REPUBBLICA DI SAN MARINO

DECRETO DELEGATO 14 ottobre 2021 n.177

Noi Capitani Reggenti
la Serenissima Repubblica di San Marino

Visto l'articolo 10 della Legge 30 giugno 2021 n.122;
Vista la deliberazione del Congresso di Stato n.29 adottata nella seduta del 27 settembre 2021;
Visto l'articolo 5, comma 3, della Legge Costituzionale n.185/2005 e gli articoli 8 e 10, comma 2, della Legge Qualificata n.186/2005;
Promulghiamo e mandiamo a pubblicare il seguente decreto delegato:

RECEPIMENTO DELLE LINEE GUIDA DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO NELLA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI PER USO UMANO NELLA REPUBBLICA DI SAN MARINO

Art.1
(Recepimento delle GCLP)

1. Ai fini della conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano nella Repubblica di San Marino e nell'ambito della valutazione e analisi dei campioni biologici connessi con tali sperimentazioni, sono recepite le buone pratiche di laboratorio clinico il cui testo figura nell'Allegato "A".

Art.2
(Ambito di applicazione)

1. Le buone pratiche di laboratorio clinico di cui all'articolo 1 debbono essere seguite nell'ambito della analisi e valutazione dei campioni biologici connessi con le sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano.
2. Nell'ambito dell'attività di cui al comma 1 viene altresì tenuto in considerazione il Reflection Paper dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per i laboratori che eseguono analisi e valutazioni sui campioni biologici nell'ambito di sperimentazioni cliniche dei medicinali, ("Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples" 28 February 2012 EMA/INS/GCP/532137/2010 GCP Inspectors Working Group) il cui testo figura nell'Allegato "B".

Art. 3
(Verifiche e ispezioni)

1. Al fine di verificare la conformità delle sperimentazioni alla buona pratica di laboratorio clinico, possono essere condotte ispezioni nelle strutture ove vengono compiute analisi e valutazioni sui campioni biologici connessi con le sperimentazioni stesse, conformemente a quanto previsto dalla Legge 30 giugno 2021 n.122.

Dato dalla Nostra Residenza, addì 14 ottobre 2021/1721 d.F.R.

I CAPITANI REGGENTI
Francesco Mussoni - Giacomo Simoncini

IL SEGRETARIO DI STATO
PER GLI AFFARI INTERNI
Elena Tonnini

Allegato A al Decreto Delegato 14 ottobre 2021 n.177

World Health Organization

GOOD CLINICAL LABORATORY PRACTICE (GCLP)

Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by
UNICEF / UNDP / World Bank / WHO

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data :

Good clinical laboratory practice (GCLP).

1.Clinical trials - standards. 2.Clinical trials - methods. 3.Laboratories - organization and administration. 4.Laboratories techniques and procedures. 5.Ethics, Medical. I.UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.

ISBN 978 92 4 159785 2 (NLM classification: QY 25)

Copyright © World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2009

All rights reserved.

The use of content from this health information product for all non-commercial education, training and information purposes is encouraged, including translation, quotation and reproduction, in any medium, but the content must not be changed and full acknowledgement of the source must be clearly stated. A copy of any resulting product with such content should be sent to TDR, World Health Organization, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. TDR is a World Health Organization (WHO) executed UNICEF/UNDP/World Bank/World Health Organization Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.

This information product is not for sale. The use of any information or content whatsoever from it for publicity or advertising, or for any commercial or income-generating purpose, is strictly prohibited. No elements of this information product, in part or in whole, may be used to promote any specific individual, entity or product, in any manner whatsoever.

The designations employed and the presentation of material in this health information product, including maps and other illustrative materials, do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO, including TDR, the authors or any parties cooperating in the production, concerning the legal status of any country, territory, city or area, or of its authorities, or concerning the delineation of frontiers and borders.

Mention or depiction of any specific product or commercial enterprise does not imply endorsement or recommendation by WHO, including TDR, the authors or any parties cooperating in the production, in preference to others of a similar nature not mentioned or depicted.

WHO, including TDR, and the authors of this health information product make no warranties or representations regarding the content, presentation, appearance, completeness or accuracy in any medium and shall not be held liable for any damages whatsoever as a result of its use or application. WHO, including TDR, reserves the right to make updates and changes without notice and accepts no liability for any errors or omissions in this regard. Any alteration to the original content brought about by display or access through different media is not the responsibility of WHO, including TDR, or the authors.

WHO, including TDR, and the authors accept no responsibility whatsoever for any inaccurate advice or information that is provided by sources reached via linkages or references to this health information product.

Design and layout: Lisa Schwarb

GOOD CLINICAL LABORATORY PRACTICE (GCLP)

FOREWORD

For some years, it has been internationally recognized that clinical laboratories processing specimens from clinical trials require an appropriate set of standards to guide good practices.[1] With that aim in mind, the *Good Clinical Laboratory Practice Guidelines* presented here were drafted and published in 2003 by a working party of the Clinical Committee of the British Association of Research Quality Assurance (BARQA).[2]

This guidance identifies systems required and procedures to be followed within an organization conducting analysis of samples from clinical trials in compliance with the requirements of Good Clinical Practice (GCP). It thus provides sponsors, laboratory management, project managers, clinical research associates (CRAs) and quality assurance personnel with the framework for a quality system in analysis of clinical trial samples, ensuring GCP compliance overall of processes and results.

In April 2006, the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), sponsored by UNDP, UNICEF, the World Bank and WHO, convened a meeting of organizations engaged in clinical trials in disease endemic countries to discuss the applicability of these guidelines to their work. Invited organizations included Epicentre, Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), and the Kenya Medical Research Institute (KEMRI). It was agreed that GCLP would be a valuable tool for improving and assuring quality laboratory practice in clinical trials in the tropical settings in which they work. It was recognized that the GCLP Guidelines were not widely available, and it was recommended that WHO/TDR publish the guidelines on its website as the standard for laboratories undertaking samples from TDR-supported clinical trials. The TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel (DEEP) has since recommended GCLP as the standard for clinical laboratories involved in the evaluation of diagnostics for infectious diseases.[3]

Good Clinical Laboratory Practice Guidelines is now published by WHO/TDR under the terms of an agreement between WHO and BARQA. Meanwhile, GCLP training materials specifically addressing the conduct of clinical trials in tropical countries also are under development by WHO/TDR and its partners.

For further information, please contact:

Dr Juntra Karbwang
Empowerment acting coordinator
Special Programme for Research and
Training in Tropical Diseases (TDR)

World Health Organization
Avenue Appia 20
1211 Geneva 27
Switzerland

Telephone: (+41) 22 791 3867
Fax: (+41) 22 791 4854
E-mail: karbwangj@who.int

1. Stevens W. (2003) Good Clinical Laboratory Practice (GCLP): The need for a hybrid of Good Laboratory Practice and Good Clinical Practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. *Quality Assurance*, 10: 83-89.
2. *The Guidelines* were written by the late Nick Mawbey, Vanessa Grant and Tim Stiles and first published by BARQA in 2003.
3. S Banoo, D Bell, P Bossuyt, A Herring, D Mabey, F Poole, PG Smith, N Sriram, C Wongsrichanalai, R Linke, R O'Brien, M Perkins, J Cunningham, P Matsoso, C-M Nathanson, P Olliaro, RW Peeling, A Ramsay (The TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel). Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nature Reviews in Microbiology*, September 2006 (S21). http://www.nature.com nrmicro/journal/v6/n11_supp/abs/nrmicro1523.html

CONTENTS

1. PREFACE 6

2. SCOPE 6

3. INTRODUCTION 7

4. DEFINITIONS 8

GOOD CLINICAL LABORATORY PRACTICE

5. ORGANIZATION AND PERSONNEL
   - 5.1 Trial Facility Management Responsibilities 9
   - 5.2 Analytical Project Manager Responsibilities 10
   - 5.3 Trial Staff Responsibilities 10

6. FACILITIES
   - 6.1 Trial Facilities 11
   - 6.2 Archive Facilities 11
   - 6.3 Waste Disposal 11

7. EQUIPMENT, MATERIALS AND REAGENTS
   - 7.1 Equipment 11
   - 7.2 Material 12
   - 7.3 Reagents 12

8. STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOPS)
   - 8.1 General 12
   - 8.2 Application 13

9. PLANNING OF THE WORK
   - 9.1 Analytical Plan 13
   - 9.2 Content of the Analytical Plan 14

10. SUB-CONTRACTING 15

11. TRIAL MATERIALS
11.1 Receipt **16**
11.2 Chain of Custody **16**
11.3 Logistics **16**

12. CONDUCT OF THE WORK
12.1 General **17**
12.2 Computer Systems **17**
12.3 Method Validation **18**
12.4 Processing trial materials **18**

13. REPORTING RESULTS
13.1 General **19**
13.2 Analytical Report **19**
13.3 Content of the Analytical Report **19**
13.4 Analytical results **20**

14. QUALITY CONTROL **21**

15. QUALITY AUDIT **21**

16. STORAGE AND RETENTION OF RECORDS **22**

17. CONFIDENTIALITY **22**

1. | PREFACE

The regulatory environment in which clinical trials are conducted continues to evolve. The changes are generally focused on requiring more rigorous control within the organisations performing clinical trials in order to ensure patient safety and the reliability of data produced. The global acceptance of the ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) and the implementation of the European Union Clinical Trials Directive (2001/20/EC) are two clear examples of such change.

While the EU Clinical Trials Directive and ICH GCP Guideline clearly specify roles such as that of the Ethics Committee, the Sponsor and the Investigator to name just a few, they only vaguely define the standards to be applied in the analysis of samples from a clinical trial.

The EU Clinical Trial Directive states that guidance documents may be issued to define the requirements for various aspects of trials, but it is not clear at this time whether these will include the analyses of trial samples.

The most applicable reference within ICH that indicate the standards required for the analysis of samples are in sections 2.13 “Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented”, and in section 8 “Essential Documents” parts 8.2.12 and 8.3.7.

This document is intended to provide a framework for the analysis of samples from clinical trials on the facilities, systems and procedures that should be present to assure the reliability, quality and integrity of the work and results generated by their contribution to a clinical trial.

2. | SCOPE

It is recommended that the framework outlined in this document be adopted by any organisation that analyses samples generated by a clinical trial.

The principles defined in this framework are intended to be applied equally to the analysis of a blood sample for routine safety screening of volunteers (haematology/biochemistry) as to pharmacokinetics or even the process for the analysis of ECG traces.

The types of facilities undertaking analyses of clinical samples may include pharmaceutical company laboratories, contract research organisations (CROs), central laboratories, pharmacogenetic laboratories, hospital laboratories, clinics, Investigator sites and specialized analytical services.

3. | INTRODUCTION

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki (ICH GCP Guideline).

Good Laboratory Practice (GLP) is intended to promote the quality and validity of test data. It is a managerial concept covering the organisational process and the conditions under which laboratory studies are planned, performed, monitored, recorded and reported (OECD GLP Guideline).

Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) applies those principles established under GLP for data generation used in regulatory submissions relevant to the analysis of samples from a clinical trial. At the same time it ensures that the objectives of the GCP principles are carried out. This ensures the reliability and integrity of data generated by analytical laboratories.

It is recognized that a number of countries are already applying the GCLP principles to the analysis of clinical trial samples. Indeed it is possible within some of these countries for clinical laboratories to be accredited by the National Monitoring Authority.

Some organizations and indeed countries operate proficiency testing schemes to which laboratories subscribe. While these ensure the integrity of the analytical process they may not assure compliance with GCP.

This document is intended to provide a unified framework for sample analysis to lend credibility to the data generated and facilitate the acceptance of clinical data by regulatory authorities from around the world.

It is important to recognize that the framework outlined in this document will be applied across a diverse set of disciplines involved in the analysis of samples from clinical trials. It is therefore important to understand that this framework should be interpreted and applied to the work of those organisations that undertake such analyses with the objective of assuring the quality of every aspect of the work that they perform.

4. | DEFINITIONS

Analytical Plan: a formal document describing all aspects of the work to be performed by the trial facility.

Analytical Project Manager: the individual responsible for the overall conduct of the work defined by the analytical plan.

Analytical Report: a formal report which may be issued on completion of the work as detailed in the analytical plan.

Analytical Results: a document(s) containing the results of the analyses issued on completion of sample analysis.

Facility Records: records that confirm and support non-trial activities essential to the reconstruction of the work performed. This may include supporting data such as fridge/ freezer temperature records, equipment service, maintenance and calibration records.

Investigator: the individual responsible for the conduct of the clinical trial whose role is as defined by ICH GCP.

Quality Audit: a defined system, including personnel, which is independent of trial conduct and is designed to assure trial facility management of compliance with Good Clinical Laboratory Practice.

Raw Data: all original records and documentation, or verified copies of these, generated by observations and activities during the conduct of the work. They are necessary for the reconstruction and evaluation of the reported results. For the purposes of this guideline, "source data" (ICH GCP) and "raw data" are the same.

Sponsor: an individual, company, institution, or organization that takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.

Trial Facility: the persons, premises and facilities necessary for conducting the work.

Trial Facility Management: the individual(s) within an organisation performing the analysis who is responsible for ensuring that the facility operates according to Good Clinical Laboratory Practice.

Trial Material: any material from a clinical trial that is to be analyzed; this may include, but is not limited to the following: samples, specimens, data, results, ECG traces or x-ray plates.

Trial Protocol: the overall Study Protocol approved by the sponsor which describes the entire activities which make up the study.

GOOD CLINICAL LABORATORY PRACTICE

5. | ORGANIZATION AND PERSONNEL

5.1 | Trial Facility Management Responsibilities

5.1.1 Trial facility management should ensure that the principles of Good Clinical Laboratory Practice as defined in this document are complied with in their facility.

5.1.2 At a minimum it should:

a) ensure that qualified personnel, appropriate facilities, equipment, and materials are available;

b) maintain a record of the qualifications, training, experience and job description for each individual working within the trial facility;

c) ensure that personnel clearly understand the functions they are to perform and, where necessary, provide training for these functions;

d) ensure that health and safety precautions within the trial facility are applied according to national and/or international regulations;

e) ensure that appropriate standard operating procedures are established and followed and an historical file of all standard operating procedures is maintained;

f) ensure that there is a quality audit programme with designated personnel;

g) ensure as and when appropriate, a programme of quality control is operated within the trial facility;

h) ensure an analytical plan exists which defines the analyses to be performed by the facility. This instruction maybe included as part of the trial protocol;

i) ensure that any amendments to the analytical plan are agreed and documented;

j) maintain copies of all trial protocols and analytical plans;

k) ensure that a sufficient number of personnel are available for the timely and proper conduct of the work;

l) for each trial designate an individual with the appropriate qualifications, training, and experience as the Analytical Project Manager before the work is initiated in the trial facility. If it is necessary to replace the Analytical Project Manager during a trial, this should be documented;

m) ensure that an individual or organisation is identified as having responsibility for the management of the archives used for the retention of trial and facility records;

n) for any work sub-contracted by the trial facility, trial facility management are responsible to the sponsor for its conduct.

5.2 | Analytical Project Manager Responsibilities

5.2.1 The Analytical Project Manager has the responsibility for the overall conduct of the analyses performed by the trial facility and for its report.

5.2.2 These responsibilities should include, but not be limited to, the following functions:

a) agree to the analytical plan by dated signature;

b) ensure the procedures specified in the analytical plan are followed, and that authorisation for any modification is obtained and documented together with the reasons for change;

c) ensure that all results of the analyses are fully documented and recorded;

d) sign and date the analytical report, if issued, to indicate acceptance of responsibility for the validity of the results and to confirm compliance with Good Clinical Laboratory Practice;

e) when analytical results are issued the Analytical Project Manager should ensure that these results are only issued under the dated signature of an authorized signatory.

f) ensure that after completion of the analyses, the analytical plan, the analytical report and/or analytical results, raw data and supporting documentation are archived and retained.

5.3 | Trial Staff Responsibilities

5.3.1 All staff working with trial materials should be aware of those guidelines that apply to their work.

5.3.2 All staff are responsible for recording raw data promptly and accurately and in compliance with these guidelines and are responsible for the quality of their data.

5.3.3 All staff are responsible for following the instructions given in the trial protocol, analytical plans and standard operating procedures.

6. | FACILITIES

6.1 | Trial Facilities

6.1.1 The trial facility should be of suitable size, construction and location to meet the requirements of the trial and minimize any disturbances that might interfere with the validity of the trial.

6.1.2 The trial facility should have appropriately designed areas of sufficient size for the type of work being performed and provide an adequate degree of separation and security to assure the integrity of trial samples at all times.

6.1.3 Suitable facilities should be available for the preparation of trial supplies in order to ensure accurate preparation of such materials.

6.1.4 There should be appropriate storage areas as needed for samples and supplies. Storage areas should be separated as appropriate to prevent contamination or mix up of trial samples or materials.

6.2 | Archive Facilities

6.2.1 Where appropriate space should be provided for the safe and secure archive storage and retrieval of data, reports, samples and specimens.

6.2.2 If suitable facilities cannot be provided for the storage of trial records alternative arrangements should be made. This could include the use of third party contract archive facilities.

6.3 | Waste Disposal

6.3.1 The handling and disposal of wastes generated during the performance of a trial should be carried out in a manner that is consistent with local regulatory requirements.

7. | EQUIPMENT, MATERIALS and REAGENTS

7.1 | Equipment

7.1.1 Equipment used in the analysis of trial material and operation of the trial facility should be suitably located and of appropriate design and adequate capacity.

7.1.2 Equipment used should be periodically inspected, cleaned, maintained, and calibrated, as appropriate. Records of such maintenance and any unscheduled maintenance or calibration should be retained.

7.1.3 An equipment service schedule listing all relevant equipment and the schedule of planned service and calibration activities should be maintained.

7.1.4 Any equipment that is out of service for any reason should be clearly identified as such.

7.1.5 Equipment users should be suitably qualified and trained in the operation of the equipment.

7.1.6 In all cases equipment used should be demonstrably fit for purpose.

7.2 | Material

7.2.1 Materials used in the analysis of trial materials should be demonstrably fit for purpose.

7.3 | Reagents

7.3.1 Reagents should be suitably labeled and indicate the identity, concentration, specific storage instructions and stability. Stability information may include the preparation date and expiration date.

8. | STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOPS)

8.1 | General

8.1.1 A trial facility should have documented standard operating procedures approved by Trial Facility Management. These are intended to ensure the quality and integrity of the work performed and the data generated.

8.1.2 Standard operating procedures should be periodically reviewed to ensure that they remain current and up to date.

8.1.3 A list of current standard operating procedures which includes the version number should be maintained current and up to date.

8.1.4 Staff within the trial facility should have immediately available standard operating procedures relevant to the activities being performed therein. Published textbooks, articles and manuals may be used as supplements to these standard operating procedures provided that these are also retained.

8.2 | Application

8.2.1 Standard operating procedures should be available for, but not be limited to, the following types of activities. The details given under each heading are to be considered as illustrative examples.

a) *Trial supplies*
Supply, preparation, labeling, handling, shipment and storage.

b) *Equipment*
Operation, maintenance, cleaning, calibration of equipment.

c) *Record keeping, reporting, storage, and retrieval*
Coding of trials, data collection, preparation of reports, indexing systems, handling of data, the use of computerized data systems and the operation of the archive.

d) *Trial materials (where appropriate)*
Storage, retrieval and chain of custody of samples.

e) Preparation of trial packs.

f) Procedures for receipt, transfer, sampling, storage, identification and care of trial materials and samples.

g) Procedures for the analysis of trial samples.

h) *Quality control procedures*
The quality control procedures operated by the trial facility to ensure the quality and accuracy of results.

i) *Quality audit procedures*
Operation of quality audit personnel in performing and reporting trial audits, inspections, and analytical report reviews.

9 | PLANNING OF THE WORK

9.1 | Analytical Plan

9.1.1 For each trial, a written analytical plan should exist prior to initiation of the work and be available to the staff involved in the work.

9.1.2 This plan should be agreed to by the dated signature of the Analytical Project Manager and Sponsor, and as appropriate the Investigator.

9.1.3 The analytical plan may form part of the contractual agreement with the Sponsor or be contained within the trial protocol.

9.1.4 The analytical plan should be retained as part of the records for the trial.

9.1.5 All changes, modifications, or revisions to the agreed analytical plan should be documented, including justification(s). Agreement by the Analytical Project Manager and Sponsor should be indicated by dated signatures. Copies of all such amendments should be maintained with the original analytical plan.

9.2 | Content of the Analytical Plan

9.2.1 The analytical plan should be sufficiently detailed to provide clear instruction to those undertaking the work and contain, but not be limited to, the following information:

Identification of the work

a) A descriptive title.

b) A statement that indicates the nature and purpose of the work.

c) A unique identifier that will link the work within the analytical plan to the trial protocol while retaining the chain of custody and identity of all trial samples.

Information Concerning the Sponsor and the Trial Facility

d) Name and address of the Sponsor.

e) Name and address of the Investigator.

f) Name and address of the Trial Facility.

g) Name of the Analytical Project Manager.

Dates

h) The date of agreement to the analytical plan by signature of the Analytical Project Manager and the Sponsor.

i) The proposed starting and completion dates for the work.

Analytical Process

j) The methods to be used during the analysis of trial materials. Reference to published analytical methods may also be made.This should include detailed information on the analytical design, methods, materials and conditions, type and frequency of analysis, measurements, observations and examinations to be performed.

k) The preparation and shipment of materials such as sample kits to be used in the collection of trial materials must be covered by an analytical plan. A separate plan for the preparation of trial packs could be produced or such logistics could Be included in the analytical plan.

l) The type and number of trial materials to be received by the trial facility.

m) The method and condition under which trial materials are transported from one location to another.

n) For "blinded" or "coded" trials the conditions of blinding and the unblinding procedures to be followed.

Records

o) A list of the records to be retained and their location on completion of the work.

p) Method of reporting results.

Quality Audit

q) The quality audit to be performed to assure the quality and integrity of the data generated and the accuracy of its reporting.

10. | SUB-CONTRACTING

10.1 | No analytical or other study related work should be subcontracted without the prior approval of the sponsor.

10.2 | When work is sub-contracted by the trial facility, trial facility management are responsible to the sponsor for the conduct of this work.

10.3 | Prior to placement of sub-contracted work, assurance should be obtained to confirm the subcontractor will work in accordance with Good Clinical Laboratory Practice and any trial requirements.

10.4 | The contract for sub-contracted work (agreement, protocol or analytical plan) should clearly spell out the detail of the analyses and the retention of trial data.

11. | TRIAL MATERIALS

11.1 | Receipt

11.1.1 Procedures for the receipt, handling, storage, retrieval and management of trial materials should be designed to prevent mix-ups and maintain their integrity. Trial materials should be adequately identified at all times.

11.1.2 Trial materials should be checked on receipt to confirm their identification. Records of identity, source, date of arrival, and condition on arrival should be maintained.

11.2 | Chain of Custody

11.2.1 Facilities and procedures should be designed and operated to maintain trial materials identification and traceability at all times.

11.2.2 Records should be maintained to allow the reconstruction of the chain of custody of trial materials received and to allow the retrospective evaluation of material storage.

11.2.3 Trial material storage areas should be monitored where controlled conditions are required to maintain the integrity of trial materials. Contingency plans that define the actions to be taken in the case of failure of such equipment should be in place. Such plans should ensure the integrity of the stored trial materials.

11.3 | Logistics

11.3.1 When a trial facility prepares sample kits or materials used for the collection of trial samples, the systems used for the preparation, distribution, sample collection and return of such materials to the trial facility must be documented and the systems and procedures used, validated.

11.3.2 Details of the logistics required on a given trial should be documented in the analytical plan or similar document approved by the Sponsor and Analytical Project Manager.

11.3.3 The type of material required, the type and design of the package, the timing and means of distribution both from the trial facility to the Investigator site and return, the checks performed and storage requirements should be detailed in the above document.

11.3.4 The processes involved in these logistics should be subject to quality control procedures to confirm conformance of practice with defined requirements.

12. | CONDUCT OF THE WORK

12.1 | General

12.1.1 The work should be conducted in accordance with the Trial Protocol and the analytical plan.

12.1.2 All data generated during the conduct of the analytical phase should be recorded directly, promptly, accurately, and legibly. These entries should be signed or initialled and dated.

12.1.3 Any change in the data should be made so as not to obscure the previous entry, and should indicate the reason for the change and should be identified by date and signed or initialled by the individual making the change.

12.2 | Computer systems

12.2.1 Computerized systems should meet the general requirements for equipment as described in this document. Due to the nature of computerized systems and their key role in operations, further requirements apply to their use. In all cases computer systems should be appropriately validated and maintained and be demonstrably fit for purpose.

12.2.2 Computerized systems used to receive, capture, process or report data should be acquired, developed, tested, released, used, maintained and retired according to established guidelines or laws. These may include the OECD Monograph "The application of GLP Principles to computerized systems" the FDA 21CFR Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures, Rule and the FDA Guideline for the use of computer systems in the conduct of clinical trials.

12.2.3 Procedures that address the security and operation of the computer systems should exist. These should include the maintenance of a data audit trail, the date/time and individual responsible for the collection of the data, system change control procedures, maintenance and system security procedures that ensure the integrity of trial data.

12.2.4 Access to computer systems should be restricted to authorized personnel.

12.2.5 If data is retained electronically means should exist to ensure the data held can always be retrieved.

12.3 | Method validation

12.3.1 The selection of instrument platforms and analytical methodologies should take into account current regulatory standards and sponsor expectations, where appropriate.

12.3.2 Each analytical method used in the analysis of trial materials should be appropriately documented, validated, controlled and approved. Changes to a method should be controlled and validated and result in the issue of a further version of the method.

12.3.3 Each analytical method should be appropriately validated to establish and demonstrate its fitness for purpose.

12.3.4 Records to demonstrate the validity and suitability of such methods within the trial facility should be retained.

12.3.5 Analytical platforms/methods should not be changed during the course of a trial, without prior consultation and agreement with the Sponsor. Such changes must be controlled, documented and appropriately authorized and may result in the need for further method validation.

12.4 | Processing trial materials

12.4.1 Trial material should be analysed and reported within a time frame consistent with patient safety issues and trial protocol, analytical plan, standard operating procedure and any contractual requirements.

Repeat analysis

12.4.2 The laboratory should have documented procedures governing rules for repeat analysis consistent with pharmaceutical industry standards. These may be included within the analytical plan.

12.4.3 Specific rules covering the performance of repeat analysis may also be covered in the trial protocol or analytical plan.

Safety

12.4.4 Laboratory procedures should take account of local legislation and standard practice in addressing the safe handling of hazardous substances and trial materials.

13. | REPORTING RESULTS

13.1 | General

13.1.1 There are two basic types of report that might be produced when reporting results from analytical work.
1) *Analytical Report*: a formal report which may be issued on completion of the work detailed in the analytical plan.
2) *Analytical Results*: a document(s) containing just the results which is usually issued rapidly on completion of sample analysis on a given day.

13.1.2 The analytical plan should indicate the type of reporting mechanism to be followed and the timeline for issuance of any such documents.

13.1.3 The decision as to the type of document produced should be agreed upon by the Sponsor and Analytical Project Manager and, when appropriate, the Investigator.

Issue of reports

13.1.4 All results should be subject to a quality control review to ensure the accuracy of the information produced.

13.1.5 Copies of analytical reports or analytical results should be provided to the Sponsor and Investigator, as appropriate.

13.1.6 A copy of all issued analytical reports and analytical results should be retained by the trial facility.

13.2 | Analytical Report

13.2.1 The analytical report should be signed and dated by the Analytical Project Manager to indicate acceptance of responsibility for the validity of the data reported. The extent of compliance with these principles should be indicated.

13.3 | Content of the Analytical Report

An analytical report should contain, but not be limited to, the following:

a) Identification of the analytical work by a descriptive title and identification number;

b) The clinical trial number;

c) Name and address of the Sponsor;

d) Name and address of the Investigator(s);

e) Name and address of any trial facilities and any investigator sites involved; including identity of any Investigators;

f) Name and address of the Analytical Project Manager;

g) The start and completion dates of the laboratory work;

h) A Quality Audit Certificate;

i) Description of methods and materials used including data manipulation techniques and any statistical methods used;

j) Presentation of the results;

k) All information and data required by the analytical plan;

l) The location(s) where the analytical plan, any specimens required to be retained, data and the final analytical report are to be stored.

13.3.1 Corrections or additions to a final analytical report once issued should be in the form of an amendment. Amendments should clearly state the reasons for corrections or additions and should be authorized by the dated signature of the Analytical Project Manager.

13.4 | Analytical results

13.4.1 Analytical results should be appropriately and accurately reported. Such reports should include but not necessarily be limited to the following:

a) Identification of the analytical work by unique identification number.

b) The clinical trial number.

c) Identity of the Sponsor.

d) Identity of the trial facilities and the Investigator to whom the results are directed.

e) Name of the Analytical Project Manager.

f) Presentation of the results.

13.4.2 The analytical results should be issued under the dated signature of an authorized signatory.

13.4.3 Analytical results may be reissued when corrections or additions are required. In such circumstances the amended document must clearly indicate that the results have been amended and the reason for any such change.

14. | QUALITY CONTROL

14.1 | The trial facility should maintain appropriate quality control procedures to ensure the quality and accuracy of all aspects of the work performed and reported.

14.2 | Where appropriate, test facilities should subscribe to membership of external accreditation/performance/proficiency schemes to demonstrate the competency of the work performed.

15. | QUALITY AUDIT

15.1 | Independent auditing of the trial facility should be conducted to assure compliance with the trial protocol, analytical plan, standard operating procedures and these principles.

15.2 | Facilities, systems, equipment, methods, quality control procedures, personnel, reports and documentation should be audited at intervals following a prearranged programme.

15.3 | Audits should be conducted by a competent person(s) designated by trial facility management. This person(s) should be independent of the work being audited. Independent audits by external experts may also be utilized.

15.4 | All audit results should be recorded. Reports of the audits should contain all the observations made during the audit and, where applicable, any corrective actions.

15.5 | Analytical Project Managers and Trial Facility management should respond to these audit reports in a timely manner.

15.6 | Any corrective actions indicated should be tracked to ensure appropriate implementation.

15.7 | On the satisfactory completion of an audit, an audit certificate should be produced, which identifies the activities audited, and an indication of the compliance of those activities with this guideline.

16. | STORAGE AND RETENTION OF RECORDS

16.1 | The following should be retained for the period specified by the appropriate authorities or as defined by the trial protocol:

a) The analytical plan, data, samples/specimens (where appropriate), analytical results and if issued the final analytical report;

b) Records of all audits performed by the quality audit function;

c) Records of the qualifications, training, experience and job descriptions of personnel;

d) Records and reports of the maintenance and calibration of equipment;

e) The historical file of standard operating procedures including the index, plus any operating manuals used as part of an SOP;

f) The records and results of all the quality control tests performed to confirm the accuracy of the work.

16.2 | Samples and specimens should be retained as required by GCP but only as long as the quality of the preparation permits evaluation.

16.3 | Trial materials should be retained in such a way as to ensure the integrity and accessibility to the material retained.

16.4 | If a trial facility does not have appropriate facilities for the storage of such materials in the manner defined the use of commercial contract archive facilities should be used.

16.5 | If a trial facility goes out of business and has no legal successor, the archive material should be transferred to a suitable archive designated by the sponsor of the trial.

17. | CONFIDENTIALITY

17.1 | Procedures for the handling of trial materials, collection of data and reporting of results should be designed to maintain subject confidentiality and study blinding/coding arrangements within the requirements of Good Clinical Practice, Declaration of Helsinki and the trial protocol.

17.2 | The Sponsor should be informed of any event, either accidental or arising as a result of an investigation, which may compromise study blinding.

17.3 | Procedures should assure that a sponsor's proprietary information is not disclosed to anyone other than authorized individuals.

DOI: 10.2471/TDR.09.978-924-1597852

Allegato A al Decreto Delegato 14 ottobre 2021 n.177

Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by
UNICEF/UNDP/World Bank/WHO

TDR/World Health Organization
20, Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

Fax: (+41) 22 791-4854
tdr@who.int
www.who.int/tdr

The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) is a global programme of scientific collaboration established in 1975. Its focus is research into neglected diseases of the poor, with the goal of improving existing approaches and developing new ways to prevent, diagnose, treat and control these diseases. TDR is sponsored by the following organizations:

ISBN 978 92 4 159785 2

Allegato A al Decreto Delegato 14 ottobre 2021 n.177

World Health Organization

BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO(GCLP)

Programma Speciale per la Ricerca e la Formazione

in Malattie Tropicali (TDR) patrocinato da

UNICEF / UNDP / World Bank / WHO

Dati di catalogazione della Biblioteca dell'OMS: Buona

pratica di laboratorio clinico (GCLP).

1.Studi clinici - standard. 2.Studi clinici - metodi. 3.Laboratori - organizzazione e amministrazione. 4 Tecniche e procedure di laboratorio. 5.Etica, Medica. IUNICEF/UNDP/Banca Mondiale/OMS Programma speciale per la ricerca e la formazione nelle malattie tropicali.

ISBN 978 92 4 159785 2 (classificazione NML: QY 25)

Copyright © Organizzazione Mondiale della Sanità per conto del Programma Speciale di Ricerca e Formazione in Malattie Tropicali, 2009

Tutti i diríTutti i diritti riservati.

Si incoraggia l'uso del contenuto di questo prodotto informativo sanitario per tutti gli scopi non commerciali di istruzione formazione e informazione, compresa la traduzione, la citazione e la riproduzione,con qualsiasi mezzo, ma il contenuto non deve essere modificato e deve essere chiaramente riportatta la fonte. Copia di qualsiasi prodotto risultante dal presente con i suoi relativi contenuti deve essere inviata al TDR, Organizzazione Mondiale della Sanità, Avenue Appia, 1211 Ginevra 27, Svizzera. Il TDR è un programma speciale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) organizzato da UNICEF/UNDP/Banca Mondiale/Organizzazione Mondiale della Sanità per la ricerca e la formazione nelle malattie tropicali.

Questo prodotto informativo non è in vendita. L'uso di qualsiasi informazione o contenuto da esso derivante ai fini di divulgazione o pubblicità o per qualsiasi scopo commerciale o a fini di lucro è severamente proibito. Nessun elemento di questo prodotto informativo, in tutto o in parte, può essere utilizzato in alcun modo per promuovere una specifica persona fisica o giuridica o uno specifico prodotto.

Le denominazioni impiegate e la presentazione del materiale in questo prodotto di informazione sanitaria, comprese le mappe e altri materiali illustrativi, non implicano l'espressione di alcuna opinione da parte dell'OMS, compreso il TDR, gli autori o qualsiasi parte che collabori alla produzione, riguardo allo status giuridico di qualsiasi paese, territorio, città o area, o delle sue autorità, o riguardo la definizione di frontiere e confini.

La menzione o la rappresentazione di qualsiasi prodotto specifico o impresa commerciale non implica l'approvazione o la raccomandazione da parte dell'OMS, compreso il TDR, degli autori o di qualsiasi parte che collabori alla produzione, rispetto ad di altri di natura simile non menzionati o rappresentati.

L'OMS, compreso il TDR, e gli autori di questo prodotto di informazione sanitaria non rilasciano alcuna garanzia o dichiarazione per quanto riguarda il contenuto, la presentazione, l'aspetto, la completezza o l'accuratezza in qualsiasi mezzo e non possono essere ritenuti responsabili per eventuali danni di qualsiasi tipo come risultato del suo utilizzo o della sua applicazione. L'OMS, compreso il TDR, si riserva il diritto di apportare aggiornamenti e modifiche senza preavviso e non si assume alcuna responsabilità per eventuali errori o omissioni in merito. Qualsiasi alterazione del contenuto originale causata dalla visualizzazione o dall'accesso attraverso diversi media non è responsabilità dell'OMS, compreso il TDR, né degli autori.

L'OMS, compreso il TDR, e gli autori non accettano alcuna responsabilità per qualsiasi consiglio o informazione imprecisa fornita da fonti raggiunte attraverso collegamenti o riferimenti a questo prodotto informativo sanitario.

Design e impaginazione: Lisa Schwarb

BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO (GCLP)

PREMESSA

Da alcuni anni è stato riconosciuta a livello internazionale la necessità per i laboratori clinici che trattano campioni provenienti da studi clinici hanno bisogno di un insieme appropriato di standard per guidare le buone pratiche.[1] Con questo obiettivo in mente sono state redatte e pubblicate nel 2003 da un gruppo di lavoro del comitato clinico della British Association of Research Quality Assurance (BARQA) le Linee Guida di Buona Pratica di Laboratorio Clinico qui presentate.[2]

La presente guida identifica i sistemi necessari e le procedure da seguire all'interno di un'organizzazione che conduce analisi di campioni da studi clinici in conformità con i requisiti della Buona pratica clinica (GCP). Fornisce quindi ai committenti, alla direzione di laboratorio, ai direttori di progetto, agli associati alla ricerca clinica (CRA) e al personale addetto all'assicurazione della qualità il quadro di un sistema di qualità per l'analisi dei campioni di studi clinici, assicurando la conformità alla GCP su tutti i processi e i risultati.

Nell'aprile 2006, il Programma Speciale di Ricerca e Formazione in Malattie Tropicali (TDR), patrocinato da UNDP, UNICEF, Banca Mondiale e OMS, ha convocato un incontro di organizzazioni impegnate in studi clinici in paesi in via di sviluppo per discutere l'applicabilità di queste linee guida al loro lavoro. Le organizzazioni invitate includevano Epicentre, Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) e Kenya Medical Research Institute (KEMRI). È stato concordato che la GCLP sarebbe uno strumento prezioso per migliorare e assicurare la qualità della pratica di laboratorio negli studi clinici nei contesti tropicali in cui lavorano. È stato riconosciuto che le linee guida GCLP non erano ampiamente disponibili, ed è stato raccomandato che l'OMS/TDR pubblicasse le linee guida sul suo sito web come standard per i laboratori che eseguono campioni da studi clinici supportati dal TDR. Il TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel (DEEP) ha da allora raccomandato il GCLP come standard per i laboratori clinici coinvolti nella valutazione della diagnostica per le malattie infettive.[3]

Le *Linee Guida per la Buona Pratica di Laboratorio Clinico* sono ora pubblicate dall'OMS/TDR secondo i termini di un accordo tra WHO e BARQA. Nel frattempo, l'OMS/TDR e i suoi partner stanno anche sviluppando materiali di formazione GCLP che affrontano specificamente l'esecuzione di studi clinici nei paesi tropicali.

Per ulteriori informazioni si prega di

contattare: Dr. Juntra Karbwang
Coordinatore Empowerment
Programma Speciale di Ricerca e
Formazione in Malattie Tropicali (TDR)

Organizzazione Mondiale della Sanità

Avenue Appia 20 1211
Geneva 27 Switzerland

Telephone: (+41) 22 791 3867
Fax: (+41) 22 791 4854
E-mail: karbwangj@who.int

---

1. Stevens W. (2003) Good Clinical Laboratory Practice (GCLP): La necessità di un ibrido tra la Buona Pratica di Laboratorio e la Buona Pratica Clinica per i laboratori medici che conducono studi clinici nei paesi in via di sviluppo. *Assicurazione della qualità*, 10: 83-89.
2. Le *Linee Guida* sono state redatte dal compianto Nick Mawbey, da Vanessa Grant and da Tim Stiles e sono state pubblicate per la prima volta da BARQA nel 2003.
3. S Banoo, D Bell, P Bossuyt, A Herring, D Mabey, F Poole, PG Smith, N Sriram, C Wongsrichanalai, R Linke, R O'Brien, M Perkins, J Cunningham, P Matsoso, C-M Nathanson, P Olliaro, RW Peeling, A Ramsay (TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel). Valutazione dei test diagnostici per le malattie infettive: principi generali. *Nature Reviews in Microbiology*, September 2006 (S21). http://www.nature.com nrmicro/journal/v6/n11_supp/abs/nrmicro1523.html

SOMMARIO

1. PREFAZIONE 6

2. CAMPO DI APPLICAZIONE 6

3. INTRODUZIONE 7

4. DEFINIZIONI 8

BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO

5. ORGANIZZAZIONE E PERSONALE
   - 5.1 Responsabilità della Direzione del Centro di Saggio 9
   - 5.2 Responsabilità del Direttore di studio 10
   - 5.3 Responsabilità del personale di studio 10

6. STRUTTURE
   - 6.1 Centri di Saggio 11
   - 6.2 Archivi 11
   - 6.3 Smaltimento rifiuti 11

7. APPARECCHIATURE; MATERIALI E REAGENTI
   - 7.1 Apparecchiature 11
   - 7.2 Materiali 12
   - 7.3 Reagenti 12

8. PROCEDURA OPERATIVA STANDARD (SOPS)
   - 8.1 Generale 12
   - 8.2 Applicazione 13

9. PIANIFICAZIONE DEL LAVORO
   - 9.1 Piano di studio 13
   - 9.2 Contenuto del Piano di studio 14

10. SUBAPPALTI 15

11. MATERIALI DI STUDIO
11.1 Ricezione 16
11.2 Catena di custodia 16
11.3 Logistica 16

12. SVOLGIMENTO DEL LAVORO
12.1 Generale 17
12.2 Sistemi informatizzati 17
12.3 Convalida dei metodi 18
12.4 Elaborazione dei materiali di saggio 18

13. RISULTATI DELLO STUDIO
13.1 Generale 19
13.2 Relazione di studio 19
13.3 Contenuti della Relazione di studio 19
13.4 Risultati di studio 20

14. CONTROLLO QUALITÀ 21

15. ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ 21

16. ARCHIVIAZIONE E CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE 22

17. RISERVATEZZA 22

1. | PREFAZIONE

L'ambiente normativo in cui vengono condotti gli studi clinici continua a evolversi. I cambiamenti sono generalmente focalizzati sulla richiesta di un controllo più rigoroso all'interno delle organizzazioni che eseguono studi clinici al fine di garantire la sicurezza del paziente e l'affidabilità dei dati prodotti. L'accettazione globale della Linea Guida ICH per la Buona Pratica Clinica (GCP) e l'attuazione della direttiva dell'Unione Europea sugli Studi Clinici (2001/20/CE) sono due chiari esempi di questo cambiamento.

Mentre la Direttiva dell'UE sulle sperimentazioni cliniche e le Linee Guida ICH GCP specificano chiaramente i ruoli come quello del Comitato Etico, del Committente e del Ricercatore Principale, per citarne solo alcuni, definiscono solo vagamente gli standard da applicare nell'analisi dei campioni di una sperimentazione clinica.

La Direttiva UE sulla sperimentazione clinica stabilisce che possono essere emessi Documenti guida per definire i requisiti per vari aspetti delle sperimentazioni, ma non è chiaro al momento se tali documenti comprenderanno le analisi dei campioni di studio.

I riferimenti più utilizzati all'interno dell'ICH che indicano gli standard richiesti per l'analisi dei campioni si trovano nelle sezioni 2.13 "Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio", e nella sezione 8 "Documenti essenziali", parti 8.2.12 e 8.3.7.

Questo documento ha lo scopo di fornire un quadro di riferimento per l'analisi dei campioni provenienti da studi clinici sulle strutture, i sistemi e le procedure che dovrebbero essere presenti per assicurare l'affidabilità, la qualità e l'integrità del lavoro e dei risultati generati dal loro contributo a uno studio clinico.

2. | AMBITO DI APPLICAZIONE

Si raccomanda che il quadro delineato in questo documento sia adottato da ogni organizzazione che analizza campioni generati da uno studio clinico.

I principi definiti nel presente quadro sono destinati a essere applicati sia all'analisi di un campione di sangue per lo screening di routine della sicurezza dei volontari (ematologia/biochimica) che alla farmacocinetica o anche al processo di analisi dei tracciati ECG.

I tipi di strutture che effettuano analisi di campioni clinici possono includere laboratori di aziende farmaceutiche, organizzazioni di ricerca a contratto (CRO), laboratori centrali, laboratori di farmacogenetica, laboratori ospedalieri, cliniche, siti di sperimentazione e servizi di analisi specializzati.

3. | INTRODUZIONE

La Buona Pratica Clinica (GCP) è uno standard internazionale di qualità etica e scientifica per la progettazione, lo svolgimento, la registrazione e il resoconto di studi che prevedono la partecipazione di soggetti umani. Il rispetto di questo standard fornisce la garanzia pubblica che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio sono protetti, coerentemente con i principi che hanno la loro origine nella Dichiarazione di Helsinki (Linee Guida ICH GCP).

La Buona Pratica di Laboratorio (GLP) ha lo scopo di promuovere la qualità e la validità dei dati dei test. È un concetto manageriale che copre il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi di laboratorio sono pianificati, svolti, monitorati, registrati e comunicati (Linee Guida GLP dell'OCSE).

La Buona Pratica di Laboratorio Clinico (GCLP) applica i principi stabiliti nell'ambito della GLP per la generazione di dati utilizzati nelle richieste di autorizzazione relative all'analisi dei campioni di uno studio clinico. Allo stesso tempo, assicura che gli obiettivi dei principi della GCP siano realizzati. Ciò garantisce l'affidabilità e l'integrità dei dati generati dai laboratori di analisi.

Si riconosce che un certo numero di paesi sta già applicando i principi della GCLP all'analisi dei campioni di studi clinici. Infatti, in alcuni di questi paesi i laboratori clinici hanno la possibilità di essere accreditati dall'Autorità Nazionale di Sorveglianza.

Alcune enti e alcuni paesi organizzano schemi di test delle competenze a cui i laboratori si iscrivono. Se tali test possono assicurare l'integrità del processo di analisi, non è detto che assicurino la conformità alla GCP.

Il presente documento ha lo scopo di fornire un quadro unificato per l'analisi dei campioni al fine di dare credibilità ai dati generati e facilitare l'accettazione dei dati clinici da parte delle autorità normative di tutto il mondo.

È importante riconoscere che il quadro delineato nel presente documento sarà applicato in un insieme diversificato di discipline coinvolte nell'analisi di campioni da studi clinici. È quindi importante capire che questa struttura deve essere interpretata e applicata al lavoro degli enti che intraprendono tali analisi con l'obiettivo di assicurare la qualità di ogni aspetto del lavoro da essi svolto.

4. | DEFINIZIONI

Programma di studio: documento formale che descrive tutti gli aspetti del lavoro che deve essere svolto dal centro di saggio.

Direttore di studio: persona responsabile dell'esecuzione globale di uno studio definito dal programma di studio.

Relazione di studio: relazione formale che può essere emessa al completamento del lavoro come specificato nel programma di studio.

Risultati di studio: uno o più documenti contenenti i risultati delle analisi emessi al completamento dell'analisi dei campioni.

Registri del Centro di Saggio: registri che confermano e supportano le attività non sperimentali essenziali alla ricostruzione del lavoro condotto. Essi includono, per esempio, dati a sostegno come le registrazioni della temperatura del frigorifero/congelatore, registrazioni di manutenzione e calibrazione delle apparecchiature.

Ricercatore principale: la persona responsabile della conduzione della sperimentazione clinica il cui ruolo è definito dalla ICH GCP.

Assicurazione della qualità: un sistema definito, comprendente il personale, che è indipendente dallo svolgimento dello studio ed è progettato per assicurare la gestione della conformità del Centro di Saggio alla Buona Pratica di Laboratorio Clinico.

Dati grezzi: tutte le registrazioni e la documentazione in originale o copie certificate delle stesse, generate da osservazioni e attività durante lo svolgimento del lavoro. Sono necessari per la ricostruzione e la valutazione dei risultati riportati. Ai fini delle presenti linee guida "dati sorgente" (ICH GCP) e "dati grezzi" hanno il medesimo significato.

Committente: un individuo, un'azienda, un'istituzione o un ente che si assume la responsabilità dell'avvio, della direzione e/o del finanziamento di uno studio clinico.

Centro di Saggio: le persone, i locali e le strutture necessarie per svolgere il lavoro.

Direzione del Centro di Saggio: la/e persona/e all'interno di un'organizzazione che esegue/eseguono l'analisi e che è/sono responsabile/i di assicurare che il centro di saggio operi secondo la Buona Pratica di Laboratorio Clinico.

Materiali di studio: qualsiasi materiale di uno studio clinico che deve essere analizzato, inclusi ma non limitati a campioni, reperti, dati, risultati, tracciati ECG o lastre a raggi X.

Protocollo di studio: il Protocollo di Studio generale approvato dal committente, che descrive l'insieme delle attività che compongono lo studio.

BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO

5. | Organizzazione e personale

5.1 | Responsabilità della Direzione del Centro di Saggio

5.1.1 5.1.1 La direzione del centro di saggio deve assicurare che i principi della Buona Pratica di Laboratorio Clinico come definiti in questo documento siano rispettati all'interno della struttura.

5.1.2 La direzione deve, come minimo:

a) garantire che siano disponibili personale qualificato, strutture, apparecchiature e materiali adeguati;

b) tenere un registro delle qualifiche, della formazione, dell'esperienza e della descrizione della mansione per ogni persona che lavora all'interno del centro di saggio;

c) garantire che il personale comprenda chiaramente le funzioni che deve svolgere e, se necessario, fornire formazione per tali funzioni;

d) garantire che le precauzioni per la salute e la sicurezza all'interno del centro di saggio siano applicate ai sensi dei regolamenti nazionali e/o internazionali;

e) garantire che vengano stabilite e seguite adeguate procedure operative standard e che venga mantenuto un archivio storico di tutte le procedure operative standard;

f) garantire che ci sia un programma di controllo della qualità con personale designato;

g) garantire, come e quando opportuno, un programma di controllo della qualità all'interno del centro di saggio;

h) garantire che esista un piano di studio che definisca le analisi che devono essere eseguite dalla struttura. Questa istruzione può essere inclusa come parte del protocollo di saggio;

i) garantire che qualsiasi modifica al piano analitico sia concordata e documentata;

j) conservare copie di tutti i protocolli di saggio e dei programmi di studio;

k) garantire che sia disponibile il personale necessario per il puntuale e corretto svolgimento del lavoro;

l) nominare per ogni studio una persona in possesso delle qualifiche, della formazione e dell'esperienza appropriati a Direttore di Studio, prima che inizino i lavori nel centro di saggio. Se si rende necessario sostituire il Direttore di Studio durante una studio, tale sostituzione deve essere documentata;

m) assicurarsi che una persona o un ente sia identificato come responsabile della gestione degli archivi utilizzati per la conservazione dei documenti relativi allo studio e al centro di saggio;

n) In caso di eventuale lavoro subappaltato dal centro di saggio, la direzione del centro di saggio è responsabile nei confronti del committente per il suo svolgimento.

5.2 | Responsabilità del Direttore di Studio

5.2.1 Il Direttore di Studio è responsabile dello svolgimento generale delle analisi eseguite dal centro di saggio e della rispettiva relazione.

5.2.2 Queste responsabilità devono comprendere, ma non essere limitate a, le seguenti funzioni:

a) accettare il programma di studio con firma datata;

b) garantire che siano applicate le procedure specificate nel programma di studio e che l'autorizzazione ad apportare modifica sia ottenuta e documentata insieme alle motivazioni di tale modifica;

c) garantire che tutti i risultati delle analisi siano documentati e registrati;

d) firmare e datare la relazione di studio, se emessa, a conferma dell'accettazione della responsabilità per la validità dei risultati e del rispetto della Buona Pratica di Laboratorio Clinico;

e) quando vengono emessi i risultati di studio, il Ricercatore Principale deve assicurarsi che tali risultati siano emessi solamente con la firma datata di un firmatario autorizzato.

f) garantire che, dopo il completamento dello studio, il programma di studio, la relazione di studio e/o i risultati di studio, i dati grezzi e la documentazione a sostegno siano archiviati e conservati.

5.3 | Responsabilità del personale di studio

5.3.1 Tutto i componenti del personale che lavorano con i materiali di studio deve conoscere le linee guida che si applicano alla loro mansione.

5.3.2 Tutto il personale è responsabile della registrazione dei dati grezzi in modo puntuale e accurato e in conformità con le presenti linee guida ed è responsabile della qualità dei propri dati.

5.3.3 Tutto il personale è responsabile del rispetto delle istruzioni contenute nel protocollo di studio, nei piani di studio e nelle procedure operative standard.

6. | STRUTTURE

6.1 | Centri di Saggio

6.1.1 Le dimensioni, la costruzione e l'ubicazione del centro di saggio devono essere adeguate a soddisfare i requisiti dello studio e a ridurre al minimo qualsiasi disturbo che potrebbe interferire con la validità dello studio.

6.1.2 Le aree del centro di saggio devono essere progettate in modo appropriato, avere dimensioni sufficienti per il tipo di lavoro svolto e garantire un adeguato grado di separazione e sicurezza al fine di assicurare l'integrità dei campioni di studio in qualsiasi momento.

6.1.3 Devono essere disponibili strutture adeguate per la preparazione di forniture di studio al fine di garantire una preparazione accurata di tali materiali.

6.1.4 Laddove necessario, devono essere previste adeguate aree per lo stoccaggio di campioni e forniture. Le aree di stoccaggio devono essere separate in modo appropriato per prevenire la contaminazione o lo scambio di campioni o materiali di studio.

6.2 | Archivi

6.2.1 Laddove appropriato, dovrebbe essere predisposto uno spazio sicuro per l'archiviazione e il recupero di dati, relazioni e campioni.

6.2.2 Se non è possibile fornire strutture adeguate per la conservazione delle registrazioni di studio, devono essere presi accordi alternativi. Si può fare eventualmente ricorso ad archivi di terzi su base contrattuale.

6.3 | Smaltimento rifiuti

6.3.1 La gestione e lo smaltimento dei rifiuti generati durante lo svolgimento di uno studio devono essere eseguiti in modo coerente con i requisiti normativi locali.

7. | APPARECCHIATURE, MATERIALI e REAGENTI

7.1 | Apparecchiature

7.1.1 Le apparecchiature utilizzate nell'analisi del materiale di studio e nel funzionamento del centro di saggio devono essere collocate in modo appropriato, devono essere progettate appropriatamente e avere capacità adeguata.

7.1.2 Le apparecchiature utilizzate devono essere periodicamente ispezionate, pulite, sottoposte a manutenzione e calibrate, come appropriato. Devono essere conservate registrazioni di tale manutenzione e di qualsiasi manutenzione o calibrazione non programmata.

7.1.3 Deve essere tenuto un programma di manutenzione delle apparecchiature che elenchi tutte le apparecchiature pertinenti e il programma delle attività di manutenzione e calibrazione pianificate.

7.1.4 Tutte le apparecchiature che sono fuori servizio per qualsiasi motivo devono essere chiaramente identificate come tali.

7.1.5 Gli operatori delle apparecchiature devono essere adeguatamente qualificati e formati al funzionamento delle apparecchiature.

7.1.6 In ogni caso, l'attrezzatura utilizzata deve essere adatta allo scopo in maniera dimostrabile.

7.2 | Materiali

7.2.1 I materiali utilizzati nell'analisi dei materiali di studio devono essere adatti allo scopo in maniera dimostrabile.

7.3 | Reagenti

7.3.1 I reagenti devono essere adeguatamente etichettati e indicare l'identità, la concentrazione, le istruzioni specifiche per la conservazione e la stabilità. Le informazioni sulla stabilità possono includere la data di preparazione e la data di scadenza.

8. | PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (SOPS)

8.1 | General

8.1.1 Il centro di saggio deve avere procedure operative standard documentate e approvate dalla Direzione del Centro di Saggio. Tali procedure sono destinate a garantire la qualità e l'integrità del lavoro svolto e dei dati generati.

8.1.2 Le procedure operative standard devono essere rivalutate periodicamente al fine di garantire che rimangano attuali e aggiornate.

8.1.3 Deve essere tenuto sempre aggiornato un elenco delle attuali procedure operative standard che includa il numero di versione.

8.1.4 Il personale del centro di saggio deve avere immediatamente a disposizione le procedure operative standard relative alle attività che vi si svolgono. Libri di testo, articoli e manuali pubblicati possono essere utilizzati come supplementi a tali procedure operative standard, a condizione che anche questi siano conservati.

8.2 Applicazione

8.2.1 Le procedure operative standard devono essere disponibili per, ma non limitate a, i seguenti tipi di attività. I dettagli forniti sotto ogni voce devono essere considerati come esempi illustrativi.

a) *Forniture di studio*
Fornitura, preparazione, etichettatura, trattamento, spedizione e conservazione.

b) *Apparecchiature*
Funzionamento, manutenzione, pulizia, calibrazione delle apparecchiature.

c) *Tenuta dei registri, relazioni, conservazione e recupero*
Codifica degli studi, raccolta dei dati, preparazione delle relazioni, sistemi di indicizzazione, gestione dei dati, uso di sistemi di dati informatizzati e funzionamento dell'archivio.

d) *Materiali di studio (ove appropriato)*
Conservazione, recupero e catena di custodia dei campioni.

e) Preparazione dei pacchetti di studio.

f) Procedure per la ricezione, il trasferimento, il campionamento, la conservazione, l'identificazione e la cura dei materiali e dei campioni di studio.

g) Procedure per l'analisi dei campioni di studio.

h) *Procedure di controllo della qualità*
Le procedure di controllo della qualità applicate dal centro di sperimentazione per garantire la qualità e l'accuratezza dei risultati.

i) *Procedure di assicurazione della qualità*
Gestione di personale di assicurazione della qualità nello svolgimento e verbalizzazione dei controlli di qualità, delle ispezioni e delle revisioni delle relazioni di studio

9 | PIANIFICAZIONE DEL LAVORO

9.1 | Programma di studio

9.1.1 Per ogni studio, deve esistere un piano di studio scritto prima dell'inizio del lavoro ed essere disponibile al personale coinvolto nel lavoro.

9.1.2 Tale piano deve essere concordato con la firma datata del Direttore di studio e del Committente e, se del caso, del Ricercatore principale.

9.1.3 Il piano di studio può far parte dell'accordo contrattuale con il Committente o essere contenuto nel protocollo di studio.

9.1.4 Il piano di studio deve essere conservato come parte della documentazione relativa allo studio.

9.1.5 Tutti i cambiamenti, le modifiche o le revisioni del piano di studio concordato devono essere documentati, compresa la relativa giustificazione. L'accordo tra il Direttore di studio e il Committente deve essere indicato tramite firme datate. Copie di tutte queste modifiche devono essere conservate con il piano di studio originale.

9.2 | Contenuti del Programma di Studio

9.2.1 Il programma di studio dovrebbe essere sufficientemente dettagliato per fornire istruzioni chiare a chi intraprende il lavoro e contenere, ma non limitarsi a, le seguenti informazioni:

Identificazione del lavoro

a) Un titolo descrittivo.

b) Una dichiarazione che indichi la natura e lo scopo del lavoro.

c) Un identificatore unico che collegherà il lavoro all'interno del piano analitico al protocollo di studio mantenendo la catena di custodia e l'identità di tutti i campioni di studio

Informazioni riguardanti il Committente e il Centro di Saggio

d) Nome e indirizzo del Committente.

e) Nome e indirizzo del Ricercatore principale.

f) Nome e indirizzo del Centro di Saggio.

g) Nome del Direttore di studio.

Date

h) La data di accettazione del programma di studio con firma del Direttore di studio e del Committente.

i) Data proposta per l'inizio e il completamento del lavoro.

Processo di studio

j) I metodi da utilizzare durante l'analisi dei materiali di studio. Si può anche fare riferimento a metodi analitici pubblicati. Il processo di studio deve contenere informazioni dettagliate sul progetto di studio, i metodi, i materiali e le condizioni, il tipo e la frequenza delle analisi, le misure, le osservazioni e gli esami da eseguire.

k) La preparazione e la spedizione di materiali come i kit di campioni da utilizzare nella raccolta di materiali di studio devono essere regolamentate da un programma di studio. È possibile redigere un piano separato per la preparazione delle confezioni di studio. In alternativa i dettagli logistici possono essere inclusi nel piano analitico.

l) Il tipo e il numero di materiali di studio che devono essere ricevuti dal centro di studio.

m) Il metodo e le condizioni in cui i materiali di studio sono trasportati da un luogo a un altro.

n) Per studi "in cieco" o "codificati" le condizioni di cecità e le procedure di smascheramento da seguire.

Registrazioni

o) Una lista delle registrazioni da conservare e la loro ubicazione al termine del lavoro.

p) Metodo utilizzato per il resoconto dei risultati.

Assicurazione della qualità

q) L'assicurazione della qualità da eseguire per assicurare la qualità e l'integrità dei dati generati e l'accuratezza della sua rendicontazione.

10. | SUBAPPALTI

10.1 | Nessun lavoro analitico o altro lavoro relativo allo studio deve essere subappaltato senza la previa approvazione del committente.

10.2 | Quando il lavoro viene subappaltato dal centro di saggio, la direzione del centro di saggio è responsabile dello svolgimento di tale lavoro nei confronti del committente.

10.3 Prima di assegnare il lavoro in subappalto, è necessario ottenere la garanzia che il subappaltatore lavorerà in conformità alla Buona Pratica di Laboratorio Clinico e con ogni requisito dello studio.

10.4 Il contratto per il lavoro subappaltato (accordo, protocollo o piano analitico) dovrebbe specificare chiaramente i dettagli delle analisi e la conservazione dei dati dello studio.

11. MATERIALI DI STUDIO

11.1 | Ricezione

11.1.1 Le procedure per la ricezione, la manipolazione, lo stoccaggio, il recupero e la gestione dei materiali di studio devono essere studiate per prevenire eventuali scambi e mantenerne l'integrità. I reperti devono essere adeguatamente identificati in ogni momento.

11.1.2 I materiali di studio devono essere controllati al ricevimento per confermarne l'identificazione. Devono essere conservare le registrazioni di identità, fonte, data di arrivo e condizione all'arrivo.

11.2 | Catena di custodia

11.2.1 Le strutture e le procedure dovrebbero essere progettate e gestite per mantenere l'identificazione e la tracciabilità dei materiali di studio in ogni momento.

11.2.2 Le registrazioni dovrebbero essere conservate per permettere la ricostruzione della catena di custodia dei materiali di studio ricevuti e per permettere la valutazione retrospettiva della conservazione del materiale.

11.2.3 Le aree di stoccaggio dei materiali di studio dovrebbero essere monitorate dove sono richieste condizioni controllate per mantenere l'integrità dei reperti. Dovrebbero essere in atto piani di contingenza che definiscono le azioni da intraprendere in caso di guasto di tali apparecchiature. Tali piani dovrebbero garantire l'integrità dei materiali di studio immagazzinati.

11.3 | Logistica

11.3.1 Quando un centro di saggio prepara kit di campioni o materiali utilizzati per la raccolta di campioni di sostanze in esame, i sistemi utilizzati per la preparazione, la distribuzione, la raccolta dei campioni e la restituzione di tali materiali al centro di saggio devono essere documentati e i sistemi e le procedure utilizzati devono essere convalidati.

11.3.2 I dettagli logistici richiesti per un determinato studio dovrebbero essere documentati nel piano di studio o in un documento simile approvato dal committente e dal Direttore di studio.

11.3.3 Il tipo di materiale richiesto, il tipo e il design della confezione, i tempi e i mezzi di distribuzione sia dal centro di saggio al sito di sperimentazione che al ritorno, i controlli effettuati e i requisiti di conservazione devono essere dettagliati nel documento di cui sopra.

11.3.4 I processi coinvolti in questa sistema logistico dovrebbero essere soggetti a procedure di controllo della qualità per confermare che la pratica adottata è

conforme ai requisiti definiti.

12. | SVOLGIMENTO DEL LAVORO

12.1 Aspetti generali

12.1.1 Il lavoro deve essere condotto in conformità al protocollo di studio e al programma di studio.

12.1.2 Tutti i dati generati durante lo svolgimento della fase di studio devono essere registrati direttamente, prontamente, accuratamente e in modo leggibile. Tali registrazioni devono essere firmate o siglate e datate.

12.1.3 Qualsiasi modifica dei dati deve essere effettuata in modo da non oscurare la voce precedente. È necessario indicare il motivo di tale modifica e identificarla con data e firma o sigla dalla persona che apporta la modifica.

12.2 | Sistemi informatizzati

12.2.1 I sistemi informatizzati devono soddisfare i requisiti generali per le apparecchiature descritti in questo documento. Data la natura dei sistemi computerizzati e il loro ruolo chiave nelle operazioni, si applicano ulteriori requisiti al loro utilizzo. In tutti i casi i sistemi informatizzati devono essere adeguatamente valutati e sottoposti a manutenzione e deve essere comprovata la loro adeguatezza allo scopo.

12.2.2 I sistemi informatizzati utilizzati per ricevere, catturare, elaborare o riportare i dati dovrebbero essere acquisiti, sviluppati, testati, rilasciati, utilizzati, sottoposti a manutenzione e ritirati secondo le linee guida o le leggi in vigore. Tali linee guida possono includere la monografia dell'OCSE "Applicazione dei principi di BPL ai sistemi informatizzati", il capitolo 11 del Codice dei Regolamenti Federali della FDA: Registri elettronici, Firme elettroniche, Regolamento e le Linee Guida della DA per l'utilizzo dei sistemi informatici nella conduzione di studi clinici.

12.2.3 Devono esistere procedure che si occupano della sicurezza e del funzionamento dei sistemi informatici. Tali procedure devono comprendere il mantenimento di una traccia di controllo dei dati, la data/ora e la persona responsabile della raccolta dei dati, le procedure di controllo delle modifiche al sistema, la manutenzione e le procedure di sicurezza del sistema che garantiscono l'integrità dei dati della sperimentazione.

12.2.4 L'accesso ai sistemi informatici deve essere limitato al personale autorizzato.

12.2.5 Se i dati sono conservati in formato digitale, devono esistere mezzi per garantire che i dati conservati possano essere sempre recuperati.

12.3 | Convalida dei metodi

12.3.1 La selezione di piattaforme strumentali e delle metodologie di analisi deve prendere in considerazione gli attuali standard normativi e le aspettative dei committenti, se del caso.

12.3.2 Ogni metodologia analitica utilizzata nell'analisi dei materiali di studio deve essere adeguatamente documentata, convalidata, controllata e approvata. Eventuali cambiamenti alle metodologie devono essere controllati e convalidati e segnalati al momento dell'emissione di un'ulteriore versione della metodologia.

12.3.3 Ogni metodo di studio deve essere adeguatamente convalidato per stabilirne e dimostrarne l'idoneità allo scopo.

12.3.4 Devono essere conservate le registrazioni atte a dimostrare la validità e l'idoneità di tali metodi all'interno del centro di saggio.

12.3.5 Le piattaforme/metodologie analitiche non devono essere modificate nel corso di una sperimentazione, senza previa consultazione e accordo con il Committente. Tali modifiche devono essere controllate, documentate e opportunamente autorizzate e possono comportare la necessità di un'ulteriore convalida del metodo.

12.4 | Trattamento dei materiali di studio

12.4.1 Il materiale di sperimentazione deve essere analizzato e registrato entro un lasso di tempo coerente con la sicurezza del paziente e il protocollo di sperimentazione, il piano analitico, la procedura operativa standard e qualsiasi requisito contrattuale.

Ripetizione delle analisi

12.4.2 Il laboratorio deve possedere procedure documentate che disciplinino le regole per ripetere le analisi in linea con gli standard dell'industria farmaceutica. Tali regole possono essere incluse nel piano analitico.

12.4.3 Eventuali regole specifiche per l'esecuzione di analisi ripetute possono anche essere incluse nel protocollo di studio o nel programma di studio.

Sicurezza

12.4.4 Le procedure di laboratorio devono tenere conto della legislazione locale e della pratica standard per quanto riguarda la manipolazione sicura delle sostanze pericolose e dei materiali di studio.

13. | RISULTATI DELLO STUDIO

13.1 Aspetti generali

13.1.1 Ci sono due tipi fondamentali di relazioni che possono essere prodotte quando si riportano i risultati dello studio.

1) *Relazione finale*: un rapporto formale che può essere redatto al termine dei lavori dettagliati nel piano di studio.

2) *Risultati dello studio*: uno o più documenti che contenenti i risultati, che solitamente viene redatto rapidamente al completamento dell'analisi dei campioni condotta in una specifica data.

13.1.2 Il piano di studio deve indicare il tipo di meccanismo di registrazione da seguire e la tempistica per l'emissione di tali documenti.

13.1.3 La decisione sul tipo di documento prodotto deve essere concordata dal Committente e dal Direttore di studio e, se del caso, dal Ricercatore principale.

Elaborazione delle relazioni

13.1.4 Tutti i risultati devono essere soggetti a una revisione di controllo della qualità per garantire l'accuratezza delle informazioni prodotte.

13.1.5 Copie delle relazioni finali o dei risultati dello studio devono essere forniti al Committente e al Ricercatore principale, a seconda dei casi.

13.1.6 Una copia di tutte le relazioni finali prodotte e dei risultati dello studio deve essere conservata dal centro di saggio.

13.2 Relazione finale

13.2.1 La relazione finale deve essere firmata e datata dal Direttore di studio per indicare l'accettazione della responsabilità sulla validità dei dati riportati. È necessario indicare il grado di conformità a questi principi.

13.3 | Contenuti della relazione finale

La relazione finale deve contenere, ma non necessariamente limitarsi, a quanto segue:

a) identificazione del lavoro di studio con un titolo descrittivo e un numero di identificazione;

b) il numero della sperimentazione clinica;

c) nome e indirizzo del Committente;

d) nome e indirizzo del Ricercatore/i principale/i;

e) nome e indirizzo di tutte le strutture e di tutti i siti in cui si effettua la sperimentazione, compresa l'identità di ciascun Ricercatore principale;

f) nome del Direttore di studio;

g) data di inizio e di completamento dei lavori di laboratorio;

h) un Certificato di Assicurazione della Qualità;

i) una descrizione delle metodologie e dei materiali utilizzati, comprese le tecniche di manipolazione dei dati ed eventuali metodi statistici utilizzati;

j) una presentazione dei risultati;

k) tutte le informazioni e i dati richiesti dal programma di studio;

l) il luogo o i luoghi in cui devono essere tenuti il programma di studio, i campioni che devono essere conservati, i dati e la relazione finale.

13.3. 1 Le correzioni o le aggiunte a una relazione finale, una volta redatta, devono essere sotto forma dii modifica. Le modifiche devono indicare chiaramente le ragioni delle correzioni o delle aggiunte e devono essere autorizzate tramite firma datata dal Direttore di studio.

13.4 | Risultati dello studio

13.4.1 I risultati dello studio devono essere registrati in modo appropriato e accurato. Le relazioni contenenti i risultati devono includere, ma non necessariamente limitarsi a, quanto segue:

a) identificazione del lavoro di studio con un numero di identificazione unico;

b) numero di studio clinico;

c) identità del Committente;

d) identità dei centri di saggio e del Ricercatore principale a cui sono diretti i risultati;

e) nome del Direttore di studio;

f) presentazione dei risultati.

13.4.2 I risultati dello studio devono essere rilasciati con la firma datata di un firmatario autorizzato.

13.4.3 I risultati dello studio possono essere riemessi quando sono necessarie correzioni o aggiunte. In tali circostanze il documento modificato deve indicare chiaramente che i risultati sono stati modificati e il motivo di tale modifica.

14. | CONTROLLO DELLA QUALITA'

14.1 Il centro di saggio deve mantenere in essere procedure di controllo della qualità appropriate per garantire la qualità e l'accuratezza di tutti gli aspetti del lavoro svolto e resocontato.

14.2 Se del caso, i centri di saggio devono sottoscrivere l'adesione a schemi di accreditamento/prestazioni/professionalità esterni per dimostrare la competenza del lavoro svolto.

15. | ASSICURAZIONE DELLA QUALITA'

15.1 È necessario condurre controlli della qualità indipendenti nel centro di saggio per assicurare la conformità al protocollo di studio, al programma di studio, alle procedure e ai principi operativi standard.

15.2 Strutture, sistemi, apparecchiature, metodologie, procedure di controllo della qualità, personale, relazioni e documentazione devono essere controllati a intervalli secondo un programma prestabilito.

15.3 I controlli della qualità devono essere condotti da una o più persone competenti designate dalla direzione del centro di saggio. Questa/e persona/e deve/devono essere indipendente/i dal lavoro sottoposto ad assicurazione della qualità. Si può ricorrere anche a controlli indipendenti effettuati da esperti esterni.

15.4 Tutti i risultati dei controlli devono essere registrati. Le relazioni dei controlli devono contenere tutte le osservazioni fatte durante l'assicurazione della qualità e le eventuali azioni correttive.

15.5 I Direttori dello studio e la Direzione del Centro di Saggio devono replicare a questi rapporti di assicurazione della qualità in modo tempestivo.

15.6 Qualsiasi azione correttiva indicata deve essere tracciata per assicurarne l'appropriata attuazione.

15.7 Al termine di un controllo di qualità positivo, deve essere rilasciato un certificato di assicurazione della qualità che identifichi le attività sottoposte ad assicurazione della qualità e la conformità di tali attività con le presenti linee guida.

16. | ARCHIVIAZIONE E CONSERVAZIONE DELLE REGISTRAZIONI

16.1 La seguente documentazione deve essere conservata per il periodo specificato dalle autorità competenti o come definito dal protocollo di studio:

a) il programma di studio, i dati, i campioni/specifici (se del caso), i risultati dello studio e, se emessa, la relazione finale;

b) La registrazione di tutti i controlli eseguiti dai responsabili dell'assicurazione della qualità;

c) Documentazione relativa a qualifiche, formazione, esperienza e descrizioni delle mansioni del personale;

d) Registri e relazioni sulla manutenzione e calibrazione delle apparecchiature;

e) Il file storico delle procedure operative standard compreso l'indice, più eventuali manuali operativi utilizzati come parte delle procedure operative standard;

f) Le registrazioni e i risultati di tutti i test di controllo della qualità eseguiti per confermare l'accuratezza del lavoro.

16.2 I campioni e le provette devono essere conservati come richiesto dal GCP, ma solo finché la qualità della preparazione ne permette la valutazione.

16.3 I materiali di studio devono essere conservati in modo da garantire l'integrità e l'accessibilità del materiale conservato.

16.4 Se un centro di saggio non ha strutture adeguate per la conservazione di tali materiali nel modo definito, deve ricorrere a strutture di archiviazione commerciali a contratto.

16.5 Se un centro di saggio cessa l'attività e non ha successore legale, il materiale d'archivio deve essere trasferito in un archivio adatto designato dal committente dello studio.

17. RISERVATEZZA

17.1 Le procedure per la manipolazione dei materiali di studio, la raccolta dei dati e la comunicazione dei risultati devono essere concepite in modo tale da mantenere la riservatezza dei soggetti e predisporre misure per mascherare/codificare lo studio nell'ambito dei requisiti della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e del protocollo di studio.

17.2 Il Committente deve essere informato di qualsiasi evento, sia accidentale che derivante da un'ispezione, che possa compromettere il mascheramento dello

studio.

17.3 Le procedure dovrebbero assicurare che le informazioni di proprietà di un committente non siano divulgate a nessuno al di fuori delle persone autorizzate.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 February 2012
EMA/INS/GCP/532137/2010
GCP Inspectors Working Group

Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples

Draft agreed by GCP Inspectors Working Group	10 June 2010
Adopted by GCP Inspectors Working Group for release for consultation	10 June 2010
Start of public consultation	23 September 2010
End of consultation (deadline for comments)	28 February 2011
Adopted by GCP Inspectors Working Group	28 February 2012

Keywords	Clinical laboratory, Laboratory analysis, Clinical Trial

7 Westferry Circus ● Canary Wharf ● London E14 4HB ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2012. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples

Table of contents

1. Executive summary 3

2. Introduction 3

3. Scope 3

4. Legal basis 4

5. Definitions 4

6. Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trials samples 5

6.1 Organisation 5
6.2 Personnel 6
6.3 Contracts and Agreements 6
6.4 Trial conduct 7
6.5 Requests for additional work 8
6.6 Sub-contracting laboratory analysis 9
6.7 Patient/subject safety 9
6.8 Informed consent 9
6.9 Sample labelling, receipt, storage and chain of custody 10
6.10 Method validation 11
6.11 Repeat analysis 11
6.12 Data recording 12
6.13 Reporting 12
6.14 Facilities 12
6.15 Equipment maintenance 13
6.16 Computerised systems 13
6.17 Quality Assurance (QA) processes 14
6.18 Quality Control (QC) 16
6.19 Standard Operating Procedures (SOPs) and facility policies 16
6.20 Blinding/unblinding 17
6.21 Retention of data 17
6.22 Preparation and distribution of clinical kits 18

7 Relevant References 18

1. Executive summary

The purpose of this reflection paper[i] is to provide laboratories that perform the analysis or evaluation of human samples collected as part of a clinical trial, with information that will help them develop and maintain quality systems which will comply with relevant European Union Directives, national regulations and associated guidance documents. It will also provide information on the expectations of the inspectors who may be assigned by national monitoring authorities to inspect facilities that perform work in support of human clinical trials.

2. Introduction

Clinical analyses should be conducted in accordance with relevant EU Directives, applicable guidance and the Declaration of Helsinki[ii].

Article 15 of EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC[iii] provides provision for the inspection of laboratories that perform the analysis or evaluation of samples collected as part of a clinical trial and expects Member States to appoint inspectors to verify compliance with good clinical practice.

The analysis of samples collected from subjects participating in clinical trials forms a key part of the clinical trials process. Sample analysis or evaluation provides important data on a range of endpoints which is used, for example, to assess the pharmacokinetic profile of investigational medicinal products and to monitor their safety and efficacy. Consequently, it is essential that sample analysis or evaluation is performed to an acceptable standard which will ensure patient safety is not compromised and that data is reliable and accurately reported.

In the absence of any comprehensive guidance, from regulatory and monitoring authorities, for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples, some clinical laboratories have applied the principles of Good Laboratory Practice (GLP). There are some aspects of GLP that will be applicable to clinical sample analysis. However, it should be noted that the scope of GLP is designed for non clinical studies and consequently does not take into account issues that may impact on the safety and rights of clinical trial subjects. This reflection paper addresses these specific issues, in addition to providing information on the organisation, conduct and monitoring of laboratory work.

3. Scope

The nature and purpose of laboratory work conducted as part of a clinical trial is extremely broad. Laboratories perform a wide range of activities which provide data that is used to monitor trial subject safety, assess pharmacokinetic parameters and to measure end points. Consequently, because of the diverse nature of laboratory work associated with clinical trials, it is very difficult to provide guidance which is wholly applicable in all situations. It is acknowledged that the recommendations set out in the paper may not be applicable in their entirety to some laboratories. The paper is primarily aimed at contract research organisations, sponsors laboratories and non commercial laboratories that are involved in the production of data that is used to assess end points of safety and efficacy. The paper is not specifically designed for laboratories that perform routine clinical chemistry or gather data which will be used for purposes not directly linked to the primary objectives of the trial. However, it should be noted that there is a requirement for all laboratories that perform work in support of clinical trials to implement appropriate measures to assure the quality and integrity of the data they produce and to exercise due diligence to ensure that the trial subjects rights are not compromised.

This reflection paper is designed to complement existing quality systems where they exist. Inspectors are encouraged to consider the scope and focus of existing quality systems before performing a laboratory inspection in order to avoid duplication of effort.

The information detailed in this reflection paper is applicable to all laboratories that generate data which will be used in dossiers submitted to EU/EEA regulatory authorities as part of a clinical trials application or marketing authorisation. The reflection paper is also applicable to investigator initiated trials.

This paper does not apply to non-interventional trials.

4. Legal basis

This document is a reflection paper (reference to guideline on guidelines) of the GCP Inspectors Working Group. The paper is intended to cover the conduct of analysis or evaluation of clinical samples collected as part of a human clinical trial. It is applicable to all clinical trials that are conducted as part of a Marketing Authorisation Application which will be submitted to EU/EEA regulatory authorities. The paper has its basis in Directive 2001/20/EC and Directive 2005/28/EC[iv], and in the Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95)[v].

5. Definitions

“Analyst” means the person(s) that perform the analysis or evaluation of samples collected as part of a clinical trial.

“Archivist” means the person responsible for the management of the archive.

“Clinical Kit” means the necessary components required to collect clinical trial samples prior to their analysis or evaluation in a laboratory.

“Computerised System” is a system (consisting of one or more hardware components and associated software) that is involved with the direct or indirect capture, processing, reporting and storage of data. Examples include: a programmable analytical instrument or a personal computer linked to a laboratory information management system.

“Clinical trial samples” means any biological sample collected from a participant of a clinical trial as required by the protocol. Samples may include but are not limited to: blood, plasma, serum, urine, faeces, tissues and cells.

“Laboratory” means a facility that conducts the analysis or evaluation of samples collected as part of a clinical trial; such analysis or evaluation may include the generation of pharmacokinetic data, safety data, primary efficacy data, histopathology data or data used to support any other stated end point. Laboratories may be: independent contract research organisations, part of the sponsor’s organisation or part of a hospital or academic institution.

“Laboratory management” is the individual(s) having the authority and formal responsibility for the organisation and functioning of a laboratory in which work that forms part of a clinical trial is conducted.

“Master service level agreement” is an overarching contract of general terms & conditions between two parties, such as a laboratory and a sponsoring organisation, which may be used to support work for a number of clinical trials. Trial-specific terms, conditions, details, roles and responsibilities are then further defined in other documented agreements.

“Non-interventional trial” a study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study.

“Quality Assurance personnel” (QA) means, the individual(s) who are responsible for maintaining the laboratories quality assurance processes. (see “Quality Assurance processes”).

“Quality assurance processes” All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice and the applicable regulatory requirement(s).

“Quality Control” (QC) means a formal process for the systematic checking of processes and data to ensure accuracy.

“Source Data” is equivalent to the term “raw data” used by many GLP compliant laboratories. Both terms mean, all information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observation, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

“Source Documents” means, original documents, data, and records.

“Sponsors representative” means an individual(s) appointed by the sponsor who will act on their behalf with respect to activities undertaken as part of a clinical trial.

“Validation of a computerised system” is a documented process that demonstrates that a computerised system is suitable for its intended purpose.

“Work instruction” is a written plan which will include, but is not limited to, the purpose of the analysis and the methodology that will be used to perform the analysis. This may also be referred to as an “analytical protocol” or an “analytical plan”.

In addition to the above definitions, reference should be made to the definitions provided in the Note for guidance on good clinical practice.

6. Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trials samples

6.1. Organisation

Roles and responsibilities within a laboratory should be established and documented prior to the initiation of analytical work. These will include but not be limited to identifying personnel that are responsible for laboratory management, quality assurance, scientific analysis, reporting and archiving.

It is the responsibility of laboratory management to ensure that laboratory personnel are appropriately trained and qualified to perform the roles and responsibilities assigned to them.

Laboratory management should ensure that each individual involved in the analysis of clinical trial samples has a current job description detailing the individual’s role and responsibilities within the laboratory.

Laboratory management should ensure that there is a Quality Assurance programme with designated personnel and ensure that the quality assurance responsibility is being performed in accordance with regulatory requirements.

The analysis or evaluation of clinical trial samples should be overseen by a named individual(s) who assumes responsibility for the conduct and reporting of the work. This individual(s) should ensure that all laboratory work is performed in compliance with the clinical trial protocol, clinical trial protocol amendments, the contract, any associated work instruction and standard operating procedures.

Prior to the initiation of any analysis, the persons designated as “laboratory management” should make provision to ensure that sufficient resources are available for the timely and proper conduct of the analysis in accordance with the clinical trial protocol, work instructions, associated methods and standard operating procedures.

Prior to the initiation of analytical work, lines of communication should be established and documented between the sponsor or their representative and the individual who is responsible for coordinating the laboratory analysis. It is particularly important that laboratory personnel know to whom they should report anomalous results which may impact on trial subject safety.

6.2. Personnel

Procedures and systems should be implemented to ensure that individuals involved in the organisation and conduct of the analysis or evaluation of samples collected as part of a clinical trial are appropriately educated, experienced and trained. Laboratory personnel should be fully aware of their roles and responsibilities with respect to the analysis or evaluation they are performing.

All staff involved in the analysis or evaluation of clinical trial samples should receive GCP training commensurate with their roles and responsibilities.

It is appropriate for laboratory staff to receive periodic GCP refresher training. Such training is especially important following changes to regulations and associated guidance documents.

Laboratory personnel should receive an appropriate level of technical training prior to their participation in the analysis or evaluation of clinical trial samples. Specifically, laboratory management should ensure that staff are competent to perform the techniques required by the protocol, work instructions or associated methods.

A record of training should be maintained for each individual involved in the analysis or evaluation of clinical trial samples. Laboratory management should ensure a copy of this information is retained when staff leave the organisation.

If an individual has relevant experience that has been gained through previous employment, they should maintain a record of this experience in addition to a record of training provided by their current employer.

It is recommended that training records are periodically reviewed by laboratory management to ensure the information they contain is up to date and remains relevant. This review should be documented.

6.3. Contracts and Agreements

The analysis or evaluation of clinical trial samples may be organised in a number of different ways depending on the requirements of the clinical trial protocol, the type of data that is being generated, the volume of samples that are received and the time lines within which data is required. In all

circumstances the analysis should be organised and conducted in such a way that the findings are transparent and stand up to retrospective verification.

Contractual agreements between relevant parties should be in place prior to the initiation of any work. This will usually take the form of a legally binding contract which is signed by the sponsor (or their representative) and laboratory management.

Contracts and agreements between the laboratory and the sponsor should not conflict with the requirements outlined in the clinical trial protocol or work instruction. It is advisable to review the contract, the relevant sections of the clinical trial protocol and (where applicable) the work instruction prior to the initiation of laboratory analysis or evaluation in order to ensure that the documents are not contradictory and that their requirements are not incompatible. It is also appropriate to ensure these agreements comply with local legal regulatory and ethical requirements, and again that there are no conflicting terms.

If a laboratory performs analysis or evaluation of samples associated with more than one clinical trial for the same sponsor, it may be appropriate to conduct the work under a master service level agreement. In such circumstances it is important to ensure that the terms and conditions stipulated in the master service level agreement are applicable to all the work conducted for the sponsor in question. Care should be taken to ensure that any trial specific schedules or appendices are not over-ridden by the terms of the master service level agreement.

The laboratory's quality system should include a documented procedure for the drafting, agreement, review and revision of contracts. All contracts and agreements, including master service level agreements, should be subject to periodic review to ensure that they remain up to date and relevant. In cases where the contract is provided by the sponsor, the laboratory's quality system should include procedures for agreement and review of contracts.

There is an expectation that a contract or agreement will be implemented between the laboratory and any company or individual that provides a service linked to the analysis or evaluation of clinical trial samples. These agreements should stipulate the nature of the service(s) provided. Examples may include companies that provide maintenance services for analytical equipment through to scientific experts who are contracted to read pathology slides.

A formal contract is not required in situations where the laboratory is part of the sponsor organisation. However, a service level agreement or other internal policy documents, which detail the roles and responsibilities of both parties (including lines of communication and timelines), should be in place prior to the initiation of any work. Service level agreements or policy documents should be subject to periodic review.

6.4. Trial conduct

Under most circumstances the laboratory will be provided with a copy of the full clinical trial protocol (and amendments). As a minimum the laboratory should be provided with the sections of the clinical protocol which are relevant to the work that they are contracted to perform.

The laboratory should be able to verify with the sponsor that the protocol (or part there of) provided is current and has not been subject to amendments.

A mechanism should be agreed with the sponsor or their representative to ensure that any amendments to the clinical protocol that are relevant to the work of the laboratory are supplied accordingly.

Prior to the initiation of sample analysis or evaluation, it is often necessary to prepare a work instruction detailing the procedures which will be used to conduct the analysis or evaluation. Exceptions will include situations where all the relevant information is detailed in the clinical trial protocol, in the contract or in SOPs.

Work instructions and SOPs may take a number of different forms. However, care should be taken to ensure that they contain sufficient detail for the analyst to perform their duties and to allow the reconstruction of techniques used to perform the analysis or evaluation of samples. Checks should be made to ensure that they do not contradict other documents associated with the laboratory analysis or evaluation, such as the contract and the clinical trial protocol.

It is critical that the work instructions only include work that is covered by the clinical trial protocol.

All analysis or evaluation of clinical trial samples must be performed in accordance with the clinical trial protocol. If a full protocol has not been provided by the sponsor, it would be appropriate for the sponsor to confirm that they have reviewed the work instruction, or where applicable, SOPs and they do not exceed or contradict the requirements set out in the clinical trial protocol.

Appropriate procedures should be implemented to ensure effective and timely communication with the sponsor or their representative, regarding any serious deviations from the work instruction, clinical trial protocol or contract/agreement. Timely reporting will ensure that the sponsor or their representative are able to determine the significance and impact of the deviation on the safety and well being of the trial subjects and on the integrity and reliability of the trial data.

The impact of any deviations from the laboratory's standard operating procedures or documented policies should be assessed and documented. Where there is potential for a deviation to impact on the integrity or reliability of the trial data, patient or subject confidentiality, consent or safety, appropriate procedures should be implemented to ensure the issue is reported immediately to the sponsor or their representative and, if appropriate, to the investigator.

Regardless of the way in which clinical analysis is organised and performed, activities should be driven by documented policies or procedures. In all cases sufficient documentation should be available to confirm that the conduct of the analysis is performed in a manner which assures its quality.

This section also applies to laboratories that are part of the sponsor organisation. It will always be necessary to ensure that agreed lines of communication are established between the laboratory and the department in the company that is acting as sponsor and that the laboratory is provided with an appropriate level of information.

6.5. Requests for additional work

Laboratories should not perform any work on clinical trial samples that is not specified in the clinical trial protocol. If additional work is requested by the sponsor or their representative all relevant documentation must be amended prior to the initiation of the additional analysis or evaluation. The laboratory should seek assurance from the sponsor that the additional work does not conflict with the requirements of the clinical trial protocol, compromise the informed consent given by the trial subjects or impact on the ethics committee approval and/or the authorisation given by the competent authority.

It should be noted that patient/subject safety is of primary importance. Consequently, if unscheduled analysis or evaluation is required for urgent clinical reasons, for example, as a result of adverse events, then it should not be delayed because it is not stipulated in the clinical trial protocol, the work instruction or the contract. Laboratories should maintain a documented policy detailing how they would address this type of situation.

6.6. Sub-contracting laboratory analysis

If analysis or evaluation of clinical trial samples is sub-contracted to another laboratory, the ability of the sub-contractor to perform the work must be assessed prior to its initiation. Particular attention should be paid to staff training.

Before placing work with a sub-contractor, the sponsor, or their representative, should be informed and, if necessary, the contract with the sponsor amended.

A contract or service level agreement should be implemented between the two laboratories prior to the initiation of any work. Any such contract or service level agreement should clearly state roles and delegated tasks and the scope and nature of the work that will be undertaken by the sub-contractor. Care should be taken to ensure that contracts do not conflict with the requirements of the clinical trial protocol, work instruction or the contract between the analytical laboratory and the sponsor.

6.7. Patient/subject safety

The safety of trial patients or subjects takes precedence over any other aspect of the trial. Consequently, prior to the initiation of laboratory work, lines of communication should be established with the sponsor, or their representative, and with the investigators, to ensure that any issues that may impact on patient/subject safety are reported without delay. These may include, but are not limited to, the reporting of unexpected or out of range results and significant deviations from the protocol or work instructions.

The need to expedite the reporting of results should always be considered and discussed with the sponsor or their representative prior to the initiation of any laboratory work.

Under most circumstances normal ranges should be established for safety tests prior to the start of analysis. If clinically significant deviations from these ranges are recorded, a mechanism should be in place to communicate this information to the sponsor or their representative and to the investigator as quickly as possible.

It is always appropriate to consider the need to expedite the reporting of results regardless of the nature of analysis or evaluation that is being conducted. For example, anomalous results or unexpected values associated with pharmacokinetic analysis may indicate incorrect dosing or marked differences in a subject's ability to metabolise an investigational medicinal product which may potentially have safety implications.

In all cases, results and observations should be reviewed by an appropriately qualified person to identify any anomalous or out of specification data. This review should be performed in a timely manner.

In situations where the clinical laboratory, the sponsor, or their representative, and the investigators are operating in different time zones or in countries with different (public) holiday allocations, consideration should be given to how the laboratory would expedite the reporting of issues that may impact on patient safety or well being. In such situations the laboratory should consider the implementation of an agreed and tested out of hours communication policy.

6.8. Informed consent

There should be a mechanism to ensure that the laboratory is informed in a timely manner of what actions to implement if consent is withdrawn. While the responsibility for providing this information primarily resides with the sponsor, the laboratory should exercise due diligence. It is therefore

recommended that these factors be considered and documented in the contractual agreement or other relevant documentation prior to the initiation of any analytical work.

6.9. Sample labelling, receipt, storage and chain of custody

The clinical trial samples should be labelled in such a way as to allow their unequivocal identification. A mechanism to track the movement of each sample from arrival to analysis or evaluation should be implemented and maintained.

Samples should be transported in such a way that their integrity and viability remains unaffected. This requirement should apply to all samples whether they are being transported over long distances or between different departments within the same organisation. Particular attention should be paid to the following: the time samples remain in transit, temperature monitoring during transit and, if not refrigerated or frozen, the climatic conditions samples are exposed to during transit.

Where there is a requirement for samples to be refrigerated or frozen during transportation, measures should be taken to positively confirm that the samples were maintained at an appropriate temperature for the duration of time they were in transit.

All samples received by the laboratory should be assessed on arrival to check their physical integrity. If samples have been compromised in transit the sponsor or their representative, or the investigator, should be notified promptly.

Date and time of receipt should be recorded and reported back to the sponsor or their representative, or the investigator to enable them to track clinical trial samples and ensure that they are handled in compliance with the requirements of the clinical trial protocol.

On receipt, laboratory staff should ensure that all samples are accounted for, this process should be documented. If samples are poorly labelled, missing or if unexpected samples are received, the sponsor or their representative, or the investigator, should be contacted in order to investigate and resolve the issues. In most cases samples should not be analysed until their identity is confirmed. However, if a delay in analysis is likely to compromise the integrity of the sample as a result of instability etc. the sample should be analysed and the result quarantined until the sample's identity has been established. If the identity of the sample can not be established the results should not be reported. Policies describing the process of receipt of samples and for dealing with missing, unexpected or poorly labelled samples should be documented.

It is recommended that sample receipt is subject to regular quality control checks. Additionally, it is advisable to include an audit of the sample receipt processes as part of the QA programme to ensure it is performed in accordance with laboratory policy. Failure to monitor the receipt and accurate "booking in" of samples may have a significant impact on the integrity of data produced by the laboratory.

On arrival, or prior to processing, each sample and requisition form should be examined to ensure that its label does not display information which reveals the full identity of the trial subject. If information is recorded on the label which compromises the trial subject's right to privacy, it should be masked. Care should be taken not to obliterate other information which may be needed to identify the sample during analysis or evaluation.

It would not be appropriate to permanently delete information on a label if there was no other way of identifying the sample. In such cases the trial subject's full personal details should be masked and a unique identifier assigned to the sample by the laboratory.

The above paragraphs may not be applicable in situations where samples remain within the confines of a hospital where local procedures ensure the confidentiality of trial subjects. However, care must always be taken to ensure the requirements of the clinical protocol are followed and blinding is not compromised.

The sponsor or their representative and/or the investigator should be notified of all instances of inappropriate labelling of clinical trial samples as soon as is practically possible.

The required sample storage conditions as specified by the clinical trial protocol should be included in the work instruction or associated documentation. Laboratory staff should monitor storage conditions in order to provide evidence that the samples have been stored in a way that ensures they remain fit for purpose.

Refrigerators or freezers used for the storage of clinical samples should be monitored to ensure they are operating within acceptable parameters. Procedures should be implemented to ensure that prompt action is taken if the acceptable limits are breached. Evidence of monitoring and action taken in the event of any excursions from the specified ranges should be documented and retained. Equipment used to monitor temperature should be subject to periodic calibration.

Adequate provision should be made to ensure that laboratories have sufficient spare capacity for the storage of chilled and frozen samples, should a refrigerator or freezer malfunction.

6.10. Method validation

In all but exceptional circumstances*, analysis should be performed using appropriately validated methods with defined acceptance criteria where appropriate. The validation of methods should be documented and, on completion, this documentation should be archived. The recommendations made in this paper which relate to equipment, personnel and facilities will apply to method validation studies.

Relevant storage stability data must be available if samples are to be stored prior to analysis.

Routine system suitability tests, such as the analysis of quality control (QC) samples, should be considered and included in the analytical methodology as required. It is important that analytical factors that may potentially affect clinical trial results are considered.

** Where the validation of a method is one of the clinical trial objectives.*

6.11. Repeat analysis

Acceptance criteria for each method of analysis and the circumstances that allow repeat analysis should be clearly defined and documented.

Repeat analyses should only be undertaken in accordance with a documented policy. Such a policy may be detailed in a standard operating procedure, or if there are specific requirements for a particular trial, this information may form part of the contract or work instruction. It is never acceptable to selectively report data; consequently, the rationale for performing the repeat analysis and the reason for the selection of the data points that will be reported should be transparent and should be documented.

6.12. Data recording

All data should be recorded directly, promptly, accurately, and legibly. It should be possible to determine the date on which the analysis or evaluation was performed and the identity of the person who conducted the work.

It is good practice to implement a quality control procedure to ensure that all data generated in a laboratory during the course of a trial is accurate and complete.

Any change to the data should be made so as not to obscure the previous entry. If data is generated, recorded, modified, corrected and stored or archived electronically, it is recommended that an audit trail is electronically maintained rather than manually, whenever possible. The reason for any changes to the data should be justified and the justification documented. It should be possible to determine who made the change, when the change was made and for what reason.

6.13. Reporting

The way in which data will be reported and the number of reports that will be generated should be agreed with the sponsor or their representative prior to initiation of the work. This agreement should be documented in the contract or the work instructions.

Depending on the circumstances, it is acceptable to report data in a number of different ways. These may include, a report which contains data, interpretation of results and conclusions or alternatively, the results of clinical analysis may simply be supplied as electronic source data or printouts from the analytical equipment used to perform the testing. Regardless of how data is reported it must be accurate and complete.

Data may be sent to the sponsor or their representative and to the investigator as hard paper copy or electronically. Whichever method is used, it is recommended that the means by which data are transferred are checked to ensure that the data sets sent have been received in their entirety, especially if results are sent using, for example, e-mail attachments or internet portals.

Interim datasets or reports which are used to make either patient-specific or trial-related decisions should be retained so that the basis upon which the decisions were made can be verified.

It is appropriate to indicate in trial reports or other supporting documentation that the analysis or evaluation of samples has been performed in compliance with the relevant national and international regulations and guidance.

6.14. Facilities

Laboratories which conduct work in support of a clinical trial should be of suitable size, construction and location to meet the requirements of the work being performed.

The design of the facility should provide an adequate degree of separation of different activities to assure the proper conduct of the work.

In order to maintain sample integrity, consideration should be given to arrangements for sample receipt, tracking and storage. It is essential that adequate and appropriate storage conditions are maintained that will protect sample integrity and prevent cross-contamination.

Facility personnel should ensure that appropriate procedures are in place for waste storage, collection and disposal. Procedures for decontaminating laboratories and their equipment should be considered where relevant.

6.15. Equipment maintenance

All equipment used to conduct clinical analysis should be fit for its intended purpose. As a minimum, equipment should be regularly maintained by suitably qualified persons and any maintenance documented.

Prior to use, analytical equipment should be subject to an appropriate level of user acceptance testing, by a suitably qualified person to demonstrate that the equipment is fit for its intended purpose. Any such tests should be documented and the records retained as long as the trial records to which the sample analyses relate (i.e. it may be necessary to retain the records beyond the decommissioning and retirement of the equipment).

Apparatus should be periodically inspected, cleaned, maintained and calibrated according to standard operating procedures or the manufacturer's manuals. Records of these activities should be maintained. Calibration should, where appropriate, be traceable to national or international standards of measurement. Calibration frequency will be determined by management or their representatives and should be designed to ensure that all equipment remains fit for purpose.

6.16. Computerised systems

All computerised systems used for the capture, processing, reporting and storage of data should be developed, validated and maintained in ways which ensure the validity, integrity and security of the data. The following points should be considered in relation to the use of computerised systems:

A responsible person should be identified who will act as the administrator for each computerised system.

Prior to use, all computerised systems should be subject to an appropriate level of validation. The primary aim of any validation process will be to demonstrate that the computerised system is fit for its intended purpose and can produce reliable and reproducible data. The scope of the validation should be linked to the level of functionality that will be utilised. Validation should be performed in accordance with a documented plan. All key aspects of the validation process should be documented and on completion, results should be assessed by a suitably qualified person. When a computerised system is deemed fit for use the decision should be documented and authorised by laboratory management or their designated representative. Any limitations of the system should be clearly described in laboratory procedures.

For each computerised system, the components (e.g. hardware and software) which constitute the system should be clearly defined. This information should be documented with the associated validation package.

If additional functionality is utilised which is beyond the scope of the original validation the need to perform additional validation must be considered and, in most cases, will be required.

If additional computerised systems are interfaced with an existing laboratory information management system (LIMS) the impact of the new equipment on the functionality of the LIMS should be assessed.

Following changes to computer software such as a system upgrade, or the installation of "patches", the need to re-validate the computerised system should be determined. It may be appropriate to perform a documented risk assessment which will determine what level of re-validation is required. Following any re-validation activities, if it is deemed that the computerised system remains fit for use this decision should be documented and authorised by laboratory management or their designated representative.

If a computerised system has been in use for some time, but has never been subject to any formal validation, a retrospective assessment of its suitability should be performed. The scope of any retrospective validation will vary, but should always be justified and documented.

If the validation of a computerised system has been performed at a remote location it will usually be necessary for laboratory management or their designated representative to review the validation records to confirm that the system is fit for purpose. In most situations, an appropriate level of validation should be performed to ensure that the system operates appropriately, following its installation in the laboratory. This assessment should be documented and retained.

On completion, all records associated with the validation of a computerised system should be archived.

Computerised systems should be sited in appropriate locations. Consideration should be given to environmental conditions and other external factors which may adversely impact on the systems performance.

Disaster recovery procedures should be considered for all computerised systems. In most cases it will be necessary to maintain documented policies which will describe the procedures that would be followed in the event of a system failure. Such procedures may, for example, describe the measures that would be taken to recover data.

Laboratory policies should clearly define what constitutes a source document. Source documents may take a number of forms including electronic primary source data or paper hard copies. Source documents must always be archived and be sufficiently detailed to ensure they can be used to reconstruct the analysis, and any subsequent operation performed on the data, during or after the analysis.

Access to computerised systems should be controlled. The identity of those with specific access rights to computerised systems should be documented and subject to periodic review to ensure that the access restrictions remain current and appropriate.

6.17. Quality Assurance (QA) processes

The following recommendation on quality assurance is provided to assist in the development of quality systems and to provide examples of best practice.

Commission Directive 2005/28/EC requires that; “the necessary procedures to secure the quality of every aspect of the trials shall be complied with”. Consequently, quality systems should be developed which include in-process quality control procedures and independent quality assurance audits designed to ensure data integrity and safeguard patient safety and confidentiality.

It is strongly recommended that facilities assess and document their approach to the implementation of quality assurance processes. Factors to consider in this assessment include, but are not limited to, the nature of the work performed, the number of trials conducted (or samples analysed) and the resources available to support the laboratory’s operations.

The frequency, duration and content of quality assurance checks will vary depending on the nature of the work conducted by the laboratory. However, QA programmes should always be designed to assure compliance with the relevant European Union Directives, associated guidance and the facility’s internal policies and SOPs.

Quality assurance processes should be developed to ensure that:

- Patient safety and confidentiality are not compromised.

- The analysis or evaluation of clinical trial samples is conducted in accordance with the principles of GCP.
- Analysis or evaluation of samples is performed in accordance with the protocol and, where applicable, the contract/agreement, the work instruction and associated methods.
- The laboratories policies and SOPs are adhered to.
- Trial data is recorded and reported accurately, legibly, completely and in a timely manner.
- Trial data is archived.

Laboratories may appoint dedicated quality assurance personnel or alternatively resources may be drawn from other areas of the organisation. However, it would be inappropriate for members of the organisation who are directly involved in generating trial data to be involved in a quality assurance programme. Consequently, before appointing quality assurance personnel, consideration should be given to any potential conflict of interest which may undermine their effectiveness or the independence of quality assurance processes.

Quality assurance personnel should be appropriately qualified and trained to perform the tasks assigned to them. A record of their qualifications and relevant experience should be maintained.

It is recommended that quality assurance activities include, but are not limited to the following:

1. Regular facility audits to ensure that the laboratory and associated equipment used to conduct analysis or evaluation of clinical trial samples remain fit for purpose.
2. Periodic review of the laboratory's quality systems, including control of standard operating procedures and/or laboratory policies, archiving and the maintenance of training records.
3. The audit of technical procedures and methodologies used to conduct the analysis or evaluation of clinical trial samples.
4. The audit of critical analytical phases if not covered by (3).
5. Audits performed to assess the conduct of routine and repetitive processes which are common to all trials such as; sample receipt, sample storage, temperature monitoring, pipette and balance controls, and cleaning procedures. The most robust audit schedules will ensure that all key functions, personnel and procedures are reviewed over the course of one audit cycle.
6. The audit of documentation generated during the validation of computerised systems or analytical equipment.

It would be appropriate for quality assurance personnel to review completed data sets and reports before they are sent to the sponsor to confirm that the analysis or evaluation of the clinical trial samples has been conducted and reported in accordance with the protocol, the contract/agreement, the work instruction and in compliance with the principles of GCP.

Quality assurance personnel should report audit findings to both laboratory management and other relevant personnel within agreed timelines. Quality assurance departments will usually take responsibility for monitoring the progress of corrective and preventative actions (CAPA) identified during audits. It is appropriate to implement a process for escalating the requirement to perform corrective actions should quality assurance personnel encounter delays or resistance from those concerned. Escalation policies should be agreed with, and supported by, laboratory management if they are to be effective.

A mechanism for informing the sponsor and the concerned investigator or coordinating investigator (as appropriate) of significant deviations (those that may impact on data integrity, patient safety etc.) should be agreed prior to the initiation of laboratory work.

Quality assurance personnel will normally require the underlying cause of a deficiency to be addressed as well as the specific deficiency itself. The most effective quality assurance programmes will include a documented CAPA procedure.

All routine quality assurance activities should be documented in standard operating procedures or laboratory policies.

A system should be implemented to ensure that the quality assurance personnel are working in accordance with their own procedures and in compliance with the principles of GCP.

6.18. Quality Control (QC)

The requirement for peer review and quality control checks prior to the acceptance and release of results should be established.

The requirement for internal quality controls and/or participation in external quality schemes (for the more standard assay/tests) should be considered and implemented if applicable.

The accuracy of data and/or specific processes, such as clinical kit preparation, should be subject to an appropriate level of quality control checks. The frequency and nature of these checks will vary depending on individual circumstances, but in all cases should be designed to minimise the risk of mistakes which could lead to the misreporting of data or may compromise other key trial functions.

6.19. Standard Operating Procedures (SOPs) and facility policies

A laboratory should have written procedures that are designed to underpin the quality and integrity of the data it generates. It is expected that these procedures will be periodically reviewed and authorised by an appropriately qualified person. Revisions to procedures should be controlled, documented and authorised. If new procedures are issued, or existing ones reviewed, the need to provide additional training should be considered and where appropriate addressed and documented.

Standard operating procedures or documented policies should cover all key activities; examples include, but are not limited to the following:

- The preparation and review of contracts and agreements.
- The way in which the analysis or evaluation of clinical trial samples is performed and reported.
- Issues linked to patient safety and confidentiality such as expedited reporting of results, issues associated with unblinding and blinding samples and procedures for dealing with the receipt of unexpected, unscheduled or poorly labelled samples.
- Procedures for the receipt, storage and processing of samples and reference materials.
- Policies that control the installation, validation, calibration, maintenance and servicing of apparatus, equipment and computerised systems.
- The retention of trial data and non trial-specific records.
- Quality assurance and quality control functions.
- Clinical kit preparation.

- Staff training.

Each area of the laboratory should have access to the procedures relevant to the activities being conducted within that area. Published text books, analytical methods and manuals may be used to supplement procedures written by the laboratory. However, consideration should be given to the retention of these documents for historical reconstruction and verification purposes.

6.20. Blinding/unblinding

In many cases clinical trials will be blinded. Maintaining the integrity of the blinding process is an essential part of conducting a clinical trial. If the blinding is compromised the validity of the trial may be put at risk.

The sponsor is responsible for ensuring that appropriate measures are implemented to ensure blinded individuals are not party to information which will compromise the blinding. Laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples should exercise due diligence to ensure they do not inadvertently compromise the blinding process.

In situations where samples from blinded trials are supplied to a laboratory and the data generated by the laboratory may unblind the trial, it is important that data is only sent to an established point of contact.

It is not uncommon for analytical laboratories to be asked to unblind trials so that analysis is not performed on samples collected from trial subjects who have been given a placebo treatment. In such cases, it is imperative that the laboratory has a documented policy (ies) detailing how results will be communicated to the sponsor or their representative. Such policies may cover the reblinding of samples and safeguards that have been implemented to ensure that unblinded results are not disseminated in a manner that may comprise the integrity of the trial.

If laboratories are supplied with the codes necessary to unblind trial samples, the sponsor or its representative should ensure that the unblinding procedures are discussed and agreed with the laboratory personnel. This information should be stored securely and only be accessed by authorised laboratory personnel.

6.21. Retention of data

Documents should be retained in accordance with the requirements of GCP and national legislation.

Facilities should be available for the secure storage of clinical trial data (including source data). Facilities should be suitably designed and constructed to accommodate the types of material that will be archived. Archive design and environmental conditions should protect contents from untimely deterioration and should safeguard the confidentiality of any trial participants.

Archives may take a number of different forms including a building or room specifically designated for the retention of trial materials, a fireproof safe or lockable cabinet. All archive facilities should be secure to prevent unauthorised access to the retained materials.

Non trial-specific data such as equipment validation and maintenance records, staff training records, quality assurance reports, SOPs etc. should be retained in a secure archive to facilitate the reconstruction of clinical trials and also provide evidence of compliance, with the GCP regulations, during regulatory inspections.

Access to the archive should be restricted to designated member(s) of staff. In most instances a dedicated archivist will be appointed. Personnel responsible for the archive will normally not be

involved with the generation of data or supporting records that are passed into their care. In small organisations where separation of responsibilities is not possible, mechanisms should be adopted which ensure that the integrity of records is not compromised.

Procedures for the removal of material from the archive and its subsequent return should be documented.

If materials are removed from the archive they should be returned in a timely manner. On their return adequate checks should be performed to verify that all loaned material has been accounted for.

Requirements for the archiving of electronic records are the same as those for other record types. However there are a number of specific issues which should be considered such as:

- Long-term access to, and readability of, electronic information (data format)
- The shelf-life of the storage medium where appropriate (CD-ROM, DVD, server etc.)
- QC checks following data migration to a secure server or other storage medium.

6.22. Preparation and distribution of clinical kits

It is not uncommon for analytical laboratories to prepare and distribute clinical kits used for the collection of trial samples. If such activities are undertaken the following points should be considered.

A documented agreement should be implemented between the sponsor and the laboratory which includes: information on the content of each kit, shipment details (destination names and address) and the number of kits required.

Areas designated for the preparation of clinical kits should be fit for purpose. They should be large enough to allow a clear separation of activities and environmental conditions should be monitored.

Kit components must be stored in conditions that assure the integrity of any active ingredients. Particular attention should be paid to expiry dates.

Kit preparation must be subject to an acceptable level of quality control monitoring which will ensure that each kit contains the correct components and that associated labelling is accurate and readable.

The laboratory must make appropriate provision for the resupply of clinical kits at short notice.

7. Relevant References

[i] Guideline on guidelines: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf

[ii] The Declaration of Helsinki adopted by the World Medical Assembly

[iii] Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

[iv] Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products

[v] Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 febbraio 2012
EMA/INS/GCP/532137/2010
Gruppo di Lavoro degli Ispettori GCP

Documento di riflessione per i laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione di campioni per la sperimentazione clinica

Bozza approvata dal Gruppo di Lavoro degli Ispettori GCP (Buona Pratica Clinica)	10 giugno 2010
Adottata dal Gruppo di Lavoro degli Ispettori GCP per la pubblicazione ai fini della consultazione	10 giugno 2010
Inizio della consultazione pubblica	23 settembre 2010
Fine della consultazione (termine per i commenti)	28 febbraio 2011
Adottata dal Gruppo di Lavoro degli Ispettori GCP	28 febbraio 2012

Parole chiave	Laboratorio clinico, analisi di laboratorio, sperimentazione clinica

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telefono +44 (0)20 7418 8400 **Fax** +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu **Sito Web** www.ema.europa.eu
Un'agenzia dell'Unione Europea

© European Medicines Agency, 2012. La riproduzione è autorizzata a condizione che venga citata la fonte.

Documento di riflessione per i laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione di campioni per la sperimentazione clinica

Indice

1. Riepilogo esecutivo 3

2. Introduzione 3

3. Ambito di applicazione 3

4. Basi giuridiche 4

5. Definizioni 4

6. Documento di riflessione per i laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica 5

6.1. Organizzazione 5
6.2. Personale 6
6.3. Contratti e accordi 7
6.4. Svolgimento della sperimentazione 8
6.5. Richieste di lavoro aggiuntivo 9
6.6. Analisi di laboratorio in subappalto 9
6.7. Sicurezza del paziente/soggetto 9
6.8. Consenso informato 10
6.9. Etichettatura, ricevimento, conservazione e catena di custodia dei campioni 10
6.10. Convalida dei metodi 11
6.11. Ripetizione dell'analisi 12
6.12. Registrazione dei dati 12
6.13. Comunicazione 12
6.14. Strutture 13
6.15. Manutenzione delle attrezzature 13
6.16. Sistemi informatici 13
6.17. Processi di garanzia della qualità (QA) 15
6.18. Controllo della qualità (QC) 17
6.19. Procedure operative standard (SOP) e politiche della struttura 17
6.20. Mascheramento/smascheramento 18
6.21. Conservazione dei dati 18
6.22. Predisposizione e distribuzione dei kit clinici 19

7. Riferimenti utili 20

1. Riepilogo esecutivo

Lo scopo del presente documento di riflessione[i] è quello di fornire ai laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione di campioni umani raccolti come parte di una sperimentazione clinica, informazioni che li aiuteranno a sviluppare e mantenere sistemi di qualità che saranno conformi alle pertinenti Direttive dell'Unione Europea, ai regolamenti nazionali e ai documenti di orientamento associati. Fornirà inoltre informazioni sulle aspettative degli ispettori che possono essere assegnati dalle autorità nazionali di controllo per ispezionare le strutture che svolgono attività a sostegno delle sperimentazioni cliniche umane.

2. Introduzione

Le analisi cliniche devono essere condotte in conformità alle Direttive UE pertinenti, alle linee guida applicabili e alla Dichiarazione di Helsinki[ii].

L'Articolo 15 della Direttiva sulle Sperimentazioni Cliniche dell'UE 2001/20/CE[iii] prevede l'ispezione dei laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione dei campioni raccolti come parte di una sperimentazione clinica e auspica che gli Stati membri nominino degli ispettori per verificare la conformità alla buona pratica clinica.

L'analisi dei campioni raccolti da soggetti che partecipano a sperimentazioni cliniche costituisce una parte fondamentale del processo di sperimentazione clinica. L'analisi o la valutazione dei campioni fornisce dati importanti su una serie di endpoint che vengono utilizzati, ad esempio, per valutare il profilo farmacocinetico dei medicinali in fase di sperimentazione e per monitorare la loro sicurezza ed efficacia. Di conseguenza, è essenziale che l'analisi o la valutazione del campione sia eseguita secondo uno standard accettabile che garantisca che la sicurezza del paziente non sia compromessa e che i dati siano affidabili e accuratamente riportati.

In assenza di una guida completa, da parte delle autorità di regolamentazione e di controllo, per i laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione di campioni per la sperimentazione clinica, alcuni laboratori clinici hanno applicato i principi della Buona Pratica di Laboratorio (GLP). Alcuni aspetti della GLP saranno applicabili all'analisi dei campioni clinici. Tuttavia, va notato che la portata della GLP è progettata per gli studi non clinici e di conseguenza non prende in considerazione le questioni che possono avere un impatto sulla sicurezza e i diritti dei soggetti della sperimentazione clinica. Il presente documento di riflessione affronta queste questioni specifiche, oltre a fornire informazioni sull'organizzazione, lo svolgimento e il monitoraggio del lavoro di laboratorio.

3. Ambito di applicazione

La natura e lo scopo del lavoro di laboratorio condotto come parte di una sperimentazione clinica sono estremamente ampi. I laboratori svolgono un'ampia gamma di attività, che forniscono dati utilizzati per monitorare la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, valutare i parametri farmacocinetici e misurare gli endpoint. Di conseguenza, a causa della diversa natura del lavoro di laboratorio associato alle sperimentazioni cliniche, è molto difficile fornire una guida che sia completamente applicabile in tutte le situazioni. Si riconosce che le raccomandazioni formulate nel presente documento possono non essere applicabili nella loro totalità ad alcuni laboratori. Il documento si rivolge principalmente a organismi di ricerca a contratto, laboratori dello sponsor e laboratori non commerciali che sono coinvolti nella produzione di dati utilizzati per valutare gli endpoint di sicurezza ed efficacia. Il documento non è specificamente destinato ai laboratori che effettuano analisi di chimica clinica di routine o raccolgono dati che saranno utilizzati per scopi non direttamente legati agli obiettivi primari della sperimentazione. Tuttavia, va notato che tutti i laboratori che svolgono attività a sostegno delle

sperimentazioni cliniche devono soddisfare il requisito di attuare misure appropriate volte ad assicurare la qualità e l'integrità dei dati che producono e di esercitare la dovuta diligenza per garantire che i diritti dei soggetti della sperimentazione non siano compromessi.

Il presente documento di riflessione ha lo scopo di completare i sistemi di qualità esistenti, laddove presenti. Gli ispettori sono incoraggiati a considerare la portata e l'obiettivo dei sistemi di qualità esistenti prima di eseguire un'ispezione del laboratorio, al fine di evitare la duplicazione degli sforzi.

Le informazioni dettagliate contenute nel presente documento di riflessione sono applicabili a tutti i laboratori che generano dati che saranno utilizzati nei dossier presentati alle autorità di regolamentazione UE/SEE come parte di una richiesta di sperimentazione clinica o di un'autorizzazione alla commercializzazione. Il documento di riflessione è applicabile anche alle sperimentazioni avviate su iniziativa di uno sperimentatore.

Il presente documento non si applica alle sperimentazioni non interventistiche.

4. Basi giuridiche

Il presente documento è un documento di riflessione (riferimento a guideline on guidelines) del Gruppo di Lavoro degli Ispettori GCP. Il documento riguarda lo svolgimento dell'analisi o della valutazione di campioni clinici raccolti come parte di una sperimentazione clinica umana. È applicabile a tutte le sperimentazioni cliniche condotte come parte di una richiesta di autorizzazione di commercializzazione che sarà presentata alle autorità di regolamentazione UE/SEE. Il documento si basa sulla Direttiva 2001/20/CE e sulla Direttiva 2005/28/CE[iv], nonché sulla Nota di orientamento sulla buona pratica clinica (CPMP/ICH/135/95)[v].

5. Definizioni

"Analista" indica la persona o le persone che eseguono l'analisi o la valutazione dei campioni raccolti nell'ambito di una sperimentazione clinica.

"Archivista" indica la persona responsabile della gestione dell'archivio.

"Kit clinico" indica i componenti necessari per raccogliere i campioni per la sperimentazione clinica prima della loro analisi o valutazione in un laboratorio.

"Sistema informatico" indica un sistema (composto da uno o più componenti hardware e dal software associato) utilizzato per l'acquisizione diretta o indiretta, l'elaborazione, la comunicazione e l'archiviazione di dati. Gli esempi includono: uno strumento analitico programmabile o un personal computer collegato ad un sistema di gestione delle informazioni di laboratorio.

"Campioni per la sperimentazione clinica" indica qualsiasi campione biologico raccolto da un partecipante ad una sperimentazione clinica come richiesto dal protocollo. I campioni possono includere, ma non si limitano a quanto segue: sangue, plasma, siero, urina, feci, tessuti e cellule.

"Laboratorio" indica una struttura che effettua l'analisi o la valutazione di campioni raccolti come parte di una sperimentazione clinica; tale analisi o valutazione può includere la generazione di dati farmacocinetici, dati sulla sicurezza, dati sull'efficacia primaria, dati istopatologici o dati utilizzati per sostenere qualsiasi altro endpoint dichiarato.
I laboratori possono essere: organismi di ricerca a contratto indipendenti, parte dell'organismo dello sponsor o parte di un ospedale o istituzione accademica.

"Direzione del laboratorio" indica la persona o le persone che hanno l'autorità e la responsabilità formale per l'organizzazione e il funzionamento di un laboratorio in cui si svolge l'attività che fa parte

di una sperimentazione clinica.

”L’Accordo quadro sul livello dei servizi" è un contratto contenente i termini e le condizioni generali tra due parti, come un laboratorio e un organismo sponsor, che può essere utilizzato ai fini di sostenere l’attività per un determinato numero di sperimentazioni cliniche. I termini, le condizioni, i dettagli, i ruoli e le responsabilità specifici della sperimentazione vengono poi ulteriormente definiti in altri accordi documentati.

"Sperimentazione non interventistica" indica uno studio nel cui ambito il medicinale o i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione di commercializzazione. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica e la prescrizione del medicinale è del tutto indipendente dalla decisione di includere il paziente nello studio.

"Personale addetto alla garanzia della qualità" (QA) indica la persona o le persone responsabili del mantenimento dei processi di garanzia della qualità dei laboratori. (si veda "Processi di garanzia della qualità").

"Processi di garanzia della qualità" indica tutte quelle azioni pianificate e sistematiche che vengono stabilite per garantire che la sperimentazione sia eseguita e che i dati siano generati, documentati (registrati) e riportati in conformità alla Buona Pratica Clinica e alla o alle disposizioni normative applicabili.

"Controllo della qualità" (QC) indica un processo formale per il controllo sistematico dei processi e dei dati al fine di garantire l'accuratezza.

"Dati di partenza" è equivalente al termine "dati grezzi" utilizzato da molti laboratori conformi alla GLP. Entrambi i termini indicano tutte le informazioni contenute nei documenti originali e nelle copie certificate dei documenti originali dei risultati clinici, dell'osservazione o di altre attività in una sperimentazione clinica necessarie per la ricostruzione e la valutazione della sperimentazione. I dati di partenza sono contenuti nei documenti di partenza (registrazioni originali o copie certificate).

"Documenti di partenza" indica documenti, dati e registrazioni originali.

"Rappresentante dello sponsor” indica una o più persone nominate dallo sponsor che agiranno per suo conto in relazione alle attività intraprese come parte di una sperimentazione clinica.

“Convalida di un sistema informatico" indica un processo documentato che dimostra che un sistema informatico è idoneo allo scopo previsto.

"Istruzioni di lavoro" indica un piano scritto che includerà, *inter alia*, lo scopo dell'analisi e la metodologia che verrà utilizzata per effettuare l'analisi. Questo termine può anche essere sostituito con "protocollo analitico" o "piano analitico".

Oltre alle definizioni di cui sopra, occorre fare riferimento alle definizioni fornite nel documento Nota di orientamento sulla buona pratica clinica.

6. Documento di riflessione per i laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica

6.1. Organizzazione

I ruoli e responsabilità all'interno di un laboratorio dovrebbero essere stabiliti e documentati prima dell'inizio del lavoro analitico. Questi includeranno, *inter alia*, l’identificazione del personale

responsabile della gestione del laboratorio, della garanzia della qualità, dell'analisi scientifica, della comunicazione e dell'archiviazione.

È responsabilità della direzione del laboratorio garantire che i membri del personale del laboratorio siano adeguatamente formati e qualificati per svolgere i ruoli e le responsabilità loro assegnati.

La direzione del laboratorio deve garantire che ogni persona coinvolta nell'analisi dei campioni per la sperimentazione clinica abbia una descrizione aggiornata delle mansioni, che specifichi nel dettaglio il ruolo e le responsabilità della persona all'interno del laboratorio.

La direzione del laboratorio deve assicurare che vi sia un programma di garanzia della qualità con personale designato e che la responsabilità della garanzia della qualità sia eseguita in conformità con i requisiti normativi.

L'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica deve essere supervisionata da una o più persone nominate, che si assumano la responsabilità dello svolgimento e della comunicazione dell'attività. Questa o queste persone devono garantire che tutto il lavoro di laboratorio venga eseguito in conformità al protocollo della sperimentazione clinica, agli emendamenti al protocollo della sperimentazione clinica, al contratto, a qualsiasi istruzione di lavoro associata e alle procedure operative standard.

Prima dell'inizio di qualsiasi analisi, le persone designate come "direzione del laboratorio" devono garantire che siano disponibili risorse sufficienti per lo svolgimento tempestivo e corretto dell'analisi in conformità al protocollo della sperimentazione clinica, alle istruzioni di lavoro, ai metodi associati e alle procedure operative standard.

Prima dell'inizio del lavoro analitico, occorre stabilire e documentare linee di comunicazione tra lo sponsor o il suo rappresentante e la persona responsabile di coordinare l'analisi di laboratorio. È particolarmente importante che il personale del laboratorio sappia a chi comunicare i risultati anomali che potrebbero avere un impatto sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione.

6.2. Personale

Le procedure e i sistemi devono essere attuati per garantire che le persone coinvolte nell'organizzazione e nello svolgimento dell'analisi o della valutazione dei campioni raccolti come parte di una sperimentazione clinica siano adeguatamente istruite, esperte e formate. Il personale del laboratorio deve essere pienamente consapevole dei propri ruoli e responsabilità rispetto all'analisi o alla valutazione che sta eseguendo.

Tutto il personale coinvolto nell'analisi o nella valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica deve ricevere una formazione sulla GCP in base ai propri ruoli e responsabilità.

È opportuno che il personale del laboratorio riceva periodicamente una formazione di aggiornamento sulla GCP. Tale formazione è particolarmente importante in caso di cambiamenti dei regolamenti e dei documenti di orientamento associati.

Il personale del laboratorio deve ricevere un adeguato livello di formazione tecnica prima di partecipare all'analisi o alla valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica. In particolare, la direzione del laboratorio deve garantire che il personale sia competente ad applicare le tecniche richieste dal protocollo, dalle istruzioni di lavoro o dai metodi associati.

Occorre tenere un registro della formazione ricevuta per ogni persona coinvolta nell'analisi o nella valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica. La direzione del laboratorio deve garantire che una copia di queste informazioni sia conservata quando il personale lascia l'organismo.

Se una persona ha acquisito un'esperienza rilevante attraverso un impiego precedente, occorre tenere un registro di tale esperienza, oltre ad un registro della formazione fornita dal suo attuale datore di lavoro.

Si raccomanda che i registri della formazione siano rivisti periodicamente dalla direzione del laboratorio per garantire che le informazioni contenute siano aggiornate e rimangano pertinenti. Questa revisione deve essere documentata.

6.3. Contratti e accordi

L'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica può essere organizzata in diversi modi a seconda dei requisiti del protocollo della sperimentazione clinica, del tipo di dati che vengono generati, del volume di campioni che vengono ricevuti e delle tempistiche entro le quali i dati sono richiesti. In ogni caso, l'analisi deve essere organizzata e condotta in modo tale che i risultati siano trasparenti e possano essere verificati a posteriori.

Gli accordi contrattuali tra le parti interessate devono essere in vigore prima dell'inizio di qualsiasi lavoro. Ciò avviene solitamente sotto forma di contratto legalmente vincolante che viene firmato dallo sponsor (o dal suo rappresentante) e dalla direzione del laboratorio.

I contratti e gli accordi tra il laboratorio e lo sponsor non devono essere in conflitto con i requisiti delineati nel protocollo della sperimentazione clinica o nelle istruzioni di lavoro. È consigliabile rivedere il contratto, le sezioni pertinenti del protocollo di sperimentazione clinica e (se del caso) le istruzioni di lavoro prima di iniziare l'analisi o la valutazione di laboratorio, al fine di garantire che i documenti non siano contraddittori e che i loro requisiti non siano incompatibili. È inoltre opportuno assicurarsi che questi accordi siano conformi ai requisiti legali, normativi ed etici locali, e, ancora una volta, che non vi siano termini divergenti.

Se un laboratorio effettua l'analisi o la valutazione di campioni associati a più di una sperimentazione clinica per lo stesso sponsor, può essere opportuno svolgere il lavoro ai sensi di un accordo quadro sul livello dei servizi. In tali circostanze è importante assicurarsi che i termini e le condizioni stipulate nell'accordo quadro sul livello dei servizi siano applicabili a tutto il lavoro svolto per lo sponsor in questione. Occorre garantire che i termini dell'accordo quadro sul livello dei servizi non prevalgano sulle appendici o sui programmi specifici della sperimentazione.

Il sistema di qualità del laboratorio deve includere una procedura documentata per la stesura, l'accettazione, la revisione e il riesame dei contratti. Tutti i contratti e gli accordi, compresi gli accordi quadro sul livello dei servizi, devono essere soggetti a una revisione periodica per garantire che rimangano aggiornati e pertinenti. Nei casi in cui il contratto è fornito dallo sponsor, il sistema di qualità del laboratorio deve includere procedure per la conclusione e la revisione dei contratti.

Ci si aspetta che venga attuato un contratto o un accordo tra il laboratorio e una società o una persona che fornisce un servizio legato all'analisi o alla valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica. Questi accordi devono stabilire la natura del servizio o dei servizi forniti. Gli esempi possono includere società che forniscono servizi di manutenzione per attrezzature analitiche, o esperti scientifici incaricati di leggere i vetrini di patologia.

Un contratto formale non è richiesto nelle situazioni in cui il laboratorio fa parte dell'organismo dello sponsor. Tuttavia, un accordo sul livello dei servizio o altri documenti di politica interna, che indicano nel dettaglio i ruoli e le responsabilità di entrambe le parti (comprese le linee di comunicazione e le scadenze), devono essere in vigore prima dell'inizio di qualsiasi lavoro. Gli accordi sul livello dei servizi o i documenti di politica interna devono essere soggetti a revisione periodica.

6.4. Svolgimento della sperimentazione

Nella maggior parte dei casi, il laboratorio riceverà una copia del protocollo completo della sperimentazione clinica (e degli emendamenti). Come minimo il laboratorio deve ricevere le sezioni del protocollo clinico che sono rilevanti per il lavoro che è incaricato di eseguire.

Il laboratorio deve essere in grado di verificare con lo sponsor che il protocollo (o parte di esso) fornito è aggiornato e non è stato modificato.

Occorre concordare un meccanismo con lo sponsor o il suo rappresentante per assicurare che venga fornita qualsiasi modifica al protocollo clinico che sia rilevante per il lavoro del laboratorio.

Prima di iniziare l'analisi o la valutazione del campione, è spesso necessario preparare istruzioni di lavoro che descrivano in dettaglio le procedure che verranno utilizzate per condurre l'analisi o la valutazione. Le eccezioni comprenderanno situazioni in cui tutte le informazioni pertinenti sono riportate in dettaglio nel protocollo della sperimentazione clinica, nel contratto o nelle procedure operative standard (SOP).

Le istruzioni di lavoro e le SOP possono assumere diverse forme. Tuttavia, occorre cercare di garantire che queste contengano dettagli sufficienti affinché l'analista svolga i suoi compiti e affinché possano essere ricostruite le tecniche utilizzate per eseguire l'analisi o la valutazione dei campioni. Occorre effettuare controlli per assicurarsi che le istruzioni di lavoro e le SOP non contraddicano altri documenti associati all'analisi o alla valutazione effettuate dal laboratorio, come il contratto e il protocollo della sperimentazione clinica.

È fondamentale che le istruzioni di lavoro includano solo il lavoro che è contemplato nel protocollo della sperimentazione clinica.

Tutte le analisi o le valutazioni dei campioni per la sperimentazione clinica devono essere eseguite in conformità al protocollo della sperimentazione clinica. Se lo sponsor non ha fornito un protocollo completo, sarebbe opportuno che lo sponsor confermasse di aver esaminato le istruzioni di lavoro o, se del caso, le SOP, e che queste non superano o contraddicono i requisiti stabiliti nel protocollo della sperimentazione clinica.

Devono essere attuate procedure appropriate per garantire una comunicazione efficace e tempestiva con lo sponsor o il suo rappresentante in merito a qualsiasi deviazione grave dalle istruzioni di lavoro, dal protocollo della sperimentazione clinica o dal contratto/accordo. Una comunicazione tempestiva assicurerà che lo sponsor o il suo rappresentante siano in grado di determinare l'importanza e l'impatto della deviazione sulla sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione e sull'integrità e l'affidabilità dei dati della sperimentazione.

Occorre valutare e documentare l'impatto di qualsiasi deviazione dalle procedure operative standard del laboratorio o dalle politiche documentate. Se vi è la possibilità che una deviazione abbia un impatto sull'integrità o sull'affidabilità dei dati della sperimentazione, sulla riservatezza del paziente o del soggetto, sul consenso o sulla sicurezza, si devono attuare procedure appropriate per garantire che il problema venga segnalato immediatamente allo sponsor o al suo rappresentante e, se del caso, allo sperimentatore.

Indipendentemente dal modo in cui l'analisi clinica è organizzata ed eseguita, le attività devono essere guidate da politiche o procedure documentate. In tutti i casi deve essere disponibile una documentazione sufficiente a confermare che l'analisi è condotta in modo da garantirne la qualità.

Questa sezione si applica anche ai laboratori che fanno parte dell'organismo dello sponsor. Sarà sempre necessario assicurarsi che vengano stabilite linee di comunicazione concordate tra il laboratorio e il dipartimento della società che funge da sponsor e che il laboratorio riceva un livello adeguato di

informazioni.

6.5. Richieste di lavoro aggiuntivo

I laboratori non devono eseguire alcun lavoro sui campioni per la sperimentazione clinica che non sia specificato nel protocollo della sperimentazione clinica. Se lo sponsor o il suo rappresentante richiede del lavoro aggiuntivo, tutta la documentazione pertinente deve essere modificata prima dell'inizio dell'analisi o della valutazione aggiuntiva. Il laboratorio deve richiedere allo sponsor l'assicurazione che il lavoro aggiuntivo non sia in conflitto con i requisiti del protocollo della sperimentazione clinica, non comprometta il consenso informato fornito dai soggetti della sperimentazione e non incida sull'approvazione del comitato etico e/o sull'autorizzazione fornita dall'autorità competente.

Occorre notare che la sicurezza del paziente/soggetto è di primaria importanza. Di conseguenza, se l'analisi o la valutazione non programmata è necessaria per ragioni cliniche urgenti, ad esempio a seguito di eventi avversi, essa non deve essere ritardata solo perché non è prevista nel protocollo della sperimentazione clinica, nelle istruzioni di lavoro o nel contratto. I laboratori devono mantenere una politica documentata che specifichi come affrontare questo tipo di situazione.

6.6. Analisi di laboratorio in subappalto

Se l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica viene subappaltata ad un altro laboratorio, occorre valutare la capacità del subappaltatore di eseguire il lavoro prima che questo abbia inizio. Si deve prestare particolare attenzione alla formazione del personale.

Prima di affidare il lavoro ad un subappaltatore, lo sponsor, o il suo rappresentante, deve essere informato e, se necessario, il contratto con lo sponsor deve essere modificato.

Un contratto o un accordo sul livello dei servizi deve essere attuato tra i due laboratori prima dell'inizio di qualsiasi lavoro. Tale contratto o accordo sul livello dei servizi deve indicare chiaramente i ruoli e i compiti delegati e la portata e la natura del lavoro che sarà intrapreso dal subappaltatore.
Occorre cercare di garantire che i contratti non siano in conflitto con i requisiti del protocollo della sperimentazione clinica, le istruzioni di lavoro o il contratto tra il laboratorio di analisi e lo sponsor.

6.7. Sicurezza del paziente/soggetto

La sicurezza dei pazienti o dei soggetti della sperimentazione ha la precedenza su qualsiasi altro aspetto della sperimentazione. Di conseguenza, prima dell'inizio del lavoro di laboratorio, occorre stabilire le linee di comunicazione con lo sponsor, o il suo rappresentante, e con gli sperimentatori, per garantire che qualsiasi problema che possa avere un impatto sulla sicurezza del paziente/soggetto sia immediatamente segnalato. Tali linee di comunicazione possono includere, *inter alia*, la segnalazione di risultati inaspettati o fuori range e deviazioni significative dal protocollo o dalle istruzioni di lavoro.

La necessità di accelerare la comunicazione dei risultati deve sempre essere considerata e discussa con lo sponsor o il suo rappresentante prima dell'inizio di qualsiasi lavoro di laboratorio.

Nella maggior parte dei casi i range normali per i test di sicurezza devono essere stabiliti prima dell'inizio dell'analisi. Se si registrano deviazioni clinicamente significative rispetto a questi range, occorre mettere in atto un meccanismo per comunicare queste informazioni allo sponsor, o al suo rappresentante, e allo sperimentatore il più rapidamente possibile.

È sempre opportuno considerare la necessità di accelerare la comunicazione dei risultati, indipendentemente dalla natura dell'analisi o della valutazione che viene condotta. Ad esempio, risultati anomali o valori inaspettati associati all'analisi farmacocinetica possono indicare un dosaggio errato o differenze marcate nella capacità di un soggetto di metabolizzare un medicinale in fase di

sperimentazione, che possono potenzialmente avere implicazioni in termini di sicurezza.

In tutti i casi, i risultati e le osservazioni devono essere rivisti da una persona adeguatamente qualificata per identificare qualsiasi dato anomalo o fuori specifica. Tale revisione deve essere effettuata in maniera tempestiva.

In situazioni in cui il laboratorio clinico, lo sponsor, o il suo rappresentante, e gli sperimentatori operano in fusi orari diversi o in paesi con festività diverse, occorre considerare come il laboratorio possa accelerare la segnalazione di problemi che possono avere un impatto sulla sicurezza o sul benessere del paziente. In tali situazioni il laboratorio deve considerare la possibilità di attuare una politica di comunicazione fuori orario concordata e testata.

6.8. Consenso informato

E' necessario un meccanismo volto ad assicurare che il laboratorio sia informato in modo tempestivo di quali azioni attuare se il consenso viene ritirato. Benché la responsabilità di fornire queste informazioni sia principalmente dello sponsor, occorre che il laboratorio eserciti la dovuta diligenza. Si raccomanda quindi di considerare e documentare questi fattori nell'accordo contrattuale o in altri documenti pertinenti prima dell'inizio di qualsiasi lavoro di analisi.

6.9. Etichettatura, ricevimento, conservazione e catena di custodia dei campioni

I campioni per la sperimentazione clinica devono essere etichettati in modo tale da permettere la loro identificazione inequivocabile. Occorre attuare e mantenere un meccanismo atto a tracciare gli spostamenti di ogni campione dall'arrivo all'analisi o alla valutazione.

I campioni devono essere trasportati in modo tale che la loro integrità e vitalità rimanga inalterata. Questo requisito deve applicarsi a tutti i campioni, sia che vengano trasportati su lunghe distanze o tra diversi dipartimenti all'interno dello stesso organismo. Occorre prestare particolare attenzione a quanto segue: il tempo in cui i campioni rimangono in transito, il monitoraggio della temperatura durante il trasporto e, se non sono refrigerati o congelati, le condizioni climatiche a cui i campioni sono esposti durante il trasporto.

Se è richiesto che i campioni siano refrigerati o congelati durante il trasporto, occorre attuare misure per confermare positivamente che i campioni sono stati mantenuti a una temperatura appropriata per tutto il tempo in cui sono stati in transito.

Tutti i campioni ricevuti dal laboratorio devono essere valutati all'arrivo per verificarne l'integrità fisica. Se i campioni sono stati compromessi durante il trasporto, lo sponsor o il suo rappresentante, o lo sperimentatore, devono essere avvisati immediatamente.

La data e l'ora del ricevimento devono essere registrate e comunicate allo sponsor o al suo rappresentante, o allo sperimentatore, per consentire loro di rintracciare i campioni per la sperimentazione clinica e garantire che siano gestiti in conformità ai requisiti del protocollo della sperimentazione clinica.

Al momento del ricevimento, il personale del laboratorio deve assicurarsi che tutti i campioni siano presi in carico, e questo processo deve essere documentato. Se i campioni sono etichettati male, risultano mancanti o se si ricevono campioni non previsti, lo sponsor o il suo rappresentante, o lo sperimentatore, devono essere contattati per indagare e risolvere i problemi. Nella maggior parte dei casi i campioni non devono essere analizzati finché la loro identità non è stata confermata. Tuttavia, se un ritardo nell'analisi può compromettere l'integrità del campione a causa dell'instabilità, ecc., il

campione deve essere analizzato e il risultato isolato fino a quando l'identità del campione non sia stata stabilita. Se l'identità del campione non può essere stabilita, i risultati non devono essere comunicati. Occorre documentare le politiche che descrivono il processo di ricevimento dei campioni e di trattamento dei campioni mancanti, non previsti o male etichettati.

Si raccomanda di sottoporre il ricevimento dei campioni a regolari controlli di qualità. Inoltre, è consigliabile includere una verifica dei processi di ricevimento dei campioni come parte del programma di valutazione della qualità (QA) per garantirne l'esecuzione in conformità con la politica del laboratorio. Il mancato controllo del ricevimento e dell'accurata registrazione dei campioni può avere un impatto significativo sull'integrità dei dati prodotti dal laboratorio.

All'arrivo, o prima del trattamento, ogni campione e modulo di richiesta deve essere esaminato per assicurarsi che la sua etichetta non riporti informazioni che rivelino l'identità completa del soggetto della sperimentazione. Se sull'etichetta vengono registrate informazioni che compromettono il diritto alla privacy del soggetto della sperimentazione, esse devono essere coperte. Occorre fare attenzione a non cancellare altre informazioni che possono essere necessarie per identificare il campione durante l'analisi o la valutazione.

Non è opportuno cancellare permanentemente le informazioni su di un'etichetta se non vi è altro modo per identificare il campione. In questi casi i dettagli personali completi del soggetto della sperimentazione devono essere coperti e occorre che il laboratorio assegni un identificatore unico al campione.

I paragrafi precedenti possono non essere applicabili in situazioni in cui i campioni rimangono all'interno di un ospedale in cui le procedure locali garantiscono la riservatezza dei soggetti della sperimentazione. Tuttavia, occorre sempre cercare di garantire che i requisiti del protocollo clinico siano seguiti e che il mascheramento non sia compromesso.

Lo sponsor o il suo rappresentante e/o lo sperimentatore devono essere avvisati di tutti i casi di etichettatura inappropriata dei campioni per la sperimentazione clinica non appena praticamente possibile.

Le condizioni di conservazione dei campioni richieste, come specificato dal protocollo della sperimentazione clinica, devono essere incluse nelle istruzioni di lavoro o nella documentazione associata. Il personale del laboratorio deve monitorare le condizioni di conservazione per fornire la prova che i campioni sono stati conservati in modo da garantire che rimangano idonei allo scopo.

I frigoriferi o i congelatori utilizzati per la conservazione dei campioni clinici devono essere monitorati per garantire che funzionino entro parametri accettabili. Occorre attuare procedure volte a garantire che vengano intraprese azioni tempestive in caso di violazione dei limiti accettabili. Le prove del monitoraggio e le azioni intraprese in caso di scostamenti dai range specificati devono essere documentate e conservate. Le apparecchiature utilizzate per monitorare la temperatura devono essere soggette a taratura periodica.

Occorre attuare disposizioni adeguate per garantire che i laboratori abbiano una capacità inutilizzata sufficiente per la conservazione di campioni refrigerati e congelati, in caso di malfunzionamento di un frigorifero o di un congelatore.

6.10. Convalida dei metodi

In tutte le circostanze tranne quelle eccezionali*, l'analisi deve essere eseguita utilizzando metodi adeguatamente convalidati con criteri di accettazione definiti, se del caso. La convalida dei metodi deve essere documentata e, al termine, questa documentazione deve essere archiviata. Le raccomandazioni

formulate nel presente documento che riguardano le attrezzature, il personale e le strutture si applicheranno agli studi di convalida dei metodi.

I pertinenti dati relativi alla stabilità di conservazione devono essere disponibili se occorre conservare i campioni prima dell'analisi.

I test di routine sull'idoneità dei sistemi, come l'analisi dei campioni di controllo qualità (QC), devono essere considerati e inclusi nella metodologia analitica come richiesto. È importante considerare i fattori analitici che possono potenzialmente influenzare i risultati della sperimentazione clinica.

** Quando la convalida di un metodo è uno degli obiettivi della sperimentazione clinica.*

6.11. Ripetizione dell'analisi

I criteri di accettazione per ciascun metodo di analisi e le circostanze che permettono di ripetere l'analisi devono essere chiaramente definiti e documentati.

La ripetizione delle analisi deve essere effettuata solo in conformità con una politica documentata. Tale politica può essere specificata in una procedura operativa standard, o se vi sono requisiti specifici per una particolare sperimentazione, queste informazioni possono far parte del contratto o delle istruzioni di lavoro. Non è mai accettabile riportare i dati in modo selettivo; di conseguenza, la logica per l'esecuzione di analisi ripetute e la ragione per la selezione dei punti di dati che saranno riportati devono essere trasparenti e documentate.

6.12. Registrazione dei dati

Tutti i dati devono essere registrati direttamente, prontamente, accuratamente e in modo leggibile. Deve essere possibile determinare la data in cui l'analisi o la valutazione è stata eseguita e l'identità della persona che ha effettuato il lavoro.

È buona pratica attuare una procedura di controllo della qualità per garantire che tutti i dati generati in un laboratorio nel corso di una sperimentazione siano accurati e completi.

Qualsiasi modifica dei dati deve essere fatta in modo da non oscurare la voce precedente. Se i dati sono generati, registrati, modificati, corretti e conservati o archiviati elettronicamente, si raccomanda di mantenere una traccia di controllo elettronicamente piuttosto che manualmente, allorquando possibile. Il motivo di qualsiasi modifica dei dati deve essere giustificato e la giustificazione documentata. Deve essere possibile determinare chi ha fatto la modifica, quando è stata fatta e per quale motivo.

6.13. Comunicazione

Il modo in cui i dati saranno comunicati e il numero di comunicazioni che saranno generate devono essere concordati con lo sponsor o il suo rappresentante prima dell'inizio del lavoro. Questo accordo deve essere documentato nel contratto o nelle istruzioni di lavoro.

A seconda delle circostanze, è accettabile comunicare i dati in diversi modi. Questi possono includere una comunicazione che contiene i dati, l'interpretazione dei risultati e delle conclusioni o, in alternativa, i risultati delle analisi cliniche possono essere forniti semplicemente come dati di partenza elettronici o stampe dalla strumentazione analitica utilizzata per eseguire i test. Indipendentemente da come vengono comunicati i dati, questi devono essere accurati e completi.

I dati possono essere inviati allo sponsor o al suo rappresentante e allo sperimentatore come copia cartacea o elettronica. Qualunque sia il metodo utilizzato, si raccomanda di controllare i mezzi con cui

vengono trasferiti i dati, per assicurarsi che i set di dati inviati siano stati ricevuti nella loro interezza, soprattutto se i risultati vengono inviati utilizzando, ad esempio, allegati di posta elettronica o portali internet.

I set di dati provvisori o i rapporti utilizzati per adottare decisioni specifiche per il paziente o relative alla sperimentazione devono essere conservati in modo che la base su cui sono state assunte le decisioni possa essere verificata.

È opportuno indicare nei rapporti delle sperimentazioni o in altri documenti di supporto che l'analisi o la valutazione dei campioni è stata eseguita in conformità con i regolamenti e le linee guida nazionali e internazionali pertinenti.

6.14. Strutture

I laboratori che svolgono attività a sostegno di una sperimentazione clinica devono essere adeguati in termini di dimensioni, costruzione e ubicazione per soddisfare i requisiti del lavoro svolto.

Il progetto della struttura deve prevedere un adeguato grado di separazione delle diverse attività per assicurare il corretto svolgimento del lavoro.

Al fine di mantenere l'integrità dei campioni, occorre tenere in considerazione le modalità di ricevimento, tracciabilità e conservazione dei campioni. È essenziale mantenere condizioni di conservazione adeguate e appropriate che proteggano l'integrità dei campioni e prevengano la contaminazione incrociata.

Il personale della struttura deve garantire che siano in atto procedure appropriate per lo stoccaggio, la raccolta e lo smaltimento dei rifiuti. Occorre tenere in considerazione le procedure di decontaminazione dei laboratori e delle loro attrezzature, se del caso.

6.15. Manutenzione delle attrezzature

Tutte le attrezzature utilizzate per condurre analisi cliniche devono essere adatte allo scopo previsto. Come minimo, l'attrezzatura deve essere sottoposta a regolare manutenzione da parte di persone adeguatamente qualificate e ogni manutenzione deve essere documentata.

Prima dell'utilizzo, l'attrezzatura analitica deve essere soggetta a un livello appropriato di test di accettazione dell'utente, da parte di una persona adeguatamente qualificata, per dimostrare che l'attrezzatura è adatta allo scopo previsto. Qualsiasi test di questo tipo deve essere documentato e i relativi documenti conservati per lo stesso tempo dei documenti delle sperimentazioni a cui si riferiscono le analisi dei campioni (vale a dire che potrebbe essere necessario conservare i documenti oltre la disattivazione e il ritiro dell'attrezzatura).

La strumentazione deve essere periodicamente ispezionata, pulita, manutenuta e tarata secondo le procedure operative standard o i manuali del produttore. Occorre conservare i documenti di queste attività. La taratura deve, se del caso, essere riconducibile a standard di misurazione nazionali o internazionali. La frequenza della taratura sarà determinata dalla direzione o dai loro rappresentanti e deve essere pianificata in modo da garantire che tutta l'attrezzatura rimanga adatta allo scopo.

6.16. Sistemi informatici

Tutti i sistemi informatici utilizzati per l'acquisizione, l'elaborazione, la comunicazione e l'archiviazione dei dati devono essere sviluppati, convalidati e mantenuti in modo da garantire la validità, l'integrità e

la sicurezza dei dati. In relazione all'utilizzo dei sistemi informatici, occorre considerare i seguenti punti:

Occorre identificare una persona responsabile che funga da amministratore per ciascun sistema informatico.

Prima dell'utilizzo, tutti i sistemi informatici devono essere sottoposti a un livello adeguato di convalida. Lo scopo principale di qualsiasi processo di convalida sarà quello di dimostrare che il sistema informatico è adatto al suo scopo e può produrre dati affidabili e riproducibili. La portata della convalida deve essere legata al livello di funzionalità che sarà utilizzato. La convalida deve essere eseguita secondo un piano documentato. Tutti gli aspetti chiave del processo di convalida devono essere documentati e, al termine, i risultati devono essere valutati da una persona adeguatamente qualificata. Quando un sistema informatico è ritenuto adatto all'uso, la decisione deve essere documentata e autorizzata dalla direzione del laboratorio o dal suo rappresentante designato. Qualsiasi limitazione del sistema deve essere chiaramente descritta nelle procedure di laboratorio.

Per ciascun sistema informatico, i componenti (ad esempio hardware e software) che costituiscono il sistema devono essere chiaramente definiti. Queste informazioni devono essere documentate con il pacchetto di convalida associato.

Se viene utilizzata una funzionalità aggiuntiva che va oltre l'ambito della convalida originale, deve essere considerata la necessità di eseguire una convalida aggiuntiva e, nella maggior parte dei casi, questa sarà richiesta.

Se si interfacciano sistemi informatici aggiuntivi con un sistema di gestione delle informazioni di laboratorio (LIMS) esistente, occorre valutare l'impatto della nuova attrezzatura sulla funzionalità del LIMS.

A seguito di modifiche al software, come un aggiornamento del sistema o l'installazione di patch, occorre determinare la necessità di convalidare nuovamente il sistema informatico. Può essere opportuno eseguire una valutazione del rischio documentata, che determinerà quale livello di riconvalida è richiesto. Dopo qualsiasi attività di riconvalida, se si ritiene che il sistema informatico rimanga idoneo all'uso, questa decisione deve essere documentata e autorizzata dalla direzione del laboratorio o dal suo rappresentante designato.

Se un sistema informatico è in uso da un certo periodo di di tempo, ma non è mai stato sottoposto ad alcuna convalida formale, occorre effettuare una valutazione retroattiva della sua idoneità. La portata di qualsiasi convalida retroattiva varierà, ma occorre che sia sempre giustificata e documentata.

Se la convalida di un sistema informatico è stata eseguita in un luogo remoto, sarà solitamente necessario che la direzione del laboratorio o il suo rappresentante designato riveda i documenti di convalida per confermare che il sistema sia adatto allo scopo. Nella maggior parte delle situazioni, occorre eseguire un livello appropriato di convalida per garantire che il sistema funzioni in modo appropriato, a seguito della sua installazione nel laboratorio. Questa valutazione deve essere documentata e conservata.

Al termine, tutti i documenti associati alla convalida di un sistema informatico devono essere archiviati.

I sistemi informatici devono essere collocati in luoghi appropriati. Occorre considerare le condizioni ambientali e altri fattori esterni che possono avere un impatto negativo sulle prestazioni dei sistemi.

Occorre considerare le procedure di ripristino in caso di disastro per tutti i sistemi informatici. Nella maggior parte dei casi sarà necessario mantenere politiche documentate che descriveranno le procedure da seguire in caso di guasto del sistema. Tali procedure possono, ad esempio, descrivere le misure che verrebbero adottate per recuperare i dati.

Le politiche del laboratorio devono definire chiaramente ciò che costituisce un documento di origine. I documenti di origine possono assumere diverse forme, compresi i dati elettronici della fonte primaria o le copie cartacee. I documenti di origine devono sempre essere archiviati ed essere sufficientemente dettagliati per garantire che possano essere utilizzati per ricostruire l'analisi, e qualsiasi operazione successiva eseguita sui dati, durante o dopo l'analisi.

L'accesso ai sistemi informatici deve essere controllato. L'identità di coloro che hanno diritti di accesso specifici ai sistemi informatici deve essere documentata e soggetta a revisione periodica, per garantire che le restrizioni di accesso rimangano aggiornate e appropriate.

6.17. Processi di garanzia della qualità (QA)

La seguente raccomandazione sulla garanzia della qualità è formulata per prestare assistenza nello sviluppo di sistemi di qualità e per fornire esempi di buone pratiche.

La Direttiva 2005/28/CE della Commissione richiede che siano "osservate le procedure necessarie per assicurare la qualità di ogni aspetto delle sperimentazioni". Di conseguenza, devono essere sviluppati sistemi di qualità che includano procedure di controllo della qualità durante il processo e controlli indipendenti della garanzia della qualità progettati per assicurare l'integrità dei dati e salvaguardare la sicurezza e la riservatezza del paziente.

Si raccomanda vivamente che le strutture valutino e documentino il loro approccio all'attuazione dei processi di garanzia della qualità. I fattori da considerare in questa valutazione includono, *inter alia*, la natura del lavoro svolto, il numero di sperimentazioni condotte (o campioni analizzati) e le risorse disponibili per sostenere le operazioni del laboratorio.

La frequenza, la durata e il contenuto dei controlli di garanzia della qualità variano a seconda della natura del lavoro svolto dal laboratorio. Tuttavia, i programmi QA devono sempre essere progettati per assicurare la conformità con le Direttive dell'Unione Europea pertinenti, le linee guida associate e le politiche interne e le SOP della struttura.

I processi di garanzia della qualità devono essere sviluppati per assicurare che:

- La sicurezza e la riservatezza del paziente non siano compromesse.
- L'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica sia eseguita in conformità ai principi della GCP.
- L'analisi o la valutazione dei campioni sia eseguita in conformità al protocollo e, se del caso, al contratto/accordo, alle istruzioni di lavoro e ai metodi associati.
- Le politiche e le SOP dei laboratori siano rispettate.
- I dati della sperimentazione siano registrati e riportati in modo accurato, leggibile, completo e tempestivo.
- I dati della sperimentazione siano archiviati.

I laboratori possono nominare personale dedicato alla garanzia della qualità o in alternativa le risorse possono essere attinte da altre aree dell'organismo. Tuttavia, sarebbe inappropriato che i membri dell'organismo direttamente coinvolti nella generazione dei dati della sperimentazione siano coinvolti in un programma di garanzia della qualità. Di conseguenza, prima di nominare il personale addetto alla garanzia della qualità, occorre considerare qualsiasi potenziale conflitto di interessi che possa minare la loro efficacia o l'indipendenza dei processi di garanzia della qualità.

Il personale addetto alla garanzia della qualità deve essere adeguatamente qualificato e formato per svolgere i compiti che gli sono stati assegnati. Occorre tenere un registro delle loro qualifiche ed

esperienze pertinenti.

Si raccomanda che le attività di garanzia della qualità includano, ma non si limitino a quanto segue:

1. Controlli regolari delle strutture per garantire che il laboratorio e le attrezzature associate utilizzate per condurre l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica rimangano idonei allo scopo.
2. Revisione periodica dei sistemi di qualità del laboratorio, compreso il controllo delle procedure operative standard e/o delle politiche di laboratorio, l'archiviazione e la conservazione dei documenti sulla formazione.
3. Controllo delle procedure tecniche e delle metodologie utilizzate per condurre l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica.
4. Controllo delle fasi analitiche critiche se non contemplato dal punto (3).
5. Controlli eseguiti per valutare lo svolgimento dei processi di routine e ripetitivi che sono comuni a tutte le sperimentazioni, come il ricevimento dei campioni, la conservazione dei campioni, il monitoraggio della temperatura, i controlli delle pipette e della bilancia e le procedure di pulizia. Programmi di controllo più solidi garantiranno che tutte le funzioni chiave, il personale e le procedure siano esaminati nel corso di un ciclo di controllo.
6. Controllo della documentazione generata durante la convalida dei sistemi informatici o delle attrezzature analitiche.

Sarebbe opportuno che il personale addetto alla garanzia della qualità riesaminasse i set di dati e i rapporti completati prima che vengano inviati allo sponsor, per confermare che l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica è stata condotta e comunicata in conformità al protocollo, al contratto/accordo, alle istruzioni di lavoro e nel rispetto dei principi della GCP.

Il personale addetto alla garanzia della qualità deve comunicare i risultati dei controlli sia alla direzione del laboratorio che ad altro personale competente entro i termini concordati. I dipartimenti preposti alla garanzia della qualità si assumeranno solitamente la responsabilità di monitorare l'avanzamento delle azioni correttive e preventive (CAPA) identificate durante i controlli. È opportuno attuare un processo di inasprimento dell'obbligo di attuare azioni correttive nel caso in cui il personale preposto alla garanzia della qualità incontri ritardi o resistenza da parte degli interessati. Le politiche relative a tale inasprimento devono essere concordate con la direzione del laboratorio e da essa sostenute, se si vuole che siano efficaci.

Un meccanismo per informare lo sponsor e lo sperimentatore interessato o lo sperimentatore coordinatore (a seconda dei casi) delle deviazioni significative (quelle che possono avere un impatto sull'integrità dei dati, la sicurezza del paziente, ecc.) deve essere concordato prima dell'inizio del lavoro di laboratorio.

Il personale addetto alla garanzia della qualità richiederà normalmente che venga affrontata la causa di fondo di una carenza, oltre alla carenza specifica stessa. I programmi di garanzia della qualità più efficaci includeranno una procedura CAPA documentata.

Tutte le attività di routine di garanzia della qualità devono essere documentate nelle procedure operative standard o nelle politiche del laboratorio.

Occorre attuare un sistema atto ad assicurare che il personale addetto alla garanzia della qualità operi in conformità alle proprie procedure e nel rispetto dei principi della GCP.

6.18. Controllo della qualità (QC)

Occorre stabilire il requisito della valutazione reciproca e dei controlli della qualità prima dell'accettazione e della comunicazione dei risultati.

Occorre considerare e attuare, se del caso, il requisito per i controlli interni della qualità e/o la partecipazione a schemi di qualità esterni (per le prove /test più standard).

L'accuratezza dei dati e/o dei processi specifici, come la preparazione dei kit clinici, deve essere soggetta ad un livello appropriato di controlli della qualità. La frequenza e la natura di questi controlli varieranno a seconda delle circostanze individuali, ma in tutti i casi devono essere progettati per ridurre al minimo il rischio di errori che potrebbero portare ad un'errata comunicazione dei dati o potrebbero compromettere altre funzioni chiave della sperimentazione.

6.19. Procedure operative standard (SOP) e politiche della struttura

Un laboratorio deve avere delle procedure scritte progettate per sostenere la qualità e l'integrità dei dati che genera. Ci si aspetta che queste procedure vengano periodicamente riviste e autorizzate da una persona adeguatamente qualificata. Le revisioni delle procedure devono essere controllate, documentate e autorizzate. Se vengono emesse nuove procedure, o se quelle esistenti vengono riviste, occorre considerare la necessità di fornire ulteriore formazione e, se del caso, tale necessità deve essere affrontata e documentata.

Le procedure operative standard o le politiche documentate devono contemplare tutte le attività chiave; gli esempi includono, ma non sono limitati a quanto segue:

- La predisposizione e la revisione di contratti e accordi.
- Il modo in cui l'analisi o la valutazione dei campioni per la sperimentazione clinica viene eseguita e comunicata.
- Questioni legate alla sicurezza e alla riservatezza del paziente, come la comunicazione rapida dei risultati, le questioni associate allo smascheramento e al mascheramento dei campioni e le procedure per affrontare il ricevimento di campioni imprevisti, non programmati o mal etichettati.
- Procedure per il ricevimento, la conservazione e il trattamento dei campioni e dei materiali di riferimento.
- Politiche per il controllo dell'installazione, della convalida, della taratura, della manutenzione e dell'assistenza di apparecchiature, attrezzature e sistemi informatici.
- La conservazione dei dati della sperimentazione e dei documenti non specifici della sperimentazione.
- Funzioni di garanzia e controllo della qualità.
- Preparazione dei kit clinici.
- Formazione del personale.

Ciascuna area del laboratorio deve avere accesso alle procedure riguardanti le attività svolte in quell'area. Libri di testo, metodi analitici e manuali pubblicati possono essere utilizzati per integrare le procedure scritte dal laboratorio. Tuttavia, occorre prendere in considerazione la conservazione di questi documenti per la ricostruzione storica e la verifica.

6.20. Mascheramento/smascheramento

In molti casi le sperimentazioni cliniche saranno mascherate. Mantenere l'integrità del processo di mascheramento è una parte essenziale della conduzione di una sperimentazione clinica. Se il mascheramento viene compromesso, la validità della sperimentazione può essere messa a rischio.

Lo sponsor è responsabile dell'attuazione di misure appropriate per garantire che le persone che non sono a conoscenza del trattamento non siano destinatarie di informazioni che comprometteranno il mascheramento. I laboratori che eseguono l'analisi o la valutazione di campioni per la sperimentazione clinica devono esercitare la dovuta diligenza per assicurarsi di non compromettere inavvertitamente il processo di mascheramento.

Nelle situazioni in cui i campioni di sperimentazioni mascherate sono forniti ad un laboratorio e i dati generati dal laboratorio possono smascherare la sperimentazione, è importante che i dati siano inviati solo ad un punto di contatto stabilito.

Non è raro che si chieda ai laboratori di analisi di smascherare le sperimentazioni in modo che l'analisi non venga eseguita su campioni raccolti da soggetti della sperimentazione che hanno ricevuto un trattamento placebo. In questi casi, è imperativo che il laboratorio abbia una o più politiche documentate che specifichino come i risultati saranno comunicati allo sponsor o al suo rappresentante. Tali politiche possono riguardare il ri-mascheramento dei campioni e le misure di salvaguardia che sono state attuate per garantire che i risultati smascherati non siano divulgati in un modo che possa compromettere l'integrità della sperimentazione.

Se ai laboratori vengono forniti i codici necessari per lo smascheramento dei campioni della sperimentazione, lo sponsor o il suo rappresentante deve assicurarsi che le procedure di smascheramento vengano discusse e concordate con il personale del laboratorio. Queste informazioni devono essere conservate in modo sicuro ed essere accessibili solo al personale del laboratorio autorizzato.

6.21. Conservazione dei dati

I documenti devono essere conservati secondo i requisiti della GCP e della legislazione nazionale.

Devono essere presenti strutture per l'archiviazione sicura dei dati della sperimentazione clinica

(compresi i dati di partenza).
Le strutture devono essere progettate e costruite adeguatamente per accogliere i tipi di materiale che saranno archiviati. Il progetto dell'archivio e le condizioni ambientali devono proteggere i contenuti da un deterioramento prematuro e devono salvaguardare la riservatezza di tutti i partecipanti alla sperimentazione.

Gli archivi possono assumere forme diverse, tra cui un edificio o una stanza specificamente progettati per la conservazione dei materiali della sperimentazione, una cassaforte ignifuga o un armadio con serratura. Tutte le strutture dell'archivio devono essere sicure per impedire l'accesso non autorizzato ai materiali conservati.

I dati non specifici della sperimentazione, come i documenti di convalida e manutenzione delle attrezzature, i registri di formazione del personale, i documenti sulla garanzia della qualità, le POS, ecc. devono essere conservati in un archivio sicuro per facilitare la ricostruzione delle sperimentazioni cliniche e per fornire la prova della conformità ai regolamenti della GCP durante le ispezioni regolamentate.

L'accesso all'archivio deve essere limitato al o ai membri del personale designati. Nella maggior parte

dei casi verrà nominato un archivista dedicato. Il personale responsabile dell'archivio non sarà normalmente coinvolto nella generazione dei dati o dei documenti di supporto di cui si occupa. Nei piccoli organismi in cui non è possibile una separazione delle responsabilità, occorre adottare meccanismi che assicurino che l'integrità dei documenti non sia compromessa.

Occorre documentare le procedure per il prelevamento del materiale dall'archivio e la sua successiva restituzione.

Se i materiali vengono prelevati dall'archivio, devono essere restituiti in modo tempestivo. Al momento della loro restituzione occorre eseguire controlli adeguati per verificare che tutto il materiale prestato sia stato preso in carico.

I requisiti per l'archiviazione dei documenti elettronici sono gli stessi di quelli per altri tipi di documenti. Tuttavia, vi sono alcune questioni specifiche che devono essere considerate, quali:

- L'accesso a lungo termine e la leggibilità delle informazioni elettroniche (formato dei dati)
- La durata di conservazione del supporto di memorizzazione, se del caso (CD-ROM, DVD, server ecc.)
- I controlli della qualità dopo la migrazione dei dati su un server sicuro o su un altro supporto di memorizzazione.

6.22. Predisposizione e distribuzione dei kit clinici

Non è raro che i laboratori di analisi preparino e distribuiscano kit clinici utilizzati per la raccolta di campioni per la sperimentazione. Se ciò avvenisse, si dovrebbero considerare i seguenti punti.

Si dovrebbe concludere un accordo documentato tra lo sponsor e il laboratorio che includa: informazioni sul contenuto di ciascun kit, dettagli della spedizione (nomi e indirizzi di destinazione) e il numero di kit richiesti.

Le aree designate per la preparazione dei kit clinici dovrebbero essere adatte allo scopo. Dovrebbero essere abbastanza grandi da permettere una chiara separazione delle attività e si dovrebbero monitorare le condizioni ambientali.

Le componenti dei kit dovrebbero essere conservate in condizioni che assicurino l'integrità dei principi attivi. Si dovrebbe prestare particolare attenzione alle date di scadenza.

La preparazione dei kit dovrebbe essere soggetta a un livello accettabile di monitoraggio del controllo della qualità per garantire che ogni kit contenga le componenti corrette e che l'etichetta associata sia accurata e leggibile.

Il laboratorio dovrebbe attuare disposizioni adeguate per il rifornimento di kit clinici con breve preavviso.

7. Riferimenti utili

[i] Linee guida:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf

[ii] Dichiarazione di Helsinki, adottata dall'Assemblea Medica Mondiale

[iii] Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano

[iv] Direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali

[v] Nota di orientamento sulla buona pratica clinica (CPMP/ICH/135/95)