati e trasmetterlo al PM/DM, secondo le tempistiche definite nel **Monitoring Plan (T.CLI04.03/3)**. Il PM/DM esamina e restituisce il report al CRA con eventuali commenti e suggerimenti. Il CRA modifica il report sulla base dei commenti

ricevuti e lo restituisce al PM/DM. Il PM/DM deve completare il controllo del report di monitoraggio entro le tempistiche definite nel **Monitoring Plan (T.CLI04.03/3)**. Il CCO è responsabile dell'approvazione dei report di monitoraggio.

Dopo la finalizzazione del report di monitoraggio, il CRA deve inviare al centro una lettera di follow-up o una mail in cui sono elencati i risultati critici (violazioni/deviazioni del protocollo, carenze nella conduzione dello studio, cure inadeguate ai pazienti, segnalazione non corretta degli eventi avversi, ecc.), insieme alle misure correttive suggerite da adottare e alle raccomandazioni/suggerimenti per garantire la conformità.

Solo la copia del report della SIV viene inviata al PI per l'inserimento nell'ISF.

5.8 Archivio

Il PM/DM ha la responsabilità di assicurare che i report di monitoraggio, la corrispondenza e ogni altro documento rilevante siano archiviati nell'apposita sezione del TMF (per gli studi clinici promossi da FROM – E.T.S). Nel caso di studi promossi da ASST-PG23, il PM/DM invia i documenti prodotti alla persona identificata come responsabile del TMF.

Il personale del centro è responsabile dell'adeguato mantenimento e aggiornamento dell'ISF.

6. BIBLIOGRAFIA

- Guideline for good clinical practice E6(R2) (CPMP/ICH/135/95).
- Decreto 15.11.2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali.
- EMA - Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials (EMA/269011/2013).
- Determina n.809/2015 del 19.6.2015 inerente i requisiti necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase I di cui all'art.1 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n.439 e di cui all'art.31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.200.
- DECRETO LEGISLATIVO 14 maggio 2019, n. 52 Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.
- 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. (22A01189).
- REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

7. MODELLI/TEMPLATE

T.CLI04.02/3	Dichiarazione pubblica sul conflitto di interesse
T.CLI04.03/3	Monitoring Plan
T.CLI04.04/3	Risk Assessment for the Monitoring Visit Plan
T.CLI04.05/3	Pre-Study Visit Report
T.CLI04.06/3	Site Initiation Visit Report
T.CLI04.07/3	Site Signature and Delegation Log
T.CLI04.08/3	Monitoring Visit Report
T.CLI04.09/3	Source Data Location List
T.CLI04.10/3	Patient Screening and Enrollment Log
T.CLI04.11/3	Patient Identification Log
T.CLI04.12/3	Monitoring Visit Log
T.CLI04.13/3	Close-out Visit Report

8. CRONOLOGIA VERSIONI

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	30 settembre 2016	Documento iniziale.
2	15 dicembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> Inserimento della selezione del CRA e utilizzo del nuovo modulo CRA – Check-list dei requisiti. Cancellazione della visita di qualificazione perché mai eseguita. Il Drug Accountability Form è stato spostato nella gestione dell'IMP POS CLI11_2.
3	17 maggio 2023	<ul style="list-style-type: none"> Traduzione del documento da inglese a italiano. Aggiornamento logo FROM – E.T.S. Aggiornamento logo Ospedale Papa Giovanni XXIII. Aggiornamento paragrafo §1. Aggiornamento paragrafo §3. Aggiornamento paragrafo §6. Modifiche minori apportate al testo. Eliminazione del T.CLI04.01 poiché il modello non è in uso.