



Determina AIFA 809/2015 sui requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I: analisi delle criticità

Angela Del Vecchio

Roma, 12/09/2019

**Workshop I Centri di fase I in Italia:** il quadro attuale e i futuri scenari

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Angela Del Vecchio**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso>

# Determina AIFA n. 809/2015 del 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”*

**G.U. n. 158 del 10 luglio 2015**

## Riferimenti normativi - dlgs 200/2007

Art. 31 Funzioni dell'Ispettorato, commi 3, 4 e 5:

- requisiti minimi per strutture sanitarie che eseguono studi di fase I su pazienti e/o su volontari sani
- modalità per il riconoscimento

... la Determina AIFA n. 809/2015 del 19 giugno 2015 deriva direttamente da questo articolo ...

# Allegato e appendici

## Allegato 1

- aspetti generali
- requisiti delle Unità cliniche per le sperimentazioni di fase I (appendice 1)
- requisiti dei laboratori per le sperimentazioni di fase I (appendice 2)
- lista delle procedure operative standard (appendice 3)

# Appendice 1

## requisiti delle Unità cliniche per le sperimentazioni di fase I

### A) requisiti di carattere generale

DPR 14/01/97

- organizzazione della Struttura
- attrezzature mediche
- emergenze
- personale in servizio
- studi sui volontari sani

### B) requisiti per interventi di emergenza avanzati

### C) requisiti di qualità

# Appendice 2

## requisiti dei Laboratori per le sperimentazioni di fase I

### A) requisiti di carattere generale

- organizzazione del laboratorio
- personale
- strumentazione e apparecchiature
- materiali e reagenti
- gestione dei campioni
- analisi dei campioni
- sistemi computerizzati

### B) requisiti di qualità

## Appendice 3 lista delle POS

- a) Parte generale, sia per la parte clinica che per il laboratorio
- b) Parte clinica
- c) Parte di laboratorio



# Quali strutture cliniche autocertificare?

Qualunque struttura/reparto/ambulatorio dove i soggetti in sperimentazione clinica sono trattati o ricoverati.

Diversamente, se la struttura/reparto/ambulatorio, è coinvolta per i soli esami specialistici (es. reparto di oculistica per un esame previsto dal protocollo o controllo di reazione avversa, reparto di cardiologia per la sola effettuazione di ECG, reparto di radiologia per l'effettuazione di es.TAC/RMN) non dovrà essere autocertificata.

Dovranno essere ovviamente preparate delle procedure di raccordo tra l'Unità di Fase I e tali reparti e i medici/sanitari coinvolti dovranno far parte della lista di delega compilata dallo sperimentatore principale ed essere formati oltre che sulle GCP e sul protocollo di studio, anche sulle procedure dell'Unità di Fase I.

Nel caso di studi di Fase I/II o I/III, se la struttura partecipa solo alla Fase II e/o III dello studio clinico, deve comunque inviare l'autocertificazione come Unità di Fase I ?

La legislazione italiana sulla sperimentazione clinica dei medicinali equipara gli studi di Fase I a quelli di Fase I/II e I/III (D.M. 27 aprile 2015). Pertanto se una struttura dovesse condurre uno studio di Fase I/II o I/III è obbligata ad autocertificarsi così come è previsto dalle Determine AIFA n. 809/15 e n. 451/16.

Nel caso in cui la struttura dovesse partecipare solo alle fasi II o III degli studi appena sopra citati, non vi è alcun obbligo relativo all'autocertificazione come Unità di Fase I.

## Il Direttore medico del centro clinico di fase I deve essere specializzato nella/e patologia/e oggetto della sperimentazione?

Il Direttore medico può non essere specialista nelle patologie oggetto della sperimentazione qualora l'Unità di fase I sia un centro costituito ad hoc, dove sono condotte sperimentazioni di fase I su diverse patologie. Il Direttore medico deve possedere idonea esperienza che gli consenta di supervisionare tutte le sperimentazioni e poter interagire gerarchicamente con i PI.

Se invece il centro clinico è un reparto specialistico il Direttore medico deve essere obbligatoriamente specializzato nella patologia trattata nel reparto.

# Tutto il personale medico in organigramma dell'Unità di Fase I deve essere in possesso dei certificati BLS o ALS?

Tutto il personale dedicato all'assistenza dei pazienti deve essere opportunamente formato nelle pratiche iniziali di rianimazione, come la gestione delle vie aeree, la ventilazione, l'intubazione, la somministrazione di liquidi e adrenalina, la rianimazione cardiopolmonare e deve essere in grado di utilizzare il defibrillatore cardiaco (corso base BLS).

Tutto il personale medico deve essere formato sul supporto immediato delle funzioni vitali (ILS). Nel caso di sperimentazioni con farmaci ad alto rischio, al fine di garantire interventi di emergenza avanzati, tutti i medici devono essere in possesso della certificazione ALS.

# Quale è la definizione di farmaci ad alto rischio? 1/3

- D.P.R.439/2001, art.2: farmaci i cui studi di fase I non vengono condotti su volontari sani, ma “che possono essere eseguiti nell’uomo malato, trattandosi di prodotti farmaceutici per i quali l’attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità che presentano rischi non accettabili nei volontari sani”
- Sostanze ad elevata tossicità come dimostrato da dati *evidence based*, da pubblicazioni scientifiche internazionali accreditate, e/o dall’Investigator Brochure
- Sostanze ritenute ad alta tossicità da parte dello sperimentatore sulla base delle conoscenze di cui dispone

# Quale è la definizione di farmaci ad alto rischio? 2/3



*Ministero della Salute*

DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ  
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA  
E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA  
UFFICIO III

## **Qualità e sicurezza delle cure nell'uso dei farmaci**

Raccomandazioni, Integrazione e Formazione



Sett. 2010

# Quale è la definizione di farmaci ad alto rischio? 3/3

*Farmaci ad alto rischio o ad alto livello di attenzione* (\*):

farmaci che richiedono particolare attenzione nella gestione ed uso, a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico e dell'alta possibilità di interazioni, ad esempio: agonisti adrenergici, anestetici generali endovena, anestetici locali iniettabili, bloccanti neuromuscolari, anticoagulanti, eparina, warfarin, antiaritmici, antineoplastici, stupefacenti, oppioidi, benzodiazepine endovena, digossina, insulina, ipoglicemizzanti orali, sodio nitroprussiato, soluzioni concentrate di sodio cloruro, soluzioni concentrate di potassio cloruro, soluzioni concentrate di potassio, soluzioni di calcio, soluzioni di magnesio etc.

(\*) Adattato da: ISMP's List of High-Alert Medications, Institute for Safe Medication Practices

# Quale è il ruolo del Farmacologo?

Fornire supporto ai clinici:

- nell'impostare in modo razionale la terapia farmacologica e nella valutazione clinica dell'effetto dei farmaci;
- nell'individuazione e nella gestione dei farmaci ad alto rischio;
- nella valutazione della concentrazione plasmatica del farmaco che dovrà essere correlabile all'efficacia e/o alla tossicità dello stesso;
- nel fornire eventuali suggerimenti pratici in merito ad opportune variazioni di dosaggio del farmaco sperimentale;
- nella preparazione del piano per i casi imprevisti.

Ovviamente questo ruolo è fondamentale per gli studi non profit ma anche per gli studi profit il farmacologo fornisce supporto agli sperimentatori.



# La figura del medico farmacologo, del QA, del monitor e dell'auditor può essere messa a disposizione dal promotore?

Il **monitor**, come riportato nella Determina, può essere fornito dai singoli promotori così come già avviene per ogni altra sperimentazione.

La figura del **medico farmacologo**, del **responsabile di qualità (QA)** e dell'**auditor** non possono essere forniti dal Promotore per ragioni di conflitti di interesse.

È ovvio che audit studio specifici possono essere effettuati dal Promotore dello studio

## Il medico farmacologo, il QA, il monitor e l'auditor devono essere inclusi nell'organigramma del centro clinico di fase I? (1/3)

Il **medico farmacologo** può essere in convenzione (ad es. da un istituto universitario di Farmacologia) con il Centro Clinico e deve essere disponibile per tutte le attività previste dalla sua Job Description; in ogni caso, deve far parte dell'organigramma dell'Unità di Fase I.

Il **QA**, deve essere inserito in organigramma, anche se persona con contratto/ incarico esterno, in quanto il QA ha la funzione di assicurare la qualità della struttura indipendentemente dalla presenza di un Promotore commerciale. A tal fine può essere utilizzato il servizio di QA della struttura sanitaria, fatto salvo il necessario possesso dei requisiti di cui al DM 15 novembre 2011, art. 3, lettera b) punto 4 e lettera c) punto 1.

## Il medico farmacologo, il QA, il monitor e l'auditor devono essere inclusi nell'organigramma del centro clinico di fase I? (2/3)

Nei casi di sperimentazioni profit il **monitor** non deve essere indicato nell'organigramma dell'Unità di Fase I.

Nei casi di sperimentazioni non profit, il **monitor** deve far parte del CTQT (Clinical Trial Quality Team, dedicato agli studi non profit) afferente alla struttura sanitaria dove opera l'Unità di Fase I, e in questo caso, deve essere inserito nell'organigramma dell'Unità di Fase I.

Il medico farmacologo, il QA, il monitor e l'auditor devono essere inclusi nell'organigramma del centro clinico di fase I?  
(3/3)

Per quanto riguarda la figura dell' **auditor** in possesso dei requisiti di cui all'art.5 del DM 15 novembre 2011, deve essere anch'essa compresa nell'organigramma.

Se tale figura non è implementata in pianta organica può essere coperta da un consulente a contratto che svolga almeno 2 audit l'anno, uno di sistema e uno su una specifica sperimentazione. Tale attività deve essere coordinata dal QA.

# Qual è il titolo che l'infermiere di ricerca deve avere?

*Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche del 2019:*

l'Infermiere è il professionista sanitario, iscritto all'Ordine delle Professioni Infermieristiche, che agisce in modo consapevole, autonomo e responsabile, con laurea in scienze infermieristiche e/o equivalenti ed eventualmente il master di primo livello per infermiere di ricerca.

L'obbligatorietà della suddetta laurea si applica al personale che svolge l'attività di infermiere dal momento in cui è entrata in vigore la legge che ha stabilito tale titolo necessario per lo svolgimento dell'attività di infermiere. In ogni caso è necessario dimostrare documentata esperienza in materia di ricerca clinica.

# Quali sono le mansioni che l'infermiere di ricerca deve svolgere? Quale tipo di inquadramento contrattuale?

Attività prevalentemente di assistenza ai pazienti che partecipano ai protocolli di ricerca.

Alcune delle sue funzioni includono: garantire la sicurezza dei pazienti, gestire i trattamenti e pianificare l'assistenza infermieristica ai pazienti in studio, o, contribuire alla raccolta e gestione dei dati, comunicare con il team di ricerca e con i pazienti.

L'inquadramento contrattuale di tale figura sarà stabilito da ogni singola struttura e dovrà garantire la continuità della prestazione professionale, da intendersi anche come attività d'indirizzo ai colleghi con i quali si alterna nei turni, presso l'Unità di Fase I almeno per l'intera durata dello studio.

## È possibile la partecipazione a studi non profit di Fase I non avendo presso la propria struttura un Clinical Trial Quality Team?

La funzione del CTQT per le sperimentazioni non profit è da intendersi come un'attività di supporto continuo agli sperimentatori durante tutte le fasi della sperimentazione, cioè prima, durante e dopo la conclusione dello studio.

Se la struttura non possiede un CTQT, e non è prevista l'attivazione di tale team nell'ambito della struttura sanitaria, la soluzione migliore sarebbe stipulare un contratto con una CRO ma, nello stesso tempo, individuare nell'ambito della struttura sanitaria almeno una persona che si identifichi come il CTQT interno con cui la CRO possa interfacciarsi per le attività necessarie e che faccia da tramite, ove applicabile, tra la CRO e i team sperimentali. Tale figura potrebbe in tal modo formarsi su tale attività per operare successivamente anche in modo autonomo.



## Q&A alle Determine AIFA n. 809/2015 e n. 451/2016 inerenti ai requisiti minimi necessari per le strutture che eseguono sperimentazioni di Fase I

### 1. Autocertificazione della struttura di Fase I

#### Q&A 1.1

**Esiste una lista delle Unità di Fase I autocertificate idonee a condurre sperimentazioni di Fase I con medicinali considerati ad alto rischio?**

Al momento esiste solo una lista di Unità di Fase I autocertificate ai sensi della Determina AIFA 809/2015 disponibile sul sito dell'AIFA all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/node/19695> , non esiste una lista specifica per le Unità di Fase I idonee a condurre sperimentazioni con farmaci ad alto rischio.

#### Q&A 1.2

**É possibile sapere quali Unità di Fase I hanno ricevuto un'ispezione AIFA?**

Non è possibile rendere pubblica la lista delle Unità di Fase I ispezionate dall'AIFA poiché tale informazione potrebbe determinare un vantaggio per le Unità di Fase I ispezionate rispetto alle altre.



[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847390/FAQ\\_Fase\\_1\\_08.07.2019.pdf/d3582478-ae9f-7db0-afba-bf9bb04be24d](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847390/FAQ_Fase_1_08.07.2019.pdf/d3582478-ae9f-7db0-afba-bf9bb04be24d)

# Grazie per l'attenzione

## **CONTATTI**

**Tel: 0039 06 5978 4357**  
**email: [a.delvecchio@aifa.gov.it](mailto:a.delvecchio@aifa.gov.it)**  
**website: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)**



Dott.ssa Angela Del Vecchio  
Direttore Ufficio Ispezioni GCP  
phone: 0039 06 5978 4357  
email: [a.delvecchio@aifa.gov.it](mailto:a.delvecchio@aifa.gov.it)

w w w . a i f a . g o v . i t

