

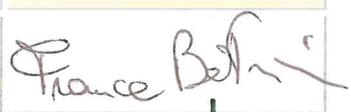
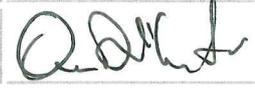
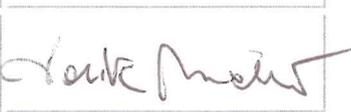
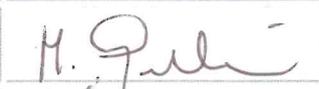
|                            |  |   |
|----------------------------|--|---|
| Az. Osp. – Univ.<br>Pisana | <b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br><b>NO PROFIT</b> | P.A. 112<br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 1 di 20 |
|----------------------------|--|---|

## P.A. 112

### PROCEDURA AZIENDALE PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT

| REVISIONI DELLA PROCEDURA |            |
|---------------------------|------------|
| REV. N°                   | DATA       |
| 00                        | 04/11/2014 |

| SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DELLA P.A. 112 - REV. 00 DEL 04/11/2014   |         |         |        |
|---|---------|---------|--------|
| REV. N°   | PAR. N° | ALL. N° | MOTIVO |
| La presente procedura è stata aggiornata integralmente in attuazione delle disposizioni regionali in materia (DGRT 553/2014) e delle conseguenti disposizioni di riorganizzazione aziendale ( Deliberazioni del Direttore Generale n. 398 del 22/04/2016, n. 897 del 05/10/2016, n. 610 del 18/07/2017) |         |         |        |

| FASI       | NOME                    | FUNZIONE   | DATA       | FIRMA   |
|------------|-------------------------|--|------------|---|
| REDATTA    | Dott.ssa F. Botrini     | UO Marketing, progetti speciali e convenzioni attive     | 30/11/2018 |  |
|            | Dott. A. Degl'Innocenti | Coordinatore CTO   | 30/11/2018 |  |
|            | Dott. D. Carignani      | Dirigente Farmacista<br>Coord.Segr.Scient.<br>CEAVNO     | 30/11/2018 |  |
|            | Sig. D. Micheli         | CTO/UO Marketing, progetti speciali e convenzioni attive | 30/11/2018 |  |
| VERIFICATA | Dott. M. Giraldi        | Direttore UO Direzione Medica di Presidio                | 22/01/2019 |  |
| APPROVATA  | Dott. C. R. Tomassini   | Commissario  | 17/01/2019 |  |
|            | Dott.ssa S. Briani      | Direttore Sanitario                                      | 17/01/2019 |  |
|            | Dott. C. Milli          | Direttore Amministrativo                                 | 17/01/2019 |  |
| EMESSA     | Dott. S. Giuliani       | Direttore U.O. Accreditamento e Qualità                  | 26/01/2019 |  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p><b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b></p> | <p><b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br/><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br/><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br/><b>NO PROFIT</b></p> | <p><b>P.A. 112</b><br/>Rev. 01<br/>Pag. 2 di 20</p> |
|---|--|---|

**La presente procedura è stata redatta, nella precedente stesura, a cura di:**

- Dott.ssa Elena Perini, direttore DIPINT
- Dott. Diego Carignani, dirigente farmacista Coord. Segreteria Scientifica CE AVNO
- Sig.ra Franca Cossu, titolare P.O. Coord. Segreteria Tecnico Scientifica CE AVNO

**La presente Rev. 01 è stata aggiornata/revisionata da:**

- Dott.ssa F. Botrini, direttore UO Marketing, Progetti Speciali e Convenzioni Attive
- Dott. Andrea Degl'Innocenti, Coordinatore Clinical Trial Office
- Dott. Diego Carignani, Dirigente Farmacista Coord.Segr.Scient. CEAVNO
- Sig. Davide Micheli CTO/UO Marketing, progetti speciali e convenzioni attive

con la collaborazione della dott.ssa Federica Marchetti, IFC UO Accreditamento e Qualità

**Revisione editoriale a cura di:**

- Dott. Mauro Giraldi, direttore UO Direzione Medica di Presidio
- Prof. Romano Danesi, direttore DAI Medicina di laboratorio
- Dott.ssa Ielizza Desideri, direttore ff UO Farmaceutica: Politiche del Farmaco
- Dott.ssa Carmela Tassoni, direttore UO Affari Generali

**La UO Internal Audit, in ottemperanza alla P.A. 01: 'Gestione documentazione qualità', ha provveduto ad effettuare la valutazione del documento in merito alla coerenza dello stesso:**

- con il *Catalogo dei Processi Aziendali*
- con l'impianto generale del sistema aziendale dei controlli

**La UO Accreditamento e Qualità, in ottemperanza alla P.A. 01: 'Gestione documentazione qualità', ha provveduto ad effettuare:**

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- l'attivazione ed il coordinamento della 'revisione editoriale'
- la convalida e l'attribuzione della codifica
- la raccolta delle firme per l'approvazione
- l'emissione e diffusione, con definizione lista di distribuzione
- l'archiviazione e la conservazione.

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 3 di 20 |
|------------------------------------|--|--|

## I N D I C E

|  |    |
|--|----|
| 1. PREMESSA .....  | 4  |
| 2. SCOPO ED OBIETTIVI .....  | 4  |
| 3. CAMPO DI APPLICAZIONE .....   | 4  |
| 4. RESPONSABILITÀ .....  | 4  |
| 5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE.....                             | 5  |
| 6. MODALITÀ OPERATIVE .....  | 9  |
| 6.1 FASE PROGETTAZIONE E PIANIFICAZIONE .....                              | 9  |
| 6.2 FASE DI PROPOSTA ALLA DIREZIONE AZIENDALE PER RILASCIO NULLA OSTA..... | 9  |
| 6.3 FASE DI RICHIESTA PARERE AL CEAVNO O AL CE PEDIATRICO MEYER .....      | 11 |
| 6.4 GESTIONE AMMINISTRATIVA ED ECONOMICA DELLO STUDIO .....                | 12 |
| 6.5 ADEMPIMENTI ATTUATIVI.....   | 12 |
| 6.6 CONDUZIONE DELLO STUDIO .....  | 13 |
| 6.7 APPROVVIGIONAMENTO DEL FARMACO SPERIMENTALE.....                       | 14 |
| 7. QUADRO SINOTTICO DEI CONTROLLI.....                                     | 15 |
| 8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ .....                       | 17 |
| 9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI .....                             | 17 |

### ALLEGATI

| <b>MODULI DI REGISTRAZIONE: T.</b> |  |
|------------------------------------|--|
| T01/PA 112                         | Modelli di cui all'all. A al Decreto Dirigenziale n. 414 del 10/02/2016 e ss.mm.ii. - REGIONE TOSCANA - Settore Consulenza Giuridica, Ricerca e Supporto Organismi di Governo Clinico):<br>B1 (Lettera di intenti-Domanda di parere per la conduzione di uno studio clinico);<br>B2bis (Dichiarazione di accettazione dello studio clinico);<br>B3 (Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio);<br>B7 (Dispositivo Medico per indagini cliniche in valutazione);<br>B8 (Sinossi);<br>B9 (Protocollo studi interventistici farmacologici);<br>B10 (Protocollo indagini cliniche con Dispositivo Medico);<br>B11 (Protocollo studio osservazionale);<br>B12 (Allegato al contratto economico tra Azienda Sanitaria e Promotore- Budget) |
| T02/PA 112                         | Modelli di cui all'all. A al Decreto Dirigenziale n. 414 del 10/02/2016 e ss.mm.ii.- REGIONE TOSCANA - Settore Consulenza Giuridica, Ricerca e Supporto Organismi di Governo Clinico):<br>B6bis (Analisi di impatto aziendale);<br>B4 (Dichiarazione sulla natura indipendente e non profit - DM 17/12/2004 -dello studio clinico);<br>B5 (Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore)   |
| T03/PA 112                         | Lettera di trasmissione della documentazione per richiesta di nulla osta alla Direzione Aziendale, con allegata scheda istruttoria scientifica-amministrativa del CTO.   |
| T04/PA 112                         | Lettera per richiesta nulla osta aziendale per sperimentatori Universitari non esercenti attività assistenziali.   |
| T05/PA 112                         | Bozza di convenzione regionale per Promotore AOUP  |
| T06/PA 112                         | Bozza di convenzione regionale per Promotore non profit diverso da AOUP  |
| T07/PA 112                         | Bozza di convenzione regionale per Promotore AOUP- con Dipartimento Universitario  |
| T08/PA 112                         | Bozza di convenzione regionale per Promotore non profit diverso da AOUP- con Dipartimento Universitario  |
| T09/PA 112                         | Richiesta farmaco sperimentale alla farmacia   |
| T10/PA 112                         | Restituzione farmaco sperimentale alla farmacia  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p><b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b></p> | <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br/><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br/><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br/><b>NO PROFIT</b></p> | <p><b>P.A. 112</b><br/>Rev. 01<br/>Pag. 4 di 20</p> |
|---|--|---|

## 1. PREMESSA

Come previsto dal vigente Atto Aziendale, l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana persegue gli obiettivi del Servizio Sanitario Regionale e propri di una azienda di alta specialità e di eccellenza anche attraverso la ricerca, lo sviluppo e la sperimentazione clinica.

## 2. SCOPO ED OBIETTIVI

Scopo della presente Procedura Aziendale (P.A.) è definire la modalità operativa per la proposta e lo svolgimento dell'attività di sperimentazione clinica e studio no-profit che si intendano attivare in ambito aziendale, considerando la progettazione e la pianificazione, la proposta, l'approvazione, la conduzione, il monitoraggio e gli aspetti economici connessi alla sperimentazione o allo studio.

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente P.A. deve essere applicata da:

- tutti gli operatori sanitari, a qualunque titolo coinvolti che intendono promuovere sperimentazione clinica e studi no-profit da svolgere all'interno delle strutture aziendali.
- dalle strutture amministrative aziendali di supporto: Clinical Trial Office, U.O. Marketing e Progetti Speciali e Convenzioni attive, U.O. Affari Generali, U.O. Politiche e Gestione Risorse Umane, U.O. Professioni Infermieristiche, U.O. Direzione Medica Presidio, Responsabile Protezione Dati Aziendale, U.O. Farmacologia Clinica e Farmacogenetica Univ., U.O. Farmaceutica Politiche e Gestione del Farmaco, U.O. Farmaceutica Gestione Dispositivi Medici, U.O. Prevenzione e Protezione Rischi, U.O. Controllo di Gestione, U.O. Facility Management, U.O. Internal Audit, Direzione Sanitaria, Direzione Amministrativa, Direzione Generale,

ogniquale si intenda promuovere e gestire una sperimentazione clinica no profit all'interno delle strutture aziendali.

Di conseguenza si applica alle sperimentazioni cliniche e studi qualificabili come no-profit (come definiti dal D.M. 17.12.2004 e ss.mm.ii., nonché Legge Delega n.3 del 10/01/2018 - e dalla normativa regionale in materia, D.G.R.T. 731/2008) di natura interventistica, osservazionale, con dispositivi ed a ogni altra tipologia di studio no-profit per i quali è previsto l'utilizzo della modulistica regionale allegata al Decreto Dirigenziale n. 414 del 10/02/2016 (Settore Consulenza Giuridica, Ricerca e Supporto Organismi di Governo Clinico).

## 4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità delle singole attività verranno indicate di volta in volta nelle varie fasi.

|                            |  |                                     |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Az. Osp. – Univ.<br>Pisana | <b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br><b>NO PROFIT</b> | P.A. 112<br>Rev. 01<br>Pag. 5 di 20 |
|----------------------------|--|-------------------------------------|

## 5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

| DEFINIZIONI   |   |
|---|---|
| <b>Sperimentazione clinica</b>  | Ogni sperimentazione su soggetti umani finalizzata ad identificare o verificare gli effetti clinici, di una o più specialità medicinali o di procedure terapeutiche non farmacologiche (ad esempio intervento chirurgico, dispositivi medici, etc.) in sperimentazione e/o ad identificarne ogni reazione avversa. Nel caso di medicinali sperimentali, la sperimentazione può essere tesa a studiarne gli effetti farmacodinamici, il meccanismo di azione, l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di valutarne la sicurezza e/o l'efficacia. La sperimentazione clinica comprende anche studi su pazienti finalizzati alla comprensione dei meccanismi di malattia, che possono comportare l'impiego di procedure o atti di qualunque genere non strettamente correlati al processo di diagnosi e cura. |
| <b>Sperimentazione multicentrica</b>  | <b>clinica</b><br>E' uno studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo in più centri e per questa ragione condotto da più sperimentatori.  |
| <b>Sperimentazione interventistica osservazionale)</b>                                  | <b>non (studio</b><br>Per gli studi farmacologici, si tratta di una sperimentazione nella quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio: l'assegnazione del paziente a una strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.<br>Per questi studi, e più in generale per le sperimentazioni "osservazionali", ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.  |
| <b>Protocollo</b>   | E' un documento che descrive l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base ed il rationale di uno studio clinico, che possono anche essere contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo.  |
| <b>Emendamento al protocollo</b>  | E' la descrizione scritta di una o più modifiche apportate ad un protocollo o un chiarimento formale allo stesso. Una volta approvato dal Comitato Etico l'emendamento è parte integrante del Protocollo cui si riferisce.  |
| <b>Scheda raccolta dati (CRF, Case Report Form)</b>                                     | Ha lo scopo registrare tutte le informazioni richieste dal Protocollo relativamente a ciascun partecipante allo studio clinico; può essere su supporto cartaceo, ottico o elettronico   |
| <b>Buona pratica clinica (GCP, Good Clinical Practice recepite con D.M. 15/07/1997)</b> | E' uno standard internazionale di etica e qualità scientifica cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi che coinvolgono soggetti umani, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati e che siano tutelati i diritti, l'integrità, la riservatezza e la sicurezza del benessere dei soggetti partecipanti allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla dichiarazione di Helsinki.  |

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 6 di 20 |
|------------------------------------|--|--|

|  |  |
|--|--|
| <b>Sperimentatore principale</b>       | <p>E' responsabile della conduzione dello studio clinico: può trattarsi di personale medico o odontoiatrico dipendente di AOUP o della Università di Pisa che svolge attività assistenziale in convenzione con AOUP, oppure dipendente dell'Università di Pisa o di UNIFI che NON svolge attività assistenziale.</p> <p>Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale"; aiuto-sperimentatore (co-investigatore) è ogni singolo membro del team di ricerca clinica, designato e supervisionato dallo sperimentatore principale per eseguire le attività cliniche previste dal protocollo dello studio e per prendere decisioni importanti per la sperimentazione.</p> <p>In caso di sperimentazione clinica multicentrica deve essere individuato uno Sperimentatore Coordinatore, responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano allo studio.</p>  |
| <b>Comitato Etico</b>                  | <p>E' un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte ad uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.</p> <p>Il Comitato Etico è responsabile, fra l'altro, dell'approvazione e revisione dei protocolli di studio e dei relativi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio, nonché della idoneità degli sperimentatori e delle strutture. Il Comitato Etico è periodicamente informato dell'andamento degli studi in corso ed è informato immediatamente di eventuali eventi avversi seri (SAE) o reazioni avverse serie da farmaci (ADR).</p>   |
| <b>Promotore sperimentazione</b> della | E' un individuo, società, istituzione od organismo che, sotto propria responsabilità, promuove l'inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico.   |
| <b>Promotore no-profit</b>             | <p>E' il promotore che risponde ai requisiti del DM 17 dicembre 2004 (art. 1, comma 2, lettere a, b, c), ossia, con specifico riferimento alla sperimentazione clinica farmacologica interventistica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali;</li> <li>2. che non sia proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non abbia cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione;</li> <li>3. che sia proprietario dei dati, della esecuzione e dei risultati fermo restando quanto previsto dalle norme vigenti relative alla pubblicazione dei dati.</li> </ol> <p>Principali riferimenti normativi per le sperimentazioni il cui promotore abbia le caratteristiche sopra enunciate, sono il DM 17 dicembre 2004 e il DGRT 731 del 22 settembre 2008 (recante "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"), le cui disposizioni si estendono anche alle sperimentazioni cliniche non farmacologiche, di presidi e dispositivi medici e agli studi osservazionali.</p> |
| <b>Finanziatore/supplier</b>           | Soggetto che supporta finanziariamente uno studio no profit: ai sensi del D.M. 17/12/2004 (art.7 e lett. h) dell'Allegato 1) e della D.G.R.T. 731 del 22/09/2008 (art. 3) tale contributo non deve precostituire alcun diritto di proprietà dei risultati o di veto alla pubblicazione degli stessi da parte del medesimo soggetto.  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p><b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b></p> | <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br/><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br/><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br/><b>NO PROFIT</b></p> | <p><b>P.A. 112</b><br/>Rev. 01<br/>Pag. 7 di 20</p> |
|---|--|---|

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Clinical Trial Office (CTO)</b></p> | <p>Le funzioni specifiche dei CTO previste dall'Allegato 2 della D.G.R.T. 533 del 2014 sono le seguenti:</p> <p><i>a) promuovere la ricerca clinica nelle strutture del servizio sanitario regionale, proponendosi come punto di riferimento qualificato per gli sperimentatori, gli sponsor e i cittadini coinvolti;</i></p> <p><i>b) garantire alle direzioni aziendali un maggiore controllo dei processi riguardanti le sperimentazioni cliniche, monitorandone l'impatto e valutandone la coerenza con la strategia dell'azienda e con le competenze in essa operanti;</i></p> <p><i>c) fornire un supporto qualificato agli uffici delle aziende ospedaliere universitarie per una migliore e più rapida gestione dei processi amministrativi necessari alla conduzione delle sperimentazioni cliniche;</i></p> <p><i>d) assicurare l'integrazione tra l'università, quale attore principale della ricerca in questo settore, e servizio sanitario regionale, nonché favorire la costruzione di percorsi utili a sostenere la filiera sperimentazione preclinica-clinica così come previsto alla lettera b) punto 2 dell'Allegato B della DGRT n. 503/2013;</i></p> <p><i>e) operare in un'ottica interdisciplinare, interprofessionale e interistituzionale, al fine di promuovere una fattiva collaborazione tra i vari professionisti, i dipartimenti e le UOC/SOD coinvolte nella ricerca, sia all'interno delle singole aziende, che tra aziende ospedaliere e università, nonché tra i centri di ricerca e i vari attori presenti nel territorio delle singole aree vaste e regionale (ad esempio con la medicina generale);</i></p> <p><i>f) fornire, su richiesta, servizi di carattere amministrativo, gestionale, metodologico ed etico ai ricercatori delle aziende ospedaliere universitarie - e, previo specifico accordo, anche dei centri sperimentali presenti nelle aziende sanitarie dell'area vasta -, per l'ideazione, il disegno, le fasi di start up, la conduzione (con particolare riferimento al reclutamento dei pazienti), l'analisi e la reportistica di studi clinici di elevata qualità, affinché questi siano eseguiti nel rispetto delle modalità e dei tempi previsti nel protocollo e in accordo con le GCP;</i></p> <p><i>g) stimolare e supportare in particolare modo la ricerca spontanea non profit;</i></p> <p><i>h) disseminare la cultura della sperimentazione clinica e della ricerca traslazionale nelle strutture del servizio sanitario regionale e, attraverso il supporto costante e qualificato alla conduzione dei trial clinici, favorire la crescita professionale degli operatori coinvolti nella ricerca clinica;</i></p> <p><i>i) collaborare con il Comitato etico regionale e con le sue articolazioni (sezioni di area vasta e pediatrica) per assicurare la tutela del benessere, della sicurezza e dei diritti di tutti i soggetti coinvolti nella ricerca, con particolare riguardo allo sviluppo di modalità e il sostegno dei processi efficaci per l'informazione e il consenso; valorizzare le potenzialità del coordinamento regionale per mezzo di sedi operative e di gestione dislocate nelle singole realtà sperimentali;</i></p> <p><i>l) promuovere la salvaguardia delle dimensione etica della ricerca, anche sotto il profilo della sua indipendenza e trasparenza, sia nella relazione con i pazienti sia tra i professionisti e con gli enti che collaborano alla ricerca scientifica.</i></p> <p>In AOUP, il CTO svolge primariamente attività di supporto qualificato per gli sperimentatori e per gli uffici di AOUP per una migliore e più rapida gestione dei processi amministrativi necessari per la conduzione delle sperimentazioni cliniche; su richiesta dello sperimentatore, il CTO offrirà servizi di carattere amministrativo, metodologico ed etico, per l'ideazione e il disegno degli studi clinici e la predisposizione della documentazione necessaria in relazione alla loro natura (es. studi di intervento con farmaco o dispositivo, studi osservazionali, studi genetici). Per studi di intervento fornisce inoltre supporto per le fasi di start up, la conduzione (con particolare riferimento al reclutamento dei pazienti), l'analisi e la reportistica, affinché questi studi siano eseguiti nel rispetto delle modalità e dei tempi previsti nel protocollo e in accordo con le GCP.</p> |
|---|---|

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 8 di 20 |
|------------------------------------|--|--|

|   |   |
|---|---|
| <b>Referente del Promotore no profit per le sperimentazioni cliniche farmacologiche interventistiche e osservazionali</b> | In ottemperanza alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica farmacologica interventistica (studi di fase 1, 2, 3, e 4), in particolare al DM 21 dicembre 2007, ogni studio di intervento può essere inviato al CE competente per il parere e all'Autorità competente nazionale (AIFA) per l'autorizzazione, solo previa registrazione dei dati e dei documenti essenziali dello studio, contenuti nel cosiddetto <i>Clinical Trial Application Form</i> (appendice 5 del DM 21 dicembre 2007), nell'Osservatorio per la sperimentazione clinica dei medicinali (OSSC) dell'AIFA. Analoghe procedure, seppur semplificate, si applicano agli studi farmacologici osservazionali in seguito alla istituzione di un registro nazionale per gli studi osservazionali (RSO), come previsto dalla Linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci (Determinazione AIFA 20 marzo 2008).<br>Per gli studi promossi da AOUP, l'inserimento dei dati degli studi farmacologici interventistici in OsSC e degli studi farmacologici osservazionali in RSO, avviene a cura del referente designato dal Direttore Generale di AOUP o suo delegato. |
| <b>Organizzazione di ricerca a contratto (CRO)</b>  | Soggetto esterno cui lo sponsor delega con contratto scritto una o più responsabilità, mansioni o funzioni dello sponsor stesso relative ad uno studio clinico.   |
| <b>"Monitor" dello studio</b>   | E' responsabile della supervisione dell'andamento dello studio clinico per garantire che sia condotto in osservanza del protocollo, delle procedure operative standard (SOP), delle normative di GCP e delle disposizioni normative applicabili.  |
| <b>Facilitatore e Fixer</b>   | In attuazione della D.G.R.T. n. 81/2009, all'interno della AOUP è individuato il facilitatore aziendale nella persona del Direttore Generale, oltre a due fixer con funzioni di supporto e di riferimento operativo per gli sperimentatori.   |
| <b>Evento avverso (AE)</b>  | E' qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento. Un evento avverso può quindi essere anche un risultato anomalo di laboratorio.  |
| <b>Reazione avversa (ADR)</b>   | Durante una sperimentazione clinica di un nuovo prodotto medicinale e nel caso di suoi nuovi utilizzi, una reazione avversa è qualsiasi reazione dannosa e indesiderata, a prescindere dalla dose somministrata per la quale esiste un nesso di causalità tra il prodotto medicinale e l'evento avverso.  |
| <b>Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR)</b>  | E' qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o ancora che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.  |
| <b>Reazione avversa seria e inattesa (SUSAR)</b>  | Si tratta di una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se si tratta di un prodotto non approvato in fase di sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto).   |
| <b>Gestione degli eventi avversi nella sperimentazione clinica farmacologica interventistica</b>                          | Per gli studi clinici farmacologici interventistici promossi dagli sperimentatori è richiesto l'apporto del referente aziendale per la gestione degli eventi avversi e l'inserimento delle SUSARs sulla banca dati europea EUDRAVIGILANCE, in attuazione della Determina AIFA n. 9/2012, in servizio presso la U.O. Farmaceutica.   |

| <b>ABBREVIAZIONI</b> |   |
|----------------------|---|
| <b>CRMS</b>          | Piattaforma regionale informatizzata sulle sperimentazioni cliniche |
| <b>CTO</b>           | Clinical Trial Office   |
| <b>DAM</b>           | Dipartimento Area di Medicina                                       |
| <b>CEAVNO</b>        | Comitato etico di Area Vasta Nord-Ovest                             |
| <b>SO CMS</b>        | Settore Operativo Contrattualistica e Monitoraggio Studi            |

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 9 di 20 |
|------------------------------------|--|--|

|                |   |
|----------------|---|
| <b>UO MKTG</b> | Unità Operativa Marketing, Progetti Speciali e Convenzioni Attive |
| <b>AOUP</b>    | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana                          |
| <b>DAI</b>     | Dipartimento Attività Integrata                                   |
| <b>U.O.</b>    | Unità Operativa   |
| <b>S.O.D.</b>  | Struttura Organizzativa Dipartimentale                            |
| <b>CTV</b>     | Commissione Tecnica di Valutazione                                |

## 6. MODALITÀ OPERATIVE

### 6.1 FASE PROGETTAZIONE E PIANIFICAZIONE

Lo **Sperimentatore o Principal Investigator (PI)** provvede alla progettazione e alla pianificazione della proposta di protocollo di studio; per questa fase, eventualmente, il PI potrà richiedere supporto al Clinical Trial Office (CTO) come previsto dalla D.G.R.T. n. 553/2014 e dalla Delibera AOUP n. 398 del 22/04/2016.

### 6.2 FASE DI PROPOSTA ALLA DIREZIONE AZIENDALE PER RILASCIO NULLA OSTA

Il PI - dipendente AOUP o dipendente dell'Università di Pisa che svolga attività assistenziale in convenzione con AOUP - in accordo con il Direttore di Unità Operativa/SOD (o con il Direttore di Dipartimento nel caso in cui il PI sia un Direttore di Unità Operativa) invia la pertinente modulistica prescritta dalla normativa regionale (**T.01 e T.02**) al CTO.

Il CTO ha il compito di verificare la completezza e la rispondenza della documentazione alla presente procedura, eventualmente chiedendo al PI le necessarie integrazioni, prima di trasmetterla al Direttore Generale (o per delega al Direttore Sanitario) unitamente alla scheda istruttoria dello studio a firma del Coordinatore del CTO (**T.03**).

In particolare, il PI dovrà avere cura di dichiarare la natura indipendente e no-profit dello studio e l'assenza di conflitto di interessi (modelli **B4** e **B5**), al fine di ottenere il rilascio del Nulla Osta aziendale (modello **B6bis** sez. D) (**T.02**).

Inoltre, nel caso in cui AOUP sia il Promotore dello studio, il PI dovrà presentare:

- Sinossi e/o protocollo dello studio e ogni altra documentazione prevista per la presentazione dello studio, con utilizzo della pertinente modulistica (**T.01 e T.02**);
- (se applicabile) Bozza di convenzione regionale conforme all'art. 3 Allegato A della D.G.R.T. 731 del 22/09/2008, tra AOUP e il finanziatore esterno (Supplier) che fornisca un supporto allo studio attraverso erogazione di fondi, messa a disposizione di attrezzature, farmaci, materiale o servizi (**T.05**); la convenzione prevede - quale ulteriore contraente - il Dipartimento/i Dipartimenti universitari di afferenza, nel caso in cui il P.I. sia universitario (**T.07**);
- Modulo **B6bis** (**T.02**) per l'analisi di impatto aziendale, da redigere e consegnare al CTO. Ai fini della compilazione si precisa che per "costi aggiuntivi" di uno studio clinico si intendono a) tutti i costi aggiuntivi rispetto alla normale pratica clinica relativi a reagenti, farmaci e materiali di consumo necessari per lo studio; b) i costi "vivi" dell'Azienda derivanti da ricoveri e da esami di laboratorio e strumentali allo studio; c) i costi per eventuali servizi e qualsiasi altro onere ricollegabile allo studio; d) il costo del rimborso ai pazienti e/o volontari sani di spese sostenute per la partecipazione alla sperimentazione, se previsto; in caso di previsto utilizzo di Fondi

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b></p> | <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br/><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br/><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br/><b>NO PROFIT</b></p> | <p><b>P.A. 112</b><br/>Rev. 01<br/>Pag. 10 di 20</p> |
|---|--|--|

universitari a copertura di costi aziendali, sarà necessaria la previa conferma di capienza da parte degli Uffici preposti alla contabilità di detti Fondi, da ricevere per scritto dal CTO.

- Il modulo B6bis deve essere completato anche con la dichiarazione relativa all'utilizzo e l'indicazione della destinazione di eventuali fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da *supplier* commerciale o comunque da terzi (pubblici o privati);
- (se applicabile) Preventivo di copertura assicurativa rilasciato tramite ufficio competente aziendale: U.O. Affari Generali -P.O. Contratti assicurativi e sinistri (in caso di studio interventistico che ne preveda la necessità);
- (se applicabile) Modulo di cui alla P.A. 102, predisposto dal settore competente aziendale - Commissione Tecnica di Valutazione- CTV, per il rilascio del relativo parere che sarà richiesto a cura del CTO (quando fornitura di attrezzature in comodato d'uso gratuito);

Nel caso di PI dipendente dell'Università di Pisa che NON svolga attività assistenziale in convenzione con AOUP, la richiesta di Nulla Osta al rilascio della fattibilità locale aziendale deve essere redatta utilizzando anche il modulo **T.04**, con il nulla osta del Direttore della Unità Operativa/SOD ospitante la sperimentazione, nonché quello del Direttore di DAI di afferenza.

- Ogni altra documentazione ritenuta utile dal P.I. e/o richiesta dal CTO; qualora il CTO segnalasse la necessità di completamenti e/o integrazioni, il PI provvederà di conseguenza e restituirà la documentazione dello studio al CTO.

Alla valutazione positiva del CTO si avvanzerà l'istruttoria alla fase successiva.

Nel caso in cui AOUP non sia il Promotore dello studio, il PI invece dovrà presentare:

- Sinossi e/o protocollo e ogni altra documentazione prevista per la presentazione dello studio, con utilizzo della pertinente modulistica (**T.01 e T.02**);
- (se applicabile) copia del contratto, in lingua italiana o eventualmente tradotta in italiano, tra Promotore e suo Supplier o di altro accordo presente per la forma di sostegno, nel rispetto di quanto previsto dall'art. 3.5 dell'allegato A della D.G.R.T 731 del 2008, affinché il CE competente possa verificarne il contenuto in modo completo;
- (se applicabile) bozza di convenzione regionale conforme agli artt. 4 e 9 dell'allegato A) della D.G.R.T 731 del 2008 (**T.06**), tra AOUP e Promotore no-profit; la convenzione prevede quale ulteriore contraente il Dipartimento/i Dipartimenti universitari di afferenza, nel caso in cui il P.I. sia universitario (**T.08**).
- Modulo **B6bis (T.02)** per l'analisi di impatto aziendale: ai fini della compilazione si precisa che per "costi aggiuntivi" di uno studio clinico si intendono a) tutti i costi aggiuntivi rispetto alla normale pratica clinica relativi a reagenti, farmaci e materiali di consumo necessari per lo studio; b) i costi "vivi" dell'Azienda derivanti da ricoveri e da esami di laboratorio e strumentali allo studio; c) i costi per eventuali servizi e qualsiasi altro onere ricollegabile allo studio; d) il costo del rimborso ai pazienti e/o volontari sani di spese sostenute per la partecipazione alla sperimentazione, se previsto; in caso di previsto utilizzo di Fondi universitari a copertura di costi aziendali, sarà necessaria la previa conferma di capienza da parte degli Uffici preposti alla contabilità di detti Fondi, da ricevere per scritto al CTO tramite il Coordinatore.

|                                    |   |   |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE</b></p> <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b></p> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 11 di 20 |
|------------------------------------|---|---|

- (se applicabile) Copia di polizza assicurativa fornita dal Promotore (in caso di studio interventistico che ne preveda la necessità);
- (se applicabile) Modulo di cui alla P.A. 102, predisposto dal settore competente aziendale - Commissione Tecnica di Valutazione - CTV, per il rilascio del relativo parere che sarà richiesto a cura del CTO (quando prevista fornitura di attrezzature in comodato d'uso gratuito);

Nel caso di PI dipendente dell'Università di Pisa che NON svolga attività assistenziale in convenzione con AOUP, la richiesta di Nulla Osta al rilascio della fattibilità locale aziendale deve essere redatta utilizzando anche il modulo T.04, con il nulla osta del Direttore della Unità Operativa/SOD ospitante la sperimentazione, nonché quello del Direttore di DAI di afferenza.

- Ogni altra documentazione ritenuta utile dal P.I. e/o richiesta dal CTO; qualora il CTO segnalasse la necessità di completamenti e/o integrazioni, il PI provvederà di conseguenza e restituirà la documentazione dello studio al CTO.

Alla valutazione positiva del CTO si avvanzerà l'istruttoria alla fase successiva.

Al completamento della documentazione necessaria e/o integrata prevista dalla presente procedura e sopra indicata, valutata l'assunzione di responsabilità del PI, la Direzione Aziendale può esprimere il Nulla Osta al rilascio della fattibilità locale.

In questo caso la Direzione aziendale autorizza il CTO all'inoltro dello studio al CE competente per il relativo parere, da eseguire mediante l'inserimento nella Piattaforma Regionale informatizzata (CRMS) di tutta la documentazione relativa alla presentazione dello studio.

Proposte di sperimentazione e/o di emendamenti non presentati al CTO, e comunque prive del Nulla Osta della Direzione Aziendale rilasciato come da procedura sopra indicata, non possono essere inoltrate alla valutazione del Comitato Etico competente; in merito verifica l'ufficio del CTO.

### **6.3 FASE DI RICHIESTA PARERE AL CEAVNO O AL CE PEDIATRICO MEYER**

Una volta acquisito il Nulla Osta aziendale al rilascio della fattibilità locale, la proposta di sperimentazione è inviata dal CTO al CE competente tramite Piattaforma Informatica Regionale.

Per studi farmacologici interventistici (studi di bioequivalenza e studi clinici di fase) promossi da AOUP, la procedura di registrazione dello studio in Osservatorio Nazionale per la Sperimentazione Clinica (OsSC) dovrà essere completata a cura del Referente di AOUP specificamente individuato, al fine dell'acquisizione del parere del CE competente e dell'autorizzazione da parte dell'Autorità competente nazionale (AIFA).

Analogamente, per gli studi farmacologici osservazionali promossi da AOUP, la procedura di registrazione dello studio nel Registro degli Studi Osservazionali (RSO) dell'OsSC dovrà essere completata a cura del Referente di AOUP sopra indicato.

Nel caso di studi che coinvolgano sia soggetti adulti che soggetti in età pediatrica o comunque minori (c.d. studi misti), le vigenti direttive regionali (prot. 334493/Q del 30/12/2013) assegnano la competenza ad esprimere il parere al CE di Area Vasta (CEAVNO), il quale può valutare la opportunità/necessità di richiedere al CE Pediatrico Regionale una consulenza scritta, non vincolante, utile alla valutazione complessiva dello studio in esame.

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b></p> | <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br/><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br/><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br/><b>NO PROFIT</b></p> | <p><b>P.A. 112</b><br/>Rev. 01<br/>Pag. 12 di 20</p> |
|---|--|--|

Il competente Comitato Etico provvede alla emissione del parere secondo le tempistiche previste da normativa vigente (usualmente non oltre 40 giorni dal completamento dell'inserimento dello studio nella Piattaforma Informatica Regionale "CRMS") e ne invia il relativo verbale allo Sperimentatore principale, al CTO ed al Promotore dello studio.

#### **6.4 GESTIONE AMMINISTRATIVA ED ECONOMICA DELLO STUDIO**

Il CTO curerà la necessaria revisione delle convenzioni dello studio, presentate in fase di istruttoria pre-valutativa (vedi 4.2) sulla base delle bozze (**T.05, T.06, T.07 e T.08**).

La fase di finalizzazione del contratto sarà successivamente a cura della S.O. Contrattualistica e monitoraggio studi - U.O. Marketing progetti speciali e convenzioni attive (di seguito S.O. CMS).

A questo fine, il CTO dovrà tempestivamente trasmettere alla S.O. CMS la relativa documentazione: bozza di convenzione (o atto equivalente) dello studio sottomessa al CEAVNO, verbale del parere del CEAVNO, copia del parere rilasciato dalla CTV su richiesta del CTO (se applicabile per il comodato d'uso), copia del Nulla Osta e della documentazione di fattibilità aziendale presentata dal PI e valutata dalla Direzione Aziendale.

In caso di finanziamento esterno destinato al Dipartimento universitario di afferenza del PI, ovvero qualora il PI abbia dichiarato l'utilizzo di Fondi universitari a copertura dei costi vivi aziendali, saranno rimborsati interamente ad AOUP tutti i costi aziendali aggiuntivi per esami non routinari e non rimborsati dal SSN, oltre agli eventuali costi accessori elencati nel modulo **B6bis**.

Inoltre, a copertura di spese generali, AOUP tratterrà una quota corrispondente al 2% dell'importo lordo iniziale del finanziamento esterno destinato al Dipartimento Universitario.

Al termine dello studio, come previsto al punto 6.6 il PI dovrà redigere il rendiconto finale dei costi e trasmetterlo -tramite il CTO- anche alla S.O. CMS per gli adempimenti aziendali.

#### **6.5 ADEMPIMENTI ATTUATIVI**

Acquisita dal CTO la documentazione prevista al punto precedente, la S.O. Contrattualistica M.S. finalizza ed invia la convenzione (o l'atto equivalente) alla firma del Direttore Generale AOUP. Conseguentemente, AOUP predispose la documentazione autorizzativa di avvio dello studio, da inoltrare alle altre Parti firmatarie congiuntamente alla convenzione perfezionata.

In caso di comodato d'uso gratuito di attrezzature per l'esecuzione dello studio, acquisito il parere della CTV, la S.O. CMS predispose anche la nota autorizzativa all'ingresso del bene nella struttura, da rilasciarsi a firma del Direttore Generale; una copia sarà inviata alla U.O. Facility Management – Servizi Logistici Ospedalieri - Magazzino Elettromedicali ed al Promotore, per le indicazioni previste dalla P.A. 102.

Nel caso in cui AOUP sia il Promotore dello studio e se ne preveda la necessità, sarà onere del PI curare l'attivazione della copertura assicurativa presso il competente Ufficio aziendale (U.O. Affari Generali-P.O. Contratti Assicurativi e Sinistri) prima dell'avvio dello studio o, comunque, secondo le indicazioni del CE competente; copia del contratto assicurativo e quietanza dei successivi rinnovi dovranno essere inviati via mail dal PI anche a S.O. Contrattualistica M.S., per la conservazione nel fascicolo dello studio ed i relativi adempimenti.

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b></p> | <p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br/><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br/><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br/><b>NO PROFIT</b></p> | <p><b>P.A. 112</b><br/>Rev. 01<br/>Pag. 13 di 20</p> |
|---|--|--|

## 6.6 CONDUZIONE DELLO STUDIO

Nel corso dello studio il PI è tenuto a:

- a. attenersi allo standard di buona pratica clinica (G.C.P);
- b. segnalare tempestivamente al Comitato Etico ed all’Autorità competente eventuali eventi e reazioni avverse, nei tempi e con le modalità stabilite dalle normative e leggi vigenti.
- c. per gli studi farmacologici (studi di bioequivalenza e studi di fase) promossi dalla AOUP, il PI si avvale del supporto del Responsabile aziendale della Farmacovigilanza specificamente individuato;
- d. inviare comunicazioni scritte al CE competente e al CTO, in ottemperanza degli obblighi aziendali, previsti all’art. 1.4 dell’allegato A alla D.G.R.T. n. 553/14 e alla D.G.R.T. 731/08, in materia di trasparenza, relative a:
  1. data di apertura del Centro;
  2. segnalazione del primo arruolamento;
  3. periodica rendicontazione dell’attività svolta con i dati richiesti per l’inserimento nella piattaforma regionale di cui alla suddetta delibera:
    - codici assegnati ad ogni singolo paziente arruolato;
    - visite effettuate con relative date di esecuzione;
    - eventuali pazienti usciti prematuramente dallo studio;
    - numero delle prestazioni/esami extra effettuati;
  4. chiusura dello studio o interruzione anticipata motivata con rendicontazione finale;
  5. non appena disponibile, copia del rapporto finale dello studio concluso.
- e. garantire la corrispondenza tra i costi aggiuntivi dichiarati in fase di presentazione dello studio (attraverso puntuale compilazione del Modulo B6bis) ed i costi effettivamente sostenuti dall’Azienda nell’esecuzione dello studio, per tutta la sua durata, producendone semestralmente idonea attestazione.
- f. raccolta, conservazione e registrazione di tutti i dati inerenti allo studio ed alla sua esecuzione, comunque previsti, che consentano all’AOUP di ottemperare ai propri adempimenti normativi (compresi quelli regionali e contabili).

Il CTO farà tempestivamente pervenire quanto descritto ai punti d) e e) alla S.O. CMS ai fini degli adempimenti di monitoraggio economico aziendale; il CTO periodicamente provvederà al monitoraggio dell’andamento dell’esecuzione del Protocollo.

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br>Rev. 01<br>Pag. 14 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

## **6.7 APPROVVIGIONAMENTO DEL FARMACO SPERIMENTALE**

Negli studi no profit i farmaci sperimentali, qualora non siano concessi da enti esterni, devono essere forniti dalla Farmacia Ospedaliera, che provvede a confezionarli come "campioni sperimentali" per quel determinato studio, in conformità ai requisiti delle GCP.

Pertanto lo Sperimentatore:

- fa richiesta alla Farmacia dei farmaci necessari, utilizzando l'apposito modulo "Richiesta farmaco sperimentale alla Farmacia" (Allegato T.09);
- redige una scheda di contabilità del farmaco, registrando le entrate e le uscite;
- conserva i farmaci sperimentali in locali ad accesso limitato, separati dagli altri farmaci ed alle condizioni indicate.

Nel caso in cui il farmaco risulti scaduto, deteriorato o inutilizzato a fine studio, deve essere restituito alla Farmacia accompagnato dal modulo "Restituzione farmaco sperimentale alla Farmacia" (Allegato T.10).

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br><b>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br>Rev. 01<br>Pag. 15 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

## 7. QUADRO SINOTTICO DEI CONTROLLI

Le attività di controllo previste dalla presente Procedura sono riportate in sintesi nella seguente tabella.

| n° | Attività di controllo   | Responsabile | Altre Strutture / ruoli coinvolti  | Tempistica<br>(una tantum /<br>periodico)                 |
|----|---|--------------|--|---|
| 1  | Controllo sulla completezza della documentazione presentata dal Principal Investigator e presenza di tutti gli elementi obbligatori della proposta di sperimentazione | CTO          | Direttore Struttura<br>Direttore DAI<br>Data Manager   | Periodica (su ogni proposta di sperimentazione no profit) |
| 2  | Controllo sulla fattibilità aziendale della sperimentazione e inserimento nella Piattaforma Informatica Regionale   | CTO          | U.O. MGKT<br>U.O. Affari Generali,<br>U.O. Politiche e Gestione Risorse Umane<br>U.O. Professioni Infermieristiche<br>U.O. Direzione Medica Presidio<br>Responsabile Protezione Dati Aziendale<br>U.O. Farmacologia Clinica e Farmacogenetica Univ.<br>U.O. Farmaceutica Politiche e Gestione del Farmaco<br>U.O. Farmaceutica Gestione Dispositivi Medici,<br>U.O. Prevenzione e Protezione Rischi<br>U.O. Controllo di Gestione<br>U.O. Facility Management<br>U.O. Internal Audit,<br>Direzione Sanitaria<br>Direzione Amministrativa<br>Direzione Generale | Periodica (su ogni proposta di sperimentazione no profit) |
| 3  | Verifica della presenza del parere favorevole del Direttore Sanitario   | CTO          | Direzione Amministrativa<br>Direzione Generale   | Periodica (su ogni proposta di sperimentazione no profit) |
| 4  | Controllo sulla presenza e completezza dei Documenti obbligatori per la sottomissione al Comitato Etico   | CTO          | S.O. CMS<br>U.O. Affari Generali<br>Data Manager   | Periodica (su ogni proposta di sperimentazione no profit) |
| 5  | Controllo sulla conformità giuridica e normativa della bozza di convenzione dello studio (ove prevista)   | S.O. CMS     | U.O. MGKT<br>U.O. Affari Generali,<br>U.O. Politiche e Gestione Risorse Umane<br>U.O. Professioni Infermieristiche<br>U.O. Direzione Medica Presidio<br>Responsabile Protezione Dati Aziendale   | Periodica (su ogni proposta di sperimentazione no profit) |

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br>Rev. 01<br>Pag. 16 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

| n°       | Attività di controllo   | Responsabile              | Altre Strutture / ruoli coinvolti  | Tempistica<br>(una tantum /<br>periodico)                          |
|----------|---|---------------------------|--|--|
|          |   |                           | U.O. Legale<br>U.O. Farmacologia Clinica e<br>Farmacogenetica univ<br>U.O. Farmaceutica Politiche e<br>Gestione del Farmaco<br>U.O. Farmaceutica Gestione<br>Dispositivi Medici,<br>U.O. Prevenzione e Protezione<br>Rischi<br>U.O. Controllo di Gestione<br>U.O. Facility Management<br>U.O. Internal Audit,<br>Direzione Sanitaria<br>Direzione Amministrativa<br>Direzione Generale                                     |  |
| <b>6</b> | Controlli procedurali -<br>amministrativi: perfezionamento e<br>attuazione della convenzione dello<br>studio (ove prevista) | S.O. CMS                  | CTO<br>Dipartimenti Universitari (DAM)   | Periodica (su ogni<br>proposta di<br>sperimentazione no<br>profit) |
| <b>7</b> | Controlli di monitoraggio<br>dell'andamento di Esecuzione del<br>Protocollo   | CTO                       | Principal Investigator<br>Direttore Struttura<br>Direttore DAI<br>Direzione Sanitaria<br>U.O. Direzione Medica di<br>Presidio<br>U.O. Prevenzione e Protezione<br>Rischi<br>Responsabile Protezione Dati<br>Aziendale<br>U.O. Farmacologia Clinica e<br>Farmacogenetica univ.<br>U.O. Farmaceutica Politiche e<br>Gestione del Farmaco<br>U.O. Farmaceutica Gestione<br>Dispositivi Medici<br>Comitato Etico di competenza |  |
| <b>8</b> | Controllo sanitario su eventuali<br>eventi e reazioni avverse avvenuti<br>nella sperimentazione                             | Principal<br>Investigator | Direzione Sanitaria<br>Strutture aziendali incaricate della<br>Farmacovigilanza<br>U.O. Direzione Medica di<br>Presidio<br>Comitato Etico di competenza  | Una tantum (in caso di<br>evento avverso)                          |

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE</b><br><b>PROCEDURA AZIENDALE PER LE</b><br><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b><br><b>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 17 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

## 8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

## 9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

| <b>9.1 Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali - Norme specifiche sugli studi clinici</b>  |   |
|--|---|
| Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonche' disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.  | <a href="#">Legge 11/01/2018, n. 3</a>                    |
| Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici  | <a href="#">DM 08/02/2013</a>                             |
| Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia italiana del farmaco  | <a href="#">Det. AIFA n. 1/2013</a>                       |
| Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica  | <a href="#">Autorizzazione n. 9/2012</a>                  |
| Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici - 13 dicembre 2012 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 3 del 4 gennaio 2013)  | <a href="#">Autorizzazione n. 8/2012</a>                  |
| Legge 8/11/2012 n. 189 di conversione del D.L. 13/09/2012 n. 158 concernente "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"   | <a href="#">Legge 8/11/2012, n. 189</a>                   |
| Misure per l'attuazione della Determinazione AIFA n.9/2012 relative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica  | <a href="#">Nota AIFA del 21/12/2012</a>                  |
| Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica                     | <a href="#">Det. AIFA n. 9/2012</a>                       |
| Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (art. 8 <i>Importazione di medicinali sperimentali</i> )   | <a href="#">DM 12/04/2012 (Titolo II - Capo I Art. 8)</a> |
| Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali  | <a href="#">DM 15/11/2011</a>                             |
| Circolare ministeriale del 2/08/2011 "Chiarimenti sulle "Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici" – Decreto Legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010 e Decreto Ministeriale 2 agosto 2005"   | <a href="#">CM 02/08/2011</a>                             |
| Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi | <a href="#">D.Lgs n. 37 25/01/2010</a>                    |
| Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali   | <a href="#">DM 14/07/2009</a>                             |
| Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari  | <a href="#">Linee di indirizzo del MS - aprile 2009</a>   |

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br><br>Rev. 01<br><br>Pag. 18 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

### 9.1 Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali - Norme specifiche sugli studi clinici

|   |   |
|---|---|
| Modifiche d integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali; 8 maggio 2003, recante Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e 12 maggio 2006, recante Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali" | <a href="#"><u>DM 7/11/2008</u></a>                                 |
| Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali  | <a href="#"><u>Prov. Garante Privacy 24/07/2008</u></a>             |
| Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (sostituito dal DM 15 Novembre 2011)  | <a href="#"><u>DM 31/03/2008</u></a>                                |
| Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci  | <a href="#"><u>Det. Agenzia 20/03/2008</u></a>                      |
| 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   | <a href="#"><u>DM 21/12/2007</u></a>                                |
| 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   | <a href="#"><u>D.Lgs n. 200 6/11/2007</u></a>                       |
| Procedure amministrative relative allo svolgimento di indagini cliniche con dispositivi medici marcati CE   | <a href="#"><u>CM 26/02/2007</u></a>                                |
| Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali   | <a href="#"><u>DM 12/05/2006</u></a>                                |
| Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici  | <a href="#"><u>DM 2/08/2005</u></a>                                 |
| 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  | <a href="#"><u>DM 17/12/2004</u></a>                                |
| Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica.   | <a href="#"><u>DM 2/03/2004</u></a>                                 |
| Note per la corretta gestione di procedure correlate all'esecuzione delle ricerche cliniche dei medicinali  | <a href="#"><u>Note del 23/02/2004</u></a>                          |
| Codice in materia di protezione dei dati personali  | <a href="#"><u>D.Lgs n.196 30/06/2003</u></a>                       |
| Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico  | <a href="#"><u>D.Lgs n.211 24/06/2003</u></a>                       |
| Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cosiddetto uso compassionevole)   | <a href="#"><u>DM 8/05/2003</u></a>                                 |
| Attività dei Comitati Etici istituiti ai sensi del Decreto Ministeriale 18 marzo 1998   | <a href="#"><u>CM n.6 2/09/2002</u></a>                             |
| Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001  | <a href="#"><u>D.P. Istituto Superiore di Sanità 26/04/2002</u></a> |
| Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di  | <a href="#"><u>D.P.R. n.439 21/09/2001</u></a>                      |

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br>Rev. 01<br>Pag. 19 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

| <b>9.1 Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali - Norme specifiche sugli studi clinici</b>  |   |
|--|---|
| nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali  |   |
| Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica   | <a href="#"><u>DM 30/05/2001</u></a>          |
| Sperimentazione clinica controllata in Medicina Generale e Pediatria di libera scelta  | <a href="#"><u>DM 10/05/2001</u></a>          |
| Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di Trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale   | <a href="#"><u>DEc. Dir. 28/12/2000</u></a>   |
| Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali   | <a href="#"><u>DEc. Dir. 25/05/2000</u></a>   |
| Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, ai sensi del DLvo n. 220 del 19 giugno 1999  | <a href="#"><u>DM 23/11/1999</u></a>          |
| Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali  | <a href="#"><u>CM n.16 12/10/1999</u></a>     |
| Integrazioni al Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al Decreto Ministeriale 19 marzo 1998 recante:"Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"          | <a href="#"><u>DM 13/05/1999</u></a>          |
| Chiarimenti sui Decreti Ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati sulla G.U. n. 123 del 28 maggio 1998   | <a href="#"><u>CM n.6 8/04/1999</u></a>       |
| Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina   | <a href="#"><u>DM 20/01/1999</u></a>          |
| Integrazioni all'allegato al Decreto 19 marzo 1998 "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"  | <a href="#"><u>DM 7/10/1998</u></a>           |
| Integrazione al Decreto 18 marzo 1998 "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche"   | <a href="#"><u>DM 15/09/1998</u></a>          |
| Criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali  | <a href="#"><u>DM 19/03/1998</u></a>          |
| Decreto Ministeriale 18 marzo 1998, recante modalità per l'esenzione dagli accertamenti, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n° 754 del 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche  | <a href="#"><u>DM 18/03/1998</u></a>          |
| Tariffe residuali di cui al Decreto Ministeriale 19 luglio 1993, concernente le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della Sanità, all'Istituto Superiore di Sanità e all'Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità dei soggetti interessati | <a href="#"><u>DM 22/12/1997</u></a>          |
| Recepimento delle Linee Guida della U.E. di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali   | <a href="#"><u>DM 15/07/1997</u></a>          |
| Decreto lgs. 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE  | <a href="#"><u>D.Lgs n.46 24/02/1997</u></a>  |
| Decreto lgs. 14 dicembre 1992, n. 507, emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE  | <a href="#"><u>D.Lgs n.507 14/12/1992</u></a> |

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Az. Osp. – Univ.<br/>Pisana</b> | <b>PROCEDURA AZIENDALE<br/>PROCEDURA AZIENDALE PER LE<br/>SPERIMENTAZIONI CLINICHE<br/>NO PROFIT</b> | <b>P.A. 112</b><br>Rev. 01<br>Pag. 20 di 20 |
|------------------------------------|--|---|

### 9.2 Delibere e Circolari della Regione Toscana

|   |  |
|---|--|
| “Programma per il potenziamento del sistema toscano sperimentazione clinica. Indirizzi attuativi dell’allegato B della deliberazione di Giunta Regionale 25 giugno 2013 n. 503”.  | DGRT 07.07.2014                          |
| “Linee di indirizzo e finanziamento 2013 per l’Accordo tra Regione Toscana , Università di Firenze, Pisa e Siena e le Aziende Ospedaliero Universitarie : sviluppo delle attività di ricerca e formazione attraverso il supporto del DIPartimenti integrati INTeristituzionali (DIPINT)             | DGRT 25.06.2013                          |
| "Linee di indirizzo alle Aziende sanitarie per la riorganizzazione dei comitati etici toscani per la sperimentazione clinica. Disposizioni attuative del Decreto Legge 13 settembre 2012 n. 158 convertito, con modificazioni, dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189"                                 | DGRT 03.06.2013 n.418                    |
| “D.G.R. 552/05 – Approvazione proposte Commissione Regionale di Bioetica ai fini del funzionamento della rete regionale dei Comitati Etici”.  | DGRT n. 949 del 26.10.2009               |
| “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. Disposizioni applicative regionali | DGRT n.731 del 22.09.2008                |
| “Indirizzi per l’iscrizione dei Comitati Etici toscani per la sperimentazione clinica dei medicinali al registro nazionale dell’Osservatorio Sperimentazione clinica in attuazione del D.M. 12.05.2006”;  | DGRT 859 del 20.11.2006                  |
| Comitato Etico Regionale per la sperimentazione clinica (CER) presa d’atto della modulistica finalizzata ai procedimenti autorizzativi degli studi clinici quale appendice al regolamento di funzionamento del CER  | Decreto Dirigenziale. 414 del 10.02.2016 |

### 9.3 Delibere AOUP

|  |  |
|--|--|
| “Istituzione del Clinical Trial office ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale Toscana n. 553 del 07 luglio 2014”. | Deliberazione del Direttore Generale n. 398 del 22/04/2016 |
| “Clinical Trial Office (CTO) dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. Determinazioni”Sostituzione coordinatore del CTO   | Deliberazione del Direttore Generale n. 897 del 05/10/2016 |
| “Dipint e organizzazione attività tecnico amministrative di supporto alla ricerca e alle sperimentazioni. Determinazioni       | Deliberazione del Direttore Generale n. 610 del 18/07/2017 |

### 9.4 Procedure aziendali AOUP

PA 102 “Accettazione e utilizzo di beni in visione o prova”