

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 programmazione di una sperimentazione clinica presso l'Unità di Fase 1.

Redazione

Filippo Drago, componente CTU/PCTU

Francesco Cardì, componente CTU

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 il punto 6 della norma UNI EN ISO 9001:2015 "Pianificazione", il punto 8.1 della norma UNI EN ISO 9001:2015 "Pianificazione e controllo operativi" nella sua applicazione per la cura della salute di cui alla norma UNI EN 15224:2017 che richiede che l'organizzazione debba pianificare, attuare e tenere sotto controllo i processi necessari per soddisfare i requisiti per la fornitura di prodotti ed erogazione di servizi e per attuare le azioni determinate al punto 6 (pianificazione):

- a) *determinando i requisiti per i prodotti e servizi;*
- b) *stabilendo i criteri per:*
 1. *i processi;*
 2. *l'accettazione di prodotti e servizi;*
- c) *determinando le risorse necessarie per conseguire la conformità ai requisiti relativi ai prodotti e servizi;*
- d) *attuando il controllo dei processi in conformità ai criteri;*
- e) *determinando, mantenendo e conservando le informazioni documentate nella misura necessaria:*
 1. *ad avere fiducia che i processi siano stati effettuati come pianificato;*
 2. *per dimostrare la conformità dei prodotti e servizi ai relativi requisiti.*
- f) *Valutando i rischi e le opportunità per progettare appropriati processi clinici e di altro tipo considerando risultati concernenti i requisiti per la qualità pertinenti;*

il punto 8.2.2 della norma UNI EN ISO 9001:2015 "Determinazione dei requisiti relativi ai prodotti e servizi", nella sua applicazione per la cura della salute di cui alla norma UNI EN 15224:2017 che richiede che l'organizzazione, nel determinare i requisiti dei prodotti e dei servizi da offrire ai clienti, debba assicurare che:

- a) *siano definiti i requisiti dei prodotti e servizi, compresi:*
 1. *ogni eventuale requisito cogente applicabile;*
 2. *quelli ritenuti necessari dall'organizzazione;*
- b) *l'organizzazione sia in grado di corrispondere a quanto essa dichiara in relazione ai prodotti e servizi offerti....*
- c) *Le non conformità, compresi near miss, incidenti ed eventi avversi;*

ed l' Appendice 3 della Determina AIFA n. 809/2015 "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".

La presente procedura è stata redatta dai componenti della CTU e della PCTU, verificata dal Responsabile QA, approvata dai Direttori Medici rispettivamente della CTU e PCTU e dal Direttore del Laboratorio di Analisi e autorizzata dal Direttore Sanitario in accordo alla procedura PQ-1.

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
	INTRODUZIONE.....	6
1.	SCOPO.....	8
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE	8
3.	RIFERIMENTI	8
4.	TERMINI E DEFINIZIONI	9
4.1	Acronimi.....	11
5.	DIAGRAMMA DI FLUSSO	11
6	RESPONSABILITA'	11
6.1	Sperimentatore Principale CTU/PCTU	11
6.2	co-Sperimentatore.....	12
6.3	Direttore LAB	12
6.4	Direttore Medico CTU/PCTU.....	12
7	ANALISI DEL RISCHIO	13
8	DESCRIZIONE ATTIVITA'	13
8.1	Attività prima dell'avvio dello studio	13
8.2	Attività durante lo studio	15
8.3	Attività al termine dello studio.....	17
9	INDICATORI	18
10	GESTIONE NON CONFORMITA'	18
11	ARCHIVIAZIONE	18
12	DOCUMENTI RICHIAMATI	18

INTRODUZIONE

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico “G. Rodolico – San Marco”, di seguito denominata Azienda, promuove le sperimentazioni cliniche di Fase 1 su volontari sani e pazienti adulti o su pazienti pediatrici nell'ambito delle proprie strutture di Fase 1 denominate rispettivamente Clinical Trial Unit (CTU) e Pediatric Clinical Trial Unit (PCTU), nonché il Laboratorio centralizzato di Analisi che effettua le analisi connesse con le sperimentazioni di Fase 1 denominato Laboratorio di Analisi di Fase 1 (LAB). D'ora innanzi le strutture saranno denominate Unità di Fase 1.

Il Laboratorio di Analisi di Fase 1 per i campioni biologici degli studi di Fase 1 è la struttura accreditata dell'Azienda. Esso esegue analisi direttamente connesse agli obiettivi primari e secondari degli studi clinici di Fase 1 ed è l'unico abilitato alla gestione e manipolazione dei campioni biologici connessi con le sperimentazioni di Fase 1. Ad eccezione dei casi in cui il Promotore individua un Laboratorio Centralizzato per le analisi connesse con la sperimentazione di Fase 1, garantendo il rispetto delle relative istruzioni operative nell'ambito della gestione dei campioni biologici.

L'Azienda tutela le competenze presenti in materia di sperimentazione clinica di Fase 1 e garantisce la presenza di personale qualificato, adeguato alle attività da svolgere e formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica e sulla gestione delle emergenze mediche, mettendo a disposizione tutte le strutture necessarie per il corretto svolgimento delle sperimentazioni di Fase 1.

Si è impegnata ad affidare al Consorzio Universitario Unifarm, in qualità di Contract Research Organization (CRO), una parte delle competenze in tema di sperimentazione di Fase 1 e specificatamente quelle relative a:

- a) un Responsabile dell'assicurazione qualità (Responsabile QA), in possesso di requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011;
- b) un Auditor in possesso dei requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011 per una verifica almeno annuale sul sistema di qualità dell'Unità e almeno su una sperimentazione;
- c) una Figura di raccordo tra l'Unità di Fase 1 e lo Sponsor, la CRO interessata e le competenti Autorità regolatorie;
- d) un Monitor facente parte dell'organigramma in possesso dei requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011, qualora non fornito dallo Sponsor;
- e) un Responsabile delle attività di analisi statistica e/o gestione dei dati in possesso dei requisiti previsti dall'art. 6 del D.M. 15 novembre 2011, qualora non fornito dallo Sponsor.

1.

SCOPO

Scopi della presente procedura sono:

- definire le modalità operative per condurre una sperimentazione clinica *profit* presso l'Unità di Fase 1;
- assicurare la coerenza delle sperimentazioni di Fase 1 con le scelte strategiche dell'Azienda e con gli obiettivi di budget;
- escludere forme di conflitto di interessi rispetto ai fini istituzionali propri dell'Azienda;
- garantire la massima tutela dei diritti dei pazienti/volontari sani adulti e dei pazienti pediatrici che partecipano alle sperimentazioni;
- assicurare ai professionisti (medici, infermieri di ricerca, infermieri, farmacisti, biologi, ecc.) una corretta conduzione della sperimentazione clinica di Fase 1;
- assicurare la congruità, la corretta attribuzione, la trasparenza nonché l'equa ripartizione dell'onere finanziario conseguente alla conduzione di sperimentazioni.

2.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica a tutti i professionisti coinvolti a titolo diverso nelle attività di studio, valutazione, ricerca e sperimentazione di Fase 1 su volontari sani o pazienti adulti e su pazienti pediatrici, che si svolgono rispettivamente presso la CTU e la PCTU.

Le sperimentazioni di Fase 1 individuate presso la CTU/PCTU sono di tipo "profit" (ricerche a fini industriali o a fini di lucro, promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, definite Sponsor). I risultati di tali sperimentazioni rimangono di proprietà dello Sponsor e possono essere utilizzati nello sviluppo del farmaco a fini regolatori.

La presente procedura definisce, inoltre, l'iter necessario per avviare una sperimentazione e le modalità di svolgimento delle attività di ricerca, nonché le procedure amministrative relative alla gestione dei compensi erogati dai Promotori/Finanziatori.

3.

RIFERIMENTI

Dichiarazione di Helsinki: *Principi medici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani* (ottobre 2013).

Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", Supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997.

Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico", Supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 184 del 9 agosto 2003.

Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001 n. 439 "Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali".

Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria", Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005.

Decreto Legislativo 6 novembre 2007 n. 200, 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", Gazzetta Ufficiale n. 126 del 9 novembre 2007.

Decreto del Ministero della Salute 21 dicembre 2007 "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico", Supplemento ordinario n. 51 della Gazzetta Ufficiale n. 53 del 3 marzo

2008, e s.m.i..

Decreto- Legge 13 settembre 2012 n. 158, convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", pubblicato nel supplemento ordinario n. 201/L della Gazzetta Ufficiale n. 263 del 10 novembre 2012.

Determina n. 1 dell'AIFA 7 gennaio 2013, recante "Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche di medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità competente all'Agenzia italiana del farmaco", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 10 del 12 gennaio 2013.

Determina AIFA n. 809/2015 "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", Gazzetta Ufficiale n. 158 del 10 luglio 2015, contenente i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di Fase I. In conformità al D.M. 19 marzo 1998, "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali", la Determina identifica, in linee generali, i centri/ unità/ reparti clinici nei quali è possibile condurre le sperimentazioni cliniche di Fase I su pazienti e/o su volontari sani.

Determina AIFA n. 451/2016 "Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015". Gazzetta Ufficiale n. 78 del 4 aprile 2016, contenente le modalità per l'autocertificazione del possesso dei requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di Fase I, di cui alla Determina AIFA n. 809/2015.

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 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

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



CTU	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 1, il Promotore, la CRO interessata e le competenti Autorità regolatorie.
Infermiere	Professionista con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, con documentata esperienza nelle procedure di rianimazione e nelle GCP
Infermiere di ricerca	Professionista con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, con documentata esperienza nell'ambito dello svolgimento dello studio clinico, nelle procedure di rianimazione e nelle GCP e conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica.
Investigator Meeting	Riunione ove vengono addestrati gli sperimentatori e il personale responsabile dello studio clinico su attività correlate allo studio, al protocollo sperimentale, alle procedure operative standard da adottare e discutere il quadro normativo applicabile alla sperimentazione da condurre.
Laboratorio di Analisi di Fase 1	Laboratorio autorizzato, secondo normative vigenti, ad eseguire le analisi connesse con le sperimentazioni di Fase 1.
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 coinvolgono 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.
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 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.

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.
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 <i>principio attivo</i> 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.
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
Volontario sano	Soggetti in buona salute inclusi in una sperimentazione clinica di Fase 1.

4.1

Acronimi

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CE	Comitato Etico
CRO	<i>Contract Research Organization/</i> Organizzazione di Ricerca a Contratto
CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
GCP	Good Clinical Practice/ Norme di Buona Pratica Clinica
LAB	Laboratorio di Analisi di Fase 1
OsSC	Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali
PCTU	Pediatric Clinical Trial Unit
PGS	Procedura Generale Area Sanitaria
QA	<i>Quality Assurance/</i> Assicurazione Qualità
SIV	<i>Site Initiation Visit/</i> Visita di inizio studio

5.

DIAGRAMMA DI FLUSSO

N.A.

6

RESPONSABILITA'

6.1

Sperimentatore Principale CTU/PCTU

- Conduce lo studio clinico di Fase 1 presso la CTU o PCTU;

- Prende decisioni di ordine medico;
- Individua i co-Sperimentatori con esperienza nella patologia oggetto di studio;
- Individua l'Infermiere di ricerca con esperienza nella patologia oggetto di studio;
- Coopera con il Responsabile Coordinamento Funzionale al fine di garantire personale sperimentale dedicato e disponibile per tutta la durata prevista dello studio clinico;
- Tiene rapporti con il Direttore medico della CTU o PCTU prima dell'avvio, durante la conduzione e al termine della sperimentazione clinica di Fase 1;
- Tiene rapporti con lo Sponsor prima dell'avvio, durante la conduzione e al termine della sperimentazione clinica di Fase 1;
- Tiene rapporti con il CE prima dell'avvio, durante la conduzione e al termine della sperimentazione clinica di Fase 1.

6.2 **co-Sperimentatore**

- Conduce lo studio clinico di Fase 1 presso la CTU o PCTU sotto la supervisione dello Sperimentatore Principale;
- Prende decisione di ordine medico.

6.3 **Direttore LAB**

- Supervisione le attività svolte presso il laboratorio di analisi di Fase 1;
- Tiene rapporti con lo Sperimentatore Principale.

6.4 **Direttore Medico CTU/PCTU**

- Supervisione le attività svolte presso la CTU o PCTU;
- Tiene rapporti con lo Sperimentatore Principale;
- Tiene rapporti con lo Sponsor.

6.5 **Responsabile QA**

- Verifica la conformità della presente procedura 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
Organizzazione	Ritardo SIV	8	3	5	120	Definizione scadenza da parte della figura di raccordo

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 ATTIVITA'

8.1 Attività prima dell'avvio dello studio

Prima dell'avvio dello studio, lo Sponsor interessato ad effettuare una sperimentazione di Fase 1 presso la CTU o PCTU deve richiedere preventiva valutazione della fattibilità all' Unità di Fase 1 come indicato nella procedura PGS-39 "Valutazione della fattibilità di uno studio clinico e gestione del rischio relativo alle sperimentazione ed all'IMP".

La richiesta di fattibilità tecnica e logistica di uno studio clinico di Fase 1, a firma dello Sponsor, indirizzata al Direttore Medico della CTU o della PCTU e, per conoscenza, allo Sperimentatore Principale, dovrà essere inviata all'indirizzo email: **info.phase1@pec.policlinico.unict.it** (in cc info.phase1@policlinico.unict.it), preliminarmente alla sottomissione di autorizzazione all' Autorità Regolatorie.

La richiesta di fattibilità deve essere corredata di protocollo approvato dallo Sperimentatore Principale, coinvolto nella sperimentazione. La documentazione relativa alla discussione di ogni revisione del protocollo avvenuta tra lo Sperimentatore Principale e lo Sponsor deve essere archiviata secondo la procedura PGS-33 "Archiviazione documentazione". Lo Sperimentatore Principale deve approvare il protocollo solo dopo averlo attentamente esaminato.

Facendo seguito alla ricezione della richiesta e in base alla patologia oggetto di studio e alla tipologia dei pazienti o volontari da arruolare, il Direttore Medico della CTU o PCTU convoca a mezzo mail la riunione dello staff sperimentale i cui nominativi e le relative funzioni sono descritti nell'organigramma secondo la procedura PGS-30 "Organigramma e job description (responsabilità del personale del centro)". In caso di sperimentazione oncologica, così come per altre patologie, deve essere convocato lo staff sperimentale dell'Unità di Fase 1 con attestante esperienza nelle sperimentazioni oncologiche o altre patologie.

Tale staff sperimentale deve essere costituito da:

- Direttore Medico CTU o PCTU;
- Medico Farmacologo;
- Responsabile Coordinamento Funzionale;
- Referente Rianimatore;
- Sperimentatore Principale;

- Co-Sperimentatore;
- Infermiere di ricerca;
- Farmacista di Fase 1(per valutare ricezione e stoccaggio dei farmaci sperimentali);
- Responsabile del processamento campioni;
- Radiologo (se richiesto dallo studio);
- Responsabile QA;
- Figura di raccordo;
- Direttore LAB (se richiesto l'intervento del Laboratorio di analisi di Fase 1).

Valutata la fattibilità della sperimentazione in termini di personale, attrezzature, spazi, arruolabilità dei pazienti in termini di numero totale di soggetti da arruolare, stima del numero dei soggetti, periodo di arruolamento, e stabilite le procedure per randomizzazione e stratificazione, accordi economici, valutata la necessità di coinvolgere altre unità operative ed ottenere l'adesione formale e valutata la necessità di procedure integrative a quelle esistenti relative alla gestione delle emergenze cliniche o ogni altra procedura necessaria per la minimizzazione del rischio derivante dalla assunzione del farmaco sperimentale, viene emanato il Parere ed informato lo Sponsor a mezzo mail, come indicato nella procedura PGS-39 "Valutazione della fattibilità di uno studio clinico e gestione del rischio relativo alle sperimentazione ed all'IMP". Il Direttore medico CTU/PCTU informa lo Sponsor circa la disponibilità per una eventuale visita di ricognizione sommaria in vista di una futura sperimentazione.

Ottenuto il Parere favorevole ed effettuata la visita di ricognizione, lo Sponsor, prima di sottomettere l'autorizzazione deve:

- ottenere il numero EudraCT che identifica il protocollo di studio;
- effettuare la registrazione dei dati relativi allo studio nell'OsSC e sottomettere il modulo di domanda all'Autorità Competente (AIFA per l'autorizzazione degli studi ed emendamenti, Istituto Superiore di Sanità per il parere consultivo sugli studi ed emendamenti di Fase 1 e CE per il parere di merito) secondo normativa vigente;
- inviare il protocollo approvato con data e firma dello Sperimentatore Principale a mezzo mail al Direttore medico della CTU o PCTU.

Lo Sponsor, ottenuto il parere favorevole da AIFA e CE, ottenuta la delibera autorizzativa e la stipula della convenzione economica da parte dell'Azienda, deve informare a mezzo mail il Direttore Medico della CTU o PCTU o LAB e lo Sperimentatore Principale ed inviare i documenti essenziali per la conduzione di uno studio clinico secondo la procedura PGS-33 "Archiviazione documentazione" e l' " *Allegato 1 Documenti essenziali per la conduzione di uno studio* ".

Sono a carico dello Sponsor tutti gli oneri relativi alla sperimentazione di Fase 1 che dovranno essere riportati dettagliatamente nel contratto stipulato tra le parti secondo la procedura generale PGS-42 "Contratti con i promotori", in particolare:

- a) oneri per la copertura assicurativa circa la responsabilità civile verso terzi a copertura dei rischi conseguenti allo studio, sia in favore dei volontari sani e/o dei pazienti adulti e pazienti pediatrici;
- b) oneri connessi della fornitura di farmaci da sperimentare per tutta la durata della ricerca e per tutti i volontari sani o pazienti arruolati, ivi compresa la fornitura di placebo e/o farmaci di controllo, nonché gli oneri di ritiro e smaltimento di farmaci da sperimentare e/o residui al termine di controllo non utilizzabili in corso della sperimentazione e/o residui al termine della stessa;
- c) oneri relativi ad eventuali esami strumentali e/o di laboratorio da eseguirsi localmente in accordo fra lo Sponsor e lo Sperimentatore, sulla base del Tariffario della Regione Siciliana; qualora non sia possibile fare riferimento al tariffario, la valorizzazione della prestazione avverrà sulla base di un'analisi dei costi aziendali;
- d) oneri relativi ad eventuali accordi di comodato d'uso gratuito per strumentazione (comprensivo del materiale di consumo, ove previsto) e altra tipologia di supporto necessaria per lo svolgimento della sperimentazione, non presente all'interno dell'Azienda.

I soggetti sottoposti a sperimentazione di Fase 1 non possono ricevere alcun compenso, fatti salvi i casi previsti dalla normativa vigente (rimborso spese e compensazione per mancato

guadagno di volontari sani).

Nessun onere economico connesso allo svolgimento di una ricerca clinica “profit” può gravare sui soggetti che partecipano allo studio (pazienti e volontari adulti e pazienti pediatrici), compreso l’eventuale ticket, né sulla CTU o PCTU o il SSN, ma rimane a carico dello Sponsor.

Per quanto non specificatamente previsto si rinvia al Regolamento per la conduzione delle sperimentazioni all’interno dell’AOU “Policlinico – V. Emanuele – San Marco” di Catania.

Il Direttore Medico della CTU o della PCTU e lo Sperimentatore Principale, con l’ausilio della Figura di raccordo, a seguito della conclusione positiva dell’iter di approvazione dello studio clinico, organizzano e pianificano la visita d’inizio studio (SIV) presso la CTU o PCTU e forniscono supporto allo Sponsor per tutto quanto richiesto per l’attivazione dello studio.

Prima dell’avvio della sperimentazione, lo Sperimentatore Principale, con l’ausilio della Figura di raccordo, deve compilare il modulo M_PGS-49_1 “*Registro delle sperimentazioni di Fase I*”, riportando la data di accettazione della sperimentazione, la data di avvio della sperimentazione e la durata.

Almeno 30 giorni prima della SIV, lo Sperimentatore Principale e il Responsabile Coordinamento Funzionale devono pianificare e redigere la turnazione, nonché individuare le figure coinvolte e le diverse responsabilità all’interno del team coinvolto nello studio, come indicato nella procedura generale PGS-32 “Organizzazione dei turni del personale”. L’assegnazione delle diverse responsabilità sarà fornita al Promotore e coinciderà con i nominativi registrati sulla Delegation Log archiviata all’interno dell’Investigator File (TMF del centro).

Almeno 20 giorni prima della SIV, lo Sponsor deve erogare un corso di aggiornamento (anche per via telematica) sulle Norme di Buona Pratica Clinica e pianificare insieme allo Sperimentatore Principale l’Investigator Meeting (anche per via telematica), durante la quale tutto il personale coinvolto nella conduzione della sperimentazione deve essere addestrato sulla sperimentazione clinica, protocollo di studio e documenti correlati, nonché sulla *Case Report Form* (CRF) e sulla procedura di segnalazione degli eventi avversi, su SOP di riferimento o SOP studio specifiche (se esistenti), su organizzazione logistica e temporale dello studio.

In caso di emissione di nuove versioni del protocollo o eventuali emendamenti al protocollo si effettuerà un nuovo training del personale.

La formazione del personale dell’Unità di Fase 1 deve avvenire in conformità alla procedura PGS-31 “Gestione della formazione del personale”.

Eseguita l’Investigator Meeting, lo Sponsor dovrà inviare ai partecipanti il relativo verbale che deve essere archiviato secondo la procedura PGS-33 “Archiviazione documentazione”.

Almeno 10 giorni prima della SIV, i farmaci destinati alla sperimentazione devono essere fatti pervenire dal Promotore, corredati dalla documentazione, esclusivamente alla Farmacia del Presidio Ospedaliero, che provvederà ad immagazzinarli in ambiente separato e a distribuirli all’Unità di Fase 1 dove si effettua la sperimentazione secondo la procedura generale PGS-DSA-7-02 “Gestione dei farmaci per sperimentazioni cliniche”.

Nel caso lo studio richieda un intervento del farmacista in tema di stoccaggio, contabilità, conservazione e altre mansioni connesse con la gestione, è necessario prevederlo nel protocollo ed è fondamentale che lo Sperimentatore Principale ne abbia discusso con il farmacista di Fase 1 prima dell’avvio dello studio clinico.

I farmaci sperimentali devono essere conservati secondo le istruzioni dello Sponsor e come riportato in protocollo ed in conformità con la normativa vigente. I farmaci devono essere obbligatoriamente conservati in spazi appositi, separati e ad accesso limitato presso il locale Farmacia con frigoriferi con temperature periodicamente e registrate o in scaffali a temperatura ambiente con temperatura periodicamente registrata.

8.2 Attività durante lo studio

La sperimentazione di Fase 1 si svolge sotto la diretta responsabilità del Sanitario preposto alla

sperimentazione, detto Sperimentatore Principale, il quale deve appartenere al ruolo Medico dell'Azienda con un rapporto di lavoro a tempo indeterminato, o nel caso di contratti a tempo determinato, solo per studi la cui tempistica prevista rientri nella scadenza del contratto, secondo quanto previsto dall'articolo 8, comma 2, del Regolamento per il funzionamento del Comitato Etico Catania 1.

Lo Sperimentatore/co-Sperimentatore strutturato, appartenente al ruolo Medico dell'Azienda, e l'Infermiere di ricerca nominati dallo Sperimentatore Principale, ricevono delega di funzioni connesse con la sperimentazione (Delegation Form), resta peraltro inteso che la responsabilità finale dell'operato fa capo inderogabilmente allo Sperimentatore Principale. L'attività di sperimentazione deve essere svolta dal personale al di fuori del normale orario di servizio secondo Regolamento Aziendale.

Durante lo svolgimento della sperimentazione di Fase 1, lo Sperimentatore Principale è tenuto a:

- attenersi allo standard di Buona Pratica Clinica;
 - segnalare al CE e al Direttore Medico della CTU o della PCTU la SIV e la data in cui il primo paziente viene arruolato in una sperimentazione di Fase 1 (questa attività dovrà essere svolta anche dallo Sponsor);
 - sottomettere al soggetto eleggibile la scheda informativa per il paziente e modulo di consenso informato e fornire anche una spiegazione orale dello studio. In caso di soggetto minore, la sperimentazione sui minori è vincolata al valido consenso di chi esercita la potestà dei genitori. In questi casi è necessario redigere un foglio informativo per i genitori o per il tutore (rappresentante legale) ed un foglio informativo per i minori di età compresa tra i 14 e i 18 anni che dovranno esprimere il loro assenso, adeguato alle loro possibilità di comprensione. I minori di 14 anni devono comunque essere informati oralmente, con un linguaggio adeguato all'età stessa, nella misura in cui la situazione e la capacità di comprensione lo consenta. Entrambi i genitori o il tutore devono firmare il modulo di consenso informato, salvo eccezioni (ad es. in caso di decesso di uno dei due genitori).
- Una volta che il soggetto ha espresso la sua volontà, il PI consegna il modulo di consenso informato che deve essere datato e firmato dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto o da un testimone imparziale;
- somministrare il trattamento come riportato in protocollo di studio;
 - compilare la Case Report Form;
 - segnalare tempestivamente al Comitato Etico (CE) e allo Sponsor eventuali eventi avversi e reazioni avverse, nei tempi e con le modalità stabilite dalle normative e leggi vigenti;
 - inviare al CE e al Direttore Medico della CTU o della PCTU, una sintetica relazione sull'andamento della sperimentazione di Fase 1, con frequenza annuale o quando eventualmente esplicitamente richiesto;
 - aggiornare il Promotore sullo stato di avanzamento dello studio e informarlo tempestivamente circa qualsiasi difficoltà incontrata nella conduzione dello studio.
 - assistere i rappresentanti del Promotore impegnati in monitoraggio, audit e altre visite. Lo Sponsor è tenuto a verificare la qualità della conduzione dello studio e dei dati raccolti ed è responsabile della scelta del Monitor. Lo scopo principale della attività di Monitoraggio è verificare che i dati raccolti siano completi, accurati, attendibili. Nel contratto stipulato tra Sponsor e PI dovrà essere esplicitato ciò che il monitor dovrà verificare durante le visite. Lo sperimentatore dovrà mettere a disposizione la documentazione dello studio e le relative cartelle cliniche/ambulatoriali e ogni materiale necessario.
 - mantenere contatti documentati con le altre unità coinvolte nello studio (ad es. farmacia, laboratorio, radiologia);
 - aggiornare lo staff sperimentale su ogni eventuale modifica/integrazione/emendamento del protocollo di studio o su specifiche notes-to-file inviate dal Promotore e relative alla gestione dello studio in corso. Tale aggiornamento può essere eseguito mediante meeting verbalizzato o mediante informativa trasmessa via e-mail con richiesta di conferma lettura, come indicato nella procedura PGS-31 "Gestione della formazione del personale";
 - segnalare al CE e al Direttore Medico della CTU o della PCTU o LAB la sospensione dello studio, nel caso in cui venga interrotto prima del suo completamento (riportando le motivazioni) entro 30 giorni dall'evento, questa attività dovrà essere svolta anche dallo

Sponsor.

I rapporti tra l'Azienda, gli Sponsor e gli sperimentatori devono essere improntati alla massima trasparenza e, pertanto, è vietato qualsiasi rapporto diretto o indiretto di natura economico-contrattuale tra Sponsor e Sperimentatore, ad escludere ogni conflitto di interesse, anche potenziale; il personale che partecipa alla sperimentazione può intrattenere con lo Sponsor esclusivamente rapporti di tipo tecnico/scientifico.

8.3 Attività al termine dello studio

Al termine dello studio il PI, in accordo e con il nulla osta del Direttore Medico della CTU o della PCTU ha la responsabilità di:

- assicurarsi che lo studio sia formalmente chiuso;
- il Direttore Medico della CTU o della PCTU e il PI, con l'ausilio della Figura di raccordo organizzano con lo Sponsor la visita di fine studio e forniscono supporto per quanto richiesto;
- segnalare al CE la fine della sperimentazione entro 90 giorni dalla conclusione della sperimentazione (questa attività dovrà essere svolta anche dallo Sponsor);
- concordare l'archiviazione definitiva dei dati con il Promotore, se applicabile prima della conclusione dello studio. Il PI deve prendere accordi preventivi con lo Sponsor sulla modalità di archiviazione definitiva della documentazione. Tutti i dati e tutta la documentazione devono poter essere messi a disposizione delle Autorità Competenti, includendo la documentazione originale (Source Document) e la cartella clinica;
- inviare al CE e al Direttore Medico della CTU o della PCTU, non appena disponibile, copia del Rapporto Finale della sperimentazione conclusa;
- archiviare la documentazione e verificare l'Investigator's Study File e il Trial Master File;
- restituire eventuale materiale fornito in comodato d'uso e kit non usati al Promotore;
- attivare le procedure finalizzate alla ripartizione degli utili netti derivanti dalla sperimentazione per la fatturazione dei relativi importi, nonché una rendicontazione relativa al numero di visite ed agli esami diagnostici effettuati per ciascun paziente, scheda di rendicontazione finale dei costi sostenuti e rendicontazione del tempo lavoro personale medico-infermieristico come indicato nel *Regolamento per la conduzione delle sperimentazioni all'interno dell'AOU "Policlinico – V. Emanuele – San Marco" di Catania* e nella procedura PGS-39 "Valutazione della fattibilità di uno studio clinico e gestione del rischio relativo alla sperimentazione ed all'IMP".
- i prodotti sperimentali non utilizzabili (scaduti/deteriorati/resi dal paziente/ritirati/non più utilizzabili ai fini dello studio) devono essere conservati, sotto la responsabilità dello Sperimentatore principale, fino alla data prevista per lo smaltimento/reso/ritiro. Il ritiro e lo smaltimento/distruzione dei campioni sperimentali deve essere a carico del Promotore che pianifica il ritiro degli stessi e/o il loro smaltimento. Queste attività devono essere debitamente tracciate e documentate inviando in Farmacia comunicazione attestante l'avvenuto ritiro, smaltimento dei farmaci sperimentali. Il Farmacista di Fase 1 conserva copia dei documenti attestanti il reso al Promotore (es. documento di trasporto) nel fascicolo dello studio.
- verificare l'integrità e la raccolta delle buste contenenti i codici di randomizzazione e raccogliere la documentazione relativa ad eventuali aperture dei codici.

Al termina della sperimentazione, lo Sperimentatore Principale, con l'ausilio della Figura di raccordo, deve compilare il modulo M_PGS-49_1 "*Registro delle sperimentazioni di Fase 1*", riportando la data di conclusione della sperimentazione.

9 INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Qualità Organizzativa	Conformità	Esito della valutazione della fattibilità	100%

10 GESTIONE NON CONFORMITA'

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

Lo Sperimentatore è tenuto a disporre la conservazione dei documenti essenziali relativi alla sperimentazione di Fase 1 per almeno 7 anni dal completamento della medesima; i documenti debbono essere conservati per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da specifico accordo tra lo Sperimentatore e l’Azienda in sede di stipula della convenzione. Si conferma l’obbligatorietà della gestione e archiviazione della documentazione ai fini delle attività di vigilanza delle autorità competenti.

Tale documentazione 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

PQ-1 *“Modalità di gestione delle informazioni documentate necessarie per assicurare l’efficacia del Sistema di Gestione per la Qualità”*

PQ-2 *“Modalità, responsabilità ed autorità nella gestione delle non conformità, dei mancati incidenti, degli eventi avversi e degli eventi sentinella”*.

M_PQ-2_1 *“Segnalazione di Non Conformità”*.

M_PGS-49_1 *“Registro delle sperimentazioni di Fase 1”*

PGS-30 *“Organigramma e job description (responsabilità del personale del centro)”*

PGS-31	“Gestione della formazione del personale”
PGS-32	“Organizzazione dei turni del personale”
PGS-33	“Archiviazione documentazione”
PGS-39	“Valutazione della fattibilità di uno studio clinico e gestione del rischio relativo alla sperimentazione ed all’IMP”
PGS-42	“Contratti con i promotori”
PGS-DSA-7-02	“Gestione dei farmaci per sperimentazioni cliniche”
Regolamento	“Regolamento per il funzionamento del Comitato Etico Catania I”
Regolamento	“Regolamento per la conduzione delle sperimentazioni all’interno dell’AOU “Policlinico – V. Emanuele – San Marco” di Catania”

Indice di revisione	Motivo della revisione	Data
Ed. 0 Rev. 00	Emissione	10/06/2020



Redazione

data

Filippo Drago,
Componente CTU/PCTU

data

Francesco Cardì,
Componente CTU

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 Laboratorio
di Analisi di Fase 1

Ratifica

data

Antonio Lazzara,
Direttore Sanitario