

## Procedura Generale

### GESTIONE DELLA RICERCA CLINICA SPERIMENTALE

#### INDICE

<b>1. RAZIONALE</b> .....	<b>3</b>
<b>2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>4. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI</b> .....	<b>4</b>
4.1 Terminologia.....	4
4.2 Abbreviazioni.....	5
<b>5. DIAGRAMMA DI FLUSSO</b> .....	<b>6</b>
5.1 Studi promossi da ASST-PG23/FROM.....	6
5.2 Studi promossi da enti/organizzazioni esterne ad ASST-PG23/FROM.....	7
<b>6 RESPONSABILITA'</b> .....	<b>8</b>
6.1 Promotore della sperimentazione.....	8
6.2 Clinical Trial Center (CTC).....	8
6.3 Clinical Trial Quality Team (CTQT).....	9
6.4 Ufficio di Segreteria del Comitato Etico.....	9
6.5 Unità Sperimentale (US).....	9
6.6 Comitato di valutazione.....	9
6.7 Comitato Etico.....	9
6.8 Direttore Sanitario e Direttore della Farmacia.....	9
6.9 Direttore Generale.....	10
6.10 Sperimentatore Principale.....	10
6.11 Unità di Fase I.....	10
<b>7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ</b> .....	<b>12</b>
7.1 Pianificazione della progettazione di uno studio clinico.....	12
7.2 Fasi della progettazione di uno studio clinico.....	12
<b>8. MONITORAGGIO DELLE ATTIVITÀ</b> .....	<b>17</b>
<b>9. RIFERIMENTI</b> .....	<b>18</b>
<b>10. ALLEGATI</b> .....	<b>22</b>

**STATO DELLE REVISIONI:**

REV.	DATA	MODIFICA	REDAZIONE	VERIFICA CONTENUTI E CONFORMITÀ NORMA UNI EN ISO 9001:2008	APPROVAZIONE
00	12/10/2016	Prima emissione	<p><b>Project Manager</b> <b>FROM</b> A. Masciulli <i>A. Masciulli</i></p> <p><b>Direttore USC</b> <b>Formazione, Marketing</b> <b>e Libera Professione</b> <b>ASST-PG23</b> M. Fraticelli <i>M. Fraticelli</i></p> <p><b>Direttore Unità Fase</b> <b>I/Coordinatore Team di</b> <b>Ricerca</b> <b>FROM</b> A. Gavazzi <i>A. Gavazzi</i></p> <p><b>Direttore Operativo</b> <b>FROM</b> E. Sfreddo <i>E. Sfreddo</i></p>	<p><b>Responsabile US</b> <b>Qualità Aziendale</b>  M.G. Cattaneo <i>M.G. Cattaneo</i></p>	<p><b>Direttore Medico di</b> <b>Presidio</b> <b>ASST-PG23</b> E.M. Cacciabue <i>E.M. Cacciabue</i></p> <p><b>Direttore Sanitario</b> <b>ASST-PG23</b> F. Pezzoli <i>F. Pezzoli</i></p> <p><b>Direttore Generale</b> <b>ASST-PG23</b> C. Nicora <i>C. Nicora</i></p>

## 1. RAZIONALE

Nell'Azienda Sociosanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, di seguito indicata come ASST-PG23, la ricerca clinica costituisce una parte integrante della cura e dell'assistenza ai pazienti, rappresentando un mezzo per raggiungere l'obiettivo di migliorare le prestazioni e le conoscenze delle varie aree mediche di quest'Azienda.

Pertanto si è reso necessario:

1. Definire l'organizzazione delle attività che costituiscono un processo di ricerca di qualità.
2. Descrivere le stesse attività, definendo e standardizzando il processo di ricerca all'interno di ASST-PG23.

## 2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Lo scopo del processo di ricerca clinica è acquisire dati affidabili e risultati di rilevanza clinica per migliorare la cura e l'assistenza dei pazienti, oltre che la conoscenza delle patologie da cui sono affetti.

La presente procedura ha lo scopo di descrivere il processo di ricerca clinica sperimentale, dalla fase di progettazione alla fase di sviluppo e realizzazione, presso l'ASST-PG23 di Bergamo.

In particolare ASST-PG23, nell'avvio e nell'esecuzione degli studi clinici, si attiene a quanto previsto dalle vigenti normative, internazionali, nazionali e regionali (All.1), nonché al Regolamento aziendale per la gestione delle sperimentazioni (Deliberazione N. 2110/2015 adottata in data 29/12/2015).

La presente procedura riguarda:

- Le sperimentazioni con farmaci e/o dispositivi medici
- Le sperimentazioni con terapie cellulari
- Le sperimentazioni con procedure chirurgiche, cliniche, diagnostiche.

Le altre tipologie di studio, quelle osservazionali e la ricerca biomedica di laboratorio, verranno trattate in maniera specifica separatamente.

## 4. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

### 4.1 Terminologia

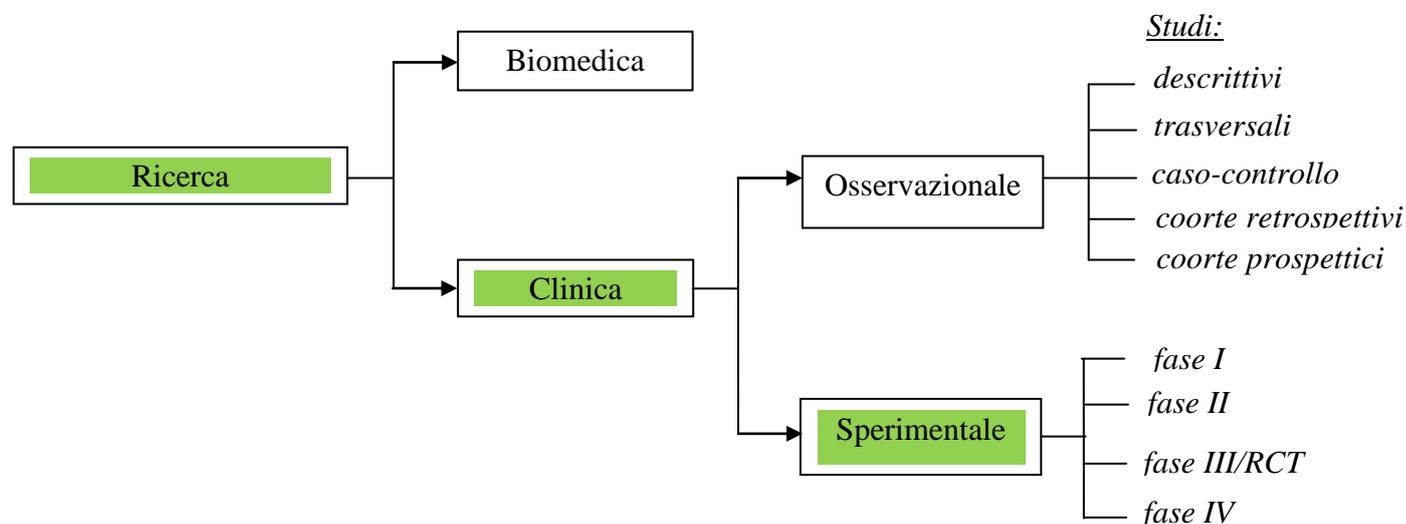
#### Ricerca medica

Il termine “ricerca” indica un’attività designata a testare un’ipotesi, raggiungere delle conclusioni e, sulla base di esse, sviluppare o contribuire a generalizzare le conoscenze acquisite (espresse, ad esempio, come teorie, principi, ed evidenze di relazione). Una ricerca è espressa sotto forma di protocollo che si sviluppa in vista di un obiettivo e attraverso una serie di procedure progettate per raggiungere quel dato scopo.

L’obiettivo primario della ricerca medica che coinvolge gli esseri umani è di conoscere le cause, l’evoluzione e gli effetti delle malattie e migliorare gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici (metodi, procedure e trattamenti). Anche i migliori interventi di provata efficacia devono essere continuamente rivalutati attraverso la ricerca rispetto alla loro sicurezza, efficacia nel mondo reale, efficienza, accessibilità e qualità.

#### Tipologie di ricerca

Per quanto il processo di ricerca sia complesso e articolato, vengono riportate di seguito le tipologie e i disegni di ricerca più comuni in accordo con la distinzione e la terminologia scientifica corrente.

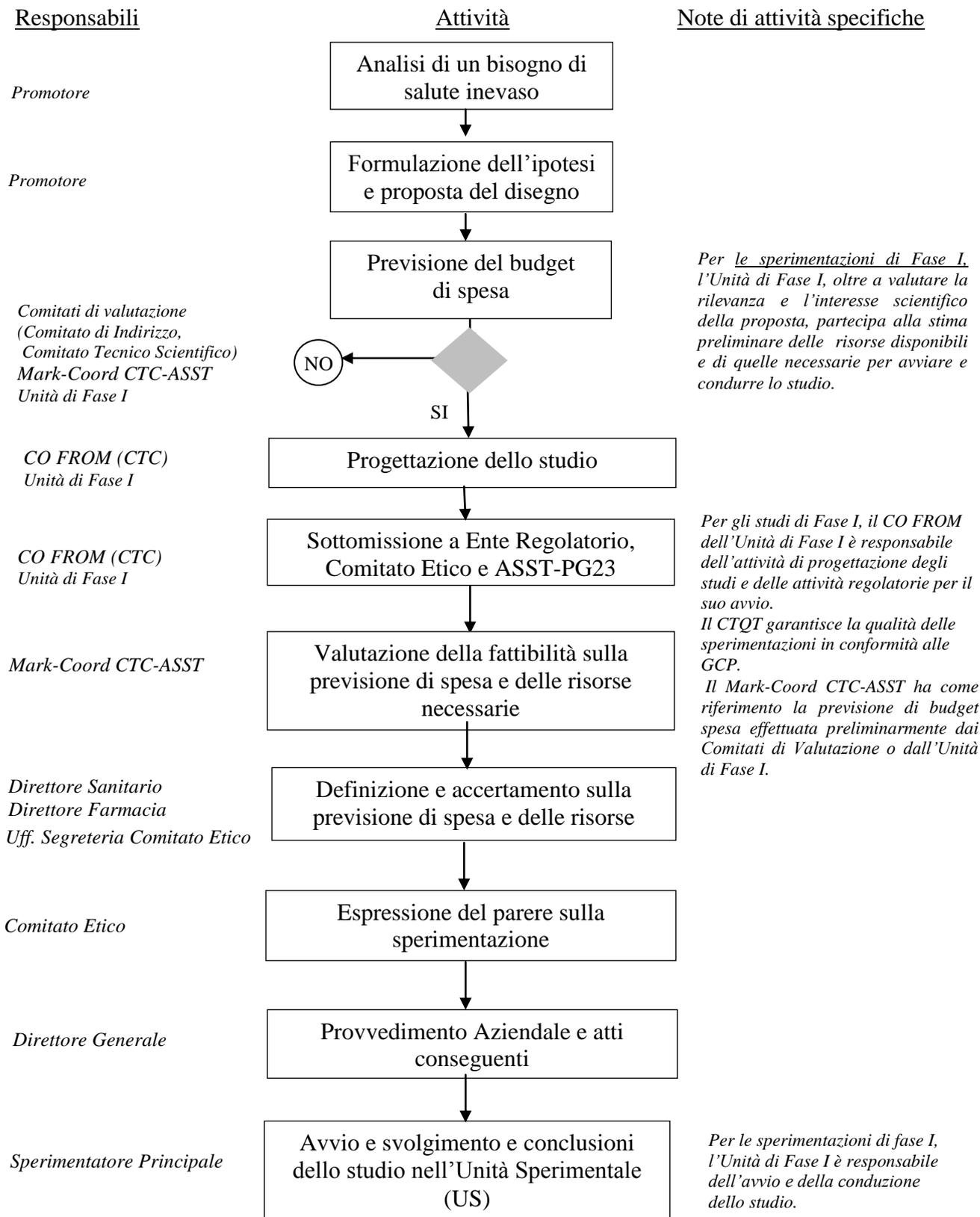


## 4.2 Abbreviazioni

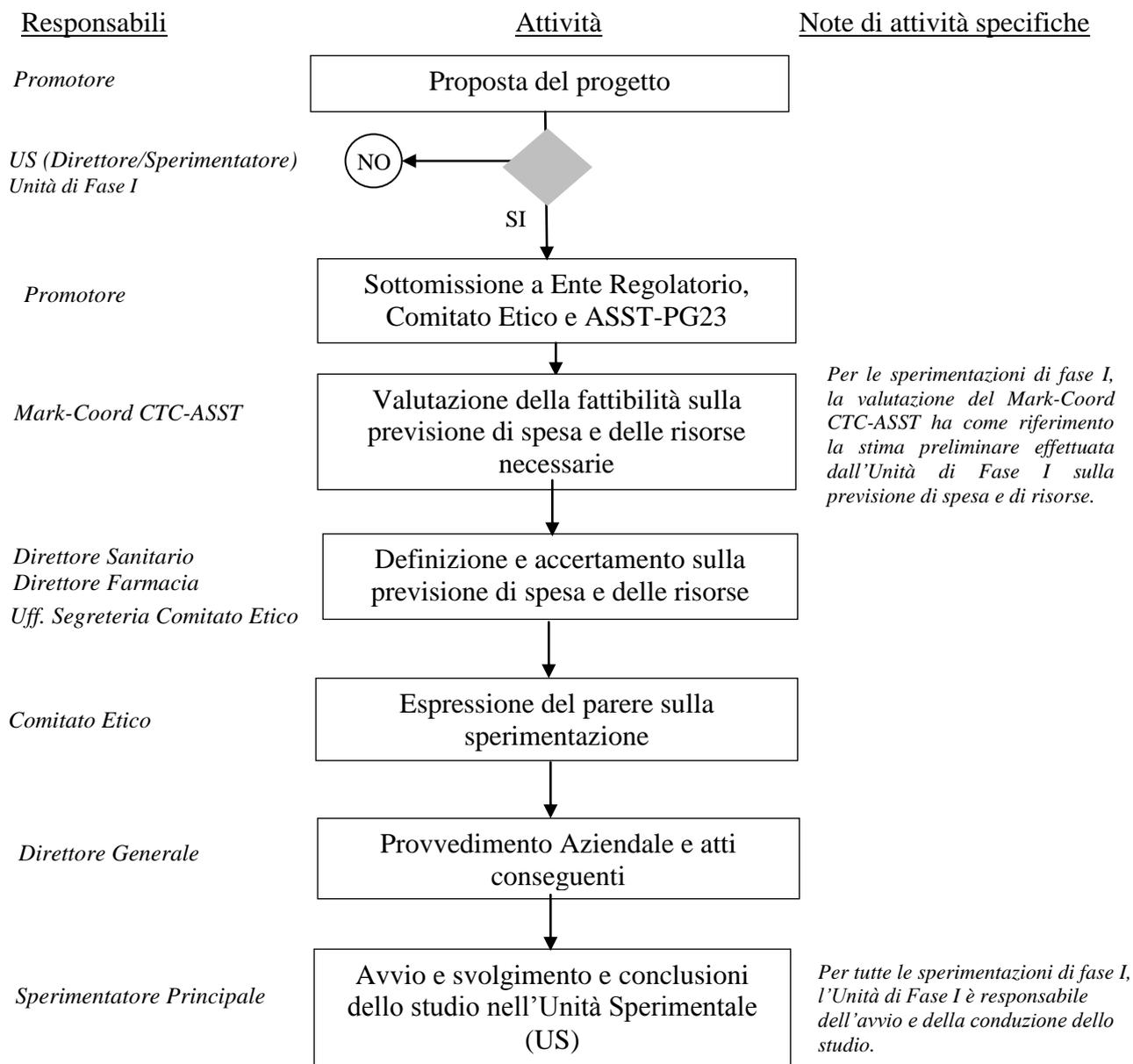
AC	Autorità Competente
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CE	Comitato Etico
CO	Clinical Operations
CTC	Clinical Trial Center
CTQT	Clinical Trial Quality Team
DG	Direttore Generale
DM	Decreto Ministeriale
DS	Direttore Sanitario
FROM	Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore
GCP	Good Clinical Practice
ASST-PG23	Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII
ICH	International Conference on Harmonization
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
OsSC	Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali
PI	Principal Investigator (Sperimentatore Principale)
RCT	Randomized Clinical Trial (Trial clinico randomizzato)
RT	Research Team (Team di ricerca)
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
US	Unità Sperimentale
USC	Unità Strutturale Complessa

## 5. DIAGRAMMA DI FLUSSO

### 5.1 Studi promossi da ASST-PG23/FROM



## 5.2 Studi promossi da enti/organizzazioni esterne ad ASST-PG23/FROM



## 6 RESPONSABILITA'

All'interno di ASST-PG23 si riconoscono i seguenti ruoli e le rispettive responsabilità che vengono definiti prima dell'avvio di una sperimentazione clinica:

### 6.1 Promotore della sperimentazione

È una Società, Istituzione o un'Organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

È definito 'non-profit' quando si tratta di Struttura o Ente o Istituzione pubblica o ad essa equiparata o Fondazione o Ente morale, di ricerca e/o sanitaria o Associazione/Società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali. È il caso delle sperimentazioni condotte in ASST-PG23 per le quali è promotore lo stesso Ospedale o la Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore di Bergamo, FROM.

È responsabilità del promotore avviare e gestire tutte le attività del processo di sperimentazione in accordo con le GCPs e la normativa vigente in materia.

### 6.2 Clinical Trial Center (CTC)

È il gruppo funzionale di ASST-PG23 i cui Uffici e i cui componenti, appartenenti a Unità e organi diversi presenti all'interno dell'Azienda, ciascuno per le proprie competenze e responsabilità (come dettagliato di seguito), svolgono le attività oggetto di questa procedura nei casi indicati.

Fanno parte dell'organizzazione del Clinical Trial Center:

- **Ufficio Marketing per le sperimentazioni (Mark-Coord CTC-ASST)**

È l'Ufficio aziendale che, all'interno dell'USC Formazione, Marketing e Libera Professione, è incaricato di verificare la fattibilità delle sperimentazioni proposte in ASST-PG23 in termini di sostenibilità economica e di risorse umane e di coordinare la gestione dei Trial Clinici promossi da ASST-PG23. L'Ufficio opera in collaborazione con la Segreteria del Comitato Etico.

- **Clinical Operations (CO) FROM**

È così denominato in ASST-PG23 il gruppo composto dalle figure professionali del team di CO di FROM (2.GEN01\_Organization and Responsibilities), che è responsabile di organizzare, gestire e supervisionare le ricerche cliniche

a) promosse da FROM e condotte in ASST-PG23

b) co-promosse da ASST-PG23 e da FROM, ai sensi dell'articolo 72 del Regolamento UE n° 536/2014 del 16.04.2014

c) promosse da ASST-PG23, se affidate da ASST-PG23 a FROM

d) di fase I nell'ambito dell'Unità di Fase I (si veda di seguito)

Il CO è composto da:

- Project Manager
- Data Manager(s)
- Monitor
- Biostatistico

### **6.3 Clinical Trial Quality Team (CTQT)**

È istituito per assicurare che le sperimentazioni si svolgano in accordo con la normativa vigente in materia e con le Good Clinical Practices (GCPs), con un processo che assicuri tutti i requisiti di qualità richiesti dagli enti regolatori.

Il CTQT è composto da:

- Componenti del CO (FROM)
- Farmacista (ASST-PG23)
- Quality Assurance (QA) Manager (FROM)
- Auditor (FROM).

### **6.4 Ufficio di Segreteria del Comitato Etico**

È l'Ufficio del Comitato Etico competente per ASST-PG23 che stabilisce la validità formale della documentazione dello studio clinico, a supporto della richiesta trasmessa dal promotore ed eventualmente richiede le integrazioni/modifiche necessarie al suo completamento.

Esso interagisce con la Farmacia interna e collabora con l'Ufficio Marketing del CTC per le sperimentazioni (Mark-Coord CTC-ASST) per la valutazione della fattibilità locale delle sperimentazioni sottomesse a valutazione del Comitato Etico.

### **6.5 Unità Sperimentale (US)**

È la denominazione utilizzata per indicare il personale qualificato (Medici, Infermieri Data manager...) delle varie USC di ASST-PG23 che conducono e/o partecipano a una sperimentazione.

### **6.6 Comitato di valutazione**

È il nome generico attribuito nella presente procedura all'organo, costituito da più membri competenti nell'ambito di ricerca medico-scientifica, che valuta la rilevanza delle proposte di ricerche sperimentali ed eventualmente suggerisce le opportune modifiche prima di finalizzarle.

Per gli studi di cui FROM è il promotore il Comitato di valutazione è il Comitato Tecnico Scientifico (SOP FROM 'GEN02\_1 FROM Organization and Responsibilities).

Per le sperimentazioni di cui ASST-PG23 è promotore, il Comitato di valutazione è il Comitato di Indirizzo per la Sperimentazione Aziendale che valuta la rilevanza delle proposte delle varie aree terapeutiche, per evitare sovrapposizioni di ambiti di interesse scientifico e promuoverne il finanziamento tramite il Fondo Aziendale per la Ricerca, in accordo con il Regolamento Aziendale per la gestione delle sperimentazioni e collaborazioni scientifiche in vigore.

### **6.7 Comitato Etico**

È l'organo etico indipendente competente per ASST-PG23, che ha la responsabilità di valutare le proposte di sperimentazione e di emettere il proprio parere in merito al suo svolgimento nell'ASST-PG23.

### **6.8 Direttore Sanitario e Direttore della Farmacia**

Il Direttore Generale delega il Direttore Sanitario ed il Direttore della Farmacia a esprimersi presso il CE sulla fattibilità delle sperimentazioni nell'ASST-PG23, sulla base della stima di fattibilità effettuata dall'Ufficio Marketing di concerto con FROM.

### **6.9 Direttore Generale**

Ha la responsabilità di deliberare l'autorizzazione allo svolgimento delle sperimentazioni nell'ASST-PG23 e di firmare gli accordi scritti e/o i contratti tra l'Azienda e il promotore (esterno) della sperimentazione.

### **6.10 Sperimentatore Principale**

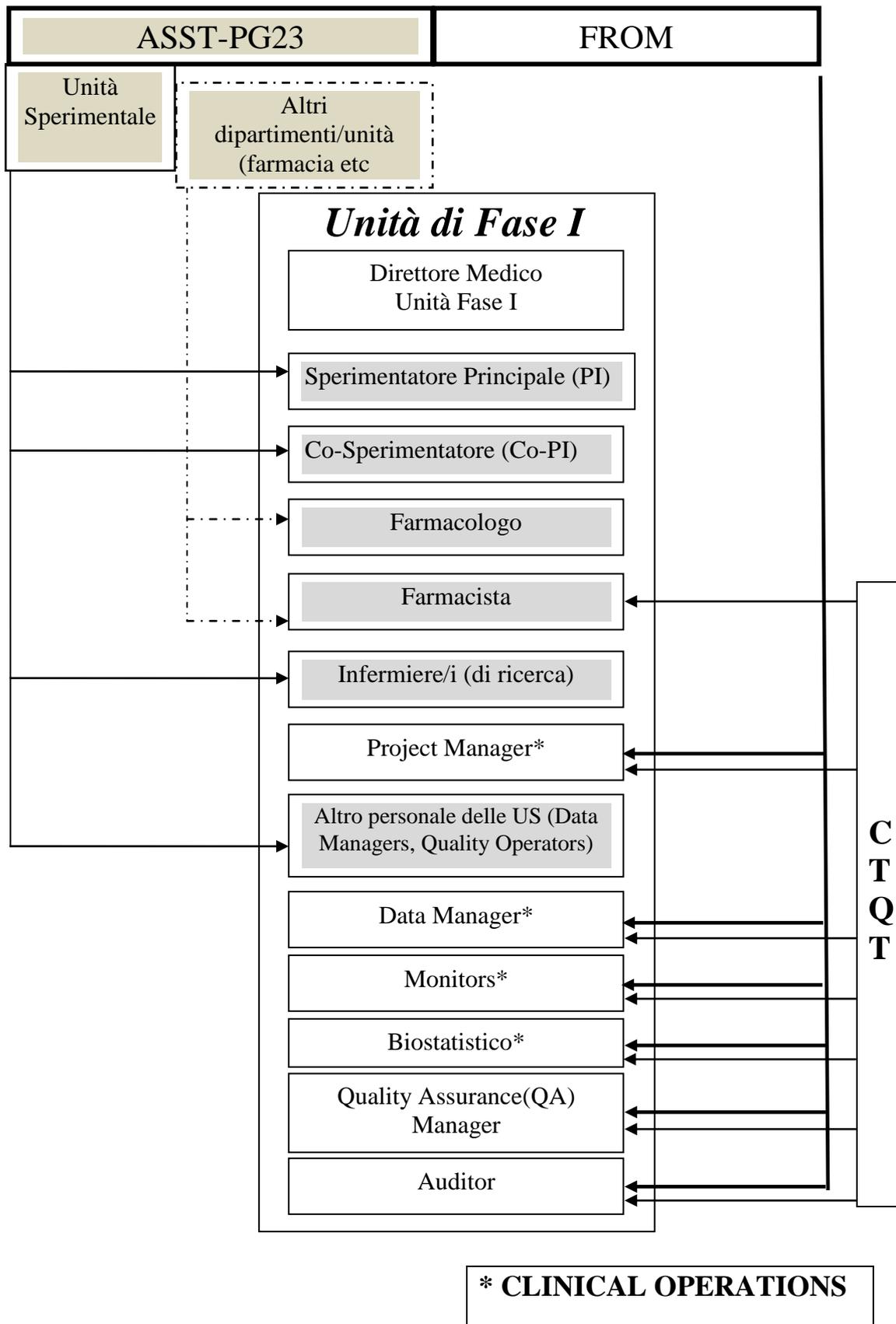
È un Medico qualificato ai fini dello svolgimento degli studi clinici sperimentali, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione e del coordinamento degli altri sperimentatori e del personale (gruppo di ricerca) presso la propria Unità.

### **6.11 Unità di Fase I**

È l'unità funzionale organizzata ed istituita in ASST-PG23 per condurre le sperimentazioni cliniche di fase I, in accordo con le richieste della Determina del 19 giugno 2015 e della successiva del 29 marzo 2016, le GCP e le correnti disposizioni vigenti in materia di sperimentazioni cliniche. Ne è parte il gruppo di supporto CTCQ FROM, che ha la funzione di integrare, con le proprie figure professionali, le competenze specifiche dei gruppi delle unità sperimentali (US) ed il personale aziendale, in modo da assicurare che l'Unità di Fase I sia qualificata e formata adeguatamente per condurre gli studi di fase I secondo le Norme di Buona Pratica Clinica (GCP, Good Clinical Practice) e gestire appropriatamente le emergenze mediche.

#### **6.11.1 Composizione dell'Unità di Fase I**

L'Unità di Fase I è composta così come rappresentata dal seguente diagramma, che evidenzia l'integrazione tra le diverse competenze professionali presenti in ASST-23 e FROM. Le responsabilità delle figure riportate sotto sono descritte in dettaglio nelle SOPs specifiche di FROM (GEN02\_Organization and Responsibilities; GEN05\_Support to Phase I), nelle SOPs specifiche dei Dipartimenti/Unità che si identificano nelle US e relative *Job descriptions*.



## 7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

### 7.1 Pianificazione della progettazione di uno studio clinico

La pianificazione della progettazione di uno studio clinico richiede che siano determinati:

- ✓ le fasi della progettazione e sviluppo
- ✓ i momenti di riesame, verifica e validazione di ogni fase
- ✓ le responsabilità ed autorità coinvolte

#### 7.1.1 Elementi in ingresso alla pianificazione

Gli elementi in ingresso devono comprendere:

- ✓ i bisogni di salute da soddisfare
- ✓ i dati disponibili
- ✓ le norme cogenti di riferimento
- ✓ le norme tecniche di riferimento
- ✓ informazioni derivanti da altri progetti di studio
- ✓ la letteratura di riferimento
- ✓ le risorse umane tecnologiche ambientali
- ✓ le innovazioni presenti sul mercato

#### 7.1.2 Elementi in uscita dalla pianificazione

Gli elementi in uscita devono comprendere:

- ✓ ipotesi di studio (obiettivi....)
- ✓ informazioni sulle risorse necessarie e sulle attività da svolgere (fasi dello studio);
- ✓ i criteri di inclusione ed esclusione della popolazione
- ✓ la dimensione del campione dello studio
- ✓ le caratteristiche dello studio (multicentrico, fase....)

### 7.2 Fasi della progettazione di uno studio clinico

#### 7.2.1 Analisi di un bisogno di salute inevaso

7.2.1.1 Ricerche promosse da ASST-PG23, da FROM o in co-sponsorship tra le due:

l'analisi è coordinata da un Medico o un Laureato in materie scientifiche con competenze specifiche che ha un rapporto di lavoro con ASST-PG23 o con FROM.

L'accertamento di un bisogno inevaso in un gruppo di pazienti o in un'intera popolazione di malati può avvenire attraverso la revisione della letteratura scientifica di pertinenza dell'area medico-terapeutica di interesse, e/o attraverso l'esame/analisi di dati di casi clinici venuti all'osservazione, e/o l'esame/analisi di dati provenienti da database amministrativi dell'Ospedale, e/o dai dati di studi clinici precedenti.

Sulla base di questa verifica viene formulata una domanda di interesse sia medico che scientifico e di rilevanza per i pazienti considerati, sulla quale devono basarsi l'obiettivo e l'ipotesi dello studio.

#### 7.2.1.2 Studi promossi da un Ente esterno:

L'analisi viene effettuata da un esperto dell'area medico-scientifica di interesse, in accordo con le proprie procedure.

### **7.2.2 Formulazione dell'ipotesi e proposta del disegno**

Formulare la proposta di studio vuol dire cercare di rispondere alla domanda/bisogno sopra-citato, formulando un'ipotesi altrettanto rilevante (per esempio di intervento nel caso della cura di un gruppo di malati) ed esplicitando chiaramente il relativo obiettivo (per esempio diminuire la morbilità o la mortalità di un gruppo rispetto a un altro).

La proposta di studio può essere scritta e trasmessa esplicitando chiaramente in fase preliminare solo l'ipotesi e l'obiettivo, unitamente al rationale che ha generato la domanda (es. sotto forma di lettera sintetica dettagliata e chiara), oppure, in maniera più articolata, esplicitando già in fase preliminare il disegno dello studio (es. bozza della sinossi del protocollo).

A generare una proposta di studio può essere un Medico che opera nell'ASST-PG23 o in FROM

7.2.2.1 Nel caso in cui la sperimentazione venga promossa sotto il patrocinio e la responsabilità completa di ASST-PG23 verrà trasmessa al Comitato di Indirizzo per la Sperimentazione.

7.2.2.2 Nel caso in cui sia FROM a sponsorizzare e/o a promuovere lo studio, il Comitato Tecnico Scientifico di FROM ne valuta la rilevanza, nell'ambito delle proprie competenze ed eventualmente suggerisce le opportune modifiche prima della finalizzazione. In questa fase viene effettuata sia una stima sulla rilevanza clinica e scientifica della proposta sia una previsione preliminare della disponibilità di risorse economiche e di personale necessari alla sua realizzazione (vedi paragrafo successivo).

La proposta potrà essere discussa da uno dei due Comitati, a seconda dei casi sopra richiamati in presenza dello Sperimentatore proponente, che può essere chiamato ad argomentare la proposta nella stessa seduta oppure separatamente.

7.2.2.3 Nel caso di co-sponsorizzazione tra ASST-PG23 e FROM la valutazione verrà effettuata dal Comitato di Valutazione (si veda par. 6.6)

7.2.2.4 Per gli studi di fase I, l'Unità di Fase I è responsabile, unitamente ai due comitati sopra citati, di valutare la proposta sperimentale, pertanto partecipa a questa valutazione, approfondendo, oltre agli aspetti sopra citati, anche il profilo di sicurezza dell'intervento oggetto della ricerca proposta, il grado di rischio a cui è esposto il paziente e la sua gestione in accordo con le procedure aziendali pre-esistenti.

### **7.2.3 Previsione del budget di spesa per gli studi promossi da ASST-PG23/FROM**

Come già richiamato nel paragrafo precedente, per gli studi promossi da ASST-PG23, da FROM o in co-sponsorship tra le due, i Comitati di valutazione, di cui ai punti 7.2.2.1 e 7.2.2.2 e 7.2.2.3, coinvolti nella discussione della proposta di studio a seconda dei casi, oltre a valutarne la rilevanza clinica, effettuano una previsione del budget di spesa e delle risorse (umane e di 'facilities') necessarie per la progettazione e lo svolgimento della sperimentazione. Nel caso degli studi di fase I promossi da ASST-PG23 o da FROM, in questa valutazione viene coinvolta anche l'Unità di Fase I.

Questa previsione di spesa coinvolge l'intervento dell'Ufficio Mark-Coord CTC-ASST per gli studi promossi da ASST-PG23.

### **7.2.4 Progettazione dello studio**

Quando la sperimentazione è co-promossa da ASST-PG23/FROM, la gestione delle attività qui riportate di seguito è curata dal personale di FROM con le specifiche competenze e in accordo con proprie procedure operative condivise, per assicurarne lo svolgimento in accordo con la normativa e le linee guida specifiche del settore (si vedano riferimenti normativi sotto-riportati).

Se la proposta di studio viene giudicata positivamente dal punto di vista medico-scientifico da uno dei Comitati di valutazione precedentemente menzionati, il Medico sperimentatore proponente, disegna e progetta lo studio, descrivendolo nel protocollo di studio, che viene rivisto dal Project Manager individuato. Quest'ultimo collabora con lo Sperimentatore proponente nella progettazione delle fasi della sperimentazione e nella stesura del protocollo quando richiesto, supportandolo nella produzione di tutta la documentazione necessaria per la sottomissione all'AIFA e al Comitato Etico.

In questa fase vengono definiti l'organizzazione e la gestione della sperimentazione in tutte le sue fasi in modo che siano svolte le seguenti attività:

- procedure regolatorie per l'ottenimento delle autorizzazioni in accordo con la normativa vigente
- gestione della terapia di intervento (farmaco/dispositivo..)
- data management
- monitoraggio dello studio
- attività di farmacovigilanza
- stesura del rapporto finale.

Nel caso di sperimentazioni di cui è promotore un Ente/Organismo esterno ad ASST-PG23/FROM (es. Azienda farmaceutica) è di quest'ultimo la responsabilità della progettazione e dell'organizzazione della gestione dello studio in accordo con la normativa e con le proprie procedure operative.

### **7.2.5 Proposta del progetto**

Nel caso di sperimentazioni promosse da un Ente/Organismo esterno (es. Azienda farmaceutica), quest'ultimo presenta/invia la proposta completa del progetto sperimentale (definita in tutte le sue parti: bozza del protocollo, organizzazione, documentazione informativa sulla terapia sperimentale), in accordo con le proprie procedure operative, al Medico-sperimentatore di riferimento dell'US di ASST-PG23 per l'area terapeutica di interesse, che valuterà l'interesse

scientifico della proposta e, in via preliminare, la disponibilità delle proprie risorse per la partecipazione allo studio. A tale scopo e con l'obiettivo di instaurare sin da subito un rapporto collaborativo costruttivo, il Medico-sperimentatore invierà non appena disponibile, e comunque non oltre 45 giorni prima della data della seduta del Comitato Etico, la documentazione relativa alla sperimentazione al CTC, che potrà così procedere alle valutazioni di merito sulla opportunità e sulla fattibilità locale dello studio proposto. Per le sperimentazioni di fase I, la proposta è sottoposta all'attenzione dell'Unità di Fase I, che ne valuta tutti gli aspetti di cui sopra. L'Ente esterno può contattare direttamente l'Unità di Fase di I (tramite il PM o lo stesso Direttore dell'Unità) oppure è lo Sperimentatore dell'US che riporta la proposta agli altri membri dell'Unità di Fase I (Direttore, CTQT) per valutarne tutti gli aspetti, inclusa la stima preliminare delle risorse e delle competenze necessarie e disponibili per il suo adeguato svolgimento.

Se il progetto viene accolto e valutato positivamente per il suo svolgimento, vengono discussi e definiti i ruoli e le responsabilità dei partecipanti al progetto, incluso quello dello Sperimentatore principale, di seguito indicato come *Principal Investigator* (PI).

#### **7.2.6 Sottomissione all'Ente Regolatorio, al Comitato Etico e ad ASST-PG23**

Prima che il promotore, sia esso esterno oppure lo stesso Ospedale ASST-PG23/FROM, possa avviare in ASST-PG23 la sperimentazione, quest'ultima, deve essere valutata ed autorizzata dall'Autorità Competente centrale (AIFA), dal **Comitato Etico Provinciale** e dal **Direttore Generale di ASST-PG23**. Prima di avviare uno studio clinico il promotore deve:

- registrare lo studio sul sito EudraCT europeo;
- trasmettere la documentazione della sperimentazione all'AIFA, al/ai Comitato/i Etico/i [ in accordo con le procedure vigenti istituite dagli organi di competenza (es. OsSC)].e ad ASST-PG23, all'attenzione del Direttore Generale e al PI, secondo quanto previsto dal Regolamento aziendale per la gestione delle sperimentazioni e collaborazioni scientifiche (Rev.1.0) deliberato in data 29/12/2015 .

Le attività di cui sopra sono svolte dal CO di FROM incaricato (Project Manager) per gli studi promossi da FROM, da ASST-PG23 e FROM in co-sponsorship, o da ASST-PG23 se affidati da ASST stessa a FROM.

Per gli studi promossi da Organismi esterni, questi ultimi sono responsabili dell'esecuzione di tali attività mediante il proprio personale incaricato e qualificato; per gli studi di fase I, il PM dell'Unità di Fase I è informato sullo stato di avanzamento della sottomissione dall'US e riceve copia delle comunicazioni che intervengono in merito tra l'US e l'Ente esterno (comprese autorizzazioni etc).

#### **7.2.7 Valutazione della fattibilità sulla previsione di spesa e delle risorse necessarie**

7.2.7.1 Per tutte le sperimentazioni promosse sia da Enti esterni, che da FROM, da ASST-PG23 o in co-sponsorship, ai fini della valutazione della loro fattibilità locale in ASST-PG23, l'Ufficio Marketing (Mark-Coord CTC-ASST), sulla base della documentazione trasmessa dal promotore dal PI e dal Direttore della Struttura aziendale coinvolta non appena disponibile, e comunque non oltre 45 giorni prima della data della seduta del Comitato Etico, valida la congruenza e la sostenibilità dell'impiego delle risorse a disposizione per la conduzione dello studio, attuando il procedimento descritto con il - 'Regolamento aziendale per la gestione delle sperimentazioni e

collaborazioni scientifiche (Rev.1.0) deliberato in data 29/12/2015' - per l'analisi della fattibilità dello stesso e trasmettendo la sua valutazione al Direttore Sanitario.

Per tutte le sperimentazioni di fase I, l'Ufficio Marketing (Mark-Coord CTC-ASST) effettua la propria valutazione anche sulla base della stima espressa dall'Unità di Fase I in sede di discussione della proposta di studio (vedi sopra), di cui gli verrà trasmesso il verbale con i relativi esiti e giudizi.

### **7.2.8 Definizione e accertamento sulla previsione di spesa e delle risorse**

7.2.8.1 Il Direttore Sanitario e il Direttore della Farmacia, su delega del Direttore Generale, approvano il documento proposto dal Mark-Coord CTC-ASST di valutazione di fattibilità locale.

7.2.8.2 L'Ufficio di Segreteria del Comitato Etico trasmette per competenza tale autorizzazione al Comitato Etico che, ai fini del conferimento della fattibilità locale, accerta che ai sensi della normativa vigente non sia posto alcun costo a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

### **7.2.9 Espressione del parere sulla sperimentazione**

Il Comitato Etico valuta in seduta di riunione la sperimentazione e delibera il proprio parere sulla possibilità del suo svolgimento in ASST-PG3, valutando tutti gli aspetti di propria competenza.

### **7.2.10 Provvedimento Aziendale e atti conseguenti**

7.2.10.1 Acquisito il parere positivo del Comitato Etico, l'Ufficio Marketing (Mark-Coord CTC-ASST) autorizza l'avvio dello studio, predisponendo la delibera del Direttore Generale per formalizzare l'avvio dello studio in ASST-PG3, conferisce l'incarico al PI, approva e finalizza il contratto che regola i rapporti tra ASST-PG23 e il promotore della sperimentazione, quando esso è un Ente esterno ad ASST-PG23.

7.2.10.2 Il Direttore Generale approva il provvedimento e la sottoscrizione di eventuali accordi o contratti, cui dà seguito personalmente o tramite proprio rappresentante specificamente delegato.

### **7.2.11 Avvio, svolgimento e conclusione dello studio nell'Unità Sperimentale (US)**

Per gli studi promossi da FROM, da ASST-PG23 e FROM in co-sponsorship, o da ASST-PG23 se affidati da ASST stessa a FROM, il Project Manager incaricato di FROM, acquisite le autorizzazioni scritte del Comitato Etico, di AIFA, e del DG di ASST-PG23 informa il PI, attivando in collaborazione con quest'ultimo e/o con un suo/suoi delegati le procedure necessarie per l'attivazione dello studio e per l'inclusione del primo paziente e l'esecuzione della sperimentazione, secondo quanto definito nelle SOP di FROM (per tutte le attività che rientrano nell'ambito della ricerca clinica sperimentale), da SOP specifiche condivise con FROM dalle Unità Sperimentali dove si svolge la sperimentazione, in accordo con la normativa vigente (si veda di seguito).

Per gli studi sponsorizzati da Enti esterni, questi ultimi acquisiranno le suddette autorizzazioni e procederanno secondo le proprie procedure all'apertura/attivazione del Centro clinico presso ASST-PG23.

Dall'avvio della sperimentazione fino alla sua conclusione, il PI rendiconta all'Ufficio Marketing del CTC, tutte le somme fatturate per la conduzione della sperimentazione, secondo quanto previsto dal Regolamento aziendale sulle sperimentazioni, in modo da consentire il monitoraggio delle risorse impiegate e disponibili per l'esecuzione dello studio.

Per tutte le sperimentazioni di fase I, siano esse promosse da FROM/ASST-PG23 o da Ente esterno, lo Sperimentatore o lo stesso Sponsor esterno trasmette le suddette autorizzazioni (CE e DG) al PM dell'Unità di Fase I.

La conduzione degli studi promossi da da FROM, da ASST-PG23 e FROM in co-sponsorship, o da ASST-PG23 se affidati da ASST stessa a FROM e di tutte le sperimentazioni di fase I, rispettando gli standard di qualità richiamati dalla normativa vigente, è regolata e descritta nelle SOP specifiche di FROM (elencate sotto) che dettagliano le fasi del processo dall'avvio alla conclusione della sperimentazione e nelle SOP specifiche dei Dipartimenti/Unità che costituiscono le US (se necessario e applicabile).

## **8. MONITORAGGIO DELLE ATTIVITÀ**

Il monitoraggio di tutte le attività sopra menzionate avverrà attraverso gli indicatori menzionati di seguito (Allegato 1):

- Numero di protocolli sperimentali sottoposti
- Numero di protocolli sperimentali approvati ed attivi
- Numero di pazienti arruolati nei protocolli sperimentali
- Interventi terapeutici innovativi impiegati non a carico dell'azienda con risparmio da parte della stessa
- Numero sperimentazioni concluse/approvate
- Numero di pubblicazioni su sperimentazioni concluse
- Impact factor totale annuo raggiunto

## 9. RIFERIMENTI

### Bibliografici:

The National Commission for the protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*. Belmont: Department of Health, Education, and Welfare - Office of the Secretary 1979.

Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina. Consiglio d'Europa, Oviedo, 4 aprile 1997.

Associazione Medica Mondiale. *Dichiarazione di Helsinki (2008)*.

Gaia Marsico. *La Sperimentazione Umana-Diritti violati/diritti condivisi*. Franco Angeli Editore 2010; Milano.

Evidence-Based Medicine Working Group. *Evidence-Based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*. JAMA 1992;17:2420-5.

I riferimenti normativi italiani generali in materia di studi clinici ai quali si conforma l'attività di ASST-PG23 e di FROM sono di seguito elencati:

Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997: Recepimento delle linee guida della U. E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998: Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati per le sperimentazioni cliniche e successive integrazioni/modifiche.

Decreto Ministeriale del 19 marzo 1998: Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali e successive integrazioni/modifiche.

Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001: Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta.

Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001: Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.

Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 aprile 2002: Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439.

Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003: Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004: Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

Decreto Ministeriale 12 maggio 2006: Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Decreto Ministeriale del 5 dicembre 2006 - Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali

Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007: 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 AIFA 20 marzo 2008: Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

Decreto Ministeriale 31 marzo 2008: Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali

Decreto Ministeriale 7 novembre 2008: Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali»; 8 maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali»

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

Determinazione AIFA 20 Settembre 2012

Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica. (Determinazione n.9/2012)

Legge 8 Novembre 2012, n.189

Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158 recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute

Determina 7 Gennaio 2013

Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia italiana del farmaco (Determina n. 1/2013)

Decreto del Ministero della Salute del 27 Aprile 2015

Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco

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)

Determinazione 29 Marzo 2016

Determinazione inerente all'autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina del direttore generale dell'AIFA del 19 Giugno 2015.

## **NORMATIVA EUROPEA E LINEE GUIDA INTERNAZIONALI**

### **DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**

del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano

### **DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**

del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani

### **REGOLAMENTO (CE) N. 726/2004**

procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e istituzione dell'Agenzia europea per i medicinali

**DIRETTIVA 2006/86/CE DELLA COMMISSIONE** del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani

REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004

REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate

COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE — Guida dettagliata sulla raccolta, sulla verifica e sulla presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse derivanti dalla sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano («CT-3») - (2011/C 172/01)

Associazione Medica Mondiale. Dichiarazione di Helsinki (2008).

Regolamento aziendale per la gestione delle sperimentazioni e collaborazioni scientifiche (Rev.1.0) deliberato in data 29/12/2015

Link per ulteriori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normative-nazionali>  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normative-internazionali>  
[www.AIRC.it](http://www.AIRC.it)  
<http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/home.html>  
<http://www.fondazionecripiro.it/it/index.html>  
<http://www.salute.gov.it/>  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

### **SOPs FROM (condivise con ASST-PG23):**

GEN01 /1 SOP Master  
GEN02 /1 FROM Organization and Responsibilities  
GEN03 /1 Staff qualification and training  
GEN04 /1 Contract Management  
GEN05 /1 FROM Support to Phase I studies  
CLI01 /1 Protocol and Amendments  
CLI02 /1 Informed Consent and Letter for the General Practitioner  
CLI03 /1 Investigator's Brochure and SPC  
CLI04 /1 Monitoring  
CLI05 /1 Organization and Management of a Clinical Trial  
CLI06 /1 Trial Files  
CLI07 /1 CTA to ECs and CA for a CT approval  
CLI08 /1 Clinical Study Report  
CLI09 /1 Ancillary Studies  
CLI10 /1 Handling of AE in a CT  
DAT01 /1 Clinical Data Management

DAT02 /1 Statistical Analysis of CT Data  
CQA.01 /1 Audit Management  
CQA.02 /1 Types of Audit  
CQA.03 /1 Service/System Provider Management

## 10. ALLEGATI

**AII1PG8MQ7** *Tabella di monitoraggio degli indicatori del processo “ Gestione della ricerca clinica sperimentale”*