

Roma lì 12.Aprile.2011

Ufficio Attività Ispettive GCP

Possibili caratteristiche operative per garantire la qualità dei Centri e delle sperimentazioni di Bioequivalenza e/o Biodisponibilità(BE/BA) nel rispetto delle GCP secondo le linee guida e gli orientamenti regolatori internazionali e nazionali .

A. Del Vecchio, F. Galliccia, U. Filibeck

Il presente documento e relative appendici sono stati redatti tenendo conto delle linee guida internazionali in materia, con particolare riferimento a quelle dell'EMA e del WHO (v.bibliografia), tenendo conto dei risultati delle verifiche dell'Ispettorato GCP condotte a livello nazionale ed internazionale e dei risultati degli altri ispettorati UE, di quanto emerso nelle riunioni del gruppo Ispettori GCP dell'EMA nonché delle norme nazionali vigenti in materia.

NB: Il presente documento, pur essendo redatto in tutte le sue parti con terminologie prescrittive(“deve”, “debbono” ecc.) non ha valore obbligatorio , se non per le parti già previste dalle vigenti norme, ma vuole costituire un utile riferimento quale punto di arrivo per le strutture che eseguono sperimentazioni di bioequivalenza e/o biodisponibilità (BE/BA).

ELENCO DEI CONTENUTI

Aspetti generali

Appendice 1 : Requisiti delle Centri clinici per le sperimentazioni di BE/BA

Appendice 2: Requisiti dei laboratori per le sperimentazioni di BE/BA

Appendice 3: Lista delle procedure operative standard

Bibliografia

ASPETTI GENERALI

Lo scopo del presente documento anche se redatto con termini prescrittivi non è quello di stabilire misure obbligatorie, ma vuole riassumere gli elementi presenti nelle linee guida internazionali e nelle norme nazionali in materia, al fine di costituire un obiettivo di riferimento per garantire la qualità sia delle strutture private, sia delle strutture pubbliche o ad esse equiparate, che conducono sperimentazioni di BE/BA, siano esse a fini industriali che a fini non industriali. Sono ovviamente obbligatori gli elementi già previsti dalle norme vigenti.

I requisiti si applicano alle attività e responsabilità delle strutture di BE/BA mentre i promotori delle sperimentazioni hanno responsabilità diverse relative al disegno dello studio, alla raccolta e analisi dei dati preclinici e a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa vigente in materia e comunque sono responsabili di garantire e assicurare la qualità delle sperimentazioni cliniche (D.M. 15/07/97: all. 1 GCP)

Nei casi di conduzione di sperimentazioni di BE/BA a fini non industriali meglio definite nel D.M. 17 dicembre 2004, è necessario che la struttura oltre a requisiti di cui al presente documento, si doti anche di un team per la qualità delle sperimentazioni non profit (Clinical Trial Quality Team/CTQT) che abbia i requisiti e svolga i compiti di cui al documento AIFA CTQT, aprile 2008, "Requisiti minimi per la partecipazione al progetto AIFA per la qualità nelle sperimentazioni a fini non industriali", pubblicato nel sito web AIFA, Ispettorato GCP, e successivi aggiornamenti. Questo Team per la qualità potrà operare per tutte le sperimentazioni non profit della struttura ospedaliera, comprese quelle di BE/BA, condotte via via nei diversi reparti ospedalieri.

Le strutture che conducono sperimentazioni di BE/BA devono possedere i seguenti requisiti specificati nelle relative appendici:

- a) requisiti generali per la parte clinica, inclusi quelli relativi per garantire interventi di emergenza avanzati e relativi requisiti di qualità (appendice 1);
- b) requisiti generali dei laboratori e relativi requisiti di qualità (appendice 2);
- c) requisiti procedurali specifici per la qualità dettagliati in procedure operative standard (appendice 3) secondo la specificità della struttura e della sperimentazione.

E' necessario inoltre seguire quanto indicato nei seguenti documenti internazionali

1. requisiti procedurali e strutturali di cui al documento EMA/INS/GCP: Reflection paper on guidance for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples (EMA/INS/GCP /532137/2010 GCP Inspectors Working Group-26 August 2010)
2. requisiti procedurali e strutturali di cui al documento WHO - Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009

Appendice 1

REQUISITI DEI CENTRI CLINICI PER LE SPERIMENTAZIONI DI BE/BA

A) Requisiti di carattere generale

Le strutture di BE/BA debbono essere conformi, nelle parti applicabili, all'atto allegato al decreto del Presidente della Repubblica 14 Gennaio 1997 e relative applicazioni normative regionali, con particolare riferimento ai seguenti paragrafi:

- a) Requisiti minimi generali
- b) Requisiti strutturali e tecnologici generali
- c) Requisiti minimi per l'assistenza specialistica ambulatoriale
- d) Requisiti minimi per i servizi di medicina del laboratorio
- e) Requisiti minimi per l'attività diagnostica per immagini
- f) Requisiti minimi per l'attività di emergenza
- g) Requisiti minimi per l'area di degenza
- h) Requisiti minimi per la medicina nucleare
- i) Requisiti minimi per l'attività in regime di day-hospital
- l) Requisiti minimi per la gestione farmaci e materiale sanitario
- m) Requisiti minimi per il servizio di sterilizzazione
- n) Requisiti minimi per il servizio di disinfezione

Inoltre tutte le strutture che eseguono sperimentazioni di BE/BA devono possedere i requisiti sotto riportati, fatta salva la necessità che la struttura ove si svolge la sperimentazione di BE/BA, deve ottemperare a tutti i requisiti ed ottenere tutte le autorizzazioni previste dalle norme vigenti per le strutture sanitarie, siano esse nazionali, regionali o locali.

Taluni requisiti sono applicabili solo nei casi di arruolamento di volontari sani e saranno indicati con le lettere (Vs).

1) **Organizzazione della struttura**

- a) L'edificio deve essere strutturato in maniera adeguata per il tipo di studi che vengono eseguiti e nel rispetto delle norme di igiene ospedaliera e di sicurezza vigenti.
- b) L'entrata e l'uscita dalla struttura deve essere controllata (Vs).
- c) La struttura deve avere un'area per la registrazione, lo screening e l'esame medico dei soggetti (Vs).
- d) La struttura deve avere un'area per il ricovero dei soggetti che possieda le seguenti caratteristiche:
 - essere abbastanza spaziosa in modo da permettere il passaggio delle attrezzature mediche;
 - letti inclinabili e adattabili per il peso;
 - testate dei letti fornite di presa elettrica e campanello per chiamare gli infermieri.
- e) La struttura deve avere un'area ricreativa qualora i soggetti rimangano la notte o comunque per periodi prolungati presso la struttura stessa (Vs).
- f) La struttura deve avere un'area per la preparazione dei pasti o per la ricezione di essi dall'esterno (Vs). Nei casi in cui l'assunzione di cibo influenzi i risultati della sperimentazione, deve essere presente documentazione adeguata sulla preparazione dei pasti per dimostrare la conformità di essi con quanto previsto dal protocollo di studio.
- g) I servizi igienici devono essere in un numero sufficiente rispetto ai soggetti ricoverati e devono essere forniti di serrature che permettano l'apertura degli stessi anche dall'esterno in caso di emergenza.
- h) La struttura deve assicurare che siano messe in atto misure per evitare che i soggetti durante la loro permanenza non abbiano accesso agli uffici, cucina, laboratori, ecc.
- i) La struttura deve essere organizzata in modo che sia possibile monitorare tutti i soggetti presenti, in particolare durante la permanenza presso la struttura dei soggetti nelle ore notturne.
- j) La struttura deve avere un locale dedicato ed adeguatamente attrezzato per la ricezione, conservazione e gestione del farmaco sperimentale (IMP) e, se del caso, del prodotto di confronto. Tale locale deve essere accessibile solo al personale autorizzato.

- k) Qualora la struttura sia privata e la farmacia della stessa esegua operazioni di produzione, che includono anche la sola etichettatura, tale farmacia deve essere certificata e autorizzata secondo le GMP dall'Ufficio competente dell'AIFA.
- l) La struttura deve avere una zona dedicata al trattamento e conservazione dei campioni biologici.
- m) La struttura deve avere un archivio, con misure antincendio, nel quale conservare i documenti delle singole sperimentazioni, di cui al capitolo 8 delle GCP (allegato 1 al DM 15 luglio 1997), la documentazione della formazione del personale, le procedure operative standard e quant'altro previsto dalla normativa vigente in materia. Deve essere nominato un responsabile dell'archivio.
- n) La struttura deve possedere un gruppo elettrogeno in caso di blackout.
- o) I contratti e gli accordi con i promotori delle sperimentazioni devono dettagliare le responsabilità e le procedure per la comunicazione immediata allo sperimentatore di eventuali nuovi dati di sicurezza/tossicologici dell'IMP utilizzato nella sperimentazione.

2) Attrezzature mediche

La struttura deve essere dotata di:

- a) apparecchiature per la rianimazione;
- b) strumenti per la visita medica;
- c) elettrocardiografo;
- d) strumenti per il processamento dei campioni;
- e) frigoriferi e congelatori allarmati con registrazione in continuo della temperatura;
- f) sistema di monitoraggio centralizzato in continuo (temperatura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ECG, ossimetria, etc.);

3) Emergenze

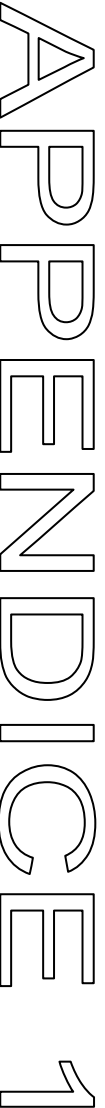
- a) La struttura, qualora situata al di fuori di un ospedale, deve avere un accordo con l'Ospedale più vicino (Ospedale di riferimento) per la gestione delle emergenze che possano verificarsi durante le sperimentazioni cliniche. Il personale del pronto soccorso dell'Ospedale di riferimento deve essere a conoscenza della presenza di tale struttura i BE/BA, del tipo di sperimentazioni che sono ivi condotte e del fatto che soggetti arruolati presso tale struttura potrebbero essere portati presso il pronto soccorso in caso di emergenza.
- b) La struttura deve essere realizzata in modo da garantire l'accesso facilitato ad una ambulanza: porte, corridoi ed ascensori devono permettere il trasporto di una barella senza difficoltà.
- c) La struttura deve avere un sistema validato di gestione immediata delle emergenze (rianimazione e stabilizzazione) e di trasferimento successivo all'Ospedale di riferimento, quando necessario. Periodicamente lo staff della struttura deve partecipare a simulazioni di diversi tipi di emergenze che possono verificarsi presso la struttura stessa. Tali simulazioni devono essere documentate.
- d) Il personale della struttura deve essere opportunamente formato sulle pratiche iniziali di rianimazione come la gestione delle vie aeree e la ventilazione, l'intubazione e la somministrazione di liquidi, di adrenalina, la rianimazione cardio-polmonare (RCP) e l'uso del defibrillatore. Come minimo il personale medico deve ricevere formazione sul supporto immediato delle funzioni vitali (ILS). Tale formazione deve essere ripetuta annualmente.
- e) Deve essere utilizzabile un carrello per le emergenze in ogni area principale che può essere spostato rapidamente dove è necessario.

Il carrello deve contenere almeno:

- ossigeno e strumentazione relativa
- strumenti per l'intubazione, tracheotomia di emergenza e incannulamento
- liquidi per infusione IV
- ambu bag o equivalente per la ventilazione assistita
- attrezzature per l'aspirazione
- defibrillatore
- ECG e misuratore pressione del sangue

L'ECG e il defibrillatore devono funzionare sia a batteria che a rete normale: questo è importante se il soggetto deve essere trasferito in ospedale.

Il contenuto del carrello deve essere controllato ogni settimana e i controlli documentati. Le date di scadenza dei medicinali sul carrello devono essere controllate regolarmente e ciò documentato. Se il carrello o i farmaci sono sigillati, tale chiusura deve essere controllata settimanalmente.



- f) Devono essere presenti pulsanti di allarme nelle aree dove i soggetti staranno durante la permanenza nella struttura (docce, bagni, reparti, area ricreativa). Il personale della struttura deve essere in grado di aprire le porte dei servizi igienici dall'esterno in caso di emergenza.
- g) Ai soggetti deve essere fornito uno o più numeri di contatto attivi 24 ore per le emergenze quando essi sono fuori dalla struttura. Nello stesso tempo la struttura deve conservare i numeri di telefono dei soggetti per poterli contattare in caso di necessità.
- h) La struttura deve avere un piano per i casi imprevisti, che deve includere la disponibilità di specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP.

4) Personale

- a) I nominativi del personale e le relative funzioni devono essere descritti in un organigramma.
- b) La struttura deve avere un numero di personale qualificato e adeguato alle attività da svolgere e formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e sulla gestione delle emergenze mediche.

In particolare:

- un direttore medico, abilitato alla professione, responsabile della supervisione clinica degli studi, laureato in medicina e chirurgia da almeno 5 anni, con specializzazione in area medica e con documentata esperienza internistica, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica
- un medico farmacologo o con documentata esperienza nel settore
- uno o più medici (laureati da almeno 3 anni) di cui almeno uno con conoscenze nelle procedure di rianimazione e almeno uno, nei casi di sperimentazioni su volontari sani, con specializzazione in Farmacologia clinica o materie equivalenti
- almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci (conservazione, dispensazione, contabilità, etc.)
- almeno un infermiere, con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, con conoscenza e documentata formazione nelle procedure di rianimazione e nelle GCP (Infermiere di Ricerca)
- almeno una persona con laurea idonea incaricata del trattamento e della conservazione dei materiali biologici raccolti durante lo studio e della loro trasmissione al laboratorio incaricato delle analisi
- lo sperimentatore principale deve avere esperienza clinica rilevante e specializzazione attinente alla patologia eventualmente trattata

Inoltre la struttura deve utilizzare un monitor o facente parte dell'organigramma della struttura stessa o fornito da ciascun promotore per ogni specifica sperimentazione.

Tali monitor debbono essere in possesso di requisiti di cui al D.M. 31 marzo 2008.

La struttura deve avvalersi di un auditor in possesso dei requisiti di cui al D.M. 31 marzo 2008 per una verifica (audit) almeno annuale sul sistema di qualità della struttura e almeno su una sperimentazione condotta nell'anno.

- c) La struttura può avvalersi, in funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, di singoli professionisti, come oncologi, infettivologi, cardiologi, etc.
- d) Le eventuali sperimentazioni di BE/BA in pediatria, qualora ritenute eticamente accettabili dal Comitato etico competente in materia ai sensi delle norme vigenti, possono essere condotte solo in reparti ospedalieri pediatrici e comunque solo se nell'ambito del team sperimentale vi siano medici specializzati in pediatria e specializzati in discipline attinenti al protocollo dello studio.
- e) La struttura deve dimostrare di avere sempre presente un numero sufficiente di personale qualificato durante i giorni delle somministrazioni e le notti in cui i soggetti pernottano presso la struttura.
- f) Qualora la struttura svolga attività di analisi statistica e/o gestione dei dati si dovrà dotare del personale e dei requisiti previsti dal D.M. 31 marzo 2008 .
- g) Deve essere presente documentazione (job description, curriculum vitae, registrazione della formazione teorica e pratica), che dimostri che il personale in servizio presso la struttura possieda i requisiti previsti dal presente documento, compresa la formazione e l'aggiornamento in GCP.

5) Studi su volontari sani

- a) Ai soggetti deve essere consegnato un tesserino con i dettagli dello studio a cui stanno partecipando.
- b) La struttura deve metter in atto un sistema sicuro di identificazione dei soggetti, utilizzando per esempio una identificazione fotografica, in modo di essere sicuri dell'identità dei soggetti in ogni fase dello studio. In ogni caso deve essere conservata copia del documento di identità di ogni soggetto arruolato.

- c) La struttura deve registrare in un database i soggetti reclutati negli studi.
- d) Un volontario sano non può partecipare ad uno studio se non sono passati 6 mesi dal precedente.
- e) I medici di famiglia dei volontari sani devono essere avvertiti della partecipazione alla sperimentazione del proprio assistito e debbono essere fornite loro le informazioni sulle modalità da seguire per garantire ogni utile collaborazione con il responsabile dello studio. Qualora il volontario sano non rilasci il proprio consenso a tale comunicazione sarà escluso dallo studio.
- f) Studi su donne in età feconda e su persone di età inferiore ai 18 anni possono essere eseguiti solo per motivate esigenze. Per i minori è comunque necessario attenersi a quanto previsto dalle specifiche norme e linee guida dell'Unione europea in vigore e successivi aggiornamenti o integrazioni.

B) Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza avanzati

È possibile che siano programmate sperimentazioni di BA con farmaci ad alto rischio. Tali sperimentazioni in conformità all'articolo 3, commi 1 e 2, del D.Lvo 200/2007, possono essere condotte esclusivamente nel paziente nei casi in cui i benefici previsti per la sua patologia ne giustifichino i rischi. In tale tipologia di sperimentazioni con farmaci sperimentali ad alto rischio, che saranno definiti dal Comitato etico competente al momento del rilascio del parere, ai sensi del D.Lvo 211/2003, sono necessari i seguenti requisiti specifici:

la struttura deve dimostrare che personale con esperienza e formato adeguatamente nel settore delle emergenze sia presente nei giorni di somministrazione del medicinale sperimentale. I medici clinici in servizio presso la struttura devono essere formati sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali (ALS) e devono avere esperienza nella gestione delle emergenze mediche. Questo può essere ottenuto con diverse modalità:

- medici clinici della struttura possono partecipare su base periodica a team ospedalieri di rianimazione per essere certi di una continua formazione sull'identificazione e gestione delle reali emergenze mediche.

E/o

- possono essere stipulati contratti con clinici adeguatamente formati con esperienza aggiornata nell'emergenza medica purché siano presenti presso la struttura durante i giorni delle somministrazioni. Tale personale a contratto deve possedere formazione nell'ALS, nel protocollo di studio e nelle GCP. Non è possibile che tale personale ricopra il ruolo di sperimentatore principale.

E/o

- le strutture di BE/BA possono essere collocate all'interno di un ospedale con reparto di rianimazione. La struttura deve poter contattare, se del caso, 24 ore al giorno il personale dell'ospedale che si occupa di gestire le emergenze, che deve arrivare nella struttura entro pochi minuti dall'emergenza.

La formazione nelle emergenze mediche e il continuo aggiornamento in questo settore da parte dei medici clinici in servizio presso la struttura di BE/BA, deve essere stabilita da apposita procedura operativa standard. Tale procedura deve prevedere, tra l'altro, la valutazione di tale formazione e competenza che deve essere documentata. La documentazione di tale formazione deve essere conservata presso la struttura.

C) Requisiti di qualità

La struttura deve avere un appropriato sistema di assicurazione di qualità (QA) e designare un responsabile della gestione di tale sistema; quanto sopra deve rispondere ai requisiti previsti dal D.M. 31 marzo 2008 (articolo 3, comma 1, lettera b)).

La struttura deve avere procedure operative standard (SOP), scritte, per ogni aspetto legato allo studio, di cui almeno quelle indicate in appendice 3, da integrare con SOP specifiche secondo la specificità della struttura e della sperimentazione.

Verifiche indipendenti della struttura clinica (audit) devono essere condotte per assicurare la conformità della stessa alla normativa vigente in materia e alle procedure operative standard. Rapporti degli audit devono essere preparati e conservati.

REQUISITI DEI LABORATORI PER LE SPERIMENTAZIONI DI BE/BA

A) Requisiti di carattere generale

Il laboratorio che effettua le analisi connesse con le sperimentazioni di BE/BA per svolgere la propria attività deve essere conforme ai requisiti nazionali, regionali e locali in materia (D.P.R. 14 gennaio 1997, etc.) e ottenere le relative autorizzazioni dalle autorità locali, secondo le normative vigenti in materia.

In ogni caso il laboratorio deve partecipare a programmi accreditati di controllo di qualità, interni ed esterni ed avere l'accreditamento regionale, ove previsto, o una certificazione di qualità specifica per i laboratori.

I laboratori sia pubblici che privati devono essere conformi alle *Good Laboratory Practice* (GLP) per le parti applicabili. Questo significa che non devono soddisfare tutti i requisiti previsti dalle GLP per i centri di saggio, ma solo quelli connessi con le attività portate avanti dal laboratorio stesso, né devono essere certificati GLP, elemento pertanto non necessario né sufficiente per la loro idoneità.

1) Organizzazione del laboratorio

- a) Il laboratorio deve disporre di locali adeguati alle attività da svolgere e deve essere progettato in modo da permettere adeguati flussi di lavoro ed evitare possibili interferenze con gli strumenti;
- b) il laboratorio deve disporre di aree separate per le diverse attività svolte al fine di assicurare sempre l'integrità dei campioni dello studio;
- c) il laboratorio deve essere dotato di aree di conservazione dei campioni e dei materiali, separate per prevenire contaminazioni o frammischiamento;
- d) le condizioni ambientali riguardo temperatura, flusso e pressione dell'aria (ove necessario), contaminazioni microbiche devono essere controllate;
- e) il laboratorio deve avere un archivio, con misure antincendio, nel quale conservare i documenti delle analisi delle singole sperimentazioni, la documentazione della formazione del personale, le procedure operative standard e quant'altro previsto dalla normativa vigente in materia. Deve essere nominato un responsabile dell'archivio.

2) Personale

- a) I nominativi del personale e le relative funzioni devono essere descritti in un organigramma;
- b) il laboratorio deve avere personale qualificato e adeguato alle attività da svolgere ed in possesso dei requisiti previsti dalle norme vigenti per il personale che opera nei laboratori secondo le diverse specificità dei laboratori stessi ed in relazione ai compiti e responsabilità attribuiti a ciascuno. Il personale deve essere altresì formato e aggiornato appropriatamente oltre che sulle tecniche di laboratorio, come previsto dalle norme vigenti per i laboratori, anche sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e sulla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche;
- c) il personale che utilizza specifici strumenti deve essere adeguatamente addestrato sul loro uso;
- d) il laboratorio deve disporre di un numero sufficiente di personale qualificato per svolgere le attività previste;
- e) deve essere presente documentazione (job description, curriculum vitae, registrazione della formazione teorica e pratica), che dimostri le funzioni, la qualifica e la formazione del personale in servizio presso il laboratorio.

3) Strumentazione ed apparecchiature

- a) La strumentazione e le apparecchiature devono essere adeguate alle attività da svolgere e devono essere qualificate, calibrate, controllate e sottoposte a manutenzione (ordinaria e straordinaria) e di tali attività deve essere conservata la relativa documentazione;
- b) deve essere presente una lista che riporti tutti gli strumenti e le apparecchiature utilizzate nel laboratorio e la programmazione delle relative attività di manutenzione e calibrazione;
- c) la strumentazione e le apparecchiature devono essere identificate univocamente e corredate di adeguati log-book.

4) Materiali e reagenti

- a) Le sostanze chimiche, reagenti, solventi e soluzioni devono essere etichettati per indicarne l'identità, la purezza, la concentrazione, la data di preparazione, il materiale di partenza, la data di validità e le condizioni di conservazione;
- b) deve essere messo in atto un sistema di controllo delle scadenze dei materiali utilizzati;
- c) le sostanze standard utilizzate devono essere di qualità adeguata.

5) Gestione dei campioni

- a) Il personale del laboratorio deve assicurarsi che i campioni ricevuti siano integri e in conformità ai documenti di consegna;
- b) ogni discrepanza dei campioni ricevuti deve essere notificata allo sperimentatore principale;
- c) ogni campione deve essere etichettato in modo univoco;
- d) deve essere attuato un sistema di tracciabilità di ciascun campione dall'arrivo all'analisi;
- e) le condizioni di conservazione dei campioni devono essere definite in istruzioni di lavoro o nel protocollo analitico, ove applicabile; il rispetto di tali condizioni deve essere controllato e documentato.

6) Analisi dei campioni

- a) Il protocollo clinico dello studio, ed eventuali emendamenti, devono essere forniti al laboratorio;
- b) devono essere preparate istruzioni di lavoro, concordate con il promotore della sperimentazione e/o lo sperimentatore principale, che dettagliano i metodi e le procedure per l'effettuazione delle analisi, qualora tali istruzioni non siano comprese nel protocollo clinico;
- c) il laboratorio deve assicurare che deviazioni serie dalle istruzioni di lavoro siano prontamente comunicate al promotore della sperimentazione o ad un suo rappresentante; l'impatto di tali deviazioni deve essere valutato e documentato;
- d) deve essere conservata documentazione attestante che le analisi sono state condotte secondo standard di qualità;
- e) tutte le analisi devono essere eseguite secondo metodi convalidati con definiti i criteri di accettabilità, ove applicabile;
- f) deve essere conservata documentazione attestante la convalida dei metodi;
- g) devono essere messi in atto test di routine per verificare l'affidabilità del sistema (system suitability);
- h) devono essere stabilite le condizioni per le eventuali ripetizioni delle analisi;
- i) devono essere valutati tutti i fattori che possono influenzare i risultati delle analisi;
- j) tutti i dati devono essere registrati direttamente, accuratamente e in maniera leggibile; è necessario riportare la data di effettuazione di ogni operazione e l'identità della persona che l'ha eseguita;
- k) i risultati delle analisi possono essere forniti con copia elettronica o cartacea; in tutti i casi è necessario garantire l'accuratezza e la completezza dei dati riportati.

7) Sistemi computerizzati

- a) Tutti i sistemi computerizzati usati per la registrazione, il processamento e la conservazione dei dati devono essere sviluppati, convalidati e mantenuti in modo da assicurare la validità, integrità e sicurezza dei dati;
- b) ogni modifica del dato deve essere tracciabile (audit trail);
- c) l'accesso ai sistemi computerizzati deve essere controllato.

8) Tutela dei soggetti in sperimentazione

- a) I risultati delle analisi devono essere revisionati, in tempi adeguati, da personale qualificato per identificare valori anomali o fuori specifica;
- b) deve essere messo in atto un sistema che assicuri che, qualora i risultati delle analisi possano avere rilevanza per la sicurezza dei soggetti in sperimentazione, ne sia data tempestiva comunicazione al promotore della sperimentazione e allo sperimentatore principale.

B) Requisiti di qualità

Il laboratorio deve avere un appropriato sistema di assicurazione di qualità (QA) e designare un responsabile della gestione di tale sistema, laureato in discipline sanitarie/scientifiche; quanto sopra deve rispondere ai requisiti previsti dal D.M. 31 marzo 2008 (articolo 3, comma 1, lettera b)).

Il laboratorio deve avere procedure operative standard (SOP), scritte, per ogni aspetto legato alle attività di laboratorio, di cui almeno quelle indicate in appendice 3 da integrare con SOP specifiche secondo la specificità del laboratorio e della sperimentazione.

Verifiche indipendenti del laboratorio (audit) devono essere condotte per assicurare la conformità dello stesso alla normativa vigente in materia e alle procedure operative standard. Rapporti degli audit devono essere preparati e conservati.

Appendice 3

LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

(la struttura deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie)

- Parte generale, sia per la parte clinica che per i laboratori

Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro)
Gestione della formazione del personale
Organizzazione dei turni del personale
Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit)
Organizzazione e programmazione di uno studio
Archiviazione documentazione
Contratti con i promotori
Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ispettorato GCP dell'AIFA di deviazioni critiche alle GCP, deviazioni critiche al protocollo di studio e successivi emendamenti e dell'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati nonché di comunicazione delle relative azioni correttive

- Parte clinica

Valutazione e gestione del rischio dell'IMP
Gestione del rischio delle sperimentazioni
Stesura e revisione del protocollo di studio
Emendamenti al protocollo
Consenso informato e foglio informazioni
Ottenimento del consenso informato
Stesura, revisione e compilazione delle CRF (Case Report Form)
Cartella clinica e ambulatoriale
Investigator's Brochure
Investigator's file
Documentazione da inviare al CE e all'AC per l'approvazione del protocollo e/o emendamenti
Piano di Monitoraggio, esecuzione del monitoraggio (inclusa la verifica dei dati originali)
Gestione del farmaco sperimentale, compresi moduli e modalità per la contabilità del farmaco
Preparazione lista di randomizzazione, procedure di apertura del cieco
Raccolta e gestione dati clinici di sicurezza
Stesura revisione e approvazione del trial report
Gestione emergenze:
a) trasferimento dei soggetti all'ospedale più vicino, nei casi di emergenza; tale SOP deve includere la previsione di come tutte le informazioni mediche importanti sul soggetto e sullo studio siano trasferite all'ospedale;
b) gestione delle emergenze, incluso le procedure di trattamento dei casi di emergenza in acuto;
c) formazione e mantenimento della formazione nelle procedure di rianimazione;
d) procedure di emergenza medica comune come arresto cardiaco, anafilassi, ipotensione, sincope;
e) procedure di evacuazioni dei soggetti a causa di un incendio, che tengano conto del fatto che uno studio può essere in corso (es. trasferimento di un paziente che è sottoposto da una flebo);
f) adeguata presenza dei medici durante il periodo di studio;
g) disponibilità di assistenza medica al di fuori delle ore lavorative e contatti con i promotori delle sperimentazioni;
h) conservazione dei codici di randomizzazione e procedure di apertura del cieco in emergenza;
i) procedura che assicuri che i SUSAR e i SAE siano comunicati senza ritardi, così che gli studi in corso possano essere emendati o interrotti;

Manutenzione ordinaria e straordinaria apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books)

Data base dei soggetti

Screening e arruolamento dei soggetti

Modalità di identificazione dei soggetti

Coinvolgimento del medico curante dei soggetti

Pagamenti dei soggetti

Procedure per l'entrata e uscita dalla struttura

Gestione del check-in e check-out dei soggetti

Monitoraggio clinico dei soggetti all'interno della struttura

Programmazione, preparazione e fornitura dei pasti per i soggetti

Raccolta campioni di sangue dai soggetti

APPENDICE 3

APPENDICE 3

Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di sangue dei soggetti.

-Parte di laboratorio

Pulizia della vetreria

Gestione carico e scarico materiale di consumo

Gestione sostanze chimiche, manipolazione, stoccaggio e smaltimento

Preparazione soluzioni standard e soluzioni tampone

Gestione campioni biologici (ricevimento, accettazione, controllo dei campioni e della documentazione di accompagnamento, procedure per la conservazione dei campioni, smaltimento)

Analisi campioni biologici

Gestione dei valori fuori specifica

Spedizione campioni biologici presso altri laboratori analitici (se applicabile)

Validazione di un metodo bioanalitico

Criteri di accettazione batch analitici

Integrazione dei cromatogrammi

Elaborazioni dati di farmacocinetica

Rianalisi dei campioni

Identificazione delle apparecchiature del laboratorio e programmazione manutenzione e calibrazione

Utilizzo, pulizia, calibrazione, manutenzione ordinaria e straordinaria strumenti e apparecchiature

N.B. eventuali altre attività non comprese nell'elenco suddetto devono essere oggetto di SOP

Bibliografia

1. EMA/INS/GCP: Reflection paper on guidance for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples(EMA/INS/GCP /532137/2010 GCP Inspectors Working Group-26 August 2010)
2. WHO - Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009
3. EMA- CHMP Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 20 January 2010) (date for coming into effect 1 August 2010)
4. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: clinical laboratories (annex II), 5 settembre 2007
5. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: bioanalytical part, pharmacokinetic and statistical analyses of BE trials (annex VII), 12 marzo 2008
6. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: phase I units (annex V), 23 luglio 2008
7. D.P.R. 14 gennaio 1997 “Approvazione dell’atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l’esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private” (S.O. alla G.U. n. 42 del 20 febbraio 1997)
8. EMEA - Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (CHMP/SWP/28367/2007).
9. D.Lvo n. 200 del 6 novembre 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” (G.U. n. 261 del 9 novembre 2007)
10. D.M. 31 marzo 2008, “Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (G.U. n. 279 del 28 novembre 2008).
11. D.M. 15 luglio 1997 “Linee guida dell’Unione europea di Buona Pratica Clinica per l’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (CPMP/ICH 135/95) (S.O alla G.U.n.191del 18 agosto 1997).
12. D.P.R. n. 439 del 21 settembre 2001 “Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali” (G.U. n. 294 del 19 dicembre 2001).
13. D.M.19 marzo 1998 “Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali”(G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).
14. D.M. 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” (G.U. n. 43 del 22 febbraio 2005)
15. Normativa sulla sperimentazione clinica dei medicinali reperibile sul sito AIFA: http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa_index.htm
16. UE - REGOLAMENTO (CE) N. 1901/2006 del parlamento europeo e del consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004, e successive modifiche e aggiornamenti
17. EMEA - “Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children” (CPMP/EWP/462/95, 17 marzo 1997)
18. EMEA - “Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population” - Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
19. D.Lvo n. 211 del 24 giugno 2003 “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione delle Buona Pratica Clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico” (G.U. n. 184 del 9 agosto 2003).
20. ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry) Guidelines for Phase I Clinical Trial, 2007

B
I
B
L
I
O
G
R
A
F
I
A