

Fondazione ISTUD



MASTER SCIENZIATI IN AZIENDA XVI edizione
2015/2016

Project Work :

Remote Site Monitor: Il CRA del futuro??

A cura di :

CLAUDIO PIO CLEMENTE

STEFANO COLONNA

MICHELA D'IPPOLITO

SIMONE MARINO

VALENTINA PALIMENTO

Sommario

Introduzione –Risk Based Monitoring	3
<i>Stato dell’arte della ricerca clinica in Italia</i>	3
<i>La Ricerca Clinica al Centro Sperimentale</i>	9
<i>Data manager o Study coordinator</i>	10
<i>Le figure nella ricerca clinica all’interno dell’azienda</i>	11
TSU : Study startup Clinical Operation o Study Authorization Associate	11
AFFARI REGOLATORI	12
<i>CTA : Clinical Trial Assistant o Clinical Trial Administrator</i>	15
CRA : Clinical Research Associate	17
CRA I	17
CRA II	18
CRA III	18
Clinical Project Manager CPM / CTM	19
CLINICAL DIRECTOR	19
CRA & RSM	20
<i>Decreto CRO</i>	20
<i>Contract Research Organization (CRO)</i>	27
Perché servirsi di una CRO?	27
<i>CLINICAL RESEARCH ASSOCIATE</i>	29
<i>RSM</i>	51
<i>RSM: Vantaggi – Svantaggi</i>	52
Cosa ne pensano gli attori coinvolti	56
<i>Claudia Sgreccia (MEDPACE)</i>	59
<i>Daniele Novara (MEDPACE)</i>	60
<i>Domenico Augelli (PRA)</i>	62
<i>Paolo Droghini (MEDITRIAL)</i>	64
<i>Carmen Gerardo (CLINTEC)</i>	66
Dalla Source Data Verification al Risk Based Monitoring	67
Conclusioni	73

Introduzione -Risk Based Monitoring

Stato dell'arte della ricerca clinica in Italia

Secondo il Prof. Luca Pani, Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel 2013 ci sono stati grandi cambiamenti normativi, con forte impatto sull'operatività quotidiana dei principali attori della sperimentazione clinica (passaggio ad AIFA come Autorità Competente ai sensi della Legge 189/2012, "riorganizzazione" dei Comitati Etici in base al DM 8.2.2013). Il tema dell'attrattività dell'Italia come area geografica su cui investire in sperimentazione clinica è stato uno dei più discussi e sentiti.

Il 2013 è stato altresì un intenso anno di lavoro per gli Stati Membri partecipanti al Working Group sul Regolamento Clinical Trials presso il Consiglio UE a Bruxelles, che ha portato all'accordo finale sul testo nel dicembre 2013, poi adottato dal Parlamento il 16 aprile 2014 (CT Regulation n.536/2014).

Lo stesso periodo è stato segnato da pagine non proprio gratificanti per l'immagine della ricerca clinica italiana (come accaduto col metodo "Stamina"). È opportuno ricordare in questa sede come la sperimentazione clinica (SC) sia il solo metodo che consente alla comunità scientifica di dare risposte affidabili ai quesiti clinici e ai bisogni terapeutici inevasi. I risultati sull'andamento della ricerca clinica presentati nel 13° Rapporto Nazionale 2014 (dati 2013) sono stati ottenuti con elaborazioni incrociate dal Data Base interno AIFA e dalla Banca Dati EudraCT, considerando il perdurare per tutto il 2013 della sospensione dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC).

La crisi economica globale ha portato, nel corso del 2013, ad un netto decremento del numero delle sperimentazioni cliniche e del numero stesso dei

pazienti arruolati in Europa. Tuttavia, nonostante l'inevitabile fase di adattamento collegata all'introduzione in Italia della nuova normativa, il nostro Paese ha mantenuto le proprie quote nel settore della ricerca, anche se i dati numerici degli studi, in termini assoluti, sono in calo rispetto al triennio 2007-2009. Le sperimentazioni cliniche, così come i cosiddetti "usi speciali di farmaci non autorizzati", costituiscono spesso una preziosa opportunità di cura per i nostri pazienti, garantendo un accesso al farmaco precoce, in condizioni di monitoraggio stringente e, in ultima analisi, anche di risparmio per il SSN.

Analizzando i dati più in dettaglio, si evidenzia un incremento della sperimentazione di fase I, che si attesta per la prima volta al di sopra del 10% sul totale delle sperimentazioni cliniche, con un netto aumento in termini di valore assoluto. Si tratta prevalentemente di studi in campo onco-ematologico, che dimostrano come l'Italia venga scelta per Centri clinici di eccellenza in quest'area terapeutica, unitamente all'efficienza della collaborazione AIFA-ISS (Istituto Superiore di Sanità) nel processo valutativo.

In leggero aumento anche le cosiddette early phases I e II, che si attestano al 45% (rispetto al 43% dello scorso anno) sul totale delle sperimentazioni cliniche. È un segnale positivo e qualificante che il baricentro si sposti verso le fasi più precoci, poiché è noto come le stesse abbiano anche un effetto di "traino" per le fasi successive dello sviluppo clinico di un farmaco.

Il numero totale delle sperimentazioni cliniche valutate dall'AIFA nel 2013 risulta essere 623, di cui 583 autorizzate in prima istanza o in seguito a obiezioni motivate poi risolte.

Complessivamente il nostro Paese detiene una quota pari al 17,2% della ricerca interventistica farmacologica rispetto all'Unione Europea, sostanzialmente in linea rispetto agli anni precedenti.

La ricerca non commerciale mostra invece un decremento significativo, attestandosi su un valore inferiore al 25% rispetto agli anni scorsi dove si manteneva intorno al 30%. Riteniamo che questo dato possa essere sottostimato anche per carenze/ritardi nell'inserimento di questa tipologia di sperimentazione clinica nelle Banche Dati. L'area terapeutica più rappresentata nella ricerca clinica rimane l'oncologia (neoplasie: 35%) seguita a forte distanza dal cardiovascolare (8,6%), malattie del sistema nervoso (6,9%) e malattie del sistema ematico e linfatico (5,1%).

I principi attivi coinvolti nelle SC sono per il 70% di natura chimica e per il 30% di natura biologica o di biotecnologia. Gli obiettivi della stragrande maggioranza degli studi sono obiettivi di sicurezza ed efficacia (538 e 522), seguiti da utilizzo terapeutico (fasi IV o protocolli di accesso al farmaco e follo-up di sicurezza, 338) e farmacocinetica (259).

Interessante notare che le Aziende Farmaceutiche fanno sempre più ricorso allo strumento dello Scientific Advice: 146 studi clinici sul totale (di cui 115 in fase III, come è lecito attendersi) avevano ottenuto una consulenza scientifica da parte di Autorità Regolatorie (EMA o nazionali).

Le popolazioni vulnerabili sono ben rappresentate con 82 studi clinici (14%) che riguardano anche una popolazione al di sotto dei 18 anni, così come l'elderly, con 449 studi clinici (77%) che coinvolgono anche pazienti di età maggiore di 65 anni.

In conclusione, i dati presentati sono abbastanza confortanti ma impongono una riflessione, considerate le tante novità del nuovo Regolamento:

- una procedura di valutazione comune;
- un unico punto di accesso per la submission della CTA;
- un'unica Banca Dati e Portale dell'Unione;

- timelines più ridotte (45 giorni a fronte degli attuali 60 per l'AIFA);
- un processo di valutazione coordinato delle sperimentazioni tra Stati Membri;
- l'interazione, a livello nazionale, tra AIFA e Comitati Etici.

Solo così la ricerca clinica non migrerà verso altri Paesi (del Far East o i cosiddetti Paesi BRIC) garantendo all'Italia un ritorno di investimenti, di immagine, di accesso precoce alle cure più innovative, di risorse per i nostri pazienti. Attualmente all'interno delle CRO (Contact Research Organization) si sta affacciando una nuova figura nell'ambito della ricerca clinica, ovvero il Base Monitor, che a differenza del CRA (Clinical Research Associate), che visita i centri che stanno conducendo i Clinical Trials, dovrebbe ricevere tutte le informazioni inerenti lo svolgimento della ricerca clinica analizzandole direttamente dall'ufficio, senza presenziare il centro dove la ricerca clinica viene svolta.

Lo scopo di questo project work sul Risk Based Monitoring, è proprio quello di cercare di analizzare i vantaggi e gli svantaggi legati alla figura del Base Monitor e di capire se questo potrebbe portare o meno a delle problematiche, in particolar modo dal punto di vista qualitativo della ricerca sul farmaco, in modo da essere preparati ad affrontare la sfida del nuovo Regolamento UE e avere un sistema di monitoraggio efficiente, di alto livello scientifico, in grado di garantire dati robusti e affidabili, nella salvaguardia totale della sicurezza del paziente.

Prima di entrare nel nostro studio, è giusto fare una panoramica su che cos'è la ricerca clinica: dopo gli studi di ricerca preclinica, la *candidate molecule* (molecola candidata) è pronta per iniziare lo sviluppo clinico nell'uomo, a tal proposito si distinguono studi clinici registrativi (fase I, fase II e fase III) finalizzati alla raccolta dei dati necessari per allestire il dossier di

registrazione, e studi di post-marketing (fase IV) finalizzati alla raccolta di informazioni più dettagliate sul profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Gli studi di fase I sono condotti su volontari sani allo scopo di studiare la farmacocinetica, ovvero valutare quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco. Quindi studia gli effetti del farmaco sull'organismo, ossia i processi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di un'adeguata concentrazione del farmaco nei vari compartimenti. Tutto ciò al fine di raccogliere informazioni preliminari sulla sicurezza e tollerabilità.

Seguono gli studi clinici per la valutazione dei dosaggi (*dose-finding*) su una popolazione relativamente piccola di pazienti (fase II), una volta individuata la dose con il miglior rapporto tra sicurezza ed efficacia, si passa alla valutazione del prodotto su una popolazione più ampia in confronto al placebo, qualora non ci fossero altre terapie disponibili o contro la terapia di riferimento (fase III).

Tutti questi studi giocano un ruolo fondamentale per la registrazione di un nuovo prodotto, considerando anche il fatto che i tempi di sviluppo di un nuovo farmaco sono molto lunghi e la tendenza è verso un progressivo incremento (si è passati da una media di 8,2 anni tra il 1962 e il 1969 ad una 14,2 anni tra il 1990 e il 1999), questo è legato anche all'aumento delle richieste da parte degli organismi regolatori a tutela della salute dei paziente e del progressivo incremento del numero dei nuovi farmaci per il trattamento di patologie croniche.

Anche il tasso di fallimento (*attrition rate*) è molto elevato. Solo una molecola ogni 5.000 - 10.000 di quelle identificate in fase di *discovery* arriva effettivamente sul mercato. A fronte di mille nuove entità chimiche identificate in fase di *discovery*, solo 6 entrano in fase preclinica; 3,6 iniziano

la fase I nell'uomo, 2,4 entrano in fase II; 1,2 entrano in fase III e solo 1 viene effettivamente registrata e commercializzata. Da questi dati si desume come sia importante che il trial clinico debba essere monitorato con rigore e attenzione.

Il monitoraggio clinico è un'attività di verifica svolta ad assicurare la corretta conduzione della sperimentazione secondo le GCP (Good Clinical Practice). La finalità del monitoraggio consiste nel verificare che:

- Il diritto e il benessere dei soggetti siano tutelati;
- I dati riguardanti la sperimentazione siano accurati, completi e verificabili per mezzo di documenti originali (cartella clinica, analisi di laboratorio, diagnostica per immagine);
- La conduzione della sperimentazione avvenga nel rispetto delle procedure del protocollo, delle GCP (Good Clinical Practice) e della normativa vigente.

Per la selezione dei monitor, ci si rivolge a una CRO che potrà sicuramente offrire personale qualificato e già addestrato. Durante la progettazione della sperimentazione, si dovrà stabilire l'estensione e il tipo di monitoraggio sulla base di disegno, obiettivo e grado di complessità dello studio. Si dovrà pertanto definire la frequenza delle visite di monitoraggio, il tipo di monitoraggio, la modalità per la stesura dei rapporti scritti e individuare la persona responsabile per la revisione dei rapporti.

Le GCP prevedono che il monitoraggio avvenga prima dell'inizio dello studio, per verificare se il centro presso il quale si svolgerà la ricerca abbia tutte le strumentazioni necessarie al suo svolgimento, come previsto nella progettazione della sperimentazione. Visite di monitoraggio durante la sperimentazione clinica, per verificare dati/fatti significativi, deviazioni, carenze, conclusioni, azioni

intraprese o da intraprendere e/o provvedimenti raccomandati per garantire la conformità al protocollo e alle GCP.

Inoltre il monitor ha la responsabilità di verificare la corretta gestione del farmaco sperimentale, ovvero etichettatura, conservazione e contabilità (*drug accountability*).

L'etichettatura deve rispettare i requisiti contenuti nell'Annex 13 delle ICH-GCP reperibile su internet. La conservazione del farmaco deve essere in un luogo idoneo alle specifiche di temperatura, il luogo di conservazione inoltre deve essere provvisto di un accesso controllato (chiusura a chiave o con codici di sicurezza). È preferibile che il farmaco sperimentale venga conservato direttamente nella farmacia ospedaliera.

La contabilità, ovvero la tracciabilità del farmaco assegnato, usato ed eventualmente restituito al centro, deve essere mantenuta con un modulo che permetta di tenere sotto controllo il farmaco in entrata e in uscita.

La Ricerca Clinica al Centro Sperimentale

I ruoli del CRA e lo sviluppo della sua carriera tendono a variare da azienda ad azienda. Alcuni CRA, prima di accedere a questa professione cominciano la loro carriera nella Ricerca Clinica come Data Manager o come CTA (Clinical Trial Administrator o Clinical Trial Assistant) per poi iniziare come CRA Junior.

Le competenze comune a tutti i ruoli sono :

- Laurea tecnico-scientifiche in Biologia, Biotecnologie, Farmacia, CTF, Chimica, Medicina, Scienze naturali ed altri corsi di laurea equipollenti.

Costituisce titolo preferenziale la frequenza di corsi di formazione o master nell'ambito della ricerca clinica.

- Conoscenza lingua inglese.
- Conoscenza del pacchetto office.

Data manager o Study coordinator

Il Data Manager è una figura professionale specializzata che ha il compito di coordinare le sperimentazioni cliniche che si svolgono all'interno dell' Unità Operativa in cui opera. Che abbia Buone capacità organizzative, di pianificazione del lavoro e di gestione di progetto autonomo ed un'ottima conoscenza delle Case Report Form.

Le responsabilità sono :

- Gestione dei dati di uno studio clinico in tutte le sue fasi in conformità con le procedure di qualità e con le tempistiche definite;
- Progettazione e scrittura della Case Report Form (CRF) in accordo con il protocollo di studio, le SOP (standard operation procedure) e i moduli standard specifici dello Sponsor;
- Preparazione di un manuale per supportare lo Sperimentatore nella corretta compilazione della CRF;
- Definizione di tutte le attività di gestione dei dati per lo studio nel Data Management Plan;
- Aggiornamento del data base clinico in base alle risoluzioni delle queries e alle procedure definite nel Data Management Plan.

Le figure nella ricerca clinica all'interno dell'azienda

TSU : Study startup Clinical Operation o Study Authorization Associate

Partecipa alla creazione dei questionari di fattibilità da somministrare agli sperimentatori. Contatta gli sperimentatori per raccogliere ed eventualmente correggere i questionari di fattibilità. Raccoglie i CDA (Confidentiality Disclosure Agreements, accordi di confidenzialità) dai centri selezionati. Raccoglie e revisiona i documenti regolatori, valutandone l'accuratezza e la completezza. Esegue il QC (Quality Control) sui documenti da sottoporre ai Comitati Etici. Coordina, tiene traccia e distribuisce i documenti ricevuti dallo Sponsor prima dell'approvazione da parte del comitato etico (per esempio i report sulla sicurezza). Si interfaccia con i centri per risolvere problemi sugli aspetti regolatori dello studio, o per sottoporre al Comitato Etico eventuali documenti inviati dallo Sponsor. Si interfaccia con i colleghi CRA per l'attivazione del centro clinico Gestisce eventuali emendamenti al protocollo o al consenso informato, assicurando che le dead-line imposte dallo Sponsor vengano rispettate. Prepara e distribuisce i materiali da inviare al centro per lo start-up, inserendo nel Regulatory Manual i documenti necessari per l'attivazione del centro e per iniziare lo screening dei pazienti da arruolare. Gestisce i documenti regolatori necessari per l'attivazione del centro da includere nell'archivio centrale (Trial Master File, TMF). Conoscenza delle ICH-GCP e delle leggi vigenti in ambito regolatorio.

Le responsabilità sono:

- Feasibility: verifica dell'idoneità del centro prima della visita di apertura;
- Raccolta dei CDA (Confidentiality Disclosure Agreements, accordi di confidenzialità) dai centri selezionati;

- Raccolta e revisione dei documenti regolatori, valutandone l'accuratezza e la completezza;
- Eseguire il QC (Quality Control) sui documenti da sottoporre ai Comitati Etici;
- Coordinamento, tenere traccia e distribuire i documenti ricevuti dallo Sponsor prima dell'approvazione da parte del comitato etico;
- Interfacciarsi con i centri per risolvere problemi sugli aspetti regolatori dello studio, o per sottoporre al Comitato Etico eventuali documenti inviati dallo Sponsor;
- Interfacciarsi con i colleghi CRA per l'attivazione del centro clinico;
- Gestire eventuali emendamenti al protocollo o al consenso informato;
- Preparazione e distribuzione di materiali da inviare al centro per lo start-up dello studio.

Le competenze sono :

- Eccellenti competenze nella comunicazione, scritta e verbale;
- Eccellenti capacità organizzative;
- Conoscenza delle ICH-GCP e delle leggi vigenti in ambito regolatorio.

AFFARI REGOLATORI

Lo specialista in regulatory affairs è l'intermediario tra le richieste delle autorità e le esigenze delle aree funzionali dell'azienda. Le competenze dello specialista in regulatory affairs sono sia di carattere scientifico, sia di tipo legislativo. Le conoscenze scientifiche sono indispensabili per il lavoro di "desk" nei diversi ambiti quali farmacia, scienze biologiche, chimica e tecnologie

farmaceutiche e in misura minore medicina; in modo da essere in grado di leggere e comprendere un documento chimico o farmaco-tossicologico o clinico. I suoi livelli di autonomia e di responsabilità sono molto elevati in quanto tutta l'attività dell'azienda è condizionata dall'autorizzazione all'immissione in commercio dei propri prodotti, che si ottiene tramite questa figura professionale.

Le responsabilità sono :

- raccolta della legislazione e della normativa
- interpretazione applicazione di leggi e norme
- informazione circa requisiti scientifici e legali per ricerca preclinica, commercializzazione, produzione;
- etichettatura, attività promozionali;
- raccolta, verifica e valutazione della documentazione;
- preparazione del dossier prezzo e negoziazione;
- attività per ottenere autorizzazione alla immissione in commercio
- verifica materiale informazione scientifica e pubblicitario;
- farmacovigilanza (in alcune circostanze il regolatorio svolge anche attività di farmacovigilanza);
- mantenimento e aggiornamento autorizzazione all'immissione in commercio;
- contributo finalizzato ad evitare che si verifichino carenze nei dati che possono causare difficoltà nella AIC(autorizzazione ed immissione in commercio);
- approvazione del materiale di confezionamento;
- approvazione del materiale promozionale;
- assicurare compliance;
- preparazione, adozione e mantenimento SOP;
- sorvegliare l'evoluzione della normativa per anticipare i cambiamenti.

La procedura per l'Autorizzazione Immissione in Commercio può essere:

- Centralizzata (valevole in tutti gli stati membri, rilasciata dall'European Medicine Agency e obbligatoria per alcuni farmaci);
- di Mutuo Riconoscimento (riconoscimento reciproco tra diversi paesi membri dell'UE);
- Decentrata (rilasciata dalle singole autorità, medicinale non ancora autorizzato in un paese UE)
- Nazionale (riconosciuta solo a livello nazionale nel singolo Stato Membro);

Interazione con altre funzioni aziendali:

- Direzione aziendale
- Ricerca e Sviluppo
- Direzione medica (studi clinici, statistica, FV)
- Produzione (QP, QC, QA)
- Legale
- MKTG - Vendite
- Brevetti
- Licensing (IN/OUT)

Competenze

- Project Management, pianificazione;
- Capacità di lavorare in gruppo e di interagire con esperti di discipline di sintesi;
- Buona comprensione del linguaggio tecnico-scientifico;
- Capacità di sintesi;
- Chiarezza ed efficacia nella comunicazione orale e scritta;
- Capacità di lavorare "sotto pressione";
- Capacità nel comprendere le esigenze delle Autorità Sanitarie;
- Vision;
- Capacità di coordinamento inter-funzionale;

- Capacità di comunicare e di trasmettere le informazioni;
- Abilità nella negoziazione;
- Capacità di gestire risorse umane, i cambiamenti;
- Revisione e miglioramento delle procedure e del flusso di lavoro;
- Consapevolezza e buon impiego delle possibilità offerte dalla tecnologia (es database);
- Outsourcing delle attività regolatorie (strategia, monitoraggio, controllo, comunicazione);
- Proattività
- Disponibilità ed interesse ad apprendere e all'aggiornamento dentro e fuori l'organizzazione;
- Capacità di comprendere oltre gli aspetti regolatori anche quelli economici, legali ed etici.

CTA: Clinical Trial Assistant o Clinical Trial Administrator

Il CTA svolge un'attività di supporto ai Clinical Monitor (CRA), con i quali opererà a stretto contatto. Si occupa della gestione dei materiali necessari alle sperimentazioni e della documentazione relativa agli studi clinici e di tutte le fasi preliminari che portano all'apertura di un Trial clinico presso un centro. Il ruolo prevede mansioni di natura amministrativa per quanto riguarda la compilazione e la stipula di contratti con i centri ospedalieri e con le aziende farmaceutiche, il rispetto delle procedure di compliance aziendali e trattamento di dati sensibili dei pazienti. Amministra, mantiene e coordina gli aspetti logistici degli studi clinici, seguendo le Good Clinical Practice (GCP) e le Standard Operating Procedure (SOP). Agisce come punto di contatto tra i membri del team clinico. La posizione non comporta trasferte o spostamenti, ma

si svolge prevalentemente in sede; sono comunque frequenti i contatti con l'estero. Il titolo di lavoro associato a questo ruolo cambia da azienda ad azienda, può essere chiamato *Clinical Trial Administrator*, *Segreteria Clinica*, *Clinical Trial Assistant* o *Clinical Trial Associate*. La figura può lavorare full-time o part-time e sono generalmente office-based presso le CRO o presso le aziende farmaceutiche. Possono essere coinvolti in tutte le fasi della ricerca clinica e in tutti gli stadi di uno studio.

Le responsabilità sono :

- Aggiornamento dei database, degli archivi cartacei e dei contatti con i Comitati Etici per le attività correlate alla conduzione degli studi;
- Gestione e mantenimento del Trial Master File (TMF32) e dell'Investigator Site File (ISF);
- Gestione e mantenimento degli essential document e del materiale necessario allo svolgimento del trial;
- Coordinamento delle sottomissioni etiche e regolatorie.
- Organizzazione e partecipazione dei team meeting
- Data management (tracking e risoluzioni delle query)
- Gestione delle risorse
- Amministrazione (incluso il tracking ed il processamento dei pagamenti)

Le capacità che un buon CTA deve avere sono :

- Organizational skills (including multi-tasking)
- Time management
- Communication skills (verbal and written)
- Interpersonal skills (eg. diplomacy)
- Team-working skills (eg. motivating and organizing others)

- Methodical and meticulous nature with attention to detail
- Flexibility and versatility
- IT skills

CRA : Clinical Research Associate

La scala gerarchica della Ricerca Clinica è composta da diversi gradini: partendo dal CTA fino al CRA Senior. CRA Junior o Entry-Level. In questa fase il CRA è in continuo training. Viene inoltre affiancato da un mentore che lo aiuterà a capire come funzionano una CRO (Contract research organization) e la Ricerca Clinica in generale. Dopo le visite di accompagnamento richieste per decreto D.M.15.11.2011 , può iniziare a monitorare indipendentemente. Nel frattempo si dedica spesso alle Feasibility Study (Studio di fattibilità), che non richiedono esperienza nel monitoraggio visto che sono condotte telefonicamente e alle sottomissioni ai comitati etici.

CRA I

CRA I o CRA entry level, nonostante la sua indipendenza nel monitoraggio, richiede comunque un certo livello di attenzione da parte del management. Oltre al monitoraggio si occupa di feasibility e sottomissioni, e di archiviare la documentazione dello studio e la corrispondenza. In alcune aziende, CRA entry level equivale a dire CRA-I.

CRA II

Il ruolo è molto simile a quello del CRA I. In più si occupa della selezione degli sperimentatori e dei centri di ricerca, di organizzare gli Investigator's Meeting (Meeting che si svolgono in genere all'estero in cui si spiega agli sperimentatori e staff come si svolgerà lo studio). Per diventare CRA-II sono richiesti dai 3 ai 5 anni di esperienza come CRA. I requisiti richiesti sono la flessibilità, l'organizzazione e l'esperienza.

CRA III

Senior CRA o CRA III (enominazione presente solo nelle grandi aziende).

Il CRA Senior deve aver maturato minimo più di 5 anni di esperienza, e si occupa di supervisionare il lavoro degli altri, svolgendo anche funzioni di mentore e trainer per i CRA con meno esperienza. Può anche essere responsabile a livello nazionale o internazionale per il progetto di studio (in questo caso si chiama anche Lead CRA).

Il termine Senior può essere utilizzato anche per un lavoro che richiede di lavorare molto in modo indipendente, ad esempio, come "home-based".

Tuttavia, i compiti di lavoro per una CRA a domicilio possono variare a differenza dei vari progetti. Il Lead CRA è un ruolo, e non un titolo. Teoricamente, per studi piccoli, anche un CRA II può svolgere il ruolo di Lead CRA. Questo sicuramente accrescerà le competenze del CRA II, che potrà esibire nel proprio Curriculum Vitae un ruolo da Lead CRA, ma, non costituisce una vera e propria promozione. Sicuramente invece questo ruolo comporta un sacco di responsabilità in più, visto che il Lead può anche occuparsi di disegnare

la CRF (Case Report Form) o il Protocollo di Ricerca o dedicarsi al Medical Writing.

Clinical Project Manager CPM / CTM

Clinical Project Manager (CPM). Gestisce l'intero progetto di ricerca, interfacciandosi con il comitato scientifico dello studio, lo Sponsor, il Data Management, i Lead CRA ed i CRA.

È responsabile di tutti gli aspetti della sperimentazione.

Clinical Director

Clinical Project Director (CPD). È il responsabile di uno o più progetti di ricerca. Si occupa spesso di budget, di accordi con gli Sponsor e di risorse umane.

Clinical Director (CD). È l'ultimo gradino, su scala nazionale. Il direttore delle Clinical Operation gestisce l'azienda in toto. Dopo questo gradino si passa a posizioni internazionali quali Senior Clinical Director, VP e Senior VP.

CRA & RSM

Decreto CRO

Il Decreto Ministeriale 15 Novembre 2011 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il 14 Gennaio 2012. Esso sostituisce il DM del 31 marzo 2008 ed è entrato in vigore il 29 gennaio 2012.

Articolo 1. Le organizzazioni a contratto private non sono più le sole a rientrare nella categoria delle CRO. Rientrano ora in questa categoria anche qualsiasi altro organismo cui il promotore della sperimentazione abbia affidato una parte delle proprie competenze, quindi anche le strutture pubbliche che svolgano attività di monitoraggio, auditing o data management e statistica.

Articolo 2. Sono state introdotte le definizioni di monitor esperto e di auditor esperto, non presente nel precedente decreto.

Articolo 3. Sono state ridotte notevolmente le ore di formazione per gli operatori della Ricerca Clinica. Non sono più necessari 10 giorni di formazione, ma sono sufficienti 30 ore di aggiornamento annuale sulle tematiche relative alle materie lavorative. Il personale amministrativo, finanziario, delle risorse umane e dei servizi generali è esonerato da tale aggiornamento.

Articolo 4. Non sono più richiesti 10 giorni di formazione teorica per chi voglia entrare nel mondo della Ricerca Clinica. Sono ora sufficienti 40 ore di formazione nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività di monitoraggio. Inoltre sono necessari 20 giorni di affiancamento a monitor esperti (non più 30) mentre i 6 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitor sono stati ridotti a 4 mesi.

Il comma 1 lettera d di questo articolo è stato rivisto anche per quanto riguarda in alternativa gli ulteriori giorni di attività di monitoraggio in affiancamento che passano da 60 a 40 giorni.

Il comma 2 dello stesso articolo invece sancisce che la legge "non ha effetto retroattivo". Inoltre, se un monitor esperto per una valida motivazione è costretto ad interrompere la sua attività di monitoraggio, può riprendere l'attività senza perdere la qualifica (**Comma 3, punti 4 e 5**). In pratica introduce la possibilità di una "interruzione giustificata" della professione di monitor dovuta a cause di forze maggiore quali una malattia, un incidente o l'assenza per maternità.

Articolo 5. I 10 giorni di formazione richiesti agli auditor nei 12 mesi precedenti l'inizio delle attività di auditing sono stati ridotti a 60 ore; i 30 giorni di attività di auditing in affiancamento ad auditor esperti sono stati ridotti a 20 giorni mentre i 6 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditor sono stati ridotti a 4 mesi. Anche in questo caso è stata modificata la definizione di "auditor esperto" ed introdotta l'interruzione giustificata.

Articolo 6. Nessuna modifica.

Articolo 7. Viene introdotto un interessante punto: "le CRO, le aziende farmaceutiche ed i promotori di sperimentazioni cliniche devono rilasciare ai dipendenti e/o ai collaboratori aventi diritto la documentazione attestante le attività eseguite inerenti al presente decreto". Questo dovrebbe risolvere il problema che molti dipendenti avevano nel momento in cui lasciavano la propria azienda, in quanto non sempre i datori di lavoro erano pronti a rilasciare gli attestati delle attività svolte in precedenza.

I requisiti per gli aspiranti CRA.

Ecco un estratto dall'articolo 4 del nuovo decreto CRO (**Articolo 4, comma 1 del DM 18 Novembre 2011**) che spiega nel dettaglio cosa deve fare un aspirante CRA per accedere alla professione.

Qualora la CRO svolgesse attività di monitoraggio, dovrà dotarsi del relativo personale in possesso almeno dei seguenti requisiti:

- a) possesso del diploma di laurea in discipline sanitarie/scientifiche attinenti alle tematiche da svolgere;
- b) 40 ore di formazione teorica effettuata nell'arco dei 12 mesi che precedono l'inizio delle attività di monitoraggio in relazione ai seguenti argomenti:

1. Metodologia e normativa della sperimentazione clinica;
2. GCP;
3. Norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP) con specifico riferimento al farmaco in sperimentazione;
4. Farmacovigilanza (PV);
5. Sistemi di qualità e assicurazione di qualità (QA);
6. Compiti del monitor di cui al paragrafo 5.18 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997;

- c) 20 giorni di attività di monitoraggio in affiancamento a monitor esperti effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio. Tale affiancamento dovrà essere svolto almeno per il 50% durante le visite presso i centri sperimentali prima dell'avvio, durante l'esecuzione e dopo la conclusione di una sperimentazione; per il

- personale con documentata esperienza di coordinamento delle attività dei monitor, tramite specifica attività in sede svolta per almeno 6 mesi nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio, il minimo dei giorni di attività di monitoraggio in affiancamento richiesto è di 5 giorni, di cui almeno 3 durante le visite presso i centri sperimentali;
- d) 4 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitor, nei settori del controllo e/o della vigilanza sui medicinali e/o della sperimentazione clinica; in alternativa, ulteriori 40 giorni di attività di cui alla lettera c) effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio; in alternativa conseguimento di master universitario post laurea o scuola di perfezionamento o equivalente corso post laurea universitario in sperimentazioni cliniche o in scienze regolatorie o in discipline equivalenti, nei 36 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio;
- e) formazione specifica sulla sperimentazione oggetto di monitoraggio.

Ecco in pratica quello che ti serve per accedere alla professione:

- a) Diploma di laurea in discipline tecnico scientifiche;
- b) 40 ore di formazione. Devi avere 40 ore di formazione nelle tematiche inerenti la ricerca clinica.
- c) 20 giorni di affiancamento a monitor esperti.

Siccome il DM parla di "almeno per il 50% durante le visite presso i centri sperimentali", il numero di visite di monitoraggio effettive si riduce a 10. Le restanti 10 giornate dovrebbero essere utilizzate per l'affiancamento del monitor esperto nella preparazione della visita e nella preparazione del report di monitoraggio e della lettera di follow up che va inviata al centro (nel precedente decreto le giornate erano 30, di cui il 50% nei centri, quindi 15).

"Per il personale con documentata esperienza di coordinamento delle attività dei monitor, tramite specifica attività in sede svolta per almeno 6 mesi nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio, il minimo dei giorni di attività di monitoraggio in affiancamento richiesto è di 5 giorni, di cui almeno 3 durante le visite presso i centri sperimentali".

d) Ulteriori attività formative, l'aspirante CRA dovrebbe avere uno di questi 5 requisiti:

Almeno 4 mesi di attività nei settori del controllo e/o della vigilanza sui medicinali e/o della sperimentazione clinica.

"Dove poter fare il tirocinio pratico di 4 mesi?"

Il nuovo decreto CRO non parla solo di CRO e case farmaceutiche. Al contrario, parla vagamente di "almeno 4 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitor, nei settori del controllo e/o della vigilanza sui medicinali e/o della sperimentazione clinica" (Articolo 4, comma 1, lettera d). Questo, come molte leggi italiane, significa tutto e significa niente. Allora, parlando di un generico "almeno 4 mesi di attività nei settori del controllo e/o della vigilanza sui medicinale e/o della sperimentazione clinica", i centri italiani che fanno sperimentazione clinica in Italia sono davvero tanti!"

Tradotto in italiano questo vuol dire che nei precedenti 12 mesi prima di iniziare l'attività del monitor, devi avere una esperienza:

- a) 4 mesi in un dei seguenti ruoli:
 - i. Clinical Trial Assistant
 - ii. Data Manager
 - iii. Quality Control
 - iv. Pharmacovigilance Associate
 - v. Study drug Associate

- vi. Study Regulatory Associate
- vii. Study Start up Associate
- viii. Clinical study coordinator
- b) 40 giorni di attività da sommare ai 20 acquisiti precedentemente.
- c) Il conseguimento di un master universitario post laurea oppure, una scuola di perfezionamento.
- d) Equivalente anche un corso post laurea universitario in:
 - i. Sperimentazioni cliniche
 - ii. Scienze Regolatorie o discipline equivalenti

Le visite accompagnate. Chiarimenti.

Quello delle visite accompagnate è uno dei capitoli più dibattuti di questo decreto e del precedente. Intanto una precisazione: perché un aspirante CRA possa accompagnare un CRA esperto in una visita accompagnata, è necessario che il CRA aspirante stesso sia assunto dall'azienda che si occupa di monitoraggio clinico. Questo per un chiaro bisogno di tutela della confidenzialità dei dati. Ogni dipendente, nel momento in cui firma un contratto con una CRO, si impegna a mantenere la confidenzialità dei dati. Questo diventa un vincolo che lo obbliga a non discutere con terze parti quanto visto e/o sentito. Diventa quindi difficile che una CRO possa far accompagnare un CRA esperto da un aspirante non assunto, in quanto non avrà firmato il contratto di confidenzialità. Specie in vista del fatto che lo Sponsor deve comunque essere informato e approvare queste visite accompagnate, poiché entrambi i CRA (trainer e trainee) dovranno firmare il "Monitoring Visit Log" il giorno della visita.

Riassumendo, in linea di massima ci vogliono:

I) 10 visite accompagnate per ottenere la certificazione (punto C).

II) Se hai invece avuto almeno 6 mesi di esperienza nella Ricerca Clinica in attività di coordinamento, allora le giornate di affiancamento si riducono a 5, di cui almeno 3, nelle visite al centro.

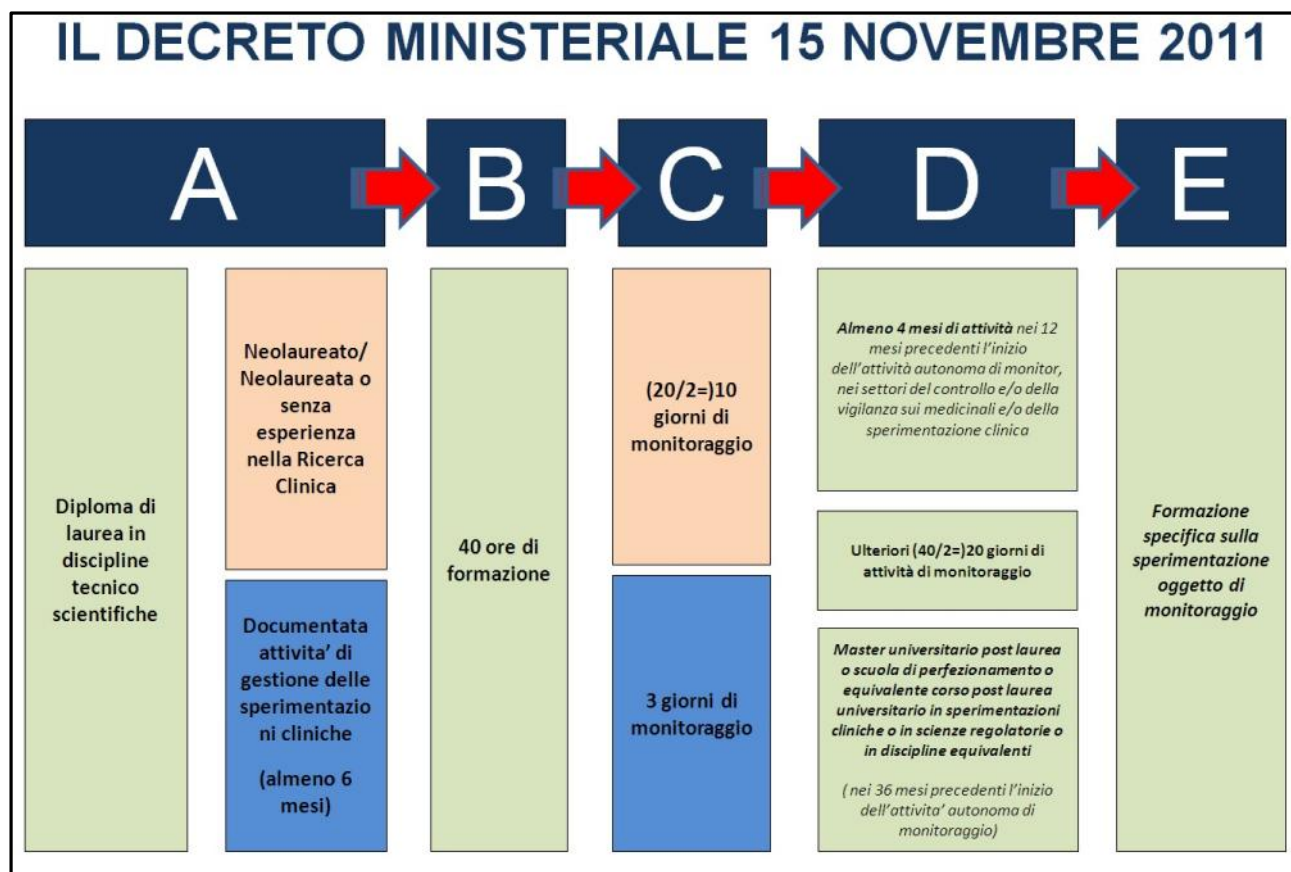


Figura 1. Decreto ministeriale 15.11.2011

N.b. : ora come ora le Aziende Farmaceutiche, a differenza delle CRO, possono assumere ancora CRA senza esperienza e senza i requisiti richiesti dal DM 15 Novembre 2011. Infatti, il citato nuovo decreto, così come il precedente, è applicabile solo alle CRO e non alle aziende farmaceutiche.

Contract Research Organization (CRO)

Sono aziende che lavorano su commissione delle Case Farmaceutiche. Gestiscono gli studi clinici nella loro totalità al fine di garantire una maggiore qualità dello studio.

Perché servirsi di una CRO?

In due parole? Perché tutto sta diventando più complesso: perché i tempi diventano sempre più critici, perché i problemi amministrativi/regolatori diventano ogni giorno più intricati, perché il campo della Ricerca & Sviluppo richiede sempre più soldi e attenzioni.

Le **CRO (Contract Research Organization)** offrono le adeguate risorse e competenze alle **compagnie farmaceutiche, biotecnologiche** e a quelle che sviluppano **medical device** in modo da condurre uno studio clinico con elevati standard di qualità ed in maniera efficiente e costi effettivi. Oggigiorno le CRO sono coinvolte nell'intero processo dello **sviluppo del farmaco**, aiutando il cliente per ogni tipo di necessità, dall'arruolamento dei partecipanti alla raccolta dei dati e alla loro analisi, dalla pianificazione dello studio clinico alla sua attuazione e conclusione.

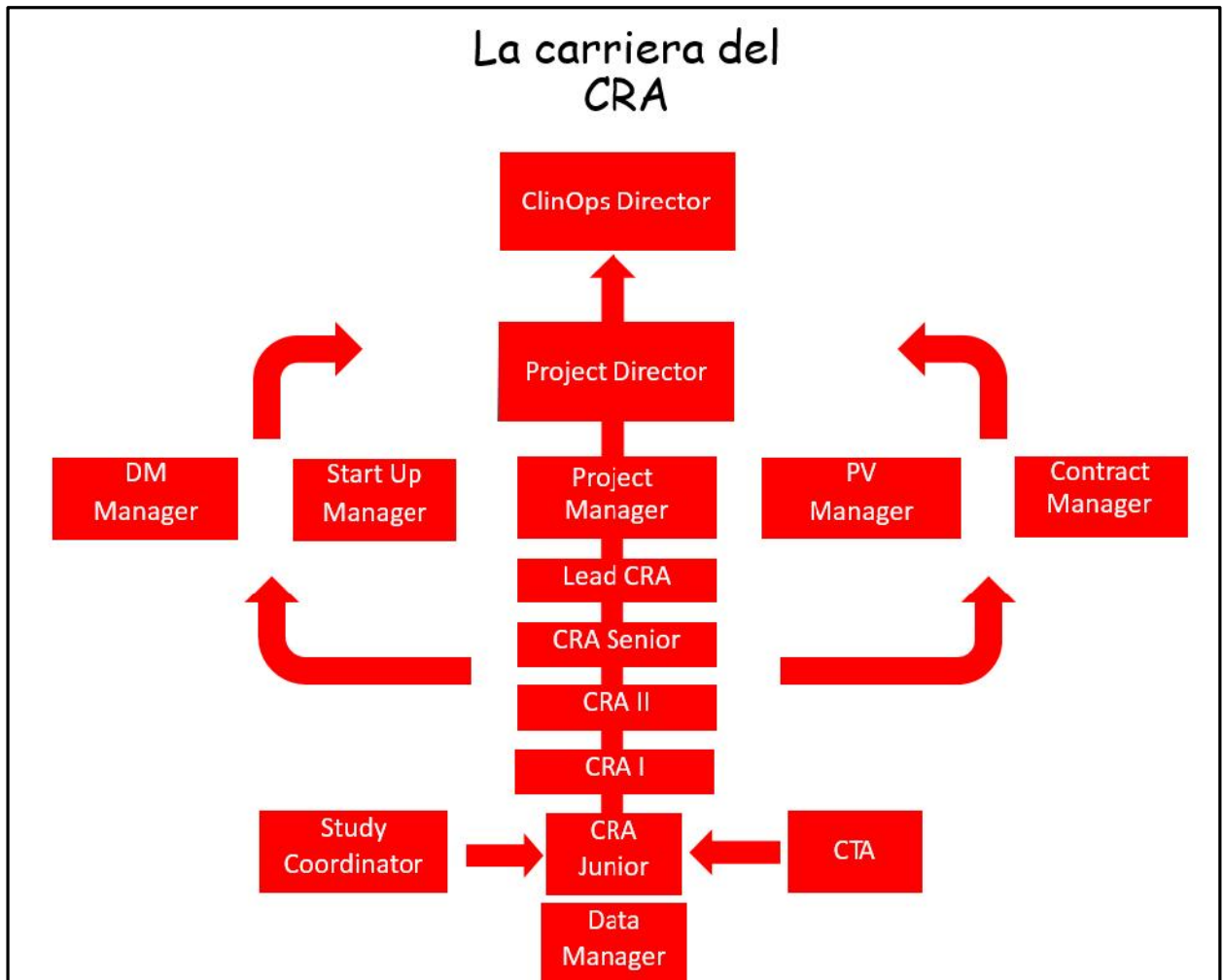
Per una relazione così vicina è importante **scegliere il partner giusto**. Ecco perché gli **Sponsor** cercano una CRO con cui poter comunicare strettamente ed in maniera del tutto "onesta" con la quale collaborare ed interfacciarsi per qualsiasi tipo di novità, sia essa positiva o negativa per il bene dello studio. Entrambe camminano per la stessa strada, talvolta con ruoli complementari e paralleli, con lo scopo di raggiungere l'obiettivo comune, vale a dire quello di gestire lo studio clinico in maniera quanto più professionale e con un **elevato standard di qualità**. Il **team di una CRO** è a tutto tondo! Dovrebbe avere più

divisioni che si occupano dei diversi aspetti trial-related, con l'unico scopo di, per dirla all'americana, "deliver quality".

Il tutto per rendere unico sia il prodotto sviluppato che l'approccio clinico utilizzato e gli obiettivi di mercato da raggiungere. Quindi, riassumendo, perché la giusta CRO possa essere scelta dallo Sponsor quali punti di forza deve avere? Elementare Watson: **gli stessi previsti per noi CRA!** Controllo di qualità, rispetto delle dead-line e del budget previsto, conformità alle CGP, reporting chiaro, preciso ed accurato.¹

¹ Cra secrets

CLINICAL RESEARCH ASSOCIATE



<<Scegli il lavoro che ami e non lavorerai mai, neanche per un giorno in tutta la tua vita.

Confucio>>.

Il Clinical Research Associate o CRA è una figura che si colloca nella fase di sperimentazione dei farmaci a cui viene affidato lo svolgimento e il monitoraggio di uno studio clinico. Il CRA quindi segue la sperimentazione per conto dell'azienda, visitando i centri ospedalieri coinvolti nella sperimentazione e collaborando con i medici impegnati nello studio. Un CRA deve garantire che lo studio sia effettuato in base al protocollo clinico, controllare le attività cliniche del sito della ditta, fare visite on-site, rivedere le CRF (Case Report Form) e

interfacciarsi coi PI o principal investigator (lo sperimentatore). Visto lo spostamento verso la "clinica" che le aziende farmaceutiche hanno effettuato negli ultimi anni, il ruolo dei CRA assume un'importanza anche numerica notevole all'interno delle aziende farmaceutiche, in Italia come negli altri paesi. Questi professionisti della ricerca clinica, infatti, sono "garanti" della validità dei dati ottenuti attraverso gli studi clinici.

Requisiti essenziali richiesti

Conoscenza delle GCP (Good Clinical Practice) e delle norme che regolano la sperimentazione di un farmaco.

Disponibilità a viaggiare in Italia e all'Estero. Il numero di trasferte mensili possono variare in base al monitoring plan ed al tipo di studio che si segue, in media vanno da 2-3 fino anche a 20 trasferte per mese. Generalmente la media è di 7-8 trasferte per mese. Date le frequenti trasferte è necessario prendere spesso l'aereo o utilizzare una macchina per raggiungere i centri di pertinenza del CRA facenti parte la sperimentazione. È quindi necessario avere la patente di guida di tipo B ed essere sempre pronti e flessibili allo spostamento su territorio italiano.

Precisione ed accuratezza. Sono due caratteristiche fondamentali per svolgere questo lavoro. Avere un metodo preciso e standardizzato porta maggiore qualità nel lavoro svolto e nella gestione del tempo.

Autonomia gestionale e versatilità. Il CRA ha piena autonomia gestionale, se non fosse così non potrebbe neanche svolgere questa professione lavorando da casa, o come si dice usualmente in gergo, home-based.

L'obiettivo finale è gestire lo studio dalla visita di inizio alla visita di chiusura. Anche se ci sono innumerevoli scadenze imposte dal Lead CRA o dal Project Manager, il CRA ha un margine di tempo per gestire in piena autonomia tutti i

compiti. Deve quindi essere in grado di condurre il proprio lavoro in maniera autonoma, di stabilire le priorità, di focalizzarsi su più punti anche in contemporanea, ma soprattutto, di portare i risultati richiesti.

Diplomazia e Capacità Comunicative. Sono tante le occasioni in cui il CRA deve mettere a freno le proprie emozioni e cercare di mediare tra lo Sponsor che vuole assolutamente ottenere il risultato ed il centro della sperimentazione, alla continua richiesta di aiuto.

Computer Friendly. Certo non è richiesto che sia un *Geek*” termine inglese per definire uno smanettone”, tuttavia è importante che sappia utilizzare per bene almeno il pacchetto office, visto che il CRA passa circa il 70% del suo tempo lavorativo davanti ad un PC.

Funzioni svolte da un CRA

Sviluppare e scrivere protocolli di studio. Disegnare i form per la raccolta dati (CRF). Rapportarsi con i Comitati Etici, sottomettendo il protocollo di ricerca clinica e tutti i documenti regolatori applicabili per la corretta gestione dello studio clinico.

Identificare e valutare i centri potenzialmente interessati a partecipare alla sperimentazione clinica da attuare (*feasibility study*). Presentare il protocollo e le procedure studio specifiche agli sperimentatori, facendo loro il training richiesto per iniziare lo studio (*Pre-Study Visit* ed *Initiation Visit*); Interfacciarsi periodicamente, telefonicamente e personalmente, con gli sperimentatori per la conduzione dello studio clinico. Monitorare lo studio clinico in tutte le sue fasi, recandosi anche presso il centro per effettuare le cosiddette *Visite di Monitoraggio*. Valutare i criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti arruolati nello studio clinico. Verificare che i dati inseriti nella CRF siano veritieri, consultando le cartelle cliniche dei soggetti inclusi nella

sperimentazione clinica². Raccogliere le CRF (se non sono in formato elettronico) dai centri, verificando la loro completezza e richiedendo eventuali chiarimenti³. Scrivere i report di monitoraggio a seguito della visita. Archiviare la documentazione studio specifica in ufficio, ed assicurare il costante aggiornamento dei documenti conservati nel centro. Assicurare la spedizione dei SUSAR⁴ al centro e la loro archiviazione. Assicurare il continuo rifornimento del materiale di sperimentazione al centro (sia esso farmaco o altro materiale di studi). Occuparsi della Drug Accountability e dell'invio dell'IMP (Investigational Medicinal product) presso il dipartimento incaricato alla distruzione. Archiviare la corrispondenza presso il centro. Chiudere i centri quando termina lo studio (Close-Out visit). Preparare i report di fine studio. Questi sono la maggior parte dei task richiesti ad un CRA, anche se c'è da precisare che le differenti mansioni possono variare tremendamente.

CRA, Terminologia e Carriera.

La figura del CRA in alcune aziende è associata a diverse figure ma è solo una questione di terminologia, infatti Clinical Monitor, Clinical Research Monitor, Clinical Research Scientist sono solo modi differenti per riferirsi al ruolo del CRA.

Analogamente in base al luogo vengono classificati in :

- Home-Based CRA o Field-Based CRA terminologia per identificare il CRA che lavora per la maggior parte del tempo da casa, una flessibilità acquisita con l'esperienza maturata.
- Office-Based CRA colui che lavora in ufficio.

²Questo processo si chiama source data verification (SDV)

³ Un documento cartaceo o un sistema elettronico creato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo di studio, in modo che tutti i dati dei pazienti coinvolti nella sperimentazione possano poi essere elaborati dallo Sponsor.

⁴ Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR). 'reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (ad es. a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).

- Contractor CRA o CRA Freelance. È un CRA libero professionista (in genere con almeno un paio di anni di esperienza), che lavora a contratto come consulente aziendale.

Le responsabilità del CRA

Le responsabilità del monitor in base al Decreto Ministeriale del 15 Luglio 1997

Responsabilità del Monitor (Art. 5.18.4)

Il responsabile del monitoraggio deve garantire, conformemente alle richieste dello sponsor, che la sperimentazione venga condotta e documentata in modo appropriato tramite l'espletamento delle seguenti attività, se pertinenti e necessarie per la sperimentazione e la sede della stessa:

- a) Agire da principale mediatore per la comunicazione tra sponsor e sperimentatore.
- b) Verificare che lo sperimentatore sia in possesso di qualifiche e risorse adeguate e che queste rimangano tali durante l'intero periodo della sperimentazione; che le strutture, ivi compresi i laboratori, le strumentazioni ed il personale siano idonei alla conduzione sicura ed appropriata della sperimentazione e che siano mantenuti adeguati durante l'intero periodo della sperimentazione.
- c) Verificare, per il prodotto in sperimentazione, che:
 - i) i tempi e le condizioni di conservazione siano accettabili e che le forniture siano sufficienti per la durata della sperimentazione.
 - ii) il prodotto in sperimentazione venga somministrato solo a soggetti in possesso dei requisiti necessari all'assunzione e secondo il dosaggio specificato nel protocollo.

iii) vengano fornite ai soggetti le necessarie istruzioni perché possano correttamente utilizzare, gestire, conservare e restituire il prodotto in sperimentazione.

iv) il ricevimento, l'utilizzo e la restituzione del prodotto presso le sedi di sperimentazione siano controllati e documentati in modo adeguato.

v) lo smaltimento del prodotto in sperimentazione inutilizzato, presso le sedi di sperimentazione, sia conforme alle disposizioni normative applicabili e alle direttive dello sponsor.

d) Verificare che lo sperimentatore segua il protocollo approvato e tutti gli eventuali emendamenti approvati.

e) Verificare che sia stato ottenuto il consenso informato scritto prima della partecipazione di ogni soggetto alla sperimentazione.

f) Garantire che lo sperimentatore riceva la stesura più recente del Dossier dello Sperimentatore, tutta la documentazione e tutte le forniture necessarie ad un corretto svolgimento della sperimentazione stessa in conformità alle disposizioni normative applicabili.

g) Garantire che lo sperimentatore e lo staff della sperimentazione siano adeguatamente informati sulla stessa.

h) Verificare che lo sperimentatore e lo staff della sperimentazione stiano adempiendo le funzioni specificate conformemente al protocollo e secondo qualsiasi altro accordo scritto intercorso tra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione e che non abbiano delegato queste funzioni a individui non autorizzati.

i) Verificare che lo sperimentatore stia reclutando solo soggetti idonei.

j) Notificare il ritmo di reclutamento dei soggetti.

k) Verificare che i documenti originali e altre registrazioni della sperimentazione siano accurati, completi, costantemente aggiornati e conservati.

l) Verificare che lo sperimentatore fornisca tutti i rapporti, le notifiche, le richieste e le presentazioni necessarie e che questi documenti siano accurati, completi, tempestivi, leggibili, datati e che permettano l'identificazione della sperimentazione.

m) Accertare la precisione e la completezza delle registrazioni nelle CRF, nei documenti originali e in altri documenti relativi alla sperimentazione confrontandoli fra loro. In particolare, il responsabile del monitoraggio deve verificare che:

i) I dati richiesti dal protocollo vengano registrati in modo accurato nelle CRF e che siano consistenti con i documenti originali.

ii) Qualsiasi modifica nel dosaggio e/o nella terapia sia ben documentata per ogni soggetto dello studio.

iii) Tutti gli eventi avversi, le medicazioni concomitanti e le malattie intercorrenti vengano riportate in accordo con il protocollo nelle CRF.

iv) Le visite alle quali il soggetto non si sottopone, i test non compiuti e gli esami non effettuati, siano chiaramente riportati come tali nelle CRF.

v) Qualsiasi rinuncia o abbandono della sperimentazione da parte di soggetti reclutati venga riportato e giustificato nelle CRF.

n) Informare lo sperimentatore di qualsiasi errore, omissione o illeggibilità delle registrazioni nelle CRF. Il responsabile del monitoraggio deve garantire che le correzioni, aggiunte o cancellature siano eseguite in modo appropriato, siano datate e spiegate (se necessario) e che siano firmate dallo sperimentatore o da

un membro dello staff partecipante alla sperimentazione autorizzato a sottoscrivere cambiamenti nella CRF in vece dello sperimentatore. Questa autorizzazione deve essere documentata.

o) Stabilire se tutti gli eventi avversi (AEs) siano documentati in modo appropriato nei termini di tempo richiesti dalla GCP, dal protocollo, dal IRB/IEC (Comitato Etico) , dallo sponsor e dalle disposizioni normative applicabili.

p) Stabilire se lo sperimentatore stia conservando i documenti essenziali (vedi 1. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).

q) Comunicare allo sperimentatore il mancato rispetto del protocollo, delle SOP, della GCP e delle disposizioni normative applicabili ed agire nel modo più adatto per prevenire il ripetersi delle deviazioni rilevate.

1. DOCUMENTI ESSENZIALI PER LA CONDUZIONE DI UNO STUDIO CLINICO⁵

1.1 Introduzione

I documenti essenziali sono quei documenti che singolarmente e collettivamente permettono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti. Questi documenti servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor agli standard di Good Clinical Practice (GCP) e a tutte le disposizioni normative applicabili.

I documenti essenziali servono a numerosi altri ed importanti scopi. L'archiviazione dei documenti essenziali opportunamente effettuata presso lo sperimentatore/istituzione e presso lo sponsor può essere di grande ausilio per una gestione di successo dello studio da parte dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor. Questi documenti sono anche quelli che vengono

⁵ <http://ichgcp.net/it/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial>

usualmente sottoposti a verifica da parte della struttura indipendente dello sponsor ed ispezionati dalle autorità regolatorie come parte del processo per confermare la validità della conduzione dello studio e l'integrità dei dati raccolti.

Di seguito è riportata la lista minima dei documenti essenziali. I diversi documenti sono raggruppati in tre sezioni a seconda della fase dello studio durante la quale essi vengono normalmente prodotti:

- 1) prima dell'inizio della fase clinica dello studio,
- 2) durante la conduzione della fase clinica dello studio
- 3) dopo il completamento o l'interruzione dello studio.

Viene fornita una descrizione dello scopo di ciascun documento e se esso debba essere conservato nell'archivio dello sperimentatore/istituzione o in quello dello sponsor, o in entrambi. E' accettabile che alcuni documenti siano riuniti insieme, purché i singoli elementi siano prontamente identificabili.

Gli archivi principali della sperimentazione devono essere allestiti all'inizio dello studio, sia presso lo sperimentatore/sede sperimentale che presso gli uffici dello sponsor. La visita di chiusura dello studio può essere effettuata solo dopo che il monitor abbia rivisto sia l'archivio dello sperimentatore/istituzione che quello dello sponsor ed abbia confermato che tutti i documenti necessari si trovano nei rispettivi archivi di competenza.

Alcuni o tutti i documenti ai quali si riferisce questa linea guida possono essere soggetti a, e dovranno essere disponibili per, la verifica da parte dello sponsor e ispezione da parte delle autorità regolatorie.

1.2 Prima dell'inizio della Fase Clinica dello Studio

Durante questa fase di programmazione i seguenti documenti devono essere preparati ed archiviati prima che lo studio inizi formalmente

	Documento	Scopo
1.2.1	Dossier per lo Sperimentatore	Per documentare che le informazioni scientifiche pertinenti ed attuali sul prodotto in studio sono state fornite allo sperimentatore
1.2.2	Protocollo ed eventuali emendamenti firmati ed esemplare della Scheda Raccolta Dati (CRF)	Per documentare l'accordo sperimentatore-sponsor sul protocollo/emendamento(i) e sulla CRF
1.2.3	Informazioni per i soggetti	
	- Modulo di Consenso Informato (comprese le eventuali traduzioni)	Per documentare il consenso informato
	- Altre Informazioni Scritte	Per documentare che ai soggetti sono state date informazioni scritte appropriate (sia nel contenuto che nell'enunciazione) per rafforzare la loro capacità a dare un consenso pienamente informato
	- Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)	Per documentare che le misure di arruolamento sono appropriate e non

		coercitive
1.2.4	Aspetti finanziari dello studio	Per documentare l'accordo finanziario tra lo studio
1.2.5	Assicurazione (se richiesta)	Per documentare che sarà disponibile, per il(i) soggetto(i), un indennizzo per danni attribuibili allo studio
1.2.6	Accordi firmati fra le parti, es.: - sperimentatore/istituzione e sponsor - sperimentatore/istituzione e CRO - sperimentatore/istituzione ed autorità (se richiesto)	Per documentare gli accordi
1.2.7	Approvazione/parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a : - Protocollo ed eventuali emendamenti - CRF (se pertinente)	Per documentare che lo studio è stato oggetto di revisione da parte dell'IRB/IEC ed è stato approvato. Per identificare la versione e la data del(i) documento(i).

	<ul style="list-style-type: none"> - Modulo(i) di Consenso Informato - Altre informazioni scritte da fornire al(i) soggetto(i) - Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati) - eventuale compenso per il soggetto - altri documenti approvati 	
1.2.8	Composizione dell'IRB/IEC	Per documentare che la costituzione dell'IRB/IEC è in accordo alla Buona Pratica Clinica
1.2.9	Autorizzazione/Approvazione/Notifica del Protocollo delle (se richiesto) Autorità Regolatorie (ove richiesto)	Per documentare che una appropriata Autorizzazione/Approvazione/Notifica delle Autorità Regolatorie è stata ottenuta prima di iniziare lo studio in conformità alle disposizione normative applicabili
1.2.10	Curriculum Vitae e/o altri documenti pertinenti che evidenzino la qualifica dello(gli) sperimentatore(i) e del(i) co-sperimentatore(i)	Per documentare la qualifica e l'idoneità a condurre lo studio e/o ad effettuare la supervisione medica dei soggetti

1.2.11	Valori normali/range per le procedure mediche/strumentali/di laboratorio e/o gli esami compresi nel protocollo	Per documentare i valori normali e/o gli intervalli degli esami
1.2.12	Procedure/esami medici/strumentali/di laboratorio: - certificazione o - accreditamento o - controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o - altre validazioni (se richieste)	Per documentare la competenza della struttura a condurre gli esami richiesti e per convalidare l'attendibilità dei risultati
1.2.13	Esemplare dell'etichetta(e) applicata al(i) contenitore(i) del prodotto in studio	Per documentare la conformità alle regolamentazioni applicabili sull'etichettatura e l'adeguatezza delle istruzioni fornite ai soggetti
1.2.14	Istruzioni per l'impiego del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio (se non incluse nel protocollo o IB)	Per documentare le istruzioni necessarie ad assicurare l'appropriata conservazione, confezionamento, distribuzione e smaltimento dei prodotti in studio e dei materiali relativi allo studio

1.2.15	Registrazioni dell'invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio	Per documentare le date di invio, i numeri di lotto ed il metodo usato per la spedizione del(i) studio e dei materiali relativi allo studio. Ciò consente di risalire ai lotti del prodotto, di rivedere le condizioni di spedizione e la contabilità
1.2.16	Certificato(i) di analisi del(i) prodotto(i) in studio inviato deve	Per documentare l'identità chimica, la purezza e la concentrazione del(i) prodotto(i) in studio che essere usato per la sperimentazione
1.2.17	Procedure di decodifica per gli studi in cieco	Per documentare come, in caso di emergenza, l'identità del prodotto in cieco possa essere rivelata senza aprire il codice del trattamento dei restanti soggetti
1.2.18	Lista generale di randomizzazione	Per documentare il metodo usato per la studio
1.2.19	Rapporto di monitoraggio pre-studio	Per documentare l'adeguatezza del centro per lo studio (può essere unificato con il documento 8.2.20)
1.2.20	Rapporto di monitoraggio di avvio studio	Per documentare che le procedure dello studio sono collaboratori state riviste con lo sperimentatore ed i suoi

		(può essere unificato con il documento 8.2.19)
--	--	--

1.3 Durante la Conduzione della Fase Clinica dello Studio

Oltre ad avere nel file i suddetti documenti, i seguenti devono essere aggiunti ai file durante lo studio a riprova che tutte le nuove e pertinenti informazioni sono state documentate, non appena disponibili.

	Documento	Scopo
1.3.1	Aggiornamenti del Dossier per lo Sperimentatore (I.B.)	Per documentare che lo sperimentatore viene informato tempestivamente delle informazioni pertinenti non appena disponibili
1.3.2	Revisioni di - protocollo/emendamento(i) e CRF - modulo di Consenso Informato - altre informazioni scritte fornite ai soggetti - avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)	Per documentare le revisioni di questi documenti che sono entrate in vigore durante lo studio
1.3.3	Approvazione/Parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a:	Per documentare che l'(gli) emendamento(i) e/o le revisioni sono state sottoposti al IRB/IEC

	<ul style="list-style-type: none"> - emendamento(i) del protocollo - revisione di: - modulo di consenso informato - altre informazioni scritte da fornire ai soggetti - avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati) - altri documenti che hanno ricevuto approvazione/parere favorevole - revisione continua dello studio (se richiesta) 	<p>ed hanno ricevuto approvazione/parere favorevole. Per identificare la versione e la data del(i) documento(i)</p>
1.3.4	<p>Autorizzazione/Approvazione/Notifica delle Autorità Regolatorie, ove richiesto, per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - emendamento(i) del protocollo e di altri documenti 	<p>Per documentare la conformità alle disposizioni normative applicabili</p>
1.3.5	<p>Curriculum Vitae per nuovo(i) sperimentatore(i) e/o co-sperimentatore(i)</p>	<p>Vedi 8.2.10</p>
1.3.6	<p>Aggiornamenti dei valori normali/range per le procedure/esami medici/strumentali/ laboratorio compresi nel</p>	<p>Per documentare i valori normali e i range che sono stati rivisti durante lo studio (vedi 8.2.11)</p>

	protocollo	
1.3.7	Aggiornamenti delle procedure/ esami medici/strumentali/di laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> - certificazione o - accreditamento o - controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o - altre validazioni (se richieste) 	Per documentare che gli esami rimangono adeguati per tutto il corso dello (ove richiesto) studio (vedi 8.2.12)
1.3.8	Documentazione di invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio	(vedi 8.2.15)
1.3.9	Certificato(i) di analisi per nuovi lotti di prodotti in studio	(vedi 8.2.16)
1.3.10	Rapporti di visite di monitoraggio	Per documentare le visite presso il centro e le osservazioni dell'addetto al monitoraggio
1.3.11	Altre comunicazioni pertinenti oltre ai rapporti delle visite <ul style="list-style-type: none"> - lettere - appunti degli incontri - appunti delle chiamate telefoniche 	Per documentare qualsiasi accordo o discussione significativi riguardante gli aspetti amministrativi dello studio, le violazioni del protocollo, la conduzione dello studio, la

		segnalazione degli Eventi Avversi
1.3.12	Moduli di consenso informato firmati	Per documentare che il consenso è stato ottenuto in accordo con la Buona Pratica Clinica e con il protocollo e datato prima della partecipazione del soggetto allo studio. Per documentare inoltre il permesso all'accesso diretto (vedi 8.2.3)
1.3.13	Documenti originali	Per documentare l'esistenza del soggetto e per convalidare l'integrità dei dati di studio raccolti. Per raccogliere i documenti originali relativi allo studio, ai trattamenti clinici e la storia clinica del soggetto
1.3.14	Schede raccolta dati (CRF) completate, firmate, datate	Per documentare che lo sperimentatore, o un membro autorizzato del suo staff, con- (copia) (originale)
1.3.15	Documentazione delle correzioni nelle CRF	Per documentare tutte le variazioni/ aggiunte o correzioni fatte sulle CRF dopo la registrazione dei dati iniziali

1.3.16	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti in conformità con il punto 4.11
1.3.17	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese ed altre informazioni sulla sicurezza	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese in conformità con i punti 5.17 e 4.11.1 ed altre informazioni di sicurezza in conformità con il punto 5.16.2
1.3.18	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza in conformità con il punto 5.16.2
1.3.19	Rapporti intermedi o annuali all'IRB/IEC e alle Autorità	Rapporti intermedi o annuali forniti all'IRB/ IEC in conformità con il punto 4.10 e alle autorità in conformità con il punto 5.17.3
1.3.20	Registro dei soggetti valutati	Per documentare l'identificazione dei soggetti che sono entrati nella fase pre-studio di selezione
1.3.21	Lista dei codici di identificazione	Per documentare che lo

	dei soggetti	sperimentatore/ istituzione conserva una lista confidenziale dei nomi di tutti i soggetti ai quali è stata attribuita una numerazione relativa allo studio al momento dell'arruolamento. Permette allo sperimentatore/istituzione di rivelare l'identità di ciascun soggetto
1.3.22	Registro dei soggetti arruolati	Per documentare l'arruolamento da un punto di vista cronologico, mediante la numerazione attribuita ai soggetti
1.3.23	Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede sperimentale	Per documentare che il(i) prodotto(i) in studio è stato usato in accordo al protocollo
1.3.24	Foglio delle firme	Per documentare le firme e le iniziali di tutte
1.3.25	Registrazione di eventuali campioni di natura organica (fluidi/tessuti) conservati	Per documentare il luogo di conservazione e l'identificazione di campioni se i saggi devono essere ripetuti

1.4 Dopo il Completamento o l'Interruzione dello Studio

Dopo il completamento o l'interruzione dello studio, tutti i documenti identificati nelle sezioni 8.2 e 8.3 devono essere in archivio assieme ai seguenti:

	Documento	Scopo
1.4.1	Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede della sperimentazione	Per documentare che il(i) prodotto(i) in studio è stato usato in accordo al protocollo. Per documentare il conteggio finale del(i)prodotto(i) in studio ricevuto presso la sede, distribuito ai soggetti, restituito dai soggetti e restituito allo sponsor
1.4.2	Documentazione riguardante la distruzione del prodotto in studio	Per documentare la distruzione, da parte dello sponsor o presso la sede, del prodotto in studio inutilizzato
1.4.3	Lista completa del codice di identificazione dei soggetti	Per permettere l'identificazione di tutti i soggetti arruolati nello studio, nel caso in cui siano richiesti controlli successivi. La lista deve essere conservata come un documento riservato e per un periodo di tempo concordato
1.4.4	Certificato di Verifica (se disponibile)	Per documentare l'effettuazione della verifica
1.4.5	Rapporto di monitoraggio	Per documentare che tutte le attività

	di chiusura dello studio	richieste per la chiusura dello studio sono state completate e che i documenti essenziali sono conservati negli archivi appropriati
1.4.6	Documentazione riguardante l'attribuzione e la decodifica del trattamento	Restituita allo sponsor per documentare qualsiasi decodifica che possa essere stata effettuata
1.4.7	Rapporto finale dello sperimentatore all'IRB/IEC ove richiesto e, se applicabile, alle Autorità Regolatorie	Per documentare il completamento dello studio
1.4.8	Rapporto clinico dello studio	Per documentare i risultati e l'interpretazione dello studio

RSM

Responsabile per l'esecuzione di compiti del monitoraggio clinico e doveri nel rispetto delle normative. Gestisce, coordina e sostiene le attività del monitoraggio clinico.

Responsabilità primarie

- Monitorare gli studi clinici in-house delle aziende farmaceutiche e aziende biotecnologiche.
- Gestire, coordinare e sostenere le attività di monitoraggio clinici, inclusi investigatore e la selezione dei siti.
- Raccogliere documentazione normativa e garantire la precisione.
- Raccogliere il farmaco e gestione della richiesta del farmaco.
- Effettuare la raccolta dei dati.
- Condurre le visite e presiedere le visite di pre-qualificazione, qualificazione, l'iniziazione, il monitoraggio e la chiusura.
- Risolvere i problemi delle visite precedenti.
- Valutare lo stato delle richieste del farmaco.
- Richiesta di documenti in sospeso e garantire che siano compilati.
- Eseguire l'immissione dei dati.
- Creare e distribuire documenti di studio.
- Monitorare il sistema delle spedizioni.
- Formare i membri del team.

- Effettuare revisioni periodiche di dati secondo la revisione dei dati / seguendo le linee guida.
- Sviluppare e scrivere i protocolli delle sperimentazioni.
- Monitorare il processo per tutta la sua durata, che consiste nel visitare i centri di studio su base regolare.
- Coordinare i centri di studio e garantire che tutta la documentazione sia presente.
- Chiudere i centri al termine della conclusione del trial.

RSM: Vantaggi - Svantaggi

L'attività di monitoraggio svolta dai CRA (Clinical Research Associate) nei clinical trial, è spesso una delle attività in grado di drenare le maggiori quantità delle risorse finanziarie a disposizione e più dispendiose in termini di tempo. È proprio in questo contesto che si va diffondendo sempre più la figura del Remote Site Monitoring. Esso, tramite l'utilizzo di periferiche tecnologiche insieme a specifici software, riesce a svolgere gran parte del monitoraggio in modalità remota senza la necessità di spostamenti da parte del monitor. La flessibilità del collegamento inoltre, permette di dividere il lavoro in più parti andando incontro alle tipiche esigenze dei Data Manager dei centri coinvolti, non concentrandolo in un'unica giornata.

Azioni condotte dal RSM sono:

- Remote/Off-site review of clinical data: verifica dati da remoto.
- Remote visits (calls): il CRA telefona al centro, parla con lo Study coordinator e va a rivedere la documentazione esistente per recuperare i dati mancanti o per verificare i dati dubbi che emergono da verifiche

fatte remotamente.

- Remote SDV (source data verification)

È chiaro che la realizzazione di alcune di queste azioni dipende da sistemi specifici che vanno oltre le CRF elettroniche ed i TMF (trial master file) elettronici, altrimenti il lavoro da remoto avrebbe dei limiti di efficienza soprattutto per le chiamate ai centri.

Da un punto di vista pratico ecco come si dovrebbe svolgere il tutto.

1. Connessione con il centro prescelto tramite appliance installati localmente.
2. Mostra dei documenti cartacei da esaminare da parte dei Data Manager ai CRA remoti tramite una document camera, riproponendo una situazione simile a quella che avviene normalmente nei centri.
3. Controllo "live" da parte del monitor, oppure con più calma successivamente effettuando dei screenshot temporanei delle documentazioni mostrate.
4. Possibile richiesta da parte del monitor di un'ulteriore connessione con lo Study coordinator per chiarire dubbi sui dati acquisiti.⁶

Inoltre, per non compromettere seriamente la credibilità dello studio e allo stesso tempo influenzare negativamente il processo di Risk Based Monitoring, il RSM deve avere determinate competenze, come riportato da alcuni membri di TransCelerate:

- Esperienza in Ricerca clinica: comprensione dei protocolli e capacità di identificare e valutare i rischi.
- Pensiero critico: definire ed analizzare i dati più complessi, saper prendere decisioni e aver un quadro generale della situazione in modo da saper individuare i punti principali per un eventuale dibattito.
- Capacità di gestione dati e ottima conoscenza delle clinical operations, in modo da poter identificare e fornire indicazioni sui dati errati.

⁶ Webinar Remote Monitoring. CRASecrets.com

- Capacità comunicative (scritte e verbali).
- Abile all'uso di strumenti tecnologici.⁷

Differenza tra Monitoring tradizionale e Monitoring da remoto

Monitoring tradizionale:

- Costi elevati dovuti ai viaggi frequenti.
- Costo opportunità dello spostamento (passaggio da treni, bus, taxi, aerei) che riduce le ore e la qualità del lavoro.
- Alto Turnover dei CRA dovuto allo stress da lavoro, che comporta, spesso, il passaggio di consegne al nuovo arrivato in modo poco opportuno ed appropriato (studio già avviato).
- Interazione con colleghi limitata.
- Centri lontani e difficilmente raggiungibili.
- Visite di monitoraggio poco flessibili a causa delle tempistiche strette.

Monitoraggio Remoto:

- Minori viaggi e spostamenti.
- Aumento della qualità del tempo del CRA, sia esso dedicato ad una visita di monitoraggio sia dedicato alla propria vita privata.
- Possibilità di creare training desk tra CRA Senior e CRA Junior, tramite collegamenti veloci che permettono ai CRA Junior di essere supportati in determinate situazioni e nel riuscire ad affrontare una certa problematica.
- Possibilità di effettuare più visite di monitoraggio durante la stessa giornata.

⁷ Defining a Central Monitoring Capability: Sharing the Experience of TransCelerate BioPharma's Approach, Part 1

Vantaggi e svantaggi che il Remote Site Monitoring può portare alla CRO

Vantaggi	Svantaggi
Riduzione costi	Minore qualità dei dati clinici
Maggior numero di centri gestiti da parte del CRA	Perdita di contatto diretto con il centro
Possibilità di controllare i dati in qualunque momento	Ridotta attenzione dello staff clinico verso il trial
Riduzione stress da spostamento	Rischio violazione della privacy dei pazienti

Cosa ne pensano gli attori coinvolti

Al fine di avere una visione più ampia e reale della visione del RSM abbiamo deciso di intervistare alcuni esperti del settore. Di seguito riportiamo i pareri delle persone coinvolte:

Stefano Lagravinese

1. Qual 'è il tuo ruolo nell'azienda?

Senior Clinical Research Associate Consultant. Responsabile e fondatore del sito web CRAsecrets.com e titolare della scuola di formazione per CRA "Missione CRA" (www.MissioneCRA.com).

2. Cosa ne pensi del RSM?

Il Risk Based Monitoring è una realtà sempre più utilizzata. Personalmente questo approccio, sebbene in maniera un po' più rudimentale, lo utilizzavo già nel 2008, quando seguivo un trial di 26.000 pazienti. Noi CRA verificavamo il 20% dei pazienti arruolati, con la clausola che, se trovavamo dati molto discordanti durante la Source Data Verification (SDV) o se riscontravamo degli Eventi Avversi non riportati in eCRF, la quota di pazienti da verificare per il singolo centro aumentava. Ad ogni modo ricordo bene che il primo ed il secondo paziente arruolato da ogni centro veniva sempre verificato per intero, questo per assicurarsi che il centro avesse bene in mente come fare la cosiddetta Electronic Data Capture (EDC) e che non ci fossero deviazioni al protocollo proprio nei primi pazienti, che sono sempre cruciali per una sperimentazione. In questo modo si assicurava una maggiore qualità del dato. Anche la frequenza di monitoraggio era abbastanza dilatata nel tempo, visto che era richiesto di andare al centro ogni 3 mesi circa. In questo frangente, da una visita all'altra, il

CRA doveva assicurare di seguire il centro da remoto, verificando che non ci fossero dati mancanti in CRF, che i dati fossero congruenti tra di loro e che non ci fossero query aperte non risolte.

Se devo dare un mio parere personale, penso che ne vedremo delle belle. Anzi, posso già assicurare di averne viste delle belle.

3. Pensi sia fattibile mettere in gioco questa posizione?

Si.

4. Secondo te ci sono differenze tra Italia ed Estero?

A mio parere no. Seguendo solitamente studi internazionali, se è previsto l'approccio RBM (e quindi anche il monitoraggio da remoto) non fa alcuna differenza se siamo in Italia o all'estero. Lo studio che sto seguendo attualmente, una fase III, prevede anche dei momenti nei quali il CRA deve verificare dal proprio ufficio alcuni dati, giusto per assicurare la consistenza e la congruenza con i dati precedentemente inseriti nella eCRF, e compilare delle checklist che dimostrino di aver effettuato questa operazione. Tale approccio consentirà al CRA di andare un po' meno frequentemente al centro in visita di monitoraggio.

5. Quali sono i vantaggi/svantaggi che può portare all'interno di una CRO?

Personalmente vedo nel RBM un'opportunità da non perdere. Ovviamente va implementato in maniera sensata. L'ideale è trovare un giusto equilibrio. I vantaggi più immediati sono chiaramente un cospicuo risparmio di soldi per la casa farmaceutica, se consideriamo che, in base alla mia esperienza, il costo

medio di una giornata di monitoraggio di un CRA al centro costa circa 1600-2000€ (o anche più!) allo Sponsor. Per la CRO il vantaggio che ne consegue è quello di poter dare in gestione più centri al CRA di quelli che può generalmente seguire con l'approccio standard. Ma attenzione, come ricordo durante il corso di formazione teorica per aspiranti CRA, il Missione CRA, non dobbiamo dimenticare che il primo goal di una CRO - e quindi di un CRA - deve sempre essere la qualità (oltre chiaramente al garantire la sicurezza del Paziente). L'altro lato della medaglia a mio parere sarebbe quindi una minore qualità dei dati. Bisogna sempre impostare dei criteri per aumentare l'attenzione verso un determinato centro sperimentale che sulla carta dimostra di non lavorare attentamente. Ricordo inoltre, e forse è questo uno degli aspetti più critici, che RSM significa anche meno contatto diretto (faccia a faccia) con il centro. Questo a mio parere può tradursi, in certi casi, ad una minore dedizione da parte dello staff clinico verso il trial, non vedendo costantemente il perno portante della sperimentazione, il CRA, al centro.

6. Lo sponsor potrebbe essere influenzato dalla presenza di questa figura?

Da quel che so, è proprio lo Sponsor che decide se utilizzare l'approccio RBM e quindi la figura del RSM CRA. Non dimentichiamo che al momento sono poche le figure di CRA che fanno solo RSM. In genere invece esiste la figura del CRA che, in alcuni casi e se richiesto, svolge il monitoraggio da remoto. In altri casi, questa funzione viene affidata ad altre figure, come quella del Clinical Trial Assistant, che supporta il CRA in questa operazione.

Claudia Sgreccia (MEDPACE)

1. Qual 'è il tuo ruolo nell'azienda?

Lead CRA

2. Cosa ne pensi del RSM?

È una figura al momento poco indispensabile. Il CRA deve viaggiare, visitare i centri e mantenere i contatti con diretti con il centro.

3. Pensi sia fattibile mettere in gioco questa posizione?

Al momento no per mancanza di strumenti e tecnologia, necessarie per l'attuazione del lavoro. Magari sarà fattibile tra 10/15 anni.

4. Secondo te ci sono differenze tra Italia ed Estero?

All'estero, soprattutto in USA la figura potrebbe essere sfruttata al meglio. In Europa le distanze da percorrere sono brevi quindi la figura del RSM potrebbe non essere così utile.

5. Quali sono i vantaggi/svantaggi che può portare all'interno di una CRO?

Tra i vantaggi sicuramente c'è la riduzione costi. Per quanto riguarda gli svantaggi: la riduzione della qualità del lavoro; perdita dei contatti relazionali con lo staff del centro.

6. Lo sponsor potrebbe essere influenzato dalla presenza di questa figura?

Si a causa dei costi.

Daniele Novara (MEDPACE)

1. Qual 'è il tuo ruolo nell'azienda?

Clinical Research Associate / Lead CRA

2. Cosa ne pensi del RSM?

La figura del RSM in azienda potrebbe portare un maggior controllo e rispetto delle SOP, GCP e protocollo da parte dei centri di sperimentazione. Non è una figura del tutto nuova, perché molti CRA utilizzano già il monitoraggio da remoto in diversi studi, al fine di mantenere una percentuale di SDV alta.

3. Pensi sia fattibile mettere in gioco questa posizione?

Sì, la figura del RSM è una figura che può essere molto utile per le CRO/Sponsor al fine di assicurare l'applicazione delle GCP e per effettuare la SDV. Questo tipo di monitoraggio è nato perché si è notato il 100% SDV non è efficace a individuare i rischi. A mio parere, penso che non si possono del tutto eliminare i rischi negli studi clinici, ma che si possano ridurre se le CRO/Sponsor puntassero sulla qualità e non sulla quantità dei monitoraggi. In Italia questa figura è fattibile, anche se bisogna lavorare affinché i centri di sperimentazione collaborino con lo Sponsor /CRO, mettendo a disposizione personale adeguato e preparato.

4. Secondo te ci sono differenze tra Italia ed Estero?

Sì, penso che ci siano molte differenze tra l'Italia e l'estero perché non tutti i centri di sperimentazione hanno del personale adeguato ed i mezzi adeguati per

effettuare questo tipo di attività. Diverse aziende stanno sperimentando dei devices per garantire un semplice approccio a questo tipo di monitoraggio. In Italia tutto ciò sta andando a rilento perché questi tipi di devices non garantiscono la privacy dei pazienti, ed inoltre perché in molti centri non hanno mezzi adeguati (es.: webcam, computer).

5. Quali sono i vantaggi/svantaggi che può portare all'interno di una CRO?

Vantaggi: Supervisione SOP, GCP e protocollo; la riduzione dello sforzo profuso in attività, che si tramuta in diminuzione dei costi una più mirata attività di monitoraggio.

Svantaggi: in diversi centri è difficile trovare delle figure competenti ad affrontare questa nuova sfida; sicurezza dei pazienti e garantire la qualità dei dati clinici

6. Lo sponsor potrebbe essere influenzato dalla presenza di questa figura?

Certamente, potrebbe garantire una maggiore aderenza alle SOP, GCP e protocollo, che per lo Sponsor potrebbe tramutarsi in un maggior controllo dello studio, ad un costo contenuto.

Domenico Augelli (PRA)

1. Qual 'è il tuo ruolo nell'azienda?

In-house CRA mi occupo della parte di start-up, mi occupo dei siti collaboratori e dei comitati etici locali mentre quello centrale se ne occupano gli affari regolatori, Ci occupiamo di raccogliere gli essential documents, prendo i contatti con il centro, facciamo da supporto al CRA.

2. Cosa ne pensi del RSM?

Rappresenta un'innovazione, ma come tutte le innovazioni bisogna supportarle e non ostacolarle. Al momento questa figura si sta sviluppando all'estero poiché è in fase sperimentale, prima viene sperimentata in casa madre e successivamente verrà portata nelle altre filiali.

3. Pensi sia fattibile mettere in gioco questa posizione?

C'è bisogno del sistema e della tecnologia che permetta di farlo. Bisogna di collaborazione con i centri. Ancora è una posizione troppa acerba per attuarla.

4. Secondo te ci sono differenze tra Italia ed Estero?

Molta differenza, le nuove tecnologie in Italia vengono prese con sospetto invece che con curiosità. Si deve cambiare l'approccio. Le aziende dall'altro canto sono aperte alle innovazioni.

5. Quali sono i vantaggi/svantaggi che può portare all'interno di una CRO?

Bisogna tenere conto i costi; meno spreco di tempo per il monitoraggio e per la SDV; risparmio sulla salute psico-fisica del CRA.

Lo svantaggio è che non andando al centro non hai ben chiara la situazione del centro e un lavoro che ha bisogno di un contatto con altre persone e figure. Ci deve essere empatia tra centro e CRA. Bisogna andare al centro e non badare solo al soldo.

6. Lo sponsor potrebbe essere influenzato dalla presenza di questa figura?

Potrebbe essere influenzato perché alla fine si parla di soldi. Bisogna vedere se lo sponsor è più interessato alla qualità piuttosto che alla quantità. È una faccenda che dipende dalla CRO, se si dimostra valido lo sponsor è solo favorevole.

Paolo Droghini (MEDITRIAL)

1. Qual 'è il tuo ruolo nell'azienda?

CRA

2. Cosa ne pensi del RSM?

Dalla mia esperienza professionale, ho riscontrato come la presenza del Monitor sul sito sia fondamentale per la compliance dello studio. Pochissimi sono i centri dove lo Study coordinator, o ancora meglio un Investigator coinvolto nello studio siano presenti durante l'attività di monitoraggio. È sbagliato calcolare solo il processo di SDV nell'attività di monitoraggio; ci sono molte altre attività che solo essendo presente costantemente sul sito possono essere risolte. Un approccio come il monitoraggio da remoto non può garantire il rispetto completo delle GCP (già non sufficientemente idoneo nella maggior parte dei centri).

3. Pensi sia fattibile mettere in gioco questa posizione?

Poco. Soprattutto in paesi come quelli Europei dove le distanze da ricoprire sono relativamente piccole (e quindi con costi contenuti per gli spostamenti)

4. Secondo te ci sono differenze tra Italia ed Estero?

Non credo ci sia differenza tra Italia e Estero, credo che esista differenza tra le persone e quindi tra i professionisti del settore. Ho trovato molto più complianti siti del centro-sud (per antonomasia più "easier") che famosissimi centri di eccellenza del nord. Questo credo si rispecchi poi in Europa e nel Mondo

5. Quali sono i vantaggi/svantaggi che può portare all'interno di una CRO?

Vantaggi di origine puramente economica.

Svantaggi la restante parte (qualità e compliance su tutte)

6. Lo sponsor potrebbe essere influenzato dalla presenza di questa figura?

Dipende dalla qualità che lo Sponsor richiede (e accetta) e dalle risorse economiche di cui dispone. Purtroppo ripeto che RSM non può garantire la stessa qualità dell'approccio classico.

Carmen Gerardo (CLINTEC)

1. Qual 'è il tuo ruolo nell'azienda?

Clinical trial Coordinator

2. Cosa ne pensi del RSM?

Credo sia una figura molto importante in quanto dà un aiuto al CTA e al CRA per il controllo dei centri e dei dati inseriti

3. Pensi sia fattibile mettere in gioco questa posizione?

Si.

4. Secondo te ci sono differenze tra Italia ed Estero?

Si perché all'estero la tecnologia è più sviluppata e permette di utilizzare strumenti che in Italia non sono ancora riconosciuti.

5. Quali sono i vantaggi/svantaggi che può portare all'interno di una CRO?

Vantaggi: velocità nel controllo missing data, double check, riduzione costi.

Svantaggi: Staff poco focused nei dati clinici.

6. Lo sponsor potrebbe essere influenzato dalla presenza di questa figura?

Si.

Dalla Source Data Verification al Risk Based Monitoring

TranseCelerate Biopharma Inc. è un'organizzazione no-profit la cui missione è quella di collaborare con la ricerca biofarmaceutica e sviluppare e migliorare le qualità ed efficienza della ricerca clinica, collaborando con le industrie farmaceutiche (Sponsor) e le CRO (Contract Research Organization).

Nella cultura gestionale, eccellenza è il prodotto tra efficacia e efficienza. In sintesi, in questa formula per calcolare l'eccellenza è implicita la necessità di misurare. L'eccellenza non è più solo una dichiarazione di intenti, ma diventa evidence based o fattuale. Efficacia significa rapporto fra esito dello studio clinico e prestazione, efficienza significa rapporto fra prestazione e risorse iniziali: quindi eccellenza significa relazione tra esito e risorse iniziali. Ovvero quello sforzo atto ad ottenere uno studio clinico sempre più affidabile con minori risorse, ovvero abolendo quelle che sono le prestazioni non appropriate ed investendo invece in pratiche più innovative.

La TransCelerate ha condotto uno studio dove si è valutata l'efficacia focalizzando l'attenzione sugli errori di trascrizione durante l'inserimento dei dati dei trial clinici nella CRF (Case Report Form). Storicamente l'inserimento dei dati in CRF è stato condotto tramite il metodo del SDV, comunque questa metodologia non garantisce al 100% risultati privi di errori, inoltre concentrarsi sulla accuratezza nella trascrizione dei dati non ne garantisce la qualità.

Il punti critici emersi da questo studio evidenziano fondamentalmente delle carenze che incidono negativamente sulla sicurezza dei soggetti e/o la qualità e l'integrità dei dati, che rappresentano un rischio grave per la salute pubblica e

una potenziale violazione delle leggi di regolamentazione degli studi clinici. Questo implica il rischio di cadere in una frode per falsificazione di documenti sanitari.

Inoltre, un errata raccolta di questi dati, influisce negativamente sulla sicurezza della salute pubblica.

Su un totale di 11698 studi di fase I e fase IV, studi biofarmaceutici condotti su un campione di 53 sponsors, ha evidenziato che solo 1% sul totale dei dati raccolti in eCRF, è stato corretto tramite il metodo SDV, mentre un 3,7% è stato corretto con altri metodi di analisi. Lo stesso dipartimento di salute umana della FDA (Food and Drug Administration), ha evidenziato che gli studi condotti utilizzando come unico metodo di verifica dei dati la SDV, ha dato benefici minimali nella correttezza dei dati acquisiti.

Un altro punto importante di questo studio, ha messo in evidenza come l'impatto del SDV su l'identificazione e la segnalazione degli eventi avversi, sia severi che non, non abbia dato risultati incoraggianti sulla sicurezza e veridicità delle informazioni, infatti solo il 7,5% degli eventi avversi è stato notificato entro un giorno dalla comparsa, e solo il 11,8 % entro 7 giorni. Dati scoraggianti si hanno anche nel monitoraggio degli eventi avversi severi (SAE), registrando solo il 1,7% degli eventi entro un giorno dalla comparsa e 3,6% entro 7 giorni. In conclusione, si evince che il metodo SDV ha un irrilevante effetto sulla qualità dei dati raccolti durante il monitoraggio.

La tabella di seguito, mostra la mediana percentuale degli eventi avversi registrati durante il monitoraggio in situ post-SDV :

Therapeutic Area	N° Studies	≤ 1day	≤ 7 days
Phase I	358	3,4	9,1
Phase II	245	9,1	13,6
Phase III	187	8,9	12,2

Phase IV	34	9,1	12,5
Arthritis, autoimmune diseases	41	9,0	14,5
Cardiovascular	48	9,0	12,9
Neurology	95	8,5	12,0
Dermatology	59	8,5	11,7
Gastroenterology	26	12,3	16,1
Hematology	9	6,1	13,0
Infectives	78	7,2	11,1
Metabolic disorder	90	8,0	12,4
Oncology	132	7,1	9,9
Ophthalmology	19	12,8	16,7
Pain/Inflammation	48	6,2	10,5
Renal disease, Urology	15	6,2	11,7
Respiratory	59	10,7	14,7
Other Therapeutic areas	94	4,3	11,1
All	926	7,5	11,8

Questi risultati che raccolgono di volta in volta gli eventi avversi, rappresentano un significativo risultato sull'impatto di uno studio condotto all'100% usando solo il metodo SDV. Viene messo in evidenza come molti eventi avversi non vengano inclusi nei dati dello studio clinico. Questo è un campanello d'allarme sulla qualità dello studio clinico in essere.

Sulla base di quanto detto sino ad ora, nello scenario innovativo si sta utilizzando una nuova metodologia per la raccolta dei dati e pianificazione dello studio clinico, ponendo un nuovo strumento che affianchi il metodo SDV. Ovvero il Risk Based Monitoring, che offre un ulteriore controllo per verifica dei data da remoto.

Si faccia attenzione che questo lavoro non condanna il metodo SDV, che ancora rimane il principale protagonista nella raccolta dei dati dello studio clinico, ma non contribuisce da solo ad una realizzazione di un carnet di dati di adeguata qualità.

Capiamo meglio il Risk Based Monitoring :

Come si evince da quanto detto sin ora, il monitoraggio è la fase più importante e delicata nella raccolta dati di uno studio clinico, dalla fase di previsione del centro dove si svolgerà la sperimentazione, per tutta la durata dello studio clinico fino alla chiusura dello stesso.

Alla base dell'attività di monitoraggio non c'è solo la raccolta dei dati, ma tramite le GCP (Good Clinical Practice), il monitor assicura anche la sicurezza e dignità del soggetto (paziente) che partecipa allo studio.

L'industria dei trials clinici è in continua evoluzione, questo al fine di migliorare la sicurezza dei partecipanti e l'accuratezza dei dati raccolti. Il risk based monitoring è uno strumento che permette di rendere più efficace il monitoraggio, utilizzando più efficientemente le risorse.

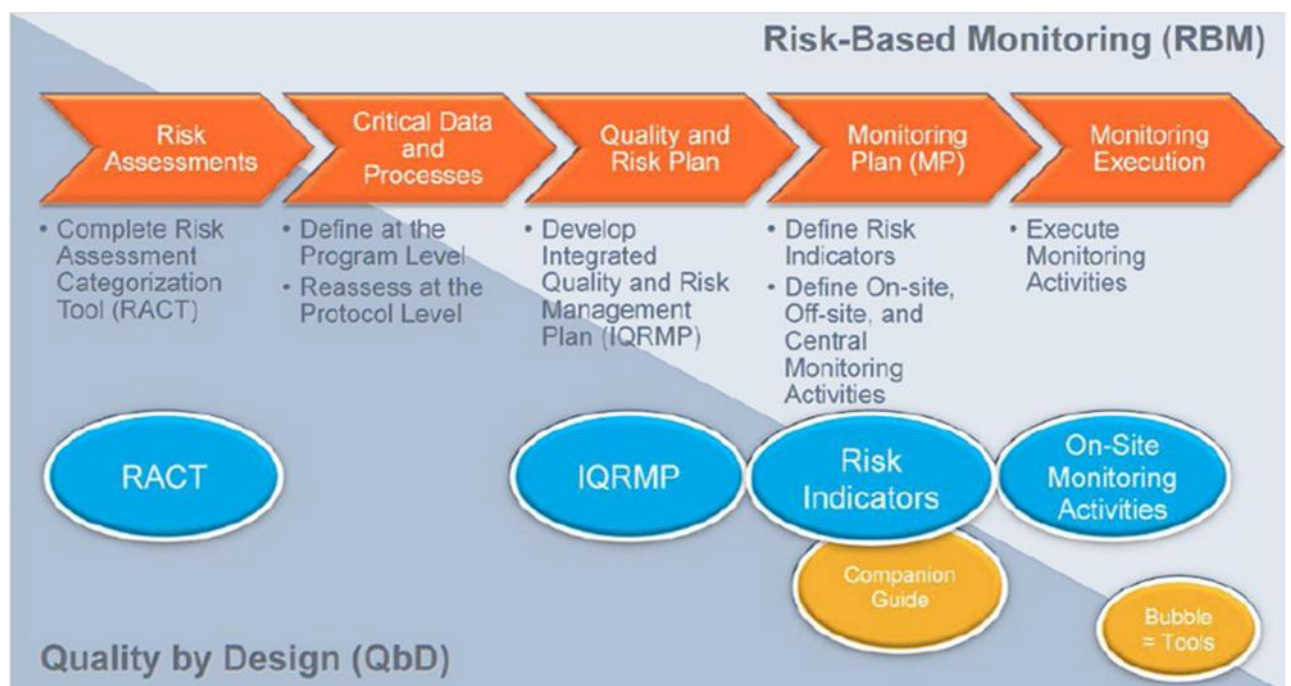
L'aumento dei costi e della complessità dei trials clinici, oltre alla pressione da parte delle autorità regolatorie sulla sicurezza dei farmaci in via di sperimentazione, spinge ad adottare delle tecniche che identifichino e mitigano i rischi.

Già negli Stati Uniti dal 2013 la FDA (Food and Drug Administration), ha spinto gli enti di ricerca clinica ad affiancare alle visite dei monitor ai centri un metodo di studio basato sul rischio (risk-based), al fine di assicurare la sicurezza del soggetto e migliorare la qualità dei dati raccolti.

Il Risk Based Monitoring considera ogni singolo progetto di ricerca clinica in maniera olistica, identificando le aree a maggior rischio e usando queste informazioni al fine di creare un programma di monitoraggio personalizzato. Il punto di forza del RBM, è la sua dinamicità, ovvero ad un aumento del rischio in qualsiasi fase dello studio, fa sì che il monitoraggio venga intensificato,

gestendo una correlazione direttamente proporzionale tra l'aumento del rischio e la frequenza dei controlli e viceversa.

Il progetto è stato proposto dalla CTTI (Clinical trials transformation Initiative) e la TransCelerate biopharma Inc. con lo scopo di focalizzare l'attenzione sugli errori che più comune mente vengono commessi durante uno studio clinico. Sulla base di questo progetto, lo sponsor può creare un quality risk management che si può adattare alle esigenze che emergono durante uno studio clinico.



Ref: Position Paper: Risk-Based Monitoring Methodology
FINAL 30May2013 © 2013 TransCelerate BioPharma Inc. All rights reserved.

Il modello proposto dalla TransCelerate, fornisce una guida che descrive come lo sponsor può lavorare con le CRO per mettere in pratica il modello RBM, indicando per ogni fase del progetto una lista di criticità.

Il valore e l'efficacia del RBM, dipendono da un bilanciamento tra l'on-site e le attività centralizzate. Lo sponsor deve collaborare con le CRO al fine di migliorare la qualità dei dati raccolti, usando dove possibile le attività da remoto e ottimizzando i tempi delle visite on-site focalizzando l'attenzione sugli

elementi critici dello studio. Il successo dello studio clinico si basa proprio sulla realizzazione di un piano che prevede un mix tra visite on-site dei monitor e based monitoring dalla CRO. Idealmente, le visite di monitoraggio presso i centri devono essere allineate al rispettivo livello di rischio assegnato dal protocollo e aumentare solo se necessario, ovvero se vi è un aumento del rischio.

Grazie a questo modello, la CRO può supportare lo sponsor ed individuare efficacemente, mitigare e monitorare il rischio durante tutta la durata dello studio. I membri della CRO devono sapersi adattare alle nuove tecnologie emergenti che sono degli strumenti validi nella corretta conduzione dello studio. Sia l on-site che il based monitoring sono strumenti validissimi e giocano un ruolo importante nella comunicazione durante il monitoraggio. La CRO deve mantenere sempre un contatto personale con il centro di ricerca, al fine di verificare la presenza di problematiche durante lo studio clinico e trovare le soluzioni adeguate. Inoltre la CRO deve dimostrare abilità superiori nella identificazione, raccolta e analisi dei dati. Una comunicazione stretta e una buona capacità di coordinamento, è fondamentale per monitorare l'andamento dello studio, identificare precocemente le problematiche e trovarne una soluzione. Questo si raggiunge investendo sulla preparazione del personale dedicato al monitoraggio e sviluppare capacità analitiche necessarie a supportare il paradigma emergente del RBM.

In conclusione possiamo dire che il Risk Based Monitoring è un tassello fondamentale per il futuro della ricerca clinica e i suoi stakeholders, devono dimostrarsi aperti e coraggiosi verso le nuove sfide che il mondo mette davanti. Gli sponsor devono iniziare a lavorare con le CRO già dall'inizio della progettazione dello studio clinico per identificare sin da subito e sviluppare delle ottime strategie di monitoraggio.

Conclusioni

Secondo alcuni profili che lavorano nel campo della ricerca clinica, la figura dell'RSM (Remote Site Monitor) non è al momento pronta a sostituire la figura del CRA. Questo poiché l'RSM non riuscirebbe a garantire un rapporto interpersonale che sta alla base del lavoro del CRA.

Secondo altri invece « che sponsorizzano » la figura, e quindi ne ricaverebbero benefici, l'RSM sarebbe pronto a sostituire il CRA. Ovviamente gli sponsor non percepiscono/ritengono necessario che si debba instaurare un rapporto tra CRA e centro.

È possibile che venendo a mancare alla lunga questo potrebbe costituire un problema.

Come abbiamo potuto constatare dalle interviste svolte, l'RSM, ha molti vantaggi quanti svantaggi. Sarebbe possibile utilizzare questa figura per le visite in interim (IMV), cioè per le visite di monitoraggio classiche, ma non per le SIV e COV che sono le tappe fondamentali di un trial clinico.

Riteniamo che allo stato attuale, la figura sia ancora da implementare, ma che nel corso del prossimo decennio potrebbe magari essere un ottimo sostituto del CRA grazie allo sviluppo di nuove tecnologie ed anche all'aiuto da parte delle figure coinvolte nella ricerca clinica.

In conclusione, possiamo affermare che, senza la giusta complicità e un rapporto biunivoco di fiducia tra centro sperimentale e CRA, questa posizione figurerebbe come un carico elevato per qualsiasi persona/figura che abbia un minimo di buon senso.