

Roma lì 11 Maggio 2009

**Ufficio Attività Ispettive GCP**

**Proposta dell'ispettorato GCP al seminario AIFA del 11/5/2009 per  
sperimentatori no profit sui requisiti di qualità dei centri di fase I  
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 (1, 11, 12, 15, 16 e 17), dell'WHO (18), dell'ABPI (14), 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 Fase I.

-----

**ELENCO DEI CONTENUTI**

**Aspetti generali**

**Appendice 1: Requisiti delle Unità cliniche per le sperimentazioni di fase I**

**Appendice 2: Requisiti dei laboratori per le sperimentazioni di fase I**

**Appendice 3: Lista delle procedure operative standard**

**Bibliografia**

## ASPETTI GENERALI

### **1. Scopo**

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 delle unità (sia strutture private, sia strutture pubbliche o ad esse equiparate) che conducono sperimentazioni con farmaci di nuova istituzione (compresi quindi i cosiddetti studi recentemente definiti di fase 0) o comunque studi di fase I come definiti dagli articoli 2 e 3 del D.P.R. 439/2001, d'ora in poi definiti in maniera omnicomprensiva come studi di fase I, siano essi 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 unità di fase I, 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 (7) e comunque sono responsabili di garantire e assicurare la qualità delle sperimentazioni cliniche (3)

### **2. Strutture legittimate a condurre sperimentazioni di fase I**

Gli studi clinici di fase I sui pazienti possono essere condotti esclusivamente presso le unità di fase I di strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché di istituzioni sanitarie private, limitatamente a quelle previste dall'articolo 2 del decreto 19 marzo 1998 (5).

Gli studi clinici di fase I sui volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le unità di fase I di strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché di strutture private ai sensi dell'art.1 D.M.19 marzo 1998.

In tali strutture le sperimentazioni di fase I possono essere condotte o in singole unità dedicate alle sperimentazioni di fase I, o in alternativa nei reparti specialistici che per il periodo della sperimentazione utilizzano strutture, procedure e personale dell'Ospedale/IRCCS/Istituzione sanitaria privata di cui al richiamato D.M. 19/03/1998.

Nei casi di conduzione di sperimentazioni di fase I a fini non industriali meglio definite nel D.M. 17 dicembre 2004 (6), è opportuno 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 può essere dedicato alla eventuale unità di fase I della struttura o potrà operare per tutte le sperimentazioni non profit della struttura ospedaliera, comprese quelle di fase I, condotte via via nei diversi reparti ospedalieri.

Le sperimentazioni di fase I a fini non industriali, come tutte le sperimentazioni a fini industriali, sono tenute a seguire in toto, le GCP di cui all'allegato 1 al D.M. 15 luglio 1997 e non solo i principi.

In ogni caso il direttore medico dell'unità e/o del laboratorio, deve notificare per scritto all'Ispettorato GCP dell'AIFA ogni deviazione riscontrata durante la conduzione dello studio presso l'unità stessa, che riguardi:

- deviazioni critiche alle GCP;
- deviazioni critiche al protocollo di studio e successivi emendamenti;
- l'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati

entro 15 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti.

### **3. Requisiti delle Unità di fase I**

Le unità che conducono fasi I 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 (ove utilizzati) 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.

## Appendice 1

### REQUISITI DELLE UNITA' CLINICHE PER LE SPERIMENTAZIONI DI FASE I

#### A) Requisiti di carattere generale

Le unità debbono essere conformi, nelle parti applicabili, all'atto allegato al decreto del Presidente della Repubblica 14 Gennaio 1997 (8) 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 unità che eseguono sperimentazioni di fase I devono possedere i requisiti sotto riportati, fatta salva la necessità che la struttura ove si svolge la sperimentazione di fase I, 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 dall'unità deve essere controllata (Vs).
- c) L'unità deve avere un'area per la registrazione, lo screening e l'esame medico dei soggetti (Vs).
- d) L'unità deve avere un'area per il ricovero dei soggetti che possiede 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) L'unità deve avere un'area ricreativa qualora i soggetti rimangano la notte o comunque per periodi prolungati presso l'unità stessa (Vs).
- f) L'unità 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) L'unità 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) L'unità deve essere organizzata in modo che sia possibile monitorare tutti i soggetti presenti, in particolare durante la permanenza presso l'unità dei soggetti nelle ore notturne.
- j) L'unità 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 l'unità di fase I è un centro privato e la farmacia della stessa unità esegue 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) L'unità deve avere una zona dedicata al trattamento e conservazione dei campioni biologici.

- m) L'unità 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) L'unità 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 di fase I.

## 2) Attrezzature mediche

L'unità 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.);

In funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, potrebbe essere necessario che l'Unità sia dotata o abbia accesso a specifiche strumentazioni di carattere diagnostico e terapeutico quali ad esempio:

- a) servizi di radiologia, TAC, RMN;
- b) PET e medicina nucleare;
- c) Ecografo;
- d) Etc.

## 3) Emergenze

- a) L'unità, qualora situata al di fuori da un ospedale, deve avere un accordo con l'Ospedale più vicino (Ospedale di riferimento) per la gestione delle emergenze che possono verificarsi durante le sperimentazioni cliniche. Il personale del pronto soccorso dell'Ospedale di riferimento deve essere a conoscenza della presenza di tale unità, del tipo di sperimentazioni che sono ivi condotte e del fatto che soggetti arruolati presso tale unità potrebbero essere portati presso il pronto soccorso in caso di emergenza.
- b) L'unità 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) L'unità 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 dell'unità deve partecipare a simulazioni di diversi tipi di emergenze che possono verificarsi presso l'unità stessa. Tali simulazioni devono essere documentate.
- d) Il personale dell'unità 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 nell'unità (docce, bagni, reparti, area ricreativa). Il personale dell'unità 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 dall'unità. Nello stesso tempo l'unità deve conservare i numeri di telefono dei soggetti per poterli contattare in caso di necessità.
  - h) L'unità 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) L'unità 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 trattata
- un responsabile QA, in possesso di requisiti di cui al D.M. 31 marzo 2008

Inoltre l'unità deve utilizzare un monitor o facente parte dell'organigramma dell'unità 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.

L'unità 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) L'unità può avvalersi, in funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, di singoli professionisti, come oncologi, infettivologi, cardiologi, etc.
- d) Le sperimentazioni di fase I in pediatria 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) L'unità 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 l'unità.
- f) Qualora l'unità svolga attività di analisi statistica e/o gestione dei dati si dovrà dotare del personale e dei requisiti previsti dall'articolo 6 del D.M. 31 marzo 2008 (9).
- g) Deve essere presente documentazione (job description, curriculum vitae, registrazione della formazione teorica e pratica), che dimostri che il personale in servizio presso l'unità possiede 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) L'unità 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) L'unità 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 (10, 11 e 12) e successivi aggiornamenti o integrazioni.



### **B) Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza avanzati**

È possibile che siano programmate sperimentazioni di fase I con farmaci ad alto rischio. Tali sperimentazioni in conformità del combinato disposto dell'articolo 2, comma 2, del DPR 439/2001 e dell'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 dall'ISS al momento dell'autorizzazione ai sensi del D.Lvo 211/2003 (13) art. 2, comma 1, lettera t), punto 3, sono necessari i seguenti requisiti specifici:

L'unità 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 l'unità 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 dell'unità 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 l'unità 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 unità di fase I possono essere collocate all'interno di un ospedale con reparto di rianimazione. L'unità deve poter contattare, se del caso, 24 ore al giorno il personale dell'ospedale che si occupa di gestire le emergenze, che deve arrivare nell'unità 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 l'unità di fase I, 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 l'unità.

### **C) Requisiti di qualità**

L'unità 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)). L'unità 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 FASE I

### **A) Requisiti di carattere generale**

Il laboratorio che effettua le analisi connesse con le sperimentazioni di fasi I 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) l'unità 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 dettaglino 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**

*(l'unità 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
- Procedura per l'incremento delle dosi
- Contatti con altri reparti coinvolti nella sperimentazione (laboratori, Diagnostica di Immagine ecc.).
- 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 all'ISS
- 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;
  - j) procedure per l'incremento delle dosi, in condizioni di massima sicurezza
- 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 dall'unità
- Gestione del check-in e check-out dei soggetti

Monitoraggio clinico dei soggetti all'interno dell'unità  
Programmazione, preparazione e fornitura dei pasti per i soggetti  
Raccolta campioni di sangue dai soggetti  
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. EMEA - Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (CHMP/SWP/28367/2007).
2. 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)
3. 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).
4. 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).
5. D.M. 19 marzo 1998 “Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali”(G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).
6. 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)
7. Normativa sulla sperimentazione clinica dei medicinali reperibile sul sito AIFA: [http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa\\_index.htm](http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa_index.htm)
8. 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)
9. 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).
10. 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
11. EMEA - “Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children” (CPMP/EWP/462/95, 17 marzo 1997)
12. 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.
13. 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).
14. ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry) Guidelines for Phase I Clinical Trial, 2007
15. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: clinical laboratories (annex II), 5 settembre 2007
16. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: bioanalytical part, pharmacokinetic and statistical analyses of BE trials (annex VII), 12 marzo 2008
17. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: phase I units (annex V), 23 luglio 2008
18. WHO - Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009