



SOMMARIO

1	SCOPO	3
2	CAMPO DI APPLICAZIONE	3
3	RIFERIMENTI	4
4	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	6
5	REGOLAMENTO	6
	ARTICOLO 1	6
	ARTICOLO 2	7
	ARTICOLO 3	7
	ARTICOLO 4	8
	ARTICOLO 5	8
6	LISTA DI DISTRIBUZIONE	8

Gruppo di redazione: Silvia Benemei (Ufficio di segreteria CEAVC); Alessandro Maria Vannucchi (Direttore CRIMM), Luca Boni (Resp. Clinical Trial Center)

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDAZIONE	Lucia Turco	Direttore Sanitario	16/05/2019	Firmato in originale
VERIFICA	Filomena Autieri	U.O. Accreditamento Qualità e Risk Management	23/04/2019	Firmato in originale
APPROVAZIONE	Rocco Damone	Direttore Generale	17/05/2019	Firmato in originale

Consultabile nella intranet

1 INTRODUZIONE

Le sperimentazioni cliniche di Fase I rappresentano un passaggio particolarmente delicato nel corso dello sviluppo clinico dei farmaci, necessitando di strutture e procedure adeguate per garantire la sicurezza e il benessere dei soggetti partecipanti e il rispetto degli standard di qualità definiti dalle *Good Clinical Practice*. La costituzione di una struttura rispondente alle disposizioni vigenti in termini di standard strutturali, organizzativi e procedurali, inerenti l'organizzazione fisico/ambientale, la competenza del personale sanitario, il corretto ottenimento e la registrazione dei dati clinici e di laboratorio, rappresenta un elemento imprescindibile per la conduzione di sperimentazioni di Fase I.

2 SCOPO

Il presente regolamento definisce i principi generali di istituzione e funzionamento della Unità di fase I (Clinical Trial Unit 1, CTU-1) al fine di garantirne le attività come unità di servizio della AOUC Careggi, indispensabile alla attivazione ed alla facilitazione dello svolgimento delle sperimentazioni cliniche di Fase I, in ottemperanza a quanto definito dalle disposizioni vigenti in materia.

3 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente regolamento è applicato da tutti i professionisti coinvolti a titolo diverso in sperimentazioni cliniche di Fase I per l'accesso e l'utilizzo delle *facilities* organizzate, mantenute e messe a disposizione dalla CTU-1.

4 RIFERIMENTI

- Decreto Ministeriale 15 luglio 1997, "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997.
- Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico", Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 184 del 9 agosto 2003.
- Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, "Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali".
- Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria", Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005.
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200, recante "Principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali", Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007.
- Decreto del Ministero della Salute 21 dicembre 2007, "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico", Supplemento ordinario n. 51 della Gazzetta Ufficiale n. 53 del 3 marzo 2008, e s.m.i.
- Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute", pubblicato nel supplemento ordinario n. 201/L alla Gazzetta Ufficiale n. 263 del 10 novembre 2012
- Determina n. 1 dell'AIFA, 7 gennaio 2013, recante "Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche di medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità competente all'Agenzia italiana del farmaco", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 10 del 12 gennaio 2013
- Determina AIFA n. 809/2015 "Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre

2007, n. 200", Gazzetta Ufficiale n. 158 del 10 luglio 2015, contenente i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I. In conformità al D.M. 19 marzo 1998, "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali", la Determina identifica, in linea generale, i centri/unità/reparti clinici nei quali è possibile condurre le sperimentazioni cliniche di fase I su pazienti e/o su volontari sani.

- Determina AIFA n. 451/2016 "Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015." Gazzetta Ufficiale n. 78 del 4 aprile 2016, contenente le modalità per l'autocertificazione del possesso dei requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I, di cui alla Determina AIFA n. 809/2015.

5 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

- CRO, Clinical Research Organization
- CTC, Clinical Trial Center
- CTU-1, Clinical Trial Unit per studi di Fase I
- CEAVC, Comitato Etico Regionale, Regione Toscana, Sezione Area Vasta Centro
- CRIMM, Centro Ricerca e Innovazione delle Malattie Mieloproliferative
- QA, Quality Assurance

6 REGOLAMENTO

- La CTU-1 fornisce istituzionalmente alcune *facilities* centralizzate necessarie per il corretto svolgimento delle sperimentazioni cliniche di Fase I.
- La CTU-1 opera come unità di servizio nella AOU Careggi. In quanto tale, la CTU-1 ed il personale che supporta le attività non può sostituirsi, in nessuna fase e per nessuna delle attività, allo Sperimentatore Principale e suoi delegati nella conduzione dei singoli studi.

ARTICOLO 1

Struttura operativa ed Organigramma. La CTU-1 è articolata in conformità a quanto definito dalle disposizioni vigenti e secondo quanto rappresentato nell'Allegato 1¹. Dal punto di vista amministrativo, legale e gestionale, tutto il personale inserito nell'organigramma mantiene la propria afferenza istituzionale originale, di dipartimento e struttura operativa, e deve essere considerato *in disponibilità* per le attività svolte presso la CTU-1. In particolare, l'organigramma del personale che opera presso la CTU-1 è il seguente: (1) Direttore Medico abilitato alla professione, laureato in Medicina e Chirurgia da almeno 8 anni con esperienza nel settore e buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica, responsabile della supervisione degli studi e della Unità; (2) un medico farmacologo; (3) uno o più medici laureati da almeno 5 anni di cui uno con conoscenza delle procedure di rianimazione e che faccia da referente della CTU-1 presso la SOD di rianimazione dell'AOU Careggi competente degli interventi di emergenza avanzati presso la CTU-1 e presso le eventuali SOD di rianimazione che ricoverino un paziente partecipante ad uno studio di Fase I nel corso dello stesso; (4) almeno un laureato in Farmacia/CTF per la gestione dei farmaci sperimentali; (5) un coordinatore infermieristico ed almeno un infermiere di ricerca; (6) almeno due figure con laurea idonea (es. biologia/biotecnologie) per la gestione di campioni biologici così da garantire la continuità temporale delle attività; (7) una figura di raccordo con i Promotori/CRO delle diverse sperimentazioni, nonché con le competenti Autorità Regolatorie; (8) a) Responsabile del Laboratorio Centralizzato per la gestione di storage dei campioni biologici, identificato nel CRIMM, e b) Responsabile del Laboratorio Generale per la

¹ **Reclutamento del personale in accordo all'organigramma** I nominativi del personale nella attuale conformazione dell'organigramma sono riportati nell'Allegato 1. Per le funzioni ed i ruoli cui ancora non corrisponde un nominativo (QA/auditor, almeno una unità di personale; datamanager, almeno una unità di personale se necessario; biostatistico, almeno una unità di personale se necessario) o per cui si è proceduto alla identificazione di personale non afferente alla AOU Careggi (personale per la gestione di campioni biologici, almeno due unità di personale; personale di raccordo con Promotori ed autorità Competenti, una unità di personale), nonché per il farmacologo clinico (una unità di personale, attualmente coincidente con il Direttore Medico incaricato) si prevede di pianificare ed avviare procedure di reclutamento *ad hoc* in ambito aziendale.

gestione delle analisi da effettuarsi a livello locale e l'esecuzione delle analisi di competenza. Si ritiene inoltre necessaria la identificazione di (9) una figura a carattere amministrativo per la gestione dei flussi amministrativi ed informativi. In aggiunta alle figure professionali sopra descritte, collaboreranno con la struttura ulteriori figure professionali già afferenti al Clinical Trial Center dell'AOU Careggi, per le specifiche attività di Quality Assurance (QA), monitoraggio, auditing, analisi statistica e gestione dei dati, previste dalla Determina AIFA 809/2015 e rispondenti ai criteri del DM 15 Novembre 2011. In particolare: (a) almeno una persona con funzioni di responsabile QA e auditing; (b) almeno un monitor studio-specifico, qualora non reso disponibile dal Promotore della sperimentazione; (c) almeno un data manager, se necessario in base allo studio specifico; (d) almeno una persona esperta in statistica, se necessaria in base allo studio specifico. Per la conduzione di studi non profit viene costituito il Clinical Trial Quality Team, che opera in accordo ai criteri vigenti stabiliti da AIFA ed il cui personale viene inserito nell'organigramma della CTU-1. Il Direttore Medico ed il Responsabile del CRIMM, di concerto con il CTC, definiscono le procedure operative standard in conformità a quanto stabilito dal presente Regolamento. In funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, la CTU-1 si avvarrà di singoli professionisti dell'AOU Careggi identificati dai Promotori come Sperimentatore Principale dello studio stesso presso il Centro clinico locale e che abbiano accordato la propria disponibilità a ricoprire tale ruolo. Né il Direttore Medico né il Responsabile del CRIMM sono responsabili delle attività specifiche correlate ai singoli studi, che rimangono in capo allo Sperimentatore Principale. Ogni Sperimentatore Principale dovrà essere formato ed aggiornato in tema di Good Clinical Practice (GCP) e procedure della CTU-1 e dovrà obbligatoriamente condividere con il personale operante presso la CTU-1 la valutazione sulla fattibilità dello studio prima di procedere alla predisposizione della documentazione di sua competenza necessaria alla richiesta di parere al Comitato Etico ed alle Autorità Competenti. Il coinvolgimento del singolo professionista come Sperimentatore Principale che risponde ai requisiti della CTU-1 per lo svolgimento di una sperimentazione di fase I sarà formalizzato nella convenzione tra il Promotore ed AOU Careggi, che eventualmente comprenda l'Università di Firenze qualora dovuto in accordo alla afferenza istituzionale del singolo professionista. Su richiesta dello Sperimentatore Principale, per ogni singolo studio, sentito il parere motivato del Direttore Medico, sarà possibile coinvolgere personale non presente nell'organigramma della CTU-1, a condizione che sia in possesso dei requisiti previsti dalla normativa vigente. Nominativi e ruoli del personale esterno saranno inclusi nell'elenco degli operatori autorizzati a svolgere attività legate allo specifico protocollo di ricerca. Per tutto il personale operante presso la CTU-1, indifferentemente dalle modalità di afferenza dettagliate sopra, saranno documentate e mantenute presso la CTU-1 stessa la job description, il curriculum vitae, e le informazioni riguardanti le attività di formazione teorica e pratica, ivi compresa la formazione e l'aggiornamento in merito alle GCP.

Eventuali variazioni dell'organigramma di cui all'Allegato 1, richieste successivamente all'approvazione del presente Regolamento, verranno gestite in accordo alle procedure operative adottate presso la CTU-1, e non richiederanno un formale aggiornamento dello stesso.

Per eventuali attività o funzioni non previste dal succitato organigramma sarà possibile prevedere la stipula di specifiche convenzioni di attività, che assicurino e garantiscano la piena operatività della struttura.

ARTICOLO 2

Accesso e formazione. L'accesso alla CTU-1 implica la conoscenza, l'accettazione ed il rispetto del Regolamento e delle procedure operative standard della CTU-1. La CTU-1 è responsabile, di concerto con il CTC, dell'organizzazione di Corsi educativi rivolti agli sperimentatori della AOU Careggi finalizzati ad illustrare la normativa vigente ed informare circa le modalità operative della CTU-1, ivi compresi criteri e termini di accesso alla stessa. L'accesso alla CTU-1 per l'effettuazione di una sperimentazione clinica è subordinato alla partecipazione al Corso educativo da parte dello Sperimentatore Principale e dei co-Sperimentatori, inclusi Infermieri di ricerca, *Study coordinator*, *Data manager*, coinvolti nel singolo studio. È responsabilità della CTU-1 la definizione di un calendario annuale del Corso educativo che garantisca la possibilità di accesso degli sperimentatori afferenti alla CTU-1 per la realizzazione degli studi in cui sono coinvolti.

ARTICOLO 3

Procedure per l'attivazione di una sperimentazione di Fase I. Preliminarmente alla richiesta di parere al CEAVC e di autorizzazione ad AIFA, lo Sperimentatore Principale valuta la fattibilità tecnica e logistica della sperimentazione clinica di Fase I con il Direttore Medico della CTU-1, o suo delegato, e con il Responsabile del CRIMM, o suo delegato, che valuta con il Responsabile del Laboratorio Generale o suo delegato, le eventuali attività di laboratorio

connesse. Il Direttore Medico della CTU-1 e lo Sperimentatore Principale, con l'ausilio della figura di raccordo [v. sopra (7)] della CTU-1, a seguito della conclusione positiva dell'iter di approvazione dello studio clinico di Fase I, organizzano la *Site Initiation Visit* e ne supportano l'effettuazione fornendo al Promotore quanto richiesto per l'attivazione dello studio. Nelle fasi successive, tutte le attività di raccordo e comunicazione con il Promotore e suoi delegati saranno direttamente in capo, sia in termini di responsabilità che di attuazione, dallo Sperimentatore Principale e/o suoi delegati.

ARTICOLO 4

Laboratorio. Il Laboratorio per i campioni biologici degli studi di fase 1 è una *facility* fornita dalla CTU-1 che si articola in due strutture: il Laboratorio del CRIMM ed il Laboratorio Generale di AOUC. Per quanto riguarda il laboratorio, identificato all'interno del CRIMM, è situato al Cubo 3, ed è l'unico abilitato alla manipolazione e allo storage dei campioni biologici connessi con le sperimentazioni di Fase I. La gestione dei campioni biologici che, in accordo alle specifiche del protocollo richiedono una manipolazione localmente, prima della spedizione, e/o l'eventuale conservazione in condizioni controllate, viene effettuata esclusivamente da personale dedicato del CRIMM, dal momento della ricezione nel laboratorio del CRIMM a quello della spedizione, o distribuzione comunque sia, in accordo con le procedure studio-specifiche. La fattibilità delle procedure connesse alla gestione dei campioni biologici deve essere preventivamente concordata tra lo Sperimentatore Principale dello studio e il Responsabile del CRIMM. La gestione ordinaria dei campioni ematici, siano essi processati localmente dal Laboratorio Generale della AOU Careggi o spediti senza manipolazione ad un laboratorio centralizzato, rimane di esclusiva pertinenza dello Sperimentatore Principale e/o suoi delegati. Per quanto riguarda la SODc Laboratorio Generale AOUC, presso la quale verranno valutati eventuali analiti che il protocollo prevede di eseguire localmente, la fattibilità delle procedure connesse all'effettuazione delle suddette analisi richieste dal protocollo deve essere preventivamente concordata tra lo Sperimentatore Principale dello studio e il Responsabile della SODc Laboratorio Generale AOUC.

ARTICOLO 5

Supporto economico delle attività. Al netto dei costi della sperimentazione clinica da rimborsare ad AOU Careggi ed indipendentemente dalla pubblica amministrazione (AOU Careggi e/o Università di Firenze) cui sono destinati i proventi della sperimentazione, la convenzione deve prevedere una voce di budget specifica per l'accesso ai servizi clinici della CTU-1. Un'addizionale voce di budget specifica dovrà essere prevista qualora la sperimentazione richieda la processazione di campioni biologici nel laboratorio della CTU-1 (CRIMM). Sono esentati dalla quota-contributo gli studi no-profit ricompresi nel perimetro del Decreto Ministeriale 17 Dicembre 2004. Per quanto riguarda la copertura dei costi delle analisi del singolo studio il rimborso dovrà essere concordato con lo sponsor e non potrà comunque essere inferiore al valore contabilizzato nel prontuario della REGIONE TOSCANA..

ARTICOLO 6

Disposizioni per il supporto economico delle attività. In via transitoria, in accordo ai tempi necessari all'entrata a regime delle attività della CTU-1, al netto del rimborso destinato ad AOU Careggi per la copertura dei costi dovuti all'esecuzione di esami aggiuntivi previsti dal protocollo di studio, si tratterà il 15% del compenso previsto per ciascun paziente arruolato, destinando il 5% alla CTU-1 ed il 10% al laboratorio del CRIMM, Per quanto riguarda il coinvolgimento della SODc Laboratorio Generale AOUC e la copertura dei costi generali di gestione si prevede un bonus forfettario di 500 Euro a studio. Le percentuali ed i bonus previsti possono andare incontro ad eventuale modulazione in base alle caratteristiche peculiari del singolo studio, qualora sia previsto un carico di lavoro particolarmente alto. Similmente, per quegli studi che necessiteranno di eventuali supporti per funzioni non proprie della CTU-1 e del Laboratorio CRIMM/SODc Laboratorio Generale, ma previste nell'ambito del CTC, quale ad esempio il data management, si potranno prevedere quote di contributo aggiuntive.



7 LISTA DI DISTRIBUZIONE

Direttori e Staff DAI

UO Igiene ed Organizzazione Ospedaliera

Segreteria Comitato Etico Area Vasta Centro