

**REGOLAMENTO SULLA RICERCA CLINICA
PRESSO L'E.O.OSPEDALI GALLIERA**

Coordinatore Scientifico - Ufficio del Coordinatore Scientifico

INDICE

PREMESSA.....	3
ART. 1 Oggetto del regolamento.....	3
ART. 2 Tipologie di sperimentazioni cliniche.....	3
ART. 3 Principali figure coinvolte in uno studio clinico.....	4
ART. 4 Principali Strutture coinvolte presso l'Ente.....	6
ART. 5 Iter di uno studio clinico.....	6
ART. 6 Oneri a carico del promotore della sperimentazione profit.....	6
ART. 7 Oneri a carico del promotore della sperimentazione no-profit.....	7
ART. 8 Modalità di gestione e utilizzo dei fondi di ricerca.....	8
ART. 9 Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca.....	10
ART. 10 Norme conclusive.....	11

ALLEGATI

Allegato 1	Linee Guida per la Ricerca Clinica
------------	------------------------------------

Premessa

Tutte le ricerche cliniche condotte presso l'E.O. Ospedali Galliera, di seguito indicato come “Ente”, direttamente da personale strutturato, convenzionato o che intrattiene qualsivoglia rapporto di lavoro con l’Ente stesso, dovranno seguire le indicazioni contenute nel presente regolamento.

In particolare l’Ente, per l’esecuzione degli studi, si attiene a quanto previsto dalle vigenti normative, internazionali, nazionali e regionali, nonché al presente Regolamento e a quanto previsto dalle procedure interne.

Le fonti normative e legali a cui si fa riferimento nel regolamento sono le seguenti:

Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, Dichiarazione di Helsinki, Direttiva 2001/83/CEE (e successive direttive di modifica), Linee guida ICH-GCP¹, D.M. 15.07.97, D.M. 17.12.2004, D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, Decreto Legislativo 24/06/2003 n. 211, Decreto Legislativo 06/11/2007, n. 200, Decreto Legislativo 30/06/2003 n. 196, Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali: Deliberazione del Garante per la protezione dei dati personali del 24/07/2008 (G.U. n. 190 del 14 agosto 2008), D.M. 14/07/09 e presso l'Ente il provvedimento n. 693 del 7/11/2013² sulle pratiche amministrative per le sperimentazioni cliniche e il provvedimento n. 749 del 19/11/2015³ sulla ripartizione dei compensi presso l'Ente delle attività profit e no profit.

ART. 1 Oggetto del regolamento

Il regolamento concerne l'attività del Coordinatore Scientifico-Ufficio del Coordinatore Scientifico relativa al processo di attivazione/conduzione/conclusione di una sperimentazione cliniche secondo quanto definito all'articolo 2.

ART. 2 Tipologie di sperimentazioni cliniche ⁴

- *Studio o sperimentazione profit*: sperimentazione clinica il cui sponsor è un soggetto avente fini di lucro; i risultati divengono di proprietà dello sponsor e possono essere utilizzati nello

¹ *Good Clinical Practice (GCP)*: la buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione degli esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti ed assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa (DM 15 luglio 1997 e s.m.i.).

² Inserire link

³ Inserire link

⁴ *Sperimentazione clinica o studio clinico o clinical trial*: una prova, un esperimento in cui si verificano l'efficacia e i rischi di qualsiasi intervento medico. L'aggettivo "clinica" indica che la sperimentazione viene compiuta sull'uomo.

sviluppo industriale del farmaco, del dispositivo medico o del dispositivo impiantabile attivo, a fini regolatori o commerciali (cfr. D.lgs. n. 200/2007, art. 1 lett. q.).

- *Studio o sperimentazione no profit*: sperimentazione promossa da enti pubblici o di ricerca non a fini di lucro, che non sono proprietari del brevetto del farmaco o dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e che non hanno cointeresse economico con l'azienda produttrice del farmaco, dispositivo medico o dispositivo impiantabile attivo; i risultati divengono di proprietà del promotore (non dell'industria farmaceutica); non è finalizzata né utilizzata per lo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro bensì al miglioramento della pratica clinica (v. D.M. 17.12.2004, art. 1).

A prescindere dalla natura profit o no profit dello studio, questo può essere:

- *Studio clinico interventistico*: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e farmacodinamici di medicinali sperimentali, di dispositivi medici o di procedure e tecniche diagnostico/terapeutiche, al fine di individuarne i benefici e le eventuali reazioni avverse.
- *Studio clinico non interventistico (o studio osservazionale)*: studio nel quale i medicinali, i dispositivi medici o le procedure tecniche e diagnostico-terapeutiche sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia diagnostico terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale di usare il dispositivo medico o seguire la procedura diagnostico-terapeutica è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

ART. 3 Principali figure coinvolte in uno studio clinico

- *Sponsor*: la persona, la società, l'istituzione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica (D.Lgs. N°211 del 24/06/2003).
- *Promotore*: è una persona fisica, una società, una istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare la ricerca.

Il promotore delle sperimentazioni cliniche con farmaci no-profit, deve avere i requisiti definiti nel D.M. 17/12/2004 (art.1, comma 2, lettere a, b, c) ovvero:

- non essere proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non avere cointeressenze di tipo economico con la società produttrice del farmaco in sperimentazione;

- essere una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali;
- essere proprietario dei dati, dell'esecuzione e dei risultati, fermo restando quanto previsto dalle norme vigenti relative alla pubblicazione dei dati.
- *Ricercatore responsabile (Principal Investigator - PI)*: è un medico qualificato ai fini della sperimentazione, responsabile dell'esecuzione clinica in un dato centro (D.Lgs. N°211 del 24/06/2003) e del rispetto delle Norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical practice GCP) e della normativa vigente. Il PI è il responsabile ultimo del benessere dei pazienti.
- *Co-sperimentatore (Co-PI)*: è individuato dal responsabile della ricerca, designato e supervisionato dallo stesso, delegato, previo consenso, a svolgere procedure e attività previste dal protocollo dello studio e/o a prendere decisioni connesse allo studio.
- *Coordinatore di ricerca clinica (Clinical Research Coordinator-CRC o Study Coordinator)/Data Manager (DM)*: è quella figura professionale che, nell'ambito del team di ricerca, si occupa più di ogni altro dei dati clinici: dalla fase della raccolta a quella del loro trattamento ed elaborazione fino al conclusivo trasferimento ai centri statistici. Ha ruolo di coordinamento tra tutte le figure che partecipano allo studio clinico. Responsabilità principale del CRC/DM è assicurare che lo studio sia condotto in accordo con le linee guida di buona pratica clinica stabilite nelle Good Clinical Practice.
- *Infermiera di ricerca (Research Nurse-RN)*: infermiere che ha il compito di coordinare lo studio presso il reparto nel quale si svolge. E' consulente del personale di reparto per i problemi legati all'assistenza dei pazienti inseriti in protocollo (somministrazione dei farmaci, modificazioni delle dosi, coordinamento della dimissione e del follow-up) .
- *Biostatistico*: è quella figura professionale che si occupa di supportare il ricercatore con la stesura del piano di analisi statistica (SAP- Statistical Analysis Plan) che comprende le fasi di disegno dello studio, calcolo del campione e definizione dei metodi statistici. Eseguisce l'analisi statistica dei dati e fornisce il report dei risultati al ricercatore.
- *Manager di progetto (Project Manager-PM)* è un clinico o un CRC/DM, definito nel

provvedimento di avvio dello studio, solitamente nell'ambito di progetti no profit di livello nazionale o internazionale, avente un ruolo di gestione operativa/monitoraggio del progetto. E' responsabile della valutazione, pianificazione, realizzazione e controllo di un progetto e suo obiettivo essenziale è quello di raggiungere gli obiettivi, assicurando il rispetto dei costi, dei tempi e della qualità concordati, in collaborazione con il PI e il Financial Officer.

- *Financial Officer*: è un amministrativo esperto di contabilità e di bilancio responsabile della redazione delle rendicontazioni economiche relative al progetto.

ART. 4 Principali Strutture coinvolte presso l'Ente

Coordinatore Scientifico-Ufficio del Coordinatore Scientifico UCS

- S.C. Affari Generali
- S.C. Bilancio e contabilità
- Direzione Sanitaria
- S.C. Approvvigionamento e gestione risorse
- S.C. Farmacia
- S.S.C. Automazione e Ingegneria Clinica
- Centro trattamento dei Campioni biologici delle sperimentazioni cliniche c/o S.C. Laboratorio di istocompatibilità – IBMDR
- Le Strutture presso le quali si svolge la sperimentazione.

ART. 5 Iter di uno studio clinico

Le procedure da seguire per la programmazione e l'attivazione di uno studio clinico, a seconda della sua tipologia, sono specificate nell' Allegato 1 "Linee guida per la ricerca clinica".

1. Studi con adesione a un Bando di ricerca (All.1 pag.2)
2. Studi Interventistici Farmacologici (All.1 pag.3)
3. Studi Interventistici Non Farmacologici inclusi gli studi sui Dispositivi (All.1 pag.6)
4. Studi Osservazionali /Epidemiologici (All.1 pag.9)
5. Usi compassionevoli (All.1 pag.12)

ART. 6 Oneri economici a carico del promotore della sperimentazione profit

Sono a carico del promotore tutti gli oneri riguardanti la sperimentazione profit che dovranno essere riportati nello schema della convenzione, in particolare:

1. oneri per 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 e dell'Istituzione presso cui si svolge la sperimentazione;
2. oneri connessi con la fornitura di farmaci da sperimentare per tutta la durata della ricerca e per tutti i pazienti arruolati, ivi compresa la fornitura di placebo e/o farmaci di controllo;
3. oneri relativi a eventuali procedure diagnostiche (esami strumentali e/o di laboratorio), cliniche (visite aggiuntive) e terapeutiche (somministrazione di farmaci), somministrazione di test funzionali e di qualità della vita, prelievi di farmacocinetica/farmacodinamica il trattamento e lo stoccaggio, recupero di materiale istologico e/o nuove biopsie;
4. tutte le procedure dello studio devono includere gli oneri relativi al personale che opera nell'ambito della sperimentazione;
5. gli oneri di cui al punto 3) e 4) saranno imputati al promotore sulla base del tariffario interno dell'Ente⁵ e riportati nell'analisi tecnico-scientifica ed economica insieme alla descrizione dell'esame, al numero di prestazioni/paziente, e all'importo;
6. fornitura in comodato d'uso di apparecchiature necessarie allo svolgimento della sperimentazione;
7. l'onere fisso per spese di funzionamento del Comitato Etico.

Nessun onere economico connesso allo svolgimento di una ricerca clinica "profit" può gravare in alcuna misura sul soggetto che partecipa allo studio (paziente o volontario), compreso l'eventuale ticket, né sulle strutture sanitarie né, sul SSN, ma deve essere tenuto a carico del promotore.

Per escludere ogni conflitto di interesse anche potenziale tra ricercatori e promotori profit, in accordo con la normativa vigente, ed evitare qualsiasi rapporto diretto o indiretto di natura economico-contrattuale, sarà UCS a farsi carico di verificare la pertinenza dei budget proposti e gli accordi contrattuali.

ART. 7 Oneri economici a carico del promotore di uno studio no-profit

In caso di studi "no-profit" finalizzati al miglioramento della pratica clinica, gli eventuali oneri calcolati da UCS in accordo con il PI, saranno rilevati utilizzando il tariffario interno dell'Ente⁶.

I medicinali autorizzati all'immissione in commercio anche se usati "off label" che sono previsti a carico del Servizio Sanitario Nazionale, restano a carico dello stesso se utilizzati da pazienti partecipanti a questa tipologia di sperimentazioni cliniche.

5 Tariffario Ente link

6 Tariffario Ente link

Le spese aggiuntive necessarie per la conduzione degli studi, qualora non coperte dal promotore o da finanziamenti esterni, possono gravare sul fondo della Struttura che partecipa allo studio, oppure sul "Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca" afferente al Comitato Scientifico.

Gli oneri per la copertura assicurativa dello studio, rimangono a carico del promotore o in casi eccezionali del fondo della Struttura che partecipa allo studio, oppure del "Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca" afferente dal Comitato Scientifico.

L'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche per studi "no-profit" (secondo quanto previsto dal DM 17/12/2004) o comunque da terzi, deve essere comunicato all'atto della richiesta di parere del Direttore Generale dell'Ente, del Comitato etico e di autorizzazione dell'Autorità competente.

Per le sperimentazioni no-profit non è previsto il pagamento della quota parere per il Comitato Etico e a tal fine la domanda di sperimentazione dovrà contenere la richiesta di esonero dal pagamento degli oneri fissi come previsto dal DM 17/12/2004.

ART.8 Modalità di gestione e utilizzo dei fondi di ricerca.

I proventi derivati dagli studi avviati a partire dall'adozione del Provvedimento N. 693 del 7 novembre 2013⁷, sono soggetti alla disciplina di gestione approvata con Provvedimento N. 749 del 19 novembre 2015⁸ (e sue successive modifiche e integrazioni).

In base a tale disciplina gli eventuali proventi da sperimentazioni saranno così ripartiti:

1. Sperimentazioni Profit

Il margine operativo⁹ sarà così suddiviso:

il 5% su un fondo destinato all'UCS a supporto del carico organizzativo della ricerca scientifica che potrà essere utilizzato per finanziare attività legate alla ricerca: personale di ricerca da acquisire, pubblicazioni, formazione, partecipazione a congressi e attrezzature inventariabili. Dette spese potranno essere ammesse nel rispetto delle procedure aziendali di acquisizione di personale, beni e servizi;

il 25% Fondo Aziendale di Contributo alla Ricerca ad incremento di un "Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca" finalizzato a sostenere i costi delle ricerca no profit come previsto dalla normativa vigente (prescrizioni e condizioni di carattere generale sull'esecuzione delle

7 Link provvedimento 693

8 Link provvedimento 749

9 Il 1° margine è ottenuto sottraendo i costi previsti dalla sperimentazione a carico dell'Ente e i costi già sostenuti su fondi di Struttura (Data manager ecc.) dal compenso ricevuto dal promotore

sperimentazioni cliniche - c.d. “no profit” dei medicinali D.M. 17.12.2004);
il 70% quota che confluirà insieme al reintegro dei costi già sostenuti dalle Strutture (Data manager ecc) in specifici fondi delle Strutture dell'Ente che contribuiscono alla sperimentazione in misura proporzionale alla loro effettiva partecipazione come risultante dal piano dello studio. Tale quota potrà essere utilizzata per finanziare esclusivamente attività di ricerca ad esempio: personale di ricerca da acquisire, attrezzature inventariabili, pubblicazioni, partecipazione a congressi, formazione. Dette spese potranno essere ammesse nel rispetto delle procedure aziendali di acquisizione di personale, beni e servizi.

2. Sperimentazioni no profit di cui l'Ente non è promotore

- *Studio no profit con rimborso forfettario*

Qualora esista un margine economico residuo, tale margine verrà trattato con le stesse modalità utilizzate per le sperimentazioni profit.

Se i finanziamenti ricevuti non dovessero consentire la totale copertura dei costi si potrà attingere, nel rispetto delle procedure aziendali, ai fondi di ricerca delle Strutture partecipanti alla sperimentazione.

- *Studio no profit privo di finanziamento*

Nulla verrà destinato al “Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca”.

Le passività derivanti da spese per prestazioni aggiuntive rispetto alla pratica clinica, materiale, attrezzature inventariabili, e acquisizione di personale dedicato alla singola ricerca dovranno essere fronteggiate mediante l'utilizzo dei fondi di Struttura accumulati da precedenti sperimentazioni profit, nel rispetto delle procedure aziendali.

3. Sperimentazioni no profit di cui l'Ente è promotore

- *Studio no profit finanziato o parzialmente finanziato*

Il contributo economico sarà gestito a seconda di quanto previsto dal regolamento del soggetto erogante, rimborsi previsti per over head e spese generali, confluiranno nel “Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca”.

Negli studi no-profit non è previsto alcun saldo positivo.

Se i finanziamenti ricevuti non dovessero consentire la totale copertura dei costi si potrà attingere, nel rispetto delle procedure aziendali, ai fondi di ricerca delle Strutture partecipanti alla sperimentazione.

- *Studio no profit privo di finanziamento (spontaneo)*

Le passività derivanti da spese per prestazioni aggiuntive rispetto alla pratica clinica, materiale, attrezzature inventariabili, e acquisizione di nuovo personale dedicato alla singola ricerca dovranno essere fronteggiate mediante l'utilizzo dei fondi di Struttura accumulati da precedenti sperimentazioni profit, nel rispetto delle procedure aziendali.

ART. 9 Fondo aziendale di Contributo alla Ricerca

Il fondo, la cui gestione è stata affidata a UCS, sarà costituito da:

- 25% del saldo positivo risultante dalla differenza tra le risorse finanziarie rese disponibili per la ricerca e tutti i costi sostenuti per la realizzazione degli studi profit (secondo quanto calcolato da UCS con l'analisi dei costi delle singole sperimentazioni e sottoscritto da ciascun PI);
- Donazioni liberali destinate alla ricerca;
- Fondi dedicati alla ricerca senza vincoli di spesa (es. over head, spese generali relativi previsti nel regolamento di enti erogatori finanziamenti)

Il fondo viene determinato annualmente a consuntivo, entro il 31 gennaio dell'anno successivo con formale provvedimento dell'Ente da adottarsi su proposta di UCS previa verifica da parte della S.C. Bilancio e contabilità in merito alla consistenza contabile. In ogni caso dovrà essere garantito l'equilibrio economico del fondo.

Il fondo potrà essere utilizzato esclusivamente nell'ambito della ricerca no-profit priva di finanziamento o parzialmente finanziata di cui è promotore l'Ente .

Si prevedono due tipologie di utilizzo:

1. realizzazione di un bando di ricerca del Comitato Scientifico per il finanziamento di studi no-profit spontanei. L'importo destinato al bando di ricerca deve essere di almeno 120.000,00 € e non deve superare il 75% dell'intero ammontare disponibile
2. copertura di piccole spese relative a studi no-profit spontanei (fino a un massimo di 20.000,00 Euro) per spese di assicurazione, acquisto di strumentazione inventariabile secondo le modalità aziendali, pubblicazione, acquisizione temporanea di personale.

Il ricercatore, per usufruire del Fondo Aziendale di Contributo alla Ricerca nel farne richiesta a UCS dovrà indicare chiaramente quali saranno le attività che necessitano di copertura economica e le modalità con cui verranno coperte le spese residue (co-finanziamenti).

Il bando sarà gestito da UCS per gli aspetti di segreteria scientifica mentre la valutazione dei progetti sarà a cura del Comitato Scientifico;

Sarà fatta una verifica delle richieste presentate dal ricercatore e della capienza del fondo 2 volte l'anno. Utilizzi eccezionali motivati verranno portati all'attenzione del Comitato Scientifico.

ART. 10 Norme conclusive

- UCS si riserva di aggiornare e integrare il presente regolamento con successive revisioni.
- Per quanto non disciplinato dal presente Regolamento si rimanda alle discipline vigenti presso l'Ente.
- Gli allegati sono parte integrante del presente regolamento.