

STANDARD OPERATING PROCEDURE (SOP): THE STARTING POINT FOR QUALITY RESEARCH - THE REALITY OF ALESSANDRIA

Standard operating procedure (SOP): il punto di partenza per una ricerca di qualità - LA REALTÀ DI ALESSANDRIA

Authors:

Francesca Ugo¹, Annalisa Roveta¹, Marta Betti¹, Roberta Libener¹, Antonio Maconi¹

¹ Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione - DAIRI, AO "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

Original article

Key words: Standard Operating Procedure, Research quality

ABSTRACT

Research development led to an implementation of the safety and efficacy evaluation processes of clinical trials. Sponsors planned and implemented organizational procedures for the different phases of the study which are called Standard Operating Procedures (SOPs).

Also centers where the research activity is done have the same need. SS Antonio and Biagio and Cesare Arrigo Hospital in Alessandria, involved in research activity since time, developed SOPs in order to optimize not only the management but also clinical trials' activation.

L'evoluzione della Ricerca ha condotto ad una implementazione dei processi di valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche. I promotori/Sponsor hanno ideato ed implementato procedure organizzative per le diverse fasi dello studio che prendono il nome di Procedure Operative Standard (SOPs).

Stessa necessità è stata riscontrata anche nei centri in cui viene svolta l'attività di Ricerca. L'Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, da sempre impegnata nel settore della Ricerca ha sviluppato le SOP al fine di rendere più fluida la gestione non solo delle sperimentazioni cliniche ma di tutto l'iter di approvazione.

INTRODUZIONE

La Ricerca clinica sta vivendo da anni una forte spinta evolutiva che sta conducendo ad importanti cambiamenti strutturali e organizzativi degli studi clinici. Il sistema di valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci sperimentali nell'ambito delle patologie croniche, rare o di difficile trattamento ha portato ad un incremento degli studi e ad aumento della loro complessità. Una pubblicazione del 2017 ha messo in evidenza che le procedure di progettazione e di esecuzione di un protocollo sperimentale sono rapidamente aumentate per tutte le fasi della sperimentazione ma con particolare rilevanza per gli studi di fase II e III. L'implementazione delle procedure di studio ha portato anche ad un aumento dei costi di gestione di questi oltre alla difficoltà nella raccolta di un cospicuo numero di dati secondo GCP. (Getz KA, 2017).

Le normative nazionali ed internazionali, gli importanti requisiti richiesti per la tutela della sicurezza dei partecipanti alle sperimentazioni, il sostenere l'integrità della ricerca scientifica e l'adeguato finanziamento, sono elementi importanti da preservare ma possono ostacolare la ricerca e ostacolare l'accesso ai pazienti ai trattamenti (Vose JM, 2016).

L'Italia mostra importanti problemi di governance nell'ambito delle sperimentazioni cliniche che non la rende competitiva ed attrattiva rispetto agli altri Paesi Europei (Gehring MM, 2014). La complessità delle sperimentazioni e le richieste sempre più rigide da parte degli sponsor e delle istituzioni hanno messo in evidenza la necessità di istituire infrastrutture in grado di coinvolgere più figure professionali con l'obiettivo di promuovere e gestire la ricerca in Italia (Cagnazzo C, 2019).

La qualità nella gestione della Ricerca clinica all'interno di un centro dipende da una sinergica collaborazione di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali (Von Niederhäusern B, 2015; Farrel B, 2010; Bear AR, 2011). Inoltre, la presenza di figure dedicate alla gestione degli studi clinici ha evidenziato la loro essenzialità per il raggiungimento di elevati standard di qualità nell'ambito della ricerca non solo nella gestione documentale ed amministrativa ma anche per ciò che riguarda gli indicatori della ricerca (Cinefra M, 2017; Davis AM, 2002; Rico-Villademoros F, 2004; Marchetti F, 2018).

Per svolgere una Ricerca di qualità è necessario definire ogni processo attraverso procedure operative standard in grado di assicurare la validità del dato (ICH E6 (R2), 2016).

OBIETTIVI

ALESSANDRIA E LA RICERCA

L'Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria (AO AL) ha da sempre considerato la Ricerca una mission. A conferma di tale interesse nell'Ottobre 2013 è stato istituito il primo "Clinical Trial Center" (CTC) del Piemonte (Del. n°256/2013), operante presso la SSA Sviluppo e Promozione Scientifica, che nel febbraio 2020 è divenuta S.C. Infrastruttura Ricerca, Formazione, Innovazione (Del. n°64/2020) afferente al Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI) (Appendice 1).

Il CTC è un settore dedicato alla progettazione, gestione ed effettuazione di studi clinici con alti standard qualitativi secondo le linee della *Good clinical practice* (GCP). Il suo obiettivo è quello di promuovere e mettere a disposizione nuovi percorsi terapeutici nel tentativo di offrire la migliore cura disponibile e di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano agli studi clinici, garantendo l'attendibilità e l'accuratezza del dato. Il tutto grazie all'applicazione di procedure utili alla standardizzazione dell'attività.

L'Azienda Ospedaliera di Alessandria e l'ASL AL sono state appoggiate nel 2019 dalla Regione Piemonte nella candidatura a Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per patologie

ambientali e mesotelioma (DGR n. 42-860/2019). Percorso di candidatura confermato poi con la DGR n. 10-3222/2021. Tutto ciò ha dato un'ulteriore spinta all'attività di Ricerca dell'AO AL e all'ASL AL, e all'approvazione di un Piano Attività del DAIRI (DD A1400A -Sanità e Welfare 8 agosto 2021).

Il Piano Attività include 19 punti all'interno dei quali si parla di programmazione sanitaria ed implementazione della Ricerca, tra questi punti spicca il n° 3 "Sviluppo attività del Clinical Trial Center" e il primo elemento che viene messo in evidenza è "implementazione di procedure operative standard".

METODOLOGIA

Il CTC in linea con il Piano Attività del DAIRI, ha avviato un percorso di analisi e valutazione delle attività svolte e ha definito un programma per la stesura delle Procedure operative standard (SOPs).

Si è proceduto con:

1. Valutazione delle Procedure Operative Standard presso altre realtà di ricerca
2. Valutazione della Normativa
3. Definizione e strutturazione delle SOPs

1. Valutazione delle Procedure operative Standard presso altre realtà di Ricerca

È stato esaminato il manuale SOP di due importanti centri impiegati nell'attività di ricerca clinica:

- IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia (Sito 1)
- Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano (Sito 2)

Per l'IRCCS di Pavia il manuale con la raccolta delle SOP è presentato in maniera descrittiva, priva di modulistica ed allegati utili alla migliore comprensione delle procedure. Al contrario le SOP presenti dell'IRCCS Besta di Milano, risultano più dettagliatamente descritte e presentano allegati utili alla gestione delle varie attività indicate nel manuale .

È però da considerare che le versioni presenti in rete risalgono al 2013-2014, questo fa pensare che nel tempo siano state implementate e aggiornate secondo la normativa vigente ma che tali aggiornamenti non siano stati resi disponibili agli esterni alla struttura di riferimento.

2. Valutazione della Normativa

È stata effettuata una analisi della Normativa riguardante le SOP ed il loro campo di applicazione:

- Good clinical practice (GCP)
- Determina 809 -19.06.2015 - 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.

Le Good Clinical Practice (GCP)

Le GCP sono uno standard internazionale di etica e di qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono gli esseri umani.

La prima versione di GCP-ICH Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95) risale al 1995 e viene applicata in Italia grazie al DM 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali".

Nel 2016 viene effettuata la prima revisione delle GCP in risposta alle problematiche emerse durante le ispezioni effettuate negli anni che ha portato alla definizione di un addendum (E6 R2) con l'obiettivo di integrare e migliorare gli approcci per la progettazione, conduzione, registrazione e il processo di reporting delle sperimentazioni cliniche. L'addendum porta all'introduzione di 26 nuovi articoli, alcuni relativi ai diversi attori della sperimentazione (GCP-ICH E6(R2)).

All'interno delle GCP viene data particolare rilevanza alla qualità nella gestione delle sperimentazioni cliniche. Allo Sponsor viene richiesta la stesura di Procedure Operative Standard (SOP) per la gestione della sperimentazione in ogni sua fase, di assicurarsi che siano state rispettate tutte le procedure di tutela della sicurezza del paziente e che i dati siano stati raccolti secondo il principio ALCOAC (Attribuibili, Leggibili, Contemporanei, Originali, Accurati e Completi) (ICH E6 (R2), 2016).

Determina AIFA 809 -19.06.2015

In questa Determina si introducono quelli che sono i requisiti necessari alle Strutture sanitarie per svolgere sperimentazioni di Fase 1. All'interno di questo documento l'Appendice 3, elenca le Procedure Operative Standard che il centro di ricerca deve adottare per essere in linea con le richieste ministeriali.

Questo elenco (Fig.2) è suddiviso in:

- a) Parte generale, sia per la parte clinica sia per i laboratori
- b) Parte clinica
- c) Parte di laboratorio

LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

(l'Unità deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie; le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività)

a) Parte generale, sia per la parte clinica sia per i laboratori

- ▶ Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
- ▶ Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro)
- ▶ Gestione della formazione del personale
- ▶ Organizzazione dei turni del personale
- ▶ Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit)
- ▶ Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali)
- ▶ Archiviazione documentazione
- ▶ Contratti con i promotori
- ▶ Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche alla GCP, deviazioni critiche al protocollo di studio e successivi emendamenti, e dell'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati, nonché di comunicazione delle relative azioni correttive
- ▶ Comunicazioni delle SUSAR via Eudravigilance Clinical Trial Module (CTM) nei casi di sperimentazioni cliniche a fini non industriali
- ▶ Conflitti di interesse del personale dell'Unità
- ▶ Indicatori di monitoraggio delle attività dell'Unità
- ▶ Gestione delle azioni correttive e preventive
- ▶ Gestione della comunicazione
- ▶ Gestione prodotti non conformi

b) Parte clinica

- ▶ Valutazione della fattibilità della sperimentazione

- ▶ Valutazione e gestione del rischio dell'IMP
- ▶ Gestione del rischio delle sperimentazioni
- ▶ Procedura per l'incremento delle dosi
- ▶ Contatti con altri reparti coinvolti nella sperimentazione (laboratori, Diagnostica di Immagine ecc.)
- ▶ Stesura e revisione del protocollo di studio (anche ai fini non industriali)
- ▶ Emendamenti al protocollo
- ▶ Consenso informato e foglio informazioni
- ▶ Ottenimento del consenso informato
- ▶ Stesura, revisione e compilazione delle CRF (Case Report Form)
- ▶ CRF elettroniche
- ▶ Cartella clinica e ambulatoriale
- ▶ Investigator's Brochure
- ▶ Investigator's file
- ▶ Documentazione da inviare all'Autorità Competente (AC) per le Fasi I
- ▶ Documentazione da inviare al CE e all'AC per l'approvazione del protocollo e/o emendamenti
- ▶ Piano di Monitoraggio, esecuzione del monitoraggio (inclusa la verifica dei dati originali)
- ▶ Gestione del farmaco sperimentale in accordo alla GCP: locali per la conservazione, modalità di preparazione, modalità per la contabilità del farmaco, modalità di registrazione (cartacea e/o informatica), modalità di consegna alla Farmacia e da questa all'Unità di sperimentazione
- ▶ Preparazione lista di randomizzazione, procedure di apertura del cieco
- ▶ Raccolta e gestione dati clinici di sicurezza
- ▶ Stesura revisione e approvazione del report dello studio clinico
- ▶ Gestione emergenze:
 - a) trasferimento dei soggetti all'ospedale più vicino, nei casi di emergenza; tale SOP deve includere la previsione di come tutte le informazioni mediche importanti sul soggetto e sullo studio siano trasferite all'ospedale;

- b) procedure di trattamento dei casi di emergenza in acuto;
- c) formazione e mantenimento della formazione nelle procedure di rianimazione;
- d) procedure di emergenza medica comune come arresto cardiaco, anafilassi, ipotensione, sincope;
- e) procedure di evacuazioni dei soggetti a causa di un incendio, che tengano conto del fatto che uno studio può essere in corso (es. trasferimento di un paziente che è sottoposto da una flebo);
- f) adeguata presenza dei medici durante il periodo di studio;
- g) disponibilità di assistenza medica al di fuori delle ore lavorative e contatti con i promotori delle sperimentazioni;
- h) conservazione dei codici di randomizzazione e procedure di apertura del cieco in emergenza;
- i) procedura che assicuri che i Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) e i Serious Adverse Events (SAE) - siano comunicati senza ritardi, così che gli studi in corso, qualora necessario, possano essere emendati o interrotti;
- j) procedure per l'incremento delle dosi, in condizioni di massima sicurezza
 - ▶ Gestione generale e manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books)
 - ▶ Gestione dei sistemi computerizzati utilizzati nell'Unità di fase I (convalide, audit trail, accesso controllato)
 - ▶ Data base dei soggetti
 - ▶ Screening e arruolamento dei soggetti
 - ▶ Modalità di identificazione dei soggetti
 - ▶ Coinvolgimento del medico curante dei soggetti
 - ▶ Pagamento dei rimborsi spese ai soggetti
 - ▶ Procedure per l'entrata e uscita dall'Unità (Vs)
 - ▶ Gestione del check-in e check-out dei soggetti
 - ▶ Monitoraggio clinico dei soggetti all'interno dell'Unità

- ▶ Programmazione, preparazione e fornitura dei pasti per i soggetti
- ▶ Raccolta campioni di sangue dai soggetti
- ▶ Procedure relative ai risultati di laboratorio (modalità di revisione, tempestiva comunicazione nel caso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione)
- ▶ Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di sangue dei soggetti.

c) Parte di laboratorio

- ▶ Pulizia della vetreria
- ▶ Gestione carico e scarico materiale di consumo
- ▶ Gestione sostanze chimiche, manipolazione, stoccaggio e smaltimento
- ▶ Preparazione soluzioni standard e soluzioni tampone
- ▶ Gestione campioni biologici (ricevimento, accettazione, controllo dei campioni e della documentazione di accompagnamento, procedure per la conservazione dei campioni, smaltimento)
- ▶ Analisi campioni biologici
- ▶ Gestione dei valori fuori specifica
- ▶ Spedizione campioni biologici presso altri laboratori analitici (se applicabile)
- ▶ Validazione di un metodo bioanalitico
- ▶ Criteri di accettazione batch analitici
- ▶ Integrazione dei cromatogrammi
- ▶ Elaborazioni dati di farmacocinetica
- ▶ Rianalisi dei campioni
- ▶ Identificazione delle apparecchiature del laboratorio e programmazione manutenzione e calibrazione
- ▶ Utilizzo, pulizia, calibrazione, manutenzione ordinaria e straordinaria strumenti e apparecchiature

N.B. eventuali altre attività non comprese nell'elenco suddetto devono essere oggetto di SOP

Fig. 2 : Elenco delle SOP richieste da Determina 809 -19.06.2015

3. Definizione e strutturazione delle SOPs

La complessità dell'attività di Ricerca intesa sia come strutturazione e gestione dei protocolli sperimentali sia come organizzazione dei professionisti che vi operano, ha sottolineato la necessità di definire un percorso comune di istruzioni lavorative al fine di standardizzare l'attività svolta e di ridurre il margine d'errore.

È stato quindi richiesto agli Sponsor e ai centri di Ricerca di sviluppare delle istruzioni scritte e particolareggiate, il cui scopo è quello di creare uniformità nella realizzazione di una specifica attività, tali istruzioni prendono il nome di Procedure Operative Standard (SOP) (ICH E6 (R2), 2016).

Cosa sono le SOPs

Le Procedure operative standard (SOPs) sono documenti che hanno il compito di spiegare come funziona un determinato processo all'interno di un protocollo sperimentale o all'interno di un centro di ricerca.

Le SOPs devono spiegare in modo semplice e completo il percorso che deve essere seguito (per svolgere e concludere una determinata attività), possono essere considerate come un "manuale di istruzioni".

Esse servono a (La Sala E, 2018):

- Identificare il responsabile delle attività
- Descrivere come devono essere effettuate le attività

- Formare il personale
- Monitorare la performance del centro
- Assicurare il rispetto delle normative e la tutela e sicurezza dei partecipanti all'attività di ricerca
- Assicurare la qualità dei dati
- Standardizzare il lavoro

La possibilità di standardizzare l'attività lavorativa porta a dei vantaggi, quali:

Garantire la qualità

Le procedure sono un elenco di azioni che devono essere seguite ed eseguite, e fanno sì che anche il professionista che le legge per la prima volta possa autonomamente replicare una data azione ottenendo il dato atteso con la stessa qualità.

Velocizzare l'attività

La disponibilità delle procedure consente al professionista di operare seguendo una scaletta di azioni predefinita che dovrebbe impedire deviazioni del percorso intrapreso e quindi impedire un rallentamento al raggiungimento dell'obiettivo.

Facilitare la delega di un'attività

L'incremento del carico di lavoro o il turnover del personale, spesso porta all'introduzione nel team di nuovi professionisti e ciò comporta la necessità di effettuare un percorso formativo del nuovo personale, quindi la disponibilità di Procedure operative standard rende più semplice il percorso formativo e la comprensione dell'attività che deve essere svolta, rendendo più rapido il percorso di delega.

Ridurre il margine di errore

Il rischio di commettere errori può essere causato da:

- inesperienza
- elevati carichi di lavoro
- difficoltà nella risoluzione di determinate problematiche

Il rispetto e l'aderenza alle SOP consente al professionista di diminuire, se non eliminare la possibilità d'errore.

Organizzazione = Crescita

Un buon sistema organizzativo all'interno di "un'azienda" consente a questa di crescere professionalmente e di diventare competitiva rispetto alla realtà circostante. Le SOP aiutano quindi a rendere più fluido e produttivo il lavoro svolto.

Rendere i professionisti interscambiabili

Uno degli aspetti più importanti è quello di consentire ai professionisti una crescita nel proprio settore, crescita che implica però la capacità di svolgere più mansioni. Il rispetto e l'aderenza alle SOP aiuta a non interrompere il processo, indipendentemente dall'operatore deputato a svolgere quell'attività.

Documentazione delle Procedure

Ogni attività che viene svolta deve essere documentata al fine di renderla ripetibile ed avere la possibilità di identificare possibili errori. Pertanto, le SOP sono fondamentali per la descrizione di un processo attraverso la definizione di azioni organizzate secondo un ordine logico prestabilito.

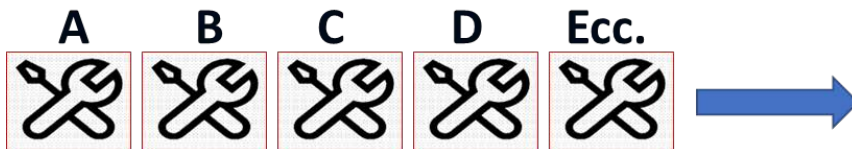
Struttura di una SOPs

La predisposizione di una SOP richiede due passaggi fondamentali (La Sala E, 2018; Lagravinese S, 2021):

- Mappatura del processo, che consiste nella identificazione di tutti i passaggi che vengono richiesti per l'esecuzione di una data attività
- Conversione del mapping, ossia convertire la mappatura dei processi in una descrizione testuale e schematica pronta ad essere messa in uso (Fig. 3)

Stesura SOP

Mappatura del processo



Numero	SOP_02	Titolo	Job description - manigramma
Data prima emissione	01/04/2021	Revisione	Ver. 1 Data revisione
Codice struttura	IRI	Redazione	Diff.usa Ligo, Diff.usa Novara, Diff.usa Belfi

SOP_02 - Job description - manigramma

Unità operative di IRI:

- Clinica Trial Center
- Grant Office
- Centro Raccolta Materiali Biologici (CRM)
- Unità di Ricerca Detea Produzioni Sanitarie (URPS)
- Unità HTA (Health Technology Assessment)
- SS Formazione comunicazione Fundraising
- SS Epidemiologia clinica e biostatistica
- Segreteria Comitato Etico Interdisciplinare

CLINICAL TRIAL CENTER

Figure professionali:

- Collaboratore tecnico professionale Cat. D - Coordinatore della Ricerca
- Study coordinator
- Data manager
- Diligente Biologo
- Data analyst

È finalizzato a garantire una migliore efficienza nell'attuazione e nella conduzione degli studi clinici, e rappresenta un'interfaccia utile ed ottimizzata tra ricerca clinica condotta dai professionisti sanitari.

Il personale si occupa di:

Attivazione studi Clinici:

- Stipulazione dei contratti con i Promotori e i Comitati Etici
- Valutazione fattibilità degli studi
- Valutazione fattibilità scientifica degli studi
- Supporto allo Sperimentatore Principale aziendale nella stesura di protocolli di studio
- Supporto allo Sperimentatore Principale nella compilazione delle documentazioni di presentazione dello studio al CE
- Creazione delle CaseReport Form (CRF)

Stesura studi Clinici:

- Coordinare gli aspetti tecnici e gestionali dello studio clinico
- Raccogliere e controllare i dati clinici in accordo con le linee guida stabilite nelle GCP
- Data entry

REGIONE PIEMONTE
www.regione.piemonte.it

Fig. 3: Percorso di stesura di una SOP

Le informazioni principali che bisogna identificare in una Procedura operativa standard sono:

- **Numero della SOP:** ogni documento deve essere nominato in modo sequenziale, dove il primo numero identifica la SOP e le ultime due cifre indicano il numero progressivo di revisione
- **Titolo:** comprende una o due righe che indicano l'argomento del documento
- **Data prima emissione**
- **Revisione e data:** viene indicato il numero della nuova versione e la data di revisione che coincide con la data in cui la SOP è stata rivista.
- **Codice struttura:** indica la struttura a cui la SOP fa a capo
- **Redazione:** indica chi valutato i processi e scritto la SOP
- **Approvazione:** la SOP necessita dell'approvazione di un manager del dipartimento che confermi che la procedura è stata scritta in modo adeguato e che è in linea con le procedure effettivamente svolte.

Il testo della SOP deve essere scritto in un linguaggio semplice e chiaro (sia ai professionisti esperti della materia sia a chi entra a far parte del team di lavoro per la prima volta).

I contenuti che la caratterizzano devono comprendere:

- Lo scopo della procedura
- L'ambito di attuazione della procedura
- Le procedure che materialmente devono essere svolte per il raggiungimento dell'obiettivo prefissato

- I riferimenti giuridici (Leggi/Normativa/Regolamenti)
- Le definizioni delle parole che l'operatore potrebbe non conoscere
- Le appendici e gli allegati

Valutare l'efficacia di una SOP

Una volta definita una SOP è necessario e fondamentale valutare se è stata scritta in modo chiaro e corretto. Tale valutazione deve essere fatta attraverso la consegna del documento ad un collaboratore che dovrà testare l'intero processo per comprendere la sua completezza.

Sarebbe utile anche una seconda valutazione, che potrebbe essere effettuata da un soggetto meno esperto. Questo consentirà di assicurare che il documento sia stato redatto in ogni sua parte senza dimenticare quegli aspetti che per esperienza potrebbero venir tralasciati. Ciò dovrebbe mettere il redattore della SOP nella prospettiva di chi non ha esperienza e di fornire così un documento ottimale.

Archiviazione e Condivisione delle SOPs

Le Procedure operative standard, una volta redatte e approvate devono essere archiviate.

L'archiviazione può essere effettuata in forma digitale (sul server del dipartimento in una cartella digitale riconoscibile) o in formato cartaceo in faldoni dedicati ed adeguatamente etichettati, inoltre devono essere facilmente accessibili a tutti gli operatori del dipartimento.

La condivisione della documentazione può essere effettuata o con l'invio tramite indirizzo mail delle SOP prodotte oppure tramite una comunicazione che indica il percorso da effettuare sul server del dipartimento per prendere visione dei documenti aggiornati. Questo è fondamentale affinché tutti gli operatori siano a conoscenza delle attività che vengono svolte e delle modifiche che sono state messe in atto per migliorare la qualità del lavoro.

Aggiornamento delle SOPs

Periodicamente è necessario effettuare una rivalutazione delle SOP ed effettuare un aggiornamento. Mantenere le stesse procedure per lunghi periodi di tempo potrebbe risultare controproducente per l'ambiente di lavoro dato il continuo cambiamento del sistema organizzativo, del personale e dell'aggiornamento delle normative.

RISULTATI

Le Procedure Operative Standard ad Alessandria

Il CTC in linea con il punto n°3 "Sviluppo attività del Clinical Trial Center" del Piano Attività del DAIRI, in relazione alla sezione "implementazione di procedure operative standard". Ha analizzato i processi e le attività svolte presso la propria struttura ed ha predisposto 17 SOP.

Le 17 SOP hanno il compito di illustrare l'attività che viene svolta dal CTC per ciò che concerne la valutazione e gestione degli studi e dal Coordinamento Amministrativo per quanto riguarda il loro percorso di attivazione.

Le Procedure sviluppate sono le seguenti:

- SOP. 01 - Organigramma
- SOP. 02 - Job descriptions-mansiogramma
- SOP. 03 - Fattibilità di uno studio clinico
- SOP. 04 - Percorso di attivazione di uno studio clinico
- SOP. 05 - Monitoraggio tempi di attivazione sperimentazioni cliniche
- SOP. 06 - Contatti con i promotori per gestione del contratto
- SOP. 07 - Conflitto d'interessi nelle sperimentazioni cliniche
- SOP. 08 - Gestione della documentazione di uno studio clinico

- SOP. 09 - Cartella clinica ed ambulatoriale nella ricerca scientifica
- SOP. 10 - Consenso informato degli studi clinici
- SOP. 11 - Raccolta del consenso informato per studi clinici
- SOP. 12 - Il consenso informato in ambiti specifici o popolazioni vulnerabili
- SOP. 13 - Gestione del farmaco sperimentale
- SOP. 14 - Etichettatura dei campioni biologici per Biobanking
- SOP. 15 - Archiviazione dei Protocolli sperimentali
- SOP.16 - Monitoraggio Studi clinici aziendali
- SOP.17 - Trial Master File e Investigator's Site File

Queste procedure sono state sviluppate prendendo in considerazione tutti i processi che le caratterizzano e in particolari casi sono correlate dalla relativa modularità di riferimento, al fine di renderle complete e di immediato utilizzo.

CONCLUSIONI

L'importanza di sviluppare la Ricerca seguendo un percorso di standardizzazione dei processi, consente di monitorare ogni attività e di assicurare che la sicurezza e l'efficacia delle sperimentazioni cliniche siano il risultato di un'attività svolta nel rispetto delle GCP.

Il processo di standardizzazione consente ai promotori/sponsor e ai Centri di Ricerca di fornire al paziente l'accesso a nuovi percorsi terapeutici e di accorciare i tempi di raccolta dei dati per la valutazione di una sperimentazione clinica.

Il percorso di candidatura a Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per patologie ambientali e mesotelioma (DGR n. 42-860/2019) ha condotto ad un'ulteriore spinta della Ricerca presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria che, per rendere più fluida l'organizzazione delle sperimentazioni cliniche e il loro percorso di attivazione ha sviluppato ed implementato le proprie Procedure operative standard.

Ovviamente le 17 SOPs prodotte non prendono in considerazione tutta l'attività che viene svolta ma sono state sviluppate in funzione delle necessità che sono sorte per prime. L'implementazione delle SOPs è un percorso continuo e costante che vede la collaborazione nella loro stesura di tutti i professionisti che operano nel campo della Ricerca, al fine di renderle complete, di facile comprensione e utili a svolgere un'attività con alti standard qualitativi.

Bibliografia

1. Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The clinical research team. *J Oncol Pract* 2011; 7:188-92.
2. Cagnazzo C, Testoni S, Guarrera AS, Stabile S, Taverniti C, Federici I, et al. [Clinical research coordinators: a crucial resource.]. *Recenti Prog Med*. febbraio 2019;110(2):65-7.
3. Cinefra M, Cagnazzo C, McMahon L, et al. The critical role of the clinical research coordinator for clinical trials: a survey in oncology. *Med Access @ Point Care* 2017; 1: e76-e81.
4. Davis AM, Hull SC, Grady C, Wilfond BS, Henderson GE. The invisible hand in clinical research: the study coordinator's critical role in human subjects protection. *J Law Med Ethics* 2002; 30: 411-9.
5. Farrel B, Kenyon S, Shakur H. Managing clinical trials. *Trials* 2010;11:78
6. Gehring MM, Jommi C, Tarricone R, Mariapia Cirenei MC, Giuseppe Ambrosio GA. Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU StudyTM). *Epidemiology, Biostatistics and Public Health* [Internet]. 18 novembre 2014 [citato 17 ottobre 2021];(Authors' Manuscripts). Disponibile su: <https://doi.org/10.2427/10246>
7. Getz KA, Campo RA. Trends in clinical trial design complexity. *Nat Rev Drug Discov*. maggio 2017;16(5):307-307.
8. ICH E6 (R2) Good clinical practice. Web site : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
9. Marchetti F, Gori S, Di Maio M, et al. Relevance of the Clinical Research Coordinator (CRC) in conducting observational studies. Abstract and Poster, XX AIOM National Congress 2018.)
10. Rico-Villademoros F, Hernando T, Sanz JL, et al. The role of the clinical research coordinator--data manager--in oncology clinical trials. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 6.
11. Von Niederhäusern B, Fabbro T, Pauli-Magnus C. The role of Clinical Trial Units in investigator- and industry-initiated research projects. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14161.
12. Vose JM, Levit LA, Hurley P, Lee C, Thompson MA, Stewart T, et al. Addressing Administrative and Regulatory Burden in Cancer Clinical Trials: Summary of a Stakeholder Survey and Workshop Hosted by the American Society of Clinical Oncology and the Association of American Cancer Institutes. *J Clin Oncol*. 1 novembre 2016;34(31):3796-802.

Sitografia

Tutte le pagine web sono state verificate il 21 dicembre 2021

La Sala E, 2018 - Qualità nelle sperimentazioni cliniche.

Web site: <https://www.slideshare.net/Asmad7/qualit-nelle-sperimentazioni-cliniche>

Lagravinese S, 2021 -Come scrivere sop standard operating procedure.

Web site: <https://crasecrets.com/come-scrivere-sop-standard-operating-procedure/>

Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo. Procedure Operative Standard (SOP).

Web site: <http://www.sanmatteo.org/site/home/attivita-scientifica/sperimentazioni-cliniche/procedure-operative-standard-sop-.html>

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta. Procedure Operative Standard per la Sperimentazione clinica.

Web site: <https://www.istituto-besta.it/documents/447318/0/SOP.pdf/94b807a2-82eb-569c-5770-18240b21fa10>

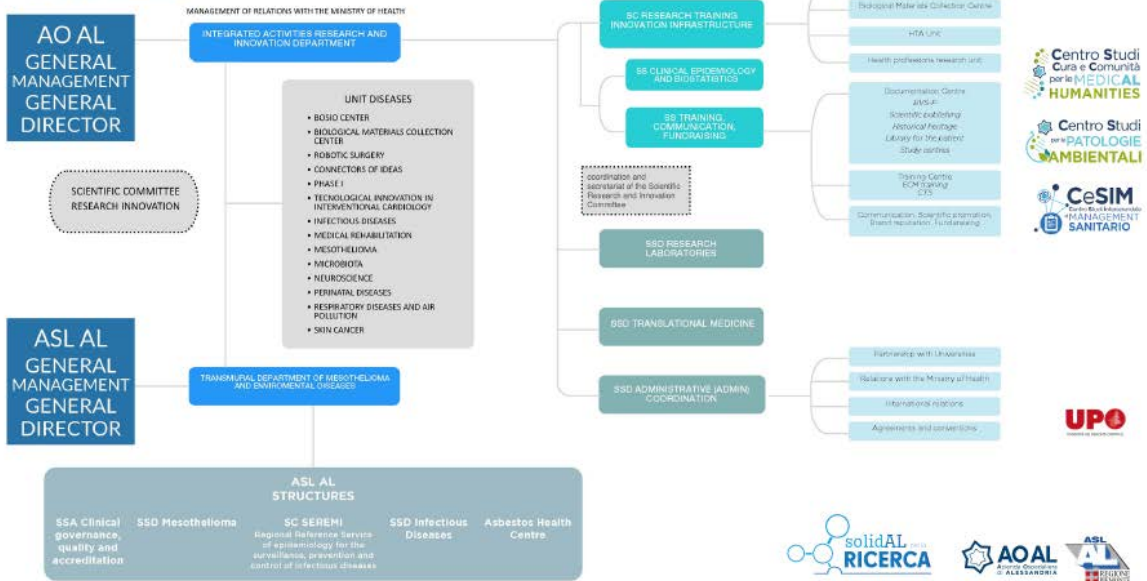
Appendice 1

Brochure del Clinical Trial Center di Alessandria



Clinical Trial Center

- The Clinical Trial Centre (CTC), the first in Piedmont, has been operating since 2013 (Resolution n°256 of 11-10-2013).
- The CTC is a centralized sector of the inter-company Research and Innovation Department (DAIRI, Director Dr. Antonio Maconi) pertaining to the Research Training Innovation Infrastructure (IRFI).
- It has its headquarters at the Hospital "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" (AO AL) and a secondary office at the Hospital "S. Spirito", in Casale Monferrato of the Local National Health Service of Alessandria (ASL AL).



CTC

Clinical Trial Center

VISION

Becoming an appealing Centre for Clinical Research

MISSION

Improving the populations' health through ethical and quality research based on the research lines identified by the current research plan.

#researchcuresandcares

CORE VALUES

- We are strong when working as a team
- We have all stakeholders at heart
- We work according to Good Clinical Practice guidelines
- We pay more attention to the centrality of the patient
- We optimize processes using lean thinking

CTC Clinical Trial Center

FEATURES

The Clinical Trial Centre (CTC) is a Centre aimed at designing and conducting quality clinical studies: it promotes efficiency during the study activation phase and it optimizes study and data management according to the Good Clinical Practice (GCP) principals.

The CTC is the interface for sponsoring institutions and companies and Contact Research Organizations (CROs) that recognize DAIRI as a partner for testing innovative therapeutic strategies in an effort to offer patients the best available care. The studies are designed and conducted according to quality standards, thanks to dedicated, qualified and competent personnel who support the clinician in all the various stages, from design, conduct and storage, to data collection, analysis and finally publication.

CTC staff are constantly trained and updated on issues related to clinical research and areas of specific sector competence.



CTC Clinical Trial Center

FEATURES

A team that constantly promotes the development of research in all areas, from the research of new medicines and treatments to research in integrated approaches of new processes, for patients.

Providing training and operational tools, CTC coordinates and supports the activation and conduction of clinical studies with both the "Unit Diseases", areas of excellence and high training, established and based on AO AL's research lines or projects of strategic importance, and the Unit of Nursing and allied Healthcare Professionals (URPS), pertaining to IRFI.

It operates in synergy with the Biological Materials Collection Centre, an operational IRFI structure to promote and encourage basic and translational research through the availability of biomaterials, essential for clinical studies. The systematic and prospective collection of biological samples and associated data is an important tool for translational research, whose positive results are then integrated into diagnostic-therapeutic pathways: from screening, to diagnosis, to treatment and follow-up.

CTC operates in close synergy with the DAIRI's administrative coordination office, which supports scientific and clinical research activities, from an economic and administrative point of view.

The office manages institutional relations with scientific institutes, national and International Hospitals as well as Universities. It also negotiates agreements and conventions and ensures the management of authorization, regulatory and legal aspects of research.



CTC Clinical Trial Center

ACTIVITY

1

FEASIBILITY E START-UP

Carolina Pelazza, Serena Penpa, Fabio Giaccherio, Costanza Massarino

2

PLANNING-DESIGN E STUDY MANAGEMENT

Marinella Bertolotti, Marta Betti, Annalisa Roveta, Tatiana Bolgeo, Stefania Crivellari, Francesca Ugo, Carolina Pelazza, Serena Penpa, Fabio Giaccherio, Costanza Massarino, Roberta Di Matteo, Menada Gardalini, Denise Gatti, Antonella Cassinari

3

KPI MONITORING

Annalisa Roveta, Filippo Pietro Fabbio, Marta Betti, Carolina Pelazza, Antonella Cassinari

4

"UNIT DISEASE" COORDINATION

Annalisa Roveta, Filippo Pietro Fabbio, Serena Penpa, Menada Gardalini

5

EDUCATION AND TRAINING

MariaTeresa Dacquino, Marta Betti, Annalisa Roveta, Marinella Bertolotti, Tatiana Bolgeo



CTC Clinical Trial Center

ACTIVITY

FEASIBILITY E START-UP

- Centralization of feasibility requests for new studies and support to the Principal Investigator
- Addressing the request for authorization to conduct the clinical study
- Drafting of the (technical-scientific and/or economic) investigation related to the congruity evaluation of the compensation proposed by the promoter and, in the case of a non-profit study, to the estimation of direct and indirect costs
- Interfacing with sponsoring institutions, CRO, Ethics Committees and Regulatory Agencies
- Supporting in the clinical study's authorization process as far as competence is concerned, to the General Director's Office.

PLANNING-DESIGN E STUDY MANAGEMENT

- Drafting of the study protocol and the related attached documents
- Preparation of the center-specific documentation and evaluation of costs
- Registration of clinical studies in reference databases (e.g. clinicaltrials.gov)
- Implementation of CRF
- Data entry
- Data analysis
- Recollection and conservation of biological samples, expected from the study according to the most shared ethical principles



CTC Clinical Trial Center

ACTIVITY

KPI MONITORING

- Updating data of clinical research activities in a database implemented through the Redcap (Research Electronic Data Capture) web platform
- Monitoring of scientific data
- Reporting clinical research activities

"UNIT DISEASE" COORDINATION

- Coordination of data management and reporting of the Unit Diseases' active clinical trials



CTC Clinical Trial Center

ACTIVITY

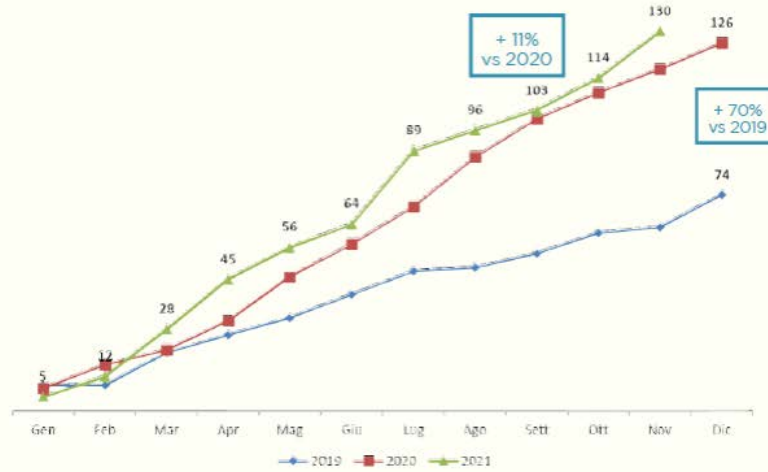
EDUCATION AND TRAINING

- The organization and management of Annual training courses in Clinical Research, for the different professional figures part of the research team (physicians, biologists, clinical study coordinators, research nurses and administrative staff)
- The organization and management of training courses in research for general practitioners (MMG) and free choice pediatricians (PLC), that may conduct observational studies (AIFA determination 20-05-2008) as investigators. They can also conduct Stage IV clinical trials of medicines and treatments and particular Stage IV clinical trials with prior authorization and registration on the specific register, introduced and updated by each Local Health Authority (ASL) (DM 10-05-2001). Since 2018, the ASL AL has activated the MMG and PLS Medical Register of Investigators, that currently includes 30 professionals.
- A 1° level Master in "Data Management Coordination of Clinical Trials" in collaboration with the Department of Science and Technological Innovation (DISIT) of University of Eastern Piedmont and AO AL with the patronage of the Italian Data Manager Group, activated from the academic year 2019/2020



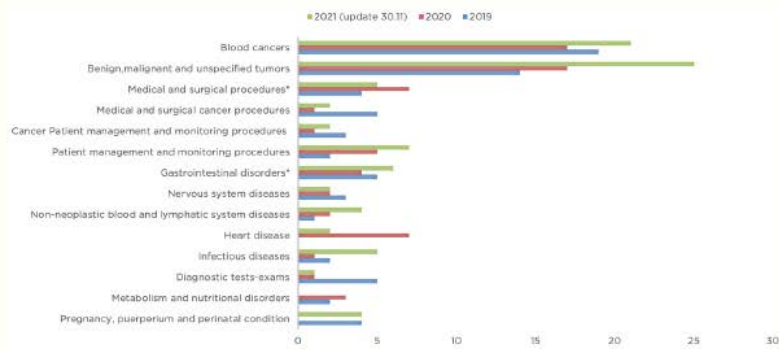
CTC
Clinical Trial Center

ACTIVATED CLINICAL TRIALS



CTC
Clinical Trial Center

ACTIVATED CLINICAL TRIALS FOR THERAPEUTIC AREAS



*studies also in the pediatric area

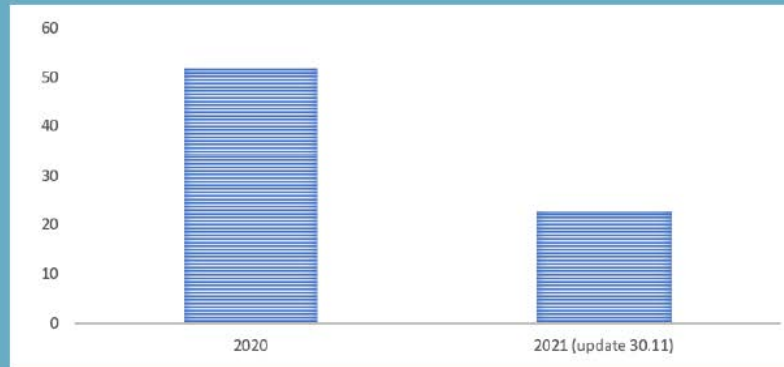
OTHER THERAPEUTIC AREAS

- BEHAVIOUR AND BEHAVIOURAL MECHANISMS
- CONGENITAL, FAMILY AND GENETIC DISEASES
- SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISEASES
- KIDNEY AND URINARY DISEASES
- SYSTEMIC DISEASES
- PATHOLOGIES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE
- EYE DISEASES
- RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISEASES



CTC Clinical Trial Center

ACTIVATED COVID-19 CLINICAL STUDIES



*studies also in the pediatric area

CTC Clinical Trial Center

LEAN METHODOLOGY IN CLINICAL TRIALS



Despite the excellence of many research Centers and the quality of researchers, in Italy numerous factors limit the attractiveness of the Italian Clinical Research System within the European panorama.

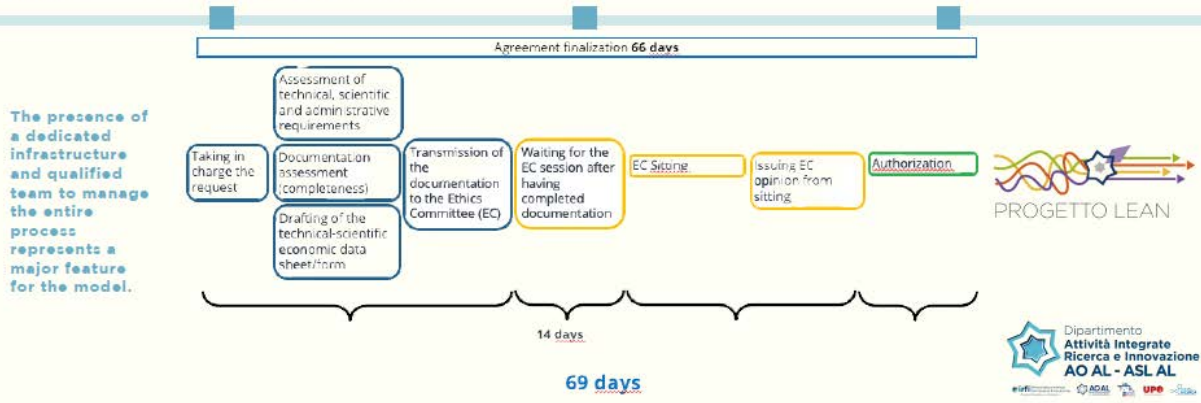
In the field of clinical research, the complexity of the process and the activation timing are longer than the European average and frequently at a regional level timing scheduled by legislation is not respected.

Based on lean thinking and in view of the company's efficiency and optimization of business processes, CTC in collaboration with the Administrative Coordination, supported by the Operational Management, has structured an organizational model to manage the activation process of Clinical Trials within AO AL, in order to be attractive within the European scene.

The goal was to reduce time between taking in charge the request and authorization, reducing and standardizing the whole process.

CTC Clinical Trial Center LEAN THINKING TOOLS

The lean thinking tools have permitted to analyze systematically the activation process, identifying the critical issues, the resources and skills needed, proposing solutions and stimulating the team, helping to develop observational, understanding and problem solving skills. The implementation of an organized, controlled and coordinated model to manage the activation of clinical trials, has allowed to optimize the entire process reducing initially to 98 days and to date 69 days the time between taking charge of the request and authorization, compared to 218 initial days.



CTC Clinical Trial Center

CONTACTS

clinicaltrialcenter@ospedale.al.it

HEAD

Dr.ssa Marta Betti
marta.betti@ospedale.al.it
T. 0131 206782

Feasibility, start-up, study design and management

T. 0131 206893 - 206782 - 206656 - 206976

KPI monitoring

T. 0131 206976 - 206782 - 206893

"Unit Disease" research and clinical studies

T. 0131 206976

Training

T. 0131 206782 - 206192 - 206976

CTC Clinical Trial Center

ADDITIONAL CONTACTS

Marinella Bertolotti: mbertolotti@ospedale.al.it
 Marta Betti: marta.betti@ospedale.al.it
 Antonella Cassinari: antonella.cassinari@ospedale.al.it
 Stefania Crivellari: stefania.crivellari@ospedale.al.it
 Mariateresa Dacquino: mdacquino@ospedale.al.it
 Filippo Pietro Fabbio: filippo.fabbio@ospedale.al.it
 Fabio Giacchero: fabio.giacchero@esterni.ospedale.al.it
 Costanza Massarino: costanza.massarino@ospedale.al.it
 Carolina Pelazza: carolina.pelazza@esterni.ospedale.al.it
 Serena Penpa: serena.penpa@esterni.ospedale.al.it
 Annalisa Roveta: aroveta@ospedale.al.it
 Francesca Ugo: fugo@ospedale.al.it

Nursing and allied healthcare professional research Unit (URPS)

Head
 Dr.ssa Tatiana Bolgeo
 email: tbolgeo@ospedale.al.it - T. 0131 206309
 Additional contacts
 Roberta Di Matteo: rdimatteo@ospedale.al.it
 Denise Gatti: dgatti@ospedale.al.it
 Menada Gardalini: mgardalini@ospedale.al.it



CTC Clinical Trial Center

ADDITIONAL CONTACTS

SSD Administrative Coordination

Head
 Dr.ssa Cristina Cabiati
 email: ccabiati@ospedale.al.it - T. 0131 206833

Additional contacts

Elisa Bellomo: elisa.bellomo@ospedale.al.it - T. 0131 206819
 Daniela Torre: dtorre@ospedale.al.it - T. 0131 206764
 Concetta Pistillo: cpistillo@ospedale.al.it - T. 0131 206627
 Sara Dossola: sdossola@ospedale.al.it - T. 0131 206233

Ethic Committee's Office

ecomitato@ospedale.al.it
 ce.sottomissioni@ospedale.al.it
 (indirizzo email dedicato alla sottomissione della documentazione
 degli studi clinici)

T. 0131 206974
 Silvia Cermelli
 Concetta Pistillo
 Daniela Torre
 Donatella Nesti
 Marco Scaiola

