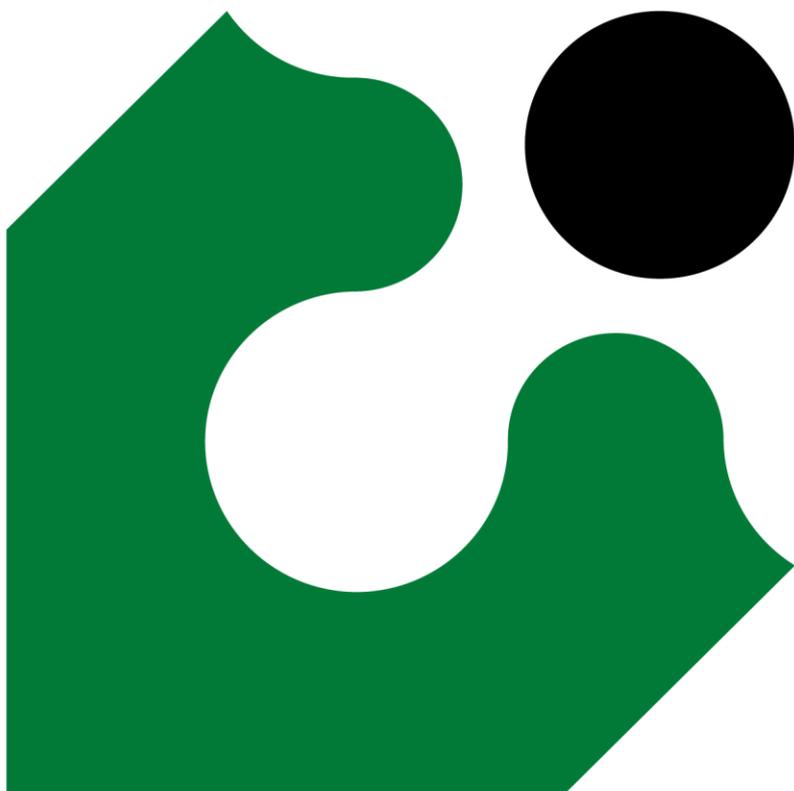


**Organizzazione, attivazione e gestione di un  
Clinical Trial Center in un ospedale generale;  
supporto informatico per l'identificazione di un  
fenotipo elettronico demografico-clinico-  
biologico paziente specifico**

Alessia Fumagalli  
Elisabetta Todisco

**Corso di formazione manageriale  
per Dirigenti di Struttura Complessa**

2022-2023





## **Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa**

**Codice corso:** UNIMI-DSC 2201/BE

**Ente erogatore:** Università degli Studi di Milano

### **GLI AUTORI**

Alessia Fumagalli, Direttore ff SC Pneumologia Riabilitativa, IRCCS INRCA POR Casatenovo (Lecco),  
a.fumagalli@inrca.it

Elisabetta Todisco, Direttore SC Ematologia, Ospedale di Busto Arsizio ASST Valle Olona,  
elisabetta.todisco@ASST-valleolona.it

### **IL DOCENTE DI PROGETTO**

*Marta Marsilio*, Professore Associato,  
Dipartimento di Economia, Management e Metodi Quantitativi  
Università degli Studi di Milano

### **IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO**

*Federico Lega*, Professore Ordinario  
Università degli Studi di Milano

Pubblicazione non in vendita.  
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento  
può essere pubblicata senza citarne la fonte.  
Copyright® PoliS-Lombardia

**PoliS-Lombardia**  
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano  
www.polis.lombardia.it



## INDICE

INTRODUZIONE	6
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	10
PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA DEL PROGETTO	12
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	15
METODOLOGIA ADOTTATA	16
DESCRIZIONE DEL PROGETTO	18
1.1 Funzioni e organizzazione del CTC	
1.2 Il personale	
1.3 Software di supporto all'attività di ricerca	
IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI, TEMPISTICHE e ANALISI DEI COSTI	37
1.1 Costituzione del CTC dell' ASST di Valleolona	
1.2 Riorganizzazione del CTO di IRCCS INRCA	
2. Disposizione di nuove risorse informatiche a supporto delle CTC	
3. Finanziamento del CTC	
RISULTATI ATTESI	41
CONCLUSIONI	46
CONTRIBUTO PERSONALE	47
LEGENDA ACRONIMI UTILIZZATI NEL TESTO	48
BIBLIOGRAFIA	49
RIFERIMENTI NORMATIVI	51

## INTRODUZIONE

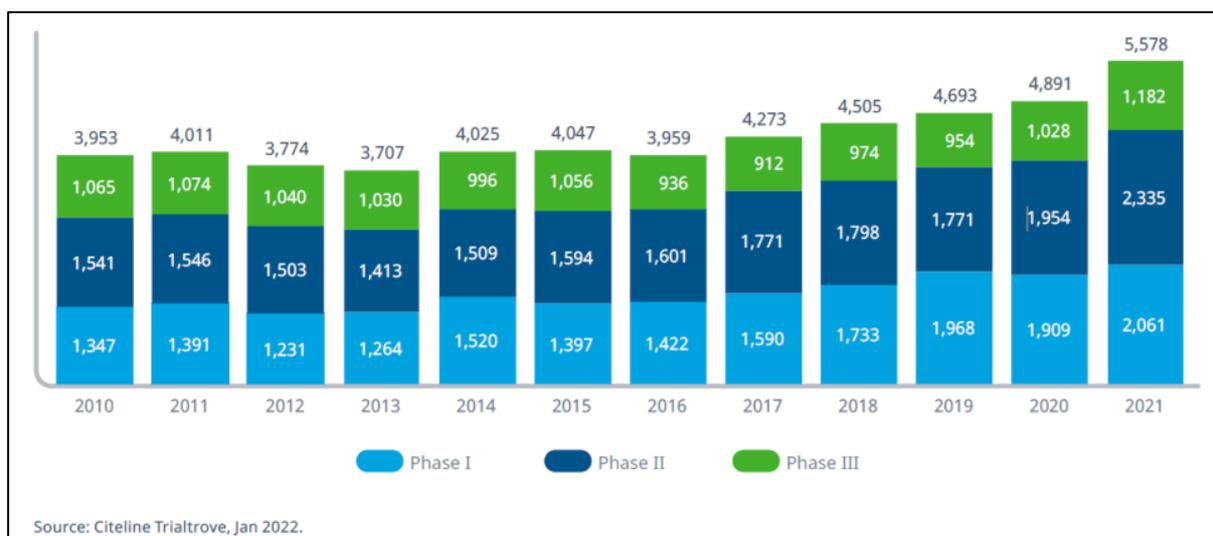
L'importanza e il valore delle sperimentazioni cliniche per i sistemi economici e sociali sono ormai ben conosciuti, grazie a numerose ricerche sul tema, sia per la ricerca profit, sostenuta dalle aziende farmaceutiche per lo sviluppo di nuovi farmaci, sia la ricerca indipendente non profit.

In occasione della pandemia COVID-19, la ricerca clinica sui vaccini si è rivelata uno strumento fondamentale per la resilienza e la ripresa dei sistemi economici in tutto il mondo, con risvolti addirittura geopolitici.

La crescente attenzione per il settore è testimoniata dall'andamento dei nuovi studi clinici iniziati globalmente ogni anno, che vede un incremento costante negli ultimi 5 anni come mostrato in figura 1.

**Figura 1 – Andamento nuovi studi clinici dal 2010 al 2021**

Fonte: IQVIA (2021)



In questo contesto, è fondamentale che l'Italia aumenti la sua competitività ed attrattività come sede ottimale per lo svolgimento di sperimentazioni cliniche, al fine di rimanere agganciata al trend espansivo globale e non perderne i vantaggi indotti. Negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza del valore della ricerca clinica da parte delle Istituzioni e dell'opinione pubblica, anche grazie a diverse ricerche che ne hanno evidenziato i benefici per il sistema-paese italiano: sociali, professionali ed anche economici.

In quest'ottica di implementazione delle sperimentazioni e della ricerca clinica, il Clinical Trial Center (CTC) costituisce uno strumento per promuovere, gestire e stimolare la ricerca profit e no profit nelle aziende.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

Il CTC è una struttura semplice che ha la finalità di coordinare i vari aspetti relativi all'attività della ricerca clinica fornendo supporto in ogni fase della sperimentazione clinica: dalla progettazione dello studio, all'esecuzione, alla rendicontazione finale e alla pubblicazione dei risultati.

Il CTC svolge un ruolo di interfaccia con i promotori degli studi, le Clinical Research Organization (CRO), i Comitati Etici e le autorità regolatorie e fornisce un supporto tecnico-amministrativo necessario per l'attivazione e la conduzione degli studi clinici.

Essi si distinguono in profit e no-profit, osservazionali e interventistici (retrospettivi e prospettici), monocentrici e multicentrici, nazionali e internazionali.

IL CTC garantisce che essi vengano condotti in accordo a quanto previsto dalle norme di buona pratica clinica (GCP- Good Clinical Practice) e alla normativa vigente.

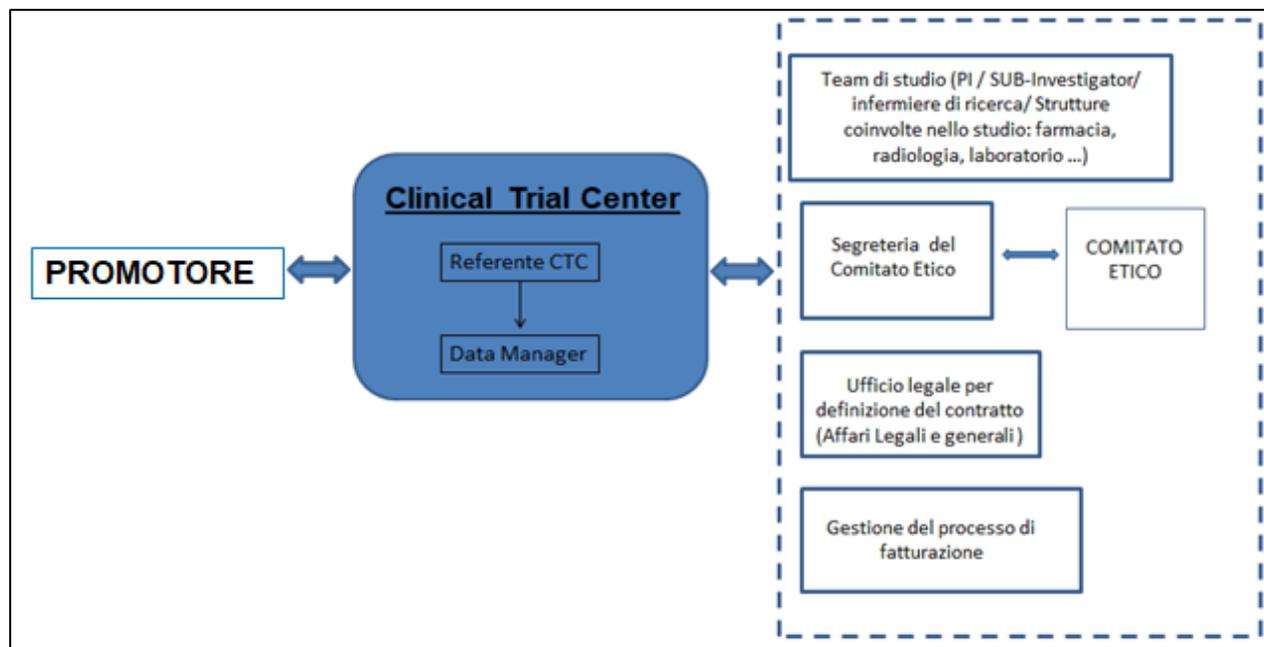
La struttura ospedaliera può essere centro promotore oppure aderire a proposte fatte da altri (aziende farmaceutiche, altre società scientifiche o IRCCS).

La struttura del CTC prevede la presenza di un nucleo operativo di data manager con specifiche competenze che lavorano sotto il coordinamento del Referente della Struttura (vedi figura 2).

Il personale del CTC è dedicato al coordinamento dello studio in tutte le sue fasi (fattibilità, attivazione, conduzione, conclusione).

**Figura 2 – Struttura e attività del CTC**

Fonte: elaborazione delle autrici



In base a quanto sopraesposto, la presenza di un CTC all'interno di un ospedale generale costituisce un'attrattiva per la ricerca clinica con la mission di migliorare la salute della popolazione supportando, in buona sintesi, l'assioma ben noto secondo il quale dove si fa ricerca si cura meglio.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

Oltre alla presenza di un CTC in grado di fornire un supporto qualificato per la conduzione di studi clinici, un'altra conditio sine qua non per implementare e finalizzare progetti di ricerca nazionali e internazionali e risolvere degli unmet clinical need, è la possibilità di disporre dei dati paziente-specifici in tempi brevi.

L'adozione di soluzioni informatiche a supporto dell'attività clinica hanno comportato l'aumento della quantità di dati disponibili in formato elettronico in ambito sanitario (Real World Data, RWD). La fonte principale di RWD è naturalmente il sistema informativo ospedaliero inteso come la somma di tutti gli applicativi utilizzati per raccogliere dati durante la pratica clinica all'interno di un centro clinico.

Tuttavia gli innumerevoli applicativi (flussi) presenti nei diversi servizi delle aziende ospedaliere (W Hospital, 28 San ecc...), oltre a variare notevolmente da un'organizzazione all'altra, sono caratterizzati da "verticalità" non essendo intercomunicanti.

Ad oggi infatti vengono utilizzati prevalentemente allo scopo di quantificare il numero di prestazioni (ricoveri, accessi in PS, dimissioni, durata della degenza, numero di prestazioni ambulatoriali, MAC, ...) erogate dall'ospedale e quindi con prevalente finalità di controllo, rendicontazione e pianificazione ed eventuale redistribuzione delle risorse.

Il limite della "verticalità" di tali sistemi informatici potrebbe essere superato mediante dei software ETL (Extraction Transformation and Loading) che consentono di estrarre dai singoli sistemi informatici verticali variabili strutturate convogliandole all'interno di una "data warehouse" (contenitore di dati). Tuttavia molte informazioni paziente specifiche relative all'andamento clinico, all'efficacia delle terapie e all'outcome vengono riportate non come "informazioni strutturate" ma testuali in formato PDF (lettere di dimissione, referti ambulatoriali, referti Mac, referti istologici, note infermieristiche, verbali di pronto soccorso, documenti amministrativi ecc... ). Nella nuova sanità dei big data queste informazioni costituiscono un patrimonio enorme non sfruttato ma che, se utilizzato, potrebbe essere estremamente importante per migliorare l'approccio terapeutico del paziente.

Inoltre questi dati possono svolgere un ruolo chiave nel supporto della ricerca clinica.

Allo stato attuale e per i motivi di cui sopra, l'utilizzo di tali dati per studi osservazionali retrospettivi o prospettici e per registri di patologia, è limitato dalla necessità di reperire manualmente i dati dalla documentazione del paziente (file word o PDF) per inserirli all'interno di CRF cartacee o elettroniche oppure all'interno di data base capture (ad es file maker o semplicemente excel).

Tale attività amanuense ha due criticità: l'impiego di tempo da parte di personale, spesso medico, che quindi viene distolto da altre attività e gli errori che possono essere introdotti nelle fasi di raccolta e inserimento dei dati.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

Questo problema potrebbe essere facilmente superato oggi, attraverso tecniche di Natural Language Processing (NLP) che consentono di estrarre informazioni significative da porzioni di testo.

Il NLP è una branca dell'intelligenza artificiale e della linguistica computazionale che utilizza il machine learning per riconoscere e isolare pattern e regolarità fra le parole che compongono una frase o un testo, apprendendo implicitamente regole grammaticali e relazioni semantiche che sono poi usate per "comprendere" il linguaggio utilizzato.

Questo consentirebbe di popolare la "data warehouse" dell'ospedale con informazioni paziente-specifiche derivanti dai testi in PDF in aggiunta ai dati strutturati già estratti mediante software ETL.

L'installazione delle suddette specifiche infrastrutture informatiche all'interno dei sistemi informativi dell'ospedale consentirebbe l'identificazione di un fenotipo elettronico demografico-clinico-biologico paziente-specifico dando un notevole supporto alla ricerca clinica.

Infine l'installazione di OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership), "software open source" consentirebbe di transcodificare le variabili paziente specifiche contenute nella "data warehouse" in un dizionario scientifico-sanitario standard (linguaggio comune) condiviso da tutte le istituzioni che ne dispongono. Questo ha il grande vantaggio da parte dei singoli ricercatori di rispondere immediatamente a qualunque tipo di query relativo alla casistica in carico ma anche di poter attuare "sharing" dei dati con tutte le istituzioni nazionali e internazionali che dispongono di OMOP.

## **OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO**

INRCA, Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani, è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di diritto pubblico. La sede legale e clinico assistenziale è ubicata ad Ancona ma comprende numerosi presidi ospedalieri di ricerca multispecialistici satellitari sia nelle Marche (Osimo, Fermo e Appignano/Treia) sia in Lombardia (Casatenovo) che in Calabria (Cosenza). Dal punto di vista clinico ciascuna sede comprende un numero variabile di Strutture Complesse (SC) specialistiche di dimensioni eterogenee. Nella sede di Casatenovo di INRCA ci sono le SC di Pneumologia e Pneumologia Riabilitativa e la Struttura Semplice (SS) di Cardiologia.

INRCA è l'unico IRCCS nel panorama nazionale che si caratterizza per la vocazione esclusivamente geriatrica e per la particolare dimensione territoriale multiregionale.

Come IRCCS, INRCA ha già un Clinical Trial Office (CTO) che è un'articolazione della UOSD Ricerca, Innovazione e Trasferimento Tecnologico afferente alla Direzione Scientifica e al Centro Servizi Direzionali di Staff alla Direzione Strategica dell'Istituto e rappresenta la struttura di riferimento per lo sviluppo e la conduzione operativa di programmi di ricerca clinica. Attualmente, in termini di risorse umane fanno riferimento al CTO un biologo, una infermiera part-time, una infermiera a tempo determinato e un numero variabile di " borsisti " impiegati per lo svolgimento dei diversi studi in corso.

Dal punto di vista logistico, il CTO dispone di un ambulatorio presso il presidio ospedaliero di ricerca di Ancona che funge da studio per tutta l'equipe e da archivio. Riguardo alle attività svolte, attualmente il CTO si occupa di ricevere le richieste di sperimentazioni inviate dai vari ricercatori, di controllare se la documentazione possiede tutti i requisiti necessari per essere sottomessa al Comitato Etico (CE) di INRCA, di trasmettere agli uffici competenti le decisioni e i pareri del CE e di archiviare la documentazione relativa agli studi promossi.

Tale organizzazione presenta una serie di criticità quali la mancanza nel suo organico di personale con competenze specifiche, come la figura del Clinical Research Coordinators, in grado di supportare i ricercatori nella progettazione e nella conduzione dei progetti di ricerca, che attualmente è a carico dei diversi Principal Investigators.

Un'altra criticità molto sentita all'interno di un istituto come INRCA con diversi presidi ospedalieri di ricerca dislocati anche in regioni diverse, è la scarsa interazione tra i diversi ricercatori e la mancanza di un coordinamento centrale dell'attività di ricerca svolta nei diversi presidi ospedalieri, da parte dell'attuale CTO. Questa problematica è ancora più accentuata nei presidi periferici come quello lombardo, fisicamente distante dalla sede centrale di Ancona.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

Il polo ospedaliero di ASST Valle Olona è invece costituito da 4 differenti ospedali: Busto Arsizio, Gallarate, Somma Lombardo e Saronno. In ciascuno di questi ospedali sono presenti molteplici SC che svolgono regolarmente da anni attività di ricerca in assenza di un CTC.

Pertanto ne consegue che, le singole SC dei diversi ospedali dell'ASST, si sono organizzate autonomamente per la conduzione degli studi clinici, profit e no profit, a cui hanno aderito nel tempo.

L'**obiettivo principale** del progetto è quello di :

- istituire un CTC nell'ospedale di Busto Arsizio che abbia lo scopo di coordinare l'attività di ricerca e la sperimentazione clinica svolta anche negli altri ospedali dell'ASST di Valle Olona ;
- proporre, in relazione con le linee di indirizzo strategiche per l'attività scientifica di INRCA, una riorganizzazione e quindi una maggior valorizzazione del CTO dell'Istituto che non si limiti a svolgere solo un'attività di segreteria tecnico scientifica del CE, ma assuma anche la funzione di promuovere, supportare e coordinare la ricerca clinica nell'Istituto.

Il **secondo obiettivo** del progetto, a supporto sia del CTC dell'ASST di Valle Olona che del CTC di IRCCS INRCA, è l'installazione di specifiche infrastrutture informatiche all'interno dei sistemi informativi di entrambi gli ospedali, che consentano l'identificazione di un fenotipo elettronico demografico-clinico-biologico paziente-specifico con lo scopo di ottenere in tempo reale i dati clinici anonimizzati dei pazienti in cura per rispondere a quesiti clinici, demografici e di outcome.

## **PUNTI FORZA E DI DEBOLEZZA DEL PROGETTO :**

### **Punti di forza:**

-migliorare l'approccio diagnostico-terapeutico e la cura dei pazienti, implementando e supportando la ricerca clinica spontanea che consente una dettagliata analisi dell'outcome dei pazienti.

-Incrementare il numero di sperimentazioni cliniche profit che utilizzano farmaci innovativi, questo consentirebbe di :

- gestire il paziente durante tutte le fasi della sua malattia con risvolti positivi dal punto di vista umano e psicologico
- evitare l'emorragia dei pazienti del territorio presso altre strutture con vantaggi non solo per il paziente ma anche per il caregiver e l'intera famiglia sia dal punto di vista logistico che dal punto di vista economico ed ecologico
- vantaggi economici significativi per l'azienda ospedaliera: gli impatti dei contratti stipulati dalle aziende farmaceutiche, in particolare in campo emato-oncologico, sono molto vantaggiosi, sia per la singola unità operativa di riferimento sia per l'azienda ospedaliera stessa

- Sviluppo di e-health a cui conseguirebbero molteplici vantaggi:

- costruire ed implementare registri di patologie e mappe epidemiologiche territoriali sempre più dettagliate
- facile utilizzo di dati dei pazienti in carico alla singola azienda ospedaliera compresi i dati di outcome che consentirebbero un'analisi dei processi diagnostico-terapeutici ed interventi strutturali per il miglioramento della cura
- favorire lo sviluppo di collaborazioni a livello nazionale e internazionale con reti di patologie, società scientifiche e gruppi di ricerca mediante il "data sharing"
- superamento dell'utilizzo di alcuni fattori produttivi ormai "storicizzati" (basti pensare ai documenti cartacei prodotti e archiviati a tonnellate, al consumo inutile di tempo-lavoro nel raccogliere "faldoni" dispersi, alla eliminazione della duplicazione impropria di accertamenti diagnostici, visite specialistiche ecc..., ogni volta che il paziente si presenta all'ambulatorio di un nuovo terapeuta).

### **Punti di debolezza:**

- sviluppo di e-health ancora molto frammentato e disomogeneo a causa dell'elevatissima difformità dei "format" elettronici sia in ambito ospedaliero che sul territorio oltre che alla presenza di innumerevoli applicativi verticali non comunicanti e programmi che metabolizzano dati anonimi solo a supporto di funzioni pianificatorie e di adempimenti amministrativi.

Inoltre la conversione verso la e-health non dovrebbe essere il progetto di una singola struttura ospedaliera ma si dovrebbe effettuare una trasformazione digitale installando grandi piattaforme orizzontali regionali e nazionali.

-Finanziamenti pubblici tendenzialmente decrescenti e conseguente calo degli investimenti economici al fine di ovviare al problema sopracitato.

-Problematica relative alla privacy:

OMOP Common Data Model (CDM) comporta la circolazione di dati pazienti-specifici totalmente anonimizzati.

Tuttavia il recepimento del Regolamento del GDPR, risulta essere particolarmente rigido sia da parte dei garanti della privacy che da parte dei DPO (Data Protection Office) aziendali tanto da rallentare ed ostacolare lo sviluppo naturale di e-health e conseguentemente della ricerca scientifica.

Tale asserzione, che potrebbe essere percepita in modo polemico, nasce dalla consapevolezza da parte di tutti i cittadini che ad oggi il cellulare, oggetto divenuto indispensabile e quasi "appendice" del corpo fisico di ciascuno di noi, possiede la capacità di immagazzinare un immenso numero di informazioni personali e per giunta non anonimizzate, non solo senza il nostro consenso ma anche in assenza della nostra consapevolezza.

Tutta questa moltitudine di informazioni spesso utilizzate da molte istituzioni pubbliche e private (operazioni di marketing, di influencer, condizionamenti psicologici, intercettazioni ecc..) lede regolarmente il diritto alla privacy e altri aspetti della vita di ciascuno di noi.

Al contrario, la conoscenza dell'outcome clinico delle terapie che decidiamo di fare ai nostri pazienti (la ricerca clinica) è solo ed esclusivamente promulgata ed effettuata allo scopo di migliorare la qualità del lavoro del medico nel rispetto del diritto alla salute e alla vita dei nostri pazienti e, peraltro, senza guadagno personale alcuno.

Nell'ambito dell'ampia categoria dei diritti della persona, tuttavia, la problematica relativa alla privacy rappresenta un tema molto dibattuto e complesso. Peraltro, in ambito sanitario, la necessità che i dati raccolti possano circolare con una certa facilità è indispensabile affinché possa essere

garantita l'esigenza di protezione della salute del singolo. E' proprio in questa problematica relazione, tra diritto alla salute da un lato, e diritto alla privacy, dall'altro, che si inserisce l'attività del Garante per la protezione dei dati personali (ente governativo nazionale), la cui mission fondamentale è proprio quella di ricercare costantemente il giusto punto di equilibrio, affinché la diffusione dei dati personali possa conciliarsi con i valori fondamentali costituzionalmente garantiti.

L'entrata in vigore, il 25 maggio 2018, del Regolamento UE n.679/16 (c.d. GDPR) ha radicalmente modificato la disciplina fino ad allora vigente in materia e contenuta all'interno del d.lgs.n.196/2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali, altrimenti detto " Codice privacy ").

La necessità di adeguare le disposizioni nazionali con quelle dell'anzidetto Regolamento ha portato, quindi, il legislatore italiano ad abrogare, modificare e integrare molti degli articoli del Codice Privacy, fra cui gli art.75,76 e77 del Titolo V, denominato " Trattamento dei dati personali in sanità".

Tale aggiornamento trova, in particolare, la sua ratio giustificativa nel fatto che l'art. 9 del GDPR non prevede l'obbligo del consenso qualora i dati dell'interessato siano trattati per finalità di diagnosi o cura.

Quando il trattamento è effettuato per finalità o in contesti particolari individuati dal comma 5 dell'art.78 del Codice Privacy ( a) per fini di ricerca scientifica ; b) nell'ambito della teleassistenza o telemedicina ; c) per fornire altri beni o servizi all'interessato attraverso una rete di comunicazioni elettronica ; d) ai fini dell'implementazione del fascicolo sanitario elettronico ; e) ai fini dei sistemi di sorveglianza e dei registri di cui all'art.12 del d.l.n. 179/2012), è stabilito che le informazioni rese devono evidenziare anche " rischi specifici per i diritti e le libertà fondamentali " (art.78, comma 5).

Ogni DPO delle aziende ospedaliere si attiene alle indicazioni del Garante della Privacy in materia di ricezione del GDPR. La circolazione di dati informatici sensibili seppur anonimizzati, richiede la stesura da parte del DPO di una dichiarazione di impatto (D.P.I.A., Data Protection Impact Assessment) che specifichi e, nello stesso tempo, limiti al massimo il rischio di ledere il diritto di privacy del paziente.

- Infine un'altra problematica da considerare nello sviluppo della sanità digitale è quella della cyber security.

Data la natura "sensibile " dei dati trattati e la particolarità dei servizi che vengono resi è necessario garantire un adeguato standard di protezione dei dati che vengono condivisi con l'adozione di adeguate misure di sicurezza per fronteggiare il rischio di eventuali tentativi di violazione e/o sottrazioni di informazioni estremamente sensibili.

## **DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO**

I destinatari del progetto sono sia i pazienti che i medici e gli operatori sanitari che svolgono attività di ricerca clinica e da questo ne deriva un beneficio di visibilità, efficienza e ritorno economico per l'azienda sanitaria.

Infatti, intraprendere un percorso di cura in una struttura attrezzata per svolgere attività di ricerca e sperimentazioni cliniche offre al paziente la possibilità di accedere a tecnologie diagnostiche, farmaci innovativi e procedure assistenziali potenzialmente migliori.

Il CTC fornisce ai medici ricercatori il supporto tecnico-amministrativo necessario per l'attivazione e la conduzione degli studi clinici (studi sperimentali e studi osservazionali) in accordo a quanto previsto dalle norme di buona pratica clinica e alla normativa vigente.

Oltre ai pazienti le sperimentazioni cliniche comportano vantaggi economici significativi per l'azienda ospedaliera. Infatti gli impatti dei contratti stipulati dalle aziende farmaceutiche, in particolare in campo emato-oncologico, sono molto vantaggiosi, sia per la singola unità operativa di riferimento sia per l'azienda ospedaliera stessa.

Come pubblicato nel report annuale del laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche attivato nel 2020 nell'ambito dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e dedicato allo studio del valore complessivo delle sperimentazioni cliniche per l'economia italiana, l'impegno finanziario diretto per le sperimentazioni cliniche da parte delle aziende farmaceutiche operanti in Italia viene stimato in €700 milioni all'anno. Oltre ai costi di struttura, inclusi quelli per il personale, le aziende farmaceutiche promotrici di studi clinici, per eseguire una sperimentazione clinica presso un centro, erogano alla struttura sanitaria ospitante sia un investimento Diretto in denaro, che compensa interamente tutte le spese emergenti dello studio, che per la normativa vigente non possono gravare sul Servizio Sanitario Nazionale, sia un investimento Indiretto, anche tramite la fornitura di tutti i farmaci sperimentali e di controllo necessari per la gestione dei Pazienti, che in questo modo non è a carico del soggetto pubblico. Questo realizza dunque anche un risparmio consistente per i costi così evitati (Averted Costs).

L'utilizzo di OMOP CDM permette di rispondere alle query (domande scientifiche) dei singoli medici ricercatori dell'ospedale e di realizzare studi cooperativi nazionali e internazionali mediante sharing dei dati.

## METODOLOGIA ADOTTATA

Per organizzare un Centro di Ricerca che possa essere ritenuto idoneo a condurre trial clinici, oltre ad esserci basate sulle personali esperienze formative e professionali pregresse presso Istituti di Ricerca in Italia e all'estero che già dispongono di CTC, abbiamo raccolto l'esperienza di una delle responsabili di FROM (Fondazione per la Ricerca dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo), dell'attuale direttore generale dell'Istituto dei Tumori di Milano e dei responsabili di SC di Ematologia dell'Ospedale di Legnano e di Bergamo.

Per la parte relativa all'adozione di soluzioni informatiche a supporto dell'attività di ricerca clinica abbiamo intervistato gli informatici del gruppo Biomeris, i responsabili informatici per la ricerca dell'Istituto dei Tumori di Milano e il team di Honeur Project Yanssen.

Summary delle domande fatte durante le diverse interviste :

- com'è organizzato il vostro centro di ricerca clinica?
- Quali sono le risorse umane e le risorse informatiche a disposizione del vostro CTC?
- Il vostro CTC ha delle procedure operative che definiscono responsabilità e tempistiche necessarie per lo svolgimento delle diverse attività?
- Qual'è la tipologia degli studi gestiti dal vostro CTC?
- Mediamente quanti studi clinici vengono gestiti dal vostro CTC in un anno?
- Ai fini della sostenibilità economica del CTC, come vengono ripartiti gli introiti derivanti dalle sperimentazioni cliniche profit?
- In che modo i software di bioinformatica riescono a collegare diversi set di dati clinici in un modello di dati comune che consenta la condivisione dei dati nei progetti di ricerca ?
- E' possibile integrare questi software a supporto della ricerca con gli applicativi informatici già presenti nelle aziende ospedaliere?
- Quali sono mediamente i costi di questi sistemi informatici che permettono di ottimizzare l'attività di gestione e analisi dei dati all'interno delle aziende ospedaliere?
- Quali sono le tempistiche per l'installazione di questi sistemi applicativi informatici?

Abbiamo inoltre consultato :

-la delibera che regola l'organizzazione e il funzionamento delle Unità per la Ricerca Clinica (URC) presso l'Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona, l'Azienda Ospedaliera di Padova e l'Istituto Oncologico Veneto (IOV)

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

- il Report Annuale 2021 del Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche (ALTEMS Alta scuola di economia e management dei sistemi sanitari)
- l'aggiornamento di febbraio 2021 relativo a " Sperimentazioni cliniche in Italia" della Fondazione The Bridge - Scienza tra Clinica e Società
- Management in Sanità a cura di Fosco Foglietta

## DESCRIZIONE DEL PROGETTO

Il progetto parte dal presupposto, per IRCCS INRCA di riorganizzare il CTO già esistente afferente alla Direzione Scientifica dell'Istituto, mentre per l'ASST di Valleolona di avviare un CTC ex-novo, che dovrà avere a disposizione personale, spazi dedicati e strutture informatiche di supporto all'attività di ricerca.

Per l'ASST di Valleolona il CTC potrebbe essere inserito all'interno del POAS (Piano di Organizzazione Aziendale Strategico) come struttura semplice (SS) afferente alla direzione sanitaria il cui responsabile è il direttore sanitario dell'ASST mentre il coordinatore è un medico, con un incarico di altissima specialità per il coordinamento della ricerca, afferente a una struttura complessa (SC) medica. Il coordinatore della ricerca avrà il ruolo di interfacciarsi con i principal investigators (PI) dei diversi protocolli attivati in ciascuna SC della ASST.

### 1.1 Funzioni e organizzazione del CTC

Il CTC sarà articolato nelle seguenti specifiche aree:

**a) Biostatistica e supporto metodologico per la ricerca :**

- supporto biostatistico-epidemiologico per i progetti aziendali e per i bandi di ricerca
- supporto alla progettazione degli studi, alla creazione di database clinici e alla elaborazione dei dati
- supporto alla stesura di protocolli di studio no profit e della documentazione allegata alla domanda di autorizzazione (quali ad esempio scheda raccolta dati CRF, informativa per il paziente e consenso informato, lettera per il curante) prima che vengano presentati al CE e all'introduzione di eventuali modifiche richieste dal CE e/o di emendamenti al protocollo
- supporto alla stesura degli articoli per la pubblicazione con particolare riferimento ai metodi e risultati della ricerca
- limitatamente agli studi per i quali il Promotore è la Struttura Sanitaria, trasmissione delle informazioni di competenza del Promotore ad AIFA o al Ministero della Salute
- fundraising
- promozione dei percorsi utili a sostenere la filiera sperimentazione preclinica-clinica.

**b) Supporto amministrativo per la ricerca e al CE :**

- supporto nella sottomissione della richiesta di autorizzazione al CE
- approfondimento degli aspetti legati alla fattibilità locale
- definizione della bozza di contratto economico previo raccordo con gli uffici aziendali preposti

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

- supporto alla predisposizione degli atti autorizzativi ed economici derivanti dalla formulazione del parere da parte del CE

- raccordo tra CE, ricercatori, sponsor, le SC coinvolte e le strutture amministrative.

**c) Monitoraggio scientifico e amministrativo/contabile/giuridico dello studio e data management :**

- monitoraggio degli studi clinici, avvio, stato di avanzamento, risultati e conclusione

- supporto nella stesura di relazioni scientifiche e amministrative periodiche

- monitoraggio della corretta conduzione dello studio (secondo GCP)

- supporto allo sperimentatore nelle attività di vigilanza sulla sicurezza del prodotto in studio

- monitoraggio dei costi e dei ricavi degli studi clinici, rendicontazione economica per la successiva richiesta di fatturazione al promotore, allocazione dei profitti e controllo/gestione dei fondi ricerca

- monitoraggio degli aspetti gestionali ed amministrativi degli adempimenti contrattuali;

- analisi dei dati dello studio

- supporto all'Internal Auditing

- controllo dei processi legati alla sperimentazione clinica e monitoraggio dell'impatto sul sistema aziendale e corrispondenza con la strategia aziendale.

**d) Iniziative di formazione :**

- formazione dei ricercatori e personale coinvolto su temi legati alla ricerca clinica e all'analisi statistica

- promozione della ricerca clinica nelle strutture del servizio sanitario regionale, proponendosi come punto di riferimento qualificato per gli sperimentatori e il personale coinvolto

- informazione ai ricercatori sui bandi di ricerca regionali, nazionali e internazionali

**e) Inoltre:**

- sostenere l'integrazione tra l'università e le strutture del servizio sanitario regionale

- sostenere partnership pubblico-privato

- pubblicare nel sito internet istituzionale tutti i documenti di supporto inerenti la ricerca clinica accessibili all'utenza interna ed esterna (es. modulistica, e-recruiting)

- garantire l'informatizzazione dei processi.

### **1.2 Il Personale**

Il CTC necessita di personale multidisciplinare, di alta qualificazione con competenze specifiche.

A tal fine oltre ad essere valorizzate le competenze e le esperienze professionali già esistenti all'interno dell'ospedale, nasce la necessità di uno specifico reclutamento di personale ad alta specializzazione dedicato al CTC :

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

- Clinical Research Coordinator
- Research Nurse
- Psicologa
- Statistico medico.

**CLINICAL RESEARCH COORDINATOR (CRC)**, spesso impropriamente definito Data Manager, è la figura professionale principale della CTC in quanto coordina in prima persona tutte le fasi gestionali dei trials sperimentali. Rappresenta infatti il trait d'union tra le SC aziendali interessate, il CE, i Clinical Monitors, le CRO, le Autorità Regolatorie e lo Sponsor.

Tale coordinamento assicura che la gestione dello studio clinico e la raccolta dei dati avvengano in accordo con le GCP. Pertanto il requisito curriculare essenziale è il superamento del Training GCP da rinnovare ogni due anni.

Il certificato di acquisizione di questo titolo da parte del CRC fa sempre parte del fascicolo documentale delle sperimentazioni cliniche.

Nello specifico distinguiamo due macro aree del CRC :

- a. Gestione e attivazione di studi no profit : contribuisce alla stesura del protocollo e dei documenti ad esso annessi e alla gestione dello studio.
- b. Gestione delle sperimentazioni profit, nazionali ed internazionali, monocentriche e multicentriche, interventistiche ed osservazionali, di Fase II, III, IV proposte da Sponsor/Promotori esterni.

### **a. Gestione e attivazione di studi no profit**

L'ideazione di un uno studio clinico spontaneo monocentrico/multicentrico, il cui promotore e centro coordinatore è rappresentato dalla struttura sanitaria di appartenenza, comprende prevalentemente studi spontanei (monocentrici e multicentrici) aventi i seguenti caratteri:

1. Studio no profit - osservazionale - prospettico
2. Studio no profit - osservazionale - retrospettivo.

La sequenza delle fasi deve susseguirsi in ugual misura per le due tipologie di studio sopra citate. Per entrambe le tipologie di studio è necessaria la produzione della documentazione da parte del ricercatore proponente per l'avvio dello studio (START), fino al ricevimento della Delibera Autorizzativa di approvazione dello studio da parte del Direttore Generale (END).

E' importante che il CRC coordini e tenga costantemente monitorato il corretto fluire delle attività da una fase all'altra, predisponendo un Validation Plan: documento di sintesi che individua i passaggi importanti e le responsabilità associate.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

### Fase iniziale

Le figure professionali con cui collabora il CRC in questa prima fase sono il ricercatore responsabile e ideatore del disegno di studio, l'informatico per la progettazione delle CRF e lo statistico per la formulazione del database e il calcolo del campione necessario a rispondere alla domanda clinica.

Il CRC inizialmente partecipa alla stesura del protocollo e contemporaneamente gestisce tutte le attività regolatorie per permettere l'approvazione dello studio presso il proprio centro, producendo la documentazione adeguata al tipo di studio tra cui la dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio, la dichiarazione relativa alla natura dello studio studio ( no profit), il consenso informato da sottoporre al paziente (con versione e data), l'informativa della privacy, la lista centri partecipanti e il financial disclosure form, che attesta l'assenza di conflitto di interessi.

Completata la documentazione, la documentazione dello studio in oggetto viene caricata sulla piattaforma online del CE di riferimento mediante le proprie credenziali di accesso. Dopo la valutazione da parte del CE, il verbale verrà reso disponibile, sulla medesima piattaforma online. In caso di parere condizionato sarà necessario procedere con le correzioni richieste, mentre in caso di approvazione e verbalizzazione del Parere Unico, il CRC può procedere con la proposta di invito ai diversi centri coinvolti elencati all'interno del documento "Lista Centri Partecipanti".

### Fase di avvio(START)

La Scheda Adesione viene inviata ai referenti dei centri satelliti e in caso di accettazione da parte di essi la documentazione relativa al protocollo viene sottomessa ai CE dei centri satelliti insieme a una lettera di intenti sottoscritta dal PI del centro coordinatore e con richiesta di valutazione dello studio.

E' compito del CRC monitorare il flusso di lavoro per tenere sotto controllo i tempi di attesa della presa in carico della documentazione da parte del CE satellite e procedere quindi, dove possibile, a un sollecito o chiarimento. Può capitare infatti che un CE chieda chiarimenti bloccando di fatto il processo. E' importante dunque intervenire affinché il flusso riprenda come previsto.

Il ruolo svolto dal CRC in questa fase è centrale in quanto responsabile dell'adeguato flusso delle informazioni tra gli interlocutori interne ed esterni, garantendo in questo modo una comunicazione efficace.

### Fase di chiusura (END)

Dopo aver ricevuto formalmente l'adesione allo studio del centro satellite, inizia la procedura di abilitazione del centro all'arruolamento.

Ad ogni attore coinvolto, devono essere assegnati compiti precisi e giustificati da un adeguato Curriculum Vitae.

### b. Gestione delle Sperimentazioni sponsorizzate – Promotore esterno

Il contesto sanitario rende la figura del CRC nevralgica per la buona riuscita del trial.

Questa figura professionale non si limita ad una semplice attività di data entry, ma si dedica ad un attento studio del Protocollo, in modo da poter pianificare e gestire al meglio il progetto di ricerca proposto.

E' importante che il CRC sia ben integrato all' interno dell'équipe e si impegni, per garantire stretta collaborazione fra lo staff dei clinici e degli infermieri e gli uffici amministrativi dell'Ospedale.

Al CRC è richiesta una conoscenza della metodologia di strutturazione e conduzione dei trial clinici, una conoscenza tecnica medico/biologica relativa alla diagnosi e stadiazione della patologia oggetto della sperimentazione, agli esami di laboratorio, ai criteri di valutazione della tossicità e della risposta, alla interpretazione dell'esito di esami clinici e radiologici. Deve saper estrarre informazioni dai Source Document dell'Ospedale e tradurle in dati codificati per analisi, (vedi figura 3).

**Figura 3 –Competenze del CRC**

Fonte: Joint Task Force for Clinical Trial Competency (2019)



Il CRC ha inoltre il compito di centralizzare tutte le varie attività rivolte allo sviluppo e svolgimento delle sperimentazioni cliniche. Si fa carico anche degli aspetti amministrativi che saranno poi connessi alla fatturazione delle competenze derivanti dalla corretta esecuzione delle attività connesse allo studio clinico, seguendo il percorso amministrativo della pratica fino alla finalizzazione della stessa.

La SC Affari Generali ed Istituzionali, ha il compito, a livello istituzionale, di supportare il CRC del CTC

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

e le SC nella conduzione della stipula di accordi e convenzioni con enti e istituti di ricerca e aziende farmaceutiche, gestendo gli aspetti autorizzativi, contrattualistici, normativi, regolatori e giuridici nell'ambito della ricerca.

I costi riguardanti la sperimentazione sono a carico del promotore e si possono suddividere in:

- riguardanti la copertura assicurativa per la responsabilità civile verso terzi per i rischi conseguenti allo studio, sia in favore dei pazienti che dei responsabili dello studio;
  - la fornitura del farmaco sperimentale, per tutta la durata del trial e per tutti i pazienti che sono arruolati nello studio, comprendendo anche la fornitura di placebo o farmaco controllo,
  - le eventuali procedure diagnostiche previste dal protocollo e al di fuori della normale pratica clinica.
- Tali costi sono imputati al promotore sulla base del tariffario regionale e indicando il relativo codice, la quantità e l'importo.

E' possibile classificare le attività in 3 grandi settori:

- Prima dell'attivazione: *feasibility*
- Durante lo studio: *study management*
- Alla chiusura: *end of study - database lock*

Prima dell'attivazione: *feasibility*

Prima dell'accettazione dello studio, il PI e lo staff sperimentale coinvolto, autorizzato all'interno del Delegation Log, verificano l'assenza di conflitti di interesse che ne pregiudicherebbero la partecipazione.

Il CRC prende in carico la documentazione, controllando che quanto richiesto dal Promotore sia completo, prestando particolare attenzione ai documenti essenziali riferiti al PI e ai Sub Investigators tra cui:

- Curriculum Vitae
- Lettera di accettazione di partecipazione allo studio
- Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Quanto sopra riportato sarà presentato al CE e verrà poi archiviato dal CRC all'interno dell'ISF-Investigator Site File.

Prima dell'avvio della sperimentazione, il CRC redige una checklist per la supervisione e la tracciabilità delle attività principali da seguire per l'attivazione di una sperimentazione. Tale checklist viene conservata direttamente dal CRC.

Il CRC, in collaborazione con il PI provvede a:

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

-ripartire le responsabilità all' interno del team coinvolto nello studio: le tasks individuate verranno poi fornite al Promotore e coincideranno con i nominativi registrati sul delegation log conservato nell' ISF

-verificare la presenza della polizza assicurativa

-verificare l'esistenza di altri studi che potrebbero essere in competizione

-valutare l'eventuale coinvolgimento di altre SC tra cui la Farmacia Ospedaliera, il laboratorio analisi e la diagnostica per immagini

-valutare la fattibilità locale sia tecnica che economica con stima dei costi della sperimentazione.

Ad esempio c/o la ASST di Valleolona tale fase è formalizzata dalla compilazione del Modulo di Valutazione di Fattibilità Locale, facente parte della Procedura Aziendale delle Sperimentazioni Cliniche. Esso consiste principalmente nel valutare :

- se è possibile garantire la potenzialità numerica di pazienti arruolabili nella specifica area terapeutica prevista dallo studio,

- se sono disponibili mezzi e risorse a disposizione al centro, nelle tempistiche richieste

- analisi dettagliata dei costi, secondo tariffario del SSN di tutte le prestazioni previste dal protocollo per ciascun paziente.

Per la corretta compilazione del modulo di fattibilità, il CRC organizza una riunione di pre-attivazione studio, con il personale delle singole SC coinvolte al fine di illustrare il protocollo e le procedure operative, formulare strategie di arruolamento.

Nel caso di studio interventistici con farmaco, fondamentale è la collaborazione con la Farmacia ospedaliera per la organizzazione logistica e operativa relativa all' Investigation Medical Product (IMP), in particolare le modalità di ricezione, conservazione, preparazione, somministrazione e smaltimento dell'IMP.

Il verbale della riunione viene archiviato direttamente dal CRC e servirà come dimostrazione del parere favorevole espresso dal Responsabile della Farmacia.

Il CRC coopera inoltre con Ingegneria Clinica in merito al comodato d'uso per le apparecchiature elettromedicali che fanno parte delle attività previste dalla sperimentazione clinica e che sono fornite direttamente dalla società farmaceutica che sponsorizza lo studio. L'ingegneria clinica valuta la rispondenza alle normative tecniche e di sicurezza e la compatibilità con l'ambiente in cui devono essere impiegate ed esprime parere definendo la responsabilità della gestione manutentiva delle stesse.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

Successivamente alla fase di autorizzazione della sperimentazione provvede ad effettuare le operazioni di collaudo tecnico e funzionale delle apparecchiature al termine delle quali, se l'esito risulta positivo, ne autorizza l'utilizzo.

Nel caso in cui venissero fornite dalla società di sponsorizzazione delle apparecchiature informatiche come ad esempio PC o tablets, il CRC, insieme ai Sistemi Informativi, valuta la rispondenza delle stesse alle politiche tecniche e di sicurezza adottate dall'Azienda Ospedaliera.

Una volta ottenuto il parere di tutti i referenti delle aree coinvolte, il CRC provvede ad inoltrare al Responsabile Qualità il modulo completo e sottoscritto dal PI, dal Responsabile di Struttura (se diverso dal PI) e dal Direttore Sanitario.

Uno studio può avere avvio quando l'iter valutativo, rappresentato dal verbale di approvazione rilasciato dal CE, l'iter autorizzativo, sancito dalla delibera del Direttore Generale e l'iter amministrativo, sancito dalla firma del contratto, curandone la firma da parte del PI, del DG e dello Sponsor/Fornitore, sono conclusi.

Il CRC ha l'obbligo di sovrintendere ogni passaggio.

Durante lo studio: *study management*

Il CRC del CTC provvede a concordare le modalità di esecuzione da parte del promotore della *SIV - site initiation visit o start up visit*, nel corso della quale si impegna a supportare sia il promotore da un punto di vista logistico, sia il PI e i Sub investigators.

Il CRC ha il compito dunque di vigilare sulla puntualità e correttezza delle attività richieste in corso di SIV e si interfaccia con il promotore in merito a tutte le eventuali problematiche emergenti.

Lo sperimentatore, a studio avviato e dopo il *first patient enrolled*, deve garantire la compilazione delle CRF nei tempi stabiliti dal protocollo.

Il CRC supporta dunque i ricercatori nella raccolta di dati clinici, che vengono prelevati dai source documents ed inseriti nelle CRF e devono essere acquisiti in modo consistente e sistematico per tutta la durata dello studio: assume piena responsabilità sul trasferimento dei dati su supporto informatico, sulla conservazione di questi e sulla trasmissione degli stessi al promotore dello studio o alle CRO incaricate da questo al coordinamento delle attività di produzione del dato scientifico.

La supervisione dell'andamento di uno studio clinico è affidata ai *CRA - Clinical Research Associate* - che periodicamente, in accordo con il CRC del CTC, effettuano le visite di monitoraggio on site o da remoto, per garantire che la sperimentazione venga condotta e documentata in modo adeguato.

In corso di studio, oltre a supportare l'investigatore principale ed i sub investigators in tutte le attività ad esso connesse, collabora con l'Infermiere di Ricerca per organizzare e pianificare le differenti procedure inerenti lo svolgimento dei trials clinici, comprese la programmazione degli accertamenti

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

diagnostici, la raccolta dei campioni biologici e la loro processazione e conservazione, il loro invio a laboratori centralizzati, dove previsto.

Alla chiusura: *end of study - database lock*

La conclusione di uno studio coincide con la data dell'ultima visita dell'ultimo paziente ed implica le seguenti attività:

- comunicazione data di fine studio: la data di conclusione dello studio viene comunicata dallo sponsor o CRO al CTC
- Riconciliazione del farmaco, compito della farmacia del Centro
- Gestione del materiale e della strumentazione in comodato d'uso: è necessario che il CRC prenda accordi con il promotore per spedire eventuale materiale non utilizzato o eliminarlo previo consenso.
- Verifica dell'archivio (files dello studio): è necessario effettuare la verifica finale dell'Investigator's Study File (CRO e CRC del CTC) e il Trial Master File (Sponsor). Il report di fine studio dovrà essere conservato in entrambi i file.

Il PI deve prendere accordi preventivi con il Promotore sulla modalità di archiviazione definitiva della documentazione relativa.

Il CRC coordina le procedure di chiusura studio e vigila sulla corretta archiviazione della documentazione clinica a supporto, per i tempi previsti dalla normativa vigente.

La documentazione dovrà essere resa disponibile anche in seguito alla end of study in caso di visite di auditing richieste dallo sponsor, dal promotore dello studio e dalle agenzie regolatorie (AIFA, EMA, FDA).

Purtroppo, ad oggi sia il polo ospedaliero di ASST Valleolona che INRCA non prevedono all'interno del loro organico la figura del CRC che pertanto non può essere normalmente assunto a tempo indeterminato se non con estreme difficoltà (es. mediante concorso pubblico per amministrativo non specifico per CRC).

Pertanto, l'unica possibilità per disporre di questa figura professionale è che l'ospedale indichi dei concorsi a progetto a termine libero professionali.

Questo implica una serie di criticità:

- economica, dal momento che i fondi devono essere privati (donazioni, ONLUS oppure aziende farmaceutiche) e preventivamente donati all'ospedale sul centro di costo della SC interessata;
- burocratiche perchè, a scadenza del contratto, deve essere ribandito un concorso pubblico libero professionale che prevede il rischio di non confermare il CRC interno;

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

- costante ed alto rischio di recesso del contratto in quanto il CRC è una figura professionale molto ricercata dalle aziende farmaceutiche che propongono contratti molto più allettanti sia in termini economici che in termini carrieristici;
- molto tempo per strutturare in modo autodidatta dei percorsi di formazione
- assenza di una struttura fisica ad hoc (CRC office) all'interno delle SC specificatamente dedicata.

L'**INFERMIERE DI RICERCA** (Clinical Research Nurse) è un'altra figura altamente specializzata che svolge attività in contesti clinici focalizzandosi sull'assistenza ai pazienti arruolati in protocolli sperimentali. Normalmente questa figura dovrebbe seguire dei corsi di formazione specifici (master) il cui scopo è di fornire un'adeguata formazione nella metodologia della ricerca. Così facendo, alla conclusione del percorso formativo, il professionista è in grado di conoscere e applicare i principi su cui si basa la ricerca scientifica, leggere e comprendere un protocollo scientifico in lingua straniera in tutte le sue parti, attivare un planing che abbia lo scopo di assistere il paziente e il medico durante le visite e i ricoveri in ospedale. Durante la prescrizione e la somministrazione del farmaco, seguire il processo di somministrazione del farmaco sperimentale o placebo in tutte le sue fasi segnalando insieme al medico eventuali eventi avversi, programmare i prelievi da inviare in strutture esterne all'ospedale per valutazioni biologiche e/o farmacocinetiche, inoltre è anche tenuto a valutare criticamente i risultati della ricerca e diffondere i risultati della stessa.

Il CRC e l'Infermiere di Ricerca vengono presentati al paziente dallo sperimentatore alla firma del Consenso Informato ed insieme rispondono ai bisogni informativi riguardo l'organizzazione della SC in cui si svolge la sperimentazione e l'assessment delle visite previste dal protocollo.

L'infermiere dedicato agli studi clinici incrementa la qualità di assistenza della persona assistita: ogni intervento informativo sui pazienti per essere efficace e positivo deve essere sostenuto, approvato e presentato non solo dal clinico ma anche dall'infermiere di ricerca.

Lo **PSICOONCOLOGO** è un'altra figura professionale che in ambito oncologico affiancherà il CRC e soprattutto l'infermiere di ricerca nella comunicazione con i pazienti e i loro caregivers.

Ogni fase della malattia comporta specifiche reazioni psicologiche, sociali e spirituali: dalla diagnosi, ai trattamenti (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia, terapia biomolecolare), ai follow-up, alla recidiva/progressione della malattia, fino alla condizione terminale.

Dal punto di vista clinico l'intervento dello psiconcologo all'interno della CTC si propone la presa in carico dei pazienti durante tutte le fasi della malattia con l'intento di:

- aiutare i pazienti a contenere i sintomi psicologici come distress, ansia, depressione, incertezza sul futuro, difficoltà decisionali, cambiamenti dell'immagine corporea;

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

- aiutare il paziente a modificare i comportamenti a rischio rispetto al possibile peggioramento delle sue condizioni psicofisiche generali;
- aiutare la famiglia del paziente durante tutto l'iter clinico percorso dal membro che si è ammalato, dal momento della diagnosi fino alla guarigione o all'exitus;
- favorire il processo di elaborazione del lutto dopo la morte del paziente.

Inoltre lo psicologo ha il duplice compito di formare gli operatori sanitari sulle migliori modalità di comunicazione e di relazione con i pazienti e con le famiglie e di fornire uno spazio di ascolto per gli stessi operatori che, in particolare nelle fasi avanzate della malattia oncologica, si confrontano in modo intenso con la sofferenza del paziente. Gli obiettivi principali della formazione psiconcologica degli operatori sanitari dovrebbero essere quelli di sviluppare una percezione positiva del proprio lavoro, favorire il riconoscimento delle proprie capacità, ristabilire una sensazione di controllo su alcuni fattori di stress, favorire una migliore percezione e riconoscimento dei bisogni del malato, permettere un riconoscimento precoce delle reazioni psicopatologiche del malato, apprendere delle strategie di intervento per rispondere ai bisogni dei malati, sviluppare la creatività. La mancanza di una preparazione psicologica adeguata e di interventi di supporto per il personale ospedaliero può indurre infatti reazioni di difesa capaci di influenzare negativamente la relazione con il paziente e con l'ambiente di lavoro. Le tecniche di formazione più efficaci in psiconcologia sono la discussione di casi, lezioni teoriche, giochi di ruolo, gruppi esperienziali, sostegno e gestione dello stress.

Dal punto di vista sperimentale lo psiconcologo persegue lo studio degli aspetti psicosociali correlati alle patologie oncologiche e oncoematologiche dove i principali obiettivi sono: psychological well-being, la qualità di vita delle pazienti in relazione ai diversi trattamenti e all'interno dei trials clinici, lo studio dei processi decisionali, la validazione di strumenti adeguati in ambito psiconcologico, la realizzazione e la valutazione dell'efficacia di specifici interventi psicosociali.

Il **BIOSTATISTICO** è un'altra figura che dovrebbe essere inclusa nell'organico del CTC.

E' una figura professionale emergente e fondamentale nel mondo sanitario soprattutto per supportare gli studi spontanei (non sponsorizzati). Il biostatistico deve conoscere i metodi statistici e informatici per la biomedica, la metodologia della ricerca clinica ed epidemiologica e il ruolo della ricerca e le sue correlazioni con la pratica clinica.

In base alle norme di buona pratica clinica il disegno statistico di ciascuno studio deve essere specificato chiaramente.

Alla base di uno studio clinico vi è sempre un' ipotesi che deve essere scientificamente fondata, ben definita, circostanziata, priva di ambiguità.

E' dunque importante che, in questa fase, lo statistico supporti il ricercatore ad individuare con cura sia la domanda a cui vuol dar risposta, sia la popolazione dei pazienti da inserire nello studio ovvero il campione da considerare, assicurandosi che sia sufficientemente ampia ed omogenea per dare significatività statistica all'analisi dei risultati, basandosi non solo su fondamenti scientifici ma anche su fondamenti etici.

Il biostatistico dovrà calcolare la numerosità del campione secondo un determinato metodo statistico, in base al disegno dello studio. Le motivazioni della scelta devono essere esplicitate nella parte del protocollo relativa alla metodologia statistica. La stima del numero di soggetti da arruolare in una sperimentazione è di importanza fondamentale e per poter determinare la dimensione campionaria lo statistico considera diversi elementi per calcolare il numero necessario di individui, soggetti o campioni da osservare e studiare, rispondendo dunque agli obiettivi dello studio (potenza campionaria).

Attraverso poi la strutturazione dei criteri di inclusione/esclusione, viene garantita l'omogeneità del campione che non deve essere troppo prototipale ma rappresentativo della popolazione in modo da soddisfare una validità esterna.

Insieme individuano dunque il campione ideale che possa riprodurre le caratteristiche della popolazione di provenienza affinché i risultati che si ottengono possano essere generalizzati all'intera popolazione.

Nello stilare la parte statistica dello studio, è opportuno che i fattori utilizzati per il calcolo della numerosità campionaria siano dettagliatamente riportati nel protocollo di studio attraverso:

- Statistical Analysis Plan (SAP) - Pre-Specificazione
- Definizione del Set di Analisi - es. Intention To Treat, Per Protocol
- Metodi Statistici (Endpoint: Categorici, Continui, Time To Event)
- Sample Size Calculation Effetto Clinicamente Rilevante

Prima di iniziare la sperimentazione, il ricercatore, lo statistico e il CRC del CTC devono scrivere il progetto nel protocollo dello studio secondo GCP , che contiene gli obiettivi e le procedure specifiche da usarsi nello studio.

Tutti gli elementi che concorrono al calcolo del Sample Size devono essere ben documentati nel protocollo, nel SAP, durante la sottomissione del progetto di ricerca.

Nella figura 4 è riportato lo schema con cui dovrebbe essere impostato un protocollo di ricerca

**Figura 4 – Schema di un protocollo di ricerca**

Fonte: elaborazione delle autrici

Schema del protocollo:

1. Fondamenti e motivazioni scientifiche dello studio
2. Obiettivi specifici dello studio
3. Concisa definizione del disegno dello Studio (mascheramento, schemi di randomizzazione, tipi e durata dei trattamenti, numero dei pazienti)
4. Criteri per l'inclusione ed esclusione dei soggetti
5. Schema delle procedure di trattamento
6. Definizione di tutte le metodiche cliniche, di laboratorio,
7. Metodi per assicurare l'integrità dei dati
8. End point primari e surrogati
9. Iniziative previste per l'osservazione e la registrazione degli eventi avversi
10. Procedure per deviazioni dal protocollo
11. Procedure per ottenere il consenso del soggetto
12. Procedure per analizzare i risultati
13. Appendici, schede, etc

### **1.3 Software di supporto all'attività di ricerca**

Il CTC deve avere a disposizione adeguate risorse informatiche, pertanto è prevista l'installazione di specifiche infrastrutture informatiche all'interno dei sistemi informativi dell'ospedale che consentano l'identificazione di un fenotipo elettronico demografico-clinico-biologico paziente-specifico per il reperimento dei dati in modo semplice veloce e anonimizzato.

#### **1.3.1 Il software ETL (Extract/Transform/Load)**

L'installazione del software ETL consente la raccolta dei dati da un numero illimitato di sorgenti e della loro successiva organizzazione e centralizzazione in un unico repository.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

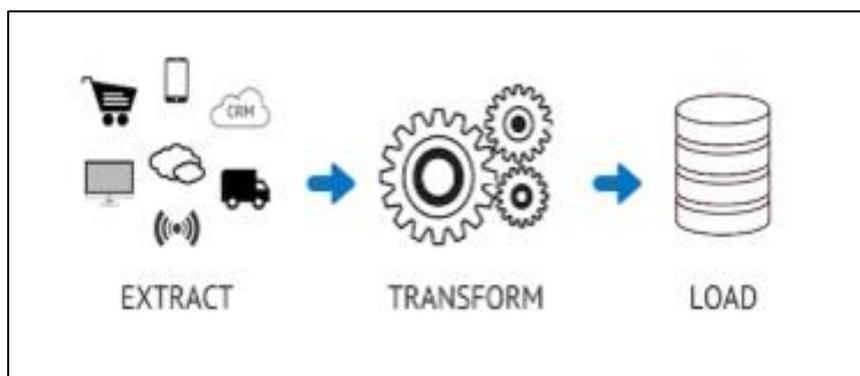
Nella maggior parte delle aziende, i dati potenzialmente utili sono inaccessibili; secondo uno studio, due terzi delle aziende è in grado di trarre "pochi benefici tangibili" dai dati, se non addirittura nessuno poichè i dati tendono a rimanere bloccati in silos isolati. Ad esempio, l'ospedale di Busto Arsizio dispone del software ADT per la gestione dei ricoveri, del portale open data regionale (Circolare n.28/san) per la rilevazione delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e macroattività ambulatoriale e del software per la gestione dei flussi in urgenza e del laboratorio analisi, analogamente l'ospedale INRCA invece utilizza il software PRIAMO per la gestione dei ricoveri, dell'attività ambulatoriale e del laboratorio analisi e della radiologia.

Questi software "verticali" contengono delle informazioni "strutturate" che al momento possono essere utilizzate solo per controllo di gestione/rendicontazione richiesta da Regione Lombardia. L'utilizzo di software ETL permetterebbe di trasformare questi dati e utilizzarli anche per valutare l'efficacia terapeutica e l'outcome clinico dei pazienti.

Il processo ETL rende tali dati disponibili estraendoli da più sorgenti (come illustrato in figura 5), per poi essere ripuliti, trasformati e inseriti in "data warehouse".

**Figura 5 – Processo ETL**

Fonte: elaborazione delle autrici



Il processo ETL è generalmente suddiviso in tre fasi :

1. Estrazione dei dati grezzi da una vasta gamma di origini (software aziendali e database preesistenti).
2. Trasformazione tramite l'applicazione di una serie di regole definite a livello aziendale.
3. Caricamento dei dati estratti e trasformati in una data warehouse.

Il processo ETL è fondamentale per poter sfruttare al meglio i dati all'interno di un'azienda.

Pertanto software ETL sono molto utili quanti più applicativi aziendali specifici, che contengono dati strutturati, sono presenti nella singola azienda.

In generale gli IRCCS come l'Istituto dei Tumori hanno a disposizione un maggior numero di applicativi specifici (ad esempio Oncologia-OMM-Medarchiver, sistema informatico integrato per la gestione completa del farmaco chemioterapico).

Attualmente esistono numerosi software sia a pagamento che open source.

Tuttavia il limite di ETL come processo di "business intelligence" è la capacità di estrarre, dai singoli applicativi aziendali, solo dati strutturati (numeri, date di nascita, contenuti di menù a tendina ecc...) mentre non è in grado di estrarre informazioni da testi liberi quali referti ambulatoriali, diagnostici, lettere di dimissione, ecc...

### 1.3.2 Il text-mining (ontology-based)

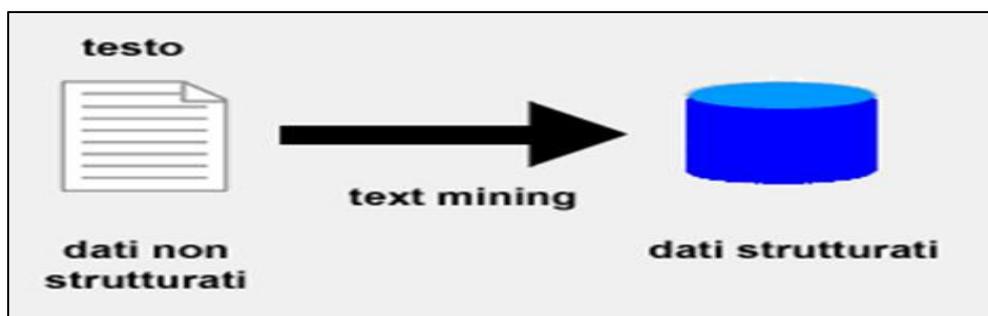
Il text mining è una tecnica di Intelligenza Artificiale che utilizza l'elaborazione del Natural Language Processing (NLP) per trasformare il testo libero, non strutturato, di documenti word, PDF ecc..., in dati strutturati e normalizzati.

In ambito sanitario, gran parte delle informazioni rilevanti relative alla diagnosi, all'efficacia terapeutica e l'outcome clinico dei pazienti sono infatti bloccate in forma testuale e quindi impossibili da utilizzare, di fatto rappresentando una enorme mole di conoscenza potenziale non sfruttata.

Il text-mining, attraverso un processo di strutturazione del testo, converte il linguaggio naturale in un linguaggio strutturato e formale.

**Figura 6- Processo di text mining**

Fonte: elaborazione delle autrici



Le principali fasi funzionali del processo di text mining sono:

- la categorizzazione del testo (si assegnano delle categorie al testo);
- il clustering del testo che consiste nel classificare i documenti di testi in cluster, ossia insiemi di testo che parlano di uno stesso argomento o usano le stesse parole chiavi ;

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

-l'estrazione dei concetti, informazioni e entità, ossia si estrae un'informazione significativa dal testo tramite un processo automatizzato ;

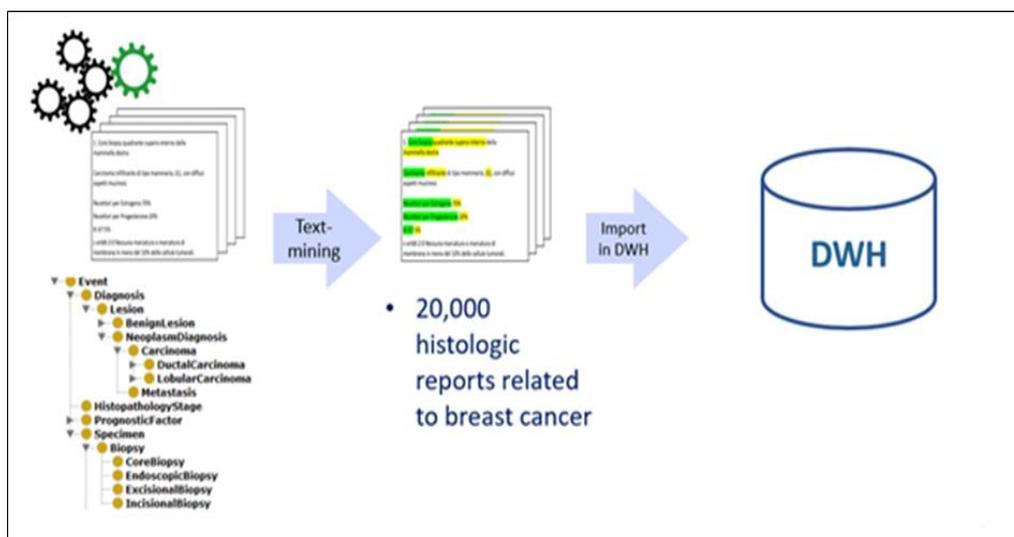
-la modellazione delle relazioni tra le entità, ossia si individuano le relazioni logiche tra le entità presenti nel contenuto.

-la fase finale di valutazione che consiste nel calcolo di misure di efficacia e/o nell'interpretazione dei risultati ottenuti.

La figura 7 mostra, per esempio, il processo di text mining applicato per trasformare il testo libero "non strutturato" di 200000 referti istologici di carcinoma della mammella, in dati strutturati e normalizzati successivamente importati in data warehouse.

**Figura 7- Text mining applicato su referti istologici**

Fonte: Biomeris (2022)

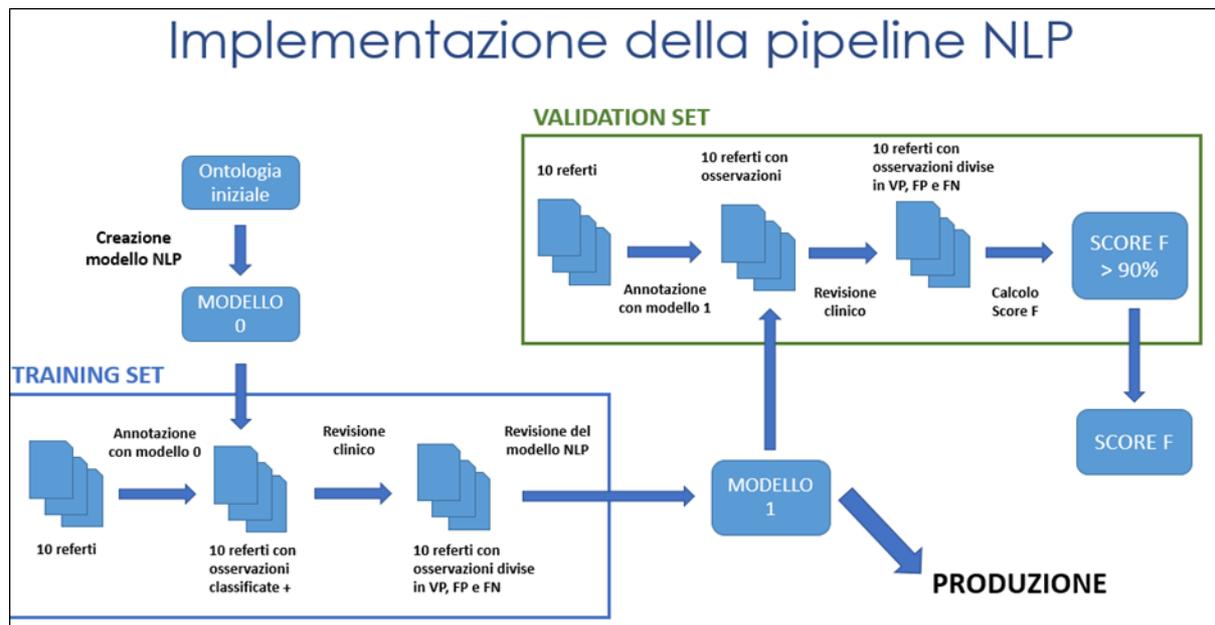


Con i progressi nell'elaborazione del NLP, l'estrazione di informazioni preziose dalla letteratura biomedica ha guadagnato popolarità tra i ricercatori e ha favorito lo sviluppo di efficaci modelli di text mining biomedico.

Come possiamo osservare nella figura 8, il NLP permette di eliminare la variabilità intrinseca della registrazione dei dati paziente specifici utilizzata arbitrariamente da ciascuna struttura sanitaria.

Figura 8 – Implementazione della pipeline NLP

Fonte: Biomeris (2022)



### 1.3.3 Il software OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) COMMON DATA MODEL (CDM)

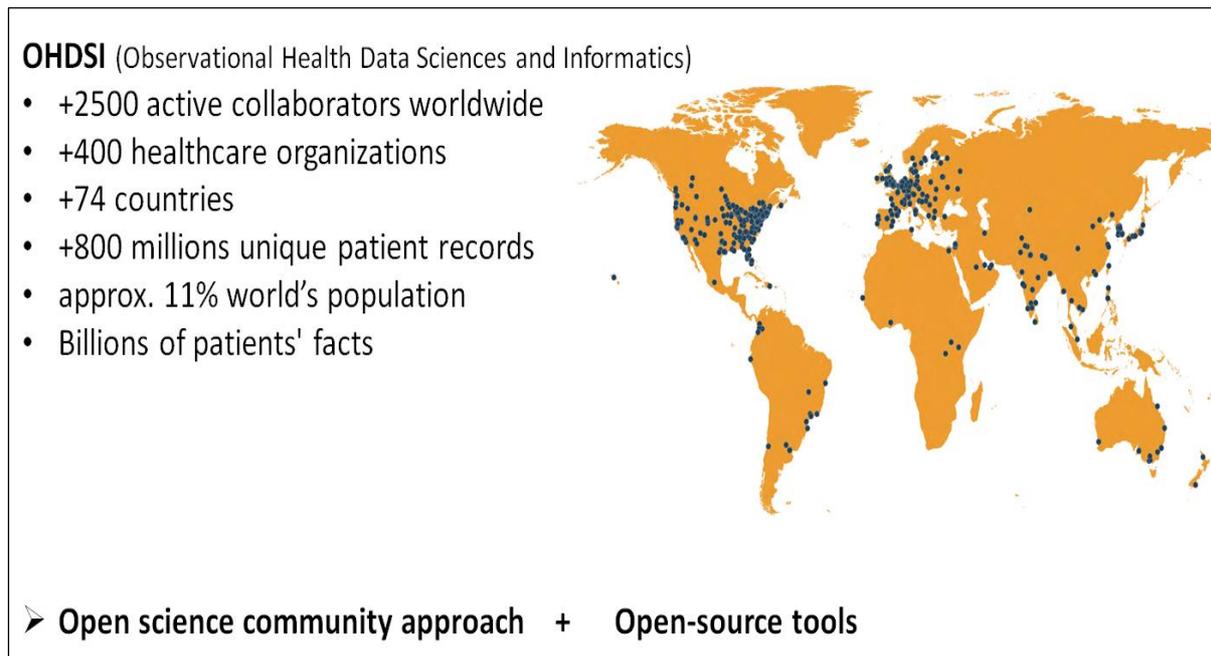
OMOP CDM è un software open source che consente la transcodificazione di tutti i dati presenti nella data warehouse dell'ospedale (dati "strutturati" estratti mediante software ETL e dati "non strutturati" prodotti dai processi di NLP/text mining) e rappresenta un "vocabolario medico" caratterizzato da una terminologia scientifica standard continuamente aggiornato dal programma OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics).

OHDSI è una collaborazione internazionale interdisciplinare che ha avuto origine nel 2014 il cui scopo è quello di aggiornare l'OMOP CDM e sviluppare tool informatici open source di support all'OMOP CDM (ATHENA, ATLAS, ACHILLES (<https://www.ohdsi.org/>))

Fanno parte di OHDSI migliaia di ricercatori provenienti da 74 paesi differenti che hanno analizzato fino ad oggi più di 800 milioni di referti di pazienti in tutto il mondo popolando e aggiornando in modo continuativo l'OMOP CDM (vedi figura 9).

Figura 9 - OHDSI

Fonte: Biomeris (2022)



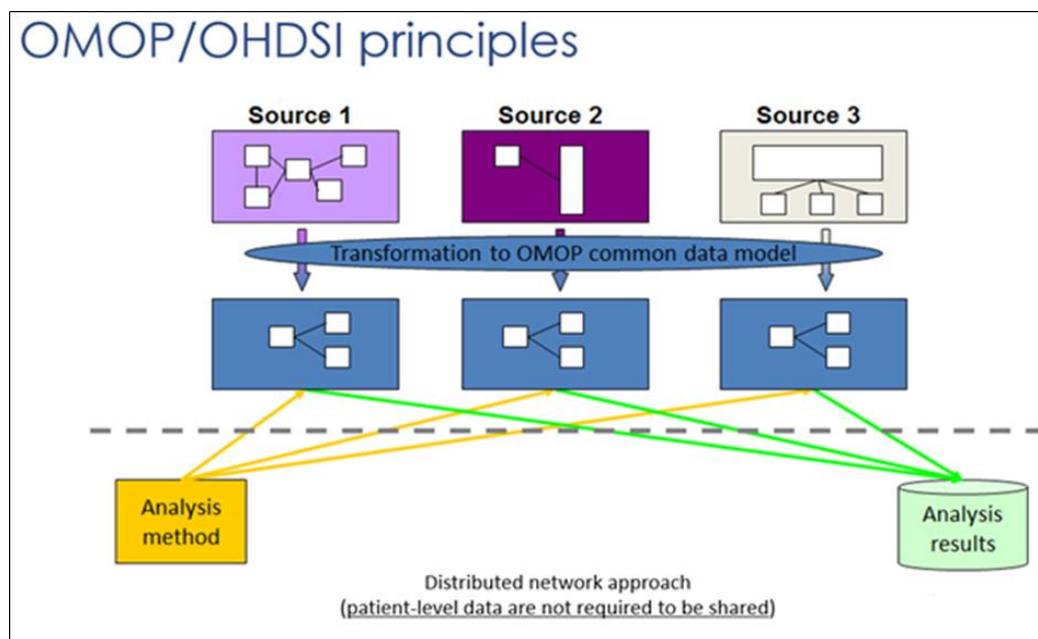
La trasformazione dei singoli linguaggi in un linguaggio comune OMOP CDM consente ai medici ricercatori di una singola struttura di :

- predisporre indicatori di esito (outcome) che valutino l'efficacia dei trattamenti,
- valutare non solo la quantità ma anche la varietà delle prestazioni erogate,
- ottenere in qualunque momento dati demografici ed epidemiologici relativi alla singola patologia (età, incidenza sul territorio di quella specifica malattia)
- studiare il rapporto tra la clinica e l'efficienza gestionale della struttura assistenziale di appartenenza
- impostare facilmente protocolli di ricerca clinica e biologica spontanei
- partecipare con minor difficoltà a sperimentazioni cliniche nazionali e internazionali disponendo dei propri dati e dei dati OMOP degli altri centri in tempi brevi.

In conclusione, come possiamo osservare nella figura 10, questi software permettono di collegare diversi set di dati medici, in un modello di dati comune che faciliti la gestione e la condivisione dei dati nei progetti di ricerca

Figura 10 – OMOP/OHDSI

Fonte: Biomeris (2022)



### 1.3.4 Il software REDCap (Research Electronic Data Capture)

Red Cap è invece un software gratuito sviluppato dalla Vanderbilt University e pensato per facilitare i ricercatori nella creazione di database per la ricerca, survey online e eCRF.

Dopo l'installazione di OMOP è possibile creare una eCRF tramite REDCap integrando con OMOP parte dei campi in modo che siano popolati in maniera automatica con i dati del sistema informativo ospedaliero.

## **IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI, TEMPISTICHE e ANALISI DEI COSTI**

Lo sviluppo del progetto si articolerà in due fasi :

1. quella relativa alla costituzione del nuovo CTC dell'ASST di Valle Olona e alla riorganizzazione del CTO di INRCA, realizzabile nel breve-medio periodo
2. quella relativa alla disposizione di nuove risorse informatiche a supporto delle CTC, realizzabile nel lungo periodo

### **1.1 Costituzione del CTC dell' ASST di Valle Olona**

La costituzione del CTC deve prevedere :

- una prima fase di presentazione del progetto in ambito dipartimentale e approvazione da parte dei membri e del direttore del dipartimento oncologico.

Il direttore di dipartimento presenterà il progetto al direttore sanitario e al direttore generale i quali, dopo approvazione, proporranno di inserire la nuova SS del CTC all'interno del POAS (piano di organizzazione aziendale e strategico) che dovrà essere approvato da Regione Lombardia.

*La tempistica stimata è di circa 3 mesi (esclusa l'approvazione POAS)*

*Costi previsti: retribuzione incarico di direttore di SS del CTC*

- Individuazione dello spazio fisico per la collocazione dello staff del CTC.

Tale spazio è costituito da un ufficio dedicato "open space" dotato di postazioni attrezzate con computer e scaffali contenitivi per faldoni e materiale cartaceo. Il numero delle postazioni dovrà essere commisurato al personale :

Responsabile del CTC

CRC

Biostatisti

Psico-oncologa

Research nurses

*La tempistica stimata è di circa 3 mesi.*

*Costi previsti: arredamento/PC, retribuzione del personale: CRC (30000 € /anno) , biostatisti (30000 €/anno), Psico-oncologa (15000 €/anno), research nurses*

- Individuazione di soluzioni amministrative che consentano l'assunzione di queste figure attualmente non previste dal sistema ospedaliero a tempo indeterminato.

Nel frattempo indizione di concorsi libero professionali per l'assunzione del personale.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

*La tempistica stimata è di circa 6-12 mesi*

- Training di formazione del personale neoassunto all'interno della singola struttura al fine di conoscerne l'organizzazione, il personale amministrativo e professionale sanitario, i flussi e i regolamenti interni.

La partecipazione da parte del personale del CTC (CRC e research nurses) a corsi di formazione specifici (master) esterni alla struttura.

*La tempistica stimata è di circa 6-12 mesi*

*I costi previsti per i master di formazione sono mediamente 1500 €.*

### **1.2 Riorganizzazione del CTO di IRCCS INRCA**

- La proposta di riorganizzazione dovrà essere presentata alla Direzione Scientifica di INRCA a cui afferisce il CTO.

*La tempistica stimata è di circa 3 mesi*

- La riorganizzazione dovrà prevedere il reclutamento di personale con competenze specifiche come CRC e research nurses che possano svolgere la loro attività anche nei presidi di ricerca periferici come quello lombardo.

Per quanto riguarda invece la parte di biostatistica, l'Istituto già possiede un Centro di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica Geriatrica che fornisce analisi statistiche e supporto statistico-metodologico ai ricercatori che ne fanno richiesta.

*La tempistica stimata è di circa 6 mesi.*

*Costi previsti: CRC (30000 € /anno)*

- Dal punto di vista logistico dovrà essere ampliato lo spazio fisico dal momento che attualmente il CTO dispone di un ambulatorio presso la sede ospedaliera di Ancona che funge sia da studio per tutta l'equipe, sia da ambulatorio per i pazienti che da archivio per la documentazione.

- Dovranno essere progressivamente implementate le attività svolte dal CTC, che non dovrà limitarsi solo al ruolo di segreteria tecnico scientifica del CE di Istituto, ma dovrà fornire un contributo attivo nel supportare i diversi ricercatori nello svolgimento dell'attività di ricerca anche grazie alla presenza nel suo staff di personale altamente qualificato con competenze specifiche come i CRC. Tra le nuove attività svolte dal CTC dovrà essere prevista anche l'organizzazione con cadenza periodica di incontri in modalità telematica tra i diversi ricercatori dell'Istituto, sia per aggiornamenti sugli studi in corso ma anche per favorire la collaborazione tra le diverse SC e i diversi dipartimenti.

*La tempistica stimata è di circa 6 mesi.*

Una volta costituito il CTC della ASST di Valleolona e riorganizzato quello di INRCA, tramite l'Ufficio Marketing e Comunicazione dei rispettivi ospedali, verrà creata una pagina internet per fornire informazioni sull'organizzazione e sulle attività svolte dal CTC.

## **2. Disposizione di nuove risorse informatiche a supporto delle CTC**

Per la realizzazione di questa parte si dovrà prevedere :

- una mediazione del processo di informatizzazione con il responsabile dei sistemi informatici dell'ospedale e la sua equipe, sulla base delle esigenze del CTC.

Questa fase dovrà contemplare sia l'implementazione di nuovi software sia l'integrazione con gli applicativi già presenti nell'azienda ospedaliera.

Si dovrà prevedere l'indizione di una gara volta ad individuare un'azienda informatica specializzata per la ricerca clinica che, affiancando l'equipe dei sistemi informatici ospedalieri, abbia come obiettivo l'integrazione e la standardizzazione degli applicativi informatici già esistenti in ospedale e permetta l'estrazione dei dati mediante l'installazione di software, a pagamento o opensources, come ETL, NPL, OMOP, REDCap.

Dovrà anche essere prevista un'attività di formazione per l'utilizzo dei nuovi sistemi applicativi informatici, una attività di manutenzione ordinaria e di assistenza evolutiva per gli studi.

*La tempistica stimata per questa fase è di circa 24 mesi*

*I costi previsti: 150000-200000 €*

- la redazione in collaborazione con il DPO della Dichiarazione di Impatto (DPIA) prevista dal DGPR con la finalità di ridurre i rischi di violazione dei diritti alla privacy conseguenti alla manipolazione dei dati personali a scopo di ricerca (individuazione di figure di riferimento all'interno del CTC per l'estrazione dei dati paziente-specifici da OMOP)

*La tempistica stimata per questa fase è di circa 3 mesi*

La tempistica complessiva per la realizzazione ex novo di un CTC supportato dall'installazione di specifiche infrastrutture informatiche come quelle sopra descritte per l'identificazione di un fenotipo elettronico demografico-clinico-biologico paziente-specifico, è di circa 3 anni.

## **3. Finanziamento del CTC**

Per quanto attiene l'aspetto finanziario del CTC, dovrà essere istituito un apposito fondo a gestione separata tramite l'attivazione di un centro di costo alimentato con gli introiti derivanti dalle

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

sperimentazioni cliniche profit e da cui attingere per i costi del CTC (personale, sistema informatico, formazione e struttura).

Le quote economiche derivanti dall'esecuzione di sperimentazioni " profit" saranno così suddivise :

- 15% a copertura delle spese amministrative sostenute dall'ospedale per la sperimentazione
- 40% da riconoscere al CTC
- 35% alla Struttura Complessa che ha collaborato o favorito direttamente o indirettamente allo sviluppo delle attività della sperimentazione, in ragione dell'effettiva attività svolta e della produttività raggiunta.

La quota riservata ai servizi diagnostici verrà identificata nel singolo contratto di sperimentazione.

La quota residua (10%) sarà utilizzata per la costituzione di un fondo aziendale da destinare al finanziamento di progetti di ricerca no profit, personale ed attività di supporto (contratti, borse di studio, contratti di collaborazione, congressi, soggiorni all'estero, corsi di formazione ecc...).

### Figura 11 – Ripartizione dei quote economiche degli studi profit

Fonte: elaborazione delle autrici

RIPARTIZIONE RIMBORSI	
CTC	40%
STRUTTURA COMPLESSA	35%
OSPEDALE (AMMINISTRAZIONE)	15%
ALTRI	10%

Il compenso al personale strutturato potrà essere riconosciuto unicamente a condizione che l'attività sia stata svolta al di fuori dell'orario di servizio. Questo compenso potrà essere attribuito in parte come compenso orario, in parte come quota variabile, correlata al particolare impegno professionale richiesto.

Lo sperimentatore principale potrà rinunciare, dandone apposita comunicazione al CTC, al suo compenso spettante per l'esecuzione della sperimentazione, destinandolo, ad altre attività

## RISULTATI ATTESI

L'impegno finanziario diretto per le sperimentazioni cliniche da parte delle aziende farmaceutiche operanti in Italia viene stimato in 700 milioni di euro all'anno (Indicatori Farmaceutici, Farindustria, 2020). Oltre ai costi di struttura, inclusi quelli per il personale, le aziende farmaceutiche promotrici di studi clinici, per eseguire una sperimentazione clinica presso un centro, erogano alla struttura sanitaria ospitante:

- un investimento Diretto, in denaro, che finanzia interamente tutte le spese emergenti dello studio, che in base alla normativa vigente non possono gravare sul SSN: tempo degli sperimentatori e del personale di studio coinvolto, prestazioni diagnostiche, costi di analisi di laboratorio, costi per strumentazioni e attrezzature specifiche, costi della farmacia ospedaliera, costi della gestione amministrativa, costi di struttura ed altro;
- un investimento Indiretto, attraverso la fornitura di tutto il farmaco necessario, sia nel braccio sperimentale che in quello di controllo, nonché di altre prestazioni diagnostiche o di laboratorio a seconda dei casi. Nel caso del farmaco, questo comporta che il SSN evita di fornire la terapia standard (Standard Of Care, SOC) sia ai pazienti nel braccio di controllo, sia ai pazienti nel braccio sperimentale, sulla base dell'assunzione di efficacia del farmaco sperimentale almeno equivalente alla SOC.

Il SSN ottiene dunque un beneficio non solo per il finanziamento derivante dall'investimento Diretto da parte dell'azienda farmaceutica, ma anche per il risparmio derivante dai costi evitati delle terapie (Averted Costs). Questo risparmio non è palese, in quanto non è tracciato nella contabilità degli ospedali.

La ricerca sul tema degli Averted Costs in Italia è iniziata in modo sistematico quando, nel 2017-2018 L'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) – Università Cattolica del Sacro Cuore ha realizzato, in collaborazione con Roche Italia SpA, la ricerca "Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: definizione di un modello per una stima dei costi evitati". La pubblicazione è stata presentata in Senato il 21 Novembre 2018, e la ricerca è poi diventata un punto di riferimento nazionale per il settore. La metodologia utilizzata, basata sul calcolo dell' "effetto leva" ha il vantaggio di produrre un indicatore che rende comparabili le analisi di costo evitato realizzate in contesti diversi, al contrario di altri studi sul tema che hanno fornito valori assoluti, scarsamente confrontabili con altre ricerche.

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

I risultati della ricerca 2020, pubblicati nel 2021, hanno confermato ed ampliato i risultati del 2018, avendo misurato più di 212 milioni di euro di investimenti diretti e più di 376 milioni di euro di Averted Costs nel campione analizzato, con un effetto leva totale pari a 2,77.

Poco dopo la pubblicazione dei dati del 2020 e' iniziata una nuova attivita' di rilevazione dati che si e' concluso a Marzo 2022 perfezionando la metodologia di analisi ed ampliando ulteriormente il data base di studi clinici utilizzato: attualmente sono censiti 923 studi di cui 870 Profit e 53 Non Profit.

Complessivamente nel periodo 2017-2020 su un totale di investimenti diretti delle aziende farmaceutiche di € 314 milioni sono stati misurati € 623 milioni di investimento indiretto con un effetto leva di 2,95. Considerando anche gli studi monobraccio o con placebo l'investimento indiretto totale sale a € 744 milioni con un effetto leva del 3,44.

L'Investimento Diretto o Indiretto dell'azienda sponsor per l'esecuzione di uno studio clinico, oltre al farmaco sperimentale e di controllo, include spesso altre prestazioni necessarie alla raccolta dei dati o alla selezione dei pazienti, quali:

- Prestazioni diagnostiche
- Analisi di laboratorio centralizzate
- Analisi genetiche (es. test NGS)
- Prestazioni accessorie allo studio, come interventi chirurgici o altro

Tali prestazioni costituiscono una parte significativa del valore complessivo delle sperimentazioni cliniche, non solo dal punto di vista economico, in quanto potenzialmente generatrici di costi evitati per il SSN, ma anche generando spesso un beneficio addizionale per il paziente, che può usufruire di prestazioni diagnostiche più frequenti e accurate, oppure accedere a test genetici che, anche in caso di screening failure, potrebbero modificare la sua traiettoria terapeutica. Tale valore aggiunto per il paziente viene definito "Surplus Prestazionale".

Diversamente dai farmaci, per i quali gli Averted Costs generati sono sempre un beneficio a vantaggio del SSN, per le prestazioni diagnostiche nei trial clinici la distribuzione dei benefici tocca non solo il SSN, ma anche il sito sperimentale ed i pazienti, in base ad alcune variabili:

In sintesi, i trial clinici apportano benefici potenziali sia al SSN, sia ai centri sperimentali, sia ai pazienti arruolati grazie alle prestazioni diagnostiche fornite o finanziate dagli sponsor che costituiscono un surplus di prestazioni fornite.

La ricerca pubblicata da ALTEMS evidenzia inoltre che piu' della meta' degli studi del campione appartengono all'area Neoplasie (483) come anche il numero di pazienti arruolati (14.528 pari al 53%). Scomponendo quindi, il valore ricavato dal SSN per area terapeutica si conferma la netta predominanza dell'area delle Neoplasie sia in termini di Costo Studio (Investimento Diretto) che di

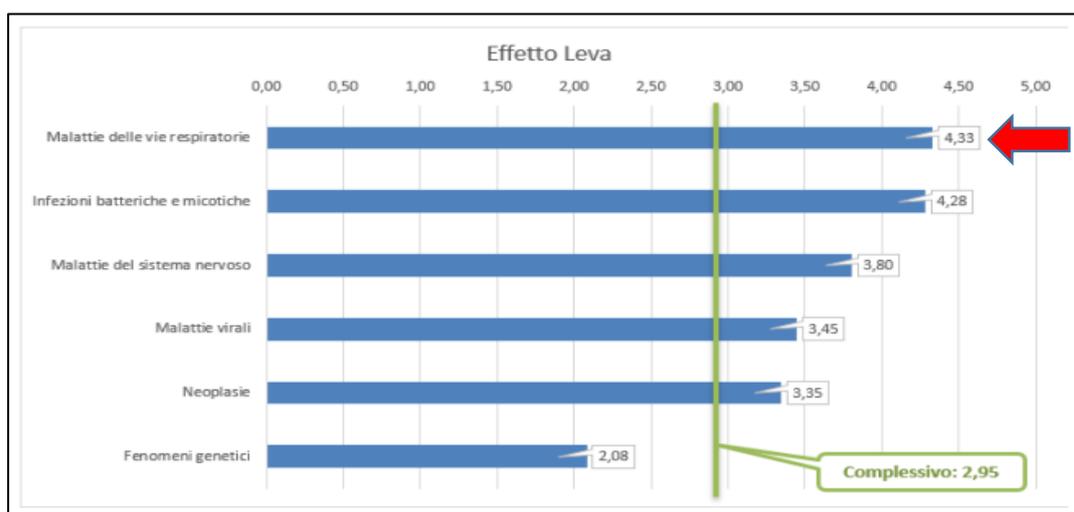
Averted Cost (investimento indiretto) con un effetto leva che si attesta a 3,35. Prendendo in considerazioni anche gli studi monobraccio o con placebo l'effetto leva di tale area terapeutica arriva a 3,91.

Nella ricerca pubblicata da ALTEMS il numero di studi che riguardano l'area terapeutica delle Malattie Respiratorie è decisamente minore pur collocandosi al quarto posto dopo l'area Neoplasie, Malattie del Sistema Immunitario e Malattie Cardiovascolari. Peraltro, la pandemia COVID 19 ha incrementato in modo significativo l'arruolamento nei trial clinici Profit relativi all'area terapeutica Malattie Infettive e Malattie delle Vie Respiratorie passando da un arruolamento annuale medio di 4,91 pazienti/studio negli anni 2017-2019 a 9,42 pazienti/studio nel 2020 (diff. 92%).

Per l'area terapeutica delle Malattie delle Vie Respiratorie l'effetto leva si attesta a 4,33.

**Figura 12 – Effetto leva per aree terapeutiche**

Fonte : ALTEMS (2022)



Ipotizzando un CTC strutturato come descritto nel precedente paragrafo, possiamo quindi rilevare che:

- l'investimento viene ampiamente ripagato attraverso il rimborso degli studi clinici
- l'effetto leva amplifica enormemente i benefici per l'intera struttura.

Nelle due tabelle che seguono abbiamo :

- indicato i costi sostenuti dalla struttura per la costruzione e la gestione del CTC per i primi tre anni
- i rimborsi delle ditte farmaceutiche partendo dalle seguenti ipotesi:
  - un numero crescente di studi l'anno per ogni singola Struttura Complessa
  - un rimborso pari a € 15.000 per singolo paziente

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

- una ripartizione dei rimborsi come definito nel paragrafo precedente

La tabella 1 riporta un'ipotesi dei costi e dei rimborsi per il CTC dell'ASST di Valle Olona

**Tabella 1 - Ipotesi costi e rimborsi per il CTC dell'ASST di Valle Olona**

Fonte: elaborazione delle autrici

IPOTESI COSTI CTC		IPOTESI RIMBORSI	
<b>ANNO 1</b>		<b>ANNO 1</b>	
Personale	-150.000 €	Numero Strutture Complesse	4
Formazione	-10.000 €	Numero Studi per anno per Struttura	2
IT	-200.000 €	Numero Pazienti per singolo Sudio	4
Struttura	-50.000 €	Numero Totale Pazienti Arruolati	32
<b>Totale</b>	<b>-410.000 €</b>	Costo medio per singolo Paziente	15.000 €
		Valore rimborsato dalle ditte farmaceutiche	480.000 €
<b>ANNO 2</b>		<b>ANNO 2</b>	
Personale	-150.000 €	Numero Strutture Complesse	4
Formazione	-10.000 €	Numero Studi per anno per Struttura	3
Manutenzione	-50.000 €	Numero Pazienti per singolo Sudio	4
<b>Totale</b>	<b>-210.000 €</b>	Numero Totale Pazienti Arruolati	48
		Costo medio per singolo Paziente	15.000 €
		Valore rimborsato dalle ditte farmaceutiche	720.000 €
<b>ANNO 3</b>		<b>ANNO 3</b>	
Personale	-150.000 €	Numero Strutture Complesse	4
Formazione	-10.000 €	Numero Studi per anno per Struttura	4
Manutenzione	-50.000 €	Numero Pazienti per singolo Sudio	4
<b>Totale</b>	<b>-210.000 €</b>	Numero Totale Pazienti Arruolati	64
		Costo medio per singolo Paziente	15.000 €
		Valore rimborsato dalle ditte farmaceutiche	960.000 €
<b>TOTALE COSTI TRIENNIO</b>		<b>TOTALE RIMBORSI TRIENNIO</b>	
	<b>-830.000 €</b>		<b>2.160.000 €</b>
		RIPARTIZIONE RIMBORSI	IN PERCENTUALE
		<b>CTC</b>	<b>40%</b>
		STRUTTURA COMPLESSA	35%
		OSPEDALE (AMMINISTRAZIONE)	15%
		ALTRI	10%
			IN VALORE
			<b>864.000 €</b>
			756.000 €
			324.000 €
			216.000 €

Si è ipotizzato l'utilizzo di fondi europei per i costi di avvio del CTC di Valle Olona nella prospettiva che in 3 anni il centro sarà autosostenibile.

L'effetto leva, come moltiplicatore dei benefici che il SSN ottiene, nell'area terapeutica delle Neoplasie permette di sviluppare un vantaggio in termini di Costi Evitati di oltre € 5 milioni.

**Figura 12-Ripartizione dei quote economiche degli studi profit**

Fonte: elaborazione dati ALTEMS (2022)

	EFFETTO LEVA	AVERTED COST
MEDIA STUDIO	2,95	4.212.000 €
NEOPLASIE	3,35	5.076.000 €

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

La tabella 2 relativa ad INRCA riporta :

- un ' ipotesi dei costi che dovrebbero essere sostenuti per il personale della CTC riservato per il presidio ospedaliero di Casatenovo/Merate e precisamente per un CRC dedicato per l'attività di ricerca del presidio lombardo e un master per formare un infermiere di ricerca tra quelli già assunti. Non sono previsti altri costi aggiuntivi per il personale dal momento che la sede di Casatenovo farà sempre riferimento agli statistici del Centro di Biostatistica già presente nell'Istituto e al personale amministrativo della CTC di Ancona.

Per quanto riguarda le infrastrutture informatiche, il costo complessivo di 200.000 € è stato ripartito sulle 3 sedi ossia quella marchigiana, lombarda e calabrese, ipotizzando per Casatenovo/Merate un costo di 67.000 €

-un'ipotesi dei rimborsi considerato le sperimentazioni cliniche che possono essere svolte nelle due SC del presidio lombardo.

**Tabella 2 - Ipotesi costi e rimborsi per il CTC di INRCA**

Fonte: elaborazione delle autrici

IPOTESI COSTI CTC (presidio Casatenovo/Merate)		IPOTESI RIMBORSI	
<b>ANNO 1</b>		<b>ANNO 1</b>	
Personale	-30.000 €	Numero Strutture Complesse	2
Formazione	-3.000 €	Numero Studi per anno per Struttura	2
IT	-67.000 €	Numero Pazienti per singolo Studio	4
<b>Totale</b>	<b>-100.000 €</b>	Numero totale di Pazienti Arruolati	8
		Costo medio per singolo Paziente	15.000
		Valore rimborsato dalle ditte farmaceutiche	120.000
<b>ANNO 2</b>		<b>ANNO 2</b>	
Personale	-30.000 €	Numero Strutture Complesse	2
Manutenzione	-25.000 €	Numero Studi per anno per Struttura	3
<b>Totale</b>	<b>-55.000 €</b>	Numero Pazienti per singolo Studio	4
		Numero totale di Pazienti Arruolati	12
		Costo medio per singolo Paziente	15.000
		Valore rimborsato dalle ditte farmaceutiche	180.000
<b>ANNO 3</b>		<b>ANNO 3</b>	
Personale	-30.000 €	Numero Strutture Complesse	2
Manutenzione	-25.000 €	Numero Studi per anno per Struttura	4
<b>Totale</b>	<b>-55.000 €</b>	Numero Pazienti per singolo Studio	4
		Numero totale di Pazienti Arruolati	16
		Costo medio per singolo Paziente	15.000
		Valore rimborsato dalle ditte farmaceutiche	240.000
<b>TOTALE COSTI TRIENNIO -210.000 €</b>		<b>TOTALE RIMBORSI TRIENNIO 540.000</b>	
		<b>RIPARTIZIONE RIMBORSI</b>	<b>IN VALORE</b>
		CTC	40% 216.000
		STRUTTURA COMPLESSA	35% 189.000
		AMMINISTRAZIONE	15% 81.000
		ALTRI	10% 54.000

## CONCLUSIONI

L'Italia, storicamente, vanta un Sistema Sanitario Nazionale solidaristico e ammirato nel mondo. Altresì i ricercatori e in misura più ampia tutti gli addetti alla ricerca clinica, si distinguono in modo significativo sulle riviste scientifiche mondiali. L'Italia rappresenta il 5-6 mercato farmaceutico mondiale, dove l'SSN rappresenta il maggiore "payers". Sempre l'Italia versa al fondo europeo per la ricerca 13,9 Miliardi di Euro utilizzandone poi solo 9,4. Bisogna alimentare, ricostruire, consolidare e irrorare (anche con scelte coraggiose) il terreno migliore per medici-ricercatori, strutture sanitarie e sistemi industriali affinché si possa crescere in un settore, quello della ricerca, ad alta redditività, non solo in termini economici ma anche, e soprattutto, in termini scientifici. La capacità di un Paese di fare ricerca, di attrarre ricerca, di consolidare idee e brevetti, di consentire flessibilità e velocità ai progetti, ne determina spesso il suo ruolo nello scacchiere internazionale. I potenziali valori di crescita nel solo settore della sperimentazione clinica dei medicinali, sono maggiori degli investimenti.

Attualmente, in Italia la maggior parte delle sperimentazioni cliniche profit sono ad appannaggio delle cliniche universitarie, degli IRCCS, di grandi enti ospedalieri privati che investono nella ricerca come per esempio Humanitas o Ospedale San Raffaele, tuttavia, considerate le ricadute economiche dirette, i benefici indiretti sul SSN e i vantaggi per i pazienti e la collettività, si dovrebbero riconsiderare tali scelte. Partendo infatti dal presupposto concettuale che i trials di ricerca clinica profit sono interamente disegnati dalle aziende farmaceutiche, a differenza invece delle ricerca clinica indipendente no profit che nascono dalla necessità di rispondere a quesiti partoriti dalla mente investigativa del ricercatore, riteniamo che la ricerca clinica profit possa essere incrementata anche all'interno delle aziende ospedaliere dove viene prevalentemente condotta un'attività di tipo clinico.

Affinche questo si realizzi sono necessarie precise scelte politiche e adeguati contributi sia in termini economici che organizzativi con la consapevolezza, tuttavia, che tali scelte avranno in impatto positivo ai diversi livelli partendo dalle stesse aziende ospedaliere fino ad arrivare al miglioramento complessivo del livello di salute offerto ai propri cittadini.

## **CONTRIBUTO PERSONALE**

Il Project Work è stato elaborato da Alessia Fumagalli ed Elisabetta Todisco.

Entrambe le autrici hanno collaborato alla redazione di tutto il documento, contribuendo ciascuna con le proprie competenze e conoscenze specifiche.

## LEGENDA ACRONIMI UTILIZZATI NEL TESTO

<b>ALTEMS</b>	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari
<b>CDM</b>	Common Data Model
<b>CE</b>	Comitato Etico
<b>CRO</b>	Clinical Research Organization
<b>CRC</b>	Clinical Research Coordinator
<b>CTC</b>	Clinical Trial Center
<b>CTO</b>	Clinical trial Office
<b>DPIA</b>	Data Protection Impact Assessment
<b>DPO</b>	Data Protection Office
<b>ETL</b>	Extract TRasform Load
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice
<b>GDPR</b>	General Data Protection Regulation
<b>IRCCS</b>	Istituto Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
<b>NLP</b>	Natural Language Processing
<b>OMOP</b>	Observational Medical Outcomes Partnership
<b>REDCap</b>	Research Electronic Data Capture
<b>RWD</b>	Real World Data
<b>SC</b>	Struttura Complessa
<b>SOC</b>	Standard Of Care
<b>SS</b>	Struttura Semplice
<b>SSN</b>	Sistema Sanitario Nazionale

## BIBLIOGRAFIA

Management in Sanità

A cura di Fosco Foglietta. Maggio 2022

Circulation. 2016 Mar 1;133(9):872-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019902.

Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds.

Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, Rorick T, O'Brien EC, Ibarra JC, Curtis LH, Peterson ED.

Ther Innov Regul Sci. 2022 Sep;56(5):753-764

Descriptive Analysis of Good Clinical Practice Inspection Findings from U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency.

Sellers JW, Mihaescu CM, Ayalew K, Kronstein PD, Yu B, Ning YM, Rodriguez M, Williams L, Khin NA.

Injury. 2022 Feb 1:S0020-1383(22)00077-8.

Clinical practice guidelines: The good, the bad, and the ugly.

Guerra-Farfan E, Garcia-Sanchez Y, Jornet-Gibert M, Nuñez JH, Balaguer-Castro M, Madden K.

Journal of Biomedical Informatics 77 (2018) 34-49

Clinical information extraction applications: A literature review

Yanshan WangLiwei WangMajid Rastegar-MojaradSungrim MoonFeichen ShenNaveed AfzalSijia LiuYuqun ZengSaeed MehrabiSunghwan SohnHongfang Liu

BMC Bioinformatics. 2012; 13(Suppl 4): S5.

An ICT infrastructure to integrate clinical and molecular data in oncology research

Daniele Segagni, Valentina Tibollo, Arianna Dagliati, Alberto Zambelli, Silvia G Priori, and Riccardo Bellazzi

Stud Health Technol Informare.2011;169:887-91.

The ONCO-I2b2 project: integrating biobank information and clinical data to support translational research in oncology

Daniele Segagni, Valentina Tibollo, Arianna Dagliati, Leonardo Perinati, Alberto Zambelli, Silvia Priori, Riccardo Bellazzi

## Organizzazione, attivazione e gestione di un Clinical Trial Center in un ospedale generale

About Open 2023; 10: 1-3

Clinical trial units and clinical research coordinators: a system facing crisis?

S. Stabile, R. Cenna, V. Sinno, V. Franchina, F. Mannozi, I. Federici, S. Testoni, C. Cagnazzo

AA.VV. "Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: Definizione di un modello per una stima dei costi evitati" Milano: Edra, 2018.

AA. VV. "Valorization of clinical trials from the Italian National Health Service perspective: definition and first application of a model to estimate avoided costs" GRHTA, 2020

ALTEMS Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari

Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche.

Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia. Report 2020

*Luca Angerame, Americo Cicchetti, Maria Giovanna Di Paolo, Giorgia Pluchino*

Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche.

ALTEMS Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari

Report annuale 2021

Luca Angerame, Americo Cicchetti, Francesca Orsini, Maria Giovanna Di Paolo, Giorgia Pluchino

Fondazione The Bridge. Scienza tra clinica e società

Sperimentazione clinica in Italia. Ultimo aggiornamento : febbraio 2021

Glob Reg Health Technol Assess 2022; 9: 117-122

ISSN 2283-5733 | DOI: 10.33393/grhta.2022.2440

Il valore generato dall'effetto moltiplicatore degli investimenti dell'industria del farmaco in Italia: proposte di riforma per favorire competitività e attrattività

Francesca Patarnello, Emiliano Briante, Federico Villa

## RIFERIMENTI NORMATIVI

Decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101 (in Gazz. Uff., 4 settembre 2018, n. 205)

-Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relative 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)

Decreto del Ministero della Salute 30.11.2021 " Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n.52. (22A01189)

Decreto del Ministero della Salute 27.01.2023 " Regolamentazione della Fase Transitoria ai sensi dell'Articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n.3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di Coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza regionale e l'Agenzia italiana del farmaco (23A00851)"