

Clinical Research Coordinator and Clinical Research Nurse: education and role at the Clinical Trial Center of Alessandria

Coordinatore e Infermiere di Ricerca Clinica: formazione e ruolo presso il Clinical Trial Center di Alessandria

Autori

Annalisa Roveta¹, Francesca Ugo¹, Marta Betti¹, Serena Penpa¹, Tatiana Bolgeo¹, Marinella Bertolotti¹, Carolina Pelazza¹, Fabio Giacchero¹, Denise Gatti¹, Roberta Di Matteo¹, Costanza Massarino¹, Menada Gardalini¹, Stefania Crivellari¹, Antonio Maconi¹

¹ Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione, Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria, Italy

Tipologia Original articles

Keywords Clinical Trial Center, Ricerca Clinica, Coordinatore di ricerca clinica, Infermiere di Ricerca

Clinical Trial Center, Clinical Research, Clinical Research Coordinator, Clinical Research Nurse

ABSTRACT

The increasing complexity of clinical research makes it indispensable for an Institution that wants to conduct clinical trials to have an Organisational Structure and a dedicated multidisciplinary team.

Since 2013, the public Hospital "SS Antonio and Biagio and C. Arrigo" of Alessandria (AO AL) has established a Clinical Trial Center (CTC), that has now become a centralized inter-company sector of the Research and Innovation Department. The CTC is part of the Research Infrastructure with its head office at AO AL and a further office at the Local Health Authority territorial Hospital "S. Spirito" of Casale Monferrato (ASL AL). The CTC aims to design high standard clinical trials, ensuring better efficiency in their activation, management and data management according to the Good Clinical Practice (GCP) guidelines. Over the years, the CTC has grown and gained professional skills such as the Clinical Research Coordinator (CRC) and the Clinical Research Nurse (CRN), not yet officially recognized by the National Health System. These are skilled professional figures, that have been adequately trained even with post graduate education through a 1° level Master in "Data Management and Coordination of Clinical Trials" which was activated by the University of Eastern Piedmont in collaboration with AO AL.

The number and diversity of the activities carried out by CRCs and CRNs within the CTC has led them to develop a tool that strategically

permits to recollect and record the time needed to perform these tasks with the aim of evaluating the different types of activities undertaken and assessing the needs of new staff.

The organizational model adopted by the AO AL and the ASL AL through a centralized inter-company CTC represents a unique Organisational model in the regional scenario and a peculiarity within the Public Health Authority not as yet recognized as Scientific Institutes for Research, Hospitalization and Healthcare.

ABSTRACT

La crescente complessità della ricerca clinica rende indispensabile per un Ente che voglia condurre sperimentazioni cliniche dotarsi di una struttura e di un team multidisciplinare dedicato.

L'Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria (AO AL) fin dal 2013 ha istituito un Clinical Trial Center (CTC) diventato oggi un settore centralizzato interaziendale del Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, afferente all'Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione con sede principale presso l'AO AL e una ulteriore sede presso l'Ospedale "S. Spirito" di Casale Monferrato dell'Azienda Sanitaria Locale di Alessandria (ASL AL). Il CTC ha l'obiettivo di progettare studi clinici di qualità, garantire una migliore efficienza nell'attivazione, nella gestione e nel data management degli stessi secondo Good Clinical Practice (GCP). Il CTC si è dotato negli anni di professionalità quali il Clinical Research Coordinator (CRC) e il Clinical Research Nurse (CRN), non ancora riconosciute dal Sistema Sanitario Nazionale. Si tratta di figure professionali competenti, adeguatamente formate anche attraverso il Master di I livello in "Data Management e Coordinamento delle Sperimentazioni Cliniche" che è stato attivato dall'Università del Piemonte Orientale proprio in collaborazione con AO AL.

La numerosità e l'eterogeneità delle attività svolte dai CRC e dai CRN ha portato gli stessi a dotarsi di uno strumento che consenta la raccolta del tempo impiegato a svolgerle con l'obiettivo di misurare le diverse tipologie di attività e valutare il fabbisogno di nuovo personale.

Il modello organizzativo adottato dall'AO AL e dall'ASL AL attraverso un CTC centralizzato interaziendale rappresenta un *unicum* nel panorama regionale e una rarità all'interno di Aziende Sanitarie pubbliche non riconosciute come Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Ricerca in Sanità

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce la salute come uno stato di completo benessere, fisico e sociale dell'uomo che si trova integrato nel suo habitat naturale e sociale e non considera la salute come sola assenza di malattia. Quando lo stato di salute viene meno, l'individuo ha il diritto ed il dovere di poter usufruire di tutti i mezzi utili a recuperare, migliorare o conservare la sua condizione (Prüss-Ustün et al., 2016).

La ricerca sanitaria, quale parte integrante delle attività del Servizio Sanitario Nazionale, come previsto dal d.lgs.502/92, rappresenta un elemento fondamentale per garantire ai cittadini una sanità efficiente, in particolare la sperimentazione clinica consente ai pazienti di accedere a farmaci e a procedure innovative e ad alto costo contribuendo al miglioramento delle prospettive terapeutiche nelle diverse patologie (PNRS 2017-2019).

La ricerca clinica si pone come obiettivi:

- il miglioramento delle conoscenze nell'ambito delle malattie;
- lo sviluppo, la valutazione e la validazione di nuove strategie diagnostiche e di trattamento;
- l'applicazione di procedure e tecnologie innovative a beneficio dei pazienti.

La loro realizzazione dipende dall'insieme delle ricerche che vengono condotte sull'essere umano sia esso sano o affetto da qualsiasi patologia. Tali ricerche si basano sull'applicazione di due diverse modalità di approccio scientifico, attraverso l'impiego di:

studi osservazionali (sperimentazioni non interventistiche)
sperimentazioni interventistiche (DL.n.211/2003)

I primi possono essere descrittivi o analitici e sono caratterizzati dall'assenza dell'intervento attivo da parte degli investigatori, che si limitano a osservare i fenomeni di interesse.

I secondi si basano su un intervento da parte degli investigatori (ad esempio: nuovo trattamento terapeutico, diverso percorso diagnostico, nuova procedura chirurgica), con lo scopo di valutare i vantaggi della sua applicazione in termini di costi/benefici rispetto alla normale pratica clinica.

Il Regolamento UE 536/2014 ha definito con maggiore attenzione i concetti di studio clinico, sperimentazione clinica, studio non interventistico e ha introdotto la definizione di sperimentazione clinica "a basso livello di intervento", in cui "i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle indicazioni AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) o il loro impiego è basato su elementi di evidenza scientifica sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli stati membri interessati".

Una ricerca clinica efficiente e di qualità non può prescindere da un'adeguata formazione ed esperienza dei professionisti e da una rigorosa aderenza ai principi di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice - GCP - ICH E6 (R2)), a garanzia di un approccio sistematico e coordinato nella gestione degli studi.

Il team di una sperimentazione clinica

Progressivamente le dimensioni, la complessità e il costo della ricerca clinica sono notevolmente cresciuti, con la conseguente necessità di avvalersi di professionalità specifiche formate nella pianificazione, conduzione, progettazione di studi e analisi dei dati, in grado di ottemperare gli elevati standard di qualità che vengono richiesti in ambito scientifico (Det. n. 809/2015)

I professionisti che compongono lo staff che partecipa ad una sperimentazione clinica devono essere qualificati per istruzione, formazione ed esperienza. Oltre al Principal Investigator (PI) e ai sub-investigators, le figure cardine per la corretta gestione degli studi sono:

- il Clinical Research Coordinator, o coordinatore di ricerca clinica (CRC)
- il Clinical Research Nurse, o infermiere di ricerca clinica (CRN)

Il 23 luglio 2021 durante l'Assemblea della Camera è stato approvato in prima lettura il DL Semplificazioni/Governance PNRR (C. 3146). Durante l'Assemblea è stato accolto l'Ordine del giorno che impegna il Governo a considerare l'Infermiere di ricerca clinica e valutare l'opportunità di:

- proporre percorsi formativi per gli infermieri di ricerca clinica;
- garantire il riconoscimento giuridico-istituzionale dell'infermiere di ricerca clinica e del coordinatore di ricerca clinica (9/3146-AR/28. Lorenzin - PD).

La figura dell'infermiere di ricerca è stata inserita tra le professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca.

Durante la stessa Assemblea è stato approvato un emendamento al DDL Semplificazioni che, per la prima volta, riconosce gli infermieri e i CRC nelle sperimentazioni cliniche ("ivi compresi l'infermiere coinvolto nell'esecuzione della sperimentazione clinica e il CRC che gestisce e coordina le varie fasi degli studi clinici, svolgendo un'attività di supporto, di facilitazione e di organizzazione degli stessi.") (DL Semplificazioni, 2021).

Il Coordinatore di Ricerca Clinica e l'Infermiere di Ricerca sono professionalità di cui i centri che conducono sperimentazioni cliniche dovranno dotarsi.

Il Coordinatore di Ricerca Clinica

Il Coordinatore di Ricerca Clinica (Clinical Research Coordinator - CRC) ha il compito di coordinare le attività di gestione dello studio clinico dal punto di vista non medico, in accordo con le GCP, le Standard Operating Procedures e le normative vigenti. Il CRC è una figura chiave di raccordo tra il PI, il Promotore della sperimentazione e le Autorità regolatorie, inoltre si occupa della raccolta e gestione del dato secondo GCP: la sua professionalità è un valore aggiunto per assicurare il rispetto degli standard qualitativi ed etici (Cagnazzo et al, 2019; Cagnazzo et al, 2019; Giacchero et al, 2020).

La Determina AIFA del 19 Giugno 2015 ha introdotto i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I. Tra questi requisiti nella sezione "4) Personale in servizio presso l'Unità" si introduce per la prima volta la necessità di identificare: "una figura di raccordo tra l'Unità sperimentale di fase I e il Promotore, la CRO (Contract Research Organization) interessata e le competenti Autorità regolatorie; tale funzione di coordinamento deve interessare anche la gestione dei dati sperimentali fino alla trasmissione al Promotore" (Det. 809/2015).

La Legge n° 3 del 11 gennaio 2018, conosciuta anche come "Legge Lorenzin", che delega al Governo la revisione della disciplina in materia di sperimentazione clinica di medicinali, dichiara all'articolo 1 (comma 2, lettera h, punto 4): "che la sperimentazione clinica dei medicinali si avvalga di personalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca" (Legge n.3/2018).

Dall'analisi della sopraindicata normativa si evince la necessità di una figura di riferimento nell'ambito della ricerca clinica che è stata identificata, anche se non definita con un titolo, nel Coordinatore della Ricerca Clinica.

Nel 1998 nasce il "Gruppo Italiano Data Manager (GIDM)" che persegue esclusivamente finalità di solidarietà sociale in campo scientifico e rappresenta il riferimento per tutti coloro che operano come Coordinatori di ricerca sul territorio italiano (GIDM, 2021). Il GIDM da 20 anni è impegnato in una campagna di sensibilizzazione sul tema ricerca e sulla richiesta di riconoscimento della figura del CRC.

A suo supporto nel 2015 è stata depositata presso la Commissione XII° della Camera dei Deputati la Proposta di Legge di "Istituzione della figura professionale di coordinatore di ricerca clinica" sostenuta da CI-POMO (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri) e AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), proposta di legge che sfortunatamente è stata bocciata (Lenzi et al, 2015).

La figura del CRC, nonostante la "legge Lorenzin" continua a non essere riconosciuta dal Sistema Sanitario Nazionale con ricadute negative sulla gestione dell'attività di ricerca, con ricorso a contratti atipici per l'acquisizione delle specifiche competenze, che non consentono a chi opera nel settore di sentirsi riconosciuto professionalmente e che comportano un continuo turn-over di personale, limitando lo sviluppo e il potenziamento della ricerca stessa (Cagnazzo et al, 2019).

Il percorso formativo di un CRC

Con la "Legge Lorenzin" viene introdotto un concetto estremamente importante nell'ambito della Ricerca, la formazione del personale. L'articolo 1 (comma 2, lettera h, punto 4), oltre a definire la necessità di avvalersi di professionalità specifiche, sottolinea la necessità di: "individuazione, ..., di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci", "... programmi obbligatori di formazione continua in medicina ... aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali ... percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici".

È stato dimostrato (Al-Shahi et al, 2014) che personale adeguatamente formato è capace di gestire le sperimentazioni cliniche con maggiore successo. Alcune pubblicazioni hanno sottolineato e confermato l'importanza della formazione e dell'istruzione per migliorare la qualità, l'impatto e l'efficienza della ricerca clinica in generale. È stato condotto uno studio europeo per valutare il livello di formazione del personale impiegato nella ricerca, attraverso la somministrazione di questionari agli stati afferenti alla European Cli-

nical Research Infrastructure Network (ECRIN)(Magnin et al, 2019). Il sondaggio evidenzia come la formazione relativa alla GCP e la formazione per gli investigatori siano offerti in tutti gli 11 Paesi presi in esame ad eccezione dell'Italia.

Da un'analisi dell'offerta formativa nella Comunità Europea, si vede come quasi tutti i Paesi presi in esame abbiano sviluppato delle politiche di formazione nell'ambito della ricerca clinica tranne che in Italia dove l'opportunità di formazione è decisamente limitata (Magnin et al, 2019).

Una formazione dedicata alla metodologia della ricerca clinica è prevista nell'ambito di alcuni Corsi di Laurea in discipline biomediche e da alcune Scuole di Specializzazione, anche se limitata alle esigenze professionali specifiche. Per sopperire alla carenza di una strategia nazionale riconosciuta per la formazione nell'ambito della ricerca clinica, molte università italiane hanno sviluppato dei Master professionalizzanti. I principali centri universitari che negli ultimi anni hanno attivato Master nell'ambito della Ricerca Clinica sono: Università degli Studi di Torino, Università del Piemonte Orientale (in collaborazione con Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo"), Università degli Studi Milano "Bicocca", Università degli Studi di Milano, Università degli studi di Padova, Università di Pisa, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Università degli studi di Roma "Sapienza", Luiss - Roma.

Alcune associazioni scientifiche e industrie farmaceutiche organizzano corsi, seminari e training, anche gratuiti, promuovendo un aggiornamento periodico del personale e il conseguimento di crediti formativi richiesti in ambito sanitario.

L'Infermiere di Ricerca Clinica

L'AIFA con la Determina n. 809/2015 introduce tra i requisiti minimi di un centro di Fase I la presenza di almeno un infermiere di ricerca, con documentata esperienza nelle procedure di rianimazione e nelle GCP. L'Infermiere di Ricerca Clinica (Clinical Research Nurse - CRN) è coinvolto nel processo decisionale diretto alla cura, assistenza e sicurezza del paziente, in accordo con il protocollo di studio e possiede competenze specialistiche nella metodologia della ricerca, tali per cui oltre a garantire una pianificazione e gestione infermieristica delle attività si fa promotore dello sviluppo di nuove procedure e protocolli di cura.

Le prime evidenze di ricerca infermieristica risalgono negli Stati Uniti agli inizi del '900 (Ellicot, 1911) mentre la figura del CRN nasce verso gli anni Ottanta in ambito oncologico (Hubbard, 1982).

In Italia il CRN viene principalmente associato all'attività assistenziale, ad oggi non esiste una vera e propria definizione dell'attività svolta da questa figura professionale nell'ambito della ricerca clinica (Ness et al, 2020; Martucci et al, 2020).

Secondo le indicazioni di AIOM le attività svolte dall'infermiere di ricerca sono molteplici quali (AIOM, 2014):

- organizzazione e pianificazione delle procedure inerenti lo svolgimento dei trials clinici;
- collaborazione con il clinico nella valutazione del paziente, dall'arruolamento all'uscita dello studio attraverso l'individuazione e la segnalazione degli eventi avversi;
- gestione della comunicazione tra Comitato Etico, Principal investigator, CRO, autorità competenti, ecc.;
- assistenza infermieristica (parametri vitali, ECG, prelievi, prenotazioni visite, ecc);
- raccolta dei dati clinici e supporto al clinico secondo GCP;
- gestione delle procedure di studio (prelievi extra, distribuzione del farmaco, ecc) e partecipazione ai monitoraggi.

Il percorso formativo di un CRN

Il percorso di formazione per un infermiere di ricerca richiede la Laurea in Scienze Infermieristiche e Ostetriche o un titolo equipollente nell'ambito delle professioni sanitarie e l'iscrizione all'Albo.

È inoltre necessaria una formazione Universitaria post laurea che può essere rappresentata o da un Master in infermiere di ricerca o in Ricerca infermieristica oppure in un Dottorato di Ricerca in Scienze Infermieristiche e Sanità pubblica (Martorina, 2021).

L'importanza di Infrastrutture dedicate alla ricerca clinica

Il mondo della Ricerca Clinica si sta evolvendo in maniera rapida e sta diventando sempre più complesso e competitivo, tanto da richiedere l'organizzazione di infrastrutture dedicate, con adeguate risorse logistiche, gruppi multidisciplinari, personale costantemente aggiornato, formato e orientato alla ricerca sperimentale.

La "Legge Lorenzin" ha definito i requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con particolare attenzione, nella fase IV, al coinvolgimento delle associazioni dei rappresentanti dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per quanto concerne le malattie rare.

La complessità e l'elevato numero di studi, molti dei quali internazionali, richiedono al centro una organizzazione molto efficiente in grado di garantire l'attivazione in tempi celeri, la qualità delle prestazioni e il raggiungimento degli obiettivi, in termini di reclutamento dei pazienti previsti e di raccolta dati.

Un centro di ricerca clinica deve:

- fungere da punto di riferimento tra gli investigatori, i Promotori, le Clinical Research Organization, i comitati etici, le autorità regolatorie e tutti gli attori coinvolti nelle sperimentazioni;
- garantire la tutela e la sicurezza dei pazienti;
- garantire una gestione accurata dello studio e fornire una supervisione operativa e supporto alle attività di monitoraggio;
- garantire l'accuratezza nella raccolta, gestione e produzione dei dati;
- assicurare una adeguata divulgazione dei risultati;
- assicurare la formazione e l'aggiornamento costante del personale operante nell'ambito della ricerca;
- essere in possesso di un sistema di Gestione della Qualità, con la stesura di Procedure operative Standard (SOP) specifiche per ogni tappa dell'attività di ricerca e di un sistema di controllo, mantenimento ed aggiornamento di queste ultime (Martorina, 2021)

Due editoriali pubblicati sul New England Journal of Medicine hanno valutato la qualità di centri di ricerca americani (Johnson et al, 2017; Koski et al, 2018). L'attrattività di un centro dipende dalla valutazione di parametri ed indicatori di prestazione, con particolare riguardo alla disponibilità in tempo reale e qualità dei dati raccolti (Gehring et al, 2013).

La realtà del Clinical Trial Center di Alessandria

Con delibera n°256 dell'11 ottobre 2013, viene istituito presso l'Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria (AO AL) il primo "Clinical Trial Center" (CTC) del Piemonte, operante presso la SSA Sviluppo e Promozione Scientifica, divenuta con delibera n°64 del 17 febbraio 2020 S.C. Infrastruttura Ricerca, Formazione, Innovazione afferente al Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI). Il CTC è un settore centralizzato mirato a progettare ed effettuare studi clinici di qualità: promuove l'efficienza nel percorso di attivazione, favorisce l'ottimizzazione della gestione e del data management secondo le GCP.

Il CTC rappresenta l'interfaccia per i Promotori e le Contract Research Organization (CRO) che riconoscono nel DAIRI un partner per la sperimentazione di strategie terapeutiche innovative nel tentativo di offrire ai pazienti la miglior cura disponibile.

Gli studi sono progettati e condotti secondo standard di qualità adeguati grazie a personale dedicato, qualificato e competente che supporta il clinico nelle diverse fasi, dalla progettazione, alla conduzione, all'archiviazione degli studi clinici, dalla raccolta dei dati, all'analisi e infine alla pubblicazione.

Il CTC opera perseguendo il principale obiettivo di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano agli studi clinici, garantendo l'attendibilità e l'accuratezza del dato. Nel proprio approccio

di lavoro, il personale che afferisce al CTC considera l'innovazione un elemento trainante della ricerca: lo slogan "chi ricerca, cura" sintetizza in modo semplice l'approccio alla ricerca del DAIRI e dei professionisti del CTC.

Il personale del CTC è costantemente formato e aggiornato sulle tematiche relative alla ricerca clinica e agli ambiti di attività relativi ai vari settori specifici, costituendo un gruppo capace di favorire lo sviluppo continuo della ricerca su ogni fronte, per la ricerca di nuovi medicinali, di approcci integrati per i pazienti, di processi innovativi.

L'attività di ricerca gestita dal CTC è stata promossa e valorizzata nell'ambito del Piano della Ricerca adottato dall'Azienda Ospedaliera di Alessandria per individuare le linee di indirizzo utili al potenziamento del sistema ricerca finalizzato al miglioramento della salute della popolazione attraverso la sperimentazione clinica.

Il CTC, mettendo a disposizione i propri strumenti formativi e operativi, coordina e supporta l'avvio e la conduzione di studi clinici all'interno sia delle "unit disease", aree di eccellenza e alta formazione, definite sulla base delle linee di ricerca aziendali o dei progetti a rilevanza strategica che dell'Unità di Ricerca delle Professioni Sanitarie (URPS) afferente alla SC IRFI.

Opera in sinergia con il Centro Raccolta Materiali Biologici, articolazione funzionale di IRFI per favorire ed incentivare le attività di ricerca di base e traslazionale attraverso la disponibilità di campioni biologici, fondamentali per gli studi clinici. La raccolta sistematica e prospettica di campioni biologici e dei dati a loro associati costituisce un importante strumento per la ricerca traslazionale, i cui risultati positivi vengono integrati nei percorsi diagnostico-terapeutici, dallo screening, alla diagnosi, al trattamento e al *follow-up*.

Opera in sinergia con la SSD Coordinamento Amministrativo, afferente al DAIRI, nella gestione amministrativa delle attività scientifiche e di ricerca clinica, nella gestione dei rapporti istituzionali con istituti scientifici, grandi ospedali nazionali e internazionali, nonché con istituti universitari, anche attraverso la stipula di accordi e convenzioni, nella gestione degli aspetti autorizzativi, contrattualistici, normativi, regolatori e giuridici nell'ambito della ricerca e infine nella fatturazione alla luce di quanto definito nella convenzione stipulata con il Promotore.

Per una corretta organizzazione e gestione della ricerca clinica il CTC ha standardizzato le attività attraverso la predisposizione di Standard Operative Procedures (SOP) in stretta integrazione con il Coordinamento Amministrativo secondo una razionalizzazione dei percorsi. Le attività del CTC sono raccolte e descritte nella Figura 1.

Le attività del CTC sono:	
Feasibility e Start-up	<ul style="list-style-type: none"> ● Centralizzazione delle richieste di fattibilità per nuovi studi e supporto al Principal Investigator ● Presa in carico della richiesta di autorizzazione alla conduzione di uno studio clinico ● Redazione dell'istruttoria (tecnico-scientifica, economica) relativa alla valutazione della congruità del compenso proposto dal promotore e, nel caso di studio no-profit, alla stima dei costi diretti e indiretti ● Interfaccia dipartimentale per i Promotori, le CRO, i Comitati Etici e le Agenzie regolatorie ● Supporto, per quanto di competenza, alle Direzioni generali nel processo di autorizzazione dello studio clinico
Progettazione e Study Management	<ul style="list-style-type: none"> ● Progettazione e stesura del protocollo di studio e dei relativi documenti allegati ● Predisposizione della documentazione centro-specifica e valutazione dei costi ● Registrazione dello studio nelle banche dati di riferimento ● Implementazione delle CRF ● Data entry ● Analisi dei dati ● Raccolta secondo i più condivisi principi etici e conservazione dei campioni biologici previsti dagli studi clinici
Monitoraggio KPI	<ul style="list-style-type: none"> ● Raccolta strutturata dei dati delle attività di ricerca clinica in un database implementato attraverso la piattaforma web REDCap (Research Electronic Data Capture) ● Monitoraggio dei dati della ricerca scientifica ● Rendicontazione attività di ricerca clinica
Coordinamento "Unit disease"	<ul style="list-style-type: none"> ● Coordinamento delle attività di data management e rendicontazione degli studi attivi nell'ambito delle Unit disease
Formazione	<ul style="list-style-type: none"> ● Organizzazione annuale di corsi di formazione in ambito di ricerca clinica per le diverse figure professionali che sono inserite in un team di ricerca (medico, biologo, clinical study coordinator, infermiere, amministrativo) ● Organizzazione di corsi di formazione sulla ricerca in medicina generale e pediatria di libera scelta. I Medici di Medicina Generale (MMG) e i Pediatri di Libera Scelta (PLS) possono condurre studi osservazionali (Determinazione AIFA 20 marzo 2008) come sperimentatori e possono effettuare le sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase III e particolari sperimentazioni cliniche di fase IV previa autorizzazione ed iscrizione in apposito registro, istituito e aggiornato da ciascuna azienda sanitaria locale (ASL) (DM 10 maggio 2001). Dal 2018 presso l'ASL AL è stato istituito il Registro Medici Sperimentatori MMG e PLS che attualmente include 30 professionisti. ● Organizzazione di Master in collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale La prima edizione del Master in Data Management Coordinamento delle Sperimentazioni Cliniche ad Alessandria

Figura 1. Attività del CTC

In linea con le indicazioni della "legge Lorenzin", l'Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica (DiSIT) dell'Università del Piemonte Orientale e il patrocinio del Gruppo Italiano Data Manager, ha organizzato un Master di I livello in "Data Management Coordinamento delle Sperimentazioni Cliniche" per l'anno accademico 2019/2020.

Il duplice obiettivo del Master è quello di:

- sopperire al fabbisogno di Data Manager/Clinical Study Coordinator, Clinical Research Associate (CRA) e Infermieri di Ricerca che, con l'incremento dell'attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica e privata, sono sempre più richiesti;
- fornire le conoscenze e competenze necessarie alla pianificazione e conduzione di sperimentazioni cliniche, alla raccolta dei dati, all'analisi statistica e alla presentazione dei risultati.

Il CTC è stato scelto dal 50% degli studenti iscritti al Master per lo svolgimento dello stage. Presso il CTC alessandrino l'attività di ricerca viene svolta da un gruppo multidisciplinare dove operano:

- 9 Coordinatore di Ricerca clinica*
- 6 Study coordinator/data manager
- 1 Coordinatore di Ricerca infermieristica
- 3 Infermiere di Ricerca

*assunti a tempo indeterminato nel 2021 a seguito del primo concorso pubblico a livello regionale indetto dall' AO AL.

Piano delle attività

La numerosità e l'eterogeneità delle attività svolte dai CRC e dai CRN del CTC ha portato lo stesso a dotarsi, nel 2020, di uno strumento per monitorare il tempo impiegato a svolgerle. Sono state identificate 26 attività, riorganizzate in 7 macroaree.

Il personale del CTC quotidianamente registra il tempo (in minuti) impiegato per ogni attività svolta e i dati raccolti sono poi percentualizzati per ogni mese.

È stata effettuata una analisi dell'attività svolta nel periodo tra il 01/03/2021 e il 31/08/2021 (Figura 2).

Dettaglio Macro-Aree	%
STUDY MANAGEMENT	37,00%
Study monitoring and audit	0,90%
Study Management (as research study coordinator/datamanager)	17,14%
Study Management (as research nurse)	1,48%
Quality Assurance	0,32%
Multicenter clinical studies coordination	0,64%
Data Management (Data Entry)	11,63%
Biological Samples Processing	2,12%
Biological Samples Management	0,32%
Archiving	2,45%
MEETING	12,76%
Meeting	9,14%
Briefing/planning	3,62%
KPIs monitoring	11,80%
KPIs reporting	11,80%
WRITING/READING	10,54%
Writing	4,37%
Reading	6,17%
EDUCATION	10,01%
Education/Training (as speaker)	1,32%
Education/Training (as listener)	8,69%
START-UP PHASE	8,98%
Study Start-up phase	0,78%
Study Docs Evaluation	6,43%
Study budget analysis	0,05%
Public Relation CRO/Pharma	0,13%
Ethics committee activities	1,25%
Clinical trial feasibility and evaluation process	0,34%
STUDY DESIGN	8,91%
Study Design	4,00%
Statistics	1,33%
Scouting	0,66%
FUNDRAISING	0,31%
eCRF/CRF design	2,61%
Totale complessivo	100,00%

Figura 2. Attività svolta dal personale del CTC suddivisa per Macro-Aree

Le attività maggiormente svolte sono quelle raggruppate nella macro area "Study management" (37,0%), area che include tutte le attività inerenti la gestione e la conduzione degli studi clinici.

I "Meeting" (12,8%) rappresentano il momento di confronto finalizzato alla pianificazione della strategia per il raggiungimento degli obiettivi. Durante tali incontri vi è la possibilità di condividere l'avanzamento dei lavori, attraverso il monitoraggio di indicatori, definire contromisure alle criticità riscontrate nella gestione degli studi e proporre nuove progettualità.

Il monitoraggio dell'attività scientifica effettuata attraverso la raccolta degli indicatori (numero di studi clinici attivati, numero di studi clinici attivi, numero di pazienti arruolati, numero di pubblicazioni), definita come "KPIs reporting" impegna il personale del CTC per l'11,8%.

La macro area "Writing/Reading" (10,5%) include la lettura critica degli articoli scientifici e la redazione di contenuti scritti e attività finalizzate alla comunicazione scientifica. Un aggiornamento sugli studi clinici e sui risultati viene effettuato attraverso la Newsletter scientifica, la rivista aziendale Working Paper of Public Health, la pubblicazione di articoli scientifici e le comunicazioni a congressi.

La macro area "Education" (10%) riguarda l'aggiornamento del personale e l'affiancamento del nuovo personale.

La "Start-up Phase" (9%) include la valutazione di fattibilità, la presa in carico dell'iter di attivazione di nuovi studi, la valutazione tecnico-scientifica ed economica degli stessi, l'interfaccia con i Promotori, le CRO, i Comitati Etici e le Agenzie regolatorie, le strutture e le Direzioni aziendali. Lo staff dello studio è supportato alla formazione studio specifica da parte del CTC.

La macroarea "Study design" (8,9%) si riferisce alla progettazione di uno studio, con la stesura del protocollo e della relativa documentazione.

L'organizzazione delle attività del CTC e il monitoraggio dei tempi (Figura 3) rappresentano le basi per l'implementazione di uno strumento che permetta di valutare il workload dei CRC e dei CRN. Tale strumento consentirebbe da un lato di distribuire equamente gli oneri ed assegnare accuratamente il personale per un migliore funzionamento delle sperimentazioni cliniche dall'altro di stimare il fabbisogno di nuovo personale in base al numero e alla complessità delle sperimentazioni cliniche attive (Fabbri et al, 2021).

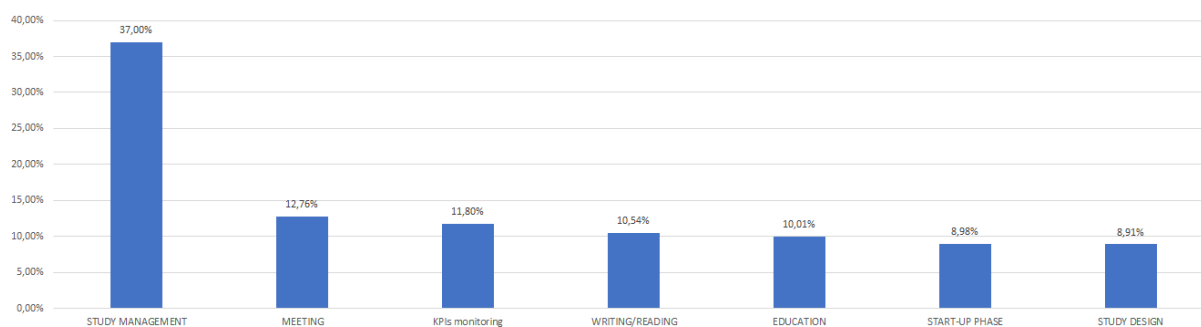


Figura 3. Attività oraria mensile per ogni specifica attività svolta dal personale del CTC

Conclusioni

La complessità di gestione di uno studio clinico implica un elevato numero di azioni da mettere in atto per adempiere la normativa, garantire la corretta conduzione dello stesso, il rispetto delle tempistiche previste, in trasparenza, qualità e sicurezza per il paziente. Si tratta di processi molto complessi che non possono essere gestiti dai singoli ricercatori e che portano spesso i clinici a rinunciare all'attività di ricerca.

È necessario quindi disporre di un sistema organizzativo per la progettazione, la conduzione e la realizzazione degli studi in grado di ottenere ricadute positive sul sistema sanitario.

La strutturazione delle attività secondo uno schema ben preciso consente il raggiungimento di quegli obiettivi che le sperimentazioni cliniche si sono poste, finalizzate al miglioramento della salute dei pazienti. Presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria il Clinical Trial Center, istituito nel 2013 con l'obiettivo di garantire una migliore efficienza nell'attivazione e nella conduzione degli studi, è oggi un settore centralizzato del DAIRI afferente a IRFI, con sede principale presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria e una ulteriore sede presso l'Ospedale "S. Spirito" di Casale Monferrato dell'Azienda Sanitaria Locale di Alessandria (ASL AL).

La presenza di una struttura dedicata, di figure professionali competenti e adeguatamente formate, in misura proporzionale rispetto al numero e alla complessità degli studi da seguire, e il loro aggiornamento periodico rappresentano criteri ottimali per garantire gli standard qualitativi e di performance più elevati e realizzare un miglioramento nell'efficienza e nella qualità del sistema di ricerca clinica in ambito sanitario.

Bibliografia

- AIOM- Raccomandazioni & Position Paper- La ricerca clinica in Italia: requisiti minimi necessari - 31 Dic 2014
- Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 11 gennaio 2014;383(9912):176-85.
- Cagnazzo C, Guarrera A, Cenna R, Taverniti C, Stabile S, Federici I, et al. [Clinical research: enough players to get out there?]. *Recenti Prog Med*. giugno 2019;110(6):285-91.
- 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.
- Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211 Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2003/08/09/003G0229/sg> (date access website: 22 Oct 2021)
- Determina n. 809/2015 ("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"), *Gazzetta Ufficiale* n. 158 del 10 luglio 2015
- DL Semplificazioni, ok alla Camera. Approvato un Odg Lorenzin su infermiere di ricerca clinica Available from: <https://www.fnopi.it/2021/07/26/infermiere-ricerca-semplificazioni/> (date access website: 22 Oct 2021)
- Ellicot NP. The future of the trained nurse. *Johns Hopkins Nurses Alumnae Magazine* 1911; 10: 178-181
- Fabbri F, Gentili G, Serra P, Vertogen B, Andreis D, Dall'Agata M, et al. How Many Cancer Clinical Trials Can a Clinical Research Coordinator Manage? The Clinical Research Coordinator Workload Assessment Tool. *JCO Oncol Pract*. gennaio 2021;17(1):e68-76.
- Gehring M, Taylor RS, Melody M, Casteels B, Piazzi A, Gensini G, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open*. 15 novembre 2013;3(11):e002957.
- Giacchero F, Pelazza C, Penpa S, Bertolotti M, Bolgeo T, Massarino C, et al. The role of a data manager at a clinical trial center: the experience of the Alessandria hospital, Italy. *Work Paper Public Hlth [Internet]*. 30 giugno 2020 [citato 17 settembre 2021];8(1). Available from: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/wpph/article/view/9243> (date access website : 22 Oct 2021)
- Gruppo Italiano data Manager Available from: <http://www.gidm.org> (date access website : 22 Oct 2021)
- Hubbard SM. (1982). Cancer treatment research: the role of the nurse in clinical trials of cancer therapy. *Nursing Clinics North America*,17(4),763-783. IACRN (2012) - Roles within the Clinical Research Nurse Specialty. 4th Annual IACRN Conference International Harmonization (ICH)

- ICH E6 (R2) Good clinical practice Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice> (date access website: 22 Oct 2021)
- Johnston SC, Austin CP, Lewis-Hall F. Voluntary Site Accreditation - Improving the Execution of Multicenter Clinical Trials. *N Engl J Med.* 12 ottobre 2017;377(15):1414-5.
- Koski G, Kennedy L, Tobin MF, Whalen M. Accreditation of Clinical Research Sites - Moving Forward. *N Engl J Med.* 2 agosto 2018;379(5):405-7.
- Legge 11 gennaio 2018, n. 3: Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute (2018).
- Lenzi D, Ghizzoni M. Proposta di Legge. Istituzione della figura professionale di coordinatore di ricerca clinica. 2015
- Magnin A, Iversen VC, Calvo G, Čečetková B, Dale O, Demlova R, et al. European survey on national training activities in clinical research. *Trials.* 29 ottobre 2019;20(1):616.
- Martorina Francesca -MAPPATURA DEL PERSONALE DI RICERCA SANITARIA -Descrizione delle figure professionali di ricerca negli IRCCS e negli IZZSS. Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4522_listaFile_itemName_0_file.pdf (date access website: 22 Oct 2021)
- Martucci M, Guarrera A, Valente D, Resente F, Cagnazzo C. [Clinical research nurse in italian centers: a mandatory figure?]. *Recenti Prog Med.* settembre 2020;111(9):535-8.
- Ness E. The Oncology Clinical Research Nurse Study Co-Ordinator: Past, Present, and Future. *Asia Pac J Oncol Nurs.* settembre 2020;7(3):237-42.
- Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS 2017-2019 Available from: http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pagineAree_1025_listaFile_itemName_0_file.pdf (date access website: 22 Oct 2021)
- Prüss-Ustün A., Wolf J., Corvalán C., Bos R. & Neira M. (2016), Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. World Health Organization - Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204585> (date access website: 22 Oct 2021)
- Regolamento UE 536/2014 Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR> (date access website: 22 Oct 2021)