SOP_22

VOLONTARI SANI

REVISIONI DEL DOCUMENTO	
REV. N°	DATA
1.0	17/01/2022

SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DELLE SOP 1 (REV.04), 2 (REV.05), 3 (REV.05), 4 (REV.04), 5 (REV.04), 8 (REV.05), 40 (REV.00)			
REV. N°	PAR. N°	ALL. N°	MOTIVO
1.0	/	/	La presente SOP sostituisce in toto le SOP 1, 2, 3, 4, 5, 8, 40 per emissione del nuovo SdQ.

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTA	Dott.ssa Elisa Iacopini	Gruppo della Qualità		
	Dott.ssa Catia Castiglioni	Coordinatore Infermieristico		
VERIFICATA	Dott. Alberto Argentiero	Quality Assurance		
	Dott.ssa Federica Marchetti	Quality Assurance AOUP		
APPROVATA	Dott. Giovanni Gori	Responsabile Medico Studi di Fase I		
EMESSA	Dott. Stefano Giuliani	Direttore UO Accreditamento e Qualità AOUP		

La U.O. 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.

INDICE

1. SCOPO 4

2. CAMPO DI APPLICAZIONE 4

3. DESTINATARI 4

4. RESPONSABILITÀ 4

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI 4

6. MODALITÀ OPERATIVE 5

7. ENTRATA IN VIGORE E MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO 10

8. RIFERIMENTI 10

9. ALLEGATI 10

1. SCOPO

Descrivere la procedura di gestione del reclutamento, inclusione nel database, accoglienza ed indennizzo dei volontari sani nelle sperimentazioni cliniche condotte presso il CFCSF.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica a tutte le sperimentazioni cliniche condotte nel CFCSF.

3. DESTINATARI

Destinatari per applicazione
Direttore Medico
Quality Assurance
Quality Assurance in Training
Sperimentatori

Destinatari per conoscenza
Tutto il personale del CFCSF.

4. RESPONSABILITÀ

	Gestione Archivio di Qualità	Gestione Archivio delle Sperimentazioni	Controllo accesso agli archivi
QA	R	I	R
GdQ	C	I	C
RAQS	R	C	R
CRC	-	R	-

R= Responsabile; C= Collaboratore; I= Informato

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
AOUP: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
CFCSF: Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci
CRC: Clinical Research Coordinator
CRO: Contract Research Organization
CTQT: Clinical Trial Quality Team
CV: Curriculum Vitae
D.M.: Decreto Ministeriale
GCP: Good Clinical Practice
GdQ: Gruppo della Qualità

ISF: Investigator's Site File
JD: Job Description
P.A.: Procedura Aziendale
QA: Quality Assurance
RAQS: Responsabile Archivio di Qualità e delle Sperimentazioni
SdQ: Sistema di Qualità
SOP: Standard Operating Procedure
TMF: Trial Master File
UO: Unità Operativa

6. MODALITÀ OPERATIVE

L'arruolamento di VS in una sperimentazione clinica svolta all'interno del CFCSF prevede le seguenti fasi:

- reclutamento;
- visita di idoneità e inserimento nel database;
- identificazione e accoglienza;
- calcolo dell'indennizzo;
- pagamento.

Modalità di reclutamento dei volontari sani

Per il reclutamento dei VS il CFCSF si avvale di materiale informativo (volantini, brochure, etc.) a cui fa seguito una visita di screening per definire l'idoneità e quindi l'inserimento nel database dei VS del centro.

Diffusione di materiale informativo ai fini del reclutamento

Il materiale informativo, preliminarmente valutato e approvato dal CE (D.M. 21 dicembre 2007), viene utilizzato per divulgare le informazioni relative allo studio e il bando per il reclutamento dei VS con le modalità approvate dal CE.

Visita di idoneità e inserimento nel database

I soggetti interessati a partecipare ad una sperimentazione clinica presso il CFCSF possono richiedere un appuntamento per eseguire una visita di idoneità all'inserimento nell'elenco dei potenziali VS per mezzo telefonico o via e-mail. Tali contatti sono presenti nel materiale informativo divulgato.

La visita di idoneità si svolge all'interno dei locali del CFCSF. I VS sono accolti dal personale sanitario/amministrativo nella zona dedicata e identificati mediante un documento di identità che sarà fotocopiato e inserito nella cartella clinica del soggetto e registrato sull'apposito modulo ("Registro entrata-uscita", **ALL_02_SOP_24**).

A un potenziale volontario, che esprima l'intenzione di partecipare agli studi condotti presso il CFCSF, saranno consegnati da parte del personale infermieristico e medico i moduli di "Foglio informativo e dichiarazione di consenso al trattamento dei dati personali" (**ALL_01_SOP_22**). Il personale medico dovrà fornire al VS tutte le informazioni necessarie lasciandogli il tempo di leggere e capire il foglio

informativo, di chiedere ulteriori informazioni ed esprimere i propri dubbi prima della firma; una volta firmato il modulo di consenso, il VS dovrà consegnarlo al medico del CFCSF, che a sua volta lo dovrà datare e firmare. Il volontario riceverà una copia del consenso e l'originale sarà conservato nella sua cartella personale. Contestualmente alla firma del consenso per l'inserimento nel database, il volontario firma anche quello relativo al trattamento dei dati personali, con il quale autorizza il personale del CFCSF e il personale esterno, per conto di AOUP/CFCSF, al trattamento degli stessi.
Solo dopo che il modulo di consenso sarà stato firmato, si procederà con la visita di idoneità, che prevede la compilazione di un questionario anamnestico e l'esecuzione di un esame obiettivo. Il medico è responsabile della conduzione della visita e della compilazione della "Scheda raccolta dati idoneità volontari sani" (**ALL_02_SOP_22**), che contiene i dati generali, anamnestici e obiettivi del soggetto.
Dopo la visita, il medico provvederà al rilascio dell'idoneità clinica che attesterà con la compilazione del modello ("Esito idoneità clinica", **ALL_03_SOP_22**).

Per ogni soggetto che si presenta per la valutazione dell'eventuale idoneità all'inserimento nel database viene allestita una cartella personale cartacea, contrassegnata da uno *Unique Number* ed archiviata all'interno dell'armadio contenente l'Archivio di Qualità.
La cartella personale di ogni soggetto dovrà contenere almeno i seguenti 3 documenti:

- dichiarazione di consenso al trattamento dei dati personali, datati e firmati dal soggetto e dal medico che lo ha valutato (**ALL_01_SOP_22**);
- "Scheda raccolta dati idoneità volontari sani", riportante i dati raccolti in occasione della valutazione clinica (**ALL_02_SOP_22**)
- la dichiarazione di idoneità clinica (**ALL_03_SOP_22**).

I dati raccolti attraverso la cartella cartacea saranno poi trasferiti dal GdQ nella banca dati costituita da un file Excel denominato "Data Base Volontari Sani", sempre aggiornato e collocato in apposita cartella del server aziendale AOUP, il cui accesso è limitato al personale autorizzato. A cadenza annuale un membro del GdQ procede alla stampa e alla firma del registro, che viene archiviato nell'Archivio di Qualità.
Nel file Excel "Database Volontari Sani" sono riportate le informazioni contenute nella "Scheda raccolta dati idoneità volontari sani" (**ALL_02_SOP_22**).
Il volontario non può essere contattato per partecipare ad una sperimentazione clinica:

- se ritenuto non idoneo;
- se ritira il suo consenso all'iscrizione nel database stesso.

Il volontario può richiedere in ogni momento la cancellazione dei propri dati dal database.

Arruolamento del VS
L'arruolamento del VS prevede 3 fasi:

1) **Fase di screening**
   Nella fase di screening protocollo-specifica, il volontario che giunge al CFCSF viene accolto dall'infermiere/personale amministrativo presso la sala di attesa, dove viene identificato

attraverso l'esibizione di un documento di identità valido che sarà fotocopiato e conservato nella cartella clinica del soggetto. Successivamente, il soggetto viene condotto dal personale sanitario nelle stanze di reparto/ambulatorio del CFCSF dove il medico sperimentatore provvederà a informare il soggetto circa lo studio e a richiedere il consenso informato scritto. Solo dopo l'ottenimento del consenso, il soggetto sarà sottoposto alla visita medica e alle eventuali indagini diagnostiche di screening secondo il protocollo di studio.

2) **Fase di trattamento**

Gli studi su VS, condotti sotto stretta sorveglianza in idonei locali con uscite allarmate, potranno essere eseguiti nei locali del CFCSF.

In questa fase viene ripetuta la medesima procedura di accoglienza e identificazione del volontario prevista per la fase di screening, ed è compito dell'infermiere istruire il soggetto circa il divieto di portare con sé alcun tipo di sostanza, bevanda o alimento, salvo diversa prescrizione da parte dei medici sperimentatori, e comunque in accordo a quanto stabilito dal protocollo di studio; sarà invece consentito portare gli effetti personali per l'igiene della persona e strumenti di lavoro e/o svago quali telefono cellulare, pc, libri. Gli oggetti personali non ritenuti necessari alla conduzione dello studio saranno conservati in luogo sicuro protetto da chiave (affidata all'IR) fino all'uscita del soggetto dal CFCSF.

Inoltre, il volontario viene informato sul divieto di uscita dai locali del Centro (salvo diversa autorizzazione, rilasciata da parte del DM) e sulla distribuzione del vitto (che perverrà dal servizio dietetico dell'AOUP). L'infermiere controlla che il soggetto esegua tali disposizioni e lo accompagna personalmente nella propria postazione presso la corsia di degenza o presso l'ambulatorio.

Al VS viene consegnata una card (documento protocollo-specifico o "Tesserino del partecipante", **ALL_02_SOP_24**) con i propri dati, il codice dello studio cui partecipa da portare con sé durante tutto il periodo della sperimentazione.

Al termine del ricovero/visita ambulatoriale, il volontario viene accompagnato all'uscita dall'infermiere.

3) **Visite di follow-up**

Il volontario che giunge al CFCSF per le visite di follow-up previste dal protocollo di studio viene accolto dall'infermiere di turno presso la sala di attesa dove viene riconosciuto attraverso l'esibizione di un documento di identità valido. Successivamente, il soggetto viene condotto dall'infermiere negli ambulatori del CFCSF dove il medico sperimentatore procede con le valutazioni indicate nel protocollo di studio (es. visita medica, indagini diagnostiche e/o laboratoristiche).

Al termine del ricovero/visita ambulatoriale, il volontario viene accompagnato all'uscita dall'infermiere.

Calcolo dell'indennizzo dei volontari sani agli studi clinici

In Italia non esiste alcuna linea guida o normativa specifica sull'indennizzo per i volontari arruolati in uno studio clinico ma, sulla base di una vasta letteratura, appare opportuna la necessità di prevedere un rimborso adeguato per il volontario arruolato in uno studio clinico.

Come sancito dal DM 21 dicembre 2007, il ricercatore ha l'obbligo di comunicare al CE "gli eventuali indennizzi a copertura di spese vive nei casi previsti" e "le procedure per fornire un'indennità per mancato guadagno, nel solo caso dei volontari sani".
Questa procedura si rende necessaria per fornire uno strumento standardizzato per la valutazione dell'indennizzo da corrispondere al volontario per la partecipazione ad uno studio clinico presso il CFCSF. La decisione finale sulla congruità dell'indennizzo proposto, per ciascun studio, spetta al CE.
Le attività previste da particolari protocolli di studio non descritte in questo documento saranno valutate singolarmente (l'entità del rimborso verrà stabilito comparando la nuova attività con quelle già definite).
Vengono elencati di seguito i criteri oggettivi che rappresentano il riferimento per definire l'ammontare globale dell'indennizzo.

Prelievi di sangue	inserimento ago-cannula	**20 euro**
	prelievo venoso con lavaggio della cannula	**5 euro** (prezzo unitario)
Esami pre- e post-studio (arruolamento e follow-up)	prelievi, ECG, raccolta urine, test psicopatologici (MMPI-2 e SCL-90-R#053), ecc. eseguiti all'arruolamento ed alla visita di follow-up	**15 euro** (prezzo unitario)
Raccolta di urine/feci	raccolta urine	**5 euro/intervallo raccolta (max 16 euro/24 ore)**
	raccolta feci	**20 euro/24 ore**
Restrizioni	restrizioni imposte dal protocollo (per ciascun giorno che precede lo studio)	**5 euro /24 ore**
Somministrazione del farmaco	orale	**5 Euro**
	invasiva (intramuscolo, endovena)	**15 Euro/die**
	mediante sondino nasogastrico	**30 Euro/die**

Compilazione schede diario	compilazione schede diario a casa	**5 Euro /die**
Permanenza nel Centro	presenza continua	**8 Euro /ora**
	ritorno per procedure che richiedano una permanenza < 1 ora (es. prelievi e/o somministrazione del farmaco)	**10 Euro /volta**
Disagio causato da particolari procedure di studio	minore	**5 Euro /8ore**
	moderato	**50 Euro /8 ore**
	maggiore	**100 Euro /8 ore**

Esempi di valutazione "qualitativa" di disagio			
	MINORE	MODERATO	MAGGIORE
Apparato cardiovascolare	monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ECG	cateterismi inserimento ago cannula in vena periferica	ECG da sforzo
Apparato respiratorio	radiografia del torace	spirometria	test con istamina, metacolina, allergeni
Apparato gastrointestinale			introduzione sondino naso-gastrico

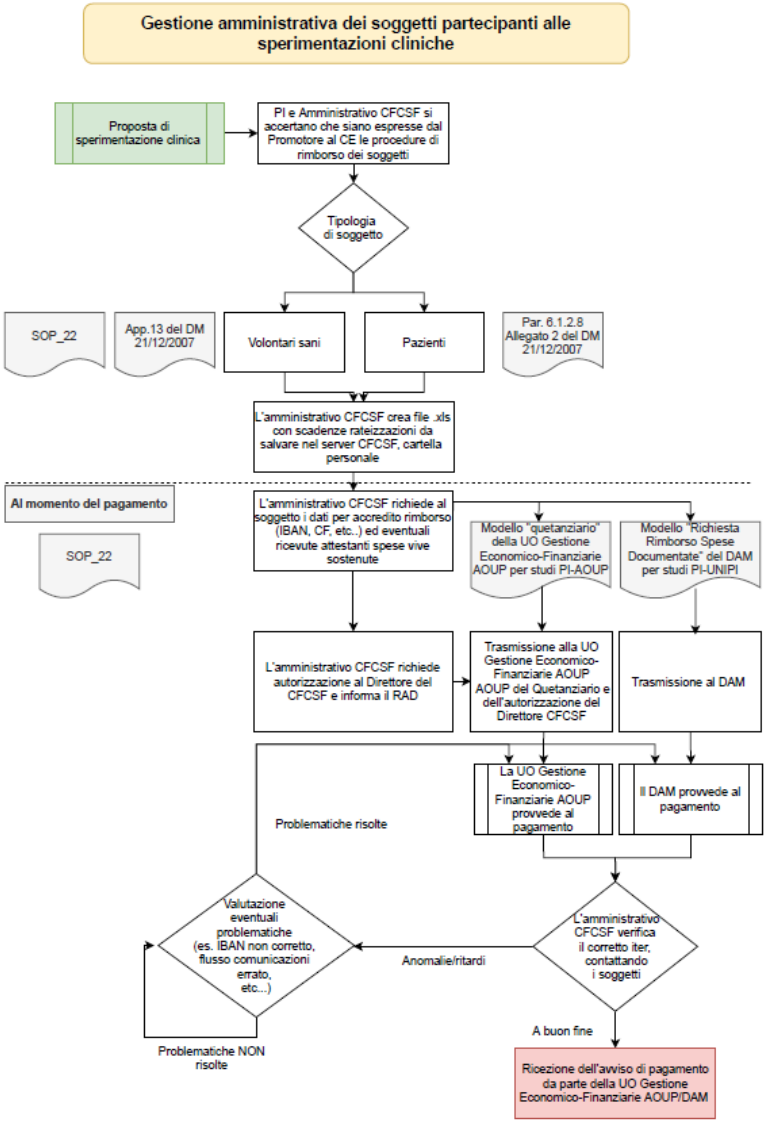
- Ai volontari che decidono autonomamente di ritirarsi dallo studio sarà corrisposto un indennizzo proporzionale alla durata della loro partecipazione;
- ai volontari usciti per evento avverso sarà dovuto l'intero indennizzo;

- se il disegno dello studio prevede l'impegno di riserve (per eventuali drop-out), è prevista un'indennità di 50 euro una tantum per la disponibilità all'eventuale partecipazione allo studio. Qualora il soggetto dovesse partecipare allo studio, l'indennizzo sarà maggiorato di tale importo.

La quota prevista dal protocollo può essere dilazionata in base alle visite sostenute previste dal protocollo medesimo, oppure erogata per intero, il tutto stabilito dalla convenzione. Le rate di pagamento saranno di volta in volta calcolate e delineate sul foglio informativo che il volontario sano avrà letto e firmato. Sia l'entità, che la modalità di rateizzazione dell'indennità saranno comunque preventivamente approvate dal CE.

Pagamento volontario sano

Il personale amministrativo del centro consegna al VS un documento da compilare con tutti i dati personali e l'IBAN tramite il quale riceverà il pagamento della quota prevista dal protocollo di studio.
Il pagamento del VS avviene attraverso i canali degli uffici amministrativi aziendali AOUP come indicato nel flusso di processo sottostante e in accordo alle normative vigenti.



7. ENTRATA IN VIGORE

La SOP entra in vigore 14 giorni dopo l'emissione, fatti salvi i casi di urgenza per i quali sarà specificata la relativa data di applicazione.

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 o del CFCSF. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione deve essere effettuata almeno ogni 2 anni.

8. RIFERIMENTI

DM 15/07/1997 e s.m.i.:
D.M. 19 marzo 1998;
D.Lgs n. 211 del 24 giugno 2003;
D.Lgs n. 200 del 6 novembre 2007;
D.M. 21 dicembre 2007;
Determina AIFA n.809/2015:
ICH-GCP;
Regolamento UE n. 536/2014 del 16 aprile 2014;
GDPR 2016/679;
Iltis AS. *Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation.* Med Philos. 34, 68-90, 2009;
Dickert N et al. *Paying research subjects: an analysis of current policies.* Ann Intern Med. 136, 368-73, 2002;
Resnick DB. *Increasing the amount of payment to research subjects.* Med Ethics. 34, e14, 2008.

9. ALLEGATI

ALL_01_SOP_22	Foglio informativo e dichiarazione di consenso al trattamento dei dati personali
ALL_02_SOP_22	Scheda raccolta dati idoneità volontari sani
ALL_03_SOP_22	Esito idoneità clinica