

Depositato in Data 28.02.22  
Oe 04/05

EMENDAMENTI DEL GOVERNO AL 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

### Emendamento modificativo del comma 1 punto i) 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) “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 a rilevanti 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) ~~“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

- 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, oa 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.

 Depositato in Data 28.02.22  
ore 14.45



r) "Sperimentazioni cliniche a fini industriali" dette anche "Sperimentazioni profit": tutte le sperimentazioni che non rientrano nella definizione di sperimentazioni a fini non industriali o 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.

### Emendamento modificativo dei commi 2-4-5-6 dell'articolo 3

#### **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 12 ottobre 2021 n.174 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 ~~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 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 ~~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 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 ~~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 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, 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.

### **Emendamento modificativo dell'articolo 5**

#### **Art. 5**

*(Verifiche del personale per le attività ispettive 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 dal personale per le attività ispettive **dall'Ispettorato GCP**.

### **Emendamento modificativo del comma 2 dell'articolo 6**

#### **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 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 potranno essere aggiornate periodicamente con decreto delegato come previsto al secondo periodo dell'articolo 12 della Legge n.122/2021.**

Depositato in Data 28.02.22  
ore 16:45



## Emendamento modificativo dell'Allegato 1

Allegato 1 al Decreto Delegato ~~11 gennaio 2022 n. 2 XX~~ del XX/XX/XXXX

### 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 i laboratori 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 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.

9

3. La lista dei centri sperimentali/laboratori accreditati sulla base dell'autocertificazione, e della relativa valutazione da parte dell'**Ispettorato GCP Personale per le attività ispettive 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. ~~Il Personale per le attività ispettive GCP~~ **L'Ispettorato GCP** esegue ispezioni sui centri sperimentali ai fini dell'averifica 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 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.

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, ~~il Personale per le attività ispettive GCP~~ **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 Personale per le attività ispettive 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 ed 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.

 Depositato in Data 28.02.22  
ore 16:45





## 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** ~~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;

### 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. trasferimento di 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 imprevisi 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

Depositato in Data 28.02.22  
Su 16:45



l'individuazione di una persona di riferimento e le modalità per garantire la conoscenza del piano da parte 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 nel caso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione) (Vs)
- Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di 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 SOP di 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 centrisperimentali
- 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

9

- 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”.

 Depositato in Data 28.02.22  
ore 16:45





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.....

 Depositato in Data 28.02.22  
su 16:45



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 Sperimentale

Struttura 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 Decreto Delegato ~~11 gennaio 2022 n. 2 XX/XX/XXXX n. XX~~ (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'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) L)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 ~~11 gennaio 2022 n. 2 XX/XX/XXXX n. XX~~ (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'Personale per leattività ispettive suddetto.

~~Il Personale per le attività ispettive GCP~~ **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