

originale

copia controllata informatica

copia controllata cartacea N. \_\_\_\_\_

copia non controllata distribuzione interna a cura del RQ

bozza

---

La presente definisce le modalità di gestione dei prodotti non conformi.

---

**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 per la gestione dei prodotti non conformi tra le SOP che devono essere adottate dalle Unità di Fase 1.

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](mailto:infophase1@policlinico.unict.it), che li terrà in considerazione per l’eventuale revisione della stessa.





## INDICE

	<b>PREMESSA</b> .....	<b>3</b>
1.	<b>SCOPO</b> .....	<b>7</b>
2.	<b>CAMPO DI APPLICAZIONE</b> .....	<b>7</b>
3.	<b>RIFERIMENTI</b> .....	<b>7</b>
4.	<b>TERMINI E DEFINIZIONI</b> .....	<b>8</b>
4.1	<b>Acronimi</b> .....	<b>9</b>
5.	<b>DIAGRAMMA DI FLUSSO</b> .....	<b>10</b>
6.	<b>RESPONSABILITÀ</b> .....	<b>10</b>
6.1	<b>Farmacista di Fase 1</b> .....	<b>10</b>
6.2	<b>Responsabile QA</b> .....	<b>10</b>
7.	<b>ANALISI DEL RISCHIO</b> .....	<b>10</b>
8.	<b>DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ</b> .....	<b>11</b>
8.1.	<b>Invio dei prodotti sperimentali da parte del Promotore</b> .....	<b>11</b>
8.2.	<b>Ricezione in Farmacia dei prodotti sperimentali di Fase 1</b> .....	<b>11</b>
8.3.	<b>Conservazione in farmacia dei prodotti sperimentali di Fase 1</b> .....	<b>11</b>
8.4.	<b>Consegna allo sperimentatore dei prodotti sperimentali</b> .....	<b>11</b>
9.	<b>INDICATORI</b> .....	<b>12</b>
10.	<b>GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ</b> .....	<b>12</b>
11.	<b>ARCHIVIAZIONE</b> .....	<b>12</b>
12.	<b>DOCUMENTI RICHIAMATI</b> .....	<b>12</b>





1.

## SCOPO

La presente procedura descrive le modalità di gestione dei prodotti non conformi in ambito degli studi clinici di Fase 1.

2.

## CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica alle sperimentazioni cliniche che verranno condotte presso l'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

<b>Clinical Trial Unit</b>	Centro clinico accreditato, secondo normative vigenti, allo svolgimento di studi clinici di Fase 1 su volontari sani e pazienti adulti..
<b>Direttore del Laboratorio di Analisi di Fase 1</b>	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
<b>Direttore Medico CTU</b>	Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti e volontari adulti, in possesso di specializzazione in area medica e con documentata esperienza internistica, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica.
<b>Direttore Medico PCTU</b>	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
<b>Documento di trasporto</b>	Documento emesso per giustificare il trasferimento di un prodotto da cedente a cessionario attraverso il trasporto dello stesso
<b>Norme di Buona Pratica Clinica</b>	Standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani.
<b>Pediatric Clinical Trial Unit</b>	Centro clinico accreditato, secondo normative vigenti, allo svolgimento di studi clinici di Fase 1 su pazienti pediatrici.
<b>Procedura</b>	Modo specificato per svolgere un processo.
<b>Promotore</b>	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> .
<b>Prodotto non conforme</b>	Prodotto che non soddisfa tutti i requisiti che lo caratterizzano.
<b>Protocollo</b>	Documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, il disegno, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione.
<b>Responsabile Qualità Unità di Fase 1</b>	Responsabile della gestione del Sistema di Gestione Qualità dell'Unità di Fase 1 (Responsabile QA)
<b>Sperimentatore Principale</b>	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.
<b>Sperimentatore/ Co-sperimentatore</b>	Un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile/ coresponsabile 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.
<b>Sperimentazione</b>	Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici





---

<b>clinica</b>	e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia.
<b>Sperimentazioni cliniche di Fase 1</b>	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.
<b>Studi "profit"</b>	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.
<b>Unità di Fase 1</b>	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

<b>CRO</b>	<i>Contract Research Organization</i>
<b>CTU</b>	<i>Clinical Trial Unit</i>
<b>DDT</b>	Documento di trasporto
<b>GCP</b>	<i>Good Clinical Practice/</i> Norme di Buona Pratica Clinica
<b>LAB</b>	Laboratorio di analisi di Fase 1
<b>PCTU</b>	<i>Pediatric Clinical Trial Unit</i>

## 5. DIAGRAMMA DI FLUSSO

N.A.

## 6. RESPONSABILITÀ

### 6.1 Farmacista di Fase 1

- Alla ricezione della merce, identifica la Sperimentazione, identifica la modalità di conservazione e stoccaggio temporaneo;
- Coordina la gestione della conservazione e verifica quali/quantitativa dei farmaci sperimentali rispetto al DDT;
- Conserva in farmacia i prodotti sperimentali;
- Consegna allo Sperimentatore principale i prodotti sperimentali presso la CTU o PCTU in modo frazionato ed organizzato.

### 6.2 Responsabile QA

- Valutare la rispondenza delle informazioni fornite dallo Sperimentatore principale alle GCP ed ai requisiti normativi richiesti;
- Verificare la conformità della presente procedura, al SGQ, alle normative vigenti in materia di sperimentazione clinica ed alle GCP.

## 7. ANALISI DEL RISCHIO

Attività	Criticità	Probabilità	Gravità delle conseguenze	Rilevabilità	IPR	Azioni poste in essere
Invio dei prodotti sperimentali da parte del promotore	Condizioni igienico-ambientali non idonei	5	7	2	70	Sensibilizzazione del promotore /CRO

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 dei prodotti sperimentali da parte del Promotore

I rischi connessi a questa fase sono rappresentati da:

- Etichettatura non conforme del collo;
- Condizioni igienico-ambientali non idonee.

Il collo inviato dal Promotore contenente i prodotti sperimentali dovrà avere un'etichetta riportante le seguenti informazioni: Referente e indirizzo della farmacia, protocollo identificativo della sperimentazione e sperimentatore, temperatura di conservazione. Tutti i colli devono viaggiare a temperatura controllata. All'interno di ogni collo deve essere presente un data logger (dispositivo di registrazione della temperatura) in modo da verificarne la corretta conservazione durante il trasporto. Inoltre, i prodotti sperimentali che hanno una temperatura di conservazione inferiore a 8°C devono essere conservati all'interno degli appositi contenitori termici.

### 8.2. Ricezione in Farmacia dei prodotti sperimentali di Fase 1

I rischi connessi a questa fase sono rappresentati da:

- Errata corrispondenza tra i documenti di trasporto (DDT) ed i colli consegnati;
- Etichettatura non conforme alle disposizioni normative;
- Condizioni igienico-ambientali non idonee.

### 8.3. Conservazione in farmacia dei prodotti sperimentali di Fase 1

I rischi connessi a questa fase sono rappresentati da:

- Danneggiamento degli imballi;
- Condizioni igienico-ambientali non idonee.

I prodotti sperimentali devono essere conservati in un'area apposita del magazzino, separati dagli altri farmaci e devono essere suddivisi per protocollo fino all'invio allo sperimentatore. Inoltre i prodotti che hanno una temperatura di conservazione inferiore ai 25°C devono essere mantenuti in una zona del magazzino con un impianto di condizionamento atto a mantenere la temperatura al di sotto dei 25°C. La temperatura del magazzino deve essere sempre monitorata. I prodotti sperimentali che hanno una temperatura di conservazione inferiore a 8°C devono essere tenuti all'interno di frigoriferi idonei dotati di un sistema di monitoraggio della temperatura, all'interno di uno spazio ad essi dedicato.

### 8.4. Consegna allo sperimentatore dei prodotti sperimentali

Durante la consegna allo Sperimentatore principale presso la CTU o PCTU in modo frazionato ed organizzato, i rischi connessi a questa fase sono rappresentati da:

- Sostituzione di un prodotto sperimentale di un protocollo con quello di un altro protocollo;
- Condizioni igienico-ambientali non idonee;
- Documentazione inesatta;
- Danneggiamento degli imballaggi;

I prodotti sperimentali vengono consegnati dalla Farmacista di Fase 1 presso la CTU o PCTU direttamente allo Sperimentatore principale o suo delegato, solo prima della somministrazione al volontario adulto o pazienti adulto o pediatrico in modo frazionato e organizzato con il necessario anticipo, che al momento della consegna firma la dichiarazione di ricevimento di prodotti per sperimentazioni cliniche che viene conservata nel fascicolo dello studio.

Allo sperimentatore viene consegnata la seguente documentazione: copia della dichiarazione di ricevimento, copia del DDT.

I farmaci a temperatura controllata vengono trasportati dalla farmacia alla CTU o PCTU in

apposite borse termiche.

## 8.5. Conservazione in Farmacia di Fase 1 dei prodotti sperimentali

Durante la conservazione, i rischi connessi sono rappresentati da:

- Danneggiamento degli imballi o confezionamento;
- Condizioni igienico-ambientali non idonee.

I prodotti sperimentali devono essere conservati in un'area apposita, separati dagli altri farmaci e se hanno una temperatura di conservazione inferiore ai 25°C devono essere mantenuti in una zona con un impianto di condizionamento atto a mantenere la temperatura al di sotto dei 25°C. La temperatura deve essere sempre monitorata. I prodotti sperimentali che hanno una temperatura di conservazione inferiore a 8°C devono essere tenuti all'interno di frigoriferi idonei dotati di un sistema di monitoraggio della temperatura, all'interno di uno spazio ad essi dedicato.

## 9. INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Organizzativa	Conformità	Numero di ricezioni- consegne non conformi / Totale numero di ricezioni- consegne	<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

La documentazione sarà archiviata per anni 7 presso l'archivio in forma cartacea nelle more di una validazione dei sistemi elettronici.

I Responsabili Archivio sono tenuti alla corretta conservazione e gestione dell'archivio secondo quanto indicato nella procedura PGS-33 "Archiviazione documentazione".

## 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"

<b>Indice di revisione</b>	<b>Motivo della revisione</b>	<b>Data</b>
Ed. 0 rev. 00	Emissione	12/06/2020



**Redazione**

---

data

**Filippo Drago,**  
Componente CTU/PCTU

---

data

**Milena La Spina,**  
Componente PCTU

---

**Verifica**

---

data

**Oriana Valerio,**  
Responsabile 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

---