

originale

copia controllata informatica

copia controllata cartacea N. _____

copia non controllata distribuzione interna a cura del RQ

bozza

La presente definisce le modalità con cui l'Unità di Fase 1 fornisce un parere sulla fattibilità di uno studio clinico e come gestire il rischio relativo al farmaco sperimentale.

Redazione

Filippo Drago, Componente CTU/PCTU

Milena La Spina, Componente PCTU

Francesco Oliveri, Ref. Rianimazione CTU

Carmelo Minardi, Ref. Rianimazione 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:

- il punto 8.2.3 della norma UNI EN ISO 9001:2015 "Riesame dei requisiti relativi ai prodotti e servizi ove "L'organizzazione deve assicurare che essa possiede la capacità di soddisfare i requisiti dei prodotti e servizi da offrire ai clienti. Prima di impegnarsi a fornire prodotti e servizi al cliente, l'organizzazione deve condurre un riesame che comprenda:
 - a) i requisiti specificati dal cliente, compresi i requisiti per le attività di consegna e post- consegna;
 - b) i requisiti non stabiliti dal cliente, ma necessari per l'utilizzo specificato o atteso, quando conosciuto;
 - c) i requisiti specificati dall'organizzazione;
 - d) i requisiti cogenti applicabili ai prodotti e ai servizi;
 - e) i requisiti del contratto o dell'ordine che differiscono da quelli espressi in precedenza.

L'organizzazione deve assicurare che siano risolte le differenze fra i requisiti del contratto o dell'ordine e quelli espressi in precedenza.

Qualora il cliente non fornisca una dichiarazione documentata dei propri requisiti, i requisiti del cliente devono essere confermati dall'organizzazione prima di essere accettati".

- le GCP al punto 5.4 "Progettazione dello Studio", in particolare, al punto 5.4.1 "Lo sponsor deve reclutare personale qualificato (ad esempio esperti in biostatistica, farmacologi clinici e medici) nella misura necessaria, durante tutte le fasi della sperimentazione, dalla progettazione del protocollo e delle CRF, dalla pianificazione delle analisi all'esame ed alla redazione di rapporti intermedi e finali riguardanti la sperimentazione"; al punto 5.6 "Selezione dello sperimentatore", in particolare, al punto 5.6.1 "Lo sponsor è responsabile della selezione dello sperimentatore/istituzione. Ogni sperimentatore deve essere qualificato, per preparazione ed esperienza e deve possedere le risorse necessarie (vedi 4.1, 4.2) per poter condurre adeguatamente la sperimentazione per la quale è stato selezionato. Qualora si organizzi un comitato di coordinamento e/o si proceda alla selezione di uno sperimentatore coordinatore in sperimentazioni multicentriche, l'organizzazione e/o la selezione e di competenza dello sponsor"; ed al punto 4.2 "Adeguatezza delle Risorse", in particolare al punto 4.2.3 Lo sperimentatore deve avere a disposizione, per la durata prevista dello studio, un appropriato numero di persone qualificate e attrezzature idonee per poter condurre lo studio in maniera adeguata e sicura".
- la Determina AIFA n.809/2015 nell'Appendice 3 ove è richiesta una specifica procedura per la valutazione della fattibilità della sperimentazione e per la gestione del rischio relativo all'IMP 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, 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
	INTRODUZIONE	8
1.	SCOPO	11
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	11
3.	RIFERIMENTI	11
4.	TERMINI E DEFINIZIONI	12
4.1	Acronimi.....	13
5.	DIAGRAMMA DI FLUSSO	15
6.	RESPONSABILITÀ	16
6.1	Sperimentatore Principale	16
6.2	Figura di raccordo	16
6.3	Medico Farmacologo.....	16
6.4	Farmacista di Fase 1	16
6.5	Referente della Rianimazione.....	16
6.6	Resp. processamento campioni.....	16
6.7	Componente CTU/PCTU	16
6.8	Responsabile QA	17
6.9	Monitor	17
6.10	Biostatistico.....	17
6.11	Direttore Medico CTU/PCTU	17
6.12	Direttore Sanitario	17
7.	ANALISI DEL RISCHIO	17
8.	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	19
8.1.	Generalità.....	19
8.2.	Documentazione richiesta per l'avvio della valutazione di fattibilità	19
8.3.	Analisi dello studio proposto.....	19
8.4.	Analisi del rischio dell'IMP.....	20
8.5.	Analisi del rischio della sperimentazione	21
8.6.	Formulazione parere e trasmissione allo Sponsor	23
8.7.	Determinazione della previsione dei costi dello studio	24
9.	INDICATORI	24
10.	GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ.....	24
11.	ARCHIVIAZIONE	24



12.	DOCUMENTI RICHIAMATI.....	25
-----	---------------------------	----



INTRODUZIONE

La Clinical Trial Unit (CTU) e la Pediatric Clinical Trial Unit (PCTU) sono un'articolazione organizzativa aziendale, indipendente dal Comitato Etico CT1, che hanno l'obiettivo di supportare i clinici nella ricerca clinica di Fase 1.

Tramite azioni di sostegno e coordinamento nei confronti del ricercatore e del promotore/CRO, si prefigge il superamento delle criticità che dovessero emergere nell'istruttoria e nella conduzione di studi clinici di Fase 1.

Il supporto viene dato in diverse aree:

1. Biostatistica e supporto metodologico

1. supporto alla progettazione dello studio, alla creazione di Data Base clinici, al data entry ed all'elaborazione dei dati (qualora non fornito dal promotore);
2. supporto alla stesura del protocollo e della documentazione allegata alla domanda di autorizzazione prima della presentazione al Comitato Etico ed all'Autorità Competente;
3. supporto alla stesura di emendamenti al protocollo o alla introduzione di eventuali modifiche richieste dal CE o dall'AC;
4. trasmissione delle informazioni di competenza del Promotore alle AC.

2. Supporto amministrativo

1. supporto, laddove richiesto, nella richiesta di autorizzazione al Comitato Etico CT1;
2. raccordo tra CE, sperimentatori, promotore, UO coinvolte e strutture amministrative.

3. Monitoraggio scientifico e amministrativo/ contabile, giuridico dello studio

1. monitoraggio degli studi clinici – avvio, stato di avanzamento, risultati e conclusione (qualora non fornito dal promotore);
2. supporto nella stesura delle relazioni scientifiche ed amministrative periodiche;
3. monitoraggio della corretta conduzione dello studio (secondo GCP);
4. supporto allo sperimentatore nelle attività di vigilanza sulla sicurezza del prodotto in studio;
5. supporto allo sperimentatore nel monitoraggio dei costi e dei ricavi degli studi clinici, rendicontazione economica per la successiva richiesta di fatturazione al promotore, allocazione dei profitti e controllo/ gestione dei fondi di ricerca;
6. supporto allo sperimentatore nel monitoraggio degli aspetti gestionali ed amministrativi degli adempimenti contrattuali;
7. analisi dei dati dello studio (se richiesto);
8. supporto per gli Audit Interni;
9. controllo dei processi legati alla sperimentazione clinica di Fase 1 e monitoraggio dell'impatto sul sistema di qualità aziendale e corrispondenza con la strategia aziendale.

4. Formazione

1. formazione dei ricercatori e personale coinvolto su temi legati alla ricerca clinica ed all'analisi statistica;
2. promozione della ricerca clinica di Fase I proponendosi come punto di riferimento qualificato per gli sperimentatori, personale coinvolto, cittadini coinvolti in collaborazione con l'Università degli Studi di Catania.

1.

SCOPO

Scopo della presente procedura è definire i criteri e le modalità utili a fornire una valutazione della fattibilità di uno studio clinico di Fase 1 presso la CTU e la PCTU e gestione del rischio relativo all'IMP e alla sperimentazione.

2.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica a tutte le richieste di fattibilità per uno studio clinico di Fase 1 presso la CTU e la PCTU.

3.

RIFERIMENTI

UNI EN ISO 9001:2015 "*Sistemi di Gestione per la qualità – Requisiti*

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*";

Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196. "*Codice in materia di protezione dei dati personali*" e s.m.i.;

Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127069.htm>

Guidelines for Phase I clinical trials (2018 edition). ABPI

Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 20 July 2017 EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

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 *audit*.

Clinical Trial Unit

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

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 in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il consenso informato.

Contract Research Organization

Una società, un'istituzione o un'organizzazione privata con cui il Promotore della sperimentazione ha stipulato un contratto per affidare alla stessa una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di Buona Pratica Clinica, ferme restando le responsabilità del Promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa.

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 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

Figura di raccordo

Persona incaricata di mantenere i rapporti tra l'Unità di Fase I, il Promotore, la CRO interessata e le competenti Autorità regolatorie.

Monitor

Persona designata dallo Sponsor, responsabile nell'assicurare che lo studio sia condotto e documentato in modo appropriato, che venga garantita l'integrità dei dati raccolti e che siano tutelati i diritti e la sicurezza dei pazienti.

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 I su pazienti pediatrici.

Procedura

Modo specificato per svolgere un processo.

Procedure Operative

Documenti che descrivono le modalità, i tempi e le responsabilità individuate per lo svolgimento dei processi.

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 *sponsor*.



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.
Rapporto finale	Riassunto dell'esito dello studio di competenza esclusiva e non delegabile del medico sperimentatore.
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/ coreponsabile 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.
Sperimentazione clinica	Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici 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.
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.
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 .
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.
Volontario sano	Soggetti in buona salute inclusi in una sperimentazione clinica.

4.1

Acronimi

AC	Autorità Competente
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
CV	Curriculum Vitae
GCP	<i>Good Clinical Practice/ Norme di Buona Pratica Clinica</i>
IB	<i>Investigator's Brochure</i>
IMP	<i>Investigational Medicinal Product/ Farmaco sperimentale</i>
PCTU	<i>Pediatric Clinical Trial Unit</i>



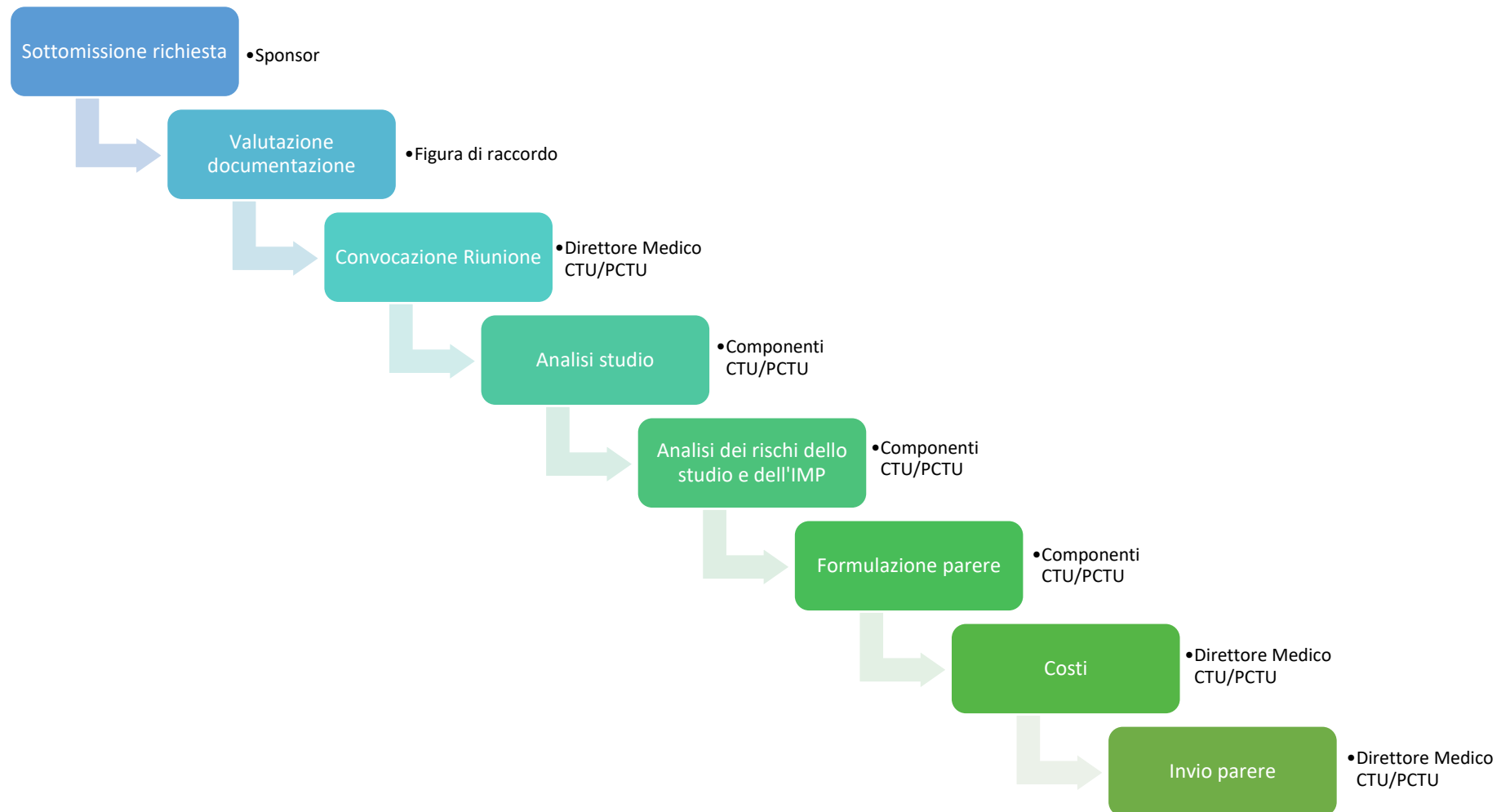
PO

Procedura Operativa/ *Standard Operating Procedure (SOP)*



5.

DIAGRAMMA DI FLUSSO



6. RESPONSABILITÀ

6.1 Sperimentatore Principale

- Fornisce la documentazione richiesta all' Unità di Fase 1 (CTU/PCTU);
- Fornisce dati sulla adeguatezza delle risorse (vedi punti 4.1 e 4.2 delle GCP) su:
 - o Staff sperimentale;
 - o volontari sani e pazienti adulti da reclutare;
 - o pazienti pediatriche da reclutare;
 - o CV e formazione sulle GCP di tutti i partecipanti alla sperimentazione, collaborando con il Resp. Formazione di Fase 1;
- Valuta i rischi relativi alla sperimentazione e all'IMP;
- Identifica gli interventi necessari da adottare in caso di reazioni avverse.

6.2 Figura di raccordo

- Valuta la presenza di tutta la documentazione;
- Fornisce parere sulle parti di sua competenza;
- Compila i moduli della presente procedura, collaborando con il Direttore Medico CTU/PCTU.

6.3 Medico Farmacologo

- Valuta la farmacologia dell'IMP;
- Valuta la correttezza del design dello studio;
- Valuta il possibile impiego di antidoti;
- Valuta la correttezza della scelta delle dosi da impiegare nello studio;
- Valuta i rischi connessi con l'incremento delle dosi;
- Valuta i rischi relativi alla sperimentazione e all'IMP;
- Identifica gli interventi necessari da adottare in caso di reazioni avverse.

6.4 Farmacista di Fase 1

- Valuta la farmacologia dell'IMP;
- Valuta le modalità di allestimento dell'IMP o del placebo (se previsto);
- Valuta le modalità di gestione, distruzione e contabilità del farmaco sperimentale.

6.5 Referente della Rianimazione

- Valuta il possibile impiego di antidoti;
- Valuta i rischi relativi all'IMP;
- Valuta i possibili rischi clinici e l'adeguatezza delle informazioni sulla gestione dell'emergenza;
- Valuta l'adeguatezza delle attrezzature per la gestione dell'emergenza durante lo studio;
- Identifica gli interventi necessari da adottare in caso di reazioni avverse.

6.6 Resp. processamento campioni

- Valuta l'adeguatezza delle analisi sui campioni biologici previste dal protocollo;
- Valuta la fattibilità delle analisi richieste presso il Laboratorio di Analisi di Fase 1 (se le analisi non sono eseguite dal Laboratorio centralizzato fornito dallo Sponsor);
- Evidenzia eventuali criticità o *best practice* da adottare per le analisi richieste.

6.7 Componente CTU/PCTU

- Valuta la congruità dei dati forniti dallo sperimentatore principale rispetto alla popolazione oggetto di studio;
- Valuta la congruità del personale indicato come staff partecipante allo studio;
- Valuta la necessità di particolari presidi/ medico chirurgici per l'esecuzione della

sperimentazione e se è necessario il coinvolgimento di altri reparti.

6.8 Responsabile QA

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

6.9 Monitor

- Fornisce un parere sul piano di monitoraggio fornito dallo Sponsor (se la figura di monitor non è fornita dallo Sponsor).

6.10 Biostatistico

- Fornisce un parere sul calcolo del campione sperimentale (se la figura di biostatistico non è fornita dallo Sponsor);
- Fornisce un parere sulla sezione statistica del protocollo sperimentale (se la figura di biostatistico non è fornita dallo Sponsor).

6.11 Direttore Medico CTU/PCTU

- Convoca la riunione per la valutazione dello studio clinico;
- Valuta la congruità del personale indicato come staff partecipante allo studio;
- Valuta i rischi relativi alla sperimentazione e all'IMP;
- Valuta i possibili rischi clinici e l'adeguatezza delle informazioni sulla gestione dell'emergenza;
- Redige il Piano emergenze (PdE);
- Redige il parere sulla fattibilità dello studio da inviare allo Sperimentatore ed al Comitato Etico (quando richiesto);
- Trasmette il parere allo Sponsor ed al Comitato Etico;
- Richiede parere di fattibilità economica alla Direzione Amministrativa (quando previsto);
- Archiviare la documentazione;
- Approvare la presente procedura.

6.12 Direttore Sanitario

- Ratificare la presente procedura.

7. ANALISI DEL RISCHIO

Attività	Criticità	Probabilità	Gravità delle conseguenze	Rilevabilità	IPR	Azioni poste in essere
Valutazione	Incompleta presenza staff CTU	6	5	5	150	Possibilità di esprimere parere via mail
	Incompleta documentazione	6	5	5	150	Verifica prima della valutazione

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	6-9	Conseguenze sul processo o servizio moderate	6-9	Rilevabile in fase avanzata del



	frequente		Danno permanente al paziente		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. Generalità

L'obiettivo della valutazione della fattibilità di uno studio non è individuare potenziali studi, ma dare concretezza a studi pre- identificati, fornendo tutti gli elementi per l'avvio della fase realizzativa.

Al fine di ottenere una corretta valutazione, bisogna:

- esplicitare le condizioni che rendono fattibile l'esecuzione della sperimentazione clinica di Fase 1 presso la CTU o la PCTU;
- stimare i costi dello studio;
- individuare e valutare i rischi collegati allo studio;
- verificare l'esistenza della disponibilità tecnico- organizzativa all'esecuzione dello studio.

Sebbene la valutazione della fattibilità possa variare in base al tipo di studio oggetto dell'analisi, è possibile delineare le seguenti fasi del processo:

1. analisi dello studio proposto;
2. analisi dei rischi;
3. raccomandazioni per le fasi realizzative
4. determinazione budget.

8.2. Documentazione richiesta per l'avvio della valutazione di fattibilità

Per avviare la fase di valutazione lo Sponsor deve sottomettere la seguente documentazione all'indirizzo info.phase1@pec.policlinico.unict.it (in cc info.phase1@policlinico.unict.it):

- Protocollo dello studio di Fase 1;
- Sinossi dello studio di fase 1;
- Investigational medicinal product dossier (IMPD);
- Investigator's brochure (IB);
- Curriculum Vitae sperimentatori e co- sperimentatori da coinvolgere;
- Richiesta di valutazione della fattibilità dello studio (Modulo M_PGS-39_1).

8.3. Analisi dello studio proposto

Una volta ricevuta la documentazione, la figura di raccordo verifica la presenza di tutta la documentazione necessaria e informa il Direttore Medico CTU/PCTU indicando i tempi entro cui fornire il parere.

Il Direttore Medico CTU/PCTU convoca la riunione dello staff per la valutazione dello studio di Fase 1. La convocazione avverrà via posta elettronica. All'interno saranno allegati tutti i documenti utili alla valutazione.

Al fine di procedere ad una valutazione più rapida, i componenti della CTU/PCTU andranno a valutare aspetti diversi della sperimentazione, in accordo alle proprie competenze, secondo la ripartizione qui di seguito riportata.

Documento	Contenuto	Assegnato a
Sez. 6.1 Protocollo	Informazioni generali	Componenti CTU-PCTU/ Resp. QA/ Figura di raccordo
Sez. 6.2 Protocollo	Informazioni di base	Farmacologo, Rianimatore, Farmacista
Sez. 6.3 Protocollo	Obiettivi e finalità dello studio	Farmacologo/ Componenti CTU-PCTU
Sez. 6.4 Protocollo	Progettazione dello studio	Farmacologo/ Componenti CTU-PCTU/ Farmacista/ Biostatistico/ Resp. processamento campioni
Sez. 6.5 Protocollo	Selezione e Ritiro dei soggetti	Componenti CTU-PCTU/ Direttore Medico

Documento	Contenuto	Assegnato a
Sez. 6.6 Protocollo	Trattamento dei Soggetti	CTU-PCTU
Sez. 6.7 Protocollo	Valutazione dell'Efficacia	Farmacologo/ Resp. processamento campioni
Sez. 6.8 Protocollo	Valutazione della Sicurezza	Farmacologo/Ref. Rianimazione/Direttore Medico CTU/PCTU
Sez. 6.9 Protocollo	Statistica	Componenti CTU-PCTU/ Biostatistico
Sez. 6.10 Protocollo	Accesso Diretto ai dati/ Documenti originali	Resp. QA/ Monitor
Sez. 6.11 Protocollo	Procedure di Controllo e di Assicurazione della Qualità	
Sez. 6.12 Protocollo	Aspetti Etici	Direttore Medico CTU-PCTU
Sez. 6.13 Protocollo	Gestione dei Dati e conservazione della documentazione	Figura di raccordo/Resp. Archivio
Sez. 6.14 Protocollo	Accordi finanziari ed assicurazione	
Sez. 6.15 Protocollo	Criteri di pubblicazione	
Sez. 7.3.4 IB	Formulazione e proprietà chimico- fisiche e farmaceutiche	Farmacologo, Farmacista
Sez. 7.3.5 IB	Studi non clinici	Farmacologo
Sez. 7.3.6 IB	Effetti sull'Uomo	Farmacologo/ Rianimatore
Sez. 7.3.7 IB	Riassunto dei dati e guida per lo sperimentatore	Componenti CTU-PCTU/ Rianimatore
IMPD	Dossier sul farmaco sperimentale	Farmacologo, Farmacista
Modulo M_PGS-39_1	Richiesta di valutazione della fattibilità dello studio	Componenti CTU-PCTU/ Figura di Raccordo/Direttore Medico CTU-PCTU
CV partecipanti sperimentazioni	Formazione e competenze del personale coinvolto nella sperimentazione	Componenti CTU-PCTU/ Direttore Medico CTU-PCTU

Ogni componente della CTU o della PCTU invierà una risposta per presa visione e comunicherà o meno la presenza alla riunione.

Qualora si debba procedere con carattere di URGENZA, al fine di rispettare i tempi previsti, o qualora uno o più dei componenti siano impossibilitati a partecipare alla riunione, il parere potrà essere fornito via mail entro 5 giorni dal ricevimento della convocazione.

Al termine della valutazione, si compilerà il modulo M_PGS-39_2 "Analisi dello studio" ove saranno riportati i commenti sulle singole sezioni analizzate da parte della CTU o della PCTU. In questa fase, lo Sperimentatore Principale, nonché lo staff sperimentale, deve valutare attentamente il paragrafo 3.3 del modulo M_PGS-39_1 sulla base, anche, delle informazioni inserite nel Registro delle sperimentazioni, al fine di analizzare il carico di lavoro previsto nel periodo oggetto di conduzione della sperimentazione. E' necessario verificare il tempo residuo da applicare alla conduzione della sperimentazione, sulla base delle ore/giorni impiegati e disponibili di ogni componente.

Sulla base di quanto valutato in questa fase, includendo la verifica del tempo totale da dedicare alla sperimentazione oggetto di fattibilità, il Direttore medico CTU/PCTU, se riterrà positiva l'analisi dello studio, procederà all'analisi del rischio.

8.4. Analisi del rischio dell'IMP

Dopo aver valutato il razionale dello studio, si passerà ad analizzare il rischio connesso all'IMP per evidenziare:

- il rischio relativo alla farmacologia dell'IMP;
- il rischio relativo all'incremento delle dosi;
- i rischi correlati alla sicurezza dei pazienti che assumono IMP;
- il rischio di sospensione anticipata dello studio per motivi di sicurezza;
- il rischio di eventi avversi gravi.

Il Direttore medico di concerto con lo Sperimentatore Principale, con il Medico Farmacologo, con il Referente della Rianimazione, con il Farmacista di Fase 1 e, se necessario, con altro

personale, predisporranno un Piano per le Emergenze (PdE).

Al fine di redigere il PdE verranno definiti i seguenti aspetti:

- 1) definizione della categoria di rischio del farmaco (alto o basso rischio), nonché classificazione della sperimentazione, ai fini della Determina AIFA e delle azioni da adottare, come sperimentazione con IMP ad alto o a basso rischio;
- 2) elenco delle probabili reazioni avverse ed eventuali interazioni farmacologiche dell'IMP e dell'eventuale farmaco di confronto;
- 3) definizione interventi clinici di emergenza e farmaci antagonisti da utilizzare o eventuali antidoti;
- 4) un Mini-dossier sulle emergenze nel quale sono riportate informazioni sintetiche. Tale dossier dovrà essere inserito all'interno della cartella clinica, consegnato al soggetto sperimentale o tutor, trasmesso al Referente della rianimazione prima dell'arruolamento e trasmesso al Medico curante o Medico di medicina generale. Inoltre, dovrà contenere le seguenti informazioni, quali titolo del protocollo e farmaco sperimentale, categoria di farmaci, probabili reazioni avverse e interventi immediati da adottare, possibili interazioni farmacologiche, numero telefonico del cellulare disponibile h24 da utilizzare anche in caso di necessità di apertura del cieco;
- 5) definizione del periodo di:
 - a) osservazione diretta sul paziente successivamente alla somministrazione dell'IMP e tempistica relativa alla frequenza di controllo clinico diretto da parte del personale infermieristico e/o medico;
 - b) permanenza in ospedale del paziente dopo la somministrazione;
 - c) reperibilità anche telefonica del medico dello staff sperimentale dopo la dimissione del paziente;
 - d) tempo per cui è necessario mantenere un sistema di allerta da parte dei Servizi d'Emergenza intraospedalieri (Pronto soccorso, Anestesia e Rianimazione);
- 6) individuazione di un medico dello Staff sperimentale di Fase 1 per lo svolgimento delle seguenti attività prima dell'arruolamento del primo soggetto:
 - a) organizzare una riunione con il personale sanitario di Fase 1 coinvolto nella sperimentazione per attività di formazione sul PdE;
 - b) verificare la presenza presso la CTU/PCTU di farmaci di emergenza/antidoti;
 - c) verificare il funzionamento e lo stato di manutenzione delle attrezzature per le emergenze e per il monitoraggio clinico;
 - d) verificare lo stato di aggiornamento della formazione del personale individuato per la specifica sperimentazione sulle emergenze e sulle simulazioni dei diversi tipi di emergenza;
 - e) provvedere alla trasmissione del PdE a tutte le UUOO che potrebbero essere coinvolte sulla base dell'IMP (malattie infettive, nefrologia, cardiologia, radiologia).

Lo Sperimentatore Principale è responsabile della supervisione della messa in atto del piano delle emergenze.

8.5.

Analisi del rischio della sperimentazione

Dopo aver valutato il rischio dell'IMP, si passerà ad analizzare i rischi relativi alla sperimentazione di cui viene richiesto parere di fattibilità per evidenziare il rischio di:

- mancata conclusione dello studio per mancanza di partecipanti da arruolare in accordo ai criteri di eleggibilità;
- aumento dei costi;
- allungamento dei tempi;
- difficoltà organizzative.

L'analisi del rischio verrà effettuata:

1. individuando i fattori di rischio dello studio legati alla:
 - complessità (gestionale, dimensione dello studio, altri fattori specifici);
 - incertezza (sui requisiti, strutturali, organizzativi);
2. definendo il rischio tramite valutazione sistematica di tutti i fattori di rischio individuati e attribuendo una classe di rischio all'intero studio;
3. individuando le modalità di gestione del rischio, vale a dire definendo una strategia e le

azioni tese alla riduzione dei rischi, nonché individuando la possibilità di valutazione e analisi del rischio durante la conduzione della sperimentazione.

8.5.1. Individuazione e definizione del rischio

Serve ad individuare in modo preciso i rischi connessi allo studio. L'esito di tale valutazione consiste nell'attribuzione alle varie fasi del progetto di un'appropriata **classe di rischio**.

Tenendo conto dei fattori di rischio sotto elencati e dei relativi parametri, lo staff della CTU e della PCTU attribuirà una classe (basso, medio, alto) ad ogni singolo parametro.

La somma delle singole classi di rischio attribuirà la **classe di rischio globale** dello studio.

Fattore di rischio	Parametri	Classe di rischio
Complessità gestionale	Numero di UO coinvolte Interventi su SGQ Livello di inesperienza dello sperimentatore Livello di inesperienza del team in generale Numero di sperimentatori, co- sperimentatori coinvolti	basso (1-3); medio (4-6); alto (>6)
	Numero di analisi da effettuare Numero di accessi partecipante	basso (1-10); medio (10-20); alto (>20) basso (1-10); medio (10-20); alto (>20)
Innovazione tecnologica	Utilizzo di nuove apparecchiature Utilizzo di nuove metodiche analitiche Utilizzo di nuovo software	basso (1-3); medio (4-6); alto (>6)
Dimensione dello studio	Numero di pazienti da arruolare Durata totale dello studio	basso (1-10); medio (10-20); alto (>20) basso (<6 mesi); medio (>6 mesi <1 anno); alto (>1 anno)
Incertezza sui requisiti	Conoscenza dei requisiti Stabilità dei requisiti Conoscenza delle procedure dell' Unità di Fase 1 Conoscenza delle GCP	basso (1-3); medio (4-6); alto (>6)

8.5.2. Modalità di gestione del rischio

Al fine di valutare le modalità di gestione del rischio correlato alla sperimentazione, si prenderanno in considerazione le classi di rischio attribuite ad ogni singolo parametro e si:

- **individuano gli elementi critici:** vale a dire le fasi che possono mettere a maggiore rischio lo studio o la sicurezza del partecipante. Sono considerati critici i parametri con classe di rischio medio- alto.
- definiranno i **punti di controllo** dei processi critici cioè i momenti in cui valutare lo stato dello studio per verificarne l'andamento e le **azioni preventive** utili a ridurre il rischio relativo. Di seguito sono riportati alcuni esempi di punto critico, azione preventiva e punto di controllo.

Processo	Esempi "Punto critico"	Esempi "Azione preventiva"	Esempi "Punto di controllo"
Approvvigionamento	gestione del farmaco sperimentale	formazione PI;	controllo sulla gestione del farmaco durante la sperimentazione
	modalità di consegna al PI	verifica modulistica consegna (monitor, farmacista, Resp. QA, auditor), ecc...	controllo dopo la consegna del farmaco sperimentale
	smaltimento scorte e contabilità	verifica corretta contabilizzazione del farmaco sperimentale (monitor, farmacista, Resp. QA, auditor); verifica smaltimento scorte (monitor, farmacista, Resp. QA, auditor)	controllo a termine dello studio
	reagenti o apparecchiature per l'esecuzione di analisi	pianificazione acquisti e/o comodato d'uso (Resp. processamento campioni)	verifica disponibilità prima di arruolare i pazienti/ volontari sani
Conduzione studio	troppi pazienti da arruolare	garantire una corretta gestione degli accessi alla sperimentazione;	
	staff numericamente insufficiente	pianificare inserimento in staff del numero adeguato di risorse	verifica congruità prima dell'arruolamento
Formazione	Mancata conoscenza SOP o GCP	Pianificazione formazione	verifica prima dell'arruolamento
Gestione emergenza	Mancata conoscenza procedura gestione emergenza	Pianificazione formazione Simulazioni emergenza	intervista/ simulazione a sorpresa

- definiranno i **punti di arresto:** nel caso in cui si verificano problemi legati ai fattori di rischio, deviazioni critiche alle GCP o al protocollo che rendano opportuno interrompere lo studio prima che la prosecuzione possa arrecare danno o inficiare la sicurezza del partecipante.

Al termine di questa analisi, sarà compilato il modulo M_PGS-39_3 "Analisi dei rischi".

8.6. Formulazione parere e trasmissione allo Sponsor

Entro 15 giorni, dal ricevimento della richiesta, il Direttore Medico della CTU/PCTU formulerà un parere sulla fattibilità dello studio clinico da inviare allo Sponsor.

Il parere potrà essere:

- **FAVOREVOLE;**
- **NON FAVOREVOLE,** se la CTU/PCTU ritiene di non poter garantire la sicurezza dei partecipanti o la disponibilità o l'adeguatezza della struttura;

- **FAVOREVOLE A CONDIZIONE** qualora la CTU/PCTU ravveda la possibilità di garantire la sicurezza dei partecipanti o la disponibilità della struttura a patto che vengano effettuate alcune modifiche;
- **SOSPENSIVO** in attesa che vengano forniti chiarimenti, inviate documentazioni mancanti, ecc.

Il parere, riportato nel "Verbale della riunione di valutazione fattibilità" (Modulo M_PGS-39_4), verrà trasmesso allo Sponsor, alla Direzione Amministrativa ed al Comitato Etico con il Modulo M_PGS-39_5 "Trasmissione parere".

8.7. Determinazione della previsione dei costi dello studio

Al fine di poter fornire una previsione dei costi per lo studio, il Direttore Medico della CTU/PCTU analizzerà la "Richiesta di valutazione della fattibilità dello studio" (Modulo M_PGS-39_1) e verificherà la corretta attribuzione dei costi da parte dello Sponsor.

9. INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Organizzativa	Conformità	Numero di sperimentazioni fattibili/ Numero di sperimentazioni per cui è stata richiesta la valutazione	100%
Organizzativa	Conformità	Tempo (giorni) trascorso per dare la risposta/ Tempo max (giorni) per dare la risposta	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

Modulo	M_PGS-39_1 "Richiesta valutazione di fattibilità"
Modulo	M_PGS-39_2 "Analisi dello studio"
Modulo	M_PGS-39_3 "Analisi dei rischi"
Modulo	M_PGS-39_4 "Verbale riunione valutazione fattibilità"
Modulo	M_PGS-39_5 "Trasmissione parere"
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"

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

data

Francesco Oliveri,
Ref. Rianimazione CTU

data

Carmelo Minardi,
Ref. Rianimazione 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
