

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 19 giugno 2015.

Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina n. 809/2015).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, e successive modificazioni ed integrazioni, e in particolare gli articoli 8 e 9;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito, con modificazioni nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco, di seguito denominata AIFA;

Visto il decreto n. 245 del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze, datato 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165 e s.m.i.;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato il prof. Luca Pani in qualità di Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997, recante "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", pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 42 del 20 febbraio 1997;

Visto il decreto ministeriale 15 luglio 1997, recante "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997;

Visto il decreto del Ministro della sanità, 19 marzo 1998 e s.m.i., recante "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998 e in particolare visto che nelle premesse di tale decreto gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), qualora privati, sono stati ritenuti equiparabili

agli istituti pubblici ai fini della ricerca scientifica, compresa la sperimentazione clinica dei medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, recante «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico», pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, di seguito denominato decreto del Presidente della Repubblica 439/2001, recante "Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali";

Visto, il decreto ministeriale 17 dicembre 2004, recante "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", pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 43 del 22 febbraio 2005;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, recante "Principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 9 novembre 2007;

Visto il decreto del Ministero della salute del 21 dicembre 2007, recante «Modalità di inoltrare della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico», pubblicato nel supplemento ordinario n. 51 della *Gazzetta Ufficiale* n. 53 del 3 marzo 2008, e s.m.i.;

Visto il decreto ministeriale 15 novembre 2011, recante "Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 11 del 14 gennaio 2012;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», pubblicato nel supplemento ordinario n. 201/L alla *Gazzetta Ufficiale* n. 263 del 10 novembre 2012, e, in particolare, l'art. 12, comma 9, con cui sono trasferite all'Agenzia italiana del farmaco le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, e successive modificazioni ed integrazioni, all'Istituto superiore di sanità, nonché le funzioni di Autorità competente di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), numeri 1) e 1-bis) del citato decreto legislativo, n. 211/2003;

Vista la determina n. 1 dell'AIFA, datata 7 gennaio 2013, recante «Modalità di gestione delle sperimentazioni



ni cliniche di medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità competente all'Agenzia italiana del farmaco», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 10 del 12 gennaio 2013;

Visti, in particolare, l'art. 31, comma 3, del richiamato decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, che:

a) al comma 3 prevede che su proposta dell'Ufficio attività ispettive GCP, con provvedimento del Direttore generale dell'AIFA, siano stabiliti i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, che eseguono sperimentazioni di fase I;

b) al comma 4 prevede che con le medesime modalità di cui al comma 3 vengano aggiornati i requisiti tecnici di cui all'allegato al decreto 19 marzo 1998 del Ministero della sanità;

c) al comma 5 prevede che nel medesimo provvedimento di cui ai commi 3 e 4 vengano indicate le modalità per il riconoscimento del possesso dei requisiti ivi previsti e che in ogni caso l'esito di eventuali verifiche dell'Ufficio attività ispettive GCP dell'AIFA prevale, ai fini del riconoscimento, su ogni diversa modalità;

Vista la proposta presentata al Direttore generale dell'AIFA, dall'Ufficio attività ispettive GCP conformemente a quanto previsto dall'art. 31, comma 3 del richiamato decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, per la definizione dei suddetti requisiti minimi;

Considerato necessario, in attuazione della disposizione normativa del richiamato art. 31 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, provvedere alla definizione dei requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I, nonché provvedere ad aggiornare i requisiti di cui all'allegato al decreto del Ministro della sanità 19 marzo 1998, limitatamente ai requisiti per i centri che conducono sperimentazioni di fase I, rinviando a successivo provvedimento l'aggiornamento di detto allegato relativo ai requisiti necessari per i centri che conducono sperimentazioni di bioequivalenze e biodisponibilità;

Determina:

Art. 1.

Definizioni

1. Ai fini della presente Determinazione si applicano le seguenti definizioni:

a) "sperimentazione clinica di Fase I o studio di Fase I": sperimentazione di cui agli articoli 2 e 3 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), punto 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e s.m.i., richiamati in premessa;

b) "unità, centro o struttura di Fase I": struttura, incluso il laboratorio di analisi, che conduce sperimentazioni di Fase I in maniera esclusiva o parziale, permanente o temporanea;

c) "deviazioni critiche dalle GCP": condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati.

Art. 2.

Requisiti

1. Ai sensi dell'art. 31, commi 3 e 5 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, citato in premessa, i requisiti minimi necessari per l'esecuzione di sperimentazioni di Fase I, da parte delle strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, inclusi i laboratori di analisi a tal fine utilizzati, sono stabiliti nell'allegato 1 alla presente determinazione, e relative appendici, che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

2. Fatto salvo il possesso dei requisiti di cui al comma 1, gli studi clinici di Fase I su pazienti possono essere condotti esclusivamente presso:

a) unità/reparti clinici, dedicati alle sperimentazioni di Fase I, di strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRC-CS nonché di istituzioni sanitarie private limitatamente a quelle previste dall'art. 2 del decreto ministeriale 19 marzo 1998;

b) in alternativa, nei reparti clinici non dedicati alle sperimentazioni 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'art. 2 del decreto ministeriale 19 marzo 1998 che per il periodo della sperimentazione siano in possesso dei requisiti di cui al comma 1.

3. Gli studi clinici di Fase I su 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 di cui all'art. 1 del decreto ministeriale 19 marzo 1998, in possesso dei requisiti di cui al comma 1.

4. Le sperimentazioni di Fase I a fini non industriali di cui al decreto ministeriale 17 dicembre 2004 richiamato in premessa, sono tenute a seguire nella loro totalità le Norme di buona pratica clinica di cui all'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997.

Art. 3.

Riconoscimento dei requisiti

1. Dal 365° giorno successivo alla pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* della presente determinazione, possono condurre sperimentazioni di Fase I di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 439/2001 e di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), punto 3) del decreto legislativo n. 211/2003, così come modificato dall'art. 12, comma 9, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189, richiamato in premessa, solo le strutture in possesso dei requisiti di cui all'art. 2.



2. Ai fini della esecuzione di sperimentazioni di Fase I, il possesso dei requisiti di cui all'art. 2 deve essere autocertificato dal rappresentante legale della struttura che intende compiere dette sperimentazioni, con comunicazione all'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali dell'AIFA (OsSC) almeno 90 giorni prima dell'avvio dell'attività del centro di Fase I ai sensi della presente determinazione.

3. Con successiva determinazione del Direttore generale dell'AIFA saranno definite le modalità per la autocertificazione di cui al comma 2 circa il possesso e il mantenimento dei requisiti di cui alla presente determinazione.

4. Sulla base delle autocertificazioni di cui al presente articolo e, ai sensi del secondo periodo del comma 5 dell'art. 31 del richiamato decreto legislativo n. 200/2007, sulla base dell'esito di eventuali verifiche da parte dell'Ufficio Attività Ispettive GCP, l'AIFA pubblicherà tramite l'Osservatorio di cui al paragrafo 3 gli elenchi dei centri accreditati per le sperimentazioni di Fase I su volontari sani e su pazienti di cui all'art. 11 del richiamato decreto del Presidente della Repubblica n. 439/2001.

5. Il direttore medico dell'unità e/o il direttore del laboratorio, deve notificare per iscritto all'Ufficio ricerca e sperimentazione clinica e all'Ufficio attività ispettive GCP dell'AIFA ogni deviazione riscontrata durante la conduzione dello studio presso l'unità stessa, che riguardi:

- il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati;

- deviazioni critiche dalle GCP;

entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti.

6. Gli Uffici ricerca e sperimentazione clinica e Attività ispettiva GCP e di farmacovigilanza dell'AIFA, valutano congiuntamente la relazione di cui al comma 5 del presente articolo.

7. La valutazione congiunta da parte dei due uffici dell'AIFA, citati al comma 6 del presente articolo, può esitare, nel caso di carenze critiche rispetto ai requisiti di cui alla presente determinazione o deviazioni critiche dalle norme di Buona pratica clinica, tali da incidere sulla sicurezza e i diritti dei soggetti, sulla qualità della sperimentazione o sul rispetto delle norme vigenti, nella sospensione dell'unità dalla lista delle unità di Fase I fino a che non saranno risolte tali criticità; potrà, inoltre, essere richiesta una ispezione al centro, e l'esito delle verifiche dell'Ufficio attività ispettive GCP prevale, ai fini del riconoscimento del centro su ogni diversa modalità, così come stabilito dall'art. 31, comma 5, del decreto legislativo 200/2007.

Art. 4.

Aggiornamento requisiti decreto ministeriale 19 marzo 1998

1. I requisiti e le procedure amministrative di cui alla presente determinazione e relativi allegati ed appendici, sostituiscono i requisiti previsti dall'art. 1 del decreto ministeriale 19 marzo 1998 e dal relativo allegato, nonché quanto previsto dagli articoli 3 e 4 del medesimo decreto,

limitatamente ai centri privati che conducono sperimentazioni di Fase I nei volontari sani.

2. L'Azienda sanitaria locale competente per territorio, a seguito di visita preliminare e da ripetere almeno ogni tre anni alle strutture private che conducono sperimentazioni di Fase I sui volontari sani, inclusi i laboratori di analisi a tal fine utilizzati, certifica:

a) la conformità alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria e di sicurezza per le attività che vengono compiute;

b) il possesso dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie di cui al decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 richiamato in premessa, applicabili alla struttura.

3. La certificazione di cui al comma 2 deve essere trasmessa all'AIFA con le modalità di cui all'art. 3, comma 3.

4. Fatti salvi i requisiti per le strutture private che conducono sperimentazioni di fase I su pazienti, di cui all'art. 2 del richiamato decreto ministeriale 19 marzo 1998, relativamente al quale gli esiti della verifica periodica dell'Azienda sanitaria locale vengono trasmessi all'AIFA con le modalità di cui all'art. 3, comma 3 della presente determinazione, l'Azienda sanitaria locale deve anche certificare la conformità di dette strutture alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria e di sicurezza per le attività che vengono compiute.

5. Ai fini della presente determinazione e del decreto ministeriale 19 marzo 1998, le strutture con carattere misto pubblico/privato, nonché le strutture per le quali non sia inequivocabile la caratteristica di struttura pubblica, quali fondazioni, società o altro, e che non siano state riconosciute da decreto ministeriale equiparate a strutture pubbliche, sono da considerare strutture private.

Art. 5.

Sperimentazioni di Fase I eseguite all'estero o in difficoltà ai requisiti previsti

1. Le sperimentazioni di Fase I eseguite all'estero i cui risultati vengono presentati all'AIFA quali parte di un dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio, debbono essere condotte in strutture, inclusi i laboratori, con requisiti almeno equivalenti a quelli della presente determinazione.

2. Le sperimentazioni di Fase I i cui risultati vengono presentati all'AIFA quali parte di un dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio e che siano state condotte in strutture non conformi ai requisiti di cui alla presente determinazione non sono prese in considerazione ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Art. 6.

Revisione dei requisiti

1. La presente determinazione viene sottoposta a revisione con cadenza periodica con le stesse modalità previste dall'art. 31 comma 3 del decreto legislativo n. 200/2007.

La presente determinazione ha effetto dal 365° giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.



La presente determinazione viene pubblicata sul sito Internet dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) e nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 19 giugno 2015

Il direttore generale: PANI

ALLEGATO I

Ufficio Attività Ispettive GCP

Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, che eseguono sperimentazioni di fase I

Il presente documento e relative appendici sono stati redatti tenendo conto delle linee guida internazionali in materia, con particolare riferimento a quelle dell'EMA (17, 18, 19, 20, 21), dell'WHO (22), dell'ABPI (23), tenendo conto dei risultati delle verifiche dell'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA

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

Normativa e linee guida

ASPETTI GENERALI

1. Scopo

Lo scopo del presente documento è definire i requisiti minimi per le 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 (4), d'ora in poi definiti in maniera omnicomprensiva come studi di fase I, siano esse a fini industriali che a fini non industriali.

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 (2) e dalla normativa vigente in materia (15); in particolare, il promotore deve garantire ed assicurare la qualità delle sperimentazioni cliniche.

2. Modalità di accreditamento/autocertificazione e di verifica GCP

Come dettagliato nella "Determinazione" di cui il presente documento costituisce allegato, le Unità devono autocertificare il possesso dei requisiti riportati di seguito e dettagliati nelle appendici.

L'autocertificazione dovrà essere redatta secondo una modulistica che verrà stabilita con successiva "Determinazione" del Direttore Generale dell'AIFA, da trasmettere all'Osservatorio nazionale della sperimentazione clinica (OsSC)

La lista delle Unità di fase I accreditate sulla base dell'autocertificazione, e della relativa valutazione congiunta da parte dell'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica e dell'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA, sarà pubblicata sull'Osservatorio Nazionale delle sperimentazioni cliniche.

L'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA può eseguire ispezioni sulle Unità di fase I ai fini della verifica del possesso dei requisiti autocertificati.

Se la verifica ispettiva dovesse individuare carenze critiche rispetto ai requisiti di cui al presente documento, mancata ottemperanza alle normative vigenti, o deviazioni critiche dalle GCP e/o dal protocollo di studio, tali da incidere sulla sicurezza, sui diritti dei soggetti o sulla qualità della sperimentazione (ad esempio: mancanza dei documenti originali attestanti il corretto ottenimento dei dati clinici e di laboratorio), l'Unità sarà sospesa dalla lista delle Unità accreditate per le sperimentazioni di fase I fino a che non saranno risolte tali criticità.

3. 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 delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché delle istituzioni sanitarie private, limitatamente a quelle previste dall'art. 2 del decreto 19 marzo 1998 (3) in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

Gli studi clinici di fase I sui volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le Unità di fase I delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché delle strutture private di cui all'art. 1 del decreto 19 marzo 1998 in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

In tali strutture le sperimentazioni di fase I possono essere condotte in singole Unità dedicate alle sperimentazioni di fase I e in possesso dei requisiti di cui al presente documento 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 in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

Nei casi di conduzione di sperimentazioni di fase I a fini non industriali meglio definite nel D.M. 17 dicembre 2004 (6), è necessario che la struttura oltre a requisiti suddetti, 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, "Ispezioni GCP e di Farmacovigilanza/La qualità nelle sperimentazioni non-profit: progetto AIFA" (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/la-qualita%C3%A0-nelle-sperimentazioni-non-profit-progetto-aifa>), e successivi aggiornamenti. Questo Team per la qualità può essere dedicato alla Unità di fase I della struttura o potrà operare per tutte le sperimentazioni non profit della struttura ospedaliera, comprese quelle di fase I, condotte 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 (2) e non solo i principi.

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

- deviazioni critiche dalle GCP;
- deviazioni dal protocollo di studio e successivi emendamenti;
- il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati

entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti.

Tali comunicazioni devono essere inoltrate anche al promotore della sperimentazione ed alla CRO eventualmente coinvolta.

4. Requisiti delle Unità di fase I

Le Unità che conducono studi di fase I devono possedere i seguenti requisiti specificati nelle relative appendici:

- a) requisiti generali per la parte clinica, inclusi quelli relativi a 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 UNITÀ 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 (1) 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 (Pronto Soccorso ospedaliero, rianimazione e terapia intensiva);
- 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;
- j) Requisiti minimi per la gestione farmaci e materiale sanitario (per il Servizio di Farmacia se presente);
- k) Requisiti minimi per il servizio di sterilizzazione;
- l) Requisiti minimi per il servizio di disinfezione;
- m) Centro di salute mentale (qualora la sperimentazione ne preveda l'utilizzo);
- n) Presidi per il trattamento dei tossicodipendenti; centro ambulatoriale (qualora la sperimentazione ne preveda l'utilizzo);
- o) Residenze sanitarie assistenziali (qualora la sperimentazione ne preveda l'utilizzo).

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

(N.B.: la struttura non deve essere necessariamente dedicata in maniera esclusiva alle sperimentazioni)

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, mediante registri o altri sistemi di verifica (visivi, informatici, ecc.) che assicurino l'isolamento e la mancanza di contatti con l'esterno da parte dei soggetti (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; inoltre ogni testata deve essere munita di Unità terminali per la somministrazione di gas medicinali (O₂, vuoto e Aria Medica).

e) L'Unità deve avere un'area ricreativa qualora i soggetti rimangono 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 possa influenzare 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 abbiano accesso agli uffici, cucina, laboratori ed altre strutture non connesse alle attività cliniche previste per la sperimentazione.

i) L'Unità deve essere organizzata in modo che sia possibile monitorare tutti i soggetti presenti, in particolare durante la permanenza dei soggetti presso l'Unità 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. Qualora l'Unità di fase I sia un centro privato, non fornito di un Servizio di Farmacia, tale struttura deve avere requisiti equivalenti a quelli di una farmacia ospedaliera ai sensi del D.M. 21 dicembre 2007, art. 7 (9).

k) Qualora l'Unità di fase I sia un centro privato, e la struttura equivalente alla farmacia di cui al punto j) esegua operazioni di produzione, che includono anche la sola etichettatura, tali attività devono essere effettuate secondo la Buona Pratica di Preparazione in Farmacia e autorizzate, secondo i casi, ai sensi dell'art. 15 del dlgs 200/2007 (8), e dalle strutture competenti per altre eventuali norme in materia;

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, anti-allagamento e protezione contro insetti, parassiti e roditori, nel quale conservare i documenti delle singole sperimentazioni, di cui al capitolo 8 delle GCP (allegato 1 al DM 15 luglio 1997) (2), la documentazione della formazione del personale, le procedure operative standard (SOP, Standard Operating Procedures) 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; deve essere presente un sistema di allarme collegato alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h.

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 e defibrillatore con funzioni di monitoraggio elettrocardiografico;
 - d) strumenti per il trattamento dei campioni;
 - e) sistema di monitoraggio centralizzato in continuo (temperatura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ECG, ossimetria, altri parametri di rilievo);
 - f) frigoriferi e congelatori allarmati, con registrazione in continuo della temperatura, e collegati alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h.
- 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) altro.



3) EMERGENZE

a) L'Unità, qualora situata al di fuori di un ospedale, o in un ospedale privo di strutture di emergenza e rianimazione, deve avere un accordo privilegiato scritto per l'accessibilità e fruibilità dei servizi di dette strutture con l'Ospedale più vicino che ne sia fornito (Ospedale di riferimento) per la gestione delle emergenze che possono verificarsi durante le sperimentazioni cliniche. Il personale dei servizi di emergenza (Pronto Soccorso, Rianimazione e Terapie intensive) dell'Ospedale di riferimento deve essere a conoscenza della presenza di tale Unità per le sperimentazioni di fase I, del tipo di sperimentazioni che sono ivi condotte e del fatto che soggetti arruolati presso tale Unità potrebbero avere urgente necessità di adeguati trattamenti in caso di emergenza.

b) L'accordo privilegiato scritto con l'Ospedale di riferimento deve prevedere l'applicazione di specifiche procedure finalizzate alla verifica che le informazioni ricevute siano state trasmesse a tutto il personale che opera nei servizi di emergenza.

c) L'Ospedale di riferimento deve essere raggiungibile in un tempo non superiore ai 15 minuti; devono essere eseguite, a cadenze prefissate, esercitazioni aventi lo scopo di verificare il rispetto del tempo previsto sulla base delle diverse contingenze (ore di traffico intenso, mal tempo, altro); le simulazioni devono essere documentate.

d) L'Unità di fase I 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.

e) 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 dei diversi tipi di emergenze che possono verificarsi presso l'Unità stessa. Tali simulazioni devono essere documentate.

f) Il personale dell'Unità deve essere opportunamente formato, secondo specifiche procedure, 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 (Corso Basic Life Support - BLS/D). Come minimo il personale medico deve ricevere formazione sul supporto immediato delle funzioni vitali, Immediate Life Support, (ILS). La formazione e l'aggiornamento nel settore delle emergenze devono essere eseguiti annualmente; deve essere prevista la valutazione di tale formazione e competenza che deve essere documentata. La documentazione di tale formazione deve essere conservata presso l'Unità stessa.

g) 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 il seguente materiale:

- per l'assistenza ventilatoria: bombola di ossigeno, laringoscopio, tubi tracheali, aspiratore, pallone di Ambu, strumenti per l'intubazione e la tracheotomia di emergenza, mascherine di varie misure;
- per l'assistenza circolatoria: strumenti per l'incannulamento, aghi cannula, deflussori, siringhe, liquidi per infusione IV;
- farmaci per le emergenze;
- defibrillatore con funzione di monitoraggio elettrocardiografico che deve funzionare sia a batteria sia a rete normale;
- misuratore pressione del sangue

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

h) Devono essere presenti pulsanti di allarme nelle aree dove i soggetti soggiornano durante la permanenza nell'Unità (docce, bagni, reparti, area ricreativa per *Vs*). Il personale dell'Unità deve essere in grado di aprire le porte dei servizi igienici dall'esterno in caso di emergenza.

i) Ai soggetti devono essere forniti 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.

j) 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. Tale piano deve essere regolato da una specifica procedura che ne abbracci tutti gli aspetti; è altresì necessario individuare una persona di riferimento e garantire la conoscenza del piano da parte degli operatori.

4) PERSONALE IN SERVIZIO PRESSO L'UNITÀ

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 e formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP, Good Clinical Practice) 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 8 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 5 anni) di cui almeno uno con conoscenza delle procedure di rianimazione e almeno uno, nei casi di sperimentazioni su volontari sani, con specializzazione in discipline farmacologiche o documentata esperienza nel settore;

• almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci (conservazione, dispensazione, contabilità del farmaco sperimentale, altre mansioni connesse con la gestione dei medicinali sperimentali e dei farmaci per l'emergenza);

• 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; detti requisiti devono essere documentati;

• un responsabile QA, in possesso di requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011 (11);

• un monitor 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. 15 novembre 2011;

• un auditor in possesso dei requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011 per una verifica (audit) almeno annuale sul sistema di qualità della struttura e almeno su una sperimentazione condotta nell'anno;

• una figura di raccordo tra l'Unità sperimentale di fase I e il Promotore, la CRO (Contract Research Organization) interessata e le competenti Autorità regolatorie; tale funzione di coordinamento deve interessare anche la gestione dei dati sperimentali fino alla trasmissione al Promotore.

c) 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.

d) Deve essere dimostrato che un numero sufficiente di personale qualificato, in relazione ai soggetti arruolati, sia presente nell'Unità durante i giorni delle somministrazioni e le notti in cui i soggetti pernottano presso l'Unità stessa.

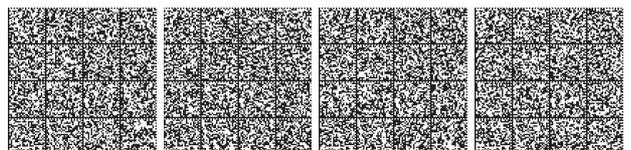
e) Qualora l'Unità svolga attività di analisi statistica e/o gestione dei dati si dovrà dotare del personale e dei requisiti previsti dall'art. 6 del D.M. 15 novembre 2011.

f) 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.

L'Unità può avvalersi, in funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, di singoli professionisti, come oncologi, infettivologi, cardiologi, etc. con i quali stipula specifici contratti.

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 mettere 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, nel caso in cui abbia già partecipato ad uno studio clinico, può essere arruolato in una successiva sperimentazione solo se sono passati 6 mesi dall'ultima visita del precedente studio clinico. Il volontario dovrà accettare, nel consenso informato, che il proprio nominativo faccia parte di una banca dati comune tra i Centri certificati. I Centri dovranno osservare le norme e requisiti di cui alle leggi sulla privacy (10).

e) I medici di famiglia dei volontari sani devono essere avvertiti della partecipazione del proprio assistito alla sperimentazione clinica, 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 (16, 18) 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'art. 2, commi 1 e 2, del DPR 439/2001 (4) e dell'art. 3, commi 1 e 2, del dlgs 200/2007 (8), possono essere condotte esclusivamente nel paziente e solo 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, sono necessari i seguenti requisiti specifici:

a) L'Unità sperimentale di fase I deve essere collocata all'interno di un ospedale con reparto di rianimazione.

b) L'Unità sperimentale deve poter contattare, se del caso, 24 ore al giorno il personale dell'ospedale che si occupa di gestire le emergenze e che deve arrivare nell'Unità sperimentale di fase I entro pochi minuti dall'emergenza.

c) L'Unità sperimentale di fase I deve dimostrare che personale con esperienza e formato adeguatamente nel settore delle emergenze, tramite superamento, almeno ogni 2 anni, di corso di Basic Life Support (BLS/D), sia presente nei giorni di somministrazione dell'IMP. I medici in servizio presso il Centro devono essere formati oltre che sul Basic Life Support (BLS/D) anche sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali, Advanced Life Support (ALS) e devono avere esperienza nella gestione delle emergenze mediche.

La formazione nelle emergenze mediche e il continuo aggiornamento in questo settore da parte dei medici 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. 15 novembre 2011 (art. 3, comma 1, lettera b).

L'Unità deve avere 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.

Appendice 2

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)(7) per le parti applicabili. Questo significa che non devono essere necessariamente certificati GLP, ma devono soddisfare i requisiti previsti dalle GLP limitatamente alle attività effettuate dal laboratorio stesso. Il possesso di una certificazione GLP non garantisce di per sé l'esecuzione in GCP di sperimentazioni non legate a tale certificazione.

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 frammischiamiento;

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



te 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. 15 novembre 2011 (art. 3, comma 1, lettera *b*).

Il laboratorio deve avere SOP, scritte, per ogni aspetto legato alle attività di laboratorio, di cui almeno quelle indicate in appendice 3 da integrare con SOP dedicate 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; le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività)

a) Parte generale, sia per la parte clinica sia 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)
- ▶ Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali)
- ▶ Archiviazione documentazione
- ▶ Contratti con i promotori
- ▶ Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche alla 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
- ▶ Comunicazioni delle SUSAR via Eudravigilance Clinical Trial Module (CTM) nei casi di sperimentazioni cliniche a fini non industriali
- ▶ Conflitti di interesse del personale dell'Unità
- ▶ Indicatori di monitoraggio delle attività dell'Unità
- ▶ Gestione delle azioni correttive e preventive
- ▶ Gestione della comunicazione
- ▶ Gestione prodotti non conformi

b) Parte clinica

- ▶ Valutazione della fattibilità della sperimentazione



- ▶ 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 (anche ai fini non industriali)
 - ▶ Emendamenti al protocollo
 - ▶ Consenso informato e foglio informazioni
 - ▶ Ottenimento del consenso informato
 - ▶ Stesura, revisione e compilazione delle CRF (Case Report Form)
 - ▶ CRF elettroniche
 - ▶ Cartella clinica e ambulatoriale
 - ▶ Investigator's Brochure
 - ▶ Investigator's file
- ▶ Documentazione da inviare all'Autorità Competente (AC) per le Fasi I
 - ▶ 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 in accordo alla GCP: locali per la conservazione, modalità di preparazione, modalità per la contabilità del farmaco, modalità di registrazione (cartacea e/o informatica), modalità di consegna alla Farmacia e da questa all'Unità di sperimentazione
 - ▶ Preparazione lista di randomizzazione, procedure di apertura del cieco
 - ▶ Raccolta e gestione dati clinici di sicurezza
 - ▶ Stesura revisione e approvazione del report dello studio clinico
 - ▶ 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) 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 Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) e i Serious Adverse Events (SAE) - siano comunicati senza ritardi, così che gli studi in corso, qualora necessario, possano essere emendati o interrotti;
 - j) procedure per l'incremento delle dosi, in condizioni di massima sicurezza
 - ▶ Gestione generale e manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books)
 - ▶ Gestione dei sistemi computerizzati utilizzati nell'Unità di fase I (convalide, audit trail, accesso controllato)
 - ▶ Data base dei soggetti
 - ▶ Screening e arruolamento dei soggetti
 - ▶ Modalità di identificazione dei soggetti
 - ▶ Coinvolgimento del medico curante dei soggetti
 - ▶ Pagamento dei rimborsi spese ai soggetti
 - ▶ Procedure per l'entrata e uscita dall'Unità (Vs)
 - ▶ 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
 - ▶ Procedure relative ai risultati di laboratorio (modalità di revisione, tempestiva comunicazione nel caso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione)
 - ▶ Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di sangue dei soggetti.

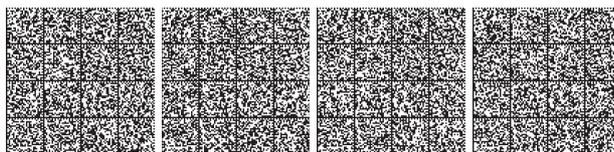
c) Parte di laboratorio

- ▶ 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

Normativa e linee guida

1. 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).
2. 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. 191 del 18 agosto 1997).
3. D.M. 19 marzo 1998, "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" e s.m.i. (G.U. n. 122 del 28 maggio 1998)
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.Lvo n. 211 del 24 giugno 2003, "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica critica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano" (G.U. n. 184 del 09 agosto 2003).
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. D. Lvo n. 50 del 2 marzo 2007, "Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) e il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della



loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (G.U. n. 86 del 13 aprile 2007).

8. 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).

9. D.M. n. 51 del 21 dicembre 2007, “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico” (G.U. n. 53 del 03 marzo 2008).

10. “Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali del 24 luglio 2008” (G.U. n. 190 del 14 agosto 2008)

11. D.M. 15 novembre 2011, “Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (G.U. n. 11 del 14 gennaio 2012).

12. Legge 8 novembre 2012, n. 189, “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute” (S.O. n. 201/L alla G.U. n. 263 del 10 novembre 2012).

13. Determina n. 1 AIFA del 7 gennaio 2013, “Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche di medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell’Autorità competente all’Agenzia italiana del farmaco” (G.U. n. 10 del 12 gennaio 2013).

14. “Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE” (G.U. della Unione Europea L 158 del 27 maggio 2014).

15. Normativa sulla sperimentazione clinica dei medicinali reperibile sul sito AIFA: <https://www.agenziafarmaco.gov.it/riclin/it/node/3>.

16. “Regolamento (UE) 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 - Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (CHMP/SWP/28367/07).

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 (final 2008).

19. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: clinical laboratories (annex II), 5 settembre 2007.

20. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: bioanalytical part, pharmacokinetic and statistical analyses of BE trials (annex VII), 12 marzo 2008

21. EMEA - Procedure for conducting GCP inspections requested by EMEA: phase I units (annex V), 23 luglio 2008

22. WHO - Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009

23. ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry) Guidelines for Phase I Clinical Trial, 2012.

15A05315

COMITATO INTERMINISTERIALE PER LA PROGRAMMAZIONE ECONOMICA

DELIBERA 20 febbraio 2015.

Regione Sardegna - Fondo per lo sviluppo e la coesione - Riprogrammazione delle risorse ai sensi della delibera CIPE n. 21/2014. (Delibera n. 27/2015).

IL COMITATO INTERNAZIONALE PER LA PROGRAMMAZIONE ECONOMICA

Visti gli articoli 60 e 61 della legge 27 dicembre 2002, n. 289 (legge finanziaria 2003) e successive modificazioni, con i quali vengono istituiti, presso il Ministero dell’economia e delle finanze e il Ministero delle attività produttive, i Fondi per le aree sottoutilizzate, coincidenti con l’ambito territoriale delle aree depresse di cui alla legge 30 giugno 1998, n. 208 e al Fondo istituito dall’articolo 19, comma 5, del decreto legislativo 3 aprile 1993, n. 96;

Visto l’articolo 11 della legge 16 gennaio 2003, n. 3, il quale prevede che ogni progetto d’investimento pubblico debba essere dotato di un codice unico di progetto (CUP);

Visto l’articolo 1, comma 2, della legge 17 luglio 2006, n. 233, di conversione del decreto legge 18 maggio 2006, n. 181, che trasferisce al Ministero dello sviluppo economico il Dipartimento per le politiche di sviluppo e di coesione e le funzioni di cui all’articolo 24, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, ivi inclusa la gestione del Fondo per le aree sottoutilizzate (FAS) di cui al citato articolo 61;

Visto l’articolo 7, commi 26 e 27, del decreto legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito con modificazioni dalla legge 30 luglio 2010, n. 122, che, tra l’altro, attribuisce al Presidente del Consiglio dei ministri la gestione del FAS, prevedendo che lo stesso Presidente del Consiglio dei ministri o il Ministro delegato si avvalgano, nella gestione del citato Fondo, del Dipartimento per lo sviluppo e la coesione economica del Ministero dello sviluppo economico;

Vista la legge 13 agosto 2010, n. 136 e in particolare gli articoli 3 e 6 che per la tracciabilità dei flussi finanziari a fini antimafia, prevedono che gli strumenti di pagamento riportino il CUP ove obbligatorio ai sensi della sopracitata legge n. 3/2003, sanzionando la mancata apposizione di detto codice;

Visto il decreto legislativo 31 maggio 2011, n. 88, recante disposizioni in materia di risorse aggiuntive e interventi speciali per la rimozione di squilibri economici e sociali, in attuazione dell’articolo 16 della legge 5 maggio 2009, n. 42 e in particolare l’articolo 4 del medesimo decreto legislativo, il quale dispone che il FAS di cui all’articolo 61 della legge n. 289/2002 assuma la denominazione di Fondo per lo sviluppo e la coesione (FSC) e sia finalizzato a dare unità programmatica e finanziaria all’insieme degli interventi aggiuntivi a finanziamento nazionale, che sono rivolti al riequilibrio economico e sociale tra le diverse aree del Paese;

Visto l’articolo 10 del decreto legge 31 agosto 2013, n. 101, convertito con modificazioni nella legge 30 otto-

