	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 1 di 29

REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

Preparato e verificato	Approvato	Verifica formale	Emesso
Dr.ssa Manuela Alessio Dr.ssa Chiara Grasso Dr.ssa Stefania Crivellari Dr.ssa Alessandra Riso (firmato in originale)	Direzione Medica di Presidio Ospedaliero Dr.ssa Paola Malvasio (firmato in originale) SS Progetti, Ricerca e Innovazione Dr.ssa Giuliana Chiesa (firmato in originale)	SS Qualità, Risk Management e Relazioni con il pubblico Dr. Luciano Vero (firmato in originale)	SS Qualità, Risk Management e Relazioni con il pubblico Dr. Luciano Vero (firmato in originale)

SOMMARIO

SOMMARIO	2
1. PREMESSA	3
2. SCOPO/OBIETTIVI	3
2.1 Scopo	3
2.2 Obiettivi	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE	3
4. MODIFICHE ALLE REVISIONI PRECEDENTI	3
5. DEFINIZIONI	4
6. CLINICAL TRIAL CENTER (CTC) AZIENDALE	7
7. ATTIVITÀ	7
7.1 Obbligo di autorizzazione	7
7.2 Organizzazione e programmazione di uno studio	8
7.3 Documenti necessari per l'avvio di uno studio clinico	9
7.3.1 Studi osservazionali	9
7.4 Sperimentazioni cliniche farmacologiche e su dispositivo	11
8. RUOLI E RESPONSABILITÀ	14
8.1 Responsabilità del Promotore	14
8.2 Responsabilità dello Sperimentatore Principale	14
8.3 Ruolo del Coordinatore di Ricerca Clinica di riferimento	15
8.4 Ruolo e responsabilità della S.C. Farmacia Ospedaliera	15
9. PROCEDURE DI STUDIO	16
9.1 ISF e archiviazione	16
9.2 Stesura e revisione del protocollo	17
9.3 Assicurazione e indennizzi	18
9.4 Emendamenti alla documentazione	18
9.6 Arruolamento dei pazienti e firma del consenso informato	18
9.7 Farmacovigilanza e dispositivo vigilanza	19
9.8 Gestione di campioni biologici	20
9.9 Visite di monitoraggio	20
9.10 Informazioni sulla tutela della riservatezza e sulla protezione dei dati personali	20
9.11 Conclusione, conclusione anticipata o sospensione temporanea dello studio	22
10. ASPETTI ECONOMICI	22
10.1 Oneri del Promotore esterno	23
10.2 Ripartizione delle entrate conseguenti alle sperimentazioni	24
11. INDICATORI/PARAMETRI DI CONTROLLO	24
11.1 Indicatori	24
12. LISTA DI DISTRIBUZIONE	24
13. NORMA DI RIFERIMENTO / ALLEGATI	25
13.1 Normativa di riferimento	25
13.2 Allegati	26

1. PREMESSA

L'Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra considera la ricerca e la sperimentazione clinica, finalizzata al miglioramento della pratica clinica e delle strategie assistenziali nell'interesse del singolo e della società, una funzione qualificante dell'attività istituzionale di tutte le figure professionali che operano all'interno dell'Azienda.

L'ASL CN2 sostiene la ricerca e la sperimentazione clinica nelle proprie strutture, salvaguardando la dignità, la libertà e la riservatezza dell'individuo e organizzando le attività in modo da tutelare il diritto alla salute dell'assistito, alle cure appropriate in caso di malattia, nonché la libera e cosciente manifestazione di adesione dei soggetti chiamati a partecipare alla sperimentazione. A tal fine le attività di sperimentazione clinica, consentite solo ed esclusivamente nel rispetto della normativa vigente e dei principi fondamentali della Dichiarazione di Helsinki, devono essere condotte secondo le più recenti norme di buona pratica clinica in vigore.

Tutte le ricerche cliniche condotte presso l'ASL CN2 dovranno seguire le indicazioni contenute nel presente regolamento. In particolare l'Ente, per l'esecuzione degli studi, si attiene a quanto previsto dalle vigenti normative, internazionali, nazionali e regionali, nonché al presente Regolamento e a quanto previsto dalle procedure interne.

2. SCOPO/OBIETTIVI

2.1 Scopo

Lo scopo del presente Regolamento è quello di definire le indicazioni per la conduzione di tutte le attività di sperimentazioni cliniche e studi osservazionali effettuati nell'ASL CN2, dalla progettazione alla pianificazione, approvazione, conduzione, monitoraggio fino alla stesura del rapporto finale.

Si prefigge, altresì, lo scopo di disciplinare gli aspetti economici attinenti alle sperimentazioni cliniche condotte presso l'Azienda.

Il presente Regolamento ha inoltre lo scopo di definire le modalità di gestione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica ai sensi del DM 07 settembre 2017 (uso terapeutico).

2.2 Obiettivi

Standardizzare la gestione di tutte le attività di sperimentazioni cliniche, studi osservazionali e usi terapeutici effettuati nell'ASL CN2.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Le indicazioni riportate nella procedura devono essere adottate da parte di tutte le strutture operative nell'ASL CN2 che intendono effettuare attività di sperimentazione clinica e/o studi osservazionali e/o usi terapeutici.

Non sono oggetto del presente Regolamento tutte le attività di competenza del Comitato Etico Territoriale (CET), che opera come organismo indipendente, con riferimento esclusivo al proprio Regolamento statutario.

4. MODIFICHE ALLE REVISIONI PRECEDENTI

Rev.	Data	Motivo dell'aggiornamento
0	29 Gennaio 2018	Prima emissione
1	18 gennaio 2024	Prima revisione

Questa procedura viene revisionata all'emanazione di nuove norme o linee guida o l'emergere di fattori critici.

5. DEFINIZIONI


5.1 Glossario

- **Sperimentazione Clinica o Studio Clinico:** ai fini del presente Regolamento si applicano le seguenti definizioni ai sensi dell'articolo 2, comma 2, del Regolamento (UE) n. 536/2014:
 - 1) "Studio Clinico": si intende ogni indagine su soggetti umani finalizzata a identificare o verificare gli effetti clinici di uno o più medicinali o di procedure terapeutiche non farmacologiche in sperimentazione e/o a identificare ogni reazione avversa e/o studiare la farmacocinetica e farmacodinamica;
 - 2) "Sperimentazione Clinica": quando viene soddisfatta una delle seguenti condizioni: a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato; b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;
 - 3) "Sperimentazione clinica a basso livello di intervento": una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni: a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati; b) in base al protocollo della sperimentazione clinica, i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato.
- **Normale pratica clinica:** si intende il regime terapeutico normalmente adottato per curare, prevenire o diagnosticare una malattia o un disturbo.
- **Sperimentazione clinica multicentrica:** studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo in più centri e per questa ragione condotto da più sperimentatori.
- **Studio osservazionale:** si intende l'attività di osservazione, senza alcun intervento dello sperimentatore, al fine di verificare in un gruppo di persone possibili effetti di rischio o protettivi.
- **Studio profit** (sperimentazioni o studi a fini industriali): sperimentazione o studio clinico promosso da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale o a fini regolatori o a fini commerciali (D. Lgs 200/2007, art.1.1).
- **Studio no profit** (sperimentazioni cliniche non a fini commerciali): studio nel quale il Promotore è una 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 allo sviluppo industriale e/o commerciale del prodotto. Inoltre, il Promotore non è titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale in sperimentazione e non abbia interessi di tipo economico. La titolarità dei dati e risultati è esclusiva del Promotore (D.M. 30 novembre 2021).
- **Protocollo:** documento che descrive il rationale, gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di uno studio, ivi comprese le modalità di gestione dei dati personali trattati.
- **Emendamento al protocollo:** descrizione scritta di una o più modifiche apportate a un protocollo o un chiarimento formale allo stesso. Una volta approvato l'emendamento è parte integrante del protocollo a cui si riferisce.
- **Scheda raccolta dati:** documento, cartaceo o elettronico, progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo relativamente a ciascun partecipante allo studio clinico, chiamato anche Case Report Form (CRF).
- **Modulo RSO:** Modulo per la notifica dello studio presso il Registro Studi Osservazionali (RSO) di AIFA.

- **Buona pratica clinica (DM 15/7/1997, Good Clinical Practice, GCP):** standard internazionale di etica e qualità scientifica cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, la verifica, la registrazione, le analisi e i rapporti relativi agli studi che coinvolgono soggetti umani. Garantisce che i dati e i risultati siano attendibili ed accurati e che siano tutelate l'integrità, la riservatezza e la sicurezza dei soggetti partecipanti allo studio in conformità con i principi stabiliti dalla dichiarazione di Helsinki.
- **Sperimentatore Principale (Principal Investigator o PI):** la persona responsabile della conduzione dello studio clinico. Nel caso di una sperimentazione clinica multicentrica è necessario individuare uno sperimentatore – coordinatore responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri.
- **Co-Sperimentatore (Sub-Investigator):** ogni singolo membro del team designato e supervisionato dallo Sperimentatore Principale, delegato a svolgere procedure e attività previste dal protocollo dello studio.
- **Promotore:** individuo, società, istituzione od organismo che, sotto la propria responsabilità, promuove l'inizio e gestisce uno studio clinico. Se il Promotore è anche finanziatore dello studio, viene definito Sponsor.
- **Contract Research Organization (CRO):** organizzazione generalmente commerciale o accademica alla quale, a seguito della stipula di un accordo, vengono affidati dal Promotore uno o più compiti legati allo studio che promuove.
- **Clinical Trial Center (CTC):** centro di coordinamento delle attività di ricerca clinica a supporto per la gestione degli studi clinici sponsorizzati e spontanei.
- **Coordinatore di Ricerca Clinica (chiamato anche Study Coordinator o Data Manager):** figura professionale che coordina le numerose attività (non mediche) previste dagli studi clinici. Supporta medici, infermieri e tutto lo staff coinvolto, affinché lo studio venga eseguito come richiesto dal protocollo gestendo le varie attività in accordo con la Good Clinical Practice (GCP) e le normative vigenti.
- **Procedura operativa standard (SOP):** insieme di documenti che danno istruzioni scritte particolareggiate il cui scopo è quello di creare uniformità di conduzione delle attività necessarie per la realizzazione della sperimentazione, garantendone la qualità del risultato.
- **Evento avverso:** evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente coinvolto in una sperimentazione clinica, a cui è stato somministrato un farmaco e che non necessariamente ha un rapporto causale con il trattamento.
- **Reazione avversa:** reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di somministrazione, a prescindere dalla dose.
- **Good Manufacturing Practices (GMP):** Norme di Buona Fabbricazione, un insieme di regole che descrivono la buona operatività da adottare al fine di assicurare che i prodotti farmaceutici soddisfino gli standard di qualità appropriati.
- **Evento avverso serio:** qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, sia fatale o metta in pericolo di vita il paziente oppure richieda il ricovero o lo prolunghi o determini invalidità o incapacità persistente o significativa oppure comporti una anomalia congenita oppure sia clinicamente significativo per il medico.
- **Farmacovigilanza:** complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in sperimentazione e in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.
- **Dispositivo vigilanza:** complesso di attività avente come obiettivo il costante monitoraggio degli incidenti che avvengono con i dispositivi medici successivamente alla loro immissione in commercio.
- **Investigational Medicinal Product, medicinale sperimentale (IMP):** forma farmaceutica di un principio attivo (o di un placebo) saggiato come medicinale sperimentale (o come controllo) in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma che sono utilizzati o preparati o confezionati in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.
- **Dispositivo Medico (DM):** qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto utilizzato da solo o in combinazione con altri dispositivi o accessori, compreso il software destinato dal fabbricante a essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche, necessario al corretto

funzionamento del dispositivo e destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, di una ferita o di un handicap, o per lo studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico.

- **Investigator's Brochure (IB):** raccolta di dati clinici e preclinici relativi al farmaco o prodotto oggetto dello studio al momento disponibili, rilevanti per il suo studio nell'uomo, compresi i dati chimici, farmaceutici e tossicologici, nonché quelli relativi alla farmacocinetica e farmacodinamica negli animali, e i risultati degli studi clinici precedenti. L'IB dovrebbe contenere dati sufficienti a giustificare la natura, lo sviluppo e la durata dello studio. Lo scopo è quello di fornire allo Sperimentatore Principale un riassunto delle ricerche condotte affinché possa valutare il rischio-beneficio del prodotto in relazione allo studio proposto, e facilitare la comprensione del rationale e delle varie caratteristiche del prodotto. Se il medicinale sperimentale è autorizzato e impiegato conformemente alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) costituisce l'IB approvato.
- **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):** documento approvato da AIFA o dalla Commissione Europea, contenente informazioni su efficacia, uso clinico, sicurezza, controindicazioni, avvertenze e precauzioni d'impiego del farmaco.
- **Investigator's Study File (ISF):** file ufficiale dello studio presso il singolo Centro, contenente tutte le informazioni relative allo studio stesso. Deve essere gestito dallo Sperimentatore Principale e dallo staff dello studio.
- **Trial Master File (TMF):** file ufficiale dello studio contenente tutte le informazioni relative allo studio stesso. Deve essere gestito dal Promotore.
- **Site Delegation Log:** documento che attesta il ruolo di tutto lo staff coinvolto e delegato dal PI.
- **Archiviazione:** conservazione a lungo termine del contenuto del fascicolo della sperimentazione clinica da parte del Promotore e dello Sperimentatore Principale.
- **Ispezione di sistema:** verifica della presenza delle procedure operative e conseguente attuazione di tutti i processi inerenti agli aspetti gestionali, di garanzia e controllo, relativi ai percorsi della sperimentazione clinica in generale.
- **Audit:** revisione sistematica e indipendente delle attività e dei documenti relativi a uno studio per verificare che questo sia stato condotto in accordo al protocollo, alle SOP del Promotore, alle GCP/ICH e alla legislazione vigente.
- **Site Initiation Visit (visita di inizio studio, SIV):** primo training sul protocollo di studio. In tale occasione tutto il team di ricerca deve essere adeguatamente formato sul disegno di studio, sui criteri di inclusione ed esclusione che definiscono i pazienti target da arruolare, sul prodotto/i di sperimentazione e dunque sulla corretta somministrazione, sui possibili eventi avversi e sulla loro corretta gestione. In tale occasione, il Centro viene autorizzato a procedere con l'inizio della sperimentazione clinica/studio osservazionale.
- **Visita di monitoraggio:** supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, degli emendamenti, delle SOP, delle GCP e delle normative applicabili. Il monitoraggio può essere demandato dal Promotore ad una società di servizi (es. CRO) ed eseguito da un Monitor (detto anche Clinical Research Associate - CRA) o da un consulente.
- **Comitato Etico Territoriale (CET):** organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere degli utenti che prendono parte allo studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale tutela. Il CET è responsabile dell'approvazione e della revisione dei protocolli di studio e dei relativi emendamenti, del consenso informato, dell'idoneità della struttura e degli sperimentatori. Il CET è periodicamente informato sull'andamento dello studio ed è immediatamente informato di eventuali eventi o reazioni avverse da farmaci. La sperimentazione clinica e lo studio osservazionale richiedono il parere obbligatorio da parte del CET.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 7 di 29

6. CLINICAL TRIAL CENTER (CTC) AZIENDALE

Il CTC dell'ASL CN2 è incardinato nella S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione collocata in Staff alla Direzione Generale. È costituito da Coordinatori di Ricerca Clinica e personale amministrativo, e si occupa di dare supporto e monitoraggio a tutte le strutture aziendali per le attività connesse all'autorizzazione e alla conduzione degli studi clinici.


Il CTC svolge le seguenti funzioni:

- a) gestione dei rapporti con enti terzi, pubblici e privati, possibili finanziatori di studi, sperimentazioni o attività assimilabili e attività di scouting da parte del Grant Office aziendale tramite Unità Bandi e Progetti collocata nella medesima struttura organizzativa;
- b) diffusione delle informazioni relative alle opportunità di studio o sperimentazione finanziata nei confronti dei professionisti aziendali;
- c) supporto tecnico alla Direzione Aziendale e all'Autorità Competente aziendale delegata per ciascun ambito di studio clinico nel processo di analisi e autorizzazione degli studi, sperimentazioni o attività assimilate;
- d) interfaccia tecnica per tutte le comunicazioni tra la Direzione Aziendale, i Promotori, gli Sperimentatori e il CET. Al CTC devono essere indirizzate tutte le comunicazioni ufficiali, comprese le segnalazioni e le richieste di cui ai successivi articoli da trasmettere alla Direzione Aziendale e ai soggetti esterni all'Azienda;
- e) supporto tecnico ai referenti interni per la predisposizione della documentazione richiesta per l'attivazione degli studi e in particolare per la predisposizione del budget e delle rendicontazioni, queste ultime in collaborazione con la S.C. Bilancio, Programmazione e Controllo;
- f) gestione dei contenuti delle comunicazioni relative agli studi, sperimentazioni o attività assimilate;
- g) redazione di un rapporto annuale delle attività di ricerca e di implementazione delle innovazioni scientifiche e tecnologiche effettuate dall'Azienda. Tale rapporto dovrà essere redatto in stretta collaborazione con i professionisti direttamente coinvolti nelle attività descritte;
- h) progettazione e creazione di database per la raccolta dati e l'analisi statistica finale, come previsto da ciascuno studio clinico attraverso strumenti informatici dedicati;
- i) stesura CRF cartacee o elettroniche;
- j) gestione procedure di randomizzazione e registrazione pazienti coinvolti negli studi clinici;
- k) organizzazione/partecipazione a Investigator's Meetings, finalizzati all'aggiornamento dello studio;
- l) raccolta dati per i pazienti arruolati e trascrizione nelle CRF;
- m) gestione delle visite di monitoraggio relative agli studi clinici in corso;
- n) gestione delle pratiche relative alla chiusura degli studi clinici;
- o) inserimento dati di chiusura dello studio nell'Osservatorio Nazionale per le sperimentazioni cliniche e successiva comunicazione al CET;
- p) archiviazione e conservazione, per la parte di competenza, di tutta la documentazione relativa agli studi sperimentali clinici, secondo tempi e modalità previsti dalla normativa vigente;
- q) attivazione e gestione dei farmaci per uso terapeutico (ex uso compassionevole), dalla preparazione della modulistica per la richiesta, alla gestione e contabilità del farmaco.

7. ATTIVITÀ

7.1 *Obbligo di autorizzazione*

Il dipendente dell'ASL CN2 che intenda intraprendere attività in campo di sperimentazione clinica/studio osservazionale in veste di Sperimentatore Principale con soggetti interni e/o esterni all'Azienda deve darne

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 8 di 29

tempestiva comunicazione alla S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione, previa condivisione con il proprio Responsabile, al fine di richiedere la valutazione preventiva della Direzione di competenza.

Si specifica che in caso di studi promossi dall'ASL CN2, lo Sperimentatore o il suo Responsabile deve comunicare preventivamente alla Direzione Generale l'intenzione di voler svolgere uno studio attraverso l'invio di una sinossi/abstract.

Successivamente lo Sperimentatore deve produrre tutta la documentazione completa (in gran parte fornita per gli studi con promotore esterno), come da elenco al paragrafo 7.3.1 (studi osservazionali) o 7.4 (studi clinici farmacologici e su dispositivo) o 7.5 (studi interventistici non farmacologici) a seconda della natura dello studio, da sottoporre alla Direzione di riferimento per l'ottenimento del nulla osta, dettata dal personale proponente e dai pazienti coinvolti:

- Direzione Medica di Presidio per gli studi condotti in ambito ospedaliero e in aggiunta Direzione delle Professioni Sanitarie per gli studi che coinvolgono le professioni sanitarie;
- Direzione Sanitaria d'Azienda per gli studi condotti in ambito territoriale e di prevenzione e in aggiunta Direzione delle Professioni Sanitarie per gli studi che coinvolgono le professioni sanitarie.

Lo staff del CTC, della S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione, è in supporto allo Sperimentatore per la stesura e/o controllo di tutta la documentazione necessaria.

Tutta la documentazione, indipendentemente dalla natura dello studio, viene inviata dallo staff del CTC alla Direzione di competenza, attraverso protocollo DocsPA. In caso di chiarimenti, la Direzione di riferimento contatterà lo Sperimentatore Principale.

Dopo l'ottenimento del nulla osta da parte della Direzione di competenza, per gli studi promossi dall'ASL CN2 o con Promotore esterno che non si avvale di personale a supporto per la fase di sottomissione, lo staff del CTC si occupa del caricamento di tutta la documentazione dello studio sul portale del CET (<https://isharedoc.maggioreosp.novara.it/pce-server/webui/login>), a eccezione del nulla osta che deve essere caricato dal referente aziendale designato come Autorità Competente Locale o da un suo delegato.


I Promotori esterni, che si avvalgono di un supporto da parte di una CRO o di un CTC, hanno la responsabilità del caricamento iniziale della documentazione sul portale.

Al termine del caricamento della domanda si genera dal portale un "Modulo di Sperimentazione Clinica" che deve essere firmato dallo Sperimentatore Principale, dal Coordinatore Infermieristico, dal Direttore della Struttura, dal Direttore del Dipartimento e dal Direttore Sanitario di competenza. Infine, si genera un riepilogo della domanda firmato dallo Sperimentatore Principale, che deve finalizzare l'invio della documentazione caricata sul portale del CET. Si specifica che lo Sperimentatore Principale deve registrarsi al portale tramite e-mail aziendale con accesso tramite username e password.

7.2 Organizzazione e programmazione di uno studio

Prima dell'avvio dello studio è necessario:

- a) Valutare la fattibilità dello studio in termini di arruolabilità dei pazienti (stima del numero dei pazienti candidabili), di personale, servizi e attrezzature coinvolgendo nell'analisi il Dipartimento di afferenza. In caso di studi con Promotore esterno sponsorizzati, il questionario di fattibilità viene generalmente inviato allo Sperimentatore Principale dello studio, che per la compilazione si avvale del supporto del CTC. Si rammenta che il questionario, una volta inviato, deve essere stampato e conservato nell'ISF.
- b) Valutare gli accordi economici, la polizza assicurativa e i diritti di pubblicazione dei dati per gli studi con Promotore esterno.
- c) Valutare e definire il finanziamento necessario alla copertura degli eventuali costi dello studio (se presenti) per gli studi senza Promotore esterno.
- d) Valutare gli spazi e la modalità di archiviazione del materiale di studio.
- e) Prendere accordi con il Promotore dello studio per la sottomissione al CET e alla Direzione di competenza

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 9 di 29

e predisporre il materiale necessario.

- f) Per gli studi promossi da una struttura dell'Azienda, il CTC (per conto dello Sperimentatore Principale) invia tutta la documentazione completa per l'ottenimento del nulla osta alla Direzione di riferimento. Le modalità e i tempi per la presentazione della domanda di approvazione da parte del CET sono riportati sul suo sito.
- g) Dopo la valutazione dello studio, il CET emette parere che può essere favorevole, favorevole sotto condizione, sospensivo o contrario.
- h) Se il parere risulta favorevole sotto condizione o sospensivo, occorre provvedere a risolvere le richieste del CET per lo scioglimento del parere stesso.
- i) Ricevuto il parere favorevole da parte del CET occorre attendere la successiva Delibera Autorizzativa da parte della Direzione Generale prima di attivare lo studio clinico.
- j) Creare e organizzare un ISF o faldone dello studio; per gli studi sponsorizzati generalmente è fornito dal Promotore.
- k) Delegare le responsabilità all'interno del team coinvolto nello studio, attraverso la compilazione del site delegation log da parte dello Sperimentatore Principale.
- l) Valutare le richieste laboratoristiche (inclusi eventuali test da eseguire presso laboratori esterni) e della S.C. Farmacia Ospedaliera, organizzare ricezione, stoccaggio e modalità di richiesta/reso dei prodotti in studio mediante l'elaborazione di eventuali specifiche istruzioni operative.
- m) Assicurarsi che tutto il personale coinvolto nello studio conosca il protocollo, l'IB, la CRF e la procedura per la segnalazione degli eventi avversi, il metodo per la registrazione del farmaco e ogni altra procedura clinica o infermieristica specifica dello studio.
- n) Organizzare la SIV, il cui verbale va archiviato nell'ISF.

Durante lo studio è necessario:

- Organizzare/partecipare a riunioni di aggiornamento sia interne sia con il Promotore per discutere l'andamento dello studio e/o le possibili difficoltà riscontrate durante la conduzione.
- Comunicare al CET il primo arruolamento e trasmettere una relazione annuale sullo stato di avanzamento dello studio.
- Sottomettere al CET eventuali emendamenti/comunicazioni.
- Assistere i rappresentanti del Promotore durante le fasi di monitoraggio, audit e altre visite.

Al termine dello studio occorre assicurarsi che tutte le attività dello studio siano state completate, archiviare la documentazione come concordato e trasmettere al CET una comunicazione attestante l'avvenuta conclusione e, entro 12 mesi, il Report finale.


7.3 Documenti necessari per l'avvio di uno studio clinico

La richiesta di avvio di uno studio clinico è corredata da una serie di documenti che si differenziano in base alla tipologia di studio che si intende svolgere, come già definito al paragrafo 7.1.

7.3.1 Studi osservazionali

La richiesta di autorizzazione alla conduzione di uno studio osservazionale deve essere corredata dai seguenti documenti:

- a) lettera d'intenti datata e firmata dal Promotore, contenente la richiesta di autorizzazione allo svolgimento dello studio, indirizzata contestualmente a: CET Interaziendale di Novara, Direttore Generale e Sperimentatore Principale
- b) protocollo dettagliato della ricerca proposta con eventuali documenti di supporto e allegati; nel protocollo devono essere esplicitati in modo univoco e coerente:


	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 10 di 29

- le motivazioni e le ipotesi della ricerca
 - le attese dello studio
 - i criteri di analisi e di interpretazione dei risultati (siano questi intesi come descrittivi o tali da suggerire, documentare, confermare relazioni di causalità)
 - la proposta di analisi statistiche appropriate
 - gli aspetti etici
- c) sinossi in italiano del protocollo di ricerca
- d) pagina delle firme del protocollo (comprensivo di data)
- e) modello di CRF contenente le variabili da raccogliere durante lo studio
- f) RCP del farmaco (solo per studi farmacologici)
- g) modulo RSO (solo per studi farmacologici), ottenuto a seguito della registrazione dello studio da parte del Promotore sul portale AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/registro-studi-osservazionali> e selezionando il “Servizio Online dell’AIFA”
- h) lettera informativa per i soggetti
- i) modulo per l’acquisizione del consenso informato, distinto, ma non disgiunto dalla lettera informativa
- j) informativa e consenso al trattamento dei dati personali secondo Regolamento UE 679/2016 e D. Lgs n. 101 del 2018
- k) lettera contenente le informazioni per il Medico di Medicina Generale (se prevista)
- l) altro materiale per i Soggetti (questionari, diari ...), ove previsto
- m) per gli studi multicentrici, Parere Unico del centro coordinatore
- n) per gli studi multicentrici, lista dei centri partecipanti e dei relativi responsabili
- o) dichiarazione natura no profit, ove applicabile
- p) dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio
- q) modulo di fattibilità locale (vedi allegato 1)
- r) contratto/accordo per la conduzione dello studio, ove applicabile
- s) curriculum vitae aggiornato e firmato dello Sperimentatore Principale
- t) dichiarazione conflitto di interessi dello Sperimentatore Principale
- u) ricevuta di versamento degli oneri di valutazione del CET (solo se profit)
- v) bozza di convenzione economica (solo se profit)
- w) delega del Promotore in caso di supporto da parte di una CRO
- x) scheda di budget, ove applicabile

Si vedano le flow chart per studi osservazionali/interventistici non farmacologici con promotore ASL CN2 o esterno (profit/no profit), n. 1-2.

7.3.2 Richiesta di studi osservazionali farmacologici

A seconda della tipologia specifica di studio osservazionale farmacologico che si vuole effettuare, la documentazione elencata nel paragrafo 7.3.1 deve essere sottomessa al Comitato Etico di riferimento, il quale esprimerà un parere valido su tutto il territorio nazionale. In particolare, gli studi promossi da Enti pubblici di ricerca devono essere valutati dal Comitato Etico Nazionale Istituto Superiore di Sanità; gli studi in popolazione pediatrica dal Comitato Etico Nazionale Pediatrico (AIFA); gli studi su prodotti medicinali di terapia avanzata, siano essi rivolti sia alla popolazione adulta sia pediatrica, dal Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (AIFA); tutte le altre tipologie di studio osservazionale farmacologico dal CET.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 11 di 29

7.3.3 *Richiesta di studi osservazionali retrospettivi*

Nel caso specifico degli studi osservazionali retrospettivi, che costituiscono in sostanza un riutilizzo di dati personali per finalità di ricerca, vale la modulistica descritta nel paragrafo 7.3.1.

Nel caso specifico di studi retrospettivi che coinvolgono soggetti “non contattabili”, dunque soggetti che non è possibile informare mediante apposita informativa *privacy* per raccogliere il loro specifico e libero consenso, oppure nel caso in cui informare gli interessati risulterebbe essere eccessivamente oneroso o ancora rischi di pregiudicare le finalità della ricerca, coerentemente al co. 1 dell’art. 110 del Codice *Privacy*, si potrà procedere al trattamento dei dati in assenza di specifico consenso, purché i) il programma di ricerca sia stato oggetto di motivato parere favorevole del Comitato Etico competente a livello territoriale e ii) il programma sia stato sottoposto a preventiva consultazione del Garante ai sensi dell'articolo 36 GDPR, redigendo una valutazione di impatto sulla protezione dei dati personali (DPIA).

7.4 *Sperimentazioni cliniche farmacologiche e su dispositivo*

Dopo il Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che ha abrogato la direttiva 2001/20/CE e che è diventato applicabile dal 31 gennaio 2022, sono stati riorganizzati i processi di valutazione e approvazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali.

Il presente Regolamento prevede che la sottomissione di tali studi avvenga da parte del Promotore utilizzando esclusivamente il Portale Europeo Clinical Trials Information System (CTIS). La valutazione avviene in due parti: la valutazione della parte 1 (tecnico scientifica), condotta da uno Stato Membro designato dal Promotore stesso tra tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione e che si esprime a livello Europeo, e la parte 2 (etica e di fattibilità locale), condotta separatamente da ciascun Stato Membro coinvolto nella sperimentazione da un solo Comitato Etico che si esprime a livello nazionale, e che è indipendente da qualsiasi Centro coinvolto nello studio.

Nel caso un Promotore esterno selezioni una Struttura afferente all’ASL CN2 per la partecipazione a una sperimentazione di questa tipologia, lo Sperimentatore è tenuto a darne comunicazione alla Direzione Generale e alla Direzione Medica di Presidio/Sanitaria prima di confermare la partecipazione. Previo rilascio da parte della Direzione Medica di Presidio/Sanitaria del nulla osta, il personale della S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione, congiuntamente allo Sperimentatore Principale, redigerà il modulo di idoneità sito-specifica sottoscritto dal Legale Rappresentante e fornito al Promotore per la sottomissione su CTIS. Al termine del processo autorizzativo permane indispensabile la negoziazione della convenzione economica e successiva Delibera Autorizzativa aziendale per l’avvio dello studio presso il Centro.


La medesima procedura si applica anche per le sperimentazioni a basso livello di intervento.

Per questa tipologia di studi, il CET di Novara non richiede che la documentazione dello studio venga caricata e inviata tramite il proprio portale, visto l’ottenimento del Parere Unico Nazionale. Pertanto, il rilascio del nulla osta da parte della Direzione Medica di Presidio/Sanitaria si rende necessario solo ai fini autorizzativi aziendali.

Si veda la flow chart per studi interventistici farmacologici con Promotore esterno, n. 3.

La richiesta di autorizzazione alla conduzione di questa tipologia di studi deve essere corredata dai seguenti documenti:

- a) lettera d’intenti datata e firmata dal Promotore (ove applicabile)
- b) protocollo dettagliato della ricerca proposta con eventuali documenti di supporto e allegati
- c) sinossi in italiano del protocollo di ricerca
- d) pagina delle firme del protocollo (comprensivo di data)
- e) modello di CRF contenente le variabili da raccogliere durante lo studio
- f) lettera informativa per i soggetti
- g) modulo per l’acquisizione del consenso informato, distinto, ma non disgiunto dalla lettera informativa

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 12 di 29

- h) informativa e consenso al trattamento dei dati personali secondo Regolamento UE 679/2016 e D. Lgs n. 101 del 2018
- i) lettera contenente le informazioni per il Medico di Medicina Generale
- j) altro materiale per i Soggetti (questionari, diari, ...), ove previsto
- k) Parere Unico a valenza nazionale
- l) lista dei centri partecipanti e dei relativi responsabili
- m) copia del certificato di assicurazione e della polizza assicurativa entrambi in italiano o la sua traduzione asseverata o, in mancanza di esse, la traduzione controfirmata dalla stessa compagnia assicurativa, non essendo sufficiente la semplice dichiarazione di esistenza della polizza, stipulata dal Promotore/proponente per la sperimentazione, ove applicabile
- n) dichiarazione natura no profit, ove applicabile
- o) modulo di fattibilità locale (vedi allegato 1)
- p) modello di CRF contenente le variabili da raccogliere durante lo studio
- q) IB del farmaco sperimentale o RCP del farmaco non oggetto della sperimentazione (solo per studi farmacologici)
- r) etichette dell'IMP (solo per studi farmacologici)
- s) contratto per la conduzione dello studio
- t) curriculum vitae aggiornato e firmato dello Sperimentatore Principale
- u) dichiarazione conflitto di interessi dello Sperimentatore Principale
- v) ricevuta di versamento degli oneri di valutazione (solo se profit)
- w) bozza di convenzione economica, ove applicabile
- x) delega del Promotore in caso di supporto da parte di una CRO
- y) scheda di budget, ove applicabile

Nel caso di indagini condotte su dispositivo medico, l'Autorità Competente è il Ministero della Salute.


Le indagini su dispositivo devono essere approvate dai CET di riferimento e sono soggette ai Regolamenti europei 745/2017 e 746/2017. La domanda di autorizzazione da presentare al CET sarà corredata dei documenti sopra riportati, a cui dovranno essere aggiunti:

- scheda tecnica del dispositivo
- notifica al Ministero della Salute in caso di indagini pre-marketing
- certificato CE del dispositivo
- Dossier per lo Sperimentatore
- Istruzioni del fabbricante
- Manuale d'uso e sicurezza.

7.5 Studi interventistici non farmacologici

La richiesta di autorizzazione alla conduzione di questa tipologia di studi deve essere corredata dai seguenti documenti:

- a) lettera d'intenti datata e firmata dal Promotore, contenente la richiesta di autorizzazione allo svolgimento della sperimentazione clinica, indirizzata contestualmente a: CET Interaziendale di Novara, Direttore Generale e Sperimentatore Principale
- b) protocollo dettagliato della ricerca proposta con eventuali documenti di supporto e allegati
- c) sinossi in italiano del protocollo di ricerca
- d) pagina delle firme del protocollo (comprensivo di data)
- e) modello di CRF contenente le variabili da raccogliere durante lo studio
- f) lettera informativa per i soggetti
- g) modulo per l'acquisizione del consenso informato, distinto, ma non disgiunto dalla lettera informativa
- h) informativa e consenso al trattamento dei dati personali secondo Regolamento UE 679/2016 e D. Lgs n.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 13 di 29

101 del 2018

- i) lettera contenente le informazioni per il Medico di Medicina Generale
- j) altro materiale per i Soggetti (questionari, diari, ...), ove previsto
- k) per gli studi multicentrici, Parere Unico del centro coordinatore
- l) per gli studi multicentrici, lista dei centri partecipanti e dei relativi responsabili
- m) copia del certificato di assicurazione e della polizza assicurativa entrambi in italiano o la sua traduzione asseverata o, in mancanza di esse, la traduzione controfirmata dalla stessa compagnia assicurativa, non essendo sufficiente la semplice dichiarazione di esistenza della polizza, stipulata dal Promotore/proponente per la sperimentazione, ove applicabile
- n) dichiarazione natura no profit, ove applicabile
- o) modulo di fattibilità locale (vedi allegato 1)
- p) curriculum vitae aggiornato e firmato dello Sperimentatore Principale
- q) dichiarazione conflitto di interessi dello Sperimentatore Principale
- r) contratto per la conduzione dello studio
- s) ricevuta di versamento degli oneri di valutazione (solo se profit)
- t) bozza di convenzione economica (solo se profit)
- u) delega del Promotore in caso di supporto da parte di una CRO
- v) scheda di budget, ove applicabile

7.6 Documenti necessari per la richiesta di uso terapeutico (ex uso compassionevole)

Con il termine “uso terapeutico” ai fini della presente procedura ci si riferisce a:

- uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica secondo quanto disposto dal D.M. del 7 settembre 2017
- uso in casi eccezionali di Dispositivi Medici privi di marcatura CE per singoli pazienti previsto dall'art. 11 comma 9 del D. Lgs. 137/2022.

Le richieste di autorizzazione per gli usi terapeutici devono essere approvate dal CET; la domanda di autorizzazione da presentare al CET deve essere corredata dai seguenti documenti:

- a) lettera d'intenti, indirizzata al CET, per la richiesta di parere per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
- b) protocollo di uso terapeutico
- c) dichiarazione di responsabilità relativo ai pazienti per cui è richiesto l'uso di medicinale, stampato su carta intestata dell'Unità Operativa proponente e firmata dal Medico Richiedente
- d) attestazione di disponibilità della Ditta alla fornitura gratuita del medicinale
- e) lettera informativa per i soggetti
- f) modulo per l'acquisizione del consenso informato, distinto, ma non disgiunto dalla lettera informativa
- g) informativa e consenso al trattamento dei dati personali secondo Regolamento UE 679/2016 e D. Lgs n. 101 del 2018
- h) curriculum vitae aggiornato e firmato del Medico Richiedente
- i) dichiarazione conflitto di interessi del Medico Richiedente
- j) IB del farmaco (da allegare solo se il farmaco è ancora in sperimentazione clinica)
- k) RCP del farmaco
- l) descrizione del grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche con il paziente per il quale è formulata la richiesta
- m) relazione clinica anonimizzata del paziente
- n) schede di raccolta dati (se presenti)
- o) altro materiale utile alla valutazione della richiesta (se presente).

8. RUOLI E RESPONSABILITÀ

8.1 *Responsabilità del Promotore*

Il Promotore di una sperimentazione può essere una persona, una società, un'istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica.

Il Promotore ha il compito di predisporre tutta la documentazione prevista dalla normativa vigente in materia, al fine di ottenere il parere del CET e le autorizzazioni dell'Autorità Regolatoria (ove previsto) e della Direzione Generale.

Il Promotore deve garantire la sicurezza durante tutte le fasi dello studio, nei confronti del soggetto partecipante, del prodotto in sperimentazione e dello Sperimentatore. Se interrompe precocemente uno studio, per qualsiasi motivo, deve fare in modo che le Autorità Regolatorie, i Comitati Etici competenti e gli Sperimentatori coinvolti vengano a conoscenza della decisione e prendano i dovuti provvedimenti.

8.2 *Responsabilità dello Sperimentatore Principale*

L'attribuzione delle diverse responsabilità è uno dei primi compiti da realizzare nella fase che precede l'avvio dello studio. Lo Sperimentatore Principale è responsabile della buona conduzione dello studio presso il Centro: è un laureato in Medicina e Chirurgia, è professionalmente qualificato, con formazione ed esperienza nella ricerca e familiarità con gli argomenti dello studio. Inoltre, lo Sperimentatore Principale deve essere strutturato in questa Azienda. In caso di studi di natura prettamente assistenziale, tecnico-diagnostica, riabilitativa o dell'area della prevenzione lo Sperimentatore Principale può essere laureato in Scienze infermieristiche e ostetriche, Scienze riabilitative delle Professioni Sanitarie, Scienze delle Professioni Sanitarie della prevenzione, Scienze delle Professioni Sanitarie tecniche diagnostiche, Scienze delle Professioni Sanitarie tecniche assistenziali.

Lo Sperimentatore Principale può delegare le sue funzioni richieste nello studio a uno o più collaboratori, elencandoli nel documento di studio site delegation log da archiviare nell'ISF. Copia del site delegation log va trasmessa al Promotore in modo che sia informato sulla divisione di compiti e responsabilità del personale coinvolto nello studio. Il site delegation log va modificato ogni qualvolta ci siano delle ridistribuzioni di incarico tra lo staff dello studio, oppure qualora ci siano cambiamenti nello staff (aggiunta o riduzione di personale).

Lo Sperimentatore Principale è responsabile di:

- a) svolgere le attività nell'ambito dello studio
- b) gestire le risorse economiche previste nel budget
- c) elaborare relazioni periodiche sull'andamento della sperimentazione/studio secondo quanto previsto dagli accordi con i soggetti esterni e comunque almeno una volta l'anno, da inviare al CET
- d) riferire al CET e alle Direzioni competenti i risultati e la data di cessazione della sperimentazione clinica/studio osservazionale
- e) conservare copia di tutta la documentazione clinico/amministrativa
- f) informare tempestivamente tutte le parti coinvolte circa eventuali eventi avversi, incidenti o reazioni non conformi
- g) informare tempestivamente tutte le parti coinvolte circa eventuali deviazioni al protocollo di studio
- h) fornire l'informativa e richiedere il consenso ai soggetti che accettano di sottoporsi alla sperimentazione clinica/studio osservazionale, ove previsto
- i) curare la rendicontazione economica raccordandosi con la S.C. Bilancio, Programmazione e Controllo.

8.3 Ruolo del Coordinatore di Ricerca Clinica di riferimento


Ad ogni sperimentazione clinica/studio osservazionale viene assegnata una figura di riferimento come Coordinatore di Ricerca Clinica, che si occuperà di:

- a) supportare lo Sperimentatore Principale nella fase di stesura e/o valutazione di una sperimentazione clinica/studio osservazionale (questionari di fattibilità, analisi dei costi, valutazione dello staff coinvolto, casistica, ecc...)
- b) redigere i documenti regolatori
- c) interagire con Promotori e CRO per la gestione del materiale documentale
- d) contattare la Direzione competente per lo Studio e il CET per la sottomissione della documentazione relativa all'approvazione della sperimentazione clinica/studio osservazionale ed eventuali emendamenti
- e) revisionare il budget e il contratto
- f) gestire le *facilities* del centro (certificati di calibrazione strumenti, monitoraggio del corretto funzionamento, raccolta di eventuali registri temperature)
- g) gestire le visite di monitoraggio
- h) seguire le procedure di screening ed effettuare l'eventuale randomizzazione dei pazienti, in collaborazione con lo staff coinvolto
- i) in caso di studio interventistico, supporta la programmazione delle visite/procedure previste dal protocollo del Promotore, in collaborazione con lo staff coinvolto
- j) supportare la somministrazione di questionari/diari ai pazienti
- k) preparare i kit per i prelievi centralizzati e altro materiale studio specifico
- l) gestire l'acquisizione e la contabilità del farmaco sperimentale/dispositivo medico
- m) raccogliere i report degli eventi avversi
- n) gestire i sistemi elettronici per l'assegnazione del farmaco sperimentale
- o) gestire le CRF
- p) programmare tutte le attività correlate allo studio clinico con i clinici di altre Strutture coinvolte
- q) archiviare il materiale relativo allo studio
- r) interfacciarsi con il CET per il monitoraggio periodico degli studi in corso (comunicare eventuali eventi avversi, l'arruolamento del primo paziente, la chiusura del centro, ecc...)
- s) coordinare altri Centri Satelliti coinvolti in studi promossi dall'ASL CN2
- t) preparare il centro sperimentale per controlli di qualità e ispezioni/audit

8.4 Ruolo e responsabilità della S.C. Farmacia Ospedaliera

Per le sperimentazioni che abbiano come oggetto un farmaco, dispositivo medico o altro prodotto sanitario (di seguito "prodotti"), la S.C. Farmacia Ospedaliera dopo la fase autorizzativa svolge specifici compiti per quanto concerne la gestione dei prodotti in sperimentazione e i relativi comparatori:

- a) verifica in fase di ricezione dei campioni sperimentali:
 - la documentazione/autorizzazioni (parere CET, autorizzazione esecuzione, sottoscrizione e rispetto delle clausole contrattuali);
 - l'integrità/scadenza dei prodotti;
 - la corrispondenza del prodotto consegnato con il documento di trasporto;
 - la corretta conservazione e la garanzia del mantenimento della catena del freddo durante il trasporto;
 - la correttezza e completezza dell'etichetta.
- b) qualora il protocollo lo preveda si occupa dell'allestimento dei farmaci sperimentali secondo GMP;
- c) si occupa della assegnazione e dispensazione dei prodotti allo staff di studio autorizzato alla mansione;
- d) garantisce tracciabilità del lotto e data di scadenza del prodotto somministrato;
- e) si impegna alla conservazione del farmaco in studio secondo le temperature raccomandate e si rende

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 16 di 29

disponibile a fornire al Promotore dello studio i tracciati della temperatura di stoccaggio dei farmaci oggetto di sperimentazione. Inoltre, si impegna ad avvisare tempestivamente lo Sperimentatore Principale, il CTC e il Promotore qualora avvengano variazioni oltre i limiti di temperatura consentiti, garantendo che il prodotto venga isolato fino a ottenimento del riscontro sull'utilizzo dello stesso da parte del Promotore;

- f) si occupa della gestione di eventuali prodotti sperimentali non utilizzati, scaduti e dei residui derivanti dall'allestimento in accordo con le singole istruzioni operative e secondo le modalità descritte nella convenzione economica stipulata tra Promotore ed Ente.

La S.C. Farmacia Ospedaliera inoltre:

- prima che venga presentato lo studio al CET, discute con il Promotore le procedure di ricezione, stoccaggio e distribuzione dei prodotti, formalizzate mediante la stesura di istruzioni operative studio-specifiche;
- si rende disponibile per le visite di monitoraggio, durante le quali il personale autorizzato dal Promotore controllerà tutta la documentazione e lo stoccaggio delle confezioni;
- in fase antecedente l'autorizzazione verifica la fattibilità locale della sperimentazione per quanto di competenza, e valuta, per gli studi no profit, l'impatto economico derivante dall'impiego del prodotto sperimentale.


9. PROCEDURE DI STUDIO

9.1 ISF e archiviazione

Lo Sperimentatore Principale o persona da lui delegata è responsabile della preparazione e dell'aggiornamento dell'ISF che contiene tutta la documentazione dello studio, rimanendo però il responsabile finale presso il Centro. L'ISF deve essere conservato in locali ad accesso limitato al personale autorizzato e in armadi chiusi a chiave. L'ISF deve essere identificato con il codice del protocollo, il nome del Promotore e il nome dello Sperimentatore Principale.

L'ISF deve contenere almeno i seguenti documenti in originale:

- IB o Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per studi farmacologici
- Protocollo di studio, firmato e datato dallo Sperimentatore Principale, inclusi gli eventuali emendamenti
- Sinossi del protocollo
- Elenco dei centri partecipanti
- Modello di CRF (se trattasi di e-CRF, deve essere disponibile una stampa del database elettronico e un manuale di istruzioni per l'utilizzo)
- Modelli di foglio di informativa al paziente, modulo di raccolta del consenso informato, informativa e consenso al trattamento dati, lettera al Medico di Medicina Generale, incluso le eventuali versioni emendate, e altro materiale da consegnare ai soggetti
- Documentazione relativa agli aspetti economici dello studio e agli accordi firmati dalle parti (Promotore, Sperimentatore Principale, CRO, ecc.)
- Documentazione relativa alla polizza assicurativa, ove applicabile
- Approvazione del CET e dell'Autorità Competente, incluso l'approvazione di eventuali emendamenti
- Delibera Autorizzativa
- Site delegation log compilato
- CV, firmati e datati, di tutto il personale coinvolto nello studio e i documenti attestanti l'avvenuto training (GCP training, ecc...), tali documenti devono essere aggiornati periodicamente
- Valori normali/range di riferimento per gli esami previsti dal protocollo e certificazione/accreditamento dei laboratori che eseguono gli esami, ove applicabile
- Documentazione relativa alla gestione del prodotto sperimentale per studi farmacologici o per dispositivi medici
- Registro dei soggetti valutati (patient screening log)

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 17 di 29

- p) Lista dei codici di identificazione dei soggetti (patient identification log)
- q) Registro dei soggetti arruolati (patient enrollment log)
- r) Lista di randomizzazione, ove applicabile
- s) Procedura di decodifica per gli studi in cieco (ove applicabile, da utilizzare in caso di emergenza)
- t) Consensi informati firmati
- u) Trattamento dati firmati
- v) CRF compilate, solo a conclusione dello studio e secondo le modalità descritte dal Promotore nel Protocollo (cartacee, CD-ROM, supporto USB)
- w) Documentazione relativa alla segnalazione degli eventi avversi
- x) Documentazione relativa agli incontri sullo studio e alle visite di monitoraggio
- y) Manuali di istruzione e documentazione relativa ad eventuali apparecchiature fornite dal Promotore
- z) Corrispondenza tra Promotore/Centro Sperimentale/CRO/CET
- aa) Comunicazioni relative allo studio
- bb) Relazioni sullo stato di avanzamento dello studio e report finale

9.2 *Stesura e revisione del protocollo*

Nelle Norme di Buona Pratica Clinica, un protocollo è definito come *“un documento in cui vengono descritti gli obiettivi di uno studio, la sua organizzazione, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche”*.

È importante che le definizioni utilizzate siano chiare e univoche in tutte le sezioni del protocollo.


Il protocollo dovrà essere identificato da:

- titolo (con eventuale acronimo)
- numero di EudraCT (unicamente per gli studi interventistici farmacologici)
- numero Eudamed (unicamente per gli studi con dispositivo medico)
- numero di versione e data

Come già accennato nelle sezioni precedenti, il protocollo dovrà contenere almeno le seguenti informazioni:

- a) background e rationale
- b) obiettivo primario e secondario
- c) disegno dello studio (monocentrico o multicentrico, osservazionale o interventistico, se randomizzato, se in cieco, ecc.)
- d) popolazione in studio
- e) criteri di inclusione ed esclusione
- f) piano di trattamento
- g) eventuali possibili terapie concomitanti e/o trattamenti farmacologici non consentiti
- h) procedure previste dal protocollo (esami diagnostici e di follow-up)
- i) procedura di randomizzazione e di mantenimento del cieco, ove applicabile
- j) durata dello studio (durata dell'arruolamento e durata totale)
- k) definizione di chiusura dello studio
- l) calcolo della numerosità del campione/potenza
- m) definizione degli endpoints e analisi statistica
- n) gestione dei prodotti sperimentali (etichettatura, contabilità, tracciabilità del lotto, ecc.)
- o) proprietà dei dati e politica di pubblicazione dei risultati

Lo Sperimentatore Principale ha la responsabilità di rivedere gli aspetti etici, clinici e metodologici descritti nel protocollo e approvare con data e firma; eventuali criticità vanno discusse con il Promotore prima dell'approvazione.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 18 di 29

9.3 Assicurazione e indennizzi

Prima dell'avvio di uno studio clinico interventistico farmacologico/con dispositivo medico/interventistici non farmacologici (eccetto quelli a basso livello di intervento), il Promotore deve presentare al CET un certificato assicurativo in conformità con quanto previsto dal D.M. del 14/07/2009 a copertura dei danni cagionati al soggetto incluso nella sperimentazione e per l'intera durata della stessa. In caso in cui tali studi vengano promossi dall'ASL CN2, lo Sperimentatore Principale deve assicurarsi di disporre di fondi sufficienti per la stipula di una adeguata assicurazione.

Lo Sperimentatore Principale deve sempre informare i soggetti che partecipano al protocollo di studio, anche tramite il foglio informativo, che la polizza assicurativa, che garantisce la copertura dei danni da responsabilità civile derivanti dalla sperimentazione stessa, non copre il valore eccedente il massimale e che la stessa è operante esclusivamente per i danni la cui richiesta di risarcimento sia stata presentata non oltre il periodo previsto in polizza.

9.4 Emendamenti alla documentazione

Nel corso di uno studio può essere necessario apportare delle modifiche alla documentazione (protocollo, consenso, CRF, cambio Sperimentatore Principale, ecc...).

Un emendamento può essere sostanziale o non sostanziale. L'emendamento sostanziale deve essere sottoposto alla valutazione del Comitato Etico a valenza nazionale o dal CET e può essere implementato soltanto dopo che ha ricevuto l'approvazione scritta. L'emendamento non sostanziale invece non ha bisogno di valutazione, ma deve essere soltanto notificato al CET di riferimento.

In caso di emendamento, bisogna aggiornare la versione e la data di tutti i documenti che subiranno delle modifiche, anche minime: una copia della versione precedente di tutti i documenti modificati va archiviata nell'ISF annotando chiaramente, oltre alla data, che si tratta di una versione superata. Se le modifiche apportate al protocollo sono da comunicare ai pazienti che partecipano allo studio, è necessario redigere una nuova versione del foglio informativo per il paziente e modulo di consenso informato che tenga conto dei cambiamenti per i soggetti da arruolare.

9.5 Stesura della CRF


Scopo della CRF è raccogliere i dati necessari al perseguimento degli obiettivi dello studio in un formato specifico e in accordo al protocollo, in modo da consentire un'efficiente e completa elaborazione, analisi e reportistica dei dati. È inoltre consigliabile:

- usare termini/abbreviazioni/acronimi conosciuti;
- specificare le unità di misura dei dati o il formato;
- se si richiede un giudizio fornire uno score, evitando il più possibile i campi di testo libero.

In base alle variabili considerate nel protocollo clinico, la CRF può presentare una sezione per la valutazione dei criteri di inclusione/esclusione e delle sezioni per la registrazione delle terapie concomitanti e degli eventuali eventi avversi. La CRF può essere predisposta in formato cartaceo o su supporto elettronico (e-CRF) e deve essere finalizzata prima dell'avvio dello studio. Infine, una volta compilata e revisionata deve inoltre essere approvata dallo Sperimentatore Principale.

9.6 Arruolamento dei pazienti e firma del consenso informato

Ogni potenziale paziente candidato all'inclusione in uno studio clinico deve essere sottoposto alla procedura di arruolamento. Il paziente si considera arruolato dal momento della firma del consenso informato. Al momento dell'arruolamento a ciascun paziente verrà assegnato un codice/numero identificativo che dovrà essere inserito sul

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 19 di 29

patient identification log, insieme a nome, cognome, data di nascita e data di firma del consenso informato. Dopo la fase di arruolamento, faranno seguito le varie procedure previste dal protocollo.

La firma del consenso informato deve essere preceduta da un colloquio con il paziente, durante il quale lo Sperimentatore Principale, o persona da lui delegata, informa con completezza il soggetto in merito a tutti gli aspetti inerenti allo studio. Il linguaggio utilizzato durante il colloquio deve essere semplice, non tecnico, e di facile comprensione per il paziente, rispondendo con chiarezza a qualsiasi domanda sia posta.

La firma e la data di consenso informato devono essere poste sul documento prima dal paziente e subito dopo dal clinico che ha condotto il colloquio e raccoglie il consenso. Inoltre, una copia cartacea firmata deve essere fornita al paziente e l'originale deve essere archiviato nell'ISF. Se possibile, inserire un'ulteriore copia nella cartella clinica del paziente; inoltre, occorre indicare nella relazione clinica che il paziente sta partecipando a uno studio clinico, indicando la data di firma del consenso informato e la versione e data del modulo di consenso informato che è stato firmato. Se uno studio clinico include soggetti non pienamente capaci di intendere e di volere, la decisione sul consenso informato sarà presa da un rappresentante legalmente riconosciuto, che dovrà firmare il consenso informato nell'apposita sezione.

La sperimentazione sui minori è vincolata al valido consenso di chi esercita la potestà dei genitori. Il minore, compatibilmente con l'età, ha diritto di essere personalmente informato sulla sperimentazione con un linguaggio e in termini adeguati all'età stessa e può, inoltre, firmare personalmente l'assenso insieme al legale rappresentante.

Nella parte finale del modulo di consenso informato va inserita una sezione dedicata al ritiro del consenso stesso in caso di decisione presa dal paziente, in modo da averne traccia.

Alla pagina di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici> è possibile scaricare i modelli di Modulo di consenso informato per studio farmacologico rivolto ad adulti, minori maturi, genitori/tutori legali e l'informativa per i minori; è possibile, inoltre, ma non obbligatorio, utilizzare questi modelli anche per studi non farmacologici.

9.7 *Farmacovigilanza e dispositivo vigilanza*

Tutti gli eventi avversi devono essere documentati dallo Sperimentatore Principale o da un suo delegato in un registro apposito o in CRF, in base alle indicazioni previste dallo studio.

Nel descrivere l'evento occorre specificare:

- la data (e l'ora) di inizio e di fine evento;
- descrizione, grado e severità dell'evento;
- eventuali riduzioni del dosaggio o sospensione del farmaco in studio;
- quali farmaci sono stati impiegati per il trattamento dell'evento;
- se l'evento si è risolto e con o senza possibili sequele;
- possibile nesso di causalità con il farmaco in studio;
- farmaci concomitanti.


È importante registrare anche gli eventi avversi non gravi, ma ritenuti significativi per il clinico, in quanto possono dare origine a eventi gravi, notificandoli al Promotore il prima possibile.

Lo Sperimentatore Principale è responsabile della comunicazione degli eventi avversi seri al Promotore dello studio, alla S.C. Farmacia Ospedaliera e al CET entro 24 ore dall'avvenuta conoscenza, a eccezione di quelli per i quali il protocollo o il dossier dello Sperimentatore non prevede l'obbligo di notifica immediata.

Il Promotore dello studio dovrà poi provvedere alla comunicazione delle reazioni avverse inattese ad AIFA (per quanto riguarda il farmaco) e al Ministero della Salute (per quanto riguarda i dispositivi medici), a tutti i centri coinvolti nello studio e a tutti i Comitati Etici interessati, nonché all'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

Lo Sperimentatore Principale è responsabile dell'invio delle relazioni di follow-up per consentire al Promotore di determinare se l'evento avverso serio richiede una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio della sperimentazione clinica, se l'informazione pertinente non era già disponibile e fornita nella notifica iniziale.

Nell'ambito di studi clinici osservazionali e degli usi terapeutici ai sensi del DM 7 settembre 2017, si applica la

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 20 di 29

normativa vigente in materia di farmaco e dispositivo vigilanza.

9.8 Gestione di campioni biologici

In molti studi è prevista la gestione di campioni biologici, pertanto è necessario predisporre una procedura studio specifica. Se le analisi sui campioni vengono effettuate direttamente presso la S.C. Laboratorio Analisi dell'ASL CN2, i risultati devono essere controllati dallo Sperimentatore Principale, o da un suo delegato, apponendo data e firma. I prelievi dei campioni devono essere effettuati con le modalità e le tempistiche stabilite nel protocollo. In caso si renda necessaria l'acquisizione di campioni istologici, lo Sperimentatore Principale si interfaccia con la S.C. Anatomia Patologica.

Occorre sempre identificare il materiale necessario e verificarne la disponibilità attraverso il personale incaricato, i referti delle analisi devono essere accessibili a tutto il personale coinvolto nell'acquisizione e gestione dei campioni.

In caso di invio del materiale biologico presso un laboratorio esterno, vanno seguite le procedure indicate nel protocollo di studio, ricordando di anonimizzare il materiale inviato (usando ad esempio il codice identificativo del paziente inserito nello studio).

9.9 Visite di monitoraggio

Le visite di monitoraggio, predisposte dal Promotore o suo delegato (Monitor), accertano la regolare conduzione dello studio e l'applicazione delle GCP da parte del Centro.

In particolare al Monitor dovrà essere garantito l'accesso diretto ai documenti originali per la verifica delle procedure e/o dei dati, fermo restando che deve comunque mantenere la riservatezza sui documenti visionati.

Per la visita di monitoraggio è necessario predisporre:

- i consensi informati dei pazienti arruolati;
- le CRF, che devono essere aggiornate, incluse le eventuali correzioni in sospeso dalla visita precedente;
- la cartella clinica del paziente e tutti i documenti originali che sono stati utilizzati per la compilazione della CRF;
- l'ISF.

Terminata l'analisi della documentazione, il Monitor incontrerà il personale coinvolto nello studio per discutere eventuali problemi riscontrati. Qualora il Monitor desiderasse visionare e valutare le *facilities* coinvolte nello studio, occorre guidarlo in queste visite.


Al termine della visita, il Monitor redige un report, che dovrà essere conservato nel TMF del Promotore, e una lettera di follow-up che sarà inviata allo Sperimentatore Principale e che dovrà essere archiviata nell'ISF del Centro.

9.10 Informazioni sulla tutela della riservatezza e sulla protezione dei dati personali

Secondo le Linee Guida del 24 luglio 2018, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche/studi osservazionali, i Promotori dello studio hanno l'obbligo di codificare i dati personali e particolari appartenenti ai partecipanti allo studio. Il Regolamento (UE) 2016/679 GDPR ha introdotto la misura della pseudonimizzazione, che permette di proseguire "logicamente" con il meccanismo della codificazione presente nelle Linee Guida.

Nel caso in cui il Promotore affidi lo svolgimento e il monitoraggio di uno studio clinico a un Monitor, quest'ultimo potrà avere accesso a tutta la documentazione sanitaria originale dei partecipanti allo studio, in modo da verificare l'accuratezza e la completezza dei dati, sotto la stretta osservazione dei medici sperimentatori.

Nelle Linee Guida del 24 luglio 2018 il Garante afferma che il Promotore, prima dell'avvio della sperimentazione, impartisce ai centri le necessarie direttive sul trattamento dei dati, compresi i profili relativi alla loro custodia e sicurezza e predispone i documenti da impiegare per informare i partecipanti e per ottenerne il consenso sul trattamento dei loro dati.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 21 di 29

Il Promotore non effettua, quindi, alcuna attività di raccolta diretta dei dati dei pazienti, ma li acquisisce in forma pseudonimizzata.

Il Promotore è destinatario dei dati registrati da ciascun centro sulle CRF e sulle segnalazioni di reazioni e eventi avversi; ne cura il controllo, la validazione e la successiva elaborazione statistica al fine di conseguire i risultati dello studio.

In ogni caso è necessario che il Promotore e il centro di sperimentazione sottoscrivano un accordo sul trattamento dei dati e devono garantire che le persone autorizzate al trattamento dei dati personali si siano impegnate alla riservatezza o abbiano un adeguato obbligo legale di riservatezza.

Infine, il Garante dispone che la trasmissione dei dati dello studio da parte dei centri di sperimentazione ai Promotori configuri una vera e propria “comunicazione” di dati e un trattamento di dati da parte di terzi, i quali vanno indicati nominativamente e distintamente nelle informazioni sul trattamento dei dati personali.

In base all'art. 13 del GDPR, le informazioni sul trattamento dei dati personali devono contenere:

- a) l'identità e i dati di contatto del Titolare del trattamento dati;
- b) i dati di contatto del Responsabile della Protezione dei Dati Personali (DPO – Data Protection Officer);
- c) le finalità che effettivamente si perseguono nello studio clinico per il trattamento dei dati personali;
- d) i destinatari del trattamento, ossia la persona fisica, giuridica, autorità pubblica o organismo che riceve comunicazione dei dati personali;
- e) il trasferimento all'estero di dati verso paesi terzi o organizzazioni internazionali;
- f) il periodo di conservazione dei dati o i criteri utilizzati per determinarne il periodo;
- g) i diritti sui dati personali, esercitabili dal partecipante allo studio senza alcuna formalità e gratuitamente.

Ai sensi dell'art. 16 del GDPR il partecipante allo studio ha il diritto di ottenere la rettifica di dati personali inesatti ovvero l'integrazione di dati personali incompleti.

Ai sensi dell'art. 17 del GDPR il partecipante allo studio ha il diritto alla cancellazione dei suoi dati nel caso che (a suo avviso) non siano più necessari rispetto alle finalità di raccolta.

Ai sensi dell'art. 18 del GDPR il partecipante allo studio ha il diritto di ottenere la limitazione del trattamento dei dati personali.


Ai sensi dell'art. 20 del GDPR il partecipante allo studio ha il diritto alla portabilità dei suoi dati, ossia di ricevere dal Titolare del trattamento i dati personali che lo riguardano, e ha il diritto di chiedere al medesimo di trasmetterli ad altro Titolare del trattamento.

Infine, ai sensi dell'art. 21 del GDPR il partecipante allo studio ha il diritto di opporsi in qualsiasi momento al trattamento avente come basi giuridiche l'esecuzione di un compito di interesse pubblico o connesso all'esercizio di pubblici poteri, ovvero il legittimo interesse del Titolare del trattamento.

Nelle Linee Guida del 24 luglio 2018 è specificato che il Promotore e i suoi eventuali collaboratori non possono utilizzare lecitamente i dati personali degli individui partecipanti allo studio clinico se non provvedono ad acquisire previamente dagli interessati, tramite i centri di sperimentazione, idonee e specifiche manifestazioni di consenso riguardo ai trattamenti di dati da essi effettuati.

L'Art. 7 del GDPR dispone che:

- a) il Titolare del trattamento deve dimostrare (principio di accountability) che il partecipante allo studio abbia prestato il proprio consenso al trattamento dei dati personali;
- b) ad ogni finalità del trattamento deve esserci un autonomo consenso;
- c) il consenso al trattamento dei dati personali deve essere comprensibile, facilmente accessibile, con linguaggio semplice e chiaro e chiaramente distinguibile da altre materie (e finalità);
- d) il consenso è revocabile con la stessa facilità con la quale è prestato, in qualsiasi momento;
- e) la revoca del consenso non pregiudica il trattamento posto in essere sino ad allora;
- f) il consenso è sempre informato (e le informazioni sul trattamento devono essere a norma);
- g) il consenso deve essere esplicito.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 22 di 29

9.11 *Conclusioni, conclusioni anticipate o sospensione temporanea dello studio*

Salvo indicazioni diverse presenti nel protocollo, la conclusione della sperimentazione presso il Centro coincide con l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato.

Uno studio può chiudersi anticipatamente o essere sospeso per un determinato periodo di tempo per diverse ragioni, come ad esempio eccessiva tossicità/scarsa tollerabilità del farmaco sperimentale, mancanza di efficacia dei prodotti in studio o a seguito di nuovi risultati che ne modificano il rapporto beneficio/rischio.

La chiusura anticipata può essere legata anche al completamento anticipato dell'arruolamento con raggiungimento del target di pazienti, difficoltà di reclutamento, una non conformità al protocollo, alle SOP, alle GCP, revoca dell'approvazione da parte del CET, impossibilità per qualsiasi ragione personale o professionale imprevista da parte dello Sperimentatore Principale di procedere nella conduzione dello studio.

La conclusione anticipata o la sospensione temporanea può essere decisa da:

- Promotore;
- Sperimentatore Principale;
- Autorità Competenti;
- Direttore Generale;
- Istituto Superiore di Sanità;
- Comitato Etico.

Nel caso delle sperimentazioni cliniche interventistiche farmacologiche, come indicato nel Regolamento Europeo 536/2014, tutta la documentazione relativa allo studio deve essere archiviata presso il Centro per 25 anni dopo la fine della sperimentazione stessa preferibilmente all'interno di scatole per archivio chiuse e identificate con il codice di studio, il nome dello Sperimentatore Principale e l'anno di inizio e fine conservazione. Sulla cartella clinica deve essere chiaramente indicato che il paziente ha partecipato a uno studio clinico, in modo che essa non venga distrutta o inviata agli archivi esterni, ma conservata presso il Centro. In caso di impossibilità di conservazione della cartella clinica presso il Centro, va redatta una dichiarazione attestante la collocazione dell'archivio esterno presso il quale le cartelle cliniche sono custodite. Nel caso degli studi osservazionali o interventistici non farmacologici, tale documentazione andrà conservata per 7 anni con stesse modalità precedentemente descritte, o per un periodo più lungo se chiaramente esplicitato all'interno del contratto/accordo.


Per quanto riguarda il luogo di conservazione, è necessario che tutta la documentazione dello studio sia conservata in un locale ad accesso limitato, posta in armadi chiusi a chiave, indicato in un documento apposito (source document data) archiviato nell'ISF; copia di questo documento verrà archiviata nel TMF dal Promotore.

In caso di audit e ispezioni, tutta la documentazione deve essere prontamente messa a disposizione del Promotore e delle Autorità Regolatorie.

10. ASPETTI ECONOMICI

La conduzione di una ricerca clinica presso una struttura sanitaria genera costi specifici di produzione, che si aggiungono o integrano i costi della normale gestione dell'attività sanitaria. Atteso che ai sensi dell'art. 15 del DPGR n. 15/R del 16/11/2001 *“i costi, sia diretti che indiretti, derivanti dalle attività di sperimentazione clinica sono a carico dello Sponsor o di specifici fondi di ricerca e non devono gravare sul bilancio del Servizio Sanitario, a eccezione di quelli che, pur inclusi nella sperimentazione, non costituendo spesa aggiuntiva in quanto parte di trattamenti, terapie e interventi consolidati, sono normalmente erogati in regime di assistenza sanitaria per la specifica patologia oggetto della sperimentazione”*, è necessario identificare e valorizzare le spese aggiuntive sostenute per realizzare una ricerca in un'azienda sanitaria.

In linea generale si può presumere che vengano impiegate risorse aggiuntive nel settore sanitario medico e assistenziale (gestione dei pazienti da includere nella sperimentazione), nel settore farmaceutico (gestione dei farmaci sperimentali), nel settore tecnico-logistico (materiali di consumo, manutenzione delle apparecchiature, sistemi informativi, fornitura in comodato d'uso di apparecchiature, strumenti elettronici per interventi in telemedicina), nel settore diagnostico (esami di laboratorio analisi, di radiodiagnostica, di anatomia patologica) e

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 23 di 29

nel settore amministrativo (CTC, uffici finanziari e legali.).

Una valutazione analitica dei costi di produzione della ricerca presuppone che si identifichino e si quantifichino le risorse consumate in ciascuno di questi settori. Nel caso di sperimentazione profit, gli aspetti finanziari devono essere analiticamente documentati in un accordo sottoscritto tra il Promotore e l'Azienda Sanitaria. La formalizzazione del contratto è successiva al rilascio del parere favorevole del CET, seguita poi dalla Delibera Autorizzativa aziendale a condurre lo studio clinico.

Nel caso di sperimentazione no profit, risulta necessario definire gli specifici fondi di ricerca, aziendali o extra aziendali, a cui fare riferimento per la copertura degli eventuali costi aggiuntivi.

10.1 Oneri del Promotore esterno


Sono a carico del Promotore, se esterno, i seguenti oneri relativi alla sperimentazione clinica/studio osservazionale, in particolare:

- a) oneri per la copertura assicurativa per la responsabilità civile dello Sperimentatore Principale e del Promotore verso terzi per i rischi conseguenti all'attività di sperimentazione, per l'intero periodo della stessa, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia (D.M. 14/07/2009, art.1, comma 2);
- b) oneri relativi a eventuali esami strumentali e/o di laboratorio da eseguirsi localmente, in accordo fra il Promotore e lo Sperimentatore. L'IVA, ove applicata, è parte integrante di ogni singola prestazione sanitaria, pertanto l'importo del nomenclatore tariffario per ogni singola prestazione è onnicomprensivo dell'imposta. I costi delle prestazioni sono calcolati sulla base delle tariffe stabilite dalla Regione Piemonte per la valorizzazione dei flussi informativi della mobilità sanitaria, nell'ambito dei tracciati dei flussi informativi, tali tariffe sono maggiorate del 20%;
- c) onere fisso per gli studi profit per spese di funzionamento del CET, unico onere relativo agli studi osservazionali, come indicato nella rispettiva pagina web: <https://comitatoetico.maggioreosp.novara.it/area-promotori-e-sperimentatori/oneri-finanziari/>;
- d) oneri relativi alla fornitura di farmaci/dispositivi medici per tutta la durata della ricerca e per tutti i pazienti, ivi compresa la fornitura di placebo e/o farmaci di controllo. Tutti i farmaci destinati alla sperimentazione devono essere fatti pervenire a norma di legge esclusivamente al servizio S.C. Farmacia Ospedaliera con regolare bolla, riportante la descrizione del/dei prodotti, la quantità, il lotto di preparazione e la data di scadenza, il riferimento al protocollo sperimentale, la Struttura a cui sono destinati e il nome del responsabile della sperimentazione.
- e) eventuale "Indennità per i partecipanti alla sperimentazione": lo Sponsor deve inserire nel dossier di domanda tutte le informazioni inerenti a indennità o rimborsi spese da corrispondere ai soggetti coinvolti nella Sperimentazione Clinica (il modello è stato sviluppato e approvato dal Centro di coordinamento a partire dal modello elaborato dallo EU Clinical Trials Expert Group in ottemperanza con il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1783350/Modello_Indennita_part_spese_sper_CCN.pdf).

Non possono essere riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, ad eccezione di una indennità per i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica, che dovranno essere adeguatamente documentati.

Le richieste di indennità e la loro motivazione dovranno essere valutate e approvate dal Comitato Etico competente. Le indennità non devono essere utilizzate per compensare la violazione dei diritti e della sicurezza dei partecipanti e non devono determinare condizionamenti indebiti.

Non sono considerati incentivi finanziari i rimborsi delle spese direttamente sostenute per la partecipazione allo studio quali, ad esempio, spese per alloggio, vitto e per il viaggio. Tali rimborsi potranno essere riconosciuti anche ad un accompagnatore nel caso di persone che non siano in grado di spostarsi in autonomia. I rimborsi spese e la loro motivazione dovranno essere valutati e approvati dal Comitato Etico competente.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 24 di 29

I costi e i ricavi delle sperimentazioni individuati e individuabili vengono tracciati attraverso l'imputazione degli stessi al CTC e al relativo centro di costo/ricavo definito per ogni studio, sia profit sia no profit. Le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro sono esentate dal versamento della tariffa unica per il rilascio dell'autorizzazione da parte di AIFA e del parere del Comitato Etico competente (D. Lgs.30/11/2021, art.2, comma 1).

10.2 Ripartizione delle entrate conseguenti alle sperimentazioni

Nell'ambito delle attività di sperimentazione clinica profit sono previsti introiti di proventi, che devono coprire tutti i costi imputabili alle procedure previste dallo studio e l'impegno dei professionisti direttamente e indirettamente coinvolti, del materiale e delle apparecchiature dello studio da cui emergono. Tutti i costi studio specifici non devono gravare sul soggetto coinvolto né sul Sistema Sanitario Nazionale.

Coperti i costi emergenti dalle procedure studio specifiche, i ricavi netti rimanenti verranno assegnati al Fondo Aziendale per la Ricerca, per sostenere costi di studi no profit dell'ASL CN2, qualora fosse necessario. Il Fondo Aziendale per la Ricerca è gestito e monitorato dalla S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione, istituito a norma del DM 30/11/2021 e regolamentato con deliberazione aziendale.

11. INDICATORI/PARAMETRI DI CONTROLLO

La verifica dell'applicazione della presente procedura sarà effettuata valutando l'adeguatezza della modalità di invio delle richieste per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche/studi osservazionali.

La valutazione, con una periodicità minima di 1 volta/anno, interesserà tutte le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali in corso. È richiesta la conformità almeno del 90% agli indicatori sotto riportati. Gli indicatori verranno monitorati dalla S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione e valutati dalla Direzione Generale.


11.1 Indicatori

- a) Numero di sperimentazioni/studi attivati e attivi nell'anno con inoltro di tutta la documentazione completa;
- b) numero dei pazienti arruolati/pazienti che hanno abbandonato lo studio (drop-out) estrapolato dalla relazione annuale da parte dello Sperimentatore Principale;
- c) numero dei pazienti in follow-up estrapolato dalla relazione annuale da parte dello Sperimentatore Principale;
- d) numero di pubblicazioni relative agli studi.

12. LISTA DI DISTRIBUZIONE

Il seguente documento è distribuito dalla S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione tramite protocollo aziendale ed è inoltrato alla Direzione Generale, alla Direzione Medica di Presidio, alla DiPSa, alla S.C. Farmacia Ospedaliera, ai Direttori e Responsabili di Struttura e relativi coordinatori sanitari, alla SS Qualità, Risk Management.

È consultabile da tutti gli operatori attraverso la rete informatica dell'Azienda, attiva in tutte le SS.CC. e scaricabile dal sito web aziendale nella sezione Modulistica.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 25 di 29

13. NORMA DI RIFERIMENTO / ALLEGATI

13.1 Normativa di riferimento

Decreto del Presidente della Giunta Regionale 12 giugno 2023, n. 26

Nomina dei componenti dei due Comitati Etici Territoriali della Regione Piemonte, di cui al DM del 26 gennaio 2023 ed ai sensi della D.G.R. n. 24-6629 del 21.03.2023

Decreto Legislativo 30 gennaio 2023, n.31

Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali.

Decreto Legislativo 30 gennaio 2023, n.31

Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei Comitati Etici Territoriali e dei Comitati Etici a valenza nazionale.

Decreto Legislativo 27 gennaio 2023, n.31

Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i Comitati Etici Territoriali, i Comitati Etici a valenza nazionale e l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Decreto Legislativo 26 gennaio 2023, n.31

Individuazione di quaranta Comitati Etici Territoriali

Decreto Legislativo 30 novembre 2021, n. 69

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.

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 Legislativo 10 agosto 2018, n. 101


Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE.

Decreto del Ministero della Salute del 19 aprile 2018

Costituzione del centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali per le Sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica.

	REGOLAMENTO PER L'ATTIVAZIONE E LA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI	Codice: PGSGQ103
		Data: 18/01/2024
		Revisione: 1
		Pagina 26 di 29

Decreto Ministeriale 7 settembre 2017

Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

Regolamento (UE) n. 745/2017

Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.

Regolamento (UE) n. 746/2017

Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione.

Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR)

Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE.

Regolamento (UE) n. 536/2014

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.

Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013

Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici.

Decreto Ministeriale 14 luglio 2009

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Determinazione 20 marzo 2008

Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196

Codice in materia di protezione dei dati personali.

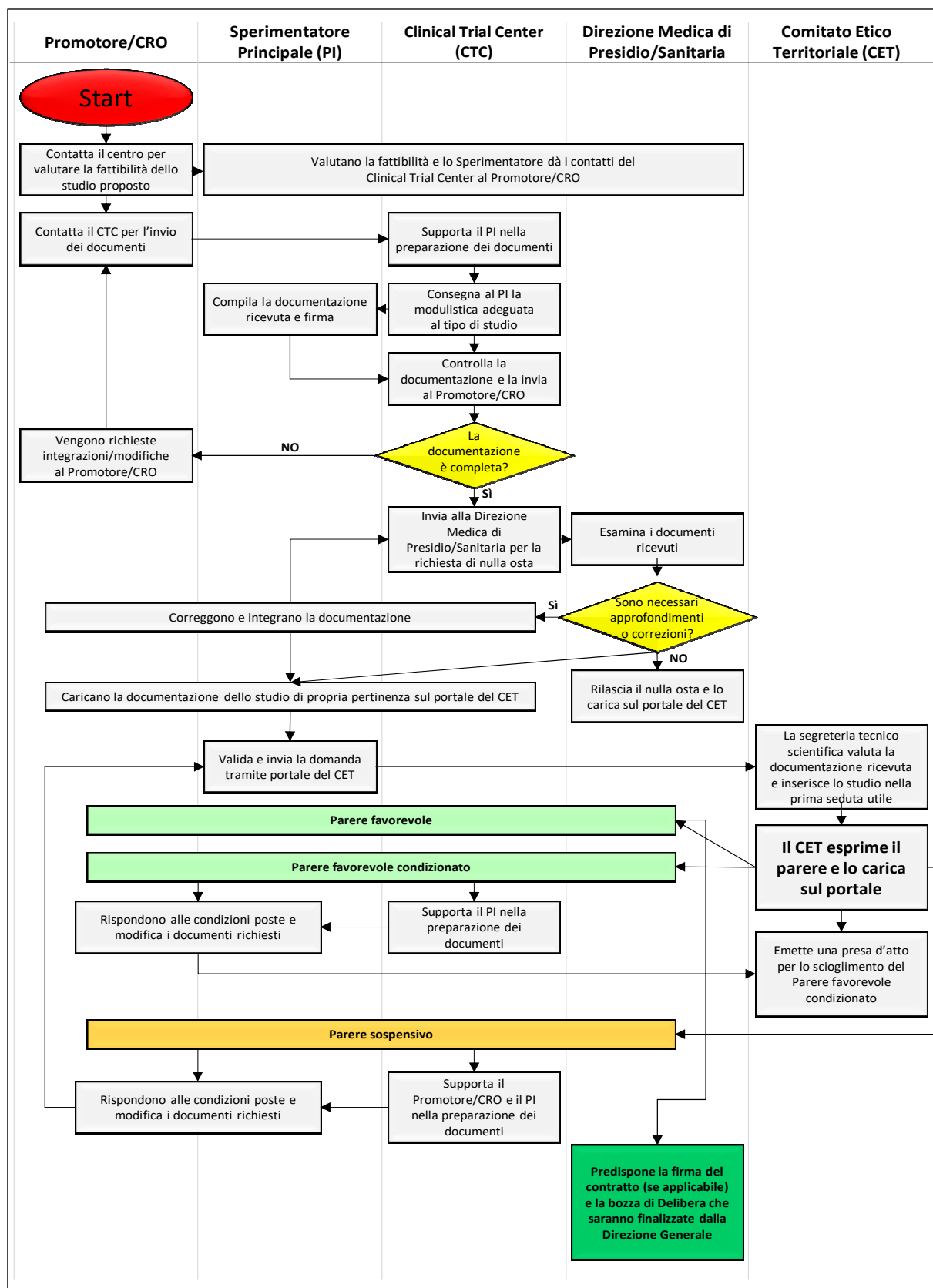
Direttiva 2001/20/CE

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.

13.2 Allegati

Allegato 1: ALL01PGSGQ103: Valutazione dell'impatto economico e organizzativo per gli studi clinici

Flow chart n.2: Studi osservazionali/interventistici non farmacologici con promotore esterno (profit/no profit).



Flow chart n.3: Studi interventistici farmacologici con Promotore esterno.

