

originale

copia controllata informatica

copia controllata cartacea N. _____

copia non controllata distribuzione interna a cura del RQ

bozza

La presente procedura definisce le modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche dalle GCP, protocollo o carenza dei requisiti minimi necessari precedentemente autocertificati.

Redazione

Filippo Drago, Componente CTU/PCTU

Milena La Spina, Componente PCTU

Verifica

Oriana Valerio, Responsabile Qualità Unità di Fase 1

Approvazione

Hector Soto Parra, Direttore Medico CTU

Giovanna Russo, Direttore Medico PCTU

Guido Scalia, Direttore del Laboratorio di Analisi di Fase 1

Ratifica

Antonio Lazzara, Direttore Sanitario

PREMESSA

La presente procedura è stata predisposta al fine di soddisfare:

- la Determina AIFA n.809/2015 nell’Appendice 3 ove è richiesta una specifica procedura sulle modalità di verifica, individuazione e comunicazione all’Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell’AIFA di deviazioni critiche dalle GCP, protocollo oppure carenza dei requisiti minimi necessari precedentemente autocertificati.

La presente procedura è stata redatta dai componenti della CTU e della PCTU, verificata dal Responsabile QA, approvata dal Direttore Medico della CTU e della PCTU e del LAB, autorizzata dal Direttore Sanitario in accordo alla procedura PQ-1 “Gestione delle informazioni e delle registrazioni necessarie per supportare il funzionamento ed il monitoraggio del Sistema di Gestione per la Qualità” emessa dall’AOU Policlinico.

La revisione della procedura, in accordo alla procedura PQ-1 “Gestione delle informazioni e delle registrazioni necessarie per supportare il funzionamento ed il monitoraggio del Sistema di Gestione per la Qualità” emessa dall’AOU Policlinico, sarà effettuata con **cadenza triennale** ovvero prima se necessario.

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono stati elaborati cercando di tenere conto dei punti vista di tutte le parti interessate e di conciliare ogni aspetto controverso, per rappresentare il reale stato dell’arte della materia ed il necessario grado di consenso.

Chiunque ritenesse, a seguito dell’applicazione della presente procedura, di poter fornire suggerimenti per il suo miglioramento o per un suo adeguamento allo stato dell’arte in evoluzione è pregato di inviare i propri contributi alla CTU all’indirizzo infophase1@policlinico.unict.it, che li terrà in considerazione per l’eventuale revisione della stessa.



INDICE

	PREMESSA	3
1.	SCOPO	7
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	7
3.	RIFERIMENTI	7
4.	TERMINI E DEFINIZIONI	8
4.1	Acronimi.....	9
5.	DIAGRAMMA DI FLUSSO	10
6.	RESPONSABILITÀ	10
6.1	Componente dell'Unità di Fase 1	10
6.2	Direttore Medico CTU/PCTU/LAB	10
6.3	Sperimentatore Principale	10
6.4	Responsabile QA	10
7.	ANALISI DEL RISCHIO	10
8.	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	11
8.1.	Invio notifica all'Ufficio attività ispettive.....	11
9.	INDICATORI	13
10.	GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ.....	13
11.	ARCHIVIAZIONE	13
12.	DOCUMENTI RICHIAMATI.....	13



1.

SCOPO

La presente procedura descrive le modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche dalle GCP, protocollo o carenza dei requisiti minimi necessari precedentemente autocertificati.

2.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica all'Unità di Fase 1.

3.

RIFERIMENTI

ICH – E6(R2) Integrated addendum to ICH E6(R1): *Guideline for Good Clinical Practice – 9 November 2016.*

Determina AIFA n.809 del 2015 “*Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all’articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all’articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200*”;

Regolamento n. 536/2014 del 16 aprile 2014 “*Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE*”;

Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007 “*Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*”;

Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 “*Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*”;

Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 “*Recepimento delle linee guida della U. E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”;

4.

TERMINI E DEFINIZIONI

Auditor	Persona incaricata di verificare la conformità di un prodotto, un servizio, un processo o un'intera organizzazione a requisiti definiti, dimostrata attraverso evidenze oggettive raccolte da colloqui con il personale, analisi di documenti, osservazione nel corso dello svolgimento di attività durante una visita ispettiva definita <i>audit</i> .
Clinical Trial Unit	Centro clinico accreditato, secondo normative vigenti, allo svolgimento di studi clinici di Fase 1 su volontari sani e pazienti adulti..
Componente dell'Unità di Fase 1	Professionista con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, facente parte dello staff sperimentale dell'Unità di Fase 1. Include personale medico, personale infermieristico, personale tecnico sanitario, e altro personale laureato nell'ambito sanitario (farmacista di Fase 1, tecnico del laboratorio).
Direttore del Laboratorio di Analisi di Fase 1	Figura professionale qualificata alla supervisione delle attività da svolgere presso il Laboratorio di Analisi di Fase 1, in possesso di laurea in medicina e chirurgia o laurea in scienze biologiche o in chimica e idonea specializzazione, con comprovata esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica.
Direttore Medico CTU	Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti-volontari adulti, in possesso di specializzazione in area medica o equipollente o affine e con documentata esperienza internistica, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica.
Direttore Medico PCTU	Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti pediatrici, in possesso di specializzazione in pediatria, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica
Laboratorio di Analisi di Fase 1	Laboratorio autorizzato, secondo normative vigenti, ad eseguire analisi connesse con le sperimentazioni di Fase 1.
Norme di Buona Pratica Clinica	Standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani.
Pediatric Clinical Trial Unit	Centro clinico accreditato, secondo normative vigenti, allo svolgimento di studi clinici di Fase 1 su pazienti pediatrici.
Procedura	Modo specificato per svolgere un processo.
Promotore	Persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica. Può essere anche definito come <i>sponsor</i> .
Protocollo	Documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, il disegno, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione.
Responsabile Qualità Unità di Fase 1	Responsabile della gestione del Sistema di Gestione Qualità dell'Unità di Fase 1 (Responsabile QA)
Sperimentatore/ Co-sperimentatore	Un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile/ co-responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica presso la CTU o PCTU. Facente parte di un team sperimentale, viene designato e supervisionato dallo Sperimentatore



Principale per svolgere attività di rilevanza critica per la sperimentazione.

**Sperimentazioni
cliniche di Fase 1**

Sperimentazione clinica del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale. Può essere anche definita come studio di Fase 1.

**Sperimentatore
Principale**

Un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica presso la CTU o PCTU. Lo sperimentatore principale è il responsabile del gruppo, qualora la sperimentazione venga condotta da un gruppo di persone.

Studi "profit"

Sperimentazioni cliniche promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali.

Unità di Fase 1

Struttura accreditata, incluso il laboratorio di analisi, a condurre sperimentazioni di Fase 1 di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439

4.1

Acronimi

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

CE

Comitato Etico

CAPA

Corrective Action and Preventive Action

CTU

Clinical Trial Unit

GCP

Good Clinical Practice/ Norme di Buona Pratica Clinica

LAB

Laboratorio di Analisi di Fase 1

PCTU

Pediatric Clinical Trial Unit

PGS

Procedura Generale Area Sanitaria

QA

Quality Assurance/ Assicurazione Qualità



5. DIAGRAMMA DI FLUSSO

N.A.

6. RESPONSABILITÀ

6.1 Componente dell'Unità di Fase 1

- Comunica immediatamente sia verbalmente sia tramite mail al Direttore medico CTU/PCTU/LAB, allo Sperimentatore e al Responsabile QA ogni deviazione riscontrata (deviazioni dalle GCP o venir meno dei requisiti);

6.2 Direttore Medico CTU/PCTU/LAB

- Convoca riunione dello staff sperimentale per valutare la deviazione riscontrata;
- Notifica entro 7 giorni all'Ufficio Attività ispettive ogni deviazione critica riscontrata (deviazioni dalle GCP o venir meno dei requisiti);
- Pianifica le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi di concerto con il Responsabile QA e i componenti coinvolti dell'Unità di Fase 1.

6.3 Sperimentatore Principale

- Segnala immediatamente ogni deviazione rilevata, in seguito ad audit o visita di monitoraggio al Direttore Medico CTU/PCTU/LAB, al Responsabile QA e allo Sponsor;
- Pianifica le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi di concerto con il Direttore Medico CTU/PCTU/Direttore LAB, con il Responsabile QA e i componenti coinvolti dell'Unità di Fase 1.

6.4 Responsabile QA

- Verifica la conformità della presente procedura, al SGQ, alle normative vigenti in materia di sperimentazione clinica ed alle GCP;
- Segnala al Direttore Medico CTU/PCTU/Direttore LAB e alla Direzione Aziendale ogni deviazione rilevata in seguito ad audit o qualsiasi verifica effettuata;
- Pianifica le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi di concerto con il Direttore Medico CTU/PCTU/Direttore LAB e con i componenti coinvolti dell'Unità di Fase 1;
- Compila e archivia presso l'archivio di qualità dell'Unità di Fase 1 Modulo M_PGS-35_2 "Registro delle non conformità".

7. ANALISI DEL RISCHIO

Attività	Criticità	Probabilità	Gravità delle conseguenze	Rilevabilità	IPR	Azioni poste in essere
Studio clinico	Attività sperimentale non conforme alle GCP	4	9	3	108	Attività di audit interno

Probabilità		Gravità delle conseguenze		Rilevabilità	
1	Non è mai successo	1	Nessuna conseguenza Nessun danno al paziente	1	Tempestivamente rilevabile



2-5	È successo raramente	2-5	Conseguenze sul processo o servizio lievi Danno temporaneo al paziente	2-5	Rilevabile in fase intermedia del processo
6-9	Succedente di frequente	6-9	Conseguenze sul processo o servizio moderate Danno permanente al paziente	6-9	Rilevabile in fase avanzata del processo
10	Succede sempre	10	Conseguenze sul processo o servizio gravi (danno economico, all'immagine, implicazioni medico-legali, ecc) Decesso del paziente	10	Rilevabile alla conclusione del processo

8. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

8.1. Invio notifica all'Ufficio attività ispettive

Durante le Sperimentazioni cliniche di Fase 1 occorre verificare costantemente che le procedure previste dal Protocollo di studio vengano eseguite correttamente, nel rispetto dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti/volontari sani e della qualità dei dati, così come sancito dalle Linee Guida GCP e dalla normativa vigente in materia.

Se emergono deviazioni critiche alla GCP-ICH o se vengono meno i requisiti precedentemente autocertificati, in seguito ad una verifica interna di sistema o studio-specifica o se chiunque dei componenti CTU/PCTU e LAB individui la carenza di requisiti previsti dalla Determina AIFA 809/2015 o deviazioni al protocollo di Fase 1 e/o deviazioni dalle GCP-ICH tali da ipotizzare che possano essere classificate come critiche o maggiori in riferimento alla **Tabella 1**, deve dare comunicazione immediata sia verbalmente sia tramite e-mail al Direttore medico CTU o Direttore medico PCTU o Direttore LAB, al Responsabile QA e allo Sperimentatore Principale della sperimentazione (se applicabile). Tale comunicazione dovrà contenere anche le eventuali azioni immediate intraprese per contrastare la deviazione e le sue conseguenze.

Il Direttore medico CTU, il Direttore medico PCTU o il Direttore LAB di concerto con il Responsabile QA e di concerto con lo Sperimentatore Principale (se si tratta di una deviazione al protocollo) convoca immediatamente una riunione dei componenti dell'Unità di Fase 1 alla quale partecipano oltre le figure suddette anche il personale coinvolto nella carenza del requisito o della deviazione individuata. La riunione dovrà essere pianificata in tempo utile per poter ottemperare, se del caso, alla comunicazione all'AIFA entro 7 giorni dal momento in cui il Direttore medico CTU/PCTU/Direttore LAB ne viene a conoscenza.

Il Direttore Medico CTU/PCTU o il Direttore del LAB deve notificare per iscritto all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione clinica e all'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza ogni deviazione critica riscontrata dalle GCP o il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati, includendo le azioni correttive programmate ed attuate per la soluzione dei problemi emersi.

Tabella1

Deviazioni critiche	
Definizione	Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati nonché sulla qualità delle attività condotte. Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi.
Possibili conseguenze	Sono richiesti rigetto dei dati (in particolare quando la sperimentazione è completata e non è più possibile correggere le deviazioni in itinere) e/o azioni legali.
Nota	Un numero di deviazioni maggiori, inadeguata qualità dei dati e/o assenza di documenti originali possono costituire una deviazione critica. Le frodi sono incluse in questo gruppo.
Deviazioni maggiori	
Definizione	Condizioni, pratiche, processi che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati nonché sulla qualità delle attività condotte. Deviazioni serie e violazioni dirette alle GCP nonché inottemperanza ad altri requisiti normativi.
Possibili conseguenze	Possono essere motivo di rigetto dei dati e/o azioni legali.



Nota	Un numero di deviazioni minori possono costituire una deviazione maggiore.
Deviazioni minori/osservazioni	
Definizione	Condizioni, pratiche o processi che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, sulla sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati, nonché sulla qualità delle attività condotte.
Possibili conseguenze	Deviazioni classificate come minori indicano la necessità di migliorare condizioni, pratiche processi.
Nota	Molte deviazioni minori possono indicare un'adeguata assicurazione di qualità e la loro somma potrebbe essere uguale ad una deviazione maggiore con le relative conseguenze.
Raccomandazioni	
Definizione	Dalle deviazioni possono derivare delle raccomandazioni su come migliorare la qualità e ridurre la possibilità che le stesse deviazioni accadono in futuro.

Nella suddetta riunione verranno compiute le seguenti attività:

- 1) Valutazione della carenza/deviazione;
- 2) Analisi delle cause che hanno portato alla deviazione;
- 3) Classificazione della deviazione, se si tratti di tipologia critica, maggiore o minore;
- 4) Pianificazione delle necessarie azioni correttive e preventive (CAPA);
- 5) Individuazione del Responsabile per l'attuazione delle CAPA con data limite entro la quale adottarle, con data di successiva riunione per verificare l'andamento delle CAPA, se è necessario, e comunque con data di successiva riunione per verificare la risoluzione delle criticità;
- 6) Preparazione, se necessario, lettera comunicazione per notificare per iscritto all'AIFA ogni deviazione critica riscontrata e le azioni correttive programmate CAPA da eseguire nei tempi limite suddetti;
- 7) Verbalizzazione della riunione nel M_PGS-35_1 "Verbale della riunione di valutazione della deviazione" da parte del Direttore medico CTU/PCTU o Direttore LAB
- 8) Registrazione della problematica nel M_PGS-35_2 "Registro delle non conformità" da parte del Responsabile QA.

Il Registro suddetto e copia dell'eventuale notifica all'AIFA redatta dal Direttore medico CTU/PCTU o Direttore LAB saranno conservati presso l'archivio di qualità dell'Unità di Fase 1 a cura del Responsabile QA.

Se le carenze vengono identificate in corso di audit, la classificazione viene effettuata dall'auditor che darà comunicazione al Responsabile QA. Il Responsabile QA consegnerà il verbale di audit alla Direzione Aziendale, al Direttore medico CTU/PCTU/LAB e ai componenti con lo scopo di pianificare una riunione delle deviazioni riscontrate e le azioni correttive da intraprendere.

Le carenze/deviazioni possono derivare anche da:

- 1) Audit/ispezioni regolatorie;
- 2) Da lettera di *follow up* a seguito di visita di monitoraggio;
- 3) Verifiche di qualsiasi tipo effettuate dal Responsabile QA.

Elenco non esaustivo delle verifiche effettuate sulle sperimentazioni cliniche:

- consensi informati;
- verifica delle azioni clinico terapeutiche e assistenziali affinché siano state eseguite nel rispetto della prassi medica corrente e dei principi etici espressi nella Dichiarazione di Helsinki;
- verifica delle reazioni ed eventi avversi affinché siano stati segnalati correttamente;
- verifica dei dati originali clinici, strumentali e di laboratorio previsti e non previsti dal protocollo clinico (conformità al protocollo);
- verifica delle procedure previste, finalizzate all'uniformità del dato clinico sperimentale raccolto;
- verifica dei dati ottenuti affinché siano stati correttamente registrati nella cartella clinica, in CRF
- verifica dei documenti presenti nell'archivio;
- verifica dei documenti riguardanti il farmaco sperimentale; ecc.



Inviata la notifica, gli Uffici Ricerca e Sperimentazione clinica e Attività Ispettive GCP e di farmacovigilanza dell'AIFA valutano la relazione ricevuta che potrebbe portare alla sospensione della struttura dalla lista delle Unità di Fase 1 fino a quando non saranno risolte le criticità comunicate.

9. INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Organizzativa	Conformità	Numero di deviazioni rilevate/ Numero di deviazioni risolte	<1%

10. GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ

Le non conformità eventualmente riscontrate andranno gestite secondo quanto indicato nella procedura operativa PQ-2 "Modalità, responsabilità ed autorità nella gestione delle non conformità, dei mancati incidenti, degli eventi avversi e degli eventi sentinella" emanata dalla U.O. per la Qualità ed il Rischio Clinico dell'A.O.U. Policlinico e registrate sul Modulo M_PQ-2_1 "Segnalazione di Non Conformità".

11. ARCHIVIAZIONE

L'archiviazione consiste nella conservazione delle informazioni documentate in accordo alla procedura PGS-33 "Archiviazione documentazione".
La documentazione sarà archiviata per anni 7 presso l'archivio in forma cartacea nelle more di una validazione dei sistemi elettronici.

12. DOCUMENTI RICHIAMATI

Procedura	PQ-1 "Gestione delle informazioni e delle registrazioni necessarie per supportare il funzionamento ed il monitoraggio del Sistema di Gestione per la Qualità"
Procedura	PQ-2 "Modalità, responsabilità ed autorità nella gestione delle non conformità, dei mancati incidenti, degli eventi avversi e degli eventi sentinella"
Modulo	M_PQ-2_1 "Segnalazione di Non Conformità"
Modulo	M_PGS-35_1 "Verbale della riunione di valutazione della deviazione"
Modulo	M_PGS-35_2 "Registro delle non conformità"



Indice di revisione	Motivo della revisione	Data
Ed. 0 rev. 00	Emissione	11/06/2020



Redazione

data

Filippo Drago,
Componente CTU/PCTU

data

Milena La Spina,
Componente PCTU

Verifica

data

Oriana Valerio,
Referente Qualità Unità di
Fase 1

Approvazione

data

Hector Soto Parra,
Direttore Medico CTU

data

Giovanna Russo,
Direttore Medico PCTU

data

Guido Scalia,
Direttore del LAB

Ratifica

data

Antonio Lazzara,
Direttore Sanitario

