



Dalla Ricerca della Qualità alla Qualità della Ricerca

SIMPOSIO GCP
Roma, 5 novembre 2019

Le ispezioni presso le CRO: analisi delle criticità nell'applicazione del DM 15 novembre 2011

Angela Pollicino
Ispettore senior GCP

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 Pollicino**, 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>

Organizzazione di ricerca a Contratto (CRO)

“Un’organizzazione privata (...) con cui il promotore della sperimentazione ha stipulato un contratto per assolvere ad una o più mansioni e funzioni dello sponsor relative allo studio.”

(DM 15 luglio 1997, All.1, 1.20 Glossario)

“Lo sponsor può demandare alcuni o tutti i compiti e le funzioni a lui spettanti in materia di sperimentazione ad una CRO facendosi comunque carico della responsabilità finale per la qualità e la integrità dei dati relativi alla sperimentazione stessa. La CRO ha il compito di adottare sistemi di assicurazione della qualità e di controllo della qualità.”

(DM 15 luglio 1997, All.1, 5. Sponsor)

I requisiti delle CRO

“Con decreto del Ministero della Salute sono stabiliti i requisiti minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica...”

(DLgs. 24 giugno 2003, n. 211, Art. 20 comma 3)

I requisiti delle CRO

DECRETO MINISTERIALE 31 MARZO 2008

“Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”



DETERMINAZIONE 23 DICEMBRE 2008

“Autocertificazione dei requisiti minimi delle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell’articolo 7, commi 5 e 6, e dell’articolo 8 del decreto ministeriale 31 marzo 2008”



DECRETO MINISTERIALE 15 NOVEMBRE 2011



DM 15 novembre 2011 Art.1, comma 1.

Il presente decreto stabilisce i requisiti minimi di cui devono essere in possesso le organizzazioni private di cui all'art. 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, o qualsiasi altro organismo cui il promotore della sperimentazione ha affidato una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica e definite al successivo art. 2 organizzazioni di ricerca a contratto (CRO).



Studi interventistici



Il DM 15 novembre 2011 non si applica alle CRO che seguono gli studi osservazionali e gli studi con dispositivi medici.

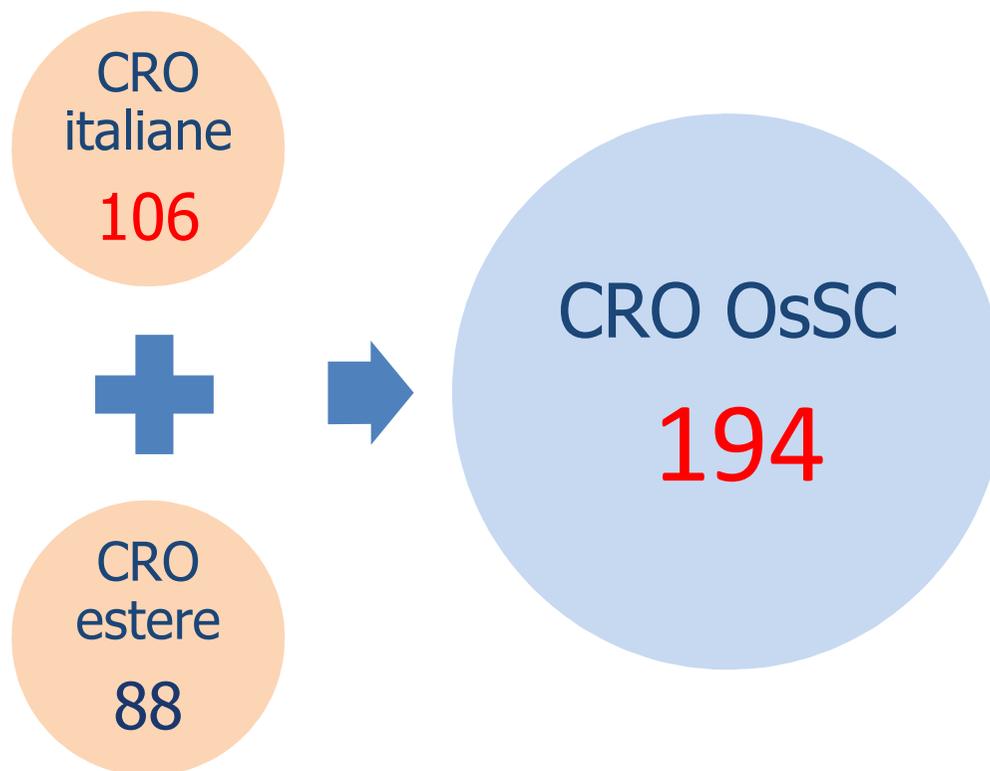
I monitor che operano in tali CRO non possiedono i requisiti di cui al DM stesso



SOSPENSIONE DALLA LISTA DELLE CRO



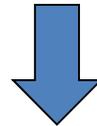
Stato dell'arte



Ispezioni GCP presso CRO

(DM 15 novembre 2011, Art. 7 comma 7)

Verifica compliance delle CRO al DM 15 novembre 2011



Conformità delle autocertificazioni

Verifica del sistema delle CRO di gestione degli studi
clinici in accordo alla GCP-ICH



Verifiche condotte sull'attività delle CRO

Centri Sperimentali	Ispezioni di sistema CRO
84	28

Aree oggetto di verifica ispettiva per l'ispezione di sistema

- Organizzazione generale della CRO
- Formazione del personale
- Procedure Operative Standard e loro gestione
- Gestione degli studi clinici
- Monitoraggio
- Assicurazione di Qualità
- Contratti con Sponsor/CRO
- Data management
- Analisi statistica
- Sistemi elettronici computerizzati
- Medical writing
- Farmacovigilanza
- Gestione del farmaco sperimentale
- Archivi
- TMF

DEVIAZIONI DI CARATTERE GENERALE



Attività in outsourcing

Deviazione

La CRO ha autocertificato ai sensi del DM 15/11/2011 il possesso dei requisiti relativi all'attività di statistica nonostante tale attività non fosse effettuata direttamente ma subappaltata ad altra società che opera con altro sistema di qualità e che non è autocertificata.

Commento

Le società terze a cui vengono subappaltate specifiche attività devono essere autocertificate e devono operare nel sistema di qualità della CRO che autocertifica tali requisiti. La CRO committente deve pertanto possedere un sistema di qualità che comprenda l'attività in questione e provvedere ad elaborare le procedure relative all'attività data in subappalto, al fine di ottemperare a quanto richiesto dal Decreto Ministeriale 15 novembre 2011, Art. 7, comma 4

Autocertificazione e requisiti CRO

Deviazione

La CRO presenta le seguenti non conformità:

- non è fornita di un elenco delle attività che si rende disponibile a compiere come previsto dal DM;
- non ha provveduto a dichiarare, alla voce "altro" del modulo di autocertificazione presentato ad AIFA, le ulteriori attività che la stessa è disposta a svolgere;
- la pagina web aziendale promuove servizi che non sono presenti nell'autocertificazione della CRO, inoltre non opera alcuna distinzione tra i servizi clinici forniti ai sensi del DM 15 novembre 2011 e quelli relativi ai dispositivi medici e ai diagnostici in vitro.

FORMAZIONE DEL PERSONALE



Formazione del personale

Deviazione

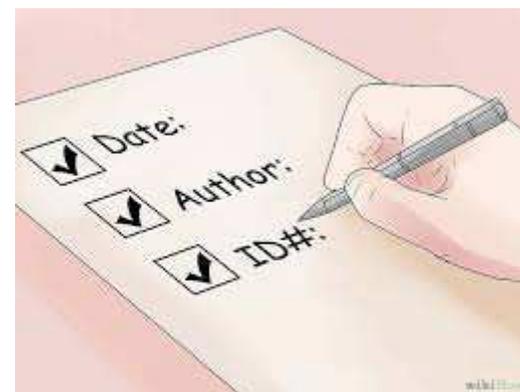
- Manca una programmazione del training;
- la SOP relativa al training non contiene disposizioni specifiche riguardo agli argomenti e alle materie per cui è necessario il training in conformità al DM 15 novembre 2011;
- non viene eseguito un controllo della formazione annuale del personale, volto a verificare il raggiungimento delle 30 ore di formazione teorica di aggiornamento;
- la maggior parte delle ore dedicate alla formazione vengono effettuate come "self-reading".

Commento

La predisposizione e documentata attuazione di un programma annuale di formazione rivolta al personale dipendente e consulente è uno dei requisiti di qualità che una CRO deve soddisfare (DM 15 novembre 2011 Art.3 comma 1 b-5).



PROCEDURE OPERATIVE STANDARD E LORO GESTIONE



POS e loro gestione

1/2

Deviazioni

- Le POS non riportano i riferimenti normativi a supporto dello svolgimento delle attività descritte nel testo delle Procedure, né questi sono elencati in un documento separato. In particolare, trattandosi di una CRO operante in Italia, non vi è riferimento alla normativa italiana e al DM 15 novembre 2011;
- non è stata redatta una POS in cui sia descritta la modalità di richiesta di autorizzazione per studi/emendamenti ai Comitati etici italiani, all'ISS e all'AIFA;

POS e loro gestione

2/2

Deviazioni

- non è presente una POS per la richiesta del farmaco sperimentale da parte del centro sperimentale e su come il farmaco deve essere inviato ai centri sperimentali (DM 21 Dicembre 2007 art.7);
- non è presente una POS/WI specifica sulla gestione delle traduzioni dei documenti (sia quelle gestite internamente sia quelle demandate ad agenzie di traduzione); l'unica attività di traduzione prevista esplicitamente in una POS è quella relativa alla preparazione del Modulo di Consenso informato in caso di template internazionale.

ASSICURAZIONE DI QUALITÀ E AUDIT



ASSICURAZIONE DI QUALITÀ

Deviazione

Il QA (Art.3, DM 15 novembre 2011) non è in possesso dei requisiti richiesti, in merito soprattutto all'attività formativa teorica nel settore dell'assicurazione di qualità in generale e specifica per le attività della CRO.

Commento

I responsabili delle verifiche devono essere qualificati per addestramento ed esperienza per una conduzione appropriata delle verifiche [DM 15 novembre 2011 Art.3, comma 1, lettera b-4) e GCP-ICH 5.19.2b)].

CRO internazionale con sede in Italia 1/2

Deviazione

Il sistema di qualità del sito italiano è risultato inadeguato:

- la filiale italiana non è provvista di un organigramma ad essa dedicato, nel quale siano definite le figure responsabili delle attività della CRO e le persone ad esse attribuite e in cui siano indicati il direttore medico/scientifico e il responsabile QA;
- non è presente un responsabile del Sistema di Qualità della CRO operante in Italia;
- non è previsto un Manuale di Qualità per la gestione locale della CRO Italiana; il Manuale globale adottato riporta solo un generico rimando alle normative locali;

CRO internazionale con sede in Italia 2/2

Deviazioni

- nel sito non sono mai stati effettuati Audit del sistema di Qualità né è stato previsto un programma annuale per il monitoraggio delle attività per cui la CRO si è autocertificata;
- non è previsto un sistema di Audit esterno che garantisca il controllo di qualità delle attività svolte dall'Upper Management, né tale attività è prevista nel Manuale di Qualità;
- la CRO, pur essendosi autocertificata per le attività di auditing e statistica/gestione dei dati, al momento della visita ispettiva risultava sprovvista di un Auditor e di un Responsabile statistico, qualificati ai sensi del DM 15 novembre 2011.

Selezione dei vendor da parte delle CRO

Deviazione

- Non è presente un sistema efficace e robusto per garantire la qualità dei fornitori (ad esempio tramite conduzione di audit in situ);
- non è previsto un sistema per il mantenimento della loro qualifica.

Commento

La qualifica dei fornitori è essenziale per garantire la qualità delle sperimentazioni cliniche. La conduzione di audit presso i fornitori è fondamentale per acquisire conoscenza delle parti terze. L'utilizzo dei questionari non è un'alternativa agli audit ma solo un mezzo per acquisire informazioni sui vendor prima degli audit.

RISPOSTE AI QUESITI PIÙ FREQUENTI



Certificazione CRA

1/4

La CRO, per la quale il monitor ha collaborato per diversi anni, si è rifiutata di rilasciare, a seguito di richiesta formale del CRA, la certificazione attestante l'attività espletata, suggerendo di dimostrare tale attività mediante autocertificazione. È corretto tutto ciò?



Come riportato nel DM 15 novembre 2011, Art. 7 comma 8, "Le CRO, le Aziende farmaceutiche ed i promotori di sperimentazioni cliniche devono rilasciare ai dipendenti e/o collaboratori aventi diritto e che ne facciano richiesta, la documentazione attestante le attività eseguite inerenti il presente decreto."

Certificazione CRA

2/4

Il “Monitor esperto”, sulla base di quanto riportato nell’Art. 4 comma 5 del DM 15 novembre 2011, per poter mantenere tale qualifica deve eseguire annualmente almeno 15 giorni di visite di monitoraggio.

Ai fini della certificazione è possibile conteggiare anche le visite da remoto?

Il DM riporta che il monitor esperto deve effettuare 15 visite di monitoraggio, trattasi pertanto di monitoraggio on-site.

➔ *Nel monitoraggio sugli studi clinici non è contemplato un monitoraggio da remoto, ma un “monitoraggio centralizzato” che consiste in una revisione sistematica “da remoto” sui dati, da associare alle visite on-site. Tale monitoraggio è da intendersi, nell’ottica di ottimizzare l’efficienza dei controlli sui dati, effettuata da personale con qualifiche specifiche (data manager, biostatistico, etc.).*

Certificazione CRA

3/4

Una CRA residente in Italia, che opera da diversi anni in altri paesi europei, cosa deve fare per poter esercitare come CRA in Italia? Quali sono i requisiti richiesti dal DM 15 novembre 2011?



Per esercitare l'attività di monitor in Italia è necessario rispondere ai requisiti richiamati nell'art.4 del DM 15 novembre 2011. Tali requisiti devono essere posseduti sia da un CRA che svolga l'attività come dipendente di una CRO sia da un CRA freelance sia in Italia che in Europa ma che operi sempre all'interno del sistema di qualità della CRO o promotore con cui ha un contratto.

Certificazione CRA

4/4

Per poter svolgere l'attività di monitoraggio, una laurea triennale costituisce un titolo sufficiente o è necessaria una laurea specialistica?



Il Decreto del 15 Novembre 2011, Art. 4 punto 1 a), si riferisce al diploma di laurea che, come stabilito nella Legge 19 novembre 1990, n. 341 "Riforma degli ordinamenti didattici universitari", richiede una durata non inferiore a quattro anni e non superiore a sei. Pertanto il "diploma di laurea" corrisponde alle attuali lauree specialistiche e magistrali.

Monitor esperto e Monitor

Quante visite di monitoraggio devono essere eseguite annualmente da un "Monitor esperto" e da un "Monitor"?

Il "Monitor esperto", sulla base di quanto riportato nell'Art. 4 comma 5 del DM 15 novembre 2011, per poter mantenere tale qualifica, deve eseguire annualmente almeno 15 giorni di visite di monitoraggio.



Il "Monitor" invece, sulla base di quanto riportato nell'Art. 4 comma 6 del medesimo decreto, per poter mantenere l'attività autonoma di monitoraggio, deve eseguire annualmente almeno 1 giorno di visite di monitoraggio.

Statuto CRO

L'Art. 3, comma 1, lett. a), punto 1), del DM 15 novembre 2011, disciplina come requisito minimo "esistenza di atto costitutivo della CRO e relativo statuto, coerente con l'obiettivo della CRO stessa". In base a tale dicitura l'oggetto sociale della CRO deve intendersi esclusivo o è possibile ricomprendere l'attività che andrà a svolgere la CRO all'interno di un oggetto sociale più ampio?



L'atto costitutivo deve essere coerente con l'obiettivo della CRO stessa, sicuramente per quanto riguarda l'attività che la CRO intenda svolgere nell'ambito del settore a cui il DM è rivolto (sperimentazione clinica), ma ciò non esclude la possibilità di che la CRO possa essere coinvolta in altre attività di più ampia portata.

REQUISITI ORGANIZZATIVI CRO 1/3

Il Direttore medico/scientifico della CRO, deve essere un dipendente o può essere anche un consulente?



Il Direttore medico/scientifico è una delle figure responsabili delle attività delle CRO che oltre a dover essere presente in organigramma, deve rispondere a dei requisiti ben specifici (almeno 2 anni di esperienza in uno o più settori medico o scientifici di competenza della CRO) e con l'obbligo di avere 30 ore di aggiornamento ogni 12 mesi nelle tematiche relative alle funzioni ad esso attribuite. Pertanto, la sua presenza non può essere saltuaria con un contratto di consulenza.

REQUISITI ORGANIZZATIVI CRO 2/3

Nel Decreto CRO 15 novembre 2011, si richiede che ogni CRO abbia le seguenti figure:

- Direttore medico/scientifico
- Responsabile del QA

Queste figure si possono trovare all'estero se si tratta di una CRO internazionale?

L' Art. 8 comma 1 del DM 15.11.2011 stabilisce che "Le CRO con sede al di fuori dell'Italia che intendono svolgere attività nel territorio italiano devono avere legale rappresentanza in uno degli Stati Membri dell'Unione Europea e devono possedere requisiti almeno equivalenti a quelli di cui al presente decreto".

Pertanto, nel caso in cui si tratti di CRO internazionale, le posizioni di Direttore medico/scientifico e di Responsabile QA non necessariamente debbono essere presenti a livello locale (sede italiana).

REQUISITI ORGANIZZATIVI CRO 3/3

- Nell'ambito di studi multicentrici in cui sono coinvolti anche centri italiani, il DM 15 novembre 2011 si applica anche a CRO straniere anche quando tali CRO effettuano attività esclusivamente presso centri NON italiani?
- La CRO estera che è attiva solo presso sedi estere deve certificarsi comunque?

Il DM CRO si riferisce esclusivamente alle CRO (sia italiane che straniere) che operano in Italia (DM Art. 3)



Se la CRO non opera su centri italiani non deve autocertificarsi ai sensi del decreto CRO. Tuttavia è necessaria l'autocertificazione dei requisiti per svolgere le attività di analisi statistica e gestione dei dati (articolo 6 del decreto CRO) quando tali attività riguardino anche siti italiani, facenti parte della sperimentazione multicentrica.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



CONTATTI

Angela Pollicino

t. 06.5978 4213

e. a.pollicino@aifa.gov.it

w. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>