

La normativa:

le good clinical practices

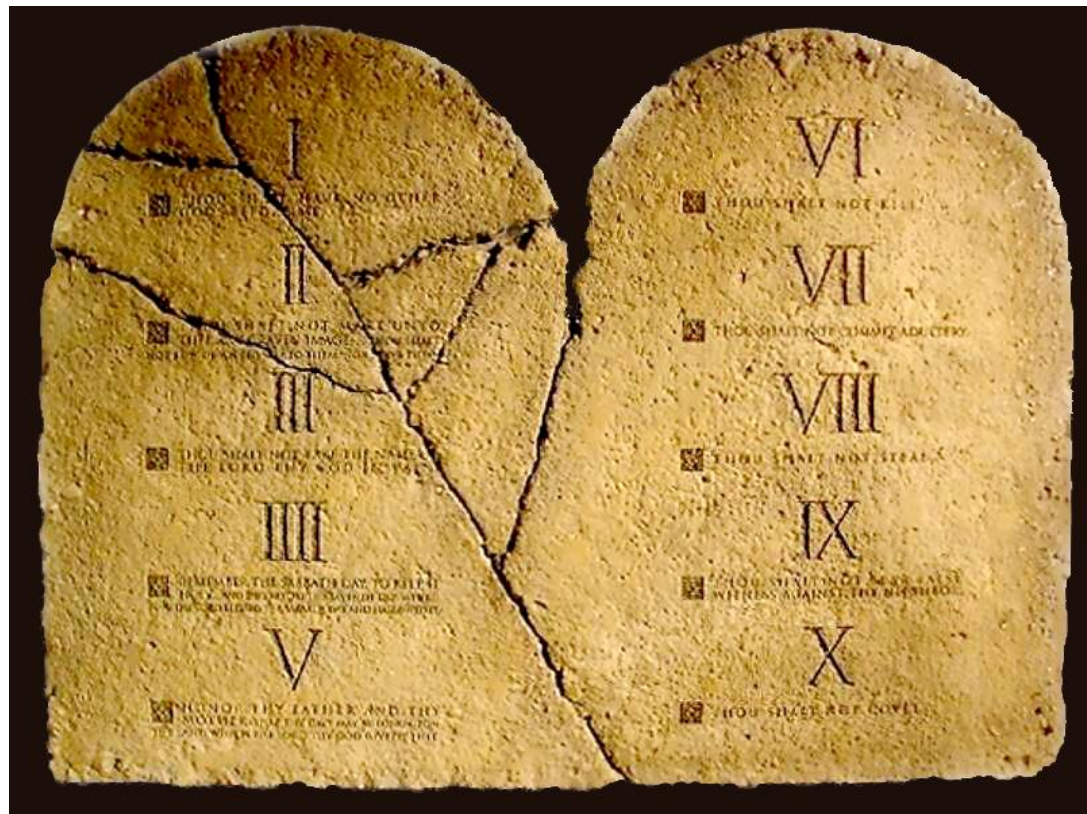
Corso BVS-P
30/9/2021

Elisa Perfetti



**Coord.di Ricerca Clinica
Direzione Sanitaria di Presidio
ASL BI**

Fare ricerca = rispettare delle regole



GCP: definizione

Le norme di buona pratica clinica
(GCP: Good Clinical Practices)

Sono un insieme di requisiti riconosciuti
Come **standard** internazionale di **etica** e **qualità** scientifica
che devono essere osservati
per progettare, condurre, registrare e
comunicare gli esiti
delle sperimentazioni **cliniche**
(ossia che coinvolgono soggetti umani).

GCP: SCOPO

L'aderenza agli standard garantisce pubblicamente non solo la TUTELA DEI DIRITTI, della SICUREZZA e del BENESSERE dei soggetti che partecipano allo studio , in conformità con i principi stabiliti dal codice di Norimberga (1947) e dalla dichiarazione di Helsinki (1964), ma anche l'ATTENDIBILITA' dei dati relativi allo studio clinico e quindi la credibilità dei risultati.

Perché?

Le GCP costituiscono, negli anni 80,
la prima standardizzazione delle
procedure (Europa +USA +Giappone)

Nascono con la finalità di 'linee guida'
predisposte nel 1995 da ICH: *"International
Conference on Harmonization of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use"*

Approvate da EMA nel 1996

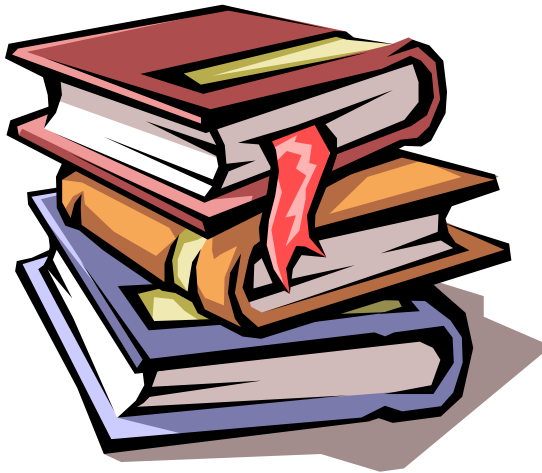


In Italia vengono
recepite con
decreto ministeriale
nel 1997

Good Clinical Practice o Buona Pratica Clinica (CPMP/ICH/135/95) ; DM 15-7-97

D.M. 15 luglio 1997: Recepimento delle linee guida dall'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Supplemento ordinario Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 Agosto 1997



la 'bibbia' del ricercatore

~~Linee
guida~~

Legge > ispezioni
sanzioni

...

Good Clinical Practice - capitoli

DM 15-7-97

1. **Glossario**
2. **Principi di ICH -GCP**
3. **Comitato etico**
4. **Sperimentatore**
5. **Sponsor**
6. **Protocollo**
7. **Dossier per lo sperimentatore**
8. **Documenti essenziali**

Good Clinical Practice: CAPITOLO 2 principi di GCP

principi a tutela del paziente {
etica
sicurezza

**principi a garanzia della
qualità della ricerca** {
Studi validi scientificamente
Approvati da CE indipendenti
Personale qualificato
procedure

Good Clinical Practice:

CAPITOLO 2 principi a tutela del paziente ⁽¹⁾

2.1 Rispetto di principi etici: gli studi devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla dichiarazione di Helsinki e che rispettano GCP e disposizioni normative

→ 1° REQUISITO E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE:
conoscere GCP e normativa

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Decreto_Ministeriale_15luglio1997.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-clinical-practice-e6r2-4-step-2b_en.pdf

Good Clinical Practice:

CAPITOLO 2 principi a tutela del paziente ⁽²⁾

2.9 Consenso informato:

il consenso informato deve essere ottenuto liberamente da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio

- valutato e approvato dal CE
- ATTO MEDICO
- Il processo di ottenimento va documentato
- Consenso al trattamento dati personali [Reg. UE 2016/679](#)

Good Clinical Practice:

CAPITOLO 2 principi a tutela del paziente ⁽³⁾

2.2 Rischi e benefici: rischi/effetti collaterali/inconvenienti vanno valutati in rapporto ai benefici attesi **PER IL PAZIENTE E PER LA COLLETTIVITA'**. Lo studio può essere iniziato e continuato solamente se i benefici giustificano i rischi (es: oncologia)

2.3 Sicurezza del paziente: i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto in sperimentazione devono prevalere sugli interessi della **SCIENZA** e della collettività'

Good Clinical Practice: CAPITOLO 2

principi a garanzia della qualità della ricerca ⁽¹⁾

2.4 IB: le informazioni disponibili, cliniche e non cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto (nell'Investigator Brochure)

2.5 Protocollo: gli studi devono essere scientificamente validi e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato

2.6 Approvazione CE: lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di un comitato etico indipendente

2.8 TRAINING di tutto il personale: tutti gli individui coinvolti nello svolgimento di uno studio devono possedere l'istruzione, la preparazione e l'esperienza necessaria ad assolvere le loro specifiche mansioni

Good Clinical Practice: CAPITOLO 2

principi a garanzia della qualità della ricerca ⁽²⁾

2.10 documenti originali: ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata trattata e conservata in modo da permettere un accurato resoconto interpretazione e verifica (Cio' che non è documentato 'non esiste')

2.11 Riservatezza e confidenzialità: deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti

2.12 Farmaco Sperimentale: i prodotti in sperimentazione devono essere preparati gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) e impiegati come descritto nel protocollo

2.8 Procedure: devono essere predisposte procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio

CAPITOLO 3 IL COMITATO ETICO

Una struttura indipendentevolta all'approvazione e la revisione costante del protocollo dello studio e dei suoi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare (Art. 1.31 GCP).

3.1 Responsabilità : Un IRB/IEC deve tutelare i diritti, la sicurezza, ed il benessere di tutti i soggetti che partecipano allo studio.

3.2 Composizione, Funzioni e Operatività

3.3 Procedure (Determinazione della sua composizione, Programmazione degli incontri, comunicazione ai suoi membri e gestione delle riunioni...)

Nessun soggetto deve essere ammesso ad uno studio prima che l'IRB/IEC non abbia fornito approvazione scritta/parere favorevole sullo studio.

CAPITOLO 4 LO SPERIMENTATORE

Lo sperimentatore (PI : Principal Investigator) è il responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione (Art. 1.34 GCP).

Lo sperimentatore è definito come il **medico** o **la persona che esercita una professione riconosciuta nello Stato** ai fini della ricerca in virtù delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento dei pazienti.

LO SPERIMENTATORE

esempio

Titolo: «SOFISEP» :

Studio clinico randomizzato multicentrico aperto per la valutazione dell'efficacia del 'lock' dei cateteri venosi centrali totalmente impiantabili con soluzione fisiologica verso soluzione eparinata

Comitato Promotore: BI + FI

obiettivo principale: valutare l'incidenza delle occlusioni del port in relazione al tipo di lavaggio eseguito.

PI: INFERMIERE

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

esempi

Titolo:

Analisi dell'epidemiologia, della farmaco-utilizzazione, del consumo di risorse sanitarie e dei costi assistenziali per il SSN nei pazienti affetti da patologie respiratorie

obiettivo principale: incrocio dei dati di utilizzo di farmaci e strutture ospedaliere di pazienti asmatici x **valutare prevalenza e appropriatezza prescrittiva.**

PI: FARMACISTA/spec. Epidemiologia e farmacologia

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

Secondo le GCP lo Sperimentatore deve possedere alcuni requisiti :

Lo sperimentatore deve essere qualificato per

istruzione, formazione ed esperienza

e darne prova

qualifica del medico

EXTRACT OF CURRICULUM VITAE FOR CLINICAL INVESTIGATOR

LAST NAME, FIRST NAME	DATE, PLACE OF BIRTH
XXXXX, Sabrina-.....-1978, Venaria (TO)

QUALIFICATION and CURRENT APPOINTMENTS

Name of Institution	since
Medical Doctor	Sep 2008
S.O.C. Oncologia Ospedale VERCELLI	

EDUCATION (College University , other Training)

Name of Institution	Obtained	Degree	Date
University of Turin – Italy		M.D.	30-10-2003
University of Turin– Italy		Sp. Oncology	30-10-2007

PREVIOUS APPOINTMENTS and RESEARCH EXPERIENCE

Name of Institution	from	To
Oncology Department	Jan 2004	Jul 2008
IRCC Candiolo (TO) – Italy		

PREVIOUS EXPERIENCE in CLINICAL TRIAL under ICH-GCP REGULATION

Number of trials and therapeutic area	From	To
Co-Investigator/32 phase II-IV trials in Oncology	2003	2008
Co-Investigator/1 phase I trial in Oncology	2004	2008
P.I./11 phase III trials in oncology	2014	present

Trainings on ICH/GCP:

TransCelerate BioPharma: ICH GCP E6 R2	Date Training
	Jun 2018

FOREING LANGUAGES: English: good level (written and spoken)

Author of several papers available on request



Online Good Clinical Practice Cour...
 reed.co.uk



GCP Training - SMO-Pharmina
 smo-pharmina.net



Good Clinical Practice (GCP) Traini...
 luriechildrens.org



CORSI GRATUITI ON LINE

GCP

CERTIFICATO DI GCP (Buona Pratica Clinica)

<https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/elearning/short-courses/>

Durata triennale



Global Health Training Centre

SEARCH

[Home](#)[e-Learning Courses](#)[Professional Development](#)[Community](#)[Resources](#)[e-Seminars](#)[About This Site](#)[FAQ](#)[Short Courses](#)[Modular Courses](#)

Short Courses

For all short courses, a pass mark of 80% is required for certification

****NEW**** [Research in Global Health Emergencies: Ethical Issues](#)

****NEW**** [Transmission, Surveillance, Control and Prevention of Yellow Fever](#)

Short Courses in Clinical Research:

[Introduction to Clinical Research](#)

[ICH Good Clinical Practice E6 \(R2\)](#)

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors. (Please note the ICH guidelines have recently updated their library links - we are currently working through updating these - be aware links to these resources are not live).

[The Research Question](#)

[The Study Protocol: Part one](#)

[The Study Protocol: Part two](#)



Collaboration

We worked with the following organisations and institutions to produce these courses:

[AERAS](#)

[Brain Infections Global](#)

[Brain Infections UK](#)

[Drugs for Neglected Diseases Initiative](#)

[East African Consortium For Clinical Research](#)

Which of the following is **NOT** a principle of GCP
(please select ALL that apply)

1. Any foreseeable risks and inconveniences must be weighed up against any benefits
2. Information must be recorded, handled and stored in a manner that allows accurate reporting, interpretation and verification and which ensures the confidentiality of participants' records.
3. Publication of results is not required if the study results were not as expected.
4. The study protocol must provide inclusion and exclusion criteria, monitoring details and a publication policy.
5. Available non-clinical and clinical information on the investigational medicinal product being used must be adequate to support the study.
6. The study must be conducted according to the Nuremberg Code of 1947

ICH GCP guidelines are a legal requirement and studies found not following it will be terminated

1. TRUE
2. FALSE

When conducting a clinical trial in accordance with GCP, what is the most important consideration above all else?

1. Protection of participants
2. Protocol adherence
3. Accuracy of data
4. Quality checks

CAPITOLO 4 LO SPERIMENTATORE

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

deve essere pienamente a conoscenza dell'impiego appropriato del **prodotto in sperimentazione**,

- come descritto nel protocollo,
- nel dossier per lo sperimentatore aggiornato,
- nelle informazioni sul prodotto ed in altre fonti di informazione fornite dallo sponsor

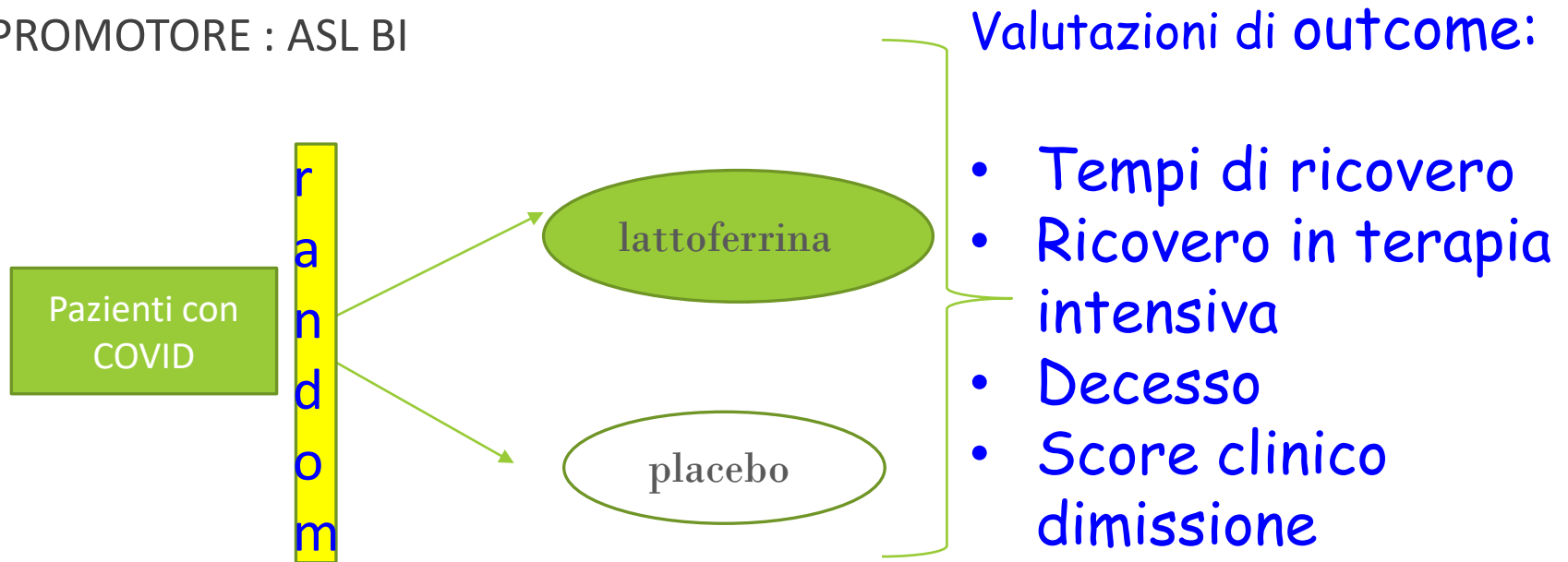
ATTENZIONE ALLA **FONTE** DI INFORMAZIONE

Esempio Studio randomizzato controllato

prodotto nutrizionale

studio "LAC" : Lattoferrina nel trattamento dell'infezione Acuta da COVID-19 in pazienti ospedalizzati: studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con placebo

PROMOTORE : ASL BI



qualifica del medico

PI=pediatra



EXTRACT OF CURRICULUM VITAE FOR CLINICAL INVESTIGATOR			
LAST NAME, FIRST NAME XXXXX,		DATE, PLACE OF BIRTH-.....-1958, Torino	
QUALIFICATION and CURRENT APPOINTMENTS			
Name of Institution Medical Doctor S.O.C. Pediatria Ospedale Biella Via		since Sep 2019	
EDUCATION (College University , other Training)			
Name of Institution		Degree	Date
University of Turin – Italy		M.D.	1983
University of Turin – Italy		Sp. Neonatology	1987
PREVIOUS APPOINTMENTS and RESEARCH EXPERIENCE			
Name of Institution neonatology Department AUSL TO – Italy		From Jan 1990	To Jul 2008
PREVIOUS EXPERIENCE in CLINICAL TRIAL under ICH-GCP REGULATION			
Number of trials and therapeutic area P.I./54 phase III-V <u>European trials with lactoferrin</u>		From 2002	To present
Trainings on ICH/GCP: TransCelerate BioPharma: ICH GCP E6 R2			Date Training Jun 2020
FOREING LANGUAGES: English: good level (written and spoken)			
Author of 120 papers.....			

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

I requisiti CHI LI CONTROLLA? :

- **Le competenze** devono essere giudicate idonee sulla base del suo CV
- ...



- Sia da parte del **comitato etico** sia da parte del **PROMOTORE.**

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

- vigilare **sull'integrità personale** dei soggetti
(es. problemi ? Visite specialistiche...)
- riconoscere le variazioni clinicamente significative e prendere decisioni di tipo medico fino a interrompere la terapia sperimentale

2.7 Responsabilità del medico qualificato:

le cure prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato

CAPITOLO 4 LO SPERIMENTATORE

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

Se lo sperimentatore si fa assistere da **collaboratori** medici o da altri addetti sanitari, costoro devono essere edotti sul protocollo, sulle regole GCP e sulle disposizioni normative in vigore, prodotti sperimentali e compiti/funzioni relativi al protocollo



[BCSG 53-14 PYTHIA Authorization Log

Principal Investigator: _____ Center Name: _____
 Job Title: _____ Center No: _____

Study Personnel, whose signatures and initials appear below, are authorized to perform the following study tasks indicated by codes "A" to "J", on my behalf within the dates indicated. I confirm that they are qualified and appropriately informed about the trial.

A* = finally determine eligibility	D = make CRF entries/corrections	H = _____
B* = obtain informed consent	E = sign CRFs	I = _____
C = perform key trial measurements	F = dispense medication	J = _____
	G = unblinding/breaking the blind	

* Functions marked with an asterisk are considered the sole responsibility of the Principal Investigator, but may be delegated to Co-investigators. Codes H, I and J may be used to specify other tasks or any of the above functions in which study personnel assist the Investigator.

Principal Investigator

Printed Name	Signature	Initials	Date
_____	_____	_____	_____

Participating Center personnel (Please use BLOCK CAPITALS)	Authorization code(s) (see above)	Signature	Initials	Date Authorized From/To + Principal Inv.'s Initials
Name: _____ Job Title: _____ Function: _____				From: _____ To: _____ PI Init: _____
Name: _____ Job Title: _____ Function: _____				From: _____ To: _____ PI Init: _____
Name: _____				From: _____

collaboratori

The IMP temperature was not recorded for 3 days, according to protocol this should have been monitored daily;

who will you hold responsible?

1. Laboratory technician
2. Sponsor
3. Investigator
4. Nurse

Programmare
Prevedere
Organizzare



REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

responsabilità : **adeguatezza delle risorse (4.2)**

- reclutare **numero** previsto di soggetti
- **tempo** sufficiente per eseguire e completare lo studio
- **personale** qualificato e **attrezzature** idonee
- lo sperimentatore deve far sì che tutti professionisti collaboratori siano informati in merito al protocollo, i prodotti in sperimentazione e i loro compiti e funzioni

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

responsabilità :

In caso di **eventi avversi seri** vanno sempre segnalati al **promotore**, ma anche a **comitato etico** e alle **autorità competenti** (Direzione Medica Ospedale) dando tutti i dettagli per descrivere il caso.

evento avverso serio o reazione avversa seria: qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che:

- sia fatale
- metta in pericolo di vita
- richieda il ricovero in ospedale o il suo prolungamento
- porti a invalidità persistente o significativa
- comporti anomalia congenita o difetto alla nascita

AEs and SAEs, as defined by the protocol, are:

1. Only recorded in the case of severe injury or death
2. Carefully and systematically recorded
3. A routine part of all studies and should be ignored

In accordance with GCP the investigator must ensure which of the following:

(Please select all that apply)

1. Recruitment of an adequate number of participants
2. An appropriate amount of time is scheduled to carry out and complete the study effectively
3. Appropriate facilities for the duration of the study
4. All staff receive appropriate training on the study protocol, the investigational product and their duties

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

Responsabilità di **documentare e informare** :

- tutte le **informazioni** sulla sperimentazione clinica devono essere registrate, trattate e conservate in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso, proteggendo al tempo stesso la riservatezza dei dati relativi ai soggetti della sperimentazione.
- E' responsabilità dello sperimentatore la gestione e la conservazione di documenti essenziali (quei documenti cioè che permettono di valutare la conduzione di uno studio, la conformità alle GCP e la qualità dei dati prodotti, generalmente raccolti nel 'master file') e documenti originali (es. cartelle ospedaliere, cartelle ambulatoriali, registri clinici ed amministrativi)
- Annualmente lo sperimentatore deve fornire report della situazione dello studio al comitato etico e, alla chiusura della sperimentazione ... un riassunto dell'esito dello studio.

Regola d'oro

MEETING ANNUALE GIDM - BOLOGNA 20/05/04

**CIO' CHE NON E' DOCUMENTATO o
NON DIMOSTRATO / DIMOSTRABILE**

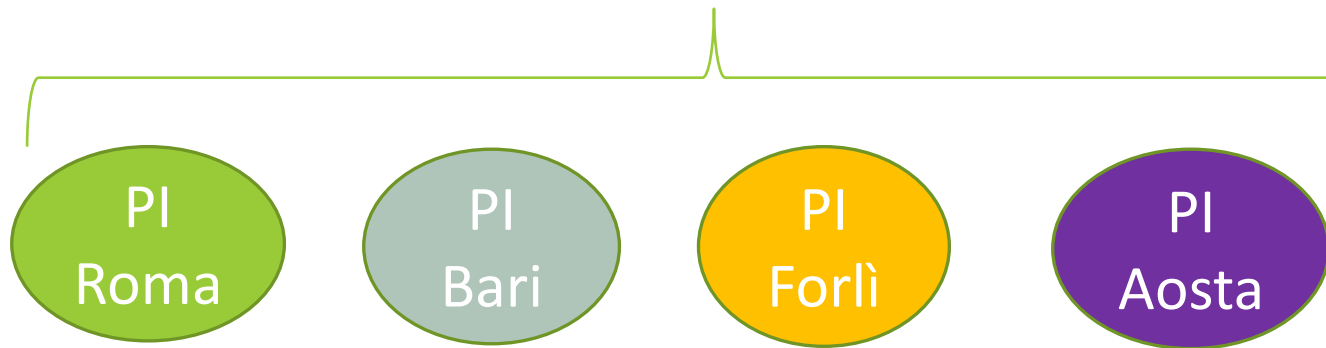
**NON ESISTE:
NON E' MAI STATO FATTO**

Suspension or termination of the study by the investigator should be reported to which of the following groups:

1. Sponsor
2. DSMB
3. IEC/IRB
4. Collaborators
5. All of the above Your correct answer

CAPITOLO 5 LO SPONSOR (o PROMOTORE)

Un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio (Art. 1.53 GCP).



1.54 Sponsor-Sperimentatore Un individuo che dà inizio e conduce, da solo o con altri, uno studio clinico, e sotto la cui diretta responsabilità il prodotto da sperimentare viene somministrato, distribuito o utilizzato da un soggetto. Gli obblighi di uno sponsor-sperimentatore comprendono sia quelli di uno sponsor che quelli di uno sperimentatore.

REQUISITI E RESPONSABILITÀ DEL PROMOTORE

responsabilità :

- **assicurazione e controllo qualità (5.1):** adottare e mantenere sistemi di assicurazione e controllo di qualità per mezzo di SOP (Procedure Operative Standard) scritte
- **progettazione dello studio (5.4):** reclutare personale qualificato per progettare (farmacologi, statistici..) eseguire (monitor, IDCM) e completare lo studio
- **selezione dello sperimentatore (5.6):** accordi scritti obblighi/resp
- **fornitura e gestione prodotto in studio (5.14):** deve fornire ma dopo approvazione del CE
- **informazioni sicurezza (5.16):** segnalare a Autorità competenti, tutti gli sperimentatori e CE tutte le ADR serie e inattese

Parole chiave di GCP

1. TUTELA dei partecipanti: i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.
2. QUALIFICA dei ricercatori: ciascun professionista che partecipi alla realizzazione dell'esperimento deve essere qualificata, in base alla sua istruzione, formazione ed esperienza, ad eseguire i propri compiti.
3. ETICA: Le sperimentazioni cliniche devono essere valide dal punto di vista scientifico e guidate da principi etici in tutti i loro aspetti.
4. QUALITA': Devono essere osservate le procedure necessarie per assicurare la qualità di ogni aspetto delle sperimentazioni.

Addendum alle GCP dal 14/6/2017

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR
PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)
ICH HARMONISED GUIDELINE

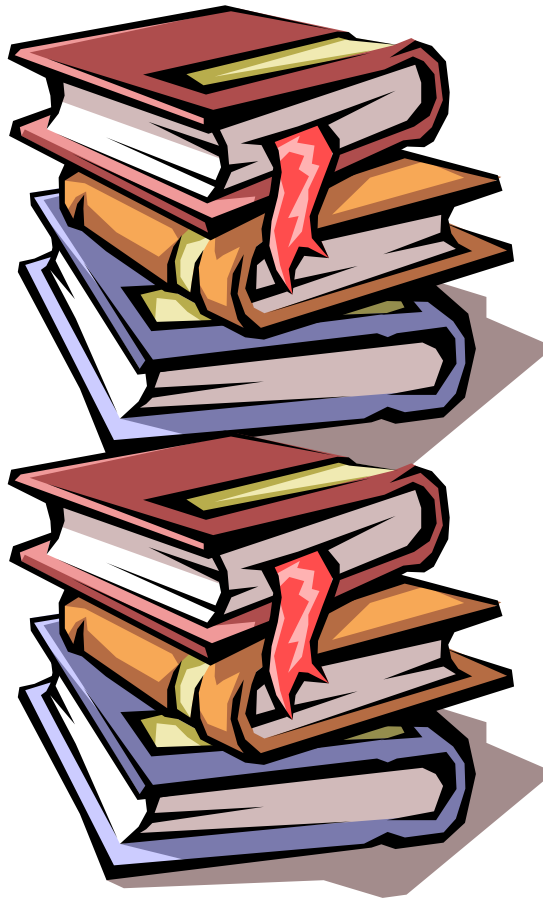
INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)

Current *Step 4* version dated 9 November 2016

Addendum alle GCP

WORK ON PROGRESS: GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R3)

Draft version dated 19 April 2021



la 'bibbia' del ricercatore evolve

Addendum alle GCP **E6(R3)**

ICH
E6(R3)

Overarching Principles and Objectives Document

Sostituirà l'attuale ICH E6(R2)

Annex 1

Interventional Clinical Trials

Sostituirà l'attuale ICH E6(R2)

Annex 2

Non-traditional Interventional Clinical Trials

Comincerà una volta completati il *Principles and Objectives Document* e l'*Annex 1*

E noi cerchiamo di starci dietro..

