REPUBBLICA DI SAN MARINO

DECRETO DELEGATO 7 marzo 2022 n.31
(Ratifica Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n.2)

Noi Capitani Reggenti
la Serenissima Repubblica di San Marino

Visto il Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n.2 – Requisiti minimi necessari per le Strutture Sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fasi successive alla I, bioequivalenze e biodisponibilità - promulgato:
Visto l'articolo 11 della Legge 30 giugno 2021 n.122;
Vista la deliberazione del Congresso di Stato n.2 adottata nella seduta del 10 gennaio 2022;
Visti gli emendamenti apportati al decreto suddetto in sede di ratifica dello stesso dal Consiglio Grande e Generale nella seduta del 28 febbraio 2022;
Vista la delibera del Consiglio Grande e Generale n.20 del 28 febbraio 2022;
Visto l'articolo 5, comma 3, della Legge Costituzionale n.185/2005 e gli articoli 8 comma 3 e 10 comma 2, della Legge Qualificata n.186/2005 e l'articolo 33, comma 6, della Legge Qualificata n.3/2018;
Promulghiamo e mandiamo a pubblicare il testo definitivo del Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n.2 così come modificato a seguito degli emendamenti approvati dal Consiglio Grande e Generale in sede di ratifica dello stesso:

REQUISITI MINIMI NECESSARI PER LE STRUTTURE SANITARIE CHE ESEGUONO SPERIMENTAZIONI DI FASI SUCCESSIVE ALLA I, BIOEQUIVALENZE E BIODISPONIBILITÀ

Art.1
(Definizioni)

1. Ai fini del presente decreto delegato devono intendersi per:
a) "Autorità regolatoria": Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi, struttura della Repubblica di San Marino deputata a rilasciare le autorizzazioni di carattere sanitario e ai fini delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;
b) "Bioequivalenza" (BE): studi basati sul confronto dei parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità;
c) "Biodisponibilità" (BA): la quantità di principio attivo resa disponibile nel circolo sistemico e il tempo che questo impiega a raggiungere la sua concentrazione massima dopo la somministrazione del farmaco;
d) "Centro/Centro sperimentale": reparto clinico o laboratorio che conduce sperimentazioni cliniche;
e) "CRO - Contract Research Organization": una società, un'istituzione, o un'organizzazione privata o qualsiasi altro organismo con cui il promotore della sperimentazione o altra struttura ha stipulato un contratto o ha stipulato altra forma di accordo, per affidare alla stessa una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica (stesura del

protocollo, selezione dei centri e degli sperimentatori, selezione e utilizzazione del monitor, elaborazione dei report, analisi statistica, preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria, predisposizione del sistema di qualità, ecc.), come previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa;

f) "Deviazioni critiche dalle GCP": condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati, nonché sulle attività di rilievo del sistema di qualità del centro, in ottemperanza arilevanti requisiti normativi;

g) "Direttore del Centro Sperimentale": responsabile della organizzazione, del funzionamento e del possesso dei requisiti del centro sperimentale, nonché della supervisione delle relative attività;

h) "IMP – Investigational Medicinal Product – Medicinale sperimentale":
   1. una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo;
   2. i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione;

i) "Ispettorato GCP": Struttura che nell'ambito dell'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi si avvale di ispettori in possesso dei requisiti per lo svolgimento dei compiti di cui alla Legge 30 giugno 2021 n.122 "Recepimento ed Adozione delle Linee Guida di Buona Pratica Clinica e di Buona Pratica di laboratorio Clinico nella conduzione delle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali nella Repubblica di San Marino";

l) "Promotore": una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica;

m) "Medicinale sperimentale per terapie avanzate": Per Medicinale sperimentale per terapia avanzata si intende un medicinale sperimentale che rappresenta un medicinale per terapia avanzata quale definito all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio e successive modifiche;

n) "Scheda Raccolta Dati (CRF)": Un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite al promotore relativamente a ciascun partecipante allo studio;

o) "Sperimentazione clinica": qualsiasi studio sull'essere umano finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non, effettuata in un unico centro o in più centri, nella Repubblica di San Marino o anche in altri Paesi;

p) "Sperimentazioni cliniche di fase I":
   a. la sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sul soggetto volontario sano o ammalato, che riguarda la determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un nuovo prodotto farmaceutico. Nei soggetti ammalati, questi studi possono includere la valutazione di indici di efficacia nel caso di farmaci per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze che presentano rischi non accettabili nei volontari sani;

b. per nuovo prodotto farmaceutico di cui sopra, singolo o di nuova associazione, si intende un medicinale che rientra in una delle seguenti categorie:
   i. non sia mai stato utilizzato nell'uomo;
   ii. sia stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente secondo una motivata determinazione del Comitato Etico per la Ricerca e la Sperimentazione;

q) "Sperimentazioni cliniche a fini non industriali" dette anche "Sperimentazioni no profit": sperimentazioni cliniche che presentano tutti i seguenti requisiti:
   1. che il promotore sia struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali;
   2. che il promotore non sia il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che non abbia cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione;
   3. che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano al promotore di cui al superiore punto 1), fermo restando che nel protocollo della sperimentazione deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte del titolare dei diritti di proprietà del farmaco sperimentale;
   4. che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro;

r) "Sperimentazioni cliniche a fini industriali" dette anche "Sperimentazioni profit": tutte le sperimentazioni che non rientrano nella definizione di sperimentazioni a fini non industriali/no profit;

s) "Studio non interventistico o osservazionale": uno studio clinico diverso da una sperimentazione clinica, nel quale:
   - i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
   - l'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica;
   - la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio;
   - nel quale ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio che ponga rischi o oneri aggiuntivi non minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica nella Repubblica di San Marino o in uno qualsiasi degli Stati membri dell'Unione Europea.

Art. 2
(Requisiti)

1. Ai sensi dell'articolo 11 della Legge 30 giugno 2021 n.122, i requisiti minimi necessari per l'esecuzione di sperimentazioni di fasi successive alla I, BE/BA (d'ora in poi "Sperimentazioni" o "studi clinici"), incluse quelle che utilizzano medicinali per terapie avanzate, da parte delle strutture sanitarie, inclusi i laboratori di analisi a tal fine utilizzati, sono stabiliti nel medesimo Allegato 1, e relative appendici, che costituiscono parte integrante del presente decreto delegato.

2. Fatto salvo il possesso dei requisiti di cui al comma 1, le sperimentazioni su pazienti possono essere condotte esclusivamente presso unità/reparti clinici di strutture ospedaliere

pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, nonché di istituzioni sanitarie private autorizzate ai sensi delle leggi vigenti.

3. Gli studi clinici su volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, nonché in strutture private autorizzate ai sensi delle leggi vigenti, in possesso dei requisiti di cui al comma 1.

Art. 3

(Riconoscimento dei requisiti)

1. Possono condurre sperimentazioni di cui all'articolo 11 della Legge 30 giugno 2021 n.122, solo le strutture in possesso dei requisiti di cui all'articolo 2 o le strutture in possesso dei requisiti necessari per condurre sperimentazioni di Fase I di cui al Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n.1 e a tal fine autorizzate tramite pubblicazione nell'elenco previsto dall'articolo 3, comma 4, del medesimo decreto delegato.

2. Ai fini della esecuzione di sperimentazioni, il possesso dei requisiti di cui all'articolo 2 deve essere autocertificato dal rappresentante legale della struttura che intende compiere dette sperimentazioni, con comunicazione all'Ispettorato GCP operante presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi almeno novanta giorni prima dell'avvio dell'attività del centro sperimentale ai sensi del presente decreto delegato.

3. Nell'Appendice 5 dell'Allegato 1 sono definite le modalità per la autocertificazione di cui al comma 2 circa il possesso e il mantenimento dei requisiti di cui al presente decreto delegato.

4. Sulla base delle autocertificazioni di cui al presente articolo e sulla base dell'esito delle verifiche da parte dell'Ispettorato GCP, l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi pubblica gli elenchi dei centri autorizzati alle sperimentazioni su volontari sani e/o su pazienti.

5. Il direttore del centro sperimentale o il direttore del laboratorio deve notificare per iscritto all'Ispettorato GCP presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi ogni deviazione critica riscontrata durante la conduzione dello studio presso l'unità stessa, che riguardi:

- il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati;
- deviazioni critiche dalle GCP;

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

6. L'Ispettorato GCP valuta la relazione di cui al comma 5.

7. La valutazione di cui al comma 6 può esitare, nel caso di carenze critiche rispetto ai requisiti di cui al presente decreto delegato o deviazioni critiche dalle norme di Buona pratica clinica, tali da incidere sulla sicurezza e i diritti dei soggetti, sulla qualità della sperimentazione o sul rispetto delle norme vigenti, nella sospensione da parte dell'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi del centro clinico o del laboratorio dalla lista delle strutture autorizzate alla conduzione delle sperimentazioni fino a che non saranno risolte tali criticità; può, inoltre, eseguire un'ispezione al centro.

8. Ai fini della autorizzazione della singola sperimentazione, il Direttore del centro sperimentale, oltre a quanto previsto dall'Allegato A al Decreto Delegato 17 gennaio 2011 n. 2, presenta, ai fini dell'ottenimento del parere del CERS per l'avvio della sperimentazione clinica, una dichiarazione scritta debitamente giustificata relativa all'idoneità del Centro, adattata alla natura e all'uso dello specifico medicinale sperimentale in studio, che comprenda al riguardo una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze. Tale dichiarazione, da predisporre compilando il modulo di cui all'Appendice 6 dell'Allegato 1, è integrata con l'esito della valutazione relativa alla connotazione

della sperimentazione ad alto rischio o non ad alto rischio. Il CERS valuta anche la congruità di questo aspetto.

Art. 4
(Sperimentazioni eseguite in difformità ai requisiti previsti)

1. Le sperimentazioni i cui risultati vengono presentati al CERS e all'Autorità Regolatoria quali parte di un dossier per l'autorizzazione di sperimentazioni di fasi successive a quella condotta, eche siano state eseguite in strutture non conformi ai requisiti di cui al presente decreto delegato, non sono prese in considerazione ai fini dell'autorizzazione suddetta.

Art. 5
(Verifiche dell'Ispettorato GCP)

1. Le necessarie verifiche per l'attuazione della Legge n.122/2021 e per l'attuazione del presente decreto delegato sono eseguite dall'Ispettorato GCP.

Art. 6
(Tariffe e spese per le ispezioni)

1. Fatto salvo quanto previsto dagli articoli 8 e 12 della Legge n.122/2021, le spese per le ispezioni di cui al presente decreto delegato, trattandosi di fattispecie diverse, sono a carico delle strutture sanitarie pubbliche e private che richiedono il riconoscimento di centro autorizzato a condurre sperimentazioni o studi clinici.
2. Le spese d'ispezione di cui al precedente comma sono fissate in euro 2.000,00 (duemila/00) giornaliere per ogni giorno d'ispezione. A tali oneri si aggiunge il rimborso delle spese di viaggio e soggiorno sostenute dal personale per le attività ispettive conteggiate in base al costo effettivo. Le tariffe potranno essere aggiornate periodicamente con decreto delegato come previsto al secondo periodo dell'articolo 12 della Legge n.122/2021.

Art.7
(Norma finale-transitoria)

1. Gli effetti del presente decreto delegato decorrono dall'1 luglio 2022.
2. Le sperimentazioni approvate dal CERS prima dell'1 luglio 2022 possono proseguire fino a completamento, indipendentemente dal possesso dei requisiti di cui al presente decreto delegato.
3. Il presente decreto delegato può essere aggiornato in relazione ai risultati dell'applicazione dello stesso e ai nuovi orientamenti dell'Unione Europea e internazionali in materia, con decreto delegato.

Dato dalla Nostra Residenza, addì 7 marzo 2022/1721 d.F.R.

I CAPITANI REGGENTI
Francesco Mussoni – Giacomo Simoncini

IL SEGRETARIO DI STATO
PER GLI AFFARI INTERNI
Elena Tonnini

Allegato 1 al Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31

REQUISITI MINIMI NECESSARI PER LE STRUTTURE SANITARIE CHE ESEGUONO SPERIMENTAZIONI DI FASI SUCCESSIVE ALLA 1, BIOEQUIVALENZE E BIODISPONIBILITÀ

Il presente documento e relative appendici contengono oltre ai requisiti minimi di cui all'oggetto elementi da considerare linee guida e non obbligatori ai fini dell'autocertificazione. Essi sono stati redatti tenendo conto delle linee guida internazionali in materia, con particolare riferimento a quelle dell'EMA (1, 2, 3, 4, 5, 6) dell'WHO (7), dell'ABPI (8), della Determina AIFA di fase I (9), Decreto Legislativo 52/2019 della Repubblica Italiana (21) e delle modalità di conduzione delle Ispezioni EMA ed FDA.

ELENCO DEI CONTENUTI

Aspetti generali

Appendice 1: Requisiti dei Centri Sperimentali
Appendice 2: Requisiti dei laboratori per le sperimentazioni cliniche
Appendice 3: Lista delle procedure operative standard
Appendice 4: Requisiti di qualità e del personale del centro
Appendice 5: Modulo di autocertificazione
Appendice 6: Dichiarazione di idoneità del centro in riferimento alle specifiche caratteristiche di ogni singola sperimentazione

Normativa e linee guida

ASPETTI GENERALI

1. SCOPO

1. Lo scopo del presente documento è definire i requisiti minimi per i reparti e i laboratori (sia strutture private, sia strutture pubbliche o ad esse equiparate) che conducono sperimentazioni di fasi successive alla I, BE/BA (d'ora in poi "Sperimentazioni" o "studi clinici"), siano esse a fini industriali che non industriali. Obiettivo del presente documento è fornire anche elementi da considerare linee guida e non obbligatori ai fini dell'autocertificazione.
2. I requisiti si applicano alle attività e responsabilità dei reparti e dei laboratori, mentre i promotori delle sperimentazioni hanno responsabilità diverse relative al disegno dello studio, alla raccolta e analisi dei dati clinici e a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica e dalla normativa vigente in materia; in particolare, il promotore deve garantire ed assicurare la qualità delle sperimentazioni cliniche.

2. MODALITÀ DI ACCREDITAMENTO/AUTOCERTIFICAZIONE E DI VERIFICA GCP

1. Come dettagliato nel Decreto Delegato di cui il presente documento costituisce allegato, i reparti e ilaboratori devono autocertificare il possesso dei requisiti riportati di seguito e dettagliati nelle appendici.

2. L'autocertificazione dev'essere redatta secondo la modulistica riportata nell'Appendice 5, da trasmettere all'Ispettorato GCP presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi.
3. La lista dei centri sperimentali/laboratori accreditati sulla base dell'autocertificazione, e della relativa valutazione da parte dell'Ispettorato GCP, sarà pubblicata in apposito elenco dell'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi.
4. L'Ispettorato GCP esegue ispezioni sui centri sperimentali ai fini dellaverifica del possesso dei requisiti autocertificati e del mantenimento di tali requisiti, il cui esito favorevole consente di autorizzare il Centro per la conduzione delle sperimentazioni cliniche e l'inserimento del centro nell'elenco sopracitato.
5. Se la verifica ispettiva dovesse individuare carenze critiche rispetto ai requisiti di cui al presente documento, mancata ottemperanza alle normative vigenti, o deviazioni critiche dalle GCP e/o dal protocollo di studio, tali da incidere sulla sicurezza, sui diritti dei soggetti o sulla qualità della sperimentazione (ad esempio: mancanza dei documenti originali attestanti il corretto ottenimento dei dati clinici e di laboratorio), il centro è sospeso dalla lista dei centri accreditati per le sperimentazioni fino a che non saranno risolte tali criticità.

3. STRUTTURE LEGITTIMATE A CONDURRE SPERIMENTAZIONI

1. Gli studi clinici sui pazienti possono essere condotti esclusivamente presso le strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, nonché presso le istituzioni sanitarie private, autorizzate ai sensi delle norme vigenti in possesso dei requisiti di cui al presente documento.
2. Gli studi clinici sui volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, nonché presso le strutture private autorizzate ai sensi delle norme vigenti in possesso dei requisiti di cui al presente documento.
3. Le sperimentazioni con medicinali per terapie avanzate possono essere condotte esclusivamente presso i centri autorizzati a utilizzare medicinali per terapie avanzate ai sensi delle norme vigenti e sarà necessario attenersi a quanto previsto dalle norme UE in materia (22,23). Nei casi di sperimentazioni che utilizzano medicinali definiti CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell therapies) è necessario che siano condotte in un centro di ematologia/oncoematologia ad altaspecializzazione per il trattamento delle patologie trattate con CAR-T e che siano in possesso dei seguenti requisiti:

- Accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta(centro di aferesi) ed unità di processazione;
- Un laboratorio per la criopreservazione con personale qualificato e adeguatamente formato;
- Disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione;
- Presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

4. Nei casi di sperimentazioni condotte con farmaci autorizzati al commercio in un Paese UE o in un Paese aderente all'ICH e utilizzati secondo la relativa autorizzazione (fase 4), che non prevedono degenza o trattamenti in DH, qualora la struttura non abbia il completo possesso dei requisiti di cui alla presente norma, l'Ispettorato GCP può valutare se i requisiti mancanti consentano la conduzione della sperimentazione, fatto salvo il parere del CERS a riguardo.
5. Il direttore del reparto clinico e/o del laboratorio, deve notificare per scritto all'Ispettorato GCP ogni deviazione critica riscontrata durante la conduzione dello studio presso il centro stesso, che riguardi:

- deviazioni critiche dalle GCP;

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

entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti.
Tali comunicazioni devono essere inoltrate anche al promotore della sperimentazione ed alla CRO eventualmente coinvolta.

4. REQUISITI DEI CENTRI SPERIMENTALI

1. I centri sperimentali devono possedere i seguenti requisiti specificati nelle relative appendici:

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

Appendice 1

REQUISITI DEI CENTRI SPERIMENTALI

1. I Centri debbono essere autorizzati per le attività di carattere sanitario come previsto dalla Legge 25 maggio 2004 n.69, come modificata dalla Legge 28 dicembre 2007 n.136 nonché dal Decreto Delegato 30 gennaio 2020 n.11.
2. Inoltre tutti i centri sperimentali devono possedere i requisiti sotto riportati, fatta salva la necessità che la struttura ove si svolge la sperimentazione deve ottemperare a tutti i requisiti ed ottenere tutte le autorizzazioni previste dalle norme vigenti per le strutture sanitarie.
3. Taluni requisiti sono applicabili solo nei casi di arruolamento di volontari sani e saranno indicaticon le lettere (Vs).

1) ORGANIZZAZIONE DELLA STRUTTURA

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

a) L'edificio deve essere strutturato in maniera adeguata per il tipo di studi che vengono eseguiti e nel rispetto delle norme di igiene ospedaliera e di sicurezza vigenti.
b) L'entrata e l'uscita dal Centro deve essere controllata, mediante registri o altri sistemi di verifica (visivi, informatici, ecc.) che assicurino l'isolamento e la mancanza di contatti con l'esterno da parte dei soggetti (Vs).
c) Il Centro deve avere un'area per la registrazione, lo screening e l'esame medico dei soggetti (Vs).
d) Il Centro deve avere un'area per il ricovero dei soggetti che possieda le seguenti caratteristiche:
   - essere abbastanza spaziosa in modo da permettere il passaggio delle attrezzature mediche;
   - letti inclinabili;
   - testate dei letti fornite di presa elettrica e campanello per chiamare gli infermieri; inoltre ogni testata deve essere munita di Unità terminali per la somministrazione di gas medicinali (O2, vuoto eAria Medicale).
e) Il Centro deve avere un'area ricreativa qualora i soggetti rimangano la notte o comunque per periodi prolungati presso l'Unità stessa (Vs).
f) Il Centro deve avere un'area per la preparazione dei pasti o per la ricezione di essi dall'esterno (Vs). Nei casi in cui l'assunzione di cibo possa influenzare i risultati della sperimentazione, deve essere presente documentazione adeguata sulla preparazione dei pasti per dimostrare la conformità di essi con quanto previsto dal protocollo di studio.
g) I servizi igienici devono essere in un numero sufficiente rispetto ai soggetti ricoverati e devono essere forniti di serrature che permettano l'apertura degli stessi anche dall'esterno in caso diemergenza.
h) Il Centro deve assicurare che siano messe in atto misure per evitare che i soggetti durante la loro permanenza abbiano accesso agli uffici, cucina, laboratori ed altre strutture non connesse alle attività cliniche previste per la sperimentazione.
i) Il Centro deve essere organizzato in modo che sia possibile monitorare tutti i soggetti presenti, in particolare durante la permanenza dei soggetti presso il Centro nelle ore notturne.
j) Il Centro deve avere un'area dedicata ed adeguatamente attrezzata per la ricezione, conservazione e gestione del farmaco sperimentale (IMP) e, se del caso, del prodotto di confronto. Tale area deve essere accessibile solo al personale autorizzato. Qualora il Centro sia un centro privato, non fornito di un Servizio di Farmacia, tale struttura deve avere

requisiti equivalenti a quelli di una farmacia ospedaliera ai sensi delle norme vigenti. Le unità per l'allestimento dei farmaci antiblastici devono rispondere ai requisiti di Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e autorizzate dalle strutture competenti.

k) Qualora il Centro sia un centro privato, e la struttura equivalente alla farmacia di cui al punto *j)* esegua operazioni di produzione, che includono anche la sola etichettatura, tali attività devono essere effettuate secondo la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, autorizzate dalle strutture competenti;
l) Il Centro deve avere una zona dedicata al trattamento e conservazione dei campioni biologici.
m) Il Centro deve avere un archivio, con misure antincendio, antiallagamento e protezione contro insetti, parassiti e roditori, nel quale conservare i documenti delle singole sperimentazioni, di cui al capitolo 8 delle GCP (10), la documentazione della formazione del personale, le procedure operative standard (SOP, Standard Operating Procedures) e quant'altro previsto dalla normativa vigente in materia. Deve essere nominato un responsabile dell'archivio.
n) Il Centro deve possedere un gruppo elettrogeno in caso di blackout; deve essere presente un sistema di allarme collegato alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h.
o) I contratti e gli accordi con i promotori delle sperimentazioni devono dettagliare le responsabilità e le procedure per la comunicazione immediata allo sperimentatore di eventuali nuovi dati di sicurezza/tossicologici dell'IMP utilizzato nella sperimentazione.

2) ATTREZZATURE MEDICHE

1. L'Unità deve essere dotata di:
a) apparecchiature per la rianimazione;
b) strumenti per la visita medica;
c) elettrocardiografo e defibrillatore con funzioni di monitoraggio elettrocardiografico;
d) strumenti per il trattamento dei campioni;
e) frigoriferi e congelatori allarmati, con registrazione in continuo della temperatura, e collegati alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h.

2. In funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, potrebbe essere necessario che il Centro sia dotato o abbia accesso a specifiche strumentazioni di carattere diagnostico e terapeutico quali ad esempio:
a) servizi di radiologia, TAC, RMN;
b) PET e medicina nucleare;
c) ecografo;
d) altro.

3) EMERGENZE

a) Il Centro, qualora situato al di fuori di un ospedale, o in un ospedale privo di strutture di emergenza e rianimazione, deve dare comunicazione all'ospedale più vicino che ne sia fornito che èstato autorizzato alle sperimentazioni ai fini della gestione delle emergenze che possono verificarsi durante le sperimentazioni cliniche. Il personale dei servizi di emergenza (Pronto Soccorso, Rianimazione e Terapie intensive) dell'Ospedale di riferimento deve essere a conoscenza della presenza di tale Centro e del fatto che soggetti arruolati presso tale Centro potrebbero avere urgente necessità di adeguati trattamenti in caso di emergenza.
b) L'Ospedale di riferimento deve essere raggiungibile in un tempo non superiore ai 15 minuti.

c) Il Centro deve essere realizzato in modo da garantire l'accesso facilitato ad una ambulanza: porte, corridoi ed ascensori devono permettere il trasporto di una barella senza difficoltà.

d) Il Centro deve avere un sistema validato di gestione immediata delle emergenze (rianimazione e stabilizzazione) e di trasferimento successivo al reparto di terapia intensiva del proprio ospedale o, se centro extraospedaliero, all'Ospedale di riferimento, quando necessario. Periodicamente lo staff dell'Unità deve partecipare a simulazioni dei diversi tipi di emergenze che possono verificarsi presso il Centro. Tali simulazioni devono essere documentate.

e) Il personale del Centro deve essere opportunamente formato, secondo specifiche procedure, sulle pratiche iniziali di rianimazione come la gestione delle vie aeree e la ventilazione, l'intubazione e la somministrazione di liquidi, di adrenalina, la rianimazione cardio-polmonare (RCP) e l'uso del defibrillatore. Il personale medico-infermieristico deve essere almeno in possesso di certificato in corso di validità relativo al Corso Basic Life Support – BLS/D. La documentazione di tale formazione deve essere conservata presso il Centro stesso.

f) Durante la permanenza nel Centro dei pazienti in sperimentazione deve essere prevista una turnazione che garantisca la presenza di un medico dello staff sperimentale in possesso dei requisiti di cui alla precedente lettera *e)* sia durante la somministrazione dell'IMP, sia nei tempi successivi in relazione a quanto richiesto dal protocollo e ai rischi dallo stesso previsti e in relazione alle condizioni cliniche del paziente. Nei casi in cui il paziente debba essere ricoverato nelle strutture di emergenza sarà necessario che un medico dello staff sperimentale si tenga in contatto periodico secondo necessità con il personale di dette strutture.

g) Deve essere utilizzabile un carrello per le emergenze in ogni area principale, che può essere spostato rapidamente dove è necessario. Il carrello deve contenere almeno il seguente materiale:
   - per l'assistenza ventilatoria: bombola di ossigeno, laringoscopio, tubi tracheali, aspiratore, pallonedi Ambu, strumenti per l'intubazione e la tracheotomia di emergenza, mascherine di varie misure;
   - per l'assistenza circolatoria: strumenti per l'incannulamento, aghi cannula, deflussori, siringhe, liquidi per infusione IV;
   - farmaci per le emergenze;
   - defibrillatore con funzione di monitoraggio elettrocardiografico;
   - misuratore pressione del sangue.

   Il contenuto del carrello deve essere controllato, secondo specifiche SOP, almeno ogni 15 giorni e i controlli documentati. Le date di scadenza dei medicinali sul carrello devono essere controllate regolarmente e ciò va documentato. Se il carrello o i farmaci sono sigillati, tale chiusura deve esserecontrollata settimanalmente.

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

i) Ai soggetti devono essere forniti uno o più numeri di contatto attivi 24 ore per le emergenze quando essi sono fuori dal Centro. Nello stesso tempo l'Unità deve conservare i numeri di telefono dei soggetti per poterli contattare in caso di necessità. Inoltre ai soggetti deve essere consegnato un tesserino con i dettagli dello studio a cui stanno partecipando.

4) <u>REQUISITI SPECIFICI PER GARANTIRE INTERVENTI DI EMERGENZA AVANZATI</u>

1. È possibile che siano programmate sperimentazioni con farmaci ad alto rischio. A tal fine è necessario:

- che il PI valuti, avvalendosi se ritiene anche di altro personale medico, se la sperimentazione possa essere considerata ad alto rischio con riferimento al protocollo, all'Investigator Brochure, alle linee guida elencate in bibliografia (16, 17, 18, 19, 20) e sulla base della propria esperienza e competenza.
- Qualsiasi sia l'esito di tale valutazione dovrà essere comunicato al CERS insieme agli altri documenti previsti per la richiesta di autorizzazione della sperimentazione.

2. Nel caso la sperimentazione sia valutata ad alto rischio essa può essere condotta esclusivamente nel paziente e solo nei casi in cui i benefici previsti per la sua patologia ne giustifichino i rischi. In tale tipologia di sperimentazioni con farmaci sperimentali ad alto rischio, oltre ai requisiti previsti al paragrafo precedente, sono necessari i seguenti requisiti specifici:

a) Il Centro sperimentale deve essere collocato all'interno di un ospedale con reparto di rianimazione.
b) Il Centro sperimentale deve poter contattare, se del caso, 24 ore al giorno il personale dell'ospedale che si occupa di gestire le emergenze e che deve arrivare nel Centro sperimentale entro pochi minuti dall'emergenza.
c) Il Centro deve avere un piano per i casi imprevisti, che deve includere la disponibilità di specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP. Tale piano deve essere regolato da una specifica procedura che ne abbracci tutti gli aspetti; è altresì necessario individuare una persona di riferimento e garantire la conoscenza del piano da parte degli operatori.

5) PERSONALE IN SERVIZIO PRESSO L'UNITÀ

a) Il Centro deve avere personale qualificato e adeguato alle attività da svolgere e formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP, Good Clinical Practice) e sulla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche e sulla gestione delle emergenze mediche, come riportato nei precedenti paragrafi.
   In particolare:
   - un Direttore Medico del centro sperimentale, responsabile della organizzazione, del funzionamento e del possesso dei requisiti del Centro, nonché della supervisione clinica degli studi, abilitato alla professione, laureato in medicina e chirurgia da almeno 8 anni, con specializzazione in area medica e con documentata esperienza internistica nei casi di sperimentazioni su volontari sani e con specializzazione ed esperienza nella patologia oggetto di sperimentazione nei casi di studi su pazienti, nonché con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica. Il direttore medico deve essere in possesso dei requisiti previsti nei paragrafi sulle emergenze ed emergenze avanzate in relazione al rischio delle sperimentazioni da condurre;
   - un numero di medici (laureati da almeno 5 anni) adeguato per garantire la turnazione come previsto nei precedenti paragrafi sulle emergenze ed emergenze avanzate e in possesso degli altri requisiti elencati per il Direttore Medico;
   - almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvederealla gestione dei farmaci (conservazione, dispensazione, contabilità del farmaco sperimentale, altre mansioni connesse con la gestione dei medicinali sperimentali e dei farmaci per l'emergenza);
   - almeno un infermiere, con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, in possesso dei requisiti previsti nei paragrafi sulle emergenze, con conoscenza e documentata formazione nelle GCP (Infermiere di Ricerca);
   - almeno una persona con laurea idonea incaricata del trattamento e della conservazione dei materiali biologici raccolti durante lo studio e della loro trasmissione al laboratorio incaricato delle analisi;

- lo sperimentatore principale deve avere esperienza clinica rilevante e specializzazione attinente alla patologia trattata; detti requisiti devono essere documentati;
- una persona incaricata della gestione dei dati sperimentali fino alla trasmissione al Promotore e delle altre attività non cliniche di supporto agli sperimentatori.
- un responsabile dell'Archivio delle sperimentazioni e della documentazione del centro sperimentale.

Fatta salva la necessità del possesso dei requisiti e ove non possano sorgere conflitti di interesse, la stessa persona può ricevere più di un incarico per i ruoli suddetti.

b) Le sperimentazioni in pediatria possono essere condotte solo in reparti ospedalieri pediatrici e comunque solo se nell'ambito del team sperimentale vi siano medici specializzati in pediatria e specializzati in discipline attinenti al protocollo dello studio.
c) Deve essere dimostrato che un numero sufficiente di personale qualificato, in relazione ai soggetti arruolati, sia presente nel Centro durante i giorni delle somministrazioni e le notti in cui i soggetti pernottano presso l'Unità stessa.
d) Qualora l'Unità svolga attività di analisi statistica e/o gestione dei dati si dovrà dotare del personale e dei requisiti previsti nell'Appendice 4.
e) Deve essere presente documentazione (curriculum vitae, registrazione della formazione teorica e pratica), che dimostri che il personale in servizio presso l'Unità possegga i requisiti previsti dal presente documento, compresa la formazione e l'aggiornamento in GCP.
Il centro può avvalersi, in funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, di singoli professionisti,come oncologi, infettivologi, cardiologi, etc. con i quali stipula specifici contratti.

6) STUDI SU VOLONTARI SANI

1. Oltre a quanto sopra previsto, nei casi di studi su volontari sani, debbono essere presenti i seguentirequisiti.

a) Ai soggetti deve essere consegnato un tesserino con i dettagli dello studio a cui stanno partecipando.
b) Il Centro deve mettere in atto un sistema sicuro di identificazione dei soggetti, utilizzando per esempio una identificazione fotografica, in modo di essere sicuri dell'identità dei soggetti in ogni fase dello studio. In ogni caso deve essere conservata copia del documento di identità di ogni soggetto arruolato.
c) Il Centro deve registrare in un database i soggetti reclutati negli studi.
d) Un volontario sano, nel caso in cui abbia già partecipato ad uno studio clinico, può essere arruolato in una successiva sperimentazione solo se sono passati 6 mesi dall'ultima visita del precedente studio clinico. Il volontario dovrà accettare, nel consenso informato, che il proprio nominativo faccia parte di una banca dati comune tra i Centri certificati. I Centri dovranno osservare le norme e requisiti sulla privacy della Legge 21 dicembre 2018 n. 171 e successive modifiche e integrazioni.
e) I medici di medicina generale dei volontari sani devono essere avvertiti della partecipazione del proprio assistito alla sperimentazione clinica, e debbono essere fornite loro le informazioni sulle modalità da seguire per garantire ogni utile collaborazione con il responsabile dello studio. Qualora il volontario sano non rilasci il proprio consenso a tale comunicazione sarà escluso dallo studio.
f) Studi su donne volontarie sane in età feconda e studi su volontari sani di età inferiore ai 18 anni possono essere eseguiti solo per motivate esigenze. Per studi su minori è comunque necessario attenersi a quanto previsto dalle specifiche norme e linee guida dell'Unione europea in vigore (2, 11) e successivi aggiornamenti o integrazioni.

7 REQUISITI DI QUALITÀ

1. Il Centro deve avere SOP scritte, di cui almeno quelle indicate in appendice 3**,** con esclusione di quelle connotate come linee guida, da integrare con SOP specifiche secondo la specificità della struttura e della sperimentazione.

Appendice 2

REQUISITI DEI LABORATORI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

A) REQUISITI DI CARATTERE GENERALE

1. Il laboratorio che effettua le analisi connesse con le sperimentazioni per svolgere la propria attività deve essere autorizzato per le attività di laboratorio conformemente a quanto previsto dalla Legge 25 maggio 2004 n.69, come modificata dalla Legge 28 dicembre 2007 n.136 nonché dal Decreto Delegato 30 gennaio 2020 n.11.
2. In ogni caso il laboratorio deve partecipare a programmi accreditati di controllo di qualità, interni ed esterni.
3. I laboratori sia pubblici che privati devono operare in conformità alle Good Clinical LaboratoryPractice (GCLP)(7).

1) Organizzazione del laboratorio

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

2) Personale

a) Il Centro deve avere personale qualificato e adeguato alle attività da svolgere ed in possesso dei requisiti previsti dalle norme vigenti per il personale che opera nei laboratori secondo le diverse specificità dei laboratori stessi ed in relazione ai compiti e responsabilità attribuiti a ciascuno. Il personale deve essere altresì formato e aggiornato appropriatamente oltre che sulle tecniche di laboratorio, come previsto dalle norme vigenti per i laboratori, anche sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), sulle Norme di Buona Pratica di Laboratorio Clinico (GCLP) e sulla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche;
b) l'Unità deve avere un Direttore di Laboratorio responsabile della organizzazione, del funzionamento e del possesso dei requisiti, nonché della supervisione delle relative attività.
c) il personale che utilizza specifici strumenti deve essere adeguatamente addestrato sul loro uso;

d) il laboratorio deve disporre di un numero sufficiente di personale qualificato per svolgere le attività previste;
e) deve essere presente documentazione (curriculum vitae, registrazione della formazione teorica e pratica), che dimostri le funzioni, la qualifica e la formazione del personale in servizio presso il laboratorio.

3) Strumentazione ed apparecchiature

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

4) Materiali e reagenti

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

5) Gestione dei campioni

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

6) Analisi dei campioni

a) Il protocollo clinico dello studio, ed eventuali emendamenti, devono essere forniti al laboratorio;
b) devono essere preparate istruzioni di lavoro, concordate con il promotore della sperimentazione e/o lo sperimentatore principale, che dettaglino i metodi e le procedure per l'effettuazione delle analisi, qualora tali istruzioni non siano comprese nel protocollo clinico;
c) il laboratorio deve assicurare che deviazioni serie dalle istruzioni di lavoro siano prontamente comunicate al promotore della sperimentazione o ad un suo rappresentante; l'impatto di tali deviazioni deve essere valutato e documentato;
d) deve essere conservata documentazione attestante che le analisi sono state condotte secondo standard di qualità;
e) tutte le analisi devono essere eseguite secondo metodi convalidati con definiti i criteri di accettabilità, ove applicabile;
f) deve essere conservata documentazione attestante la convalida dei metodi;

g) devono essere messi in atto test di routine per verificare l'affidabilità del sistema (system suitability);
h) devono essere stabilite le condizioni per le eventuali ripetizioni delle analisi;
i) devono essere valutati tutti i fattori che possono influenzare i risultati delle analisi;
j) tutti i dati devono essere registrati direttamente, accuratamente e in maniera leggibile; è necessario riportare la data di effettuazione di ogni operazione e l'identità della persona che l'ha eseguita;
k) i risultati delle analisi possono essere forniti con copia elettronica o cartacea; in tutti i casi è necessario garantire l'accuratezza e la completezza dei dati riportati.

7) Sistemi computerizzati

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

8) Tutela dei soggetti in sperimentazione

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

B) REQUISITI DI QUALITÀ

1. Il laboratorio deve garantire per gli aspetti di qualità la conformità a quanto richiesto dalle GCLP.
2. Il laboratorio deve avere SOP scritte, come indicato.
3. Come previsto dalle GCLP, verifiche indipendenti del laboratorio (audit) devono essere condotte. Rapporti degli audit devono essere preparati e conservati. Tali verifiche possono essere sostituite dalle ispezioni di cui alla Legge n.122 del 30 giugno 2021.

Appendice 3

LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

1. L'Unità deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie; le procedure connotate con la sigla "L.G." sono da intendersi non obbligatorie, ma come linee guida raccomandate. Le procedure connotate con "Vs" sono obbligatorie solo per le sperimentazioni su volontari sani e linee guida raccomandate per le sperimentazioni su pazienti. Per i centri che conducono sperimentazioni su volontari sani tutte le procedure sottoelencate sono obbligatorie. Ove ritenuto necessario, le procedure possono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività.

a) PARTE GENERALE, SIA PER LA PARTE CLINICA SIA PER I LABORATORI

□ Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
□ Gestione della formazione del personale *(L.G.)*
□ Organizzazione dei turni del personale
□ Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali) *(L.G.)*
□ Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ispettorato GCP presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio- Sanitari e Socio-Educativi, di deviazioni critiche alla GCP, deviazioni critiche al protocollo di studioe successivi emendamenti, e dell'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati, nonché di comunicazione delle relative azioni correttive
□ Raccolta e gestione dati clinici di sicurezza e comunicazioni delle SUSAR ove applicabile anche via Eudravigilance Clinical Trial Module (CTM) inclusi i casi di sperimentazioni cliniche a fini nonindustriali e procedura che assicuri che Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) e i Serious Adverse Events (SAE) siano comunicati al Promotore, al CERS e all'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio- Educativi senza ritardi, così che gli studi in corso, qualora necessario, possano essere emendati o interrotti;

b) PARTE CLINICA

- Valutazione della fattibilità della sperimentazione *(L.G.)*
- Valutazione e gestione del rischio dell'IMP e delle sperimentazioni

- Contatti con altri reparti coinvolti nella sperimentazione (laboratori, Diagnostica di Immagine ecc.) *(L.G.)*
- Gestione del farmaco sperimentale in accordo alla GCP: locali per la conservazione, modalità di preparazione, modalità per la contabilità del farmaco, modalità di registrazione (cartacea e/o informatica), modalità di consegna alla Farmacia e da questa all'Unità di sperimentazione
- Gestione emergenze:
  a) procedure di trattamento dei casi di emergenza in acuto e trasferimento dei soggetti al servizio di rianimazione dell'Ospedale o, se centro extraospedaliero, all'ospedale più vicino, nei casi di emergenza; tale SOP deve includere la previsione di come tutte le informazioni mediche importanti sul soggetto e sullo studio siano trasferite all'ospedale;

b) formazione e mantenimento della formazione nelle procedure di rianimazione; *(L.G.)*
c) procedure di emergenza medica comune come arresto cardiaco, anafilassi, ipotensione, sincope; *(L.G.)*
d) procedure di evacuazioni dei soggetti a causa di inagibilità del centro (inclusi incendi, allagamenti, ecc.) che tengano conto del fatto che uno studio può essere in corso (es. trasferimentodi un paziente che è sottoposto da una flebo); (Vs)
e) adeguata presenza dei medici durante il periodo di studio; *(L.G.)*
f) procedura che assicuri immediato e adeguato intervento nei casi di Reazioni avverse serie; *(L.G.)*
g) SOP per i casi imprevisti che deve includere la disponibilità di specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP che abbracci tutti gli aspetti e che preveda l'individuazione di una persona di riferimento e le modalità per garantire la conoscenza del piano daparte degli operatori; *(L.G.)*

- Gestione generale e manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books) (Vs)
- Data base dei soggetti (Vs)
- Screening e arruolamento dei soggetti (Vs)
- Modalità di identificazione dei soggetti (Vs)
- Coinvolgimento del medico curante dei soggetti (Vs)
- Pagamento dei rimborsi spese ai soggetti (Vs)
- Procedure per l'entrata e uscita dall'Unità (Vs)
- Procedure relative ai risultati di laboratorio (modalità di revisione, tempestiva comunicazione nelcaso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione) (Vs)
- Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campionidi sangue dei soggetti. (Vs)

c) PARTE DI LABORATORIO

Devono essere presenti organigramma, procedure e Job Description conformemente alle indicazioni previste nelle GCLP.

d) SOP DI PROMOTORE NO PROFIT

Premessa:
Il centro clinico che svolge il ruolo di promotore no profit ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità per mezzo di SOP scritte, al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte ed i dati vengano prodotti, documentati (registrati) e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalla GCP e dalle disposizioni normative applicabili. Pertanto il promotore no profit deve possedere procedure necessarie per garantire direttamente o per attribuire, supervisionare, monitorare, mantenere la responsabilità delle attività previste dalle GCP anche se delegate a CRO. A tal fine si fornisce di seguito l'elenco delle procedure operative standard in parte obbligatorie ai fini dell'autocertificazione e in parte facoltative da considerare come esempi illustrativi che costituiscono riferimenti operativi. Le procedure connotate con la sigla "L.G." sono quindi da intendersi non obbligatorie, ma come linea guida raccomandata, le restanti sono da considerarsi obbligatorie.

- Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOPdi Promotore

- Programmazione Organizzazione di uno studio
- Stesura CRF o revisione in caso di predisposizione da parte di CRO
- Selezione di una CRO
- Formazione del personale (L.G.)
- Turni dei medici per la reperibilità telefonica nelle 24 ore per i quesiti dei centri sperimentali
- Contratti con i co-promotori (L.G.)
- Redazione consenso informato e foglio informativo
- Investigator Brochure
- Supervisione della CRO (L.G.)
- Stesura del protocollo di studio
- Gestione delle deviazioni critiche e azioni correttive e preventive
- Organizzazione e gestione del TMF
- Archiviazione del TMF, conservazione, distruzione dei documenti (L.G.)
- Conclusione anticipata o sospensione dello studio (L.G.)
- Visita di chiusura dello studio (L.G.)
- Piano di monitoraggio basato sul rischio o revisione in caso di predisposizione da parte di CRO
- Monitoraggio periodico o revisione in caso di predisposizione da parte di CRO
- Compiti e funzionamento IDMC (L.G.)
- Co-sponsorship (L.G.)
- Investigator's Meeting (L.G.)
- Comunicazioni dati di farmacovigilanza SUSAR/SAE, anche via EUDRAVIGILANCE, ove applicabile
- Gestione e verifica dell'IMP da parte del Promotore (L.G.)
- Data quality control, data collection, validazione e gestione dei dati (L.G.)
- Preparazione e gestione della lista di randomizzazione (L.G.)
- Conservazione dei codici e procedure di apertura del cieco in emergenza
- Gestione conflitti di interesse
- Valutazione e gestione del rischio
- Documentazione da inviare al CERS anche peremendamenti al protocollo
- Verifica risultati di laboratorio, revisione, comunicazione dei risultati (L.G.)

- Attività connesse con la Polizza Assicurativa (L.G.)

e) JOB DESCRIPTION DI PROMOTORE NO PROFIT

Premessa:
Per gli stessi fini di cui alla premessa alla lettera d) si fornisce di seguito l'elenco delle Job Description obbligatorie ai fini dell'autocertificazione.

- Responsabile attività di promotore
- Responsabile QA
- Responsabile Formazione
- Responsabile Archivio
- Monitor (in caso di non affidamento a CRO)
- Responsabile Farmacovigilanza
- Responsabile Statistico/Responsabile dei dati (in caso di non affidamento a CRO)
- Farmacista Responsabile di Promotore
- PI coordinatore
- Farmacologo

f) SOP DI PROMOTORE PROFIT

Premessa:
Il centro clinico che svolga il ruolo di promotore profit ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità per mezzo di personale, procedure, servizi, organizzazione, attrezzature, al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte ed i dati vengano prodotti, documentati (registrati) e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalle GCP e dalle disposizioni normative applicabili. Pertanto il promotore profit deve possedere procedure necessarie e Job Description per garantire direttamente le attività o, se delegate a CRO, per attribuire, supervisionare, monitorare, mantenere la responsabilità delle suddette attività, come meglio dettagliato nei seguenti paragrafi delle GCP ICH:

- Paragrafo 2 "Principi delle GCP";
- Paragrafo 5 "Promotore";
- Paragrafo 6 "Protocollo sperimentale ed emendamenti al protocollo";
- Paragrafo 7 "Dossier dello sperimentatore";
- Paragrafo 8 "Documenti essenziali per la conduzione di una sperimentazione".

Appendice 4

REQUISITI DI QUALITÀ E DEL PERSONALE DEL CENTRO

REQUISITI PER L'AGGIORNAMENTO DEL PERSONALE

1. Il personale che svolge le attività di carattere sanitario-tecnico-scientifico deve compiere almeno 4ore di aggiornamento ogni 12 mesi nel settore delle GCP e connesse tematiche quali ad esempio le seguenti:

a) metodologia e normativa sulla sperimentazione clinica;
b) GCP ICH R2;
c) GMP per il farmaco in sperimentazione;
d) Procedure Operative Standard di competenza del centro sperimentale;
e) farmacovigilanza;
f) argomenti clinico-scientifici attinenti alle sperimentazioni cliniche;
g) altri argomenti connessi con i compiti da espletare.
h) GCLP

REQUISITI DI QUALITÀ E DEL PERSONALE PER IL PROMOTORE

1. Oltre a quanto già previsto in questo documento è necessario il supporto/utilizzazione/attività del seguente personale:

a) Responsabile assicurazione qualità

Un responsabile QA, in possesso di laurea o diploma di laurea in discipline sanitarie/scientifiche attinenti le attività da svolgere, con documentata esperienza di attività pratica nel settore della qualità in generale e specifica per le sperimentazioni e che abbia seguito attività formativa teorica nel settore della assicurazione della qualità in generale e specifica per le attività del Promotore. Il responsabile di qualità può essere un'unica persona che svolge tale incarico per tutti i centri sperimentali della stessa struttura e per tutte le tipologie di sperimentazioni no profit e profit della medesima struttura.

b) Monitor

Un Monitor in possesso di laurea o diploma di laurea in discipline sanitarie/scientifiche attinenti le attività da svolgere, con documentata esperienza di attività pratica nel settore del monitoraggio delle sperimentazioni condotte in GCP e che abbia seguito attività formativa teorica nel settore delle GCP e del monitoraggio delle sperimentazioni. L'attività di monitoraggio può essere assicurata anche da una CRO di un Paese UE in possesso dei requisiti eventualmente previsti da tale Paese.

c) Auditor

Un auditor in possesso di laurea o diploma di laurea in discipline sanitarie/scientifiche attinenti le attività da svolgere, con documentata esperienza di attività pratica nel settore degli audit sulle sperimentazioni condotte in GCP e che abbia seguito attività formativa teorica nel settore delle GCP e degli audit sulle sperimentazioni. L'attività di auditing può essere sostituita dalle ispezioni di cui alla legge n.122 del 30 giugno 2021.

d) Statistico / Responsabile della gestione dei dati

a) laurea o diploma di laurea in una disciplina statistica o in disciplina equivalente per lo svolgimento dei propri compiti o laurea in una disciplina di tipo scientifico il cui piano di studi

preveda un'adeguata formazione di tipo statistico o titolo universitario di specializzazione, di dottorato o di master in discipline statistiche di I o II livello;

b) documentata esperienza sulle tematiche di propria responsabilità;
c) aggiornamento annuale sulle tematiche di propria responsabilità.

Per le attività di analisi statistica e gestione dei dati il Centro dovrà dotarsi di strutture e di sistemi informatici adeguati a garantire la sicurezza dei dati.

Appendice 5

MODULO DI AUTOCERTIFICAZIONE

Centri Sperimentali

N.B. Inserire le informazioni ove applicabili, diversamente riportare la sigla NA (Non Applicabile)

Centro Clinico SI/NO

Laboratorio di Analisi SI/NO

Prima autocertificazione SI/NO

Modifica/integrazione dei requisiti già autocertificati in data ..... SI/NO

Il/la sottoscritto/a .....

Nato/a a ..... Il .....

Residente a ..... Provincia di .....

In via .....num..... CAP.....

Tel. fisso..... tel mobile..... FAX.....

Indirizzo mail .....

Con l'attuale qualifica di.....

E in qualità di Rappresentante Legale della struttura sanitaria ove opera il centro sperimentale di seguito indicata.

Denominazione della struttura (Ospedale, clinica privata, altro).....
.....

Inserire il riferimento del Centro (reparto clinico/laboratorio)
.....

Sita nella Repubblica di San Marino (indirizzo completo)
.....

Con sede legale nella Repubblica di San Marino (indirizzo completo) oppure (specificare)
.....

Tel. Fisso.....Fax .....

email.....

Sotto la propria responsabilità e consapevole delle sanzioni previste dalle leggi penali vigenti, ai sensi dell'articolo 24 e dell'articolo 25 della Legge n.159/2011 per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci,

DICHIARA

Forma giuridica, sulla base del proprio atto istitutivo, del Centro SperimentaleStruttura Pubblica o ad essa equiparata con esplicita menzione normativa SI/NO Struttura Privata o a carattere misto pubblico/privato SI/NO

La struttura intende svolgere studi clinici su:

Pazienti SI/NO

Volontari sani SI/NO

Il centro sperimentale è:

dedicato interamente alle sperimentazioni su pazienti SI/NO

in un reparto clinico per pazienti non dedicato alla sperimentazione SI/NO

dedicata interamente alle sperimentazioni su volontari sani SI/NO
all'interno di struttura per volontari sani non dedicata alle sperimentazioni SI/NO
Il centro sperimentale conduce sperimentazioni con medicinali per terapie avanzate SI/NO

Il centro sperimentale conduce sperimentazioni con CAR-T SI/NO

Il laboratorio:

è localizzato all'interno del Centro clinico sperimentale SI/NO

è localizzato esternamente al Centro clinico sperimentale ma è all'interno della struttura sanitaria ove tale centro sperimentale opera SI/NO

si tratta di laboratorio autonomo e indipendente dalla struttura sanitaria ove opera il centro sperimentale SI/NO

Il centro sperimentale conduce sperimentazioni a fini non industriali/non commerciali (no profit) SI/NO

Il centro sperimentale opera come promotore di sperimentazioni no profit SI/NO

Il centro sperimentale opera come promotore di sperimentazioni profit SI/NO

DICHIARA

Che il suddetto centro sperimentale è in possesso dei sottoelencati requisiti richiesti dal DecretoDelegato 7 marzo 2022 n.31 (crociare quanto applicabile)

1. Requisiti dei centri sperimentali per le sperimentazioni su pazienti e/o volontari sani

a) Requisiti relativi all'organizzazione della struttura come dettagliati nell'Appendice 1 al punto N. 1)
b) Requisiti relativi alle attrezzature mediche come dettagliati nell'Appendice 1 al punto N. 2)
c) Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N.3)
d) Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza avanzati come dettagliato nell' nell'Appendice 1 al punto N.4)
e) Requisiti del personale come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N. 5)
f) Requisiti per studi su Volontari Sani come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N. 6)
g) Requisiti di qualità come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N.7)
h) Procedure per le attività che il Centro intende svolgere come dettagliate nell'Appendice 3
i) Procedure e Job Description per le attività di Promotore no profit che il Centro intende svolgere elencate nell'appendice 3 rispettivamente alle lettere d) ed e)
j) Requisiti di aggiornamento del personale come dettagliato nell'Appendice 4
k) Requisiti di qualità e del personale per il Promotore elencati nell'Appendice 4
l) Procedure e Job Description per le attività di Promotore profit che il Centro intende svolgere conformemente a quanto indicato nell'appendice 3 lettera f)

2. Requisiti dei Laboratori per le sperimentazioni:
a) Requisiti di carattere generale come dettagliato nell'Appendice 2 alla lettera A)
b) Requisiti di qualità come dettagliato nell'Appendice 2 alla lettera B)
c) Procedure per le attività che il Centro intende svolgere fra quelle elencate nell'Appendice 3 lettere a) e c)

Il sottoscritto, inoltre,

DICHIARA

Che comunicherà, come previsto dal Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31 articolo 3 comma 5, all'Ispettorato GCP presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi il venir meno dei requisiti minimi certificati ed eventuali deviazioni critiche alle GCP e di essere consapevole che il possesso e il mantenimento dei suddetti requisiti potranno essere oggetto di verifica da parte dell'Ispettorato GCP suddetto.

L'Ispettorato GCP eseguirà ispezioni sui centri sperimentali ai fini della verifica del possesso dei requisiti autocertificati e del mantenimento di tali requisiti, il cui esito favorevole consentirà di autorizzare il Centro per la conduzione delle sperimentazioni e l'inserimento del centro nell'elenco sopracitato.

Si allega fotocopia fronte-retro di un documento di riconoscimento rilasciato da una Pubblica Amministrazione in corso di validità.

Luogo e Data…….

Il dichiarante
(firma leggibile per esteso)

_____

Allegato: copia di documento di riconoscimento fronte-retro

Appendice 6

Il sottoscritto……

Direttore del Centro clinico/Laboratorio……

che intende condurre la sperimentazione clinica ……

……

DICHIARA

Che il sito sperimentale suddetto oltre a possedere i requisiti di cui al Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31 è idoneo per la specificità della sperimentazione suddetta con riferimento alla natura e all'utilizzo dei medicinali sperimentali e in particolare:

a) <u>quanto alla idoneità della struttura:</u>
   - possiede i seguenti requisiti specifici richiesti dalla sperimentazione (specificare)…… ……
   - oppure i requisiti autocertificati di cui al Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31 soddisfano le esigenze della sperimentazione.

b) <u>quanto alle attrezzature:</u>
   - possiede i seguenti requisiti specifici richiesti dalla sperimentazione (specificare)…… ……
   - oppure i requisiti autocertificati di cui al Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31 soddisfano le esigenze della sperimentazione.

c) <u>quanto alla disponibilità di personale:</u>
   - possiede i seguenti requisiti specifici richiesti dalla sperimentazione (specificare)…… ……
   - oppure i requisiti autocertificati di cui al Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31 soddisfano le esigenze della sperimentazione.

d) <u>quanto a competenze specifiche del personale:</u>
   - possiede i seguenti requisiti specifici richiesti dalla sperimentazione (specificare)…… ……
   - oppure i requisiti autocertificati di cui al Decreto Delegato 7 marzo 2022 n.31 soddisfano le esigenze della sperimentazione.

Data……

Il dichiarante
(firma leggibile per esteso)

_____

Normativa e linee guida

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

2. EMEA - "Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population" - Recommendations of the *ad hoc* group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (final 2008).

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

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

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

6. 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

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

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

9. DETERMINA AIFA 19 giugno 2015. Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina AIFA n. 809/2015).

10. "Linee Guida di Buona Pratica Clinica nella conduzione delle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali", adottate nella versione integrata del 10 novembre 2016 dall'International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) e definite nel testo originale come "ICH - Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2)

11. "Regolamento (UE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/ CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004", e successive modifiche e aggiornamenti.

12. Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano.

13. Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la Buona Pratica Clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

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

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

16. “Guideline on strategies to identify and mitigate risks in human Clinical Trials with Investigational Medicianl Products”, EMA, 01/02/2018

17. Raccomandazione num. 7 del Ministero della Salute della Repubblica Italiana per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica

18. Raccomandazione del Ministero della Salute della Repubblica Italiana per la Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 14 Ottobre 2012

19. Documento commissione UE che richiama l’Expert Scientific Group sull’anticorpo monoclonale TGN 1412 “Appello degli esperti per procedure di sicurezza più severe nelle sperimentazioni di farmaci sull’uomo dell’anno 2006”

20. Expert scientific group on phase one clinical trials, final report, 30th november 2006, StationeryOffice

21. Decreto Legislativo14 maggio 2019, n. 52 della Repubblica Italiana “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.”

22. Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004

23. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, Brussels, 10.10.2019 C(2019) 7140 final