

## Q&A alle Determine AIFA n. 809/2015 e n. 451/2016 inerenti ai requisiti minimi necessari per le strutture che eseguono sperimentazioni di Fase I

### 1. Autocertificazione della struttura di Fase I

#### Q&A 1.1

**Esiste una lista delle Unità di Fase I autocertificate idonee a condurre sperimentazioni di Fase I con medicinali considerati ad alto rischio?**

Al momento esiste solo una lista di Unità di Fase I autocertificate ai sensi della Determina AIFA 809/2015 disponibile sul sito dell'AIFA all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/node/19695> , non esiste una lista specifica per le Unità di Fase I idonee a condurre sperimentazioni con farmaci ad alto rischio.

#### Q&A 1.2

**È possibile sapere quali Unità di Fase I hanno ricevuto un'ispezione AIFA?**

Non è possibile rendere pubblica la lista delle Unità di Fase I ispezionate dall'AIFA poiché tale informazione potrebbe determinare un vantaggio per le Unità di Fase I ispezionate rispetto alle altre.

#### Q&A 1.3

**Una volta autocertificate, le Unità di Fase I devono rinnovare l'autocertificazione? È necessario inviare all'AIFA periodiche comunicazioni (training sostenuti, aggiornamento SOP, etc.)?**

Una volta autocertificate, le Unità di Fase I non devono rinnovare l'autocertificazione. È necessario inviare una nuova autocertificazione, solo nel caso in cui ci siano delle modifiche strutturali dell'Unità di Fase I, oppure nel caso in cui cambi il nominativo del Direttore Medico o, nel caso di strutture private, vi sia un rinnovo delle certificazioni rilasciate dall'ASL.

#### Q&A 1.4

**Dove è riportata la data d'inizio di operatività delle Unità di Fase I?**

Nel primo periodo della pubblicazione delle liste delle Unità di Fase I, le date presenti nell'elenco pubblicato sul sito web AIFA si riferivano alla data d'invio dell'autocertificazione.

Attualmente l'elenco delle Unità di Fase I pubblicato nel sito dell'AIFA mostra la reale data d'inizio attività, cioè la data in cui i centri sono realmente operativi (cioè 90 giorni dopo la prima autocertificazione).

#### Q&A 1.5

**Nei casi in cui per una sperimentazione di Fase I autorizzata o in corso al momento dell'entrata in vigore della Determina AIFA 809/2015 sia necessario implementare un emendamento, l'Unità di Fase I non autocertificata si deve autocertificare?**

Nei casi in cui per una sperimentazione di Fase I autorizzata o in corso al momento dell'entrata in vigore della Determina 809/2015, sia necessario implementare un emendamento, la Determina AIFA n.451/2016, prevede che la presentazione di tale emendamento non determini la necessità di un adeguamento del Centro ai requisiti previsti per le Unità di Fase I, qualora l'Unità non sia autocertificata. Cionondimeno, qualora l'AIFA o l'ISS o il CE ravvedano che un emendamento sottoposto per l'approvazione si identifichi come una nuova sperimentazione sarà ovviamente necessario presentare una nuova domanda e in questo caso i centri coinvolti dovranno essere autocertificati.

#### Q&A 1.6

**I dipartimenti cui afferiscono gli specialisti di cui l'Unità di Fase I può avvalersi, in funzione delle specifiche esigenze di ogni studio devono essere presenti nella lista delle Unità di Fase I?**

Solo qualora i soggetti in sperimentazione clinica venissero trattati anche presso i dipartimenti cui afferiscono gli specialisti, tali dipartimenti dovranno essere conformi ai requisiti previsti dalla Determina n. 809/2015 e inseriti nella lista delle Unità di Fase I con la relativa autocertificazione.

#### Q&A 1.7

**Ogni struttura, dove vengono condotte le diverse attività previste dal protocollo clinico di Fase I, deve essere autocertificata?**

In linea generale si fa presente che ogni struttura dove vengono condotte le diverse attività previste dal protocollo clinico di uno studio di Fase I deve far parte dell'Unità di Fase I autocertificata, anche se collocata in edifici diversi e il personale coinvolto deve essere quello dedicato alla Fase I e identificato nell'organigramma di detta Unità di Fase I.

Si fa presente che, oltre al laboratorio, qualunque struttura/reparto/ambulatorio dove i soggetti in sperimentazione clinica sono trattati, dovrà essere conforme ai requisiti previsti dalla Determina n. 809/2015 ed inseriti nella lista delle Unità di Fase I con la relativa autocertificazione. Diversamente, se la struttura/reparto/ambulatorio, è coinvolta per i soli esami specialistici (es. reparto di oculistica per un controllo di reazione avversa, reparto di cardiologia per la sola effettuazione di ECG, reparto di radiologia per l'effettuazione di es.TAC/RMN) non dovrà essere autocertificata. Dovranno essere ovviamente preparate delle procedure di raccordo tra l'Unità di

Fase I e tali reparti e i medici/sanitari coinvolti dovranno far parte della lista di delega compilata dallo sperimentatore principale ed essere formati oltre che sulle GCP e sul protocollo di studio, anche sulle procedure dell'Unità di Fase I.

#### Q&A 1.8

##### **In uno studio clinico di Fase I oncologico con un radiofarmaco le strutture di Medicina Nucleare da coinvolgere devono inviare l'autocertificazione per la Fase I ?**

Deve essere chiaramente specificato in quale luogo viene somministrato il radio-farmaco in sperimentazione: nel reparto di oncologia o nel reparto di medicina nucleare.

Si ricorda che l'Unità di Fase I è il luogo nel quale vengono trattati i pazienti arruolati negli studi clinici di Fase I: pertanto, se il farmaco sperimentale viene somministrato nel reparto di Medicina Nucleare, o se il paziente trattato viene ricoverato, anche temporaneamente in Medicina Nucleare, questo reparto deve autocertificarsi come Unità di Fase I ai sensi delle Determine AIFA (in questo caso, il reparto di Oncologia deve essere autocertificato come Unità di Fase I).

Inoltre, relativamente alla produzione di tale farmaco potremmo avere 2 situazioni:

1. se si tratta di un radiofarmaco "finito", cioè prodotto da industria/laboratorio autorizzato, esterno alla struttura sanitaria (pubblica o privata) nella quale opera l'Unità di Fase I, tale farmaco, in quanto "finito", non viene manipolato dalla radiofarmacia e/o dalla medicina nucleare dell'ospedale. È evidente che, in questo caso (farmaco "finito"), devono essere presenti delle rigorose procedure che ne traccino il trasporto dall'officina/laboratorio di produzione all'Unità di Fase I, dove viene somministrato il farmaco sperimentale, considerando la peculiarità del farmaco.
2. Se il radiofarmaco viene prodotto direttamente nella radiofarmacia e/o dal laboratorio per i radiofarmaci, di ospedali pubblici o strutture sanitarie private, della struttura sanitaria (pubblica o privata) nella quale opera l'Unità di Fase I, detti laboratori/radiofarmacie devono essere conformi all'art. 16 del D.lgs. 200/2007. È altresì evidente che, anche in questo caso (farmaco prodotto da laboratori interni alla struttura sanitaria), devono essere presenti delle rigorose procedure atte a dimostrare tutte le operazioni eseguite dal laboratorio all'Unità di Fase I, dove il radiofarmaco viene somministrato. È superfluo aggiungere che dette procedure devono essere connesse alle procedure specifiche dell'Unità di Fase I.

#### Q&A 1.9

##### **Nel caso di studi di Fase I/II o I/III, se la struttura partecipa solo alla Fase II e/o III dello studio clinico, deve comunque inviare l'autocertificazione come Unità di Fase I ?**

La legislazione italiana sulla sperimentazione clinica dei medicinali equipara gli studi di Fase I a quelli di Fase I/II e I/III; ciò è espressamente ribadito nell'art. 1, comma 3), del D.M. 27 aprile 2015 "Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia del Farmaco". Pertanto se una struttura dovesse condurre uno studio clinico di Fase I/II o I/III è obbligato ad autocertificarsi così come è previsto

dalle Determine AIFA n. 809/15 e n. 451/16. Nel caso in cui la struttura dovesse partecipare solo alle fasi II o III degli studi appena sopra citati, non vi è alcun obbligo relativo all'autocertificazione come Unità di Fase I. Nella documentazione che viene presentata all'Autorità competente per l'autorizzazione alla conduzione del protocollo clinico sperimentale, il nominativo di detta struttura potrà essere incluso nell'elenco dei siti sperimentali previsti e dovrà essere specificato che la struttura in questione sarà interessata solo alle fasi successive alla Fase I. La struttura potrà procedere alla conduzione della sperimentazione solo quando i risultati dello studio di Fase I (in particolare i dati di sicurezza) saranno comunicati alle Autorità competenti (Ufficio sperimentazioni cliniche dell'AIFA e CE locale) e agli sperimentatori interessati.

[apa@pec.aifa.gov.it](mailto:apa@pec.aifa.gov.it) (Ufficio Sperimentazione Clinica)

## 2. Modalità di notifiche di deviazioni agli Uffici competenti AIFA

### Q&A 2.1

**Qual è la modalità di notifica delle deviazioni critiche dalle GCP, delle deviazioni dal protocollo di studio e successivi emendamenti e dal venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati ?**

In merito alle procedure di notifica di deviazioni durante la conduzione di studi di Fase I previste dalla Determina AIFA n. 809/2015 si deve fare riferimento all'art.3, comma 5 che prevede in maniera implicita quanto previsto dall'All.I, punto 3 e dall'Appendice 3 (Lista delle Procedure Operative Standard). Poiché tra le deviazioni critiche alle GCP sono comprese quelle al protocollo di studio e successivi emendamenti, il direttore medico dell'Unità e/o del laboratorio, dovrà notificare per scritto all'Ufficio Ispezioni GCP e all'Ufficio sperimentazione clinica dell'AIFA tali deviazioni compreso il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati.

Si fa presente che con la recente riorganizzazione dell'AIFA, l'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza è stato diviso in due Uffici (Ufficio ispezioni GCP e Ufficio Ispezioni GVP) pertanto la notifica dovrà pervenire da parte del Direttore medico ai seguenti indirizzi di posta certificata:

[ispettorato-gcp@pec.aifa.gov.it](mailto:ispettorato-gcp@pec.aifa.gov.it) (Ufficio Ispezioni GCP)

[apa@pec.aifa.gov.it](mailto:apa@pec.aifa.gov.it) (Ufficio Sperimentazione Clinica)

## 3. Procedura di sospensione e autosospensione

### Q&A 3.1

**Qual è la procedura per l'autosospensione dell'Unità Fase I?**

L'Unità di Fase I, già autocertificata ed in attività, può mettere in atto una procedura di

autosospensione in conformità all'art.3, comma 5 della Determina AIFA n. 809/2015, (ad esempio, in caso di: trasferimento dei laboratori, sostituzione delle apparecchiature diagnostiche e un significativo aggiornamento della documentazione che per aspetti quantitativi o qualitativi cruciali richiedono tempi tecnici di comunicazione e formazione al personale, tali da non consentire il possesso dei requisiti fino al completamento di tali tempi, ecc.).

La risoluzione dei problemi che hanno determinato l'autosospensione, richiede, sulla base di procedure interne dell'AIFA, una "nuova" autocertificazione del centro; in questo caso non sarà necessario il periodo di attesa di 90 giorni previsto per la prima autocertificazione.

Sarà cura del Direttore medico dell'Unità di Fase I o del Direttore del laboratorio informare il Promotore dell'autosospensione e ridefinire le tempistiche per l'inizio (o la continuazione) della sperimentazione; peraltro, in specifiche situazioni, come per es. trasloco, riorganizzazione dell'Unità o mal funzionamento di specifiche attrezzature mediche, non sarebbe comunque possibile trattare i pazienti.

### Q&A 3.2

#### Qual è la procedura per la sospensione dell'Unità Fase I?

Nel caso in cui, durante un'ispezione GCP dell'AIFA, gli ispettori dovessero riscontrare gravi e significative carenze in merito ai requisiti previsti dalle Determinazioni AIFA, l'Unità di Fase I verrà sospesa e, dopo la risoluzione delle criticità, dovrà inviare una "nuova" autocertificazione, a questa seguirà una nuova visita ispettiva; nel caso descritto sarà necessario, prima dell'avvio delle attività, attendere 90 giorni dalla "nuova" autocertificazione prima della ripresa delle attività e l'ispezione da parte dell'Ispettorato GCP dell'AIFA.

Nel caso di studi non iniziati ma già approvati (o in via di approvazione) non sarà necessario sottoporre una nuova domanda di autorizzazione, fermo restando che il direttore medico del centro clinico di Fase I dovrà avvisare tempestivamente i promotori della sperimentazione e spiegare i motivi della temporanea eliminazione dalla lista dei centri di Fase I e le tempistiche per la ripresa delle attività con conseguente ritardo dell'avvio della sperimentazione. Resta inteso che la sperimentazione potrà iniziare solo dopo 90 giorni dalla nuova autocertificazione e dall'ispezione AIFA. Nel frattempo nulla impedisce la visita di inizio studio da parte del Promotore/CRO.

## 4. Personale in servizio presso l'Unità di Fase I

### Q&A 4.1

#### Qual è il ruolo del farmacologo in un'Unità di Fase I?

Il medico farmacologo o il medico con documentata esperienza nel settore, come previsto dalla Determinazione AIFA n. 809/2015, appendice 1, lettera A), punto 4), svolge un ruolo essenziale come figura professionale utile per fornire supporto ai clinici nell'impostare in modo razionale la terapia farmacologica e nella valutazione clinica dell'effetto dei farmaci, nell'individuazione e nella gestione dei farmaci ad alto rischio (Determinazione AIFA n. 809/2015, appendice 1, lettera B), nella

valutazione della concentrazione plasmatica del farmaco che dovrà essere correlabile all'efficacia e/o alla tossicità dello stesso, nel fornire al clinico eventuali suggerimenti pratici in merito ad opportune variazioni di dosaggio del farmaco sperimentale.

Ovviamente questo ruolo è fondamentale per gli studi non profit ma anche per gli studi profit il farmacologo fornisce supporto agli sperimentatori.

Si ricorda infatti che l'Unità di Fase I deve avere per ogni studio un piano per i casi imprevisti (Determina AIFA n. 809/2015 appendice 1, lettera A), punto 3), lettera j), che deve includere la disponibilità di specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP, pertanto il medico farmacologo è deputato alla preparazione di tale piano.

#### Q&A 4.2

##### **Chi è preposto a definire il livello del rischio del farmaco in un'Unità di Fase I?**

La figura del medico farmacologo o del medico con documentata esperienza nel settore è fondamentale nell'individuazione del farmaco ad alto rischio.

Nello specifico, si definiscono farmaci ad alto rischio: farmaci i cui studi di Fase I, in conformità all'articolo 2, commi 1 e 2, del D.P.R.439/2001, non vengono condotti o non sono stati condotti su volontari sani, ma "che possono essere eseguiti nell'uomo malato, trattandosi di prodotti farmaceutici per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità che presentano rischi non accettabili nei volontari sani"; (art. 2, comma 2, DPR 439/2001); sostanze ad elevata tossicità come dimostrato da dati *evidence based*, da pubblicazioni scientifiche internazionali accreditate, e/o dall'Investigator Brochure; sostanze ritenute ad alta tossicità da parte dello sperimentatore sulla base delle conoscenze di cui dispone.

Inoltre, nel documento "Qualità e sicurezza delle cure nell'uso dei farmaci- Raccomandazioni, Integrazione e Formazione" (Settembre 2010) pubblicato dal Ministero della Salute si definiscono "Farmaci ad alto rischio o ad alto livello di attenzione" (\*)

quei farmaci che richiedono particolare attenzione nella gestione ed uso, a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico e dell'alta possibilità di interazioni, ad esempio: agonisti adrenergici, anestetici generali endovena, anestetici locali iniettabili, bloccanti neuromuscolari, anticoagulanti, eparina, warfarin, antiaritmici, antineoplastici, stupefacenti, oppioidi, benzodiazepine endovena, digossina, insulina, ipoglicemizzanti orali, sodio nitroprussiato, soluzioni concentrate di sodio cloruro, soluzioni concentrate di potassio cloruro, soluzioni concentrate di potassio, soluzioni di calcio, soluzioni di magnesio etc.

(\*) Adattato da: ISMP's List of High-Alert Medications, Institute for Safe Medication Practices, USA.

#### Q&A 4.3

##### **Il medico farmacologo può essere sostituito da altro professionista con laurea in discipline scientifiche in un'Unità di Fase I?**

Il medico farmacologo (Determina AIFA n. 809/2015, appendice 1, lettera A) punto 4), la cui figura deve essere presente nell'organigramma dell'Unità di Fase I, può essere un medico specializzato

in Farmacologia, in alternativa, un medico con documentata esperienza nel settore della farmacologia clinica (per es. un medico specializzato nella patologia oggetto dello studio che conduce da molti anni sperimentazioni di Fase I (esperienza documentata nel CV). Questa figura non può essere sostituita da un Farmacista, anche se con specializzazione in Farmacologia Clinica o Farmacia Ospedaliera, o da un biologo o da un laureato in altre discipline scientifiche. Il medico farmacologo può far parte del Comitato etico competente; in questo caso non potrà partecipare alle procedure di approvazione dello studio clinico di Fase I nel quale è coinvolto.

#### Q&A 4.4

**È possibile accorpare alcune figure all'interno dell'Unità di Fase I (ad es il ruolo del Farmacologo medico con quello di Direttore Medico)?**

La Determina AIFA n. 809/2015 individua e distingue figure professionali diverse ma nulla impedisce che determinati ruoli possano concentrarsi su una stessa persona, anche se è necessario porre attenzione sull'eventuale sovrapposizione dei ruoli nella catena delle responsabilità.

Ad esempio, non è possibile che la figura del monitor coincida con quella di auditor o quella di auditor con quella di responsabile della gestione dei campioni biologici e dei farmaci.

Inoltre, deve essere posta la massima attenzione al controllo sui conflitti d'interesse (che ricadrebbe sotto le sanzioni del Codice Penale (art. 501) e del Codice Civile (art. 2628)).

#### Q&A 4.5

**Il personale in servizio presso l'Unità di Fase I deve essere in organico presso la struttura?**

Il personale dell'Unità di Fase I può essere sia personale in organico sia personale proveniente da altre strutture pubbliche, oppure anche consulenti privati con i quali si stipula specifico contratto. Tale personale deve essere definito nell'organigramma.

#### Q&A 4.6

**È necessario che gli specialisti di cui l'Unità di Fase I può avvalersi che eseguono procedure obbligatorie per lo studio siano delegati dallo sperimentatore principale dello studio nel documento "lista di deleghe" pur non afferendo direttamente alla struttura di Fase I? Ci deve essere allineamento tra organigramma e "Delegation of Authority"?**

Ai sensi delle GCP ICH R2, è necessario preparare una lista di deleghe in cui lo sperimentatore principale elenchi le persone idoneamente qualificate alle quali delega compiti significativi relativi allo studio, tra cui ovviamente gli eventuali specialisti. Quindi ci può essere un disallineamento tra l'organigramma e la lista di deleghe.

#### Q&A 4.7

**La figura del medico farmacologo, del responsabile di qualità (QA), del monitor e dell'auditor possono essere messe a disposizione dal Promotore?**

Il monitor, come riportato nella Determina, può essere fornito dai singoli promotori così come già

avviene per ogni altra sperimentazione. La figura del medico farmacologo, del responsabile di qualità (QA) e dell'auditor non possono essere forniti dal Promotore per ragioni di conflitti di interesse.

È ovvio che audit studio specifici possono essere effettuati dal Promotore dello studio.

Nei casi di sperimentazioni profit il monitor, fornito dal Promotore dello studio o dalla CRO incaricata dal Promotore stesso non deve essere indicato nell'organigramma dell'Unità di Fase I.

Nei casi di sperimentazioni non profit, il monitor deve far parte del CTQT (Clinical Trial Quality Team, dedicato agli studi non profit) afferente alla struttura sanitaria dove opera l'Unità di Fase I, e in questo caso, deve essere inserito nell'organigramma dell'Unità di Fase I. Nel caso di sperimentazioni non profit multicentriche il Promotore non profit (ad es. Società scientifica) può fornire i monitor ai centri della sperimentazione multicentrica, fermo restando la presenza del CTQT presso il centro ove opera l'Unità di Fase I. Dalla lettura della Determina, è evidente l'obbligo da parte del monitor (sia quello fornito dal Promotore sia quello in organico al CTQT) del possesso dei requisiti di cui al DM 15 novembre 2011.

Il medico farmacologo o, come riporta la Determina, un medico con documentata esperienza nel settore, può essere in convenzione (ad es. da un istituto universitario di Farmacologia) con il Centro Clinico e deve essere disponibile per tutte le attività previste dalla sua Job Description; nei casi suddetti, ed ovviamente nei casi in cui sia in servizio presso la struttura sanitaria, deve far parte dell'organigramma dell'Unità di Fase I.

Per quanto riguarda la figura del QA, anche questa dovrà essere inserita in organigramma, anche se persona con contratto/ incarico esterno, in quanto il QA ha la funzione di assicurare la qualità della struttura indipendentemente dalla presenza di un Promotore commerciale. A tal fine può essere utilizzato il servizio di QA della struttura sanitaria, fatto salvo il necessario possesso dei requisiti di cui al DM 15 novembre 2011, art. 3, lettera b) punto 4 e lettera c) punto 1.

Per quanto riguarda la figura dell'auditor in possesso dei requisiti di cui all'art.5 del DM 15 novembre 2011, deve essere anch'essa compresa nell'organigramma. Se tale figura non è implementata in pianta organica può essere coperta da un consulente a contratto che svolga almeno 2 audit l'anno, uno di sistema e uno su una specifica sperimentazione. Tale attività deve essere coordinata dal QA di cui al punto precedente.

#### Q&A 4.8

**La persona con laurea in Farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci deve avere il diploma di specializzazione in Farmacologia Clinica o in Farmacia Ospedaliera?**

Il Farmacista o il laureato in CTF, incaricato di provvedere alla gestione dei farmaci può non essere in possesso della specializzazione in Farmacia Ospedaliera o Farmacia Clinica, perché non espressamente richiesta dalla Determina AIFA. È, tuttavia, evidente che l'obbligatorietà del possesso del titolo dipende dai requisiti di legge adottati nella struttura in cui il Farmacista opera (es.: in una struttura pubblica le sopra citate specializzazioni sono requisiti obbligatori per legge).

#### Q&A 4.9

**Qual è il titolo che l'infermiere di ricerca deve avere? Quali sono le mansioni che deve svolgere?**



## Quale tipo di inquadramento contrattuale?

Il Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche del 2019 (Testo approvato dal Consiglio Nazionale il 13 aprile 2019) stabilisce che l'Infermiere è il professionista sanitario, iscritto all'Ordine delle Professioni Infermieristiche, che agisce in modo consapevole, autonomo e responsabile. L'infermiere di ricerca, nello specifico deve aver conseguito una laurea in scienze infermieristiche e/o equivalenti ed eventualmente il master di primo livello per infermiere di ricerca. L'obbligatorietà della laurea in Dottore in Scienze infermieristiche e/o equivalenti si applica al personale che svolge l'attività di infermiere dal momento in cui è entrata in vigore la legge che ha stabilito tale titolo necessario per lo svolgimento dell'attività di infermiere. In ogni caso è necessario dimostrare documentata esperienza in materia di ricerca clinica.

L'infermiere di ricerca è l'infermiere che ha, fra le proprie attività principali, quella di occuparsi della ricerca all'interno di un contesto clinico<sup>1</sup>, nello specifico si occupa prevalentemente di assistenza ai pazienti che partecipano ai protocolli di ricerca nonché di supportare gli studi clinici all'interno di contesti di cura<sup>2</sup>.

Alcune delle funzioni svolte dall'infermiere di ricerca includono: garantire la sicurezza dei pazienti, gestire i trattamenti e pianificare l'assistenza infermieristica ai pazienti in studio, o, contribuire alla raccolta e gestione dei dati, comunicare con il team di ricerca e con i pazienti.

L'inquadramento contrattuale di tale figura sarà stabilito da ogni singola struttura e dovrà garantire la continuità della prestazione professionale, da intendersi anche come attività d'indirizzo ai colleghi con i quali si alterna nei turni, presso l'Unità di Fase I almeno per l'intera durata dello studio.

Le attività svolte dall'infermiere di ricerca dovranno essere definite nel modulo "lista di deleghe" compilato e firmato dallo sperimentatore principale.

<sup>1</sup> United Kingdom Clinical Research Collaboration (UKCRC) Sub-committee for Nurses in Clinical Research. (2007) Developing the best research professionals

<sup>2</sup> CRN 2010 Domain of Practice Committee 2009. Building the Foundation for Clinical Research Nursing: Domain of Practice for the Specialty of Clinical Research Nursing, 2009. National Institutes of Health Clinical Center, Nursing and Patient Care Services. Available at [http://www.cc.nih.gov/nursing/crn/DOP\\_document.pdf](http://www.cc.nih.gov/nursing/crn/DOP_document.pdf)

## 5. Formazione del personale

### Q&A 5.1

#### Cosa si intende per aggiornamento in GCP?

Esistono numerosi corsi aventi per tema la GCP-ICH, organizzati da strutture pubbliche e da strutture private; alcuni corsi sono accreditati per l'Educazione Continua in Medicina (ECM). È naturale che la formazione richiesta per il personale facente parte delle Unità di Fase I, debba essere la più completa possibile (sono consigliati corsi stanziali di più giorni e corsi che non prevedano un'autovalutazione). La formazione dovrebbe avere carattere di continuità: ad esempio si consiglia un aggiornamento formativo sulla nuova versione della GCP (Guideline for

Good Clinical Practice E6 (R2)EMA/CHMP/ICH/135/1995) in vigore dal 14 giugno del 2017 e sugli aggiornamenti della normativa in materia di sperimentazione, di Farmacovigilanza, di GMP e sulle linee guida EMA e della Commissione Europea.

#### Q&A 5.2

**Tutto il personale sanitario dell'unità di Fase I deve essere in possesso dei certificati BLS e ALS? Se i corsi hanno validità superiore a due anni, è necessario ripeterli prima della scadenza?**

Tutto il personale dedicato all'assistenza dei pazienti, deve essere opportunamente formato nelle pratiche iniziali di rianimazione, come la gestione delle vie aeree, la ventilazione, l'intubazione, la somministrazione di liquidi e di adrenalina, la rianimazione cardio-polmonare (RCP) e deve essere in grado di utilizzare il defibrillatore cardiaco (corso base BLS-D); inoltre tutto il personale medico deve essere formato sul supporto immediato delle funzioni vitali - "ILS Immediate Life Support" (Determina AIFA n. 809/2015, All.1 appendice 1, lettera A) punto 3). Nel caso di sperimentazioni ad alto rischio, al fine di garantire interventi di emergenza avanzati, tutti i medici devono essere in possesso di certificazione ALS - Advanced Life Support (si veda capitolo B, All. 1, App. 1 della Determina AIFA 809/15).

Nel caso in cui i corsi richiesti avessero validità superiore a due anni, e non siano disponibili importanti aggiornamenti, sono considerati validi anche corsi (BLS-D, ALS) con validità temporale più estesa. Negli anni in cui non deve essere seguito il corso ufficiale per il rinnovo dei corsi BLS/ALS, la Determina AIFA n. 809/2015, All.1 appendice 1, lettera B) prevede) che siano compiuti comunque continui aggiornamenti in materia.

#### Q&A 5.3

**L'obbligatorietà dei certificati BLS-D e ALS vale anche per i medici specializzati in Anestesia e Rianimazione?**

La specializzazione in Anestesia e Rianimazione rappresenta un titolo di valore superiore ai corsi per la gestione delle emergenze e quindi il medico anestesista-rianimatore che fa parte dell'Unità di Fase I non deve partecipare a tali corsi.

#### Q&A 5.4

**Tutto il personale medico in organigramma dell'Unità di Fase I deve essere in possesso del certificato ALS?**

**È necessaria la presenza in servizio di un medico dell'Unità di Fase I o è sufficiente la presenza in servizio (anche se non fisicamente nell'Unità, ma in servizio in Azienda), di alcune figure mediche con tali competenze?**

Nel caso in cui presso l'Unità di Fase I siano condotte sperimentazioni cliniche di Fase I con farmaci ad alto rischio, tutti i medici in servizio presso l'Unità di Fase I devono essere formati oltre che sul Basic Life Support (BLS/D) anche sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali (ALS) e devono avere esperienza nella gestione delle emergenze mediche (Determina AIFA n. 809/2015, All.1 appendice 1, lettera B).

Tale formazione deve essere opportunamente documentata (certificati di partecipazione ai corsi di formazione)

La presenza di un medico dello staff dell'Unità di Fase I deve essere garantita durante i giorni delle somministrazioni e le notti in cui i soggetti pernottano presso l'Unità stessa e qualora siano effettuate altre procedure previste dallo studio (es. PK).

Qualora il paziente fosse ricoverato per motivi non correlabili alla sperimentazione clinica, è sufficiente la reperibilità di un medico dell'Unità di Fase I che deve essere disponibile anche a recarsi presso il centro sperimentale qualora fosse necessario.

#### Q&A 5.5

**Nel caso un centro si occupi di sperimentazioni non ad alto rischio e l'Unità di Fase I sia situata in un ospedale privo di strutture di emergenza e rianimazione, il medico con corso ALS è sufficiente a coprire l'emergenza durante il trasferimento o è necessaria la presenza dell'anestesista?**

Nei casi di trasferimento in un Ospedale di riferimento di pazienti che partecipano a sperimentazioni di Fase I con farmaci non ad alto rischio, in accordo alla Determina AIFA n. 809/2015, All.1 appendice 1, lettera A) punto 3, è sufficiente la presenza di un medico con formazione BLS o ALS. L'Unità deve avere un sistema validato di gestione immediata delle emergenze (rianimazione e stabilizzazione) e di trasferimento successivo all'ospedale di riferimento.

#### Q&A 5.6

**È necessario che la formazione continua sia certificata e conservata anche per il personale di supporto al personale sanitario (Operatori Socio Sanitari), o questi ultimi ne sono esonerati in quanto senza obbligo di formazione continua?**

La formazione continua deve essere effettuata e i relativi attestati conservati anche per il personale di supporto al personale sanitario che è coinvolto operativamente nel corso di sperimentazioni di Fase I.

## 6. CTQT

#### Q&A 6.1

**È possibile la partecipazione a studi non profit di Fase I non avendo presso la propria struttura un Clinical Trial Quality Team?**

La funzione del CTQT per le sperimentazioni non profit è da intendersi come un'attività di supporto continuo agli sperimentatori durante tutte le fasi della sperimentazione, cioè prima, durante e dopo la conclusione dello studio.

Se la struttura non possiede un CTQT, e non è prevista l'attivazione di tale team nell'ambito della struttura sanitaria, la soluzione migliore sarebbe stipulare un contratto con una CRO ma, nello stesso tempo, individuare nell'ambito della struttura sanitaria almeno una persona che si

identifichi come il CTQT interno con cui la CRO possa interfacciarsi per le attività necessarie e che faccia da tramite, ove applicabile, tra la CRO e i team sperimentali. Tale figura potrebbe in tal modo formarsi su tale attività per operare successivamente anche in modo autonomo.

## 6.2 Q&A

**Se in uno studio non profit un centro partecipa in qualità di centro satellite, tale centro è tenuto ad avere un CTQT o questa Struttura è tenuta ad averla solo il Promotore qualunque esso sia, eventualmente anche estero? È possibile la partecipazione a studi Non profit di Fase I non avendo presso la propria struttura un Clinical Trial Quality Team?**

La funzione del CTQT per le sperimentazioni non profit è da intendersi come un'attività di supporto continuo agli sperimentatori non profit durante tutte le fasi della sperimentazione, cioè prima, durante e dopo la conclusione dello studio.

Ogni centro che partecipa ad una sperimentazione Non profit di Fase I è tenuto ad avere un CTQT all'interno della struttura dove sarà condotta la sperimentazione di Fase I, come previsto dalla Determina AIFA 809/2015 all. 1 punto 3.

Se la struttura non possiede un CTQT, e non è prevista l'attivazione di tale team nell'ambito della struttura sanitaria, la soluzione migliore sarebbe stipulare un contratto con una CRO ma, nello stesso tempo, individuare nell'ambito della struttura sanitaria almeno una persona che si identifichi come il CTQT interno con cui la CRO possa interfacciarsi per le attività necessarie e che faccia da tramite, ove applicabile, tra la CRO e i team sperimentali. Tale figura potrebbe in tal modo formarsi su tale attività per operare successivamente anche in modo autonomo.

Nel caso di sperimentazioni non profit multicentriche il Promotore non profit (ad es. Società scientifica) può fornire i monitor e/o l'auditor ai centri della sperimentazione multicentrica, fermo restando la presenza del CTQT presso il centro ove opera l'Unità di Fase I, come suddetto. Si ricorda che la Determina AIFA n. 809/2015, art.2, comma 4) prevede che nel caso di sperimentazioni di Fase 1 a fini non commerciali (non profit) di cui al DM 17 dicembre 2004 debbono essere applicate le GCP in toto e non solo i principi; questo comporta che il Promotore non profit, nell'ambito del CTQT, si deve dotare di tutte le procedure e degli altri requisiti necessari per garantire la qualità di tutti gli aspetti della sperimentazione che le GCP attribuiscono al Promotore.

Nei casi di Promotore non profit estero, di cui alla domanda, si applica quanto previsto dalla Determina all'art.5 che implicitamente prevede che anche per questi casi debbono essere presenti requisiti almeno equivalenti a quelli della Determina.

## 7. Laboratori

### Q&A 7.1

**Quali i laboratori devono autocertificarsi per la conduzione di studi di Fase I?**

Ai sensi della Determina AIFA 809/2015, i laboratori situati in Italia, coinvolti in studi clinici di Fase

I, che eseguono analisi direttamente connesse con gli obiettivi, primari e secondari, dello **studio clinico** di Fase I devono autocertificarsi ai sensi della suddetta Determina (al riguardo si veda l'art. 4, comma 1, della Determina AIFA n. 451/2016). I laboratori coinvolti negli studi clinici di Fase I, situati all'estero, devono avere almeno requisiti equivalenti a quelli previsti dalla Determina AIFA n. 809/2015, articolo 5).

Per laboratori coinvolti in studi di Fase I che eseguono analisi routinarie (es. test di gravidanza/analisi con la sola finalità di diagnosi) o connesse ad altri tipi di obiettivi (es. quelli esplorativi) non è richiesta l'autocertificazione.

#### Q&A 7.2

**I Laboratori che hanno un sistema di qualità (POS, certificazioni di qualità, ecc.), nel caso in cui dovessero autocertificarsi come Unità di Fase I, devono attendere i 90 giorni previsti dalla Determina n. 809/2015 prima di iniziare la propria attività sperimentale negli studi di Fase I?**

Le Determine AIFA non prevedono alcun tipo di deroga al riguardo, pertanto l'attività effettiva dei laboratori potrà iniziare solo dopo 90 giorni dall'autocertificazione. D'altra parte è opportuno ricordare che anche i laboratori forniti di un sistema di qualità attivo, devono renderlo conforme ai requisiti della Determina e raccordarsi con le procedure del centro clinico di Fase I.

## 8. Varie

#### Q&A 8.1

**Se l'ospedale non ha il reparto di rianimazione può condurre studi clinici di Fase I?**

Se l'ospedale non ha il reparto di rianimazione può condurre studi clinici di Fase I, ma solo nel caso di sperimentazioni considerate "non ad alto rischio" e solo nel caso in cui siano stati stabiliti accordi privilegiati scritti con strutture di emergenza e rianimazione presso l'ospedale più vicino e raggiungibile in meno di 15 minuti.

Si ricorda che nel caso di sperimentazioni cliniche di Fase I con farmaci ad alto rischio devono essere "contemporaneamente" soddisfatte tre condizioni:

1. l'ospedale, all'interno del quale si trova l'Unità di Fase I, deve avere un reparto di rianimazione;
2. il personale dell'ospedale che si occupa della gestione delle emergenze deve poter essere contattato 24 ore al giorno, e deve essere assicurato il suo arrivo nell'Unità di Fase I in pochi minuti dalla chiamata per l'emergenza;
3. personale sanitario dell'organico di Fase I formato per le emergenze e sottoposto a corsi di aggiornamento e presenza di medici dello staff sperimentale durante la permanenza dei pazienti in ospedale per motivi connessi con la sperimentazione

#### Q&A 8.2

**Per le sperimentazioni di Fase I su volontari sani in strutture private che tipologia di riconoscimento di idoneità deve rilasciare l'ASL competente per territorio?**

Per le sperimentazioni di Fase 1 su volontari sani in strutture private, l'ASL competente per territorio non deve più certificare il possesso dei requisiti dell'allegato 1 al DM 19 marzo 1998, sostituito dagli allegati alla Determina AIFA n. 809/2015 articolo 4) comma 1) La ASL competente per territorio deve invece certificare la conformità alle norme in materia igienico-sanitaria e di sicurezza per le attività che vengono compiute (art. 4, comma 2, lettera a) della Determina), e dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie di cui al DPR 14 gennaio 1997, n. 47 applicabili alla struttura (art. 4, comma 2, lettera b) della Determina).

### Q&A 8.3

**È sufficiente per i soggetti arruolati nello studio avere come metodo di identificazione un braccialetto con codice identificativo?**

Per i soggetti arruolati nello studio di Fase I è sufficiente avere come metodo di identificazione un braccialetto con codice identificativo per il periodo di ospedalizzazione. Al momento della dimissione, sarà necessario consegnare una card con tutte le informazioni relative allo studio clinico così come previsto per tutte le sperimentazioni cliniche.