

n.15
2020

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia;
- Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

n.15
2020

titolo

**L'ESPERIENZA DEL CLINICAL TRIAL CENTER
DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI ALESSANDRIA
NELL'ATTIVAZIONE DI SPERIMENTAZIONI
CLINICHE IN AMBITO COVID-19 DURANTE
L'EMERGENZA EPIDEMIOLOGICA**

title

**THE EXPERIENCE OF THE CLINICAL TRIAL
CENTER AT ALESSANDRIA HOSPITAL
REGARDING THE ACTIVATION OF COVID-19
CLINICAL TRIALS DURING THE PANDEMIC**

autori

**Roveta Annalisa¹, Giacchero Fabio^{*1}, Pelazza Carolina^{*1},
Penpa Serena^{*1}, Massarino Costanza¹, Bertolotti Marinella¹,
Betti Marta¹, Bolgeo Tatiana¹, Cabiati Cristina², Cassinari
Antonella¹, Maconi Antonio¹**

*¹Clinical Trial Center, SC Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione,
Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, AO "SS. Antonio e
Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria*

*²SSD Coordinamento amministrativo, Dipartimento Attività Integrate
Ricerca Innovazione, AO "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo",
Alessandria*

**Eguale contributo alla stesura*

tipologia

Brief report

keywords

**Data manager, Data Management, Clinical Trials, COVID-19,
SARS-CoV-2.**

ABSTRACT

Obiettivo: Valutare la rapidità nell'attivazione di studi clinici in ambito Covid-19 presso l'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria durante il periodo dell'emergenza epidemiologica.

Metodologia: La raccolta dei dati relativi agli studi clinici attivati e condotti è stata gestita utilizzando un database realizzato attraverso la piattaforma web-based REDCap (Research Electronic Data Capture).

Risultati: Nel periodo 23 marzo - 31 luglio 2020 sono stati attivati 32 studi in un tempo medio dalla presa in carico della richiesta all'emissione dell'atto autorizzativo di 14 giorni.

Conclusioni: Durante l'emergenza è stato possibile attivare le sperimentazioni in tempi brevi e con procedure tempestive, ottimizzando la ricerca clinica in ambito COVID-19.

Objective: The aim is to evaluate the speed in the activation of Covid-19 clinical trials at SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital of Alessandria during the pandemic.

Methods: Data collection related to the activation and the conduction of clinical trials was managed using a database created through a web-based platform REDCap (Research Electronic Data Capture).

Results: 32 studies were activated in the period between March 23 and July 31, 2020. An average time of 14 days elapsed between taking charge of the request and the issuance of the authorization act.

Conclusions: During the emergency it was possible to activate the trials quickly thanks to fast-track procedures, optimizing COVID-19 clinical research.

1. Definizioni

Studio clinico: con questo termine si intendono genericamente sia studi osservazionali o non interventistici sia sperimentazioni cliniche o interventistiche

Sperimentatore Responsabile dello studio: persona responsabile della conduzione di uno studio clinico presso un centro di sperimentazione

Comitato Etico: organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte ad uno studio e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere vincolante sul protocollo di sperimentazione e sugli eventuali relativi emendamenti, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato

Segreteria del Comitato Etico: organismo tecnico-amministrativo di supporto alle attività del Comitato Etico

Promotore: persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica

2. INTRODUZIONE

2.1. Premessa

La rapida diffusione a livello mondiale e la gravità del nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2) individuato nella città di Wuhan a dicembre 2019 sono alla base del panorama pandemico di COVID-19 (COronaVirus Disease 19), quale emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale.

Ritenuta la straordinaria necessità e urgenza di contenere gli effetti negativi prodotti dall'emergenza, l'Italia ha approvato con il Decreto Legge 17 marzo 2020 n.18 una serie di misure di **potenziamento** del Servizio Sanitario Nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese.

Nella provincia di Alessandria, sono stati riscontrati 4.172 casi di persone risultate positive al Covid-19 dei 32.893 (dati aggiornati al 31 agosto) sviluppatasi in **Piemonte**, rendendola la seconda provincia, dopo quella di Torino, con maggior contagiati nella regione (www.regione.piemonte.it).

Nell'ambito della emergenza di COVID-19 l'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, in stretto contatto con l'Unità di Crisi della Regione Piemonte e attraverso la **cabina di regia** aziendale dedicata, ha riorganizzato in modo tempestivo i servizi all'utenza adattandoli all'evolversi della situazione. È stato possibile garantire ai pazienti un'adeguata **assistenza** e grazie all'attivazione di studi clinici specifici è stato possibile offrire loro nuove terapie.

Presso l'Azienda il **Clinical Trial Center** aziendale (CTC), istituito fin dal 2013, oggi individuato all'interno della Struttura Complessa Infrastruttura Ricerca, Formazione, Innovazione (IRFI) ha garantito la rapidità nell'attivazione e ha ottimizzato la gestione degli studi su COVID-19, rappresentando l'interfaccia aziendale per i Promotori ed il Comitato Etico e collaborando con lo Sperimentatore locale. La SSD **Coordinamento Amministrativo**, che supporta la gestione delle attività scientifiche e di ricerca clinica aziendali, gestisce gli aspetti autorizzativi, contrattualistici, normativi, regolatori e giuridici nell'ambito della ricerca in stretta sinergia con il CTC.

Grazie a un progetto di revisione organizzativa delle sperimentazioni cliniche secondo logiche Lean, in Azienda è in corso di implementazione un modello organizzativo ordinato e controllato per la standardizzazione dell'iter di attivazione degli studi e la riduzione delle tempistiche, in cui sono coinvolti oltre al CTC, la SSD Coordinamento amministrativo e la segreteria del Comitato Etico. La finalità è quella di **ridurre il tempo** che intercorre tra

la presa in carico della richiesta di attivazione dello studio e l'atto autorizzativo. Il progetto, denominato “**Sperimenta**” è stato avviato per **ottimizzare le risorse disponibili** al fine di sostenere l'attività di sperimentazione, facilitare la riorganizzazione delle attività di ricerca, rendere l'Azienda attrattiva nello scenario europeo (Barooty et al., 2020). Il tempo medio di attivazione di una sperimentazione, calcolato tra la presa in carico della richiesta per l'avvio della sperimentazione clinica e l'atto autorizzativo è di 98 giorni.

2.2. Procedure straordinarie e semplificate per la gestione delle sperimentazioni durante l'emergenza.

In accordo a quanto stabilito dall'art. 17 relativo a “Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID” tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici in ambito COVID-19 sono state approvate da un unico **Comitato Etico Nazionale**, il Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. Limitatamente al periodo di emergenza il Comitato Etico individuato ha espresso parere sulla base della valutazione della Commissione Tecnico Scientifico (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (D.L. n. 18/2020). Con la stessa finalità, AIFA ha applicato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione di sperimentazioni cliniche sui medicinali, studi osservazionali prospettici farmacologici e programmi di uso terapeutico (usi compassionevoli). Nello specifico, per le domande di autorizzazione sottomesse tramite l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC), diversamente dal normale iter di sottomissione, è stato consentito il differimento dell'invio della documentazione cartacea. Sulla base del sopracitato decreto, al fine di favorire il coordinamento e l'analisi delle evidenze scientifiche disponibili, è stata concessa ad AIFA la possibilità di accedere a tutti i dati degli studi sperimentali e degli usi compassionevoli dei medicinali per pazienti con COVID-19 (www.aifa.gov.it).

In Azienda sono state adottate procedure d'urgenza per accelerare la valutazione da parte del Comitato Etico Interaziendale. La richiesta di parere degli studi in ambito COVID-19 è stata inoltrata attraverso posta elettronica alla segreteria del Comitato Etico Interaziendale, che ha acquisito il parere dei componenti tramite mail, senza attendere la seduta programmata.

3. METODI

Il monitoraggio delle tempistiche del percorso di attivazione degli studi clinici è stato effettuato attraverso l'utilizzo del database "Monitoraggio Studi clinici aziendali", creato sulla piattaforma web-based REDCap (Research Electronic Data Capture), un sistema user-friendly che permette di progettare, costruire e mettere in opera, in tempi rapidi, database per una raccolta strutturata dei dati (<https://www.project-redcap.org/>) (Harris et al., 2008; Harvey, 2018). REDCap consente di registrare e tracciare le modifiche, di creare profilazioni con accessi diversificati, di eseguire un backup automatico, di estrapolare il database, di realizzare report ed elaborare statistiche descrittive. Il database "Monitoraggio Studi clinici aziendali" è strutturato in tre differenti sezioni: identificazione dello studio, approvazione e autorizzazione dello studio, conduzione dello studio. Allo specifico scopo di monitorare nei minimi dettagli le procedure di attivazione degli studi, sono state raccolte le tempistiche di pre-valutazione della completezza della documentazione, valutazione tecnico-scientifica, valutazione etica, negoziazione della eventuale convenzione e redazione dell'atto autorizzativo.

I dati sono stati raccolti e inseriti settimanalmente dai **Data Manager** del CTC, dal personale della Segreteria del Comitato Etico Interaziendale, dal personale della SSD. Coordinamento Amministrativo, ciascuno per la propria competenza.

Di seguito le **variabili raccolte**: acronimo, studio su COVID, sperimenta-

tore, struttura, tipologia, natura, promotore, data ricevimento mail sperimentatore aziendale, data ricezione documenti da protocollo, inizio valutazione, completamento documentazione idonea per sottomissione al Comitato Etico Interaziendale, presenza convenzione, data invio convenzione da valutare, data primo contatto con promotore, data accettazione contenuti convenzione, seduta Comitato Etico Interaziendale, esito parere, data ricevimento parere, data parere scioglimento riserve/ data parere favorevole (in seguito a sospensivo), data adozione del provvedimento autorizzativo determina/delibera, data di sottoscrizione della convenzione (ultima data), data conclusione iter. Attraverso opportune queries sono state raccolte informazioni sulle **tempistiche intermedie** di seguito elencate:

- tempo dalla presa in carico da parte del CTC della documentazione dello studio
- tempo dello svolgimento della valutazione tecnico-scientifica e di verifica della completezza della documentazione inviata dal Promotore
- tempo intercorso dalla richiesta all'emissione del parere da parte del Comitato Etico Interaziendale
- tempo tra l'emissione del parere e l'adozione del provvedimento amministrativo redatto dalla SSD Coordinamento Amministrativo
- tempo di finalizzazione della convenzione (tra inizio valutazione e sottoscrizione)
- tempo totale dell'iter etico/autorizzativo.

4. RISULTATI

Dal 23 marzo 2020 al 31 luglio 2020 sono state approvate dal Comitato Etico Interaziendale ed autorizzate dall'Azienda Ospedaliera di Alessandria **32 sperimentazioni** in ambito COVID-19.

Queste sperimentazioni presentano tutte un Promotore no-profit, 27 hanno natura osservazionale, 5 sono interventistiche.

Sul totale, 7 sperimentazioni osservazionali ed 1 interventistica non farmacologica sono state ideate e promosse da sperimentatori afferenti all'Azienda Ospedaliera di Alessandria.

Come già spiegato, nel periodo dell'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia da COVID-19, le sperimentazioni relative a tale tematica hanno seguito un iter di sottomissione al Comitato Etico Interaziendale più rapido, così da poter accelerare i tempi di attivazione delle stesse.

Tra i 32 studi approvati, il Comitato Etico Interaziendale ha rilasciato **23 pareri favorevoli e 9 prese d'atto** (Fig.1). Il Comitato Etico Interaziendale ha preso atto del parere nazionale espresso dal Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19, anche sulla base della valutazione della CTS.

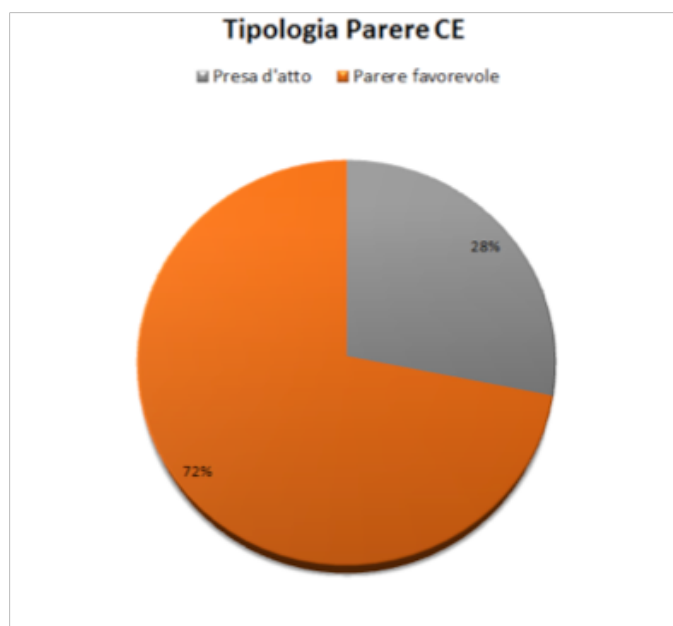


Fig. 1 Tipologia di pareri emessi dal Comitato Etico

Sono state rilevate le tempistiche di attivazione di ogni sperimentazione, riportate sia in dettaglio, per ogni settore coinvolto in tale procedimento, sia considerando il tempo totale dell'iter (Fig.2).

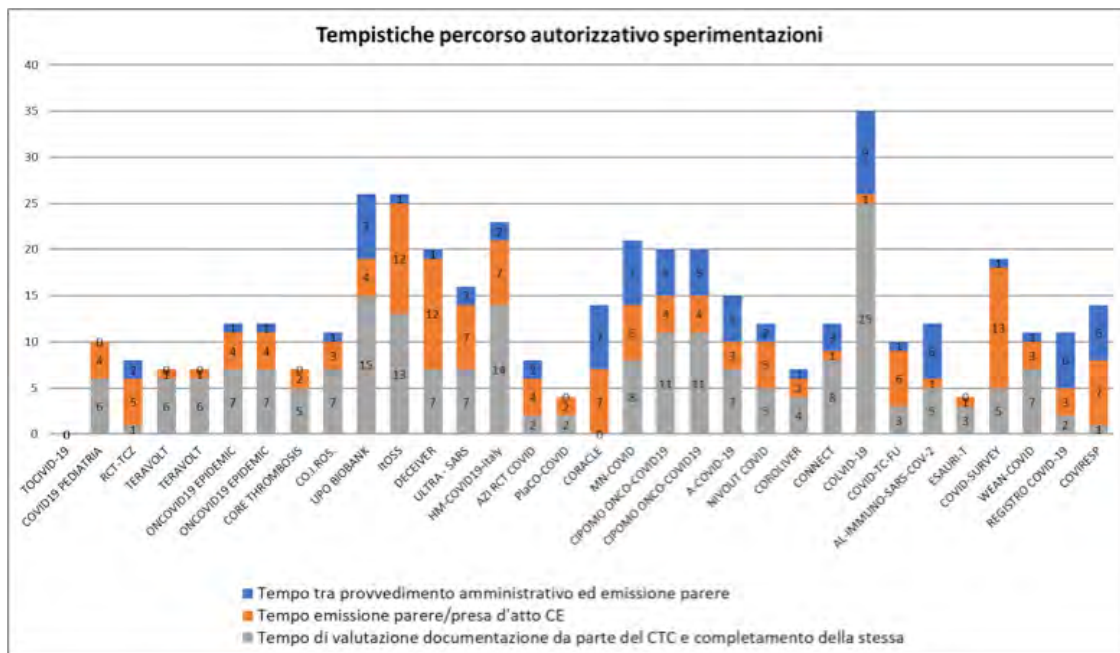


Fig. 2 Tempistiche relative al percorso autorizzativo delle sperimentazioni, rappresentanti le 3 tempistiche parziali e quella totale

Sono state calcolate le medie delle tempistiche parziali che indicano **7 giorni** necessari per la **valutazione** della documentazione e per il suo completamento da parte del CTC, **4 giorni** per l'**emissione del parere o della presa d'atto** da parte della Segreteria del Comitato Etico Interaziendale e **3 giorni** per la preparazione e la **finalizzazione dell'atto** autorizzativo da parte della SSD Coordinamento amministrativo. La tempistica media rilevata per l'iter di attivazione completo è di **14 giorni**, a fronte di un tempo medio di 98 giorni dell'iter complessivo di una sperimentazione.

5. CONCLUSIONI

La semplificazione delle procedure di valutazione degli studi adottate grazie al D.Lgs 18/2020, in collaborazione con l'Autorità Competente, che ha previsto che un unico Comitato Etico Nazionale si esprimesse su tutta la documentazione, è stato determinante per la [drastica riduzione dei tempi di attivazione](#), anche grazie all'utilizzo della stessa modulistica, sia come contenuti che come formato. Il differimento dell'invio della documentazione cartacea ha anch'esso notevolmente contribuito a velocizzarne il percorso di attivazione.

Presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria, il CTC che rappresenta l'interfaccia aziendale per i Promotori ed il Comitato Etico, lavora in sinergia con la SSD Coordinamento amministrativo, secondo una razionalizzazione dei percorsi ed integrazione delle procedure operative. Di particolare importanza è la professionalità delle figure di supporto alle sperimentazioni, quali [Coordinatori di Ricerca Clinica](#), [Data Managers](#), [Infermieri di Ricerca](#), che all'interno del CTC promuovono l'efficienza del percorso di attivazione degli studi clinici, favorendone l'ottimizzazione nella gestione e il data management, secondo [Good Clinical Practice \(GCP\)](#).

Durante l'emergenza da COVID-19 il CTC ha garantito il massimo supporto nella fase di attivazione delle sperimentazioni, così da garantire ai pazienti l'accesso ai farmaci in fase di sperimentazione e ai clinici la possibilità di condurre numerose raccolte di dati attraverso gli studi osservazionali, con il fine di acquisire ogni giorno ulteriori informazioni in merito a questo nuovo agente infettivo. Va evidenziata l'ampia disponibilità e professionalità dimostrata dai membri del Comitato Etico Interaziendale nella valutazione di queste sperimentazioni che hanno richiesto un tempestivo esame, con conseguente rapida emissione del parere da parte della Segreteria dello stesso.

6. BIBLIOGRAFIA

Ultimo accesso a tutti i contenuti 29 dicembre 2020

- AIFA www.aifa.gov.it
- Barooty S, Bertolotti M, Betti M, Bianciardi C, Cabiati C, Centini G, Cermelli S, Macioni A, Roveta A, Volpini R. *PROGETTO SPERIMENTA Riduzione dei tempi di attivazione delle sperimentazioni*, in: *Federsanità*, 1(2020):7-11
<http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4696641.pdf>
- D.L. 17 marzo 2020, n. 18 "Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19"
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/17/20G00034/sg>
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *Journal of biomedical informatics*, 2009, 42(2):377-381. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- Harvey, L.A. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection, *Spinal Cord*, 2018, 56, 625. DOI: 10.1038/s41393-018-0169.
- Regione Piemonte www.regione.piemonte.it



pubblicazione
revisionata e
approvata
dicembre 2020

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)