



Rapporto ispezioni GCP 2015-2017

Angela Del Vecchio

Roma, 5/11/2019

Simposio GCP 2019: dalla qualità della ricerca alla ricerca della qualità

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>

Rapporto Ispezioni GCP 2015 - 2017

Classificazione e analisi delle deviazioni
alla Good Clinical Practice

Contenuti e metodo

Analizzati tutti i verbale del triennio considerato e utilizzata una lista di categorizzazione prendendo come base l'annex 1 del rapporto EMA "Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP" (Inspection reports to EMA 2000-2012) del 1 dicembre 2014.

Tale lista è stata integrata con la sottocategoria «archivi» nella macrocategoria "generale".

Sono state inoltre aggiunte le macrocategorie DM CRO e quelle relative alle ispezioni ai sensi della Determina 809/2015 nei centri clinici, laboratori e farmacie.

Ciascuna deviazione è stata inserita nelle macrocategorie e sottocategorie.

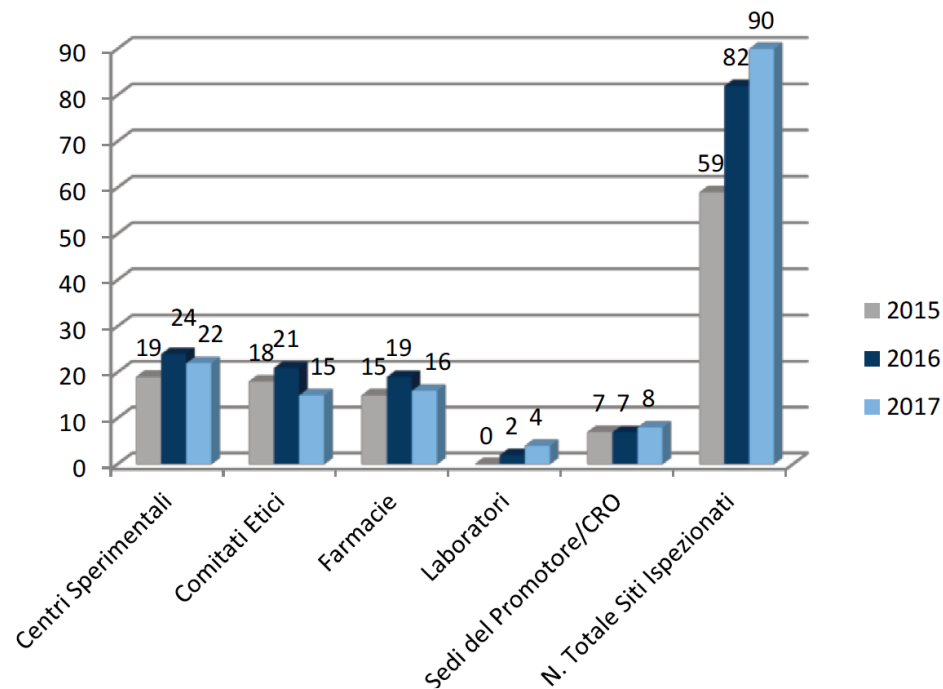
Tab.3 Principali categorie utilizzate per le deviazioni delle ispezioni GCP nella costruzione del database Excel

Medicinale Sperimentale (IMP)
1. fornitura/stoccaggio/recupero/distruzione
2. prescrizione/somministrazione/compliance
3. contabilità del medicinale sperimentale (IMP)
4. produzione/confezionamento/etichettatura
Consenso informato (CI)
5. mancanza del consenso informato presso il sito sperimentale
6. procedura di ottenimento del consenso informato
7. modulo del consenso informato
Comitato etico indipendente (CE)
8. mancanza presso il sito del parere favorevole del comitato etico indipendente
9. parere/emendamenti/notifiche al CE
10. composizione, funzioni e attività del CE
Tutela del soggetto
11. disegno dello studio
12. protezione dei dati personali
13. tutela della sicurezza e del benessere del soggetto
14. copertura assicurativa/ compenso/risarcimento per i soggetti
15. pagamento ai soggetti in sperimentazione

Risultati (tranne fase I)

Le deviazioni considerate fanno riferimento a **197** ispezioni effettuate nel triennio 2015-2017 nei centri clinici (33%), Comitati etici (27.4%), farmacie ospedaliere (25,4%), sedi del promotore/CRO (11.2%)

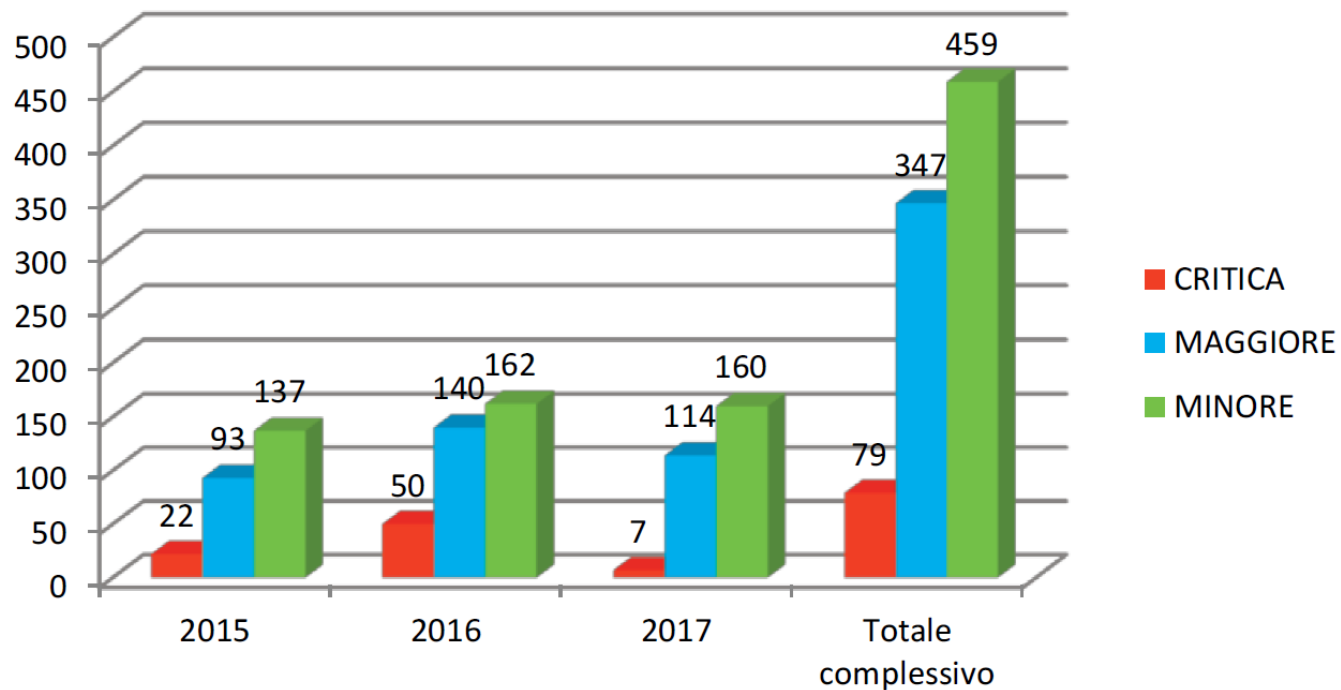
Fig.1 Numero e tipologia di siti ispezionati per anno



Deviazioni

Sono state registrate **885** deviazioni, di cui **79** critiche (8.9%), **347** maggiori (39.2%) e **459** minori (51.9%)

Fig.10 Numero delle deviazioni per grado e per anno



Deviazioni critiche per macrocategoria

Tab.5 Numero e percentuale di deviazioni critiche per macrocategoria

Macrocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)	% sul totale delle deviazioni (N=885)
Gestione degli studi (Promotore/CRO)	19	24,0%	2,1%
Generale	18	22,8%	2,0%
DMCRO	14	17,7%	1,6%
Sito sperimentale	7	8,9%	0,8%
Problematiche regolatorie	6	7,6%	0,7%
Medicinale sperimentale	5	6,3%	0,6%
Consenso informato	4	5,1%	0,5%
Laboratorio/strutture tecniche	3	3,8%	0,3%
Comitato etico indipendente	2	2,5%	0,2%
Tutela del soggetto	1	1,3%	0,1%
Totale complessivo	79	100%	8,9%

Deviazioni critiche per sottocategoria

Tab.6 Numero e percentuale di deviazioni critiche per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)
Requisiti Generali (DM CRO)	8	10,1%
Documenti essenziali	6	7,6%
Rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	5	6,3%
Documenti originali	5	6,3%
Audit	4	5,1%
Controllo della documentazione	4	5,1%
Procedura di ottenimento del consenso informato	4	5,1%
Mancanza presso il sito dell'approvazione dell'Autorità Regolatoria	4	5,1%
Monitoraggio	4	5,1%
Requisiti Monitoraggio (DM CRO)	4	5,1%
Totale	48	60,8%

Macrocategoria	DM CRO
Macrocategoria	Gestione degli studi (Promotore/CRO)
Macrocategoria	Generale
Macrocategoria	Consenso informato
Macrocategoria	Problematiche regolatorie

Tab.6 Numero e percentuale di deviazioni critiche per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)
Requisiti Generali (DM CRO)	8	10,1%
Requisiti Monitoraggio (DM CRO)	4	5,1%

Le deviazioni critiche relative ai "Requisiti Generali e Requisiti monitoraggio" rientrano nella stessa macrocategoria -DM CRO e riguardano:

- mancanza di adeguata e documentata attività di assicurazione di qualità;
- mancanza da parte del QA dei requisiti previsti dal DM CRO;
- mancanza di formazione adeguata con mancata tracciabilità della stessa;
- autocertificazione errata relativamente alla tipologia di attività autocertificate;
- POS inadeguate;
- mancanza di formazione adeguata con mancata tracciabilità della stessa per i monitor (art.4).

Tab.6 Numero e percentuale di deviazioni critiche per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)
Rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	5	6,3%
Audit	4	5,1%
Controllo della documentazione	4	5,1%
Monitoraggio	4	5,1%

Macrocategoria gestione degli studi da parte di promotore/CRO.

Le deviazioni relative al "CSR" riguardano la mancata redazione dello stesso e dei relativi data listing.

Quelle relative agli audit sono: mancanza di audit da parte dello sponsor su CRO o vendor e comunque mancanza di oversight per le attività delegate.

Nel caso della sottocategoria relativa a controllo della documentazione: mancata qualità dei documenti prodotti dallo sponsor e mancato controllo nel caso di modifiche (versioni uguali ma documento diverso).

Per quanto riguarda il monitoraggio, lo stesso non è stato adeguato in quanto non ha evidenziato severe problematiche nella conduzione dello studio, riscontrate in corso di ispezione oppure non è stato effettuato senza porre in atto altre misure di controllo.

Tab.6 Numero e percentuale di deviazioni critiche per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)
Documenti essenziali	6	7,6%
Documenti originali	5	6,3%

Le deviazioni critiche "Documenti essenziali" e "Documenti originali", rientrano nella stessa categoria denominata "Generale" e riguardano, nel primo caso:

- mancanza presso il centro sperimentale o presso il sito dello sponsor di documenti necessari a rendere conforme l'IF o il TMF alle GCP (es. documenti relativi al data management (DM Timeline, DM Project Plan, il DM Communication Plan), alle eCRF elettroniche.

Nel caso della sottocategoria dei documenti originali:

- mancanza di una cartella clinica ambulatoriale per i pazienti, ai sensi del D.Lvo 200/2007, art.18, e mancanza di referti istologici, istochimici, ecc., di ECG, di print-out per es. del breath test e documentazione sulla valutazione delle lesioni effettuata dai radiologi sui criteri RECIST.

Tab.6 Numero e percentuale di deviazioni critiche per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)
Procedura di ottenimento del consenso informato	4	5,1%

Le deviazioni (macrocategoria: CI) riguardano la mancata firma degli aggiornamenti del CI e/o di mancati inserimenti nello stesso (per esempio nome e cognome del paziente e data).

Tab.6 Numero e percentuale di deviazioni critiche per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle critiche (N=79)
Mancanza presso il sito dell'approvazione dell'Autorità Regulatoria	4	5,1%

Le 4 deviazioni relative alla mancanza di approvazione da parte dell'autorità regolatoria (macrocategoria: problematiche regolatorie) riguardano strutture/laboratori privati non riconosciuti idonei ai sensi del DM 19 marzo 1998 ma utilizzati per la sperimentazione senza che il CE ne fosse a conoscenza, in quanto il loro coinvolgimento non era descritto né nel protocollo di studio, né in altri documenti

Conclusioni

Confronto tra il rapporto AIFA (3 anni) e rapporto EMA (12 anni)

EMA: 5685 deviazioni - 532 critiche (9%)
- 2583 maggiori (45%)
- 2570 minori (45%)

AIFA: 885 deviazioni - 79 critiche (8.9%)
- 347 maggiori (39.2%)
- 459 minori (51.9%)

Conclusioni

EMA: tre sottocategorie di deviazioni critiche (CSR, data management, monitoraggio) che riguardano il 27% delle totali sono relative a responsabilità dello sponsor/CRO anche se solo il 21% delle ispezioni sono state effettuate presso tali siti.

AIFA: sei sottocategorie di deviazioni critiche (CSR, audit, monitoraggio, controllo documentazione, DM CRO) che riguardano il 36.8% delle totali sono relative a responsabilità dello sponsor/CRO anche se solo l'11.2% delle ispezioni sono state effettuate presso tali siti (41.7% del totale delle deviazioni critiche)

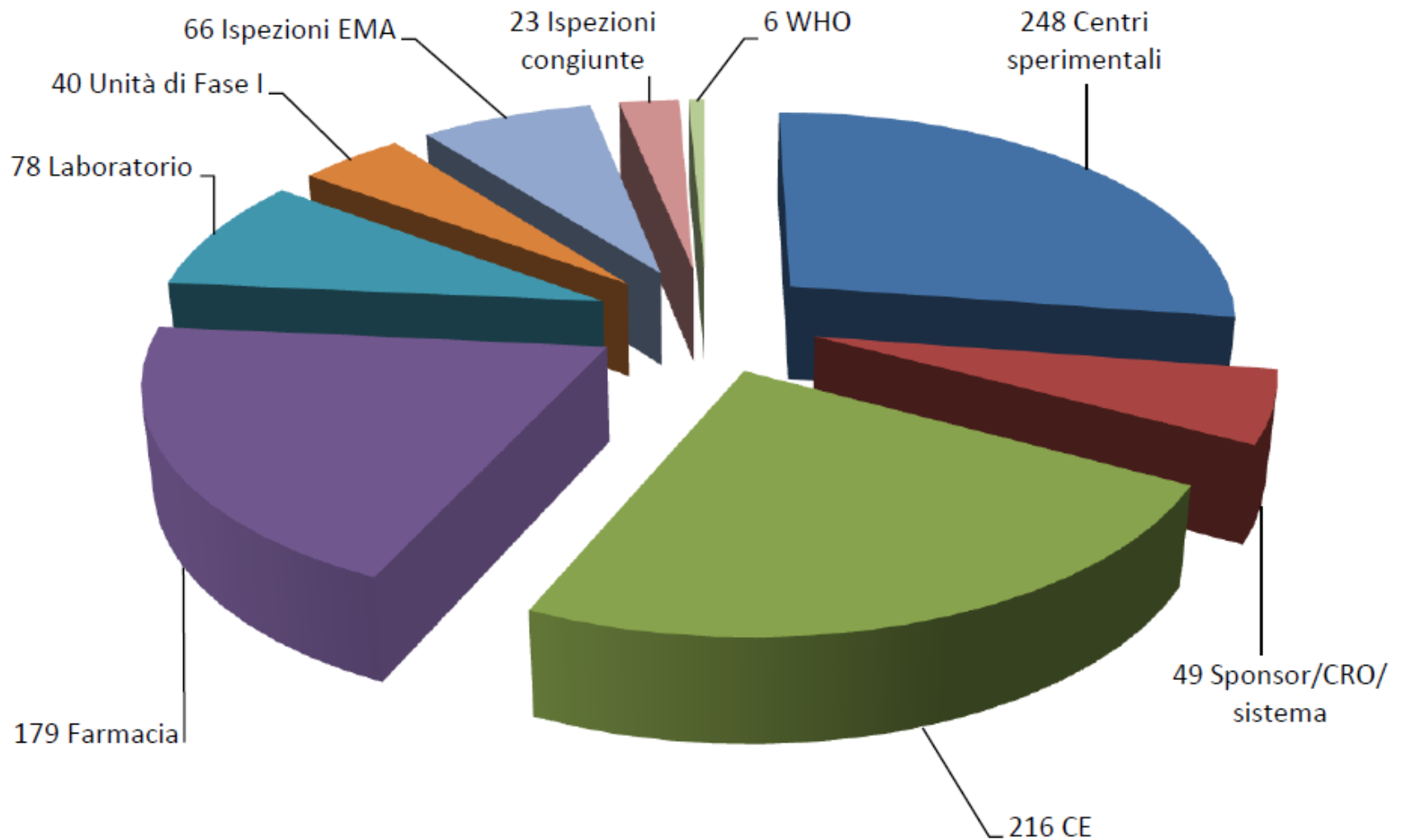
Conclusioni

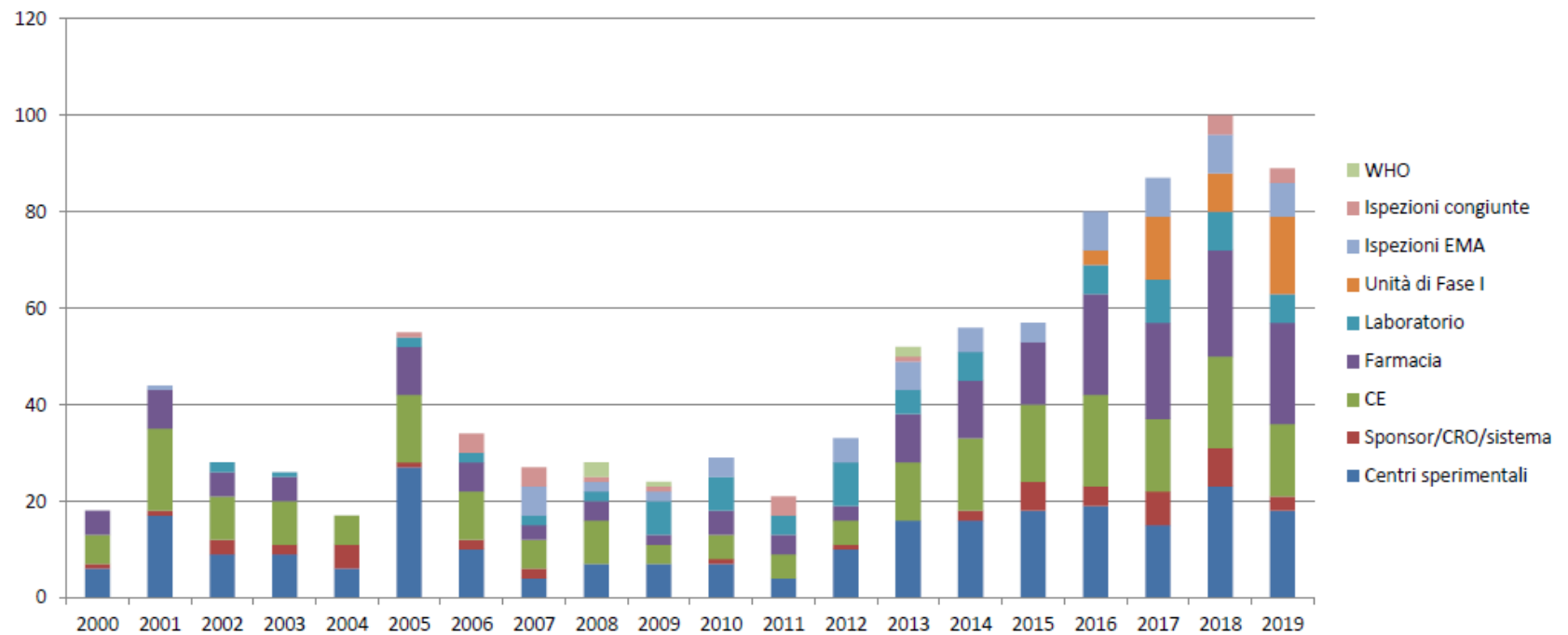
Dal confronto dei 2 rapporti, benché ci siano differenze relativamente a:

- periodo dell'analisi
- numero di ispezioni
- numero di deviazioni
- aree geografiche dei siti

emergono delle similarità che confermano l'armonizzazione dell'approccio italiano con quello europeo

Ispezioni GCP dal 2000: **905**





Grazie per l'attenzione

CONTATTI

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

