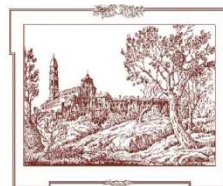


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA

Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Modus Operandi
per la Ricerca Clinica presso la
STRUTTURA SEMPLICE
DIPARTIMENTALE
DI CHEMIOTERAPIA DEI TUMORI
DELL'APPARATO LOCOMOTORE

MAGGIO 2015

GRUPPO DI LAVORO

Dr. Stefano Ferrari

Dr.ssa Emanuela Marchesi




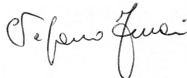
Redazione			Approvazione		
Data	Nome e cognome	Firma	Data	Nome e cognome	Firma
09Set2014	Emanuela Marchesi		09Set2014	Ferrari Stefano	
06Mag2015	Emanuela Marchesi		06Mag2015	Ferrari Stefano	

Tabella delle revisioni

Rev. N°	Data	Descrizione delle modifiche
1	09Set2014	Aggiornamento per implementazione del DH e delle attività in carico all'Ufficio Studi Clinici della SSD di Chemioterapia dell'apparato locomotore
2	06Mag2015	Aggiornamento per modalità di archiviazione delle cartelle cliniche dei pazienti e delle attività in carico all'Ufficio Studi Clinici della SSD di Chemioterapia dell'apparato locomotore

N°	Elenco Allegati
1	Piano Organizzativo SSD di Chemioterapia dell'apparato locomotore (vers. Febbraio 2014)
2	Matrice competenze (vers.28 Ottobre 2010)
4	Delibera 227 del 23 Maggio 2011
5	Istruzione operativa per <i>"Archiviazione e movimentazione della documentazione sanitaria e amministrativa da parte del personale IOR e del Cup2000"</i>

Abbreviazioni e Acronimi

SSD	Struttura Semplice Dipartimentale
IOR	Istituto Ortopedico Rizzoli
DH	Day Hospital
ICH-GCP	International Conference of Harmonization- Good Clinical Practice
SIR	Sistema Informatizzato del Rizzoli
CED	Centro Elaborazione Dati
TAC	Tomografia Assiale Computerizzata
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
Rx	Raggi X
PET	Positron Emission Tomography

Definizioni

CONTENUTO

INTRODUZIONE	5
SCOPO	5
ORGANIZZAZIONE	5
Organigramma	6
ATTIVITA'	6
Attività di pre-studio	6
Modalità di valutazione e accettazione di un progetto di ricerca da parte della SSD di Chemioterapia	6
Modalità di approvazione scientifica, etica ed amministrativa da parte dello IOR	7
Modalità di raccolta della documentazione pre-studio e contatti con il promotore	7
Valutazione di feasibility.....	7
Attività di apertura centro.....	8
Attività in corso di espletamento dello studio	8
Aggiornamento e training dello staff di ricerca.....	8
Processo di ottenimento del Consenso Informato.....	9
Cartelle Cliniche	9
Revisione dei referti di laboratorio	11
Revisione dei referti di diagnostica per immagine e valutazione di efficacia	12
Valutazione di tossicità	12
Segnalazione di Eventi Avversi.....	12
Revisione dei casi	12
Modalità di richiesta e conservazione del farmaco/prodotto sperimentale	13
Modalità di preparazione del farmaco sperimentale.....	13
Inserimento dati	14
Comunicazione con il Comitato Etico.....	14
Comunicazioni con promotore, attività di monitoraggio, audit ed ispezioni	14
Training/formazione studio specifica.....	14
Attività di chiusura studio	14
Archiviazione delle cartelle cliniche.....	15
GESTIONE DELLE NON CONFORMITA	15

INTRODUZIONE

Questo documento riporta le modalità con cui vien condotta la Ricerca presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore.

Fermo restando quanto riportato nel documento "Piano Organizzativo della Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore" (versione sett. 2009) – e regolarmente approvato nel piano di accreditamento dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, sono qui riportate in modo specifico le attività e la loro modalità di esecuzione correlate alle sperimentazioni cliniche.

La SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore è dedicata esclusivamente alla ricerca clinica e al trattamento dei tumori primitivi dell'apparato locomotore.

Le forme tumorali prevalentemente trattate sono costituite da tumori primitivi dell'osso, in particolare Osteosarcoma e Sarcoma di Ewing. Sono peraltro trattate anche neoplasie ossee più rare (Istiocitoma fibroso maligno, Leiomiosarcoma, Fibrosarcoma, Angiosarcoma, Condrosarcoma mesenchimale, forme de-differenziate di Condrosarcoma) e alcuni sarcomi dei tessuti molli per cui è indicato un trattamento chemioterapico.

La principale mission del reparto è quella di studiare e sperimentare nuove forme di trattamento chemioterapico, per i pazienti con sarcoma dell'apparato muscolo-scheletrico, mediante la promozione e la partecipazione a studi nazionali ed internazionali di fase II e fase III.

Presso la SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, vengono svolti studi clinici di tipo interventistico e non interventistico.

Tutti gli studi clinici interventistici, osservazionali e/o biologici, sponsorizzati (da aziende farmaceutiche, istituti o associazioni no profit, gruppi internazionali..) o spontanei, sono seguiti in ottemperanza alle linee guida ICH-GCP e a tutta la normativa nazionale ed internazionale applicabile vigente in materia di regolamentazione della ricerca clinica.

SCOPO

Scopo di questo documento è quello dettagliare le modalità con cui la Ricerca viene condotta presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore.

Tali modalità si applicano ad ogni fase (feasibility, pre-trial, ongoing e close-out) di tutti gli studi clinici e biologici (es: ricerca traslazionale) su farmaci, prodotti biologici o dispositivi medici che coinvolgono la Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore.

ORGANIZZAZIONE

Alla struttura clinica e assistenziale della Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, per la conduzione della ricerca si affianca quella dell'Ufficio Studi Clinici della Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, il cui compito e responsabilità è quello di garantire la compliance con i requisiti regolatori e studio-specifici richiesti.

L' Ufficio Studi Clinici si compone di un Responsabile della coordinazione delle attività di ricerca clinica (Dott.ssa Emanuela Marchesi), di una Clinical Trial Coordinator (Dr.ssa Martina Piccinni Leopardi) e di una Data Manager (Dr.ssa Annalisa Nobile).

Organigramma

Dr. Stefano Ferrari: Responsabile SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotori
Dr.ssa Emanuela Palmerini: Dirigente Medico referente per la conduzione degli studi clinici
Dr. Massimo Eraldo Abate: Dirigente Medico
Dr.ssa Marilena Cesari: Dirigente Medico
Dr.ssa Alessandra Longhi: Dirigente Medico
Dr.ssa Anna Paioli: Dirigente Medico
Dr.ssa Emanuela Marchesi: Clinical Research Coordinator Manager
(coordinatore delle attività dell'Ufficio Studi Clinici)
Dr.ssa Martina Piccinni Leopardi: Clinical Research Coordinator
(coordinatore delle attività di ricerca)
Dr.ssa Annalisa Nobile: Data Manager
Claudio Beghelli: CPSE (Responsabile del Servizio assistenziale della SSD Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore)
Laura Girardi: attività di Segreteria

ATTIVITA'

Attività pre-studio

Modalità di valutazione e accettazione di un progetto di ricerca da parte della SSD di Chemioterapia

La SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore valuta scientificamente ogni progetto di ricerca clinica proposto e a sua volta elabora protocolli di cui è promotore no profit. La designazione del ruolo di Sperimentatore Principale viene fatta dal responsabile della struttura che, nella quasi totalità dei casi, ne assume l'incarico.

Lo Sperimentatore Principale, con l'assunzione di tale ruolo, assicura che la ricerca venga condotta secondo quanto previsto dal protocollo di studio e in conformità alla normativa applicabile.

Lo Sperimentatore Principale identificato dalla SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, individua il personale coinvolto nella sperimentazione a cui delega sotto sua responsabilità e sulla base della qualifica (vedi Matrice delle Competenze in allegato al Piano Organizzativo della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore) le diverse attività previste dallo studio.

Durante la fase di pre-studio lo Sperimentatore Principale, supportato dall'Ufficio Studi Clinici, organizza incontri con lo staff designato (medici, farmacisti, infermieri, personale di laboratorio, personale di radiologia e ogni altro professionista coinvolto nell'esecuzione dello studio) per la presentazione della ricerca in oggetto e il training sulla sua modalità di esecuzione in conformità al protocollo e agli aspetti normativi vigenti.

Modalità di approvazione scientifica, etica ed amministrativa da parte dello IOR

Ogni protocollo accettato dalla SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, viene sottoposto, come da procedure interne all'Istituto Ortopedico Rizzoli, alla valutazione scientifica da parte della Direzione Scientifica dello IOR (Direttore f.f: Prof. M. Marcacci).

Una volta ottenuta tale approvazione scientifica, lo studio viene sottoposto alla valutazione da parte del Comitato Etico dello IOR, secondo le modalità riportate al sito http://www.ior.it/Sito/frmRicerca_ComitatoEtico.aspx?IDItem=54&IDCont=50

A parere etico positivo ottenuto, il contratto amministrativo (ove applicabile) viene finalizzato da parte dell'Ufficio Progetti Europei (sito internet:

http://www.ior.it/Sito/frmAreaAmministrativa_DettUfficio.aspx?IDItem=64&IDCont=83&IDUO=18) di cui il Dr. Andrea Rizzi è referente.

Solo all'ottenimento delle approvazioni scientifica, etica ed amministrativa (finalizzazione del contratto) la SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore può essere attivata e dare inizio alla sperimentazione clinica approvata.

Raccolta della documentazione pre-studio e contatti con il promotore

Nella fase di pre-studio è compito dell'Ufficio Studi Clinici produrre e raccogliere tutta la documentazione essenziale necessaria alla valutazione etico-scientifica e tutti i documenti necessari per documentare l'attività in conformità agli standard regolatori/normativi applicabili.

E' compito del personale dell'Ufficio Studi Clinici seguire tutti gli aspetti logistici relativi alla fase di pre-trial, mantenere i contatti con la segreteria del Comitato Etico (compilazione della modulistica centro-specifica necessaria per la richiesta del parere etico) nonché di raccogliere e archiviare la documentazione di studio con la supervisione diretta dello Sperimentatore Principale.

Nel corso della fase di pre-trial, l'Ufficio Studi Clinici è responsabile dei contatti con lo sponsor e di organizzare con il promotore il tour delle facilities coinvolte nello studio, quando richiesto.

Per gli studi che prevedono l'utilizzo del laboratorio locale per le valutazioni di safety, in questa fase vengono resi disponibili i valori di normalità per gli esami richiesti (divisi per sesso e fascia di età), copia dei Certificati di Qualità e il Curriculum Vitae del responsabile della SSD Patologia Clinica (Dr.ssa Loredana Pratelli), presso cui tali esami vengono effettuati.

Valutazioni di feasibility

L'attività dell'Ufficio Studi Clinici e del Responsabile della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore è volta anche alla compilazione di questionari/valutazioni di feasibility proposti dai promotori della ricerca nelle fasi di selezione dei centri partecipanti allo studio.

L'analisi di fattibilità viene effettuata dal responsabile della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore insieme al responsabile della coordinazione delle attività di ricerca clinica, valutando i seguenti parametri:

- popolazione richiesta (pianificazione della casistica sulla base della revisione dei database della struttura)
- criteri di arruolamento

- presenza di studi competitivi
- periodo di arruolamento
- tipo e tempistica delle attività richieste (studi di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD), sottostudi biologici, attività di revisioni centralizzate e attività studio specifiche)
- necessità di coinvolgimento di altre strutture (facilities) quali laboratorio, servizio di radiologia, servizio di anatomia patologica o altro
- necessità di strumentazione studio-dedicata
- tipologia di farmaco, sua modalità di conservazione, preparazione, somministrazione e schedula di somministrazione
- tempo adeguato del personale per la conduzione dello studio
- utilizzo di sistemi studio-specifici (sistemi IXRS, EDC, study platform...)
- ogni altro requisito studio-specifico

Attività di apertura centro

La SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore partecipa alle attività richieste per l'attivazione (start-up) del centro, secondo le modalità previste da ogni singolo studio, garantendo il rispetto della normativa e di tutte le procedure applicabili.

Lo Sperimentatore Principale designato è responsabile di ricevere e fornire un adeguato training a tutto il personale coinvolto e delegato nello studio clinico, sia sugli aspetti clinici, logistici, gestionali e regolatori della sperimentazione in oggetto.

In questa fase l'Ufficio Studi Clinici elabora "Checklist" studio-specifiche per:

- Attività/procedure previste per ogni singola visita
- Elenco degli esami di laboratorio da eseguire ad ogni visita
- Procedure previste per la conservazione, ricostituzione, diluizione, somministrazione del prodotto sperimentale (se e dove applicabili)
- Procedure *ad hoc* studio specifiche

e Worksheets per:

- Prelevi di PK e PD (se applicabili)
- EGC da eseguire in sequenza (se applicabili)
- Questionari, diari studio-specifici (od altro)

Attività in corso di espletamento dello studio

Aggiornamento e training dello staff di ricerca

Una volta attivata la sperimentazione clinica, lo Sperimentatore Principale organizza degli incontri periodici per valutare l'andamento dello studio e per verificare che il personale designato operi secondo quanto delegato e previsto.

La frequenza di tali incontri è stabilita sulla base dell'arruolamento, dell'andamento dei casi arruolati, dell'insorgenza di eventi avversi, di cambiamenti del protocollo o del profilo di sicurezza dell'oggetto sottoposto ad investigazione o di richieste di eventuali promotori.

Negli incontri viene valutata l'aderenza allo studio e qualora si riscontrino deviazioni o non conformità, vengono individuate, implementate e documentate le appropriate misure correttive.

Processo di ottenimento del Consenso Informato

Il medico dello staff clinico designato alla raccolta del Consenso Informato, organizza un incontro con il paziente (rappresentante legale –se applicabile- e in presenza di testimone imparziale – se necessario) al fine di presentare le finalità, le modalità, gli intenti, i rischi ed i benefici della partecipazione alla sperimentazione clinica in oggetto, da parte di un soggetto potenzialmente eleggibile.

In questa fase al soggetto arruolabile viene data copia dell' informativa affinché possa avere un tempo adeguato per valutare la sua partecipazione o meno alla sperimentazione proposta.

E' accettato che, per particolari situazioni cliniche, a giudizio motivato da parte dello sperimentatore e previo colloquio informativo telefonico, il modulo informativo possa essere inviato preliminarmente via fax al candidato. Tale procedura non si intende come sostitutiva del colloquio informativo che deve comunque espletato.

In caso di soggetti minori il colloquio preliminare di presentazione dello studio (finalità, modalità, intenti, rischi e benefici della partecipazione) viene condotto con entrambi i genitori. Successivamente, in modo comprensibile all'età del bambino/adolescente ed in accordo con i genitori, il minore viene informato nella modalità ritenuta più idonea e valutata caso per caso sulla base delle raccomandazioni dei genitori.

In assenza di una esplicita opposizione da parte dei genitori, ai minori viene richiesto di sottoscrivere un assenso al protocollo qualora specificatamente richiesto dallo studio.

Una volta ottenuto il consenso informato scritto, una fotocopia viene data al paziente e la copia originale viene conservata nella cartella clinica, come per procedura dell'Istituto Ortopedico Rizzoli.

Copia conforme all'originale viene archiviata nello "study file" del centro.

Il processo di ottenimento del consenso viene documentato nei documenti sorgente del paziente (cartella di ricovero, cartella di Day Hospital, referto della visita ambulatoriale).

Cartelle cliniche

La documentazione clinica del paziente consta delle cartelle cliniche relative ai ricoveri (in regime ordinario o di Day Hospital) e della documentazione relativa alle prestazioni ambulatoriali.

Per i pazienti che sono stati almeno una volta ricoverati presso lo IOR, al loro primo ingresso viene creata una cartella clinica cartacea (con numero unico) che raccoglie tutti i documenti a partire dalla data del primo ricovero.

Il SIR rappresenta la cartella elettronica nella quale le visite, le prestazioni erogate, i diari clinici, l'indirizzo del paziente, le annotazioni, la descrizione di eventuali interventi,... vengono generati, raccolti ed archiviati.

Gli accessi al SIR sono attribuiti dal CED su richiesta del diretto supervisore sulla base dell'unità di appartenenza, ruolo professionale e livello di accesso (consultazione, compilazione,...)

Le procedure che regolamentano la funzionalità (backup, accessi sicuri, assegnazione delle credenziali, livelli di accesso, tracciabilità degli ingressi e modifiche, scadenza periodica delle password) sono di responsabilità del CED e presso di loro conservate.

Ogni medico ha un proprio accesso unico e personale con cui accede al SIR per la consultazione e per l'inserimento dei dati (compilazione della cartella).

Le informazioni inserite nel SIR vengono stampate e archiviate nella cartella cartacea del paziente.

All'interno della cartella cartacea vengono inoltre archiviati diari infermieristici, schemi terapeutici, referti di eventuali consulenze, diari e annotazioni che sono redatte solo in formato cartaceo ed eventuale copia della documentazione sanitaria posseduta in originale dal paziente.

Per pazienti ricoverati in regime di Day Hospital viene creata all'ammissione una cartella di DH, nella quale il diario clinico ed infermieristico vengono implementati ad ogni "rientro" facente parte del medesimo ricovero di DH.

Solo alla dimissione dal DH, la cartella cartacea viene definitivamente chiusa con archiviazione dei diari, dei referti di diagnostica, di eventuali consensi, consulenze o altra documentazione portata dal paziente.

Le cartelle cliniche di ricovero e di DH una volta terminato il ricovero/DH vengono trattenute presso la segreteria il tempo necessario al loro aggiornamento e controllo qualità.

Terminata tale procedura le cartelle vengono chiuse con l'apposizione della firma del responsabile della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore.

Ogni cartella di ricovero o DH generata a partire dal 1 Gennaio 2015, dopo la firma del responsabile viene inviata all'archivio cartelle cliniche del CUP2000 di Minerbio (BO) secondo quanto deliberato nella documento *"Determinazioni in ordine all'affidamento alla Società CUP 2000 S.P.A. del Servizio di archiviazione, digitalizzazione e consultazione su web della documentazione clinica amministrativa"* (delibera nr. 227 del 23 Maggio 2011).

Una volta giunte presso l'archivio del centro servizi CUP2000 di Minerbio (BO), le cartelle cartacee vengono completamente scansionate dal Centro Scansione di Minerbio: il pdf generato è accessibile, non modificabile, visionabile, scaricabile e stampabile tramite il SIR.

L'archivio cartaceo e la cartella digitalizzata è conforme ai requisiti di legge e risponde ai requisiti di archiviazione obbligatori da normativa. Il sistema di archiviazione è validato e dotato da sistemi di qualità che ne garantiscono la compliance con i requisiti di accesso, conservazione e protezione dei dati contenuti.

La cartella digitalizzata (copia esatta di quella cartacea), considerata come un documento a valore legale, viene consultata in modo telematico tramite il SIR con il quale è integrata.

In caso di necessità rilevante (ispezioni o audit) è possibile fare richiesta della cartella cartacea con un preavviso di almeno 7 giorni mediante l'utilizzo di un apposito modulo.

L'archivio CUP2000 provvederà ad inviarla alla SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore.

L'archiviazione e movimentazione delle cartelle viene gestita secondo quanto riportato nel documento dell'Istituto: *"Archiviazione e movimentazione della documentazione sanitaria e amministrativa da parte del personale IOR e del Cup2000"*.

Le cartelle cliniche di ricovero e DH create prima del 1 Gennaio 2015 vengono conservate a tempo indeterminato presso l' *"Archivio Cartelle Radiografiche"* dello IOR e sono sempre consultabili in cartaceo facendo richiesta alla segreteria dell' *"Archivio Cartelle Radiografiche"*. Tale modalità di archiviazione si applica solo ai pazienti oncologici che non hanno avuto più alcun ricovero presso lo IOR dopo il 1 Gennaio 2015.

Tramite il SIR si ha accesso al sistema DNWEB che raccoglie la refertazione di tutti gli esami di laboratorio effettuati presso il Modulo Dipartimentale di Patologia Clinica e del Modulo di Anatomia Patologica.

In caso di pazienti che vengono seguiti solo ambulatorialmente presso la nostra struttura, non essendo richiesta per legge alcuna cartella clinica cartacea ai fini degli studi clinici, tutta la documentazione quali "diari della visita", referti di laboratorio e copia di ogni documento di rilevanza per lo studio (es. referti, visite presso altre divisioni e/o strutture) viene raccolta in una specifica cartella *ad hoc* che viene numerata con il numero/codice progressivo del paziente nello studio.

Tali cartelle vengono archiviate per tutto il periodo di permanenza in studio del paziente nell'Ufficio Studi Clinici della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore. La SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore assicura l'accesso al monitor ai documenti sorgente mediante la loro visualizzazione e stampa tramite il SIR.

Per procedura aziendale non viene concesso l'accesso diretto al personale preposto al monitoraggio/audit/ ispezioni, ma la visualizzazione e verifica dei dati presenti nel SIR avviene insieme allo sperimentatore, che vi accederà con le sue credenziali personali, e sarà a fianco a monitor/audit/ispettore nel corso della verifica.

Il monitor potrà verificare i dati attraverso la copia stampata che è conforme alla copia originale archiviata presso l'archivio del centro servizi CUP2000 di Minerbio (BO).

Revisione dei referti di laboratorio

Una volta richiesto un esame di laboratorio alla SSD Patologia Clinica, i referti sono disponibili/visibili nel sistema informatizzato dell'Istituto (DNWEB) non appena inizia il processo di refertazione.

E' procedura dello staff medico vedere e valutare il referto degli esami solo a schermo non appena esso è disponibile a metà mattinata; solo in un secondo tempo i referti vengono stampati. Si sottolinea che il processo di stampa non è contestuale alla presa visione dei referti di laboratorio: l'orario di presa visione viene riportato nel referto stampato in modalità "provvisoria" e viene firmato dal medico che lo ha visionato.

Qualora si renda necessaria l'esecuzione di esami di laboratorio non effettuati dalla SSD Patologia Clinica, questi vengono richiesti ad altri laboratori appartenenti al Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia Romagna, che anticipa il referto tramite fax per poi inviarlo in copia originale tramite servizio postale.

Nel caso in cui lo studio preveda l'utilizzo di un laboratorio centralizzato, il personale dell'Ufficio Studi Clinici sarà responsabile della gestione, della preparazione e dell' invio dei campioni secondo le modalità previste; garantirà inoltre la conservazione dei kits in conformità alle

specifiche indicate, ne verificherà la data di scadenza e, in caso di necessità, provvederà al riordino.

L'Ufficio Studi Clinici della SSD di Chemioterapia dei tumori dell'Apparato Locomotore dispone di personale certificato IATA.

Revisione dei referti di diagnostica per immagine e valutazione di efficacia

Ogni procedura di diagnostica per immagini (TAC, RMN, Rx, ...) viene rivista e valutata collegialmente (oncologi, chirurghi ortopedici, chirurghi toracici e radiologi) al fine di individuare e misurare (secondo i criteri applicabili allo studio in oggetto) le lesioni indicative di malattia e seguirne l'evolversi con la terapia.

Per tale motivo, ove il referto originale non riporti la refertazione secondo i criteri previsti dallo studio (es. RECIST 1.1), l'oncologo, previa misurazione, riporta i valori richiesti nella cartella clinica del paziente.

Tale valutazione integra e completa il referto del radiologo.

In caso di PET, queste vengono eseguite presso la U.O. Medicina Nucleare del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina di Laboratorio dell' Ospedale Sant'Orsola di Bologna, che rappresenta un servizio di consulenza integrato con lo IOR.

Valutazione di tossicità

La tossicità legata alle terapie oggetto di studio clinico viene valutata ogni volta nel corso delle visite previste dallo studio ed in eventuali visite *ad hoc* a seconda dei casi.

In aggiunta, dalle ore 11:00 alle 12:30 e dalle 16:30 alle 18:00 è attiva una linea telefonica dedicata (051-63.66.199) a cui un medico oncologo risponde ai pazienti che sono in trattamento chemioterapico presso la SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore.

Ogni paziente in trattamento chemioterapico riceve specifiche indicazioni sulla comunicazione/inoltro dei referti di laboratorio per indagini ematologiche, biochimiche (o altre, dove applicabile) al personale oncologo, cosicché la tossicità possa essere sempre monitorata da parte del medico, possano essere fornite le opportune terapie di supporto e possano essere intraprese le decisioni cliniche appropriate alla gestione degli effetti tossici da chemioterapia.

Tutti gli eventi avversi registrati in corso di studio vengono riportati nei documenti sorgente e in caso di rispondenza ai criteri di serietà previsti dal protocollo, viene fatta la segnalazione secondo le modalità previste.

Segnalazione Eventi Avversi Seri

La segnalazione di eventi avversi seri viene fatta secondo le modalità riportate dal protocollo e mediante l'utilizzo dei SAE forms studio-specifici (forniti dal promotore), nelle tempistiche richieste (segnalazione immediata non appena nota)

Tale segnalazione viene documentata nei documenti sorgente dello studio.

Revisione dei casi

Ogni Martedì i medici della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore e il personale dell'Ufficio Studi Clinici partecipano a riunioni interdisciplinari dove i vari casi clinici vengono discussi con i colleghi ortopedici, radioterapisti, radiologi e anatomo-patologi.

A tali riunioni tutto il personale dell'Ufficio Studi Clinici partecipa in veste di auditor.

Ogni mercoledì mattina si svolge in reparto una riunione con i colleghi della Chirurgia Generale ad indirizzo toracico per discutere i casi clinici di interesse comune.

Modalità di richiesta e conservazione del farmaco/prodotto sperimentale

In caso di studi che prevedono l'utilizzo di farmaco sperimentale, questo viene conservato in base alla sua natura e alle modalità di conservazione previste presso la farmacia ospedaliera. Al momento dell'autorizzazione dello studio, lo staff della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, insieme ai farmacisti del Servizio di Farmacia interno, mette a punto un modulo di richiesta farmaco sperimentale specifico per ogni studio, che viene utilizzato al momento della sua richiesta.

Il giorno della sua somministrazione/dispensazione, la farmacia ospedaliera invia il farmaco sperimentale alla SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore previa presentazione dello specifico modulo compilato, firmato, timbrato e datato da un medico della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore (tale modulo viene conservato presso la farmacia insieme a tutta la documentazione di carico e scarico del farmaco in oggetto).

La somministrazione/dispensazione del farmaco sperimentale viene documentata, ove previsto, anche in moduli specifici solitamente forniti dallo sponsor.

Una volta somministrato/dispensato il farmaco sperimentale, il suo contenitore (vuoto o parzialmente utilizzato) viene gestito secondo le modalità indicate dallo sponsor o (in assenza di tali procedure) viene gestito secondo le modalità previste per lo smaltimento delle sostanze in essere presso lo IOR.

La documentazione relativa alla conservazione del farmaco è archiviata in copia originale presso il Servizio di Farmacia.

Il Servizio di Farmacia è responsabile anche della conservazione della documentazione che riguarda la conformità di conservazione secondo le diverse specifiche (log della temperatura dei frigoriferi,...) e dispone di procedure specifiche per la gestione di deviazioni delle condizioni di conservazione richieste (es. sbalzi termici, avarie dei sistemi refrigeranti...)

Il Servizio di Farmacia ha personale esperto e qualificato per eventuali processi di ri-etichettatura dei farmaci sperimentali (ove questo aspetto si renda necessario)

Modalità di preparazione del farmaco sperimentale.

In caso di farmaci a somministrazione per infusione, è cura dello sperimentatore la compilazione di una scheda nella quale vengono indicate la modalità di preparazione, diluizione, infusione/somministrazione (o altre procedure specifiche) dei farmaci in uso.

Tale scheda viene archiviata in un apposito folder che il personale infermieristico consulta ogni volta che deve preparare ed infondere/somministrare il farmaco in oggetto.

La diluizione e la preparazione delle sacche da infusione dei farmaci sperimentali avviene nella camera di diluizione presso il reparto della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, nel rispetto delle procedure relative alla diluizione di farmaci oncologici e di quelle previste per gli specifici farmaci in studio.

In caso di studi in cieco che prevedano la gestione del farmaco in aperto, è cura del responsabile della ricerca redigere uno specifico "Modus Operandi per la gestione del farmaco in cieco" che descrive le procedure e le specifiche attività correlate al farmaco in studio.

Inserimento dei dati

L'inserimento dei dati nelle schede di raccolta dati viene effettuato dal personale dell'Ufficio Studi Clinici e/o dai medici dello staff (a seconda di quanto definito/assegnato dallo Sperimentatore Principale)

E' compito del responsabile dell'Ufficio Studi Clinici, quello di supervisionare la qualità e le tempistiche di inserimento dei dati e di assicurarsi che il data-entry avvenga nel modo più tempestivo possibile (timely manner), accurato e in accordo a quanto previsto dal protocollo in studio.

E' compito ed obbiettivo di qualità dell'Ufficio Studi Clinici assicurare che ogni richiesta di chiarimento (DCF/query) venga evasa e risolta entro i tempi richiesti e previsti dal promotore.

In caso di utilizzo di EDC, l'Ufficio Studi Clinici assicura di disporre di personale con comprovata esperienza nell'inserimento dati in sistemi remoti e che i computers della Struttura con i quali si accede a tali sistemi non presentano vincoli di accesso a siti esterni.

Il personale responsabile dell'inserimento dati garantisce la disponibilità all'esecuzione dei training specifici per il data entry nei diversi EDC.

Comunicazioni con il Comitato Etico

E' compito dello Sperimentatore Principale mantenere i contatti con il Comitato Etico dello IOR, provvedere all'annuale aggiornamento dell'andamento della sperimentazione ed aggiornarlo tempestivamente in caso di deviazione/violazione dalle procedure approvate.

Comunicazioni con promotore, attività di monitoraggio, audit ed ispezioni

Tutte le comunicazioni con i promotori della ricerca vengono gestite dal personale dell'Ufficio Studi Clinici che le indirizza al personale di competenza.

In caso di ispezioni la SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore garantisce la disponibilità e l'accesso a tutta la documentazione pertinente allo studio e a tutte le facilities coinvolte ai promotori (monitors e auditors) e al Comitato Etico dello IOR e alle autorità regolatorie competenti.

Training/formazione studio specifica

Lo staff, clinico e non, della SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore partecipa, quando e se richiesto, ad Investigator's Meeting, incontri, training studio specifici, (es: sistemi ECD, piattaforme per l'invio di immagini alla revisione centralizzata, sistemi IXRS o altri sistemi) e meeting di aggiornamento relativi allo studio in oggetto.

Attività di chiusura studio

Una volta terminata la sperimentazione, la SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore si impegna alla conservazione della documentazione come previsto dalle normative vigenti, alla comunicazione di eventuali variazioni di interesse per lo sponsor e a comunicare al proprio Comitato Etico la chiusura della ricerca in oggetto.

Archiviazione delle cartelle cliniche

Le cartelle cliniche di ricovero di tutti i pazienti seguiti dalla SSD di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, vengono conservate a tempo indeterminato presso l'archivio del centro servizi CUP2000 di Minerbio (BO).

Tale archivio certificato e validato è riconosciuto da tutte le strutture sanitarie di Bologna e Provincia.

Sistemi di controllo qualità ne garantiscono la conformità ai requisiti di legge anche relativamente alla conduzione della ricerca clinica.

Le condizioni di archiviazione presso l' "*Archivio Cartelle Radiografiche*" sono tali da proteggere sia il contenuto dei dati sensibili in esse riportato, che il contenuto vero e proprio (protezione dal fuoco, ...)

Le cartelle *ad hoc* create per i pazienti seguiti ambulatorialmente, a studio completato vengono conservate a tempo indeterminato presso l'Ufficio Studi Clinici in condizioni di archiviazione tali da proteggere il loro contenuto.

Ogni variazione della modalità di archiviazione verrà comunicata allo promotore della ricerca

GESTIONE DELLE NON CONFORMITA'

Qualora nelle attività sopra riportate e nella conduzione della ricerca vengano individuate delle non conformità o delle deviazioni, lo Sperimentatore Principale e/o il responsabile di coordinazione delle attività di ricerca clinica, apportano le appropriate misure correttive (re-training dello staff di ricerca, comunicazione al promotore, azioni specifiche, implementazione di documentazione *ad hoc*...)

E' responsabilità dello Sperimentatore Principale e dell'Ufficio Studi Clinici assicurarsi che le azioni correttive vengano implementate e documentate.