Determina AIFA 2015 sui requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I: scopi ed aspetti generali

Angela Del Vecchio
Direttore Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza

Corso AIOM
Studi di Fase I
Milano, 17 maggio 2016

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	☒	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	☒	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	☒	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	☒	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	☒	☐	☐	☐ 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. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva

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

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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 …

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 1 - definizioni

- Sperimentazione clinica di fase I o studio di fase I

- Unità, centro o struttura di Fase I: struttura, incluso il laboratorio di analisi, che conduce sperimentazioni di Fase I in maniera esclusiva o parziale, permanente o temporanea

- Deviazioni critiche dalle GCP

DPR 21 settembre 2001 n. 439

art. 2 Definizione, comma 1: "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 farmaco. 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"

DPR 21 settembre 2001 n. 439

art. 3 Prodotto farmaceutico di nuova istituzione :

- Prodotto farmaceutico mai usato sull'uomo a scopo profilattico, terapeutico, diagnostico …
- Un prodotto farmaceutico che risulti da una nuova associazione dei farmaci già registrati, ovvero da associazione di farmaci con rapporti di dosaggio diversi da quelli esistenti in specialità medicinali già registrate
- Un prodotto farmaceutico già registrato per il quale vengono proposti diversa forma farmaceutica, eccipienti mai impiegati nella formulazione di medicamenti, nuove vie di somministrazione, nuove indicazioni, posologie superiori a quelle già approvate
- Un prodotto farmaceutico già sperimentato nell'uomo e/o registrato in Paesi esteri, ma che venga dichiarato nuovo da una determinazione del Ministero della Sanità

DPR 21 settembre 2001 n. 439

Art. 11, Centri accreditati

"Le ricerche cliniche di fase I sul volontario sano potranno essere eseguite solo da parte dei centri accreditati … . Il Ministero della sanità pubblicherà i requisiti minimi necessari perché possa essere svolta una sperimentazione in fase I su soggetti malati …"

Dlgs 24 giugno 2003 n. 211

Art 10, comma 12

"Le sperimentazioni cliniche sono condotte nelle strutture già individuate con gli appositi decreti del Ministro della salute"

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 2 - requisiti

Tutte le Unità, centri,strutture, laboratori di Fase I

DEVONO ESSERE IN POSSESSO

dei requisiti previsti dalla Determina AIFA n. 809/2015 e dettagliati nell'allegato 1 e nelle 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)

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 2 - requisiti

Studi clinici di fase I su PAZIENTI

Unità/reparti clinici di fase I

- Strutture ospedaliere pubbliche
- Strutture equiparate alle strutture pubbliche con esplicita menzione normativa
- IRCCS
- Istituzioni sanitarie private previste dall'art. 2, comma 2, del DM 19 marzo 1998

Determina AIFA n. 809/2015

articolo 2 - requisiti

Studi clinici di fase I su PAZIENTI

Unità/reparti clinici non dedicati

Nelle stesse strutture precedentemente elencate (pubbliche, equiparate, IRCCS, private limitatamente art. 2, comma 2, DM 19 marzo 1998)

solo nel caso in cui

per il periodo della sperimentazione siano in possesso dei requisiti previsti dalla Determina 809/2015

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 2 - requisiti

ARTICOLO 2, comma 2, del DM 19 marzo 1998

La sua applicazione deve integrarsi con la Determina 809/2015:

Unità/Centri/strutture PRIVATI

PAZIENTI

- possesso dei requisiti previsti dalla Determina 809/2015
- accreditamento al SSN (competenza della Regione di appartenenza)
- conformità alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria (comp. ASL)
- conformità al DPR 14 gennaio 1997 (competenza ASL)

i centri privati possono partecipare a sperimentazioni multicentriche nelle quali vi è la partecipazione di almeno una struttura pubblica

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 2 - requisiti

Studi clinici di fase I su VOLONTARI SANI

Unità di fase I

- Strutture ospedaliere pubbliche
- Strutture equiparate alle strutture pubbliche con esplicita menzione normativa
- IRCCS
- Istituzioni sanitarie private (quelle previste dall'art. 1 del DM 19 marzo 1998)

Determina AIFA n. 809/2015

articolo 2 - requisiti

ARTICOLO 1 del DM 19 marzo 1998

La sua applicazione deve integrarsi alla Determina 809/2015:

Unità/centri/strutture privati

VOLONTARI SANI

- possesso dei requisiti previsti dalla Determina 809/2015

- conformità alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria (competenza ASL)

- conformità al DPR 14 gennaio 1997 (competenza ASL)

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 2 - requisiti

Sperimentazioni di FASE I a fini NON INDUSTRIALI

DM 17 dicembre 2004

Devono essere condotte secondo la GCP-ICH

nella sua totalità

Allegato 1 al DM 15 luglio 1997

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
entrata in vigore della Determina 809/2015

Entra in vigore in data 9 luglio 2016

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
riconoscimento dei requisiti

Il rappresentante legale

della Unità/struttura che intende compiere sperimentazioni di Fase I deve

AUTOCERTIFICARE all'OSSC

il possesso dei requisiti richiesti dalla Determina AIFA 809/2015

almeno 90 giorni prima dell'avvio dell'attività del centro

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
riconoscimento dei requisiti

Determinazione del Direttore generale dell'AIFA 29 marzo 2016:
modalità per la autocertificazione dei requisiti richiesti di cui alla Determina AIFA 809/2015

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
riconoscimento dei requisiti

Sono possibili verifiche da parte dell'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
riconoscimento dei requisiti

Deviazioni riscontrate durante la conduzione dello studio (1/3)

Il direttore medico dell'unità o il direttore del laboratorio,

devono notificarle per iscritto

A chi?

All'Ufficio Ricerca e Sperimentazione clinica e
all'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
riconoscimento dei requisiti

Deviazioni riscontrate durante la conduzione dello studio (2/3)

Di quali deviazioni si tratta?

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

Quali sono i tempi per la comunicazione

entro 7 giorni dal momento in cui se ne viene a conoscenza

Azioni correttive: la comunicazione delle deviazioni deve includere le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti.

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 3-
riconoscimento dei requisiti

Deviazioni riscontrate durante la conduzione dello studio (3/3)

Esiti della valutazione congiunta da parte dei due uffici dell'AIFA:

Possibile

sospensione dell'Unità dalla lista delle Unità di Fase I

fino a che non saranno risolte le criticità comunicate

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 4
aggiornamento requisiti DM 19-3-1998
Competenze della ASL

UNITA'/CENTRI PRIVATI/LABORATORI

VOLONTARI SANI e PAZIENTI

La ASL deve certificare a seguito di visita preliminare e da ripetere almeno ogni tre anni

a) la conformità alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria e di sicurezza per le attività che vengono compiute;

b) il possesso dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie di cui al decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 richiamato in premessa, applicabili alla struttura

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 4
aggiornamento requisiti DM 19-3-1998

Come verranno trasmesse all'AIFA

le certificazioni della ASL?

Determinazione del Direttore generale dell'AIFA 29 marzo 2016:
modalità per la autocertificazione dei requisiti richiesti di cui alla Determina AIFA 809/2015

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 4
aggiornamento requisiti DM 19-3-1998

Sono da considerarsi strutture PRIVATE:

- le strutture per le quali non sia inequivocabile la caratteristica di struttura pubblica:
  - strutture con carattere misto pubblico/privato
  - fondazioni, società o altro
- strutture che non siano state riconosciute da decreto ministeriale equiparate a strutture pubbliche

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 5
sperimentazioni di Fase I eseguite all'estero

Le sperimentazioni di Fase I eseguite all'estero i cui risultati vengono presentati all'AIFA quali parte di un dossier per l'autorizzazione alla immissione in commercio, debbono essere condotte in **strutture**, inclusi i laboratori, **con requisiti almeno equivalenti** a quelli della Determina 809/2015 dell'AIFA.

Determina AIFA n. 809/2015
articolo 5
sperimentazioni di Fase I in difformità ai requisiti previsti

Le sperimentazioni di Fase I condotte in strutture non conformi ai requisiti della Determina 809/2015 dell'AIFA, i cui risultati vengono presentati all'AIFA quali parte di un dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio, non saranno prese in considerazione ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In ambito UE è presente da anni questo principio di rifiutare a fini autorizzativi risultati di CT ottenuti in carenza di requisiti di qualità, di sicurezza ed etici almeno equivalenti a quelli obbligatori in ambito UE (Direttiva 2001/83, All.1, Introduzione, punto 8) e viene ampiamente esteso dal Regolamento 536/2014 (art.25, par.5 e par. 7; art.79, par.1, lettere b) e c).

Determina AIFA 29 marzo 2016 relativa all'autocertificazione delle strutture di fase I

Art.1, comma 3

L'invio telematico all'Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali dell'AIFA di cui al precedente comma 2 decorre dalla pubblicazione sul sito internet dell'AIFA di specifica comunicazione al riguardo. Nelle more di tale pubblicazione ha valore il solo invio elettronico per posta certificata all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di farmacovigilanza e all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo parimenti riportati nel medesimo allegato.

Determina AIFA 29 marzo 2016 relativa all'autocertificazione delle strutture di fase I

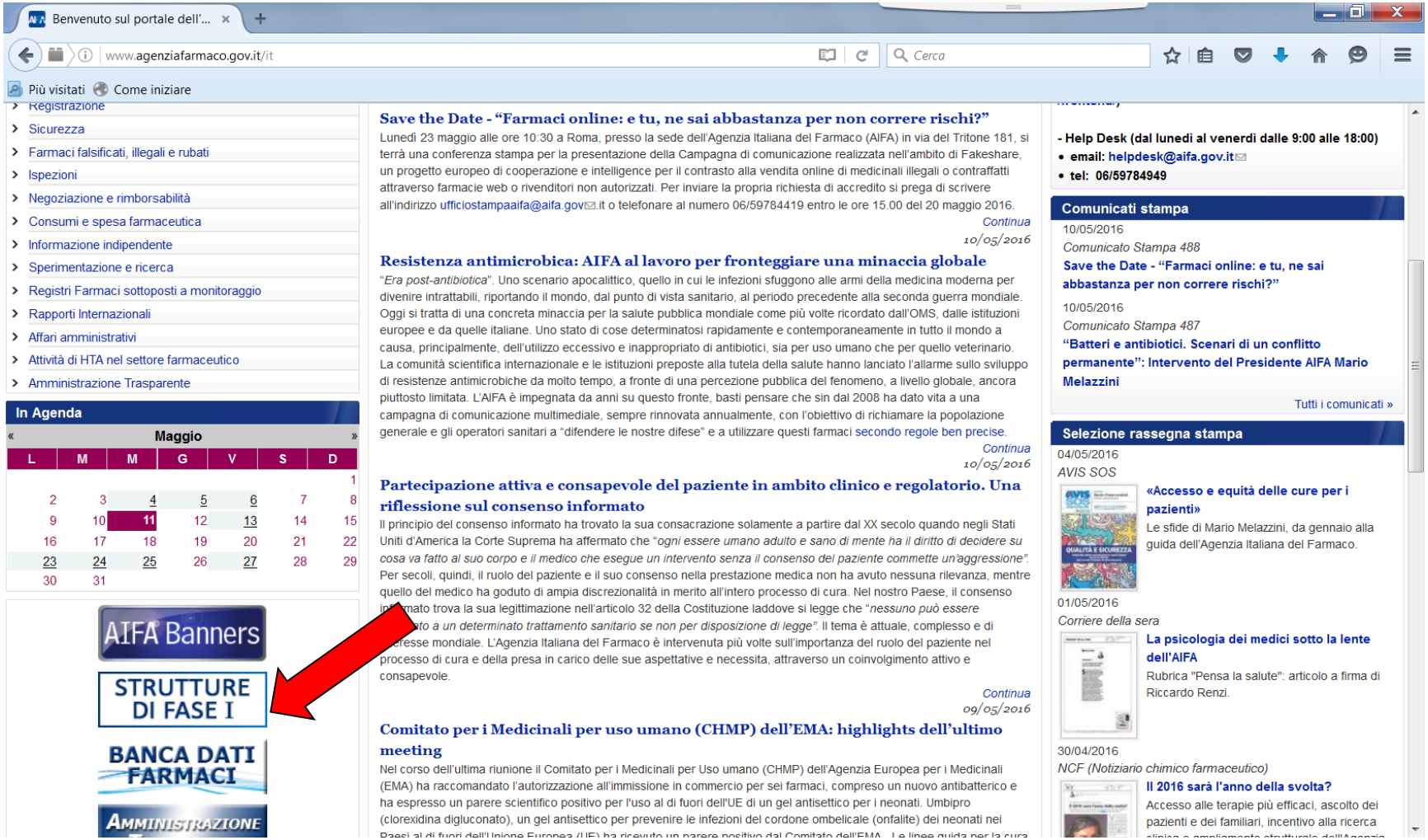
Art.2, comma 1

Le sperimentazioni cliniche di Fase I su volontari sani e su pazienti di cui all'art.1, comma 1 lettera a) della Determina AIFA 19 giugno 2015 in corso o già autorizzate o la cui domanda è stata presentata in forma valida al Comitato etico competente e all'AIFA prima dell'entrata in vigore della suddetta Determina, possono essere rispettivamente concluse o avviate anche in assenza dei requisiti di cui all'art.2 della Determina AIFA 19 giugno 2015.

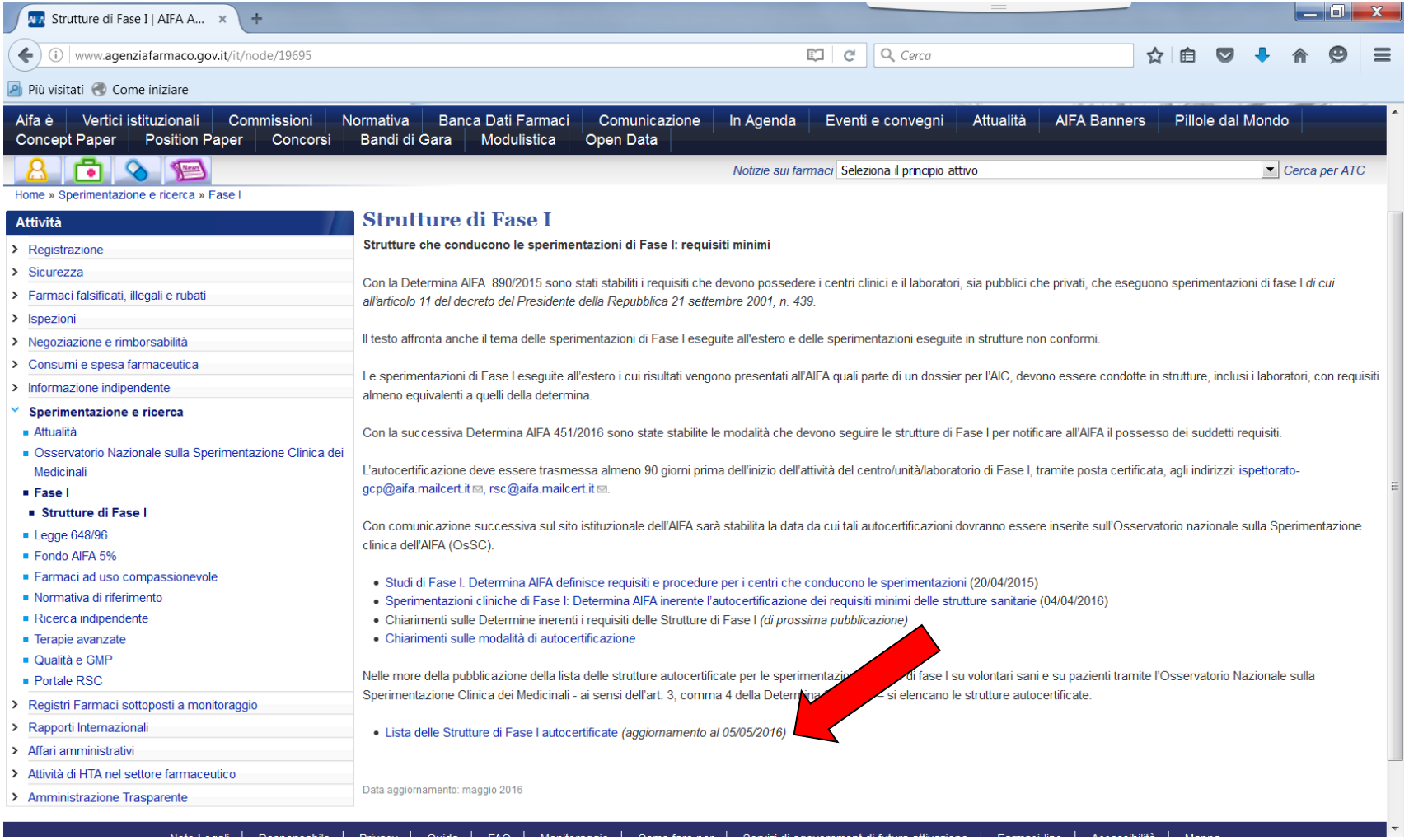
Determina AIFA 29 marzo 2016 relativa all'autocertificazione delle strutture di fase I

Art.4, comma 1

I requisiti di cui all'Appendice 2 della Determina 19 giugno 2015 sono da considerarsi applicabili ai laboratori che eseguono analisi direttamente connesse con gli obiettivi primari e secondari degli studi di fase I. Tali laboratori devono possedere i requisiti di cui alla Determina AIFA 19 giugno 2015, appendice 2 che devono essere autocertificati utilizzando il modulo allegato alla presente Determina. I laboratori privati devono essere altresì certificati dalla ASL competente per territorio, ai sensi dall'art.4 della Determina 19 giugno 2015.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Elenco Strutture di Fase I Autocertificate ai sensi della Determina AIFA del 19 giugno 2015

(al 5 maggio 2016)

Denominazione struttura di FASE I	Riferimento (Ospedale/IRCCS) presso il quale è collocata la struttura	Centro Clinico / Laboratorio di analisi	Studi clinici su pazienti / volontari sani	Città	Provincia	Data inizio possesso requisiti
DIVISIONE SVILUPPO DI NUOVI FARMACI PER TERAPIE INNOVATIVE	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA	Centro clinico e laboratorio di analisi	Pazienti	Milano	MI	04/04/2016
RESEARCH TOXICOLOGY CENTRE S.P.A. (R.T.C.)	N/A	Laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Pomezia	RM	06/04/2016
RBM S.P.A ISTITUTO DI RICERCA BIOCHIMICHE "A. MARXER"	GRUPPO MERCK	Laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Colleretto Giacosa	TO	06/04/2016
UNITA' DI FASE I - ISTITUTO CLINICO HUMANITAS	IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS	Centro clinico e laboratorio di analisi	Pazienti	Rozzano	MI	06/04/2016
BIOINDUSTRY PARK SILVANO FUMERO S.P.A. - ABLE BIOSCIENCES	N/A	Laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Colleretto Giacosa	TO	26/08/2014
MENARINI RICERCHE S.P.A.	CAMPUS MENARINI RICERCHE	Laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Pomezia	RM	07/04/2016
CATANIA POLICLINIC CLINICAL TRIAL UNIT	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO VITTORIO EMANUELE	Centro clinico e laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Catania	CT	08/04/2016
CONSORZIO UNIVERSITARIO UNIFARM - LABORATORIO BIOANALITICO	N/A	Laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Catania	CT	08/04/2016
UNITA' DI FASE 1	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA	Centro clinico	Pazienti	Parma	PR	08/04/2016
CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI	Centro clinico e laboratorio di analisi	Pazienti	Aviano	PN	08/04/2016
UNITA' OPERATIVA EMATOLOGIA-CAVO	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA S. ORSOLA MALPIGHI DI BOLOGNA	Centro clinico	Pazienti	Bologna	BO	14/04/2016
UNITA' OPERATIVA ONCOLOGIA MEDICA-ARDIZZONI	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA S. ORSOLA MALPIGHI DI BOLOGNA	Centro clinico	Pazienti	Bologna	BO	14/04/2016
SAN MATTEO PHASE I CLINICAL TRIAL UNIT AND EXPERIMENTAL THERAPY	FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO	Centro clinico e laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	Pavia	PV	27/04/2016

Grazie per l'attenzione

CONTATTI

Tel: 0039 06 5978 4357
email: a.delvecchio@aifa.gov.it
website: www.agenziafarmaco.gov.it