

X originale

copia controllata informatica

copia controllata cartacea N. _____

copia non controllata distribuzione interna a cura del RQ

bozza

La presente procedura descrive le modalità di gestione dei soggetti in termini di screening e arruolamento presso la CTU.

Redazione

Francesco Cardì, Componente CTU

Verifica

Oriana Valerio, Responsabile Qualità Unità di Fase 1

Approvazione

Hector Soto Parra, Direttore Medico CTU

Ratifica

Antonio Lazzara, Direttore Sanitario

PREMESSA

La presente procedura è stata predisposta al fine di soddisfare la Determina AIFA n.809/2015 nell'Appendice 3 ove è richiesta specifica procedura, in accordo alle GCP.

La presente procedura è stata redatta dal componente della CTU, verificata dal Responsabile QA, approvata dal Direttore Medico CTU e autorizzata dal Direttore Sanitario in accordo alla procedura PQ-1 “Gestione delle informazioni e delle registrazioni necessarie per supportare il funzionamento ed il monitoraggio del Sistema di Gestione per la Qualità” emessa dall'AOU Policlinico.

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

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono stati elaborati cercando di tenere conto dei punti vista di tutte le parti interessate e di conciliare ogni aspetto controverso, per rappresentare il reale stato dell'arte della materia ed il necessario grado di consenso.

Chiunque ritenesse, a seguito dell'applicazione della presente procedura, di poter fornire suggerimenti per il suo miglioramento o per un suo adeguamento allo stato dell'arte in evoluzione è pregato di inviare i propri contributi all'indirizzo infophase1@policlinico.unict.it

INDICE

	PREMESSA	3
1	SCOPO	6
2	CAMPO DI APPLICAZIONE	6
3	RIFERIMENTI	6
4	TERMINI E DEFINIZIONI	6
4.1	Acronimi	7
5	DIAGRAMMA DI FLUSSO	7
6	RESPONSABILITÀ	7
7	ANALISI DEL RISCHIO	7
8	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	7
9	INDICATORI	11
10	GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ	11
11	ARCHIVIAZIONE	11
12	DOCUMENTI RICHIAMATI.....	11

1 SCOPO

Questa procedura ha lo scopo di fornire indicazione circa le modalità di gestione dei pazienti e dei volontari sani nelle diverse fasi dello studio: reclutamento, screening, arruolamento, ricovero e dimissioni.

2 CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica alla *Clinical Trial Unit* e allo staff sperimentale che afferisce alla CTU.

3 RIFERIMENTI

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

DLgs n° 211 del 24 Giugno 2003 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano".

Direttiva 2005/28/ce della commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

DLgs n° 200 del 6 Novembre 2007 "Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali".

DECRETO 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".

ICH E6 (R2) *Good clinical practice.*

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".

4 TERMINI E DEFINIZIONI

Clinical Trial Unit

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

Direttore Medico CTU

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

Norme di Buona

Standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre,



Pratica Clinica registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

4.1 **Acronimi**

CRO	Organizzazione di ricerca a contratto
CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> / Norme di Buona Pratica Clinica
IC	<i>Informed Consent</i> / Consenso informato
VS	Volontari sani

5 **DIAGRAMMA DI FLUSSO**

N.A.

6 **RESPONSABILITÀ**

Direttore Medico CTU

È tenuto a verificare la corretta attività di gestione dei pazienti e dei volontari sani coinvolti in uno studio clinico presso la CTU, nonché nello specifico è responsabile dell'aggiornamento del database Excel e del mantenimento della confidenzialità dei dati in esso contenuti.

Sperimentatore principale

Valuta sulla base dei dati disponibili in database, i potenziali pazienti/VS da reclutare per gli studi e segue tutte le procedure di arruolamento, ricovero e dimissione dei soggetti.

Co-Sperimentatore

su delega dello Sperimentatore principale può svolgere le attività proprie dello stesso.

7 **ANALISI DEL RISCHIO**

N.A.

8 **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ**

VOLONTARI SANI

Modalità di ricerca

I VS vengono selezionati dallo Sperimentatore principale o dai co-Sperimentatori in base alle caratteristiche dello studio, da un gruppo di soggetti inseriti in un database Excel disponibile presso la CTU dove viene condotta la sperimentazione. Tale database, il cui accesso è controllato da password e limitato allo Sperimentatore principale e co-Sperimentatori (se delegati), include VS arruolati nei precedenti studi e viene aggiornato periodicamente con possibili nuovi candidati.

Tale database contiene i seguenti campi: C.F; cognome e nome del volontario, data di nascita, recapito telefonico, codice del protocollo di studio e date di inizio e fine dello studio in cui il volontario ha partecipato precedentemente e lo Sponsor/CRO responsabile. Inoltre, è previsto un campo che indica automaticamente la possibilità del volontario di poter effettuare un nuovo studio (non prima di 6 mesi da una precedente partecipazione), seguita da una dichiarazione

firmata dal volontario durante lo screening in cui dichiara di non aver partecipata a nessuna sperimentazione nei 6 mesi precedenti.

Per mantenere la tracciabilità dei dati e garantirne la sicurezza, tutte le volte che si inseriscono nuovi dati o si correggono dati già esistenti, si stampa una copia cartacea del database che viene datata/firmata dallo Sperimentatore o da un co- Sperimentatore e conservata presso l'archivio della CTU ad accesso controllato.

In seguito ad approvazione da parte del Comitato Etico, i nuovi VS possono essere contattati mediante contatto diretto verbale e/o affissione di comunicazioni scritte presso le bacheche delle unità operative dell'Azienda Policlinico a cui potranno accedere studenti delle facoltà scientifiche dell'Università e personale medico e paramedico o il singolo cittadino. Nel caso di arruolamenti di studenti è necessario che quest'ultimi vengano arruolati da uno sperimentatore che non sia collegato con gli studenti ad eventuali corsi o esami, in modo tale da evitare in alcun modo elementi di soggezione psicologica nei confronti dello staff sperimentale da parte degli studenti.

Il comunicato dovrà contenere le seguenti informazioni:

- l'invito a partecipare a una sperimentazione clinica con farmaci
- nome e cognome dei medici responsabili dello studio (Sperimentatore o co- Sperimentatori)
- indirizzo e i recapiti telefonici a cui l'aspirante volontario può rivolgersi.

Reclutamento

Dopo il primo contatto telefonico in cui l'aspirante volontario manifesta la sua volontà di partecipare allo studio e viene brevemente illustrato il protocollo e viene fissata la data della riunione preliminare.

La riunione preliminare verrà indetta presso la CTU dallo Sperimentatore e dai co-Sperimentatori e sarà rivolta a tutti gli aspiranti VS contattati. Singolarmente ad ogni soggetto lo sperimentatore principale illustrato il protocollo in dettaglio, chiariti i possibili effetti collaterali del trattamento in studio ed eventuali benefici e i possibili pericoli a cui vanno incontro i volontari se partecipano ad un numero elevato di sperimentazioni.

Verrà specificato che nessun onere economico è a carico del volontario e che è previsto un compenso economico per la partecipazione allo studio. Inoltre, sono specificate le modalità di pagamento in caso di drop-out per motivi medici e per motivi non medici e in caso di selezione di volontari di riserva. Il pagamento dei soggetti deve essere valutato dal Comitato Etico

Verranno letti e spiegati il Foglio Informativo e il Consenso Informato, forniti singolarmente a ciascun volontario. Il Foglio Informativo e il Consenso Informato verranno consegnati agli aspiranti VS unitamente alla Lettera per il Medico di Famiglia.

Infine, ogni soggetto verrà informato della copertura assicurativa che prevede la possibilità di ricevere un eventuale indennizzo nel caso in cui si verifichi un danno correlato allo studio.

Alla fine dell'incontro si rimanderanno gli aspiranti VS ad un ulteriore contatto telefonico.

Nel caso in cui l'aspirante volontario continui ad essere interessato a partecipare allo studio, telefonicamente si fisserà la data per avviarlo alle procedure di ottenimento del IC e quindi allo screening, previa notifica al medico di famiglia.

Screening e arruolamento

I nominativi di tutti i soggetti avviati alle procedure di screening verranno registrati in un elenco modulo M_PO-CTU-1_1 "Registro degli arruolamenti".

Verificata l'idoneità del soggetto sulla base dei risultati dello screening e confermata la sua volontà a partecipare allo studio, firmata la dichiarazione in cui il volontario dichiara di non aver partecipata a nessuna sperimentazione nei 6 mesi precedenti, il soggetto viene registrato come arruolato riportando la data di arruolamento nel modulo M_PO-CTU-1_1 "Registro degli arruolamenti".

Il volontario verrà identificato, come riportato in opportuna procedura in materia.

Al volontario verrà assegnato un codice di randomizzazione. La decodifica che riporterà il

Nome e Cognome del soggetto ed il codice di randomizzazione a lui assegnato verrà registrata nella cartella clinica.

Prima dell'arruolamento, lo sperimentatore principale deve contattare il medico di famiglia in modo da notificare la partecipazione del soggetto e quindi avere conferma da parte del medico di famiglia sulla storia clinica del volontario e sull'assenza di motivi per i quali il soggetto non può partecipare alla sperimentazione, quali storia di uso di sostanze d'abuso. Il volontario può essere arruolato solo se lo sperimentatore può darne comunicazione al medico di famiglia.

Ricovero (check in)

Un rappresentante autorizzato dello staff clinico dello studio provvederà ad assegnare a ciascun volontario un braccialetto nominativo/identificativo.

La valutazione iniziale medica deve prevedere almeno:

- anamnesi familiare, se degna di nota;
- anamnesi personale fisiologica, se degna di nota;
- anamnesi patologia remota relativa ad allergia intolleranza ad alimenti, allergia ad altre sostanze, allergia nota a farmaci, patologie pregresse, precedenti interventi chirurgici o procedure invasive;
- esame obiettivo generale;
- rilevare i parametri vitali (secondo protocollo);
- eventuale raccolta di campioni biologici "bianchi";
- analisi sulle sostanze d'abuso;
- interrogare il volontario su eventi che potrebbero influenzare il normale svolgimento dello studio;
- ribadire le procedure a cui il volontario verrà sottoposto durante lo studio.
- istruire il volontario circa le norme cui si dovrà scrupolosamente attenere durante tutto l'arco di svolgimento dello studio, fornendo un mini-dossier che riporta i dettagli dello studio.

Durante la degenza, l'isolamento dei soggetti all'interno della CTU è garantito dalla presenza di un sistema di porte la cui apertura/chiusura è controllata da un sistema di allarme come indicato nella procedura in materia.

Dimissioni (check out)

Ultimate le procedure di studio i VS vengono dimessi e avviati alle procedure di follow-up previste dal protocollo.

Nel caso in cui lo studio preveda un periodo di wash-out, all'inizio del secondo periodo di studio si procederà ad una valutazione del volontario al fine di accertare la persistenza delle condizioni di arruolamento. Nel caso in cui il volontario abbia manifestato un evento avverso, grave o non, durante lo svolgimento dello studio, verrà contattato almeno una volta dopo la conclusione dello stesso.

Alla conclusione dello studio, a ciascun volontario, verranno consegnate copie degli esami di laboratorio e dei referti pertinenti.

PAZIENTI

Modalità di ricerca

Generalmente i pazienti vengono selezionati dallo Sperimentatore e /o dai co-Sperimentatori, in base alle caratteristiche dello studio tra soggetti che afferiscono all'Azienda Policlinico e che rispondono ai requisiti di inclusione/esclusione dello studio.

In seguito ad approvazione da parte del Comitato Etico, i nuovi Pazienti possono essere contattati mediante contatto diretto verbale e/o affissione di comunicazioni scritte presso le bacheche delle unità operative dell'Azienda Policlinico.

Il comunicato dovrà contenere le seguenti informazioni:

- l'invito a partecipare a una sperimentazione clinica con farmaci
- nome e cognome dei medici responsabili dello studio (Sperimentatore o co-Sperimentatore)
- indirizzo e i recapiti telefonici a cui l'aspirante paziente può rivolgersi.

Reclutamento

Dopo il primo contatto telefonico in cui l'aspirante paziente manifesta la sua volontà di partecipare allo studio viene brevemente illustrato il protocollo e viene fissata la data di incontro. L'incontro verrà indetto presso la CTU dallo Sperimentatore principale e dai co-Sperimentatori. Nel corso della riunione preliminare verrà illustrato il protocollo in dettaglio, verranno chiariti i possibili effetti collaterali del trattamento in studio ed eventuali benefici. Verrà inoltre specificato che nessun onere economico è a carico del paziente. Verranno inoltre letti e spiegati il Foglio Informativo e il Consenso Informato (autorizzati dal Comitato Etico) che verranno consegnati all'aspirante paziente unitamente alla Lettera per il Medico di Famiglia. Infine, ogni soggetto verrà informato della copertura assicurativa che prevede la possibilità di ricevere un eventuale indennizzo nel caso in cui si verifichi un danno correlato allo studio.

Nel caso in cui l'aspirante paziente continui ad essere interessato a partecipare allo studio, si avvia la procedura di ottenimento del IC e quindi allo screening, secondo normativa vigente.

Screening e arruolamento

Il soggetto verrà identificato, come riportato in opportuna procedura in materia.

I nominativi di tutti i soggetti avviati alle procedure di screening verranno registrati in un elenco modulo M_PO-CTU-1_1 "Registro degli arruolamenti".

Verificata l'idoneità del soggetto sulla base dei risultati dello screening e confermata la sua volontà a partecipare allo studio, il soggetto viene registrato come arruolato riportando la data di arruolamento nel modulo M_PO-CTU-1_1 "Registro degli arruolamenti".

Al paziente verrà assegnato un codice di randomizzazione. La decodifica che riporterà il Nome e Cognome del soggetto ed il codice di randomizzazione a lui assegnato verrà registrata nella cartella clinica.

Ricovero (check in)

Un rappresentante autorizzato dello staff clinico dello studio provvederà a:

- assegnare a ciascun paziente un braccialetto nominativo;
- rilevare i parametri vitali (secondo protocollo);
- interrogare il paziente su eventi che potrebbero influenzare il normale svolgimento dello studio;
- ribadire le procedure a cui il soggetto verrà sottoposto durante lo studio;
- istruire il paziente circa le norme cui si dovrà scrupolosamente attenere durante tutto l'arco di svolgimento dello studio.

Dimissioni (check out)

Ultimate le procedure di studio i Pazienti vengono dimessi e avviati alle procedure di follow-up previste dal protocollo. Nel caso in cui il paziente abbia manifestato un evento avverso, grave o non, durante lo svolgimento dello studio, verrà contattato almeno una volta dopo la conclusione dello stesso.

9 INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Organizzativa	Conformità	Numero pazienti e/o volontari sani idonei/ totale soggetti	100%

10 GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ

Le non conformità eventualmente riscontrate andranno gestite secondo quanto indicato nella procedura operativa PQ-2 “Modalità, responsabilità ed autorità nella gestione delle non conformità, dei mancati incidenti, degli eventi avversi e degli eventi sentinella” emanata dalla U.O. per la Qualità ed il Rischio Clinico dell’A.O.U. Policlinico e registrate sul Modulo M_PQ-2_1 “Segnalazione di Non Conformità”.

11 ARCHIVIAZIONE

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

12 DOCUMENTI RICHIAMATI

Procedura	PGS-33 “Archiviazione documentazione”
Procedura	PQ-1 “Gestione delle informazioni e delle registrazioni necessarie per supportare il funzionamento ed il monitoraggio del Sistema di Gestione per la Qualità”
Procedura	PQ-2 “Modalità, responsabilità ed autorità nella gestione delle non conformità, dei mancati incidenti, degli eventi avversi e degli eventi sentinella”
Modulo	M_PQ-2_1 “Segnalazione di Non Conformità”
Modulo	M_PO-CTU-1_1 “Registro degli arruolamenti”

<u>Indice di revisione</u>	<u>Motivo della revisione</u>	<u>Data</u>
Ed. 0 rev.00	Emissione	29/06/2020



Redazione

Data

Francesco Cardì,
Componente CTU

Verifica

Data

Oriana Valerio,
Responsabile Qualità
Unità di Fase I

Approvazione

Data

Hector Soto Parra,
Direttore Medico CTU

Ratifica

Data

Antonio Lazzara,
Direttore Sanitario
