



Depositato in Data 28.02.22
ce N. 42

EMENDAMENTI DEL GOVERNO AL DECRETO DELEGATO 11 GENNAIO 2022 N.1

**REQUISITI MINIMI NECESSARI PER LE STRUTTURE SANITARIE CHE
ESEGUONO SPERIMENTAZIONI DI FASE I**

Emendamento modificativo del comma 1 punto g) dell'art.1

*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) “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.
 - c) “Deviazioni critiche dalle GCP”: condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati, nonché sulle attività di rilievo del sistema di fase I. In ottemperanza a rilevanti requisiti normativi.
 - d) “Direttore di Laboratorio di Fase I”: responsabile della organizzazione, del funzionamento e del possesso dei requisiti del Laboratorio di fase I, nonché della supervisione delle relative attività.
 - e) “Direttore Medico di Fase I”: responsabile della organizzazione, del funzionamento e del possesso dei requisiti dell’Unità Clinica di fase I, nonché della supervisione clinica degli studi
 - f) “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.
 - g) ~~“Personale per le attività ispettive GCP”~~: **“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” di cui si avvale l’Authority per l’Autorizzazione, l’Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi**
 - h) “Promotore”: una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica.
 - i) Medicinale sperimentale per terapie avanzate”: 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.

- l) “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.
- m) “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.
- n) “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 unmedicinale che rientri 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.
- o) “Unità/Centro di fase I” struttura, incluso il laboratorio di analisi, che conduce sperimentazioni di Fase I in maniera esclusiva o parziale, permanente o temporanea.
- p) “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 alla lettera a), 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.
- q) “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.
- r) “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 e
 - 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

 Depositato in Data 28.02.22
me 16. R2

rispetto alla normale pratica clinica nella Repubblica di San Marino o in uno qualsiasi degli Stati membri dell'Unione Europea



Emendamento aggiuntivo

Art.2bis (Istituzione Ispettorato GCP)

- 1. Ai fini delle necessarie verifiche per l'attuazione della richiamata Legge 30 giugno 2021 n.122 e in particolare ai fini delle necessarie attività ispettive di cui agli Articoli 4, 7, 8 e all'Allegato 2 della medesima Legge, nonché ai fini dell'attuazione del presente decreto delegato, è istituito presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio- Sanitari e Socio-Educativi, la Struttura di Ispettorato GCP per l'assolvimento dei compiti suddetti. Il personale afferente a tale Struttura è stabilito da parte dell'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi e, laddove preveda l'assunzione di personale in organico oltre a consulenti, viene integrato all'interno del fabbisogno della Pubblica Amministrazione tramite decreto delegato.**
- 2. L'ispettorato si avvale in prima applicazione di consulenti esterni in possesso dei requisiti di cui alla sopra richiamata Legge e successivamente può avvalersi anche dei suddetti consulenti.**
- 3. Gli aspetti regolatori relativi all'Ispettorato GCP saranno definiti sulla base di criteri e procedure operative definiti e formalizzati con regolamento congressuale su proposta della Segreteria di Stato per la Sanità e la Sicurezza Sociale, sentita l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio- Sanitari e Socio-Educativi e la Direzione Generale della Funzione Pubblica (DGFP).**

Emendamento modificativo dei commi 2-4-5 e 6 dell'art.3

Art. 3 (Riconoscimento dei requisiti)

1. A far data dall'entrata in vigore del presente decreto delegato possono condurre sperimentazioni di Fase I di cui all'articolo 11 della medesima legge solo le strutture in possesso dei requisiti di cui all'articolo 2.
2. Ai fini della esecuzione di sperimentazioni di Fase I, il possesso dei requisiti di cui all'articolo 2 deve essere autocertificato dal legale rappresentante della struttura che intende compiere dette sperimentazioni, con comunicazione ~~al personale per le Attività Ispettive~~ **all'Ispettorato** GCP operante presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio-Sanitari e Socio-Educativi almeno 90 giorni prima dell'avvio dell'attività del centro di Fase I 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 ~~del personale per le attività ispettive~~ **dell'Ispettorato** GCP, l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi pubblica l'elenco dei centri autorizzati alle sperimentazioni di Fase I su volontari sani e/o su pazienti. Le strutture presenti in tale elenco sono altresì autorizzate a compiere sperimentazioni sulle fasi successive alla 1 e sperimentazioni di bioequivalenza e biodisponibilità.
5. Il direttore medico dell'unità o il direttore del laboratorio, deve notificare per iscritto ~~al personale per le attività ispettive~~ **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 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e attuate per la soluzione dei problemi suddetti.
6. ~~Il personale per le attività ispettive~~ **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, dell'unità dalla lista delle unità di Fase I fino a che non saranno risolte tali criticità; può, inoltre, eseguire un'ispezione al centro.
8. Ai fini dell'autorizzazione della singola sperimentazione di fase I il Direttore dell'Unità di fase I, oltre a quanto previsto dall'Allegato A al decreto delegato 17 gennaio 2011 num.2, presenta aifini 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 di fase I 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, 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.
9. Ai fini del rilascio del proprio parere, il CERS prende anche in considerazione il parere sulla ammissibilità e sull'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto rilasciato dall'Istituto Superiore di Sanità della Repubblica Italiana ai sensi del DPR Num. 439 del 21 Settembre 2001 e successive modifiche, successivamente alla sottoscrizione di un Memorandum di Intesa tra la Repubblica di San Marino e il Ministero della Salute / Istituto Superiore di Sanità della Repubblica Italiana.

Emendamento modificativo del comma 2 dell'articolo 5

Art. 5

(Tariffe e spese per le ispezioni)

1. Fatto salvo quanto previsto dagli articoli 8 e 12 della Legge 30 giugno 2021 n.122, 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 di Fase I.
2. ~~Le tariffe delle ispezioni e le modalità di rimborso per le spese di ispezione di cui all'articolo 8 della Legge n.122/2021 sono definite come previsto all'articolo 12 della Legge n.122/2021 con decreto delegato adottato dal Congresso di Stato su proposta dell'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la Qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi.~~
- 2. Le spese di ispezione di cui al precedente comma sono fissate in euro 2.000,00 (duemila/00) giornaliere per ogni giorno di 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 possono essere aggiornate periodicamente con decreto delegato come previsto al secondo periodo dell'articolo 12 della Legge n.122/2021.**

Depositate in Data 28/02/22
ore 16:42



Emendamento modificativo dell'Allegato 1 "Aspetti generali, appendice 3 e appendice 5"

Allegato 1 al Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n. 1 XX del XX/XX/XXXX

REQUISITI MINIMI NECESSARI PER LE STRUTTURE SANITARIE, CHE ESEGUONO SPERIMENTAZIONI DI FASE I

Il presente documento e relative appendici sono stati redatti tenendo conto delle linee guida internazionali in materia, con particolare riferimento a quelle dell'EMA (1, 2, 3, 4, 5, 6) dell'WHO (7), dell'ABPI (8), della Determina AIFA di fase I (9).

ELENCO DEI CONTENUTI

Aspetti generali

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

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

Appendice 3: Lista delle procedure operative standard

Appendice 4: Requisiti di qualità e del personale dell'Unità di fase I

Appendice 5: Modulo di autocertificazione

Appendice 6: Dichiarazione di idoneità dell'Unità di fase I in riferimento alle specifiche caratteristiche di ogni singola sperimentazione

Normativa e linee guida

ASPETTI GENERALI

1. Scopo

Lo scopo del presente documento è definire i requisiti minimi per le Unità (sia strutture private, sia strutture pubbliche o ad esse equiparate) che conducono sperimentazioni con farmaci mai utilizzati prima nell'essere umano, (compresi quindi i cosiddetti studi recentemente definiti di fase 0) o comunque studi di fase I come da precedente definizione, d'ora in poi definiti in maniera omnicomprensiva come studi di fase I, siano esse a fini industriali che non industriali.

I requisiti si applicano alle attività e responsabilità delle Unità di fase I, mentre i promotori delle sperimentazioni hanno responsabilità diverse relative al disegno dello studio, alla raccolta e analisi dei dati preclinici e a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica 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

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

L'autocertificazione dev'essere redatta secondo la modulistica riportata nell'Appendice 5, da trasmettere all'**Ispettorato GCP personale per le attività ispettive GCP** presso l'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi. La lista delle Unità di fase I accreditate sulla base dell'autocertificazione, e della relativa valutazione da parte dell'**Ispettorato GCP personale per le attività ispettive GCP**, è pubblicata in apposito elenco dell'Authority per l'Autorizzazione, l'Accreditamento e la qualità dei Servizi Sanitari, Socio Sanitari e Socio Educativi.

~~Il personale per le attività ispettive GCP~~ **L'Ispettorato GCP** esegue ispezioni sulle Unità di fase I ai fini della verifica 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 di fase

I e l'inserimento del centro nell'elenco sopracitato.

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

3. Strutture legittimate a condurre sperimentazioni di fase I

Gli studi clinici di fase I su pazienti possono essere condotti esclusivamente presso le Unità di fase I delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, nonché delle istituzioni sanitarie private, autorizzate ai sensi delle norme vigenti in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

Gli studi clinici di fase I su volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le Unità di fase I delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, nonché delle strutture private autorizzate ai sensi delle norme vigenti in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

In tali strutture le sperimentazioni di fase I possono essere condotte in singole Unità dedicate alle sperimentazioni di fase I e in possesso dei requisiti di cui al presente documento o in alternativa nei reparti specialistici che per il periodo della sperimentazione utilizzano strutture, procedure e personale dell'Ospedale/Istituzione sanitaria privata in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

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 (21,22). 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 alta specializzazione 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.

Il direttore medico dell'Unità e/o del laboratorio, deve notificare per scritto **all'Ispettorato GCP personale per le attività ispettive GCP** ogni deviazione critica riscontrata durante la conduzione dello studio presso l'Unità stessa, che riguardi:

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

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

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

Requisiti delle Unità di fase I

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

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

LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

(l'Unità deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie; le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività)

a) Parte generale, sia per la parte clinica sia per i laboratori

- Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
- Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro)
- Gestione della formazione del personale
- Organizzazione dei turni del personale
- Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit)
- Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali)
- Archiviazione documentazione
- Contratti con i promotori
- Modalità di verifica, individuazione e comunicazione **all'Ispettorato GCP** personale per le attività ispettive 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 studio e 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 non industriali 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;
- Conflitti di interesse del personale dell'Unità
- Indicatori di monitoraggio delle attività dell'Unità
- Gestione delle azioni correttive e preventive
- Gestione della comunicazione
- Gestione prodotti non conformi

b) Parte clinica

- Valutazione della fattibilità della sperimentazione
- Valutazione e gestione del rischio dell'IMP, delle sperimentazioni e dell'incremento delle dosi e valutazione dell'Investigator's Brochure
- Contatti con altri reparti coinvolti nella sperimentazione (laboratori, Diagnostica di Immagine ecc.)
- Valutazione del protocollo di studio ed emendamenti al protocollo
- Revisione del consenso informato e foglio informazioni
- Ottenimento del consenso informato
- Compilazione delle CRF (Case Report Form)
- Cartella clinica e ambulatoriale
- Gestione dell'Investigator's File
- Documentazione da inviare al CERS per l'approvazione del protocollo e/o emendamenti
- 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
- Stesura revisione e approvazione del report dello studio clinico
- Gestione emergenze:
 - a) trasferimento dei soggetti all'ospedale più vicino, nei casi di emergenza; tale SOP deve

includere la previsione di come tutte le informazioni mediche importanti sul soggetto e sullo studio siano trasferite all'ospedale;

- b) procedure di trattamento dei casi di emergenza in acuto;
 - c) formazione e mantenimento della formazione nelle procedure di rianimazione;
 - d) procedure di emergenza medica comune come arresto cardiaco, anafilassi, ipotensione, sincope;
 - e) procedure di evacuazioni dei soggetti a causa di inagibilità del centro di fase I (inclusi incendi, allagamenti, ecc.) che tengano conto del fatto che uno studio può essere in corso (es. trasferimento di un paziente che è sottoposto da una flebo);
 - f) adeguata presenza dei medici durante il periodo di studio;
 - g) disponibilità di assistenza medica al di fuori delle ore lavorative e contatti con i promotori delle sperimentazioni;
 - h) conservazione dei codici di randomizzazione e procedure di apertura del cieco in emergenza;
 - i) procedura che assicuri immediato e adeguato intervento nei casi di Reazioni avverse serie;
 - j) 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 da parte degli operatori;
 - k) Specifiche procedure finalizzate alla verifica che le informazioni ricevute dall'ospedale di riferimento con cui è stato stipulato accordo privilegiato scritto, siano state trasmesse a tutto il personale che opera nei servizi di emergenza.
- Gestione generale e manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books)
 - Gestione dei sistemi computerizzati utilizzati nell'Unità di fase I (convalide, audit trail, accesso controllato)
 - Data base dei soggetti (Vs)
 - Screening e arruolamento dei soggetti
 - Modalità di identificazione dei soggetti
 - Coinvolgimento del medico curante dei soggetti
 - Pagamento dei rimborsi spese ai soggetti
 - Procedure per l'entrata e uscita dall'Unità (Vs)
 - Gestione del check-in e check-out dei soggetti
 - Monitoraggio clinico dei soggetti all'interno dell'Unità
 - Programmazione, preparazione e fornitura dei pasti per i soggetti
 - Raccolta campioni di sangue dai soggetti
 - Procedure relative ai risultati di laboratorio (modalità di revisione, tempestiva comunicazione nel caso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione)
 - Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di sangue dei soggetti.

c) Parte di laboratorio

Le seguenti procedure devono essere previste per quanto applicabili.

- Pulizia della vetreria
- Gestione carico e scarico materiale di consumo
- Gestione sostanze chimiche, manipolazione, stoccaggio e smaltimento
- Preparazione soluzioni standard e soluzioni tampone
- Gestione campioni biologici (ricevimento, accettazione, controllo dei campioni e della documentazione di accompagnamento, procedure per la conservazione dei campioni, smaltimento)
- Analisi campioni biologici
- Gestione dei valori fuori specifica
- Spedizione campioni biologici presso altri laboratori analitici (se applicabile)
- Validazione di un metodo bioanalitico
- Criteri di accettazione batch analitici
- Integrazione dei cromatogrammi

Depositato in Data 28.02.22
ore n. 42



- Elaborazioni dati di farmacocinetica
- Rianalisi dei campioni
- Identificazione delle apparecchiature del laboratorio e programmazione manutenzione e calibrazione
- Utilizzo, pulizia, calibrazione, manutenzione ordinaria e straordinaria strumenti e apparecchiature

N.B. eventuali altre attività non comprese nell'elenco suddetto devono essere oggetto di SOP

d) SOP di promotore no profit di fase I

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 obbligatorie ai fini dell'autocertificazione, fatti salvi altri aspetti ritenuti necessari per l'esecuzione delle attività che verranno svolte.

- Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP di Promotore
- Programmazione Organizzazione di uno studio
- Stesura e revisione CRF
- Selezione di una CRO
- Formazione del personale
- Turni dei medici per la reperibilità telefonica nelle 24 ore per i quesiti dei centri sperimentali
- Contratti con i co-promotori
- Redazione consenso informato e foglio informativo
- Investigator Brochure
- Supervisione della CRO
- 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
- Conclusione anticipata o sospensione dello studio
- Visita di chiusura dello studio
- Piano di monitoraggio basato sul rischio
- Monitoraggio periodico
- Compiti e funzionamento IDMC
- Co-sponsorship
- Investigator's Meeting
- Comunicazioni dati di farmacovigilanza SUSAR/SAE anche via EUDRAVIGILANCE ove applicabile
- Gestione e verifica dell'IMP da parte del Promotore
- Data quality control, data collection, validazione e gestione dei dati
- Preparazione e gestione della lista di randomizzazione
- Conservazione dei codici e procedure di apertura del cieco in emergenza
- Gestione conflitti di interesse
- Valutazione e gestione del rischio e procedura per l'incremento delle dosi
- Documentazione da inviare al CERS anche per emendamenti al protocollo
- Verifica risultati di laboratorio, revisione, comunicazione dei risultati
- Modalità di predisposizione di una JD e verifica adeguatezza delle JD dei centri sperimentatori
- Attività connesse con la Polizza Assicurativa

9

e) Job description di Promotore no profit di fase I

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
- Responsabile Farmacovigilanza
- Responsabile Statistico/Responsabile dei dati
- Farmacista Responsabile di Promotore
- PI coordinatore
- Farmacologo

f) SOP di Promotore profit di fase I

Premessa

Il centro clinico che svolge il ruolo di promotore profit di fase I 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 di fase I deve possedere, tra l'altro, 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 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".

Depositato in Data 28.02.22
ore 14:42



Appendice 5

Modulo di Autocertificazione

Strutture di fase I

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 di fase I di seguito indicata.

Denominazione della struttura (Ospedale, clinica privata, altro)

.....
.....

Inserire il riferimento del Centro di fase I (reparto clinico/laboratorio)

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

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

.....
Tel.Fissotel mobile FAX.....

Indirizzo email.....

9

Sotto la propria responsabilità e consapevole delle sanzioni previste dalle leggi penali vigenti ai sensi dell'articolo 24 e 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, della struttura di fase I:

Struttura Pubblica o ad essa equiparata con esplicita menzione normativa SI/NO

Struttura Privata o a carattere misto pubblico/privato SI/NO

La struttura di fase I intende svolgere studi clinici di fase I su:

Pazienti SI/NO

Volontari sani SI/NO

La struttura di fase I (centro clinico) è:

dedicata interamente alle sperimentazioni di fase I su pazienti SI/NO

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

dedicata interamente alle sperimentazioni di fase I su volontari sani SI/NO

all'interno di struttura per volontari sani non dedicata alle fasi I SI/NO

La struttura di fase I conduce sperimentazioni con medicinali per terapie avanzate SI/NO

La struttura di fase I conduce sperimentazioni con CAR-T SI/NO

La struttura di fase I (laboratorio):

è localizzata all'interno dell'Unità/centro clinico di fase I SI/NO

è localizzata esternamente all'Unità/centro clinico di fase I ma è all'interno della struttura sanitaria ove tale Unità/centro clinico opera SI/NO

si tratta di struttura autonoma e indipendente dalla struttura sanitaria ove opera l'Unità/centro clinico di fase I SI/NO

La struttura di fase I conduce sperimentazioni a fini non industriali/non commerciali (no profit) SI/NO

La struttura di fase I opera come promotore di sperimentazioni di fase I no profit SI/NO

La struttura di fase I opera come promotore di sperimentazioni di fase I profit SI/NO

DICHIARA

Che la suddetta struttura di fase I è in possesso dei sottoelencati requisiti richiesti dal ~~Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n.1~~ XX/XX/ XXXX n.XXX (crociare quanto applicabile)

1. Requisiti delle Unità cliniche per le sperimentazioni di fase I su pazienti e/ovoltari sani
 - a) Requisiti di carattere generale come dettagliati nell'Appendice 1 al punto N. 1), 2)

Depositato in Data 28.02.22
ore 16.42



- b) Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N.3)
- c) Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza avanzati come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N.4)
- d) Requisiti del personale come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N. 5)
- e) Requisiti per studi su Volontari Sani come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N. 6)
- f) Requisiti di qualità come dettagliato nell'Appendice 1 al punto N.7)
- g) Procedure per le attività che l'Unità intende svolgere fra quelle elencate nell'Appendice 3
- h) Procedure e Job Description per le attività di Promotore no profit che l'Unità intende svolgere elencate nell'appendice 3 lettere d) ed e)
- i) Procedure e Job Description per le attività di Promotore profit che l'Unità intende svolgere conformemente a quanto indicato nell'appendice 3 lettera f)
- l) Requisiti di aggiornamento del personale come dettagliato nell'Appendice 4
- m) Requisiti di qualità e del personale per il Promotore ~~no profit~~ elencati nell'Appendice 4

2. Requisiti dei Laboratori per le sperimentazioni di fase I:

- a) Requisiti di carattere generale come dettagliati nell'Appendice 2 alla lettera A)
- b) Requisiti di qualità come dettagliato nell'Appendice 2 alla lettera B)
- c) Procedure per le attività che l'Unità intende svolgere fra quelle elencate nell'Appendice 3 lettere a) e c)

Il sottoscritto, inoltre,

DICHIARA

Che comunicherà, come previsto dal ~~Decreto Delegato 11 gennaio 2022 n.1 XX/XX/XXXX n.XXX~~ art. 3 comma 5, all'**Ispettorato GCP personale per le attività ispettive 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 personale per le attività ispettive GCP** suddetto.

~~Il personale per le attività ispettive GCP~~ **L'Ispettorato GCP** eseguirà ispezioni sulle Unità di fase I 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 di fase I 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.....
(firma leggibile per esteso)

Il dichiarante

Allegato: copia di documento di riconoscimento fronte-retro

