

SOP CLI14/1

Comunicazione relativa alla pianificazione e conduzione
di uno studio clinico di Fase I

Procedura Operativa Standard

Comunicazione relativa alla pianificazione e conduzione di uno studio clinico di Fase I

Procedura N.: CLI14

Versione N.: 1

	Nome	Ruolo	Data	Firma
Autore	S. Brusorio	Clinical Operations Coordinator FROM		
Rivisto da	A. Troysi	Quality Assurance Manager FROM		
Approvato da	E. Sfreddo	Operational Director FROM		
Approvato da	A. Gavazzi	Medical Director Phase I Unit FROM		
Approvato da	F. Pezzoli	Direttore Sanitario ASST-PG23		

SOP CLI14/1

Comunicazione relativa alla pianificazione e conduzione
di uno studio clinico di Fase I

INDICE

1	ABBREVIAZIONI	3
2	SCOPO.....	3
3	AMBITO DI APPLICAZIONE	3
4	RESPONSABILITÀ	3
5	PROCEDURE	5
5.1	FASE DI PIANIFICAZIONE DELLO STUDIO CLINICO.....	5
5.2	FASE DI IMPLEMENTAZIONE DELLO STUDIO CLINICO	5
5.3	FASE DI ESECUZIONE E CHIUSURA DELLO STUDIO CLINICO.....	7
5.4	ARCHIVIO.....	7
6	BIBLIOGRAFIA	8
7	MODELLI	8
8	CRONOLOGIA VERSIONI.....	8

1 ABBREVIAZIONI

ASST-PG23:	Azienda Socio Sanitaria Territoriale - Papa Giovanni XXIII
DirMed UFI:	Direttore Medico dell'Unità Fase I
FROM:	Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo
GCP:	Good Clinical Practice
IB:	Investigator's Brochure
ICH:	International Council of Harmonization
PM:	Project Manager
RIBR:	UOC Ricerca, Innovazione e Brand Reputation
SIV:	Site Initiation Visit
SOP:	Standard Operating Procedure
UO:	Unità Operativa
UOC:	Unità Operativa Complessa

2 SCOPO

Lo scopo di questa procedura è definire la modalità di comunicazione interna durante la pianificazione e conduzione di uno studio clinico di Fase I.

3 AMBITO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica a tutto il personale coinvolto nelle attività di pianificazione e conduzione di uno studio clinico di Fase I condotto presso ASST-PG23.

4 RESPONSABILITÀ

L'UOC Ricerca, Innovazione e Brand Reputation (RIBR) è responsabile di:

- inviare la documentazione degli studi al Direttore Medico dell'Unità di Fase I (DirMed UFI);
- rilasciare la valutazione di fattibilità al componente ex-officio del Comitato Etico delegato ASST-PG23.

Lo Sperimentatore Principale è responsabile di:

- compilare i moduli *Conferma di adesione allo studio clinico di Fase I* e *Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto*;
- inviare per email, con conferma di ricevuta, il protocollo clinico al Direttore del Dipartimento di Emergenza Urgenza e Area Critica, e ai Direttori e Referenti Qualità delle UOC coinvolte nello studio (inclusi i Laboratori);
- convocare, prima della Site Initiation Visit (SIV), una riunione cui partecipano il DirMed UFI e un rappresentante operativo di FROM (es. Project Manager, PM), il Direttore del

SOP CLI14/1

Comunicazione relativa alla pianificazione e conduzione
di uno studio clinico di Fase I

Dipartimento di Emergenza Urgenza e Area Critica o un suo delegato, e un rappresentante delle UOC coinvolte nello studio (inclusi i Laboratori);

- inserire il *Piano per i casi imprevisti* nella cartella clinica del paziente arruolato nello studio di Fase I;
- inviare al DirMed UFI, tramite email, comunicazioni periodiche, semestrali o più frequenti (sulla base della tipologia di studio), di aggiornamento sullo status di avanzamento dello studio.

Lo Sperimentatore Principale e/o il Direttore di un Laboratorio hanno la responsabilità di informare il DirMed UFI di ogni deviazione critica rispetto al protocollo e alle GCP e del venir meno di uno o più requisiti autocertificati, in accordo alla SOP CLI12 *Management of GCP and trial protocol deviations and notification to AIFA of critical deviations occurred during Phase I trials*.

Il DirMed UFI è responsabile di:

- inviare la documentazione relativa al farmaco sperimentale degli studi di Fase I al Medico Farmacologo per la compilazione del modulo *Piano per i casi imprevisti* e degli eventuali aggiornamenti;
- inviare allo Sperimentatore Principale la documentazione dello studio ricevuta dal RIBR, insieme al modulo *Conferma di adesione allo studio clinico di Fase I* e al modulo *Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto*;
- inviare al RIBR i moduli *Conferma di adesione allo studio clinico di Fase I* e *Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto* una volta compilati e firmati dallo Sperimentatore Principale e dal Direttore UOC;
- inviare allo Sperimentatore Principale il *Piano per i casi imprevisti* compilato e firmato.

Il Medico Farmacologo è responsabile della compilazione del *Piano per i casi imprevisti* e degli eventuali aggiornamenti.

Il Quality Assurance Manager FROM è responsabile di firmare il modulo *Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto*.

Il Project Manager (PM) di FROM è responsabile di:

- preparare il verbale della riunione indetta dallo Sperimentatore Principale prima della SIV;
- preparare e aggiornare la *Lista degli studi di Fase I* e di inviarla al Personale FROM coinvolto negli studi di Fase I, al RIBR, al DirMed UFI, al Dipartimento di Emergenza Urgenza e Area Critica, e ai Direttori e Referenti Qualità delle UOC coinvolte nello studio (inclusi i Laboratori);
- stampare, firmare e datare la *Lista degli studi di Fase I* annualmente e consegnarla al Responsabile dell'archivio di Fase I FROM per opportuna conservazione;
- archiviare elettronicamente, in un'area riservata, la documentazione di ciascuna sperimentazione come da elenco riportato nel capitolo 5.4.

Il Responsabile dell'archivio di Fase I di FROM è responsabile di:

- conservare la *Lista degli studi di Fase I* fornita dal PM di FROM;
- conservare in formato elettronico i documenti elencati nel paragrafo 5.4.

5 PROCEDURE

5.1 FASE DI PIANIFICAZIONE DELLO STUDIO CLINICO

Il RIBR invia al DirMed UFI tramite e-mail (studi_Fase_1@asst-pg23.it) il protocollo, l'Investigator's Brochure (IB) ed ogni eventuale altra documentazione studio-specifica ricevuta dallo Sponsor, sia esso esterno all'ASST, l'ASST Papa Giovanni XXIII stessa o la FROM.

Gli studi di Fase I proposti sono registrati a cura del PM di FROM nella **Lista Studi Fase I (T.CLI14.04/1)**; tale lista viene aggiornata e inviata in formato pdf al Personale FROM coinvolto negli studi di Fase I e al RIBR. Annualmente la lista viene stampata, firmata e datata dal PM di FROM e consegnata al Responsabile dell'archivio di Fase I per opportuna conservazione.

Il DirMed UFI invia allo Sperimentatore Principale tutta la documentazione ricevuta dal RIBR comprensiva anche dei seguenti moduli:

- 1) **Conferma di adesione allo studio clinico di Fase I (T.CLI14.01/1)**
Il modulo compilato deve essere firmato nell'ordine dallo Sperimentatore Principale, dal Direttore dell'UOC e dal DirMed UFI e inviato da quest'ultimo al RIBR, responsabile di valutare la fattibilità dello studio (IO Fattibilità locale sperimentazioni ASST-PG23).
- 2) **Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto (T.CLI14.02/1)**
In questo modulo si conferma che l'UOC, presso cui si dovrebbe svolgere la sperimentazione, possiede i requisiti e le risorse richiesti per la conduzione degli studi di Fase I. Il modulo deve essere firmato nell'ordine dallo Sperimentatore Principale, dal Direttore UOC, dal DirMed UFI e dal Quality Assurance Manager FROM. Il modulo compilato è inviato dal DirMed UFI al RIBR.

Durante la fase di fattibilità dello studio, il DirMed UFI invia il Protocollo, l'IB e altra documentazione relativa al farmaco sperimentale al Medico Farmacologo per la compilazione del **Piano per i casi imprevisti (T.CLI14.03/1)**. Nella valutazione dei rischi devono essere presi in considerazione la popolazione target e i possibili organi bersaglio del trattamento con IMP. Il Piano deve essere firmato dal Medico Farmacologo, dallo Sperimentatore Principale e dal Direttore dell'UOC interessata. Lo Sperimentatore Principale invia il Piano al DirMed UFI che lo firma per presa visione e lo invia al RIBR per conoscenza.

Il RIBR rilascia al componente ex-officio del Comitato Etico delegato dall'ASST la valutazione finale sulla fattibilità dello studio, che la comunicherà al Comitato Etico.

Il PM FROM aggiorna la **Lista Studi Fase I (T.CLI14.04/1)** con lo stato di avanzamento della fase istruttoria del processo di pianificazione dello studio.

5.2 FASE DI IMPLEMENTAZIONE DELLO STUDIO CLINICO

Ottenute le autorizzazioni necessarie all'avvio dello studio (parere del Comitato Etico/Autorità Competente, Delibera di ASST-PG23) lo Sperimentatore Principale inoltra, tramite email, con

conferma di ricevuta, al Direttore del Dipartimento di Emergenza urgenza e area critica il protocollo, l'IB e il modulo *Piano per i casi imprevisti* (T.CLI14.03/1) mettendo in copia conoscenza anche il DirMed UFI; contemporaneamente invia al DirMed UFI copia del parere del Comitato Etico, dell'Autorità Competente oltre che la Delibera di ASST-PG23.

Il Piano per i casi imprevisti (T.CLI14.03/1) viene inserito dallo Sperimentatore Principale nella cartella clinica del paziente arruolato nello studio di Fase I (sezione documentazione transitoria) per consultazione da parte di medici e infermieri durante l'assenza degli Sperimentatori (guardie interdipartimentali durante le ore notturne, festività e fine settimana).

Parallelamente lo Sperimentatore Principale invia per email, con conferma di ricevuta, il protocollo clinico ai rappresentanti delle seguenti UOC:

- Laboratorio Analisi Chimico Cliniche
- Microbiologia (ove applicabile)
- Anatomia Istologia Patologica (ove applicabile)
- Citogenetica (ove applicabile)
- Laboratorio Paolo Belli (ove applicabile)
- Biobanca (ove applicabile)
- Farmacia
- Direttori delle UOC per divulgazione al personale coinvolto nelle guardie intra- o interdivisionali nel caso di studio condotto in reparti di degenza
- Altre strutture dell'Ospedale coinvolte nello studio (es. Cardiologia, Radiologia) ove applicabile

Almeno due settimane prima della visita di inizio studio (Study Initiation Visit, SIV), lo Sperimentatore Principale convoca una riunione cui partecipano il DirMed UFI, almeno un rappresentante operativo di FROM (es. PM), il Direttore del Dipartimento di Emergenza urgenza e area critica o un suo delegato, un rappresentante delle UOC coinvolte nello studio (inclusi i Laboratori).

Tale riunione è aperta anche alle altre UOC coinvolte nella sperimentazione clinica.

Durante l'incontro lo Sperimentatore Principale fornisce indicazioni sugli obiettivi e le procedure di studio, i rischi correlati, i ruoli e le responsabilità.

La riunione viene documentata dal PM di FROM con un verbale in cui vengono riportati gli argomenti trattati, le eventuali azioni da intraprendere, le responsabilità e i termini temporali entro cui le attività devono essere effettuate; tale verbale viene archiviato presso la UO dello studio e in copia presso archivio Fase I FROM.

Il DirMed UFI e il PM di FROM, sulla base delle peculiarità del protocollo, potrebbero chiedere al Promotore di partecipare alla SIV.

A SIV avvenuta, lo Sperimentatore Principale avvisa i responsabili dei gruppi sopracitati, il DirMed UFI e il PM di FROM sull'apertura del centro e sull'ottenimento del Consenso Informato del primo paziente. La comunicazione è effettuata contestualmente alla notifica fatta al Comitato Etico.

Il PM di FROM invia al Dipartimento di Emergenza urgenza e area critica (incluso UOC Emergenza di Alta Specializzazione - Pronto Soccorso) la **Lista Studi Fase I (T.CLI14.04/1)**. L'invio deve essere effettuato in occasione dell'avvio di ogni nuovo studio (SIV) e ad ogni successivo aggiornamento.

5.3 FASE DI ESECUZIONE E CHIUSURA DELLO STUDIO CLINICO

Lo Sperimentatore Principale invia al DirMed UFI tramite email delle **comunicazioni semestrali** o più frequenti (sulla base della tipologia di studio) indicando:

- Numero dei pazienti arruolati
- Numero pazienti drop out
- Lista degli Eventi Avversi Seri
- Lista delle deviazioni dal protocollo e GCP

Lo Sperimentatore Principale invia al DirMedUFI ogni nuova informazione sulla tossicità dell'IMP (Reazione Avverse Serie/ Reazione Avverse Serie Inaspettate) con carattere d'urgenza per poter far aggiornare dal Medico Farmacologo il *Piano dei casi imprevisti* ove necessario.

Lo Sperimentatore Principale e/o il Direttore di un Laboratorio hanno la responsabilità di informare il DirMed UFI di ogni deviazione critica rispetto al protocollo e alle GCP e del venir meno di uno o più requisiti autocertificati, dall'Unità Clinica e dai Laboratori di Fase I. L'informazione deve avvenire con le modalità e le tempistiche descritte nella SOP CLI12 *Management of GCP and trial protocol deviations and notification to AIFA of critical deviations occurred during Phase I trials*.

Al termine dello studio lo Sperimentatore Principale condivide:

- i risultati con i rappresentanti dei team che hanno contribuito allo svolgimento della sperimentazione;
- le problematiche incontrate nella gestione dello studio con lo scopo di migliorare (*lesson learned*) l'organizzazione e la conduzione degli studi clinici e la gestione degli aspetti critici.

5.4 ARCHIVIO

Il PM di FROM archivia elettronicamente in un'area riservata, per ciascuna sperimentazione, copia di:

- protocollo, Investigator's Brochure (IB) ed ogni eventuale altra documentazione studio-specifica ricevuta dallo Sponsor;
- parere CE/Autorità Competente e Delibera ASST-PG23;
- verbale del meeting pre-SIV;
- moduli *Conferma di adesione allo studio clinico di Fase I, Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto, Piano per i casi imprevisti*, compilati;
- comunicazione via email del primo paziente arruolato;
- lista degli studi di Fase I aggiornata.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.
2. Determina 19 giugno 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 (Determina n. 809/2015).
3. Determina 29 marzo 2016. Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase I ai sensi dell'art.3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015 (Determina n. 451).
4. 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.
5. Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200. 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.
6. ICH E6 (R2): Guideline for good clinical practice - European Medicines Agency, December 2016.

7 MODELLI

- T.CLI14.01/1 Conferma di adesione allo studio clinico di Fase I
- T.CLI14.02/1 Dichiarazione di conformità per lo svolgimento dello studio di Fase I proposto
- T.CLI14.03/1 Piano per i casi imprevisti
- T.CLI14.04/1 Lista Studi Fase I

8 CRONOLOGIA VERSIONI

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	21/06/2021	Conversione della "Linea guida per la comunicazione di informazioni relative alla pianificazione e conduzione di uno studio clinico di fase I" vers. 1 a Procedura.