

originale

copia controllata informatica

copia controllata cartacea N. _____

copia non controllata distribuzione interna a cura del RQ

bozza

La presente definisce la procedura per l'incremento delle dosi in sperimentazioni di Fase 1.

Redazione

Filippo Drago, Componente CTU/PCTU

Francesco Oliveri, Componente CTU

Carmelo Minardi, Componente PCTU

Verifica

Oriana Valerio, Responsabile Qualità Unità di Fase 1

Approvazione

Hector Soto Parra, Direttore Medico CTU

Giovanna Russo, Direttore Medico PCTU

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 per l'incremento delle dosi in sperimentazioni di Fase 1.

Gli studi di Fase 1 sono condotti su un numero limitato di volontari sani, per i quali è stata documentata l'assenza di patologie ed è stata valutata la non predisposizione a malattie. Se oggetto della sperimentazione sono gravi patologie, questi studi saranno condotti su pazienti che sono affetti della patologia oggetto di studio.

L'obiettivo principale è la valutazione degli effetti collaterali, che possono essere attesi tenendo in considerazione i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali (sperimentazione preclinica) e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo.

Per valutare gli eventuali effetti indesiderati del prodotto sperimentale in relazione alla quantità somministrata ai volontari/pazienti, quest' ultimi vengono suddivisi in diversi gruppi; ciascuno gruppo riceve una diversa dose di farmaco con lo scopo di determinare la dose raccomandata (RD). Inizialmente si somministrano dosi iniziali basse le quali saranno incrementate via via durante lo studio.

Uno studio di Fase 1 deve soddisfare i principi come sicurezza, efficacia e affidabilità.

La sicurezza si ottiene minimizzando il numero di pazienti esposti a dosi tossiche; l'efficacia consiste nel determinare la dose raccomandata in tempi brevi e con il minor numero di pazienti, e l'affidabilità si raggiunge quando le stime ottenute godono di buone proprietà statistiche.

La presente procedura è stata redatta dai componenti della CTU e della PCTU, verificata dal Responsabile QA, approvata dal Direttore Medico CTU e PCTU e 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.

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono riesaminati, quando necessario, e distribuiti in forma controllata in nuove edizioni o revisioni.

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 all'indirizzo infophase1@policlinico.unict.it

INDICE

	PREMESSA.....	3
	INDICE	5
1	SCOPO	6
2	CAMPO DI APPLICAZIONE	6
3	RIFERIMENTI.....	6
4	TERMINI E DEFINIZIONI	6
4.1	Acronimi	7
5	DIAGRAMMA DI FLUSSO.....	7
6	RESPONSABILITÀ	7
6.1	Direttore Medico CTU/PCTU	7
6.2	Sperimentatore Principale	7
6.3	Sperimentatore/co-Sperimentatore	7
6.4	Infermiere di ricerca/Infermiere.....	8
6.5	Farmacista di Fase 1	8
6.6	Medico Farmacologo.....	8
7	ANALISI DEL RISCHIO	8
8	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	8
9	INDICATORI	10
10	GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ.....	10
11	ARCHIVIAZIONE	10
12	DOCUMENTI RICHIAMATI	10

1 SCOPO

Questa procedura ha lo scopo di fornire indicazione sull'incremento delle dosi in studi di Fase 1. Uno studio di un prodotto sperimentale viene definito *First-Time-in-Man-Study* (FTIM) quando per la prima volta viene condotto sull'uomo.

Gli studi di Fase 1 hanno l'obiettivo di valutare la sicurezza, la tollerabilità, gli effetti collaterali di un nuovo prodotto sperimentale e di verificare la dose ottimale alla quale il prodotto sperimentale verrà somministrato nelle successive fasi della sperimentazione clinica, nonché la migliore via di somministrazione.

2 CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica al *Clinical Trial Unit* e al *Pediatric Clinical Trial Unit* e deve essere applicata dallo Sperimentatore Principale, Sperimentatore, Infermiere di ricerca, Infermiere, Medico Farmacologo, Farmacista di Fase 1 e Ref. Rianimatore.

3 RIFERIMENTI

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"*.

Decreto Ministeriale 15 Luglio 1997 *"Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"*.

DLgs 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 umano"*.

DLgs 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"*.

Raccomandazione Ministeriale n.7 marzo 2008 *"Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica"*.

EMA /CHMP/SWP/28367/07 *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products..*

4 TERMINI E DEFINIZIONI

Clinical Trial Unit Centro clinico accreditato, secondo normative vigenti, allo svolgimento di studi clinici di Fase 1 su volontari sani e pazienti adulti..

Direttore Medico CTU Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti e 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 Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti



PCTU	pediatrici, in possesso di specializzazione in pediatria, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica
Dose Raccomandata (RD)	Rappresenta la più alta dose somministrabile, nonché la massima dose che produce un livello di accettabilità tollerabile che viene utilizzate nelle successive fasi di sviluppo del farmaco
Evento Avverso	Qualsiasi episodio clinico sfavorevole che si verifichi in un soggetto partecipante ad una sperimentazione clinica, al quale sia stato somministrato un farmaco. L'evento non deve necessariamente avere una chiara relazione causale con il trattamento sperimentale.
Massima Dose Tollerata (MDT)	Rappresenta la dose più alta di un trattamento farmacologico che produrrà un effetto indesiderato minimo con tossicità accettabile.
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.

4.1

Acronimi

CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice/ Norme di Buona Pratica Clinica</i>
DLT	<i>Dose-limiting toxicity</i>
IB	<i>Investigator's Brochure</i>
MDT	Dose Massima Tollerata
PCTU	<i>Pediatric Clinical Trial Unit</i>
PI	<i>Sperimentatore Principale</i>
RD	Dose Raccomandata

5

DIAGRAMMA DI FLUSSO

N.A.

6

RESPONSABILITÀ

6.1

Direttore Medico CTU/PCTU

- Valuta il protocollo e il relativo incremento delle dosi;
- Valuta i valori farmacocinetici e di sicurezza.

6.2

Sperimentatore Principale

- Valuta il protocollo e il relativo incremento delle dosi;
- Prescrive gli aumenti di dose, come stabilito dal protocollo clinico ed eventuali aggiornamenti del protocollo;
- Mantiene contatti regolari con lo Sponsor e con lo Sperimentatore principale di altri centri clinici in caso di sperimentazione multicentrica.

6.3

Sperimentatore/co-Sperimentatore



- Verifica, di concerto con PI, il dosaggio da prescrivere e da somministrare in accordo con il protocollo ed aggiornamenti;
- Mantiene contatti regolari con lo Sponsor e con lo Sperimentatore principale di altri centri clinici, in caso di sperimentazione multicentrica.

6.4 Infermiere di ricerca/Infermiere

- Somministra i farmaci prescritti e alle dosi stabilite, come indicato nel protocollo clinico.

6.5 Farmacista di Fase 1

- Valuta il protocollo e il relativo incremento delle dosi.

6.6 Medico Farmacologo

- Valuta il protocollo e il relativo incremento delle dosi;
- Valuta i rischi connessi con l'incremento delle dosi.

7 ANALISI DEL RISCHIO

Attività	Criticità	Probabilità	Gravità delle conseguenze	Rilevabilità	IPR	Azioni poste in essere
Somministrazione	Errato dosaggio somministrato	5	7	4	140	Il PI e il co-PI verificano costantemente il dosaggio da somministrare

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

Il principio guida per un corretto schema di incremento delle dosi è quello di evitare l'esposizione di troppi pazienti a dosi sub-terapeutiche, accelerando quindi l'arruolamento di pazienti da trattare a dosi efficaci, pur preservando sempre la sicurezza dei partecipanti. Gli elementi fondamentali di uno studio di Fase 1 sono la scelta della dose iniziale, lo schema di incremento delle dosi, il metodo di titolazione della dose, il numero di pazienti per livello di dose, la specificazione delle tossicità dose limitanti, il livello target di tossicità, la definizione della massima dose tollerata (MDT) e della dose raccomandata (RD). La determinazione della dose raccomandata (RD) del prodotto sperimentale avviene somministrando dosi iniziali basse che saranno incrementate via via durante lo studio come indicato nel protocollo.

Durante la valutazione del rischio, come indicato nella procedura PGS-39 "Valutazione della

fattibilità di uno studio clinico e gestione del rischio relativo alla sperimentazione ed all'IMP", i componenti dell'Unità di Fase I devono valutare preventivamente la fattibilità e la sicurezza delle procedure di incremento di dose proposte nei protocolli di studio e fornire supporto decisionale durante lo svolgimento delle procedure di "dose escalation", partecipando alla valutazione degli effetti avversi e della tossicità dose-dipendente.

Gli elementi essenziali di un protocollo che verranno valutati durante l'analisi del rischio sono:

- Scelta della dose minima;
- Scelta dei livelli di dose successivi;
- Schema di reclutamento delle coorti e di incremento di dose.

Nel protocollo di studio deve essere specificata:

- la somministrazione della prima dose del farmaco;
- la somministrazione della dose sequenziale;
- il periodo di osservazione e la durata di intervallo fra le somministrazioni del farmaco fra i vari soggetti in una coorte in modo da poter osservare ed interpretare eventuali eventi avversi;
- il numero di soggetti previsto per coorte.

Inoltre, il protocollo deve

- prevedere l'uso di un livello di dose per volta, passando al livello successivo solo dopo il completamento del trattamento e dopo una valutazione attenta e dettagliata dei possibili effetti tossici;
- Fornire indicazioni precise e dettagliate sulle valutazioni cliniche e/o strumentali da effettuare e sui parametri da misurare prima di passare a un nuovo livello di dose; questi devono essere sufficienti a confermare o escludere un possibile effetto tossico del farmaco (DLT) al dosaggio utilizzato. Le deviazioni dei parametri clinici, ematochimici o strumentali a cui si definisce la DLT devono essere definiti in maniera chiara e oggettiva, al fine di evitare che un paziente in cui si è manifestata una tossicità grave in assenza di segni clinici evidenti passi inosservato.

Queste valutazioni verranno inviate periodicamente al Promotore secondo le modalità e procedure studio-specifiche.

Durante l'esecuzione di procedure di incremento di dose, lo staff sperimentale parteciperà attivamente a valutare tossicità ed efficacia dei farmaci sperimentali, secondo i seguenti principi guida:

- Osservazione attenta e continua della condizione generale del paziente dopo ogni somministrazione, esecuzione anche estemporanea di ogni accertamento necessario a valutare l'insorgenza di tossicità ad ogni cambiamento sospetto delle condizioni cliniche. Ogni tossicità riscontrata va registrata in CRF e segnalata eventualmente come evento avverso (AE) con modalità indicate dal protocollo e/o, in caso di studi profit, dallo sponsor.
- Valutazione in tempo reale dei parametri farmacocinetici. E' responsabilità dello Sponsor valutare in tempo reale i parametri farmacocinetici e i relativi adattamenti, se necessari, sullo schema di incremento di dosi.
- Valutazione dei parametri di sicurezza. L'analisi di tali parametri, riportati in CRF, e di eventuali eventi avversi (AE) segnalati con modalità e procedure studio-specifiche, sarà responsabilità dello Sponsor.
- La sicurezza del paziente dovrà essere sempre considerata come obiettivo principale; qualora emergano in seguito all'incremento di dose situazioni che possano esporre i pazienti a un rischio eccessivo, il ritiro dallo studio o la deviazione dal protocollo potranno essere prese in considerazione.

Lo Sperimentatore principale deve attenersi a quanto definito nel protocollo di studio in merito

all' incremento delle dosi. Il PI e il suo staff debbono avere a disposizione informazioni esaustive farmacologiche necessarie per l'incremento delle dosi da parte dello Sponsor e debbono approfondire, prima di avviare la sperimentazione, lo studio dell' Investigator' s Brochure e del Protocollo sperimentale.

E' fondamentale la collaborazione tra PI e il Medico Farmacologo, tra lo staff sperimentale e lo sponsor, tra lo staff sperimentale dei diversi centri coinvolti, instaurando continue comunicazioni (per es. tele-conference o web-conference a cadenza stabilita).

Il PI deve rispettare quanto stabilito dal protocollo di studio circa il periodo di osservazione dei pazienti all'interno di una certa coorte di dosi, così come deve rifarsi a quanto stabilito dal protocollo e concordato periodicamente con lo Sponsor, circa il passaggio da una coorte di dosi a quella successiva.

9 INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Organizzativa	Conformità	Valutazione dei parametri di sicurezza / Totale soggetti arruolati	100%

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

Tutta la documentazione prodotta sarà archiviata per anni 7 presso l'archivio secondo quanto indicato nella procedura PGS-33 "Archiviazione documentazione" in forma cartacea nelle more di una validazione dei sistemi elettronici.

12 DOCUMENTI RICHIAMATI

Procedura	PGS-33 "Archiviazione documentazione"
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"
Procedura	PGS-39 "Valutazione della fattibilità di uno studio clinico e gestione del rischio relativo alla sperimentazione ed all'IMP"

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



Redazione

Data

Filippo Drago,
Componente CTU/PCTU

Data

Francesco Oliveri,
Componente CTU

Data

Carmelo Minardi,
Componente PCTU

Verifica

Data

Oriana Valerio,
Responsabile Qualità Unità
di Fase I

Approvazione

Data

Hector Soto Parra,
Direttore Medico CTU

Data

Giovanna Russo,
Direttore Medico PCTU

Ratifica

Data

Antonio Lazzara,
Direttore Sanitario

