
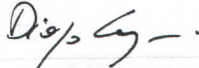

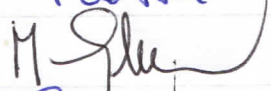






Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 1 di 12
------------------------------------	---	--

P.A. 112
SPERIMENTAZIONI CLINICHE
NO PROFIT

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTA	<i>Dott.ssa E. Perini</i>	Direttore DIPINT	28/10/14	
	<i>Dott. D. Carignani</i>	Dirigente Farmacista Coord. Segr. Scient. CE AVNO	29/10/14	
	<i>Sig.ra F. Cossu</i>	Titolare P.O. Coord. Segr. Tec. Scient. CE AVNO	29/10/14	
VERIFICATA	<i>Dott. M. Giraldi</i>	Direttore U.O. Direzione Medica di Presidio	30/10/14	
APPROVATA	<i>Dott. C. R. Tomassini</i>	Direttore Generale	31/10/14	
	<i>Dott. F. Gemmi</i>	Direttore Sanitario	31/10/14	
	<i>Dott. C. Milli</i>	Direttore Amministrativo	31/10/14	
EMESSA	<i>Dott. S. Giuliani</i>	Direttore S.D. Qualità e Accreditamento	4/11/14	

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 2 di 12
------------------------------------	---	--

La presente procedura è stata elaborata 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

revisionata a cura di:

- *Dott.ssa Luana Dal Canto*, direttore U.O. Farmaceutica: gestione del farmaco
- *Dott. Renato Porchia*, dirigente sanitario U.O. Farmaceutica: gestione del farmaco
- *Dott. Mauro Giraldi*, direttore U.O. Direzione Medica di Presidio

La Sez. Dip. Qualità e Accreditamento, 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);
- la convalida e l’emissione (responsabilità, approvazione, definizione lista di distribuzione);
- la distribuzione e la conservazione.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 3 di 12
------------------------------------	---	-------------------------------------

I N D I C E

1.	PREMESSA	pag.	4
2.	SCOPO E OBIETTIVI	pag.	4
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE	pag.	4
4.	FASI E RESPONSABILITÀ	pag.	4
	4.1 <i>Fase progettazione e pianificazione</i>	pag.	4
	4.2 <i>Fase di proposta alla Direzione Sanitaria per espressione di parere</i>	pag.	4
	4.3 <i>Fase di richiesta parere al CE AVNO o al CE Pediatrico Meyer</i>	pag.	5
	4.4 <i>Adempimenti attuativi</i>	pag.	5
	4.5 <i>Conduzione dello studio</i>	pag.	5
	4.6 <i>Approvvigionamento farmaco sperimentale</i>	pag.	6
5.	DEFINIZIONI UTILIZZATE	pag.	6
6.	MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ	pag.	9
7.	RIFERIMENTI NORMATIVI	pag.	9
	7.1 <i>Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali - Norme specifiche sugli studi clinici</i>	pag.	9
	7.2 <i>Delibere e Circolari della Regione Toscana</i>	pag.	12

ALLEGATI	
MODULI DI REGISTRAZIONE: T.	
<i>T.01/P.A.112</i>	<i>Lettera di richiesta parere a DS sperimentatori AOUP (ospedalieri e universitari)</i>
<i>T.02/P.A.112</i>	<i>Lettera di richiesta parere a DS sperimentatori universitari non esercenti attività assistenziali</i>
<i>T.03/P.A.112</i>	<i>Prospetto dei costi</i>
<i>T.04/P.A.112</i>	<i>Richiesta farmaco sperimentale alla Farmacia</i>
<i>T.05/P.A.112</i>	<i>Restituzione farmaco sperimentale alla Farmacia</i>
DOCUMENTI VARI: D.V.	
<i>D.V.01/P.A.112</i>	<i>Contatti: strutture e fixer di riferimento</i>

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p>PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT</p>	<p>P.A. 112 Rev. 00 Pag. 4 di 12</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 farmacologica e clinica.

2. SCOPO E OBIETTIVI

Scopo della presente procedura è definire la modalità operativa per la proposta e lo svolgimento dell'attività di sperimentazione clinica no profit (come definite dall'art.1 del D.M. 17.12.2004 e smi) che si intendono 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 stessa.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica alle sperimentazioni cliniche no profit di natura interventistica ed osservazionale.

4. FASI E RESPONSABILITÀ

4.1 Fase progettazione e pianificazione

Lo Sperimentatore o Principal Investigator (d'ora innanzi anche identificato anche come PI) provvede alla progettazione e pianificazione della proposta di protocollo/studio eventualmente avvalendosi del supporto delle strutture/figure professionali aziendali, nonché dei FIXER individuati dall'Azienda per la specifica funzione ognuno per la parte di competenza (vedi **Allegato D.V.01**).

4.2 Fase di proposta alla direzione sanitaria per espressione di parere

Lo Sperimentatore o Principal Investigator dipendente AOUP o dipendente della Università di Pisa che svolge attività assistenziale per conto di AOUP, in accordo con il Direttore di U.O./S.D. o con il Direttore di Dipartimento (nel caso in cui il PI sia un Direttore di U.O.) – utilizzando la modulistica di cui all'**Allegato T.01**, invia all'U.O. Affari Generali – Protocollo, Via Roma 67 la **richiesta di parere al Direttore Sanitario** circa la proposta di sperimentazione clinica no profit che il PI intende condurre, corredata dalla seguente documentazione:

- ☞ sinossi e/o protocollo dello studio (se disponibile, è utile allegare anche il protocollo);
- ☞ l'eventuale prospetto dei costi aggiuntivi e loro finanziamento - redatto sul modulo di cui all'**Allegato T.03**. Per costi aggiuntivi di uno studio clinico si intendono tutti i costi relativi a reagenti, farmaci e materiali di consumo necessari per lo studio, costi "vivi" derivanti da ricoveri e da esami di laboratorio e strumentali effettuati per lo studio stesso, costi per eventuali servizi e qualsiasi altro onere ricollegabile allo studio, nonché il costo dell'eventuale rimborso ai pazienti e/o volontari sani di spese sostenute per la partecipazione alla sperimentazione;
- ☞ bozza di contratto tra eventuale Promotore no profit e AOUP;
- ☞ dichiarazione di eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da finanziatori esterni;
- ☞ bozza di contratto tra eventuale finanziatore esterno (*supplier*) e AOUP per utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi ex art 2 comma 6 D.M. 17.12.2004. Nel caso di sperimentatore UNIPI il contratto sarà sottoscritto anche dal Direttore del Dipartimento Universitario di afferenza del PI.
- ☞ ogni altra documentazione che consenta di esprimere un parere motivato sugli aspetti tecnici ed amministrativi della proposta di sperimentazione.

Nel caso di Sperimentatore o Principal Investigator dipendente della Università di Pisa che NON svolge attività assistenziale per conto di AOUP, la richiesta di parere al Direttore Sanitario AOUP, deve essere redatta utilizzando il modulo **T.02** ed avere il nulla osta del Direttore della U.O./S.D. ospitante la sperimentazione e quello del Direttore di DAI di afferenza.

Entro **20 giorni** dal ricevimento della proposta di sperimentazione, il Direttore Sanitario, esprime parere sulla opportunità che la sperimentazione venga effettuata presso le strutture dell'A.O.U.P., in quanto in grado di offrire nuove e importanti opportunità di cura ai pazienti e finalizzata alla ottimizzazione della qualità delle prestazioni assistenziali.

Non possono essere inoltrate alla valutazione del Comitato Etico competente (CE AVNO o CE Pediatrico Meyer) proposte di sperimentazione prive del parere favorevole del Direttore Sanitario.

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p>PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT</p>	<p>P.A. 112 Rev. 00 Pag. 5 di 12</p>
---	--	---

4.3 Fase di richiesta parere al CE AVNO o al CE Pediatrico Meyer

La proposta di sperimentazione, acquisito il parere favorevole del Direttore Sanitario, è dallo stesso inviata al CE competente per materia.

Il Comitato Etico per la sperimentazione clinica di Area Vasta Nord-Ovest, CE AVNO (istituito presso AOUP con Delibera DG n. 838 del 5 settembre 2013) ha competenza autonoma ed esclusiva, per le sperimentazioni in ambito non pediatrico per: AOU Pisana; Az. USL 1 di Massa e Carrara; Az. USL 2 di Lucca; Az. USL 5 di Pisa; Az. USL 6 di Livorno; Az. USL 12 Versilia; Fondazione Toscana Gabriele Monasterio.

La richiesta di parere rivolta al CE AVNO deve pervenire presso l’Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.

Il CE MEYER (istituito come sezione dell’unico Comitato Etico regionale per la Sperimentazione Clinica con deliberazione del Direttore Generale AOU Meyer n.163 del 28/06/2013) ha competenza autonoma ed esclusiva per le sperimentazioni in ambito pediatrico, per l’intero territorio regionale.

La richiesta di parere rivolta al CE MEYER deve pervenire presso l’Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer.

Nel caso di studi che coinvolgono sia soggetti adulti che soggetti in età pediatrica o comunque minori (c.d. studi misti) secondo le vigenti direttive regionali (prot334493/Q de 30/12/2013) la legittimità ad esprimere il parere è conferita al CE di Area Vasta competente (CE AVNO) che può valutare la opportunità/necessità di richiedere al CE pediatrico regionale una consulenza scritta non vincolante utile alla valutazione complessiva dello studio in esame.

Per gli studi farmacologici interventistici (studi di bioequivalenza e studi di fase), promossi dalla AOUP al fine della sottomissione dello studio al CE AVNO per il parere ed all’Autorità competente nazionale (AIFA) per l’autorizzazione, dovrà essere completata la procedura di registrazione dello studio nell’Osservatorio Nazionale per la sperimentazione clinica (OsSC), a cura del Referente dell’AOUP specificamente individuato.

Analogamente per gli studi farmacologici osservazionali promossi dalla AOUP, dovrà essere completata la procedura di registrazione dello studio nel Registro degli Studi Osservazionali (RSO) dell’OsSC, sempre a cura del Referente dell’AOUP specificamente individuato.

La competente Sezione Autonoma del Comitato Etico provvede alla emissione del parere secondo le tempistiche normativamente fissate nonché secondo le tempistiche regolamentari o di prassi consolidate, e comunque non oltre 40 giorni dalla sottomissione.

Il relativo verbale è trasmesso allo sperimentatore principale ed alla AOUP (in qualità di azienda ospitante la sperimentazione). Nel caso in cui lo sperimentatore sia dipendente della Università di Pisa, la U.O. Affari Generali AOUP provvederà alla trasmissione del verbale ricevuto al DIPINT U.O. Ricerca.

4.4 Adempimenti attuativi

Acquisito il favorevole parere del Comitato Etico, la U.O. Affari Generali, sottopone alla firma del Direttore Generale l’eventuale contratto con il promotore/*supplier* e predispose la proposta di deliberazione di presa d’atto, sottoponendola alla Direzione Aziendale per l’adozione. Nell’atto sono individuati il responsabile scientifico ed il responsabile amministrativo gestionale della sperimentazione. L’atto deliberativo viene trasmesso in copia allo sperimentatore principale ed all’U.O. Farmacia GDM o GDF secondo la rispettiva competenza, alla U.O. Gestioni Economiche e Finanziarie e alla U.O. Ricerca del DIPINT.

4.5 Conduzione dello studio

Nel corso dello studio lo sperimentatore principale è tenuto a:

- ☞ attenersi allo standard di buona pratica clinica (G.C.P);
- ☞ segnalare tempestivamente al Comitato Etico ed all’Autorità competente eventuali eventi avversi e reazioni avverse, nei tempi e con le modalità stabilite dalle normative e leggi vigenti. Per gli studi farmacologici (studi di bioequivalenza e studi di fase) promossi dalla AOUP lo sperimentatore si avvale del supporto del responsabile aziendale della farmacovigilanza specificamente individuato;
- ☞ segnalare al Comitato Etico la fine dello studio o la sua interruzione (spiegandone i motivi);
- ☞ inviare al Comitato Etico, non appena disponibile, copia del rapporto finale dello studio concluso;
- ☞ segnalare il primo arruolamento.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 6 di 12
------------------------------------	---	--

Lo Sperimentatore, sulla base di quanto previsto nell'accordo formalizzato con il *supplier*, è tenuto a fornire periodica rendicontazione dell'attività svolta, all'U.O. Affari Generali al fine di consentire a quest'ultima la richiesta alla U.O. GEF di emissione della prevista fatturazione.

4.6 Approvvigionamento 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.04),
- ☞ 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.05).

5. DEFINIZIONI UTILIZZATE

Sperimentazione clinica	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.
Sperimentazione clinica multicentrica	E' uno studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo in più centri e per questa ragione condotto da più sperimentatori.
Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)	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. 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.
Protocollo	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.
Emendamento al protocollo	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.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 7 di 12
------------------------------------	---	--

Scheda raccolta dati (CRF, Case Report Form)	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.
Buona pratica clinica (GCP, Good Clinical Practice recepite con D.M. 15/07/1997)	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.
Sperimentatore principale	E' responsabile della conduzione dello studio clinico: può trattarsi di personale medico o odontoiatri dipendente di AOUP o della Università di Pisa che svolge attività assistenziale per conto di AOUP, oppure dipendente della Università di Pisa o di UNIPI che NON svolge attività assistenziale. Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale", mentre aiuto-sperimentatore (co-investigator) 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. In caso di sperimentazione clinica multicentrica deve essere individuato uno sperimentatore coordinatore che è responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano alla sperimentazione stessa.
Comitato Etico	E' un organismo indipendente, costituito da medici e da membri non medici e non scientifici, 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. 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). In Italia la composizione, la funzione e l'operatività dei Comitati Etici per la sperimentazione clinica è disciplinata DM 8 febbraio 2013 e per le parti non modificate dal DM 12 maggio 2006.
Promotore della sperimentazione	E' un individuo, società, istituzione od organismo che, sotto propria responsabilità, promuove l'inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 8 di 12
------------------------------------	---	--

Promotore no profit	<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"> 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; 2. che non sia proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non abbia coninteressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione; 3. che sia proprietario dei dati, della esecuzione e dei risultati fermo restando quanto previsto dalle norme vigenti relative alla pubblicazione dei dati. <p>Principali riferimenti normativi per le sperimentazioni il cui promotore abbia le caratteristiche sopra enunciate, sono il DM 17 dicembre 2004 e il DGR 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>
Referente del Promotore no profit per le sperimentazioni cliniche farmacologiche interventistiche e osservazionali	<p>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).</p> <p>Per gli studi promossi da sperimentatori della 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 AOUP.</p>
Organizzazione di ricerca a contratto (CRO)	<p>Soggetto esterno cui lo sponsor delega con contratto scritto una o più responsabilità, mansioni o funzioni dello sponsor stesso relative ad uno studio clinico.</p>
"Monitor" dello studio	<p>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.</p>
Facilitatore e Fixer	<p>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.</p>
Evento avverso (AE)	<p>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.</p>

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 9 di 12
------------------------------------	---	--

Reazione avversa (ADR)	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 (nesso di causalità tra il prodotto medicinale e un evento avverso).
Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR)	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.
Reazione avversa seria e inattesa (SUSAR)	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).
Gestione degli eventi avversi nella sperimentazione clinica farmacologica interventistica	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.

6. 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.

E' prevista revisione standard almeno ogni 3 anni.

7. RIFERIMENTI NORMATIVI

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

Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali	
Norme specifiche sugli studi clinici	
Criteria per la composizione e il funzionamento dei comitati etici	DM 08/02/2013
Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia italiana del farmaco	Det. AIFA n. 1/2013
Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica	Autorizzazione n. 9/2012
Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici - 13 dicembre 2012 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 3 del 4 gennaio 2013)	Autorizzazione n. 8/2012
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"	Legge 8/11/2012, n. 189
Misure per l'attuazione della Determinazione AIFA n.9/2012 relative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica	Nota AIFA del 21/12/2012
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	Det. AIFA n. 9/2012

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 10 di 12
------------------------------------	---	--------------------------------------

Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali	
Norme specifiche sugli studi clinici	
Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (art. 8 <i>Importazione di medicinali sperimentali</i>)	DM 12/04/2012 (Titolo II - Capo I Art. 8)
Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali	DM 15/11/2011
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”	CM 02/08/2011
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	D.Lgs n. 37 25/01/2010
Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali	DM 14/07/2009
Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari	Linee di indirizzo del MS - aprile 2009

Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali	
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”	DM 7/11/2008
Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali	Prov. Garante Privacy 24/07/2008
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)	DM 31/03/2008
Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci	Det. Agenzia 20/03/2008
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	DM 21/12/2007
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	D.Lgs n. 200 6/11/2007
Procedure amministrative relative allo svolgimento di indagini cliniche con dispositivi medici marcati CE	CM 26/02/2007
Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali	DM 12/05/2006
Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici	DM 2/08/2005
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	DM 17/12/2004

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 11 di 12
------------------------------------	---	--------------------------------------

Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali	
Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica.	DM 2/03/2004
Note per la corretta gestione di procedure correlate all'esecuzione delle ricerche cliniche dei medicinali	Note del 23/02/2004
Codice in materia di protezione dei dati personali	D.Lgs n.196 30/06/2003
Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico	D.Lgs n.211 24/06/2003
Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cosiddetto uso compassionevole)	DM 8/05/2003
Attività dei Comitati Etici istituiti ai sensi del Decreto Ministeriale 18 marzo 1998	CM n.6 2/09/2002
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	D.P. Istituto Superiore di Sanità 26/04/2002
Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali	D.P.R. n.439 21/09/2001
Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica	DM 30/05/2001
Sperimentazione clinica controllata in Medicina Generale e Pediatria di libera scelta	DM 10/05/2001
Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale	DEc. Dir. 28/12/2000
Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali	DEc. Dir. 25/05/2000
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	DM 23/11/1999
Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali	CM n.16 12/10/1999
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"	DM 13/05/1999
Chiarimenti sui Decreti Ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati sulla G.U. n. 123 del 28 maggio 1998	CM n.6 8/04/1999
Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina	DM 20/01/1999
Integrazioni all'allegato al Decreto 19 marzo 1998 "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"	DM 7/10/1998
Integrazione al Decreto 18 marzo 1998 "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche"	DM 15/09/1998
Criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali	DM 19/03/1998
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	DM 18/03/1998
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	DM 22/12/1997

Az. Osp. – Univ. Pisana	PROCEDURA AZIENDALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NO PROFIT	P.A. 112 Rev. 00 Pag. 12 di 12
------------------------------------	---	--------------------------------------

Leggi, Decreti e Circolari Ministeriali	
all'Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità dei soggetti interessati	
Recepimento delle Linee Guida della U.E. di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali	DM 15/07/1997
Decreto lgs. 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE	D.Lgs n.46 24/02/1997
Decreto lgs. 14 dicembre 1992, n. 507, emendato col D.lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE	D.Lgs n.507 14/12/1992

7.2 Delibere e Circolari della Regione Toscana

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 Ospedaliere Universitarie : sviluppo delle attività di ricerca e formazione attraverso il supporto dei 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”;	859 del 20.11.2006