



| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.1 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

Sommario

| | |
|--|----|
| 1. Mission e vision | 2 |
| 2. Organizzazione della struttura e processi | 2 |
| 2.1 Organigramma ed organizzazione interna | 2 |
| 2.2 Sedi | 2 |
| 2.3 Modalità operative e schema dei processi | 3 |
| 2.3.1 Modalità operative | 3 |
| 2.3.2 Gestione dei finanziamenti | 6 |
| 2.3.3 Gestione della privacy | 6 |
| 3. Comunicazione | 6 |
| 3.1 Contatti | 6 |
| 4. Gestione delle risorse umane | 7 |
| 4.1 Job description | 7 |
| 4.2 Formazione del personale | 7 |
| 5. Sistema Gestione Qualità | 8 |
| 5.1 Preparazione, approvazione e revisione delle SOP | 8 |
| 5.2 Verifiche ispettive esterne (audit) | 8 |
| 6. Diagramma di flusso | 8 |
| 7. Documenti di riferimento | 10 |

Premesse

| Redatto da | Verificato da |
|------------|----------------|
| S. Mori | M.G. Valsecchi |
| D. Gaudesi | |

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.2 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

L'Ufficio Ricerca Clinica del Dipartimento di Medicina e Chirurgia (Bicocca Clinical Research Office - BiCRO) dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca (qui di seguito l'Università) è un servizio offerto ai docenti e ricercatori dell'Università stessa e, alla luce della convenzione per la ricerca stipulata con l'ASST Monza, ai medici operanti nell'ASST stessa che intendano condurre sperimentazioni cliniche no-profit, in accordo alle norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e alla normativa di riferimento in materia di sperimentazione clinica e deontologia. L'Università, tramite il BiCRO potrà fungere da Promotore di sperimentazioni no-profit.

1. Mission e vision

L'Università è un ente il cui fine è concorrere allo sviluppo della società attraverso la promozione culturale e civile della persona e l'elaborazione di una cultura fondata sui valori universali dei diritti umani, della pace, della solidarietà internazionale e della salvaguardia dell'ambiente. Persegue tale fine attraverso l'attività di ricerca scientifica, il trasferimento e la valorizzazione dei risultati della ricerca e attraverso l'istruzione superiore. Alla realizzazione di questo fine partecipano a pieno titolo, nell'ambito delle rispettive competenze, funzioni e responsabilità, docenti, studenti e personale tecnico-amministrativo.

L'Università opera ispirandosi a principi di responsabilità, promuovendo e valorizzando il merito, per favorire lo sviluppo di un sapere critico, aperto allo scambio di informazioni e all'interazione con altre culture. In conformità ai principi costituzionali, afferma il proprio carattere pluralistico e laico e la propria indipendenza da ogni condizionamento e discriminazione di carattere etnico, ideologico, religioso, politico, economico, di genere e di orientamento sessuale; assicura inoltre pari opportunità sotto ogni profilo.

Quale "vision" l'Università attraverso il BiCRO, si propone di supportare la ricerca clinica no profit attraverso la sponsorizzazione di protocolli clinici e fornendo assistenza per l'implementazione di studi clinici di promotori esterni al fine di identificare nuove terapie o di migliorare quelle esistenti, in accordo alle norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e alla normativa di riferimento in materia di sperimentazione clinica e deontologia.

In particolare, si propone di supportare le sperimentazioni cliniche no profit sia di dipendenti universitari che ospedalieri.

2. Organizzazione della struttura e processi


2.1 Organigramma ed organizzazione interna

L'organigramma funzionale/nominale dell'Ufficio Ricerca Clinica del Dipartimento di Medicina e Chirurgia è descritto nel documento operativo: BiCRO-DO-002.

Tale Ufficio è stato presentato al consiglio di dipartimento del 20/09/2018.

2.2 Sedi

Il BiCRO è ubicato al piano terra dell'edificio U8 dell'Università, in via Cadore, 48 a Monza. Il BiCRO dispone di un ufficio per la gestione delle sperimentazioni con annesso l'archivio, il cui accesso è consentito solo al personale autorizzato. Dispone inoltre di un servizio di supporto alla raccolta e analisi dei dati e di supporto all'analisi statistica ubicati al piano terra dell'edificio U28 dell'Università, in via Raoul Follereau, 3, a Veduggio al Lambro.

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.3 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

2.3 Modalità operative e schema dei processi

2.3.1 Modalità operative

Il presente documento ha lo scopo di definire le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche no profit promosse o supportate dall'Università.

Le tipologie di studi clinici che potranno essere gestiti dal BiCRO sono le seguenti:

- Studio clinico interventistico di medicinale (fase I-IV)
- Studio clinico interventistico non di medicinale (es. metodiche diagnostiche, terapie non farmacologiche, procedure chirurgiche, alimenti, ecc.)
- Studio clinico con dispositivi medici
- Studio clinico con impiego di materiali biologici (analisi aggiuntive alla pratica clinica)
- Studio osservazionale (analisi nella pratica clinica).

L'Università intende rendere disponibili le proprie competenze sui seguenti aspetti:

- Revisione o preparazione del protocollo e documentazione annessa
- Revisione o preparazione della documentazione a fini regolatori
- Farmacovigilanza
- Monitoraggio della sperimentazione
- Sistema di controllo della qualità dei dati e della sperimentazione
- Fornitura ai centri del materiale necessario per lo studio
- Revisione o realizzazione del sistema per la raccolta dei dati (CRF)
- Stipula dei contratti con le parti coinvolte
- Predisposizione di una polizza assicurativa (se necessaria)
- Conservazione della documentazione in accordo alla normativa vigente.

Nel documento BiCRO-DO-006 è descritta la suddivisione delle responsabilità tra PI e BiCRO.


Il BiCRO mette a disposizione modelli necessari per lo svolgimento di uno studio clinico (modello per Protocollo, Consenso Informato...) e Procedure Operative Standard (SOP) da seguire per l'implementazione dello studio.

Come previsto dalla convenzione siglata con ASST Monza ci sono alcuni servizi offerti ("SERVIZI OFFERTI") da BiCRO a supporto della ricerca e alcuni servizi aggiuntivi ("SERVIZI EXTRA") per i quali dovrà essere concordata la fattibilità e per i quali sono di norma richieste delle risorse finanziarie.

Qui di seguito sono descritte le attività disponibili presso BiCRO:

- **Supporto alla pianificazione dello studio**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|--|--|
| Fornitura Modello e revisione finale Protocollo clinico | Preparazione protocollo clinico |
| Fornitura Modello e revisione finale Sinossi | Preparazione Sinossi |
| Fornitura Modello e revisione finale Consenso informato | Preparazione Consenso informato |
| Fornitura Modello e revisione finale Informativa Privacy | Preparazione Informativa Privacy |
| Fornitura Modello e revisione finale Lettera per il medico curante | Preparazione Lettera per il medico curante |
| Fornitura Modello e revisione finale Form contabilità farmaco | Preparazione Form contabilità farmaco |

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.4 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

| | |
|---|---------------------------------------|
| Fornitura Modello e revisione finale Investigator's Site File | Preparazione Investigator's Site File |
|---|---------------------------------------|

• **Attività regolatorie**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|--|---|
| Sottomissione studio in Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC) | |
| Supporto all'inserimento studio in ClinicalTrials.gov | Inserimento studio in ClinicalTrials.gov |
| Sottomissione presso il Comitato Etico (CE) del centro coordinatore e preparazione pacchetto documentale per centri partecipanti (se studio multicentrico) | Preparazione documentazione centro specifica da spedire al Comitato Etico (CE) locale per i centri partecipanti (se studio multicentrico) |
| Sottomissione della documentazione all'Autorità Competente (AIFA) | |
| Sottomissione di 1 emendamento sostanziale e/o emendamenti non sostanziali | Preparazione documentazione centro specifica (se studio multicentrico) ed emendamenti aggiuntivi |

• **Farmacovigilanza**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|---|--|
| Revisione formale e processamento SAE | Revisione formale e processamento SAE per più di 15/anno |
| Preparazione SAE form | |
| Revisione formale e sottomissione SUSAR | |
| Revisione e sottomissione DSUR | Preparazione DSUR |

La valutazione clinica dei SAE e dei SUSAR è a carico del PI o suo delegato. Per la codifica degli eventi avversi è a disposizione il Medical Dictionary for Regulator Activity (MedDRA).

• **Case Report Form (CRF)**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|------------------------|--|
| Revisione CRF cartacea | Sviluppo CRF cartacea |
| | Implementazione, validazione e gestione eCRF (REDCAP cloud*) |
| | Training & Manuale utente (REDCAP cloud*) |
| | Help desk per centri partecipanti (REDCAP cloud*) |

* **REDCAP cloud è disponibile su valutazione ad hoc**

- **Data Management centralizzato**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|---------------------------|---|
| | Controllo di qualità dei dati (completezza, congruenza; periodico) |
| | Controllo di qualità dei dati (completezza, congruenza; fine studio) |
| DB lock e estrazione dati | |

- **Contratti/polizze assicurative**

| SERVIZIO OFFERTO |
|---|
| Stipula contratti di finanziamento |
| Stipula di contratti/convenzioni |
| Richiesta preventivi e stipula polizza assicurativa |

- **Finanziamenti per sostenere la ricerca**

| SERVIZIO OFFERTO |
|----------------------------------|
| Supporto richiesta finanziamenti |
| Supporto gestione finanziamenti |

- **Competenze statistiche**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|------------------|----------------------|
| | Disegno dello studio |
| | Analisi statistica |
| | Reportistica |

- **Project management**


| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|------------------|-------------------------------|
| | Gestione farmaco sperimentale |
| | Gestione campioni |

- **Monitoraggio**

| SERVIZIO OFFERTO | SERVIZIO EXTRA |
|------------------|-------------------------------|
| | Visita di inizio studio (SIV) |
| | Visita di fine studio (COV) |
| | On site monitoring |
| | Remote monitoring |

Nel momento in cui il PI propone lo studio a BiCRO gli verrà richiesto di compilare il modulo di richiesta servizi ([web form](#), BiCRO-MO-001) sul quale dovrà specificare quali attività richiede all'Ufficio.

Contestualmente è necessario che il PI verifichi con il Referente Ospedaliero per la ricerca (dir.centroricerca@asst-monza.it) la fattibilità dello studio all'interno di ASST Monza, compilando il modulo di fattibilità locale ASST.

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.6 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

Alcune attività potranno essere delegate ad una CRO dopo aver sottoscritto un apposito contratto.

La pianificazione e gestione di una sperimentazione clinica sono descritte nella procedura BiCRO-PO-001 e nella flow-chart interattiva BiCRO-DO-007.

2.3.2 Gestione dei finanziamenti

A ristoro dei servizi offerti dall'Ufficio viene richiesto al PI il 5% del budget dello studio ove presente. Si ricorda inoltre che se il finanziamento di un progetto è assegnato all'università in quanto capofila sullo stesso verrà operata la trattenuta dell'11% a favore del bilancio universitario.

Le attività non automaticamente incluse nel 5% ("SERVIZI EXTRA"), sulla base di un preventivo fornito dall'Ufficio e discusso con il PI dello studio, saranno messe a budget a seconda della complessità dello studio.

2.3.3 Gestione della privacy

Per tutti i dati personali di cui l'Università risulta essere titolare del dato (dati del personale dedicato, dati del personale che conduce uno studio e dati dei pazienti), l'Università garantisce la tutela della privacy in conformità al regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR, General Data Protection regulation – Regolamento UE 2016/679) pubblicato su Gazzetta Ufficiale Europea il 4 maggio 2016 ed entrato in vigore il 25 Maggio 2016, con effettiva applicazione dal 25 Maggio 2018 e al regolamento interno d'Ateneo in materia di protezione dei dati personali, approvato dal Consiglio d'Amministrazione dell'Università degli Studi di Milano – Bicocca nella seduta del 20/11/2018 ed emanato con Decreto Rettorale n. 6256/2018 del 03/12/2018, protocollo n. 90980/18.).

Nel caso in cui l'Università gestisca il database di uno studio clinico, tutti i dati dei pazienti saranno resi anonimi e verrà assegnato un codice identificativo del soggetto. Tutti i pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche firmeranno un'informativa per la tutela della privacy e rilasceranno apposito consenso al loro trattamento, alla loro conservazione e alla loro diffusione.

Il PI si assume la responsabilità che i dati inseriti e/o estratti dal database dello studio siano pseudo anonimizzati.

3. Comunicazione

Il BiCRO si terrà in costante contatto con il Referente ospedaliero per la ricerca clinica e il Principal Investigator (PI) programmando anche incontri periodici nelle fasi cruciali dello studio.

3.1 Contatti

- BiCRO:

Email: bicro@unimib.it ; Telefono: 026448- 8155 / 8161

- Ufficio Supporto alla Ricerca del Centro Servizi di Medicina:


Email: ricerca.medicina@unimib.it ; Telefono: 0264488035

- Area della Ricerca.

Email: ricerca@unimib.it

- Referente ASST per la ricerca:

Email: dir.centroricerca@asst-monza.it

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.7 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

4. Gestione delle risorse umane

Tutte le figure professionali coinvolte nel BiCRO sono inserite nell'organigramma (BiCRO-DO-002) ed è presente la job description.

4.1 Job description

Le competenze, i compiti e le responsabilità di ciascun membro dello staff afferente al BiCRO sono descritti nell'apposita modulistica "Job Description" e archiviati presso il BiCRO (le job description sono archiviate nel fascicolo personale con i rispettivi Curricula Vitae - CV); i fascicoli relativi al personale dovranno essere aggiornati almeno una volta l'anno, includendo anche gli attestati relativi alla formazione. L'elenco nominale del personale afferente alla struttura, le relative firme e sigle sono archiviate e a disposizione presso il BiCRO.

In staff:

- **Project Manager:** si occupa degli aspetti regolatori e fornisce un supporto allo Sperimentatore Principale nella pianificazione delle attività dello studio;
- **Responsabile della farmacovigilanza:** si occupa della gestione dei dati di safety;
- **Data Manager centrale:** responsabile del controllo dell'adeguatezza della bozza di CRF, sviluppo/ supervisione della eCRF e controllo del suo corretto funzionamento;
- **Responsabile della qualità:** si occupa del controllo qualitativo dei vari aspetti dello studio e la preparazione ed aggiornamento delle SOP;
- **Ufficio Ricerca del Centro Servizi di Medicina:** responsabile della preparazione dei contratti/polizze assicurative; fornisce un supporto per la ricerca e gestione di finanziamenti destinati alla ricerca;
- **Area della ricerca:** offre un supporto nella richiesta e rendicontazione dei grant.

A supporto:

- **Medici:** possono fornire un supporto nella revisione del protocollo e dei dati di safety e fornisce attività di consulenza riguardo questioni o problematiche di carattere medico;
- **Statistico:** può fornire un supporto metodologico alla definizione del protocollo e può condurre l'analisi dei dati ove richiesto.

Non in staff:


- **Referente ospedaliero per la ricerca:** funge da punto di contatto tra ASST Monza e BiCRO

4.2 Formazione del personale

L'intero staff della BiCRO deve essere qualificato e adeguato alle attività da svolgere e formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP). In particolare, ogni membro dello staff del BiCRO dovrà partecipare ad almeno 3 giorni di aggiornamento l'anno sulle tematiche di seguito elencate:

- metodologia e normativa della sperimentazione clinica,
- Good Clinical Practice,
- farmacovigilanza,
- assicurazione di qualità.

La formazione sulle materie sopra indicate potrà essere svolta anche on-line. I relativi attestati dovranno essere tenuti agli atti nei fascicoli del personale presso gli archivi del BiCRO.

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.8 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

5. Sistema Gestione Qualità

L'Università individua all'interno del proprio staff un responsabile della gestione del sistema di assicurazione della qualità della struttura BiCRO (RQ), che ha il compito di gestire, aggiornare e registrare la documentazione, incluse le SOP, con lo scopo di tenere sotto controllo i propri processi. Le SOP devono essere riviste ogniqualvolta si renda necessario apportare una modifica.

Una volta validate dovranno essere firmate da chi le ha redatte e da chi le ha verificate ed archiviate presso i locali del BiCRO.

5.1 Preparazione, approvazione e revisione delle SOP

Il sistema di qualità della struttura prevede i seguenti documenti:

- PROCEDURE OPERATIVE
- DOCUMENTI OPERATIVI
- MODULI OPERATIVI

Le Procedure Operative sono a loro volta strutturate in:

- Premesse, scopo e campo di applicazione
- Responsabilità
- Modalità operative
- Documenti di riferimento.

5.2 Verifiche ispettive esterne (audit)

Se richiesto dovranno essere effettuati audit sulle sperimentazioni gestite, in accordo al DM 15.11.2011_CRO; nel caso in cui si renda necessario un audit verrà contattato un auditor esperto.

6. Diagramma di flusso

La rappresentazione grafica del flusso (Fig.1) consente di associare in maniera immediata ed intuitiva ciascuna delle macro-attività identificate alla fase corrispondente, scelta tra quelle in cui è stato suddiviso il processo, evidenziando al contempo il soggetto al quale se ne può ricondurre la responsabilità.

Nel presente flusso sono rappresentati i passaggi dalla proposta di uno studio al suo avvio. Nel momento in cui un PI vuole presentare una proposta di studio clinico (sia con Promotore esterno che con Promotore UNIMIB) è necessario che contatti tramite email BiCRO, a cui deve inviare obbligatoriamente per la valutazione sinossi dello studio e flow chart degli assessment.

L'Ufficio invierà al PI tramite email il modulo di fattibilità locale ASST e il link per la compilazione modulo del modulo per la richiesta dei servizi (BiCRO-MO-001) mettendo in copia il Referente per la Ricerca No Profit ASST.

Il PI dovrà quindi compilare il modulo BiCRO-MO-001, stampare la versione in formato PDF (inviata automaticamente via email, dopo la compilazione) ed inviarlo firmato a BiCRO che procederà con una valutazione delle richieste; sarà inoltre organizzato, ove necessario, un incontro con il Referente per la Ricerca al fine di compilare e firmare il modulo di fattibilità locale ASST. Se lo studio presenterà criticità nella fattibilità locale o nell'impianto dello studio, verrà suggerito al PI di riconsiderare tali aspetti per favorire una corretta sottomissione al CE.

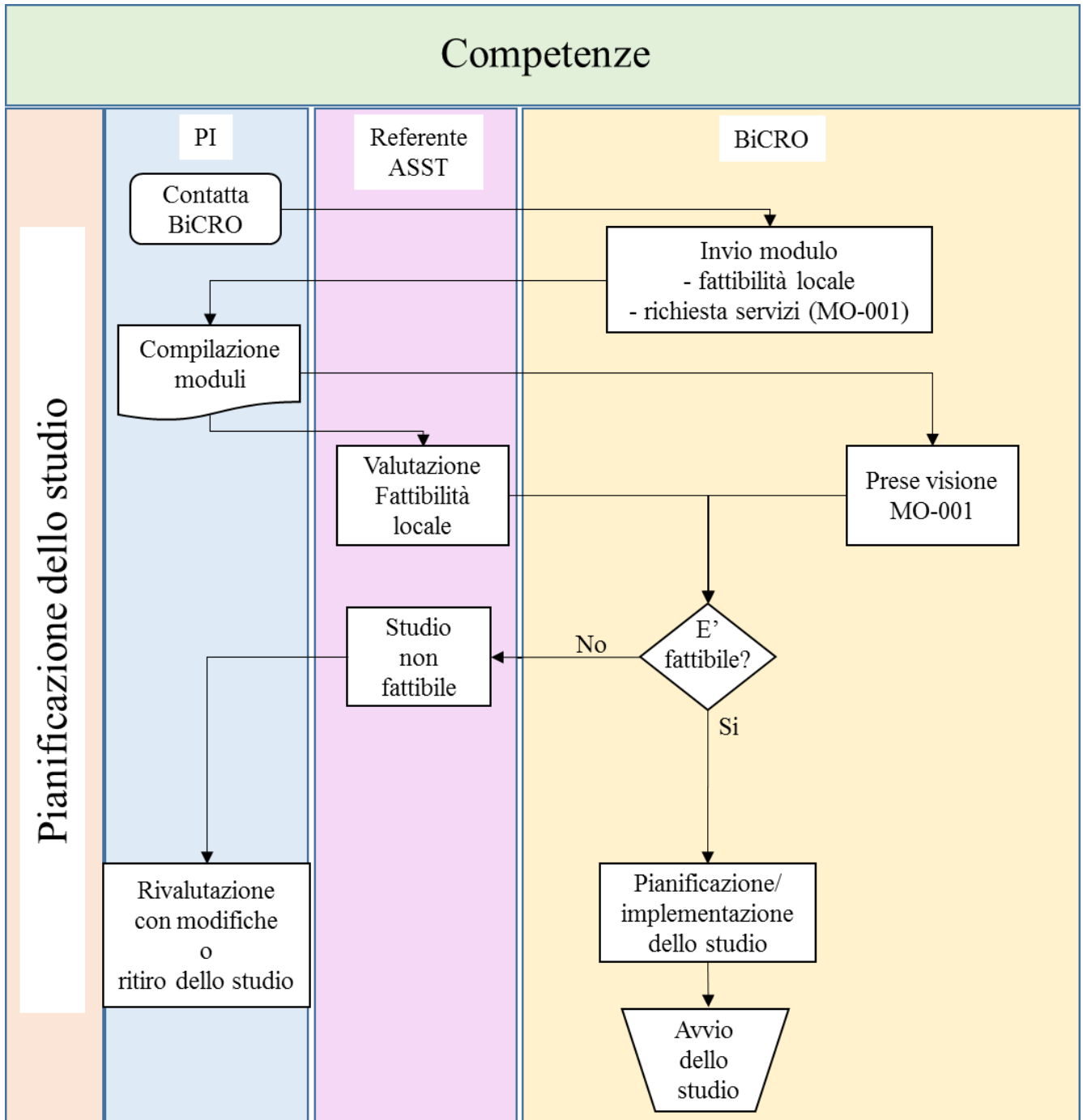



Fig. 1 Flow-chart che rappresenta i rapporti che intercorrono tra PI, Referente ospedaliero per la ricerca (Referente ASST) e BiCRO; le attività di responsabilità del PI capeggiano su sfondo blue; le attività di responsabilità del Referente ASST capeggiano su sfondo rosa; le attività di responsabilità del BiCRO capeggiano su sfondo ocra.

| | | | |
|---|---|-------------------------------|--------------|
|  | Documento Organizzativo e Piano per la Qualità | Rev. 1.3 | Pag.10 di 10 |
| | | Data 20/09/2019 ASST Monza | |
| | | BiCRO-DO-000 | |

7. Documenti di riferimento

Decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 “Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private” (Supplemento Ordinario n. 37 alla GU n. 42 del 20/02/1997)

D.M. 15 luglio 1997 n° 162 “Recepimento delle linee guida della U. E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (G.U. N°191 del 18/8/97)

D.M. 19 Marzo 1998 “Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali” (G.U. N. 122 del 28/5/1998 pag. 22) integrato con D.M. 7 Ottobre 1998 (G.U. N. 274 del 23/11/98).

D.M. del 21 Dicembre 2007 “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico” (G.U. N. 58 del 3/3/2008)

D.M. del 14 Luglio 2009 “Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (G.U. N. 213 del 14/9/2009)

D.M. del 15 Novembre 2011 “Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (G.U. N. 11 del 14/1/2012)

D.Lvo del 10 agosto 2018 “Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati). (18G00129) (G.U. N.205 del 04-09-2018)

Decreto Regione Lombardia n. 1818 del 6 marzo 2012 “Approvazione di uno schema di contratto per la conduzione di sperimentazioni cliniche”

Determinazione AIFA del 19 giugno 2015 “Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all’articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all’articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determinazione n. 809/2015)” (G.U. N. 158 del 10/7/2015)

Determina AIFA del 29 marzo 2016 “Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell’articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015 (Determinazione n. 451/2016)” (G.U. N. 78 del 4/4/2016).