

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 gestione e conduzione di una sperimentazione clinica presso l'Unità di Fase 1 da parte dello Sponsor.

Redazione

Filippo Drago, componente CTU/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 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 dal componente della CTU e della PCTU, verificata dal Responsabile QA, approvata dai Direttori Medici rispettivamente della CTU e PCTU 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.....	11
6.3	Monitor	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).

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.

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 CTU/PCTU fornisce supporto all'interno dell'Azienda nello svolgimento dei trial clinici di Fase 1 eseguiti su volontari sani o pazienti. In particolare:

Supporta il Principal Investigator (PI) nell'esecuzione dello studio clinico, in accordo al protocollo sperimentale approvato da AIFA e dal Comitato Etico (CE);

Collabora con il PI per la gestione dei rapporti finanziari ed amministrativi con l'Azienda e lo Sponsor;

Fornisce un parere sul Protocollo di ricerca, sul consenso informato e sull'Investigator's Brochure;

Collabora nell'organizzazione dell'investigator's meeting;

Supporta il PI e i sub-investigator nella compilazione della CRF e nel data management;

Collabora nel monitoraggio clinico supportando il PI durante PSV, SIV, SMV e COV;

Supporta il PI nella gestione del farmaco sperimentale;

Supporta il PI per la gestione della raccolta dei campioni biologici e loro analisi;

Supporta il PI nelle attività di Farmacovigilanza;

Supporta il PI nella gestione di eventuali emergenze sviluppatesi durante l'esecuzione di uno studio clinico di Fase 1.

Ad oggi la CTU/PCTU non partecipa alle fasi di progettazione di uno studio clinico quali stesura protocollo clinico, investigator's brochure, consenso informato, individuazione principal investigator, definizione piano di monitoraggio, ecc, ma esplica la sua azione esclusivamente nel fornire supporto allo sperimentatore nell'esecuzione della sperimentazione clinica.

1. SCOPO

Scopo di questa procedura è:

- definire le modalità e l'iter amministrativo, nonché autorizzativo per progettare, programmare e gestire le sperimentazioni su farmaci, attività svolta dallo Sponsor;
- definire il relativo percorso da seguire nell'esecuzione delle attività conseguenziali, sia di carattere amministrativo sia di carattere scientifico, considerando la progettazione, pianificazione, approvazione, conduzione, monitoraggio e aspetti economici connessi con la sperimentazione stessa;
- garantire la massima tutela dei diritti dei pazienti/volontari sani adulti e dei pazienti pediatrici che partecipano alle sperimentazioni;
- Assicurare a tutti i professionisti coinvolti (medici, infermieri di ricerca, infermieri, farmacisti, biologi, ecc.) una corretta progettazione, programmazione e gestione delle 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.

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 Medico CTU

Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti-volontari adulti, in possesso di specializzazione in area medica o equipollente o affine e con documentata esperienza internistica, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica.

Direttore Medico PCTU

Medico responsabile della supervisione clinica degli studi condotti su pazienti pediatrici, in possesso di specializzazione in pediatria, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica



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.
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;
- 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

Monitor

- Monitora la corretta esecuzione dello studio clinico;
- 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.

7

ANALISI DEL RISCHIO

Attività	Criticità	Probabilità	Gravità delle conseguenze	Rilevabilità	IPR	Azioni poste in essere
Organizzazione	Ritardo sottomissione documenti essenziali al CE	8	3	5	120	Definizione scadenza

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'

La gestione e conduzione di uno studio è costituita da diverse fasi:

- Valutazione dello studio (valutazione della fattibilità organizzativa, valutazione della fattibilità economica e predisposizione del budget, ripartizione dei proventi);
- Approvazione dello studio;
- Conduzione dello studio;
- Chiusura dello studio.

8.1 Attività prima dell'avvio dello studio

Preliminarmente, lo Sponsor redigerà la sinossi di studio e avvierà le fasi di ricerca e verifica dei possibili centri da includere nella sperimentazione e l'identificazione dello Sperimentatore Principale istruendo il Monitor circa le esigenze di studio.

Il Monitor è responsabile di eseguire le visite di selezione dei centri sperimentali e sulla base dei report di tali visite, lo Sponsor sceglieranno ed identificheranno i centri sperimentali, designando il Centro coordinatore, lo Sperimentatore Principale e i Centri satelliti, in caso di studio multicentrico.

Lo Sponsor interessato ad effettuare una sperimentazione di Fase 1 presso la CTU o PCTU deve richiedere preventiva valutazione dei costi e della fattibilità all' Unità di Fase 1 come indicato nella procedura in materia.

Pertanto, lo Sponsor redigerà una lista con i documenti necessari da produrre e sottoporre all'Autorità Competente.

Di seguito si riporta un elenco esplicativo, ma non esaustivo, della documentazione necessaria.

Come sopra riportato, la documentazione sotto riportata può subire delle modifiche in base alle richieste dei singoli Comitati Etici.

SPERIMENTAZIONE CLINICA CON FARMACO da sottoporre tramite OsSC:

INFORMAZIONI GENERALI:



- Lettera di trasmissione ad AIFA
- Lettera di intenti studio interventistico con Farmaco ai Comitati Etici di pertinenza
- Lista AC di altri paesi (se note al momento della sottomissione)
- CV sperimentatore principale di tutti i centri coinvolti nella sperimentazione
- Dichiarazione sul conflitto di interessi sperimentatore principale di tutti i centri coinvolti nella sperimentazione
- Delega del promotore (se la domanda è presentata in sua vece)
- Elenco in formato word dei documenti inviati con data e versione

INFORMAZIONI SUL PROTOCOLLO

- Protocollo di studio (con versione e data)
- Sinossi in italiano (con versione e data)
- Valutazione rischio/beneficio (se non presente nel protocollo o IB)
- Eventuali Scientific Advise (copia o riassunti, se applicabile)
- Schede raccolta dati (CRF)

INFORMAZIONI SUL FARMACO

- Investigator Brochure (con data e versione)
- Copia Autorizzazione alla fabbricazione (se IMP prodotto in UE)
- Esempio etichetta in Italiano
- Se IMP non prodotto in UE (secondo DM 21/12/2007)
- Copia autorizzazione a importazione
- Status GMP per sostanza biologica attiva
- Certificazione QP
- Certificato analisi per prodotto Test
- Certificato idoneità TSE e Studi Sicurezza virale (se pertinente)

INFORMAZIONI AL PAZIENTE

- Informativa dello studio e Consenso (comprensivo di data e versione)
- Modulo consenso al trattamento dei dati personali
- Lettera informativa per il Medico di Medicina Generale
- Altro materiale da consegnare ai pazienti (questionari, diari)

INFORMAZIONI FINANZIARIE

- Copia Ricevuta Versamento Tariffa per valutazione Autorità Competente
- Bozza Convenzione economica Promotore Profit – Centro (per studi commerciali)
- Polizza assicurativa e certificato assicurativo stipulata dallo Sponsor/proponente secondo i requisiti del DM 14/07/2009

INFORMAZIONI STRUTTURE

- Lista Centri partecipanti allo studio

APPENDICI

- Modulo di Domanda CTA Form (appendice 5 aggiornata) firmata e datata dal richiedente

Le attività di stesura, revisione e approvazione dei documenti menzionati saranno programmate in modo studio specifico, tenendo in considerazione le problematiche di studio e le tempistiche di sottomissione e valutazione dei Comitati Etici e AC.

Per la stesura dei documenti lo Sponsor o suo delegato ha la responsabilità di interfacciarsi con gli sperimentatori, biostatistico, Clinical Data Manager, il servizio di farmacovigilanza al fine di redigere, rivedere e pianificare il contenuto della documentazione di loro pertinenza.

Le comunicazioni saranno pianificate tramite e-mail.

Inoltre, lo Sponsor o suo delegato si occuperà di raccogliere la documentazione di pertinenza dello Sperimentatore, quale:

- Dichiarazione che certifichi che lo sperimentatore ed i suoi familiari non abbiano alcun interesse in rapporto all'esito dello studio;
- Dichiarazione dello sperimentatore di avere tempo sufficiente, attrezzature, strutture e personale idonei, per condurre la sperimentazione;
- Curriculum vitae recente del/i ricercatore/i, firmato e datato e di eventuali Co-Sperimentatori.

Dopo l'approvazione di tutta la documentazione, da parte dello Sponsor e Sperimentatori, lo Sponsor o suo delegato provvederà a raccogliere tutta la documentazione sia in formato elettronico sia in formato cartaceo e inizieranno le fasi di allestimento e aggiornamento del TMF ("Investigator Site File/Trial Master File").

Inoltre, lo Sponsor o suo delegato, provvederà all'inoltro della documentazione alle AC.

8.2 Attività durante lo studio

Ottenuto il parere favorevole da parte dell'Autorità Competente, ottenuta la delibera autorizzativa e la stipula della convenzione economica da parte dell'Azienda, lo Sponsor o suo delegato informa a mezzo mail tutte le parti coinvolte nella sperimentazione.

Lo Sponsor ha il compito di organizzare una riunione operativa con lo Sperimentatore, il Clinical Data Manager e il Monitor per verificare e validare la e-CRF.

Inoltre, tutta la documentazione essenziale approvata viene organizzata all'interno del Trial Master File e dell'Investigator' site File (ISF).

L'ISF centro specifico viene inviato al centro sperimentale tramite posta ordinaria o consegnato brevi manu dal Monitor durante la visita di inizio studio, la consegna verrà certificata dalla firma del PI.

Lo Sponsor o suo delegato invia ai centri sperimentali e alle farmacie di pertinenza la lettera di invio del prodotto in studio firmata dal legale rappresentante.

La fase di conduzione dello studio copre le attività successive alle approvazioni del CE e AC, con la possibilità per il centro di avviare lo screening/arruolamento del primo soggetto.

Dopo l'invio dei prodotti sperimentali, lo Sponsor o suo delegato autorizza il Monitor a

procedere con la pianificazione della visita di avvio studio, dopo che il Monitor è stato formato sullo studio clinico attraverso un training certificato.

Prima della visita di avvio studio, lo Sponsor o suo delegato redige il piano di monitoraggio, tenendo in considerazione il piano di valutazione del rischio.

Dopo la visita di SIV, lo Sponsor o suo delegato invia la notifica di avvio sperimentazione ai singoli Comitati etici e compila ed inoltra l'Appendice 10 "Stato della sperimentazione in Italia" entro 30 giorni dall'apertura del centro.

La sperimentazione si svolge sotto la diretta responsabilità dello Sperimentatore Principale. Lo Sperimentatore/co-Sperimentatore, l'Infermiere di ricerca e il data manager nominati ad hoc studio specifico, ricevono delega di funzioni connesse con la sperimentazione (study delegation, resta peraltro inteso che la responsabilità finale dell'operato fa capo inderogabilmente allo Sperimentatore Principale.

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

- attenersi allo standard di Buona Pratica Clinica;
- segnalare al CE la SIV e la data in cui il primo paziente viene arruolato (questa attività dovrà essere svolta anche dallo Sponsor);
- sottoporre al soggetto eleggibile la scheda informativa per il paziente e modulo di consenso.

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 e esegue le attività di seguito descritte:

- somministrare il trattamento come riportato nel protocollo di studio;
- compilare la CRF;
- segnalare tempestivamente al CE e allo Sponsor eventuali eventi avversi e reazioni avverse, nei tempi e con le modalità stabilite dalle normative e leggi vigenti;
- aggiornare il Promotore sullo stato di avanzamento dello studio e informarlo tempestivamente circa qualsiasi difficoltà incontrata nella conduzione dello studio;
- assistere i rappresentanti impegnati in monitoraggio, audit e altre visite;
- documentare le comunicazioni con le altre Unità coinvolte nello studio;
- 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;
- segnalare al CE e allo Sponsor 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.

È compito dello Sponsor o suo delegato rivedere e approvare i report derivanti dalle visite di monitoraggio e assicurare una costante e continua informazione sull'andamento della sperimentazione clinica. I rapporti di monitoraggio verranno archiviati nel TMF.

Inoltre, lo Sponsor ha il compito di comunicare tempestivamente qualsiasi esigenza di modifica/emendamento al protocollo sia ai Centri sia alle AC, attraverso la sottomissione di un emendamento.

È necessario assicurare che la sperimentazione clinica sia condotta, registrata e relazionata

conformemente a quanto stabilito dal protocollo e dagli eventuali emendamenti approvati, dalle GCP e dalle disposizioni normative applicabili; verificare la qualità, la completezza e l'autenticità dei dati nella tutela dei diritti e del benessere dei soggetti.

È compito dello Sponsor o suo delegato assicurare che i Centri sperimentali ricevano le versioni aggiornate di tutti i documenti essenziali applicabili per il centro. Tale sorveglianza dovrà essere dimostrata dall'inoltro di e-mail ai centri e/o al Monitor (se applicabile) contenente in allegato la nuova documentazione.

8.3 Attività al termine dello studio

Dopo che lo Sperimentatore avrà valutato l'ultimo soggetto arruolato, lo Sponsor o suo delegato ha la responsabilità di:

- coordinare, attraverso il Monitor, la visita di fine studio;
- segnalare al CE la fine della sperimentazione entro 90 giorni dalla conclusione della sperimentazione;
- concordare l'archiviazione definitiva dei dati presso il Centro. 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 alle AC, al PI, non appena disponibile, copia del Rapporto Finale della sperimentazione conclusa;
- restituire eventuale materiale fornito in comodato d'uso e kit non usati;
- 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 devono essere a carico del Promotore che pianifica il ritiro degli stessi e/o il loro smaltimento. Queste attività devono essere debitamente tracciate e documentate. Lo Sponsor o suo delegato ha la responsabilità di inviare alla farmacia e al centro sperimentale comunicazione attestante l'avvenuto ritiro, smaltimento dei prodotti sperimentali. Il Farmacista e lo Sperimentatore conservano copia dei documenti attestanti il reso al Promotore (es. documento di trasporto) nel fascicolo dello studio. Una copia di tale documentazione viene archiviata all'interno del TMF.
- verificare l'integrità e la raccolta delle buste contenenti i codici di randomizzazione e raccogliere la documentazione relativa ad eventuali aperture dei codici.
- archiviare la documentazione e verificare il Trial Master File;
- compilare ed inoltrare l'Appendice 11 Conclusione/ritiro Centro entro 30 giorni dalla chiusura e l'Appendice 12 Conclusione sperimentazione in toto entro 90 giorni dalla conclusione della sperimentazione.
- In caso di conclusione anticipata o di decisione di interruzione definitiva successiva ad una sospensione temporanea l'Appendice 12 dovrà essere inoltrata entro 15 giorni.

9 INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Qualità Organizzativa	Conformità	Esito della valutazione da parte dell'AC	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"

Indice di revisione	Motivo della revisione	Data
Ed. 0 Rev. 00	Emissione	22/06/2020



Redazione

data

Filippo Drago,
Componente CTU/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

Ratifica

data

Antonio Lazzara,
Direttore Sanitario
