

La Determina AIFA sulle strutture di FASE I

Ispezioni – risultanze - chiarimenti - quesiti

Fabrizio Galliccia (Ispettore Senior GCP)

25 maggio 2017 – XXVI CONGRESSO NAZIONALE GIOAR



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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Fabrizio Galliccia**, 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



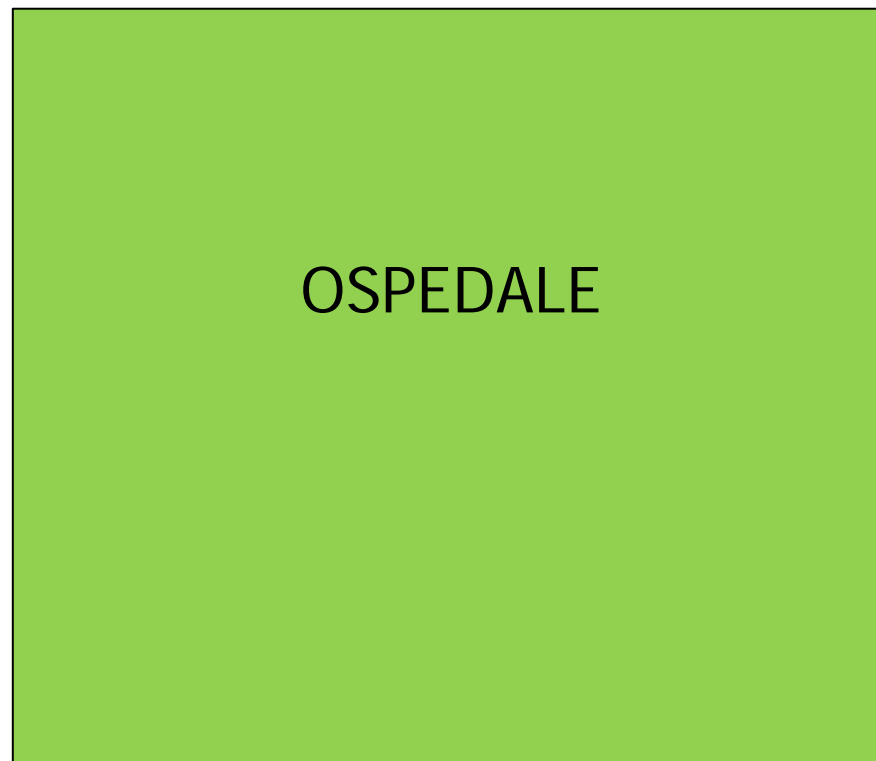
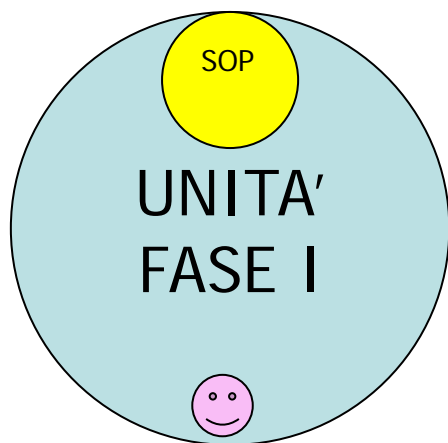
IL PANORAMA

STRUTTURE AUTOCERTIFICATE (ad oggi)	70 (86)
ISPEZIONI CONDOTTE	4

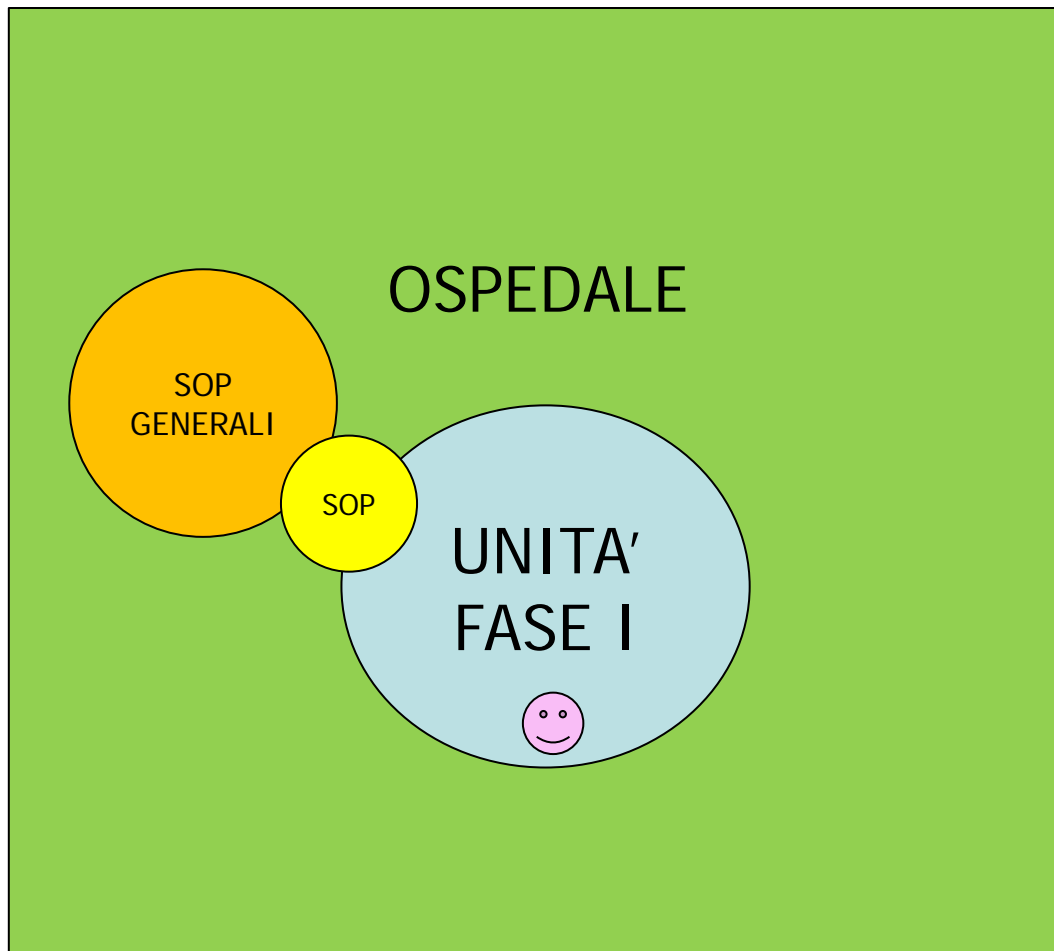
CALABRIA	2
CAMPANIA	4
EMILIA ROMAGNA	16
FRIULI VENEZIA GIULIA	1
LAZIO	7
LOMBARDIA	30
MARCHE	4
PIEMONTE	4
SICILIA	5
TOSCANA	4
UMBRIA	1
VENETO	8
TOTALE	86



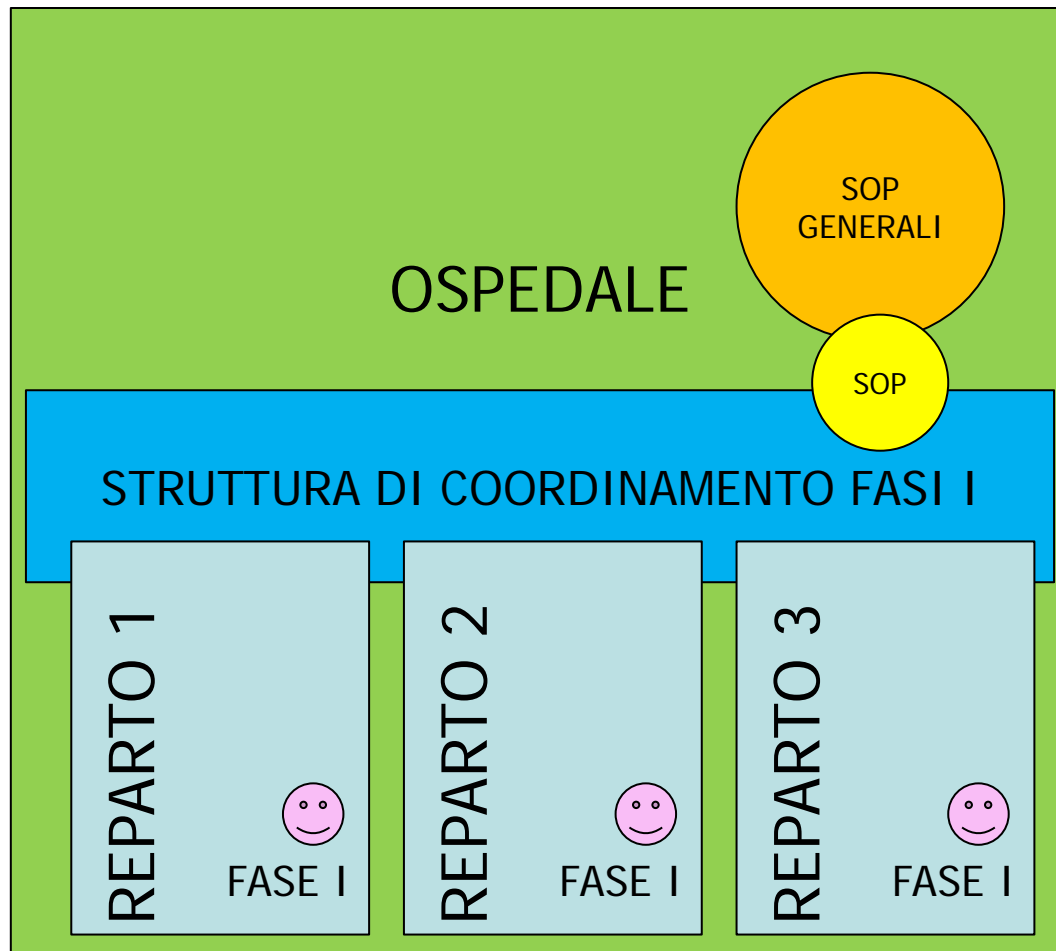
MODELLI DI CENTRI DI FASE I



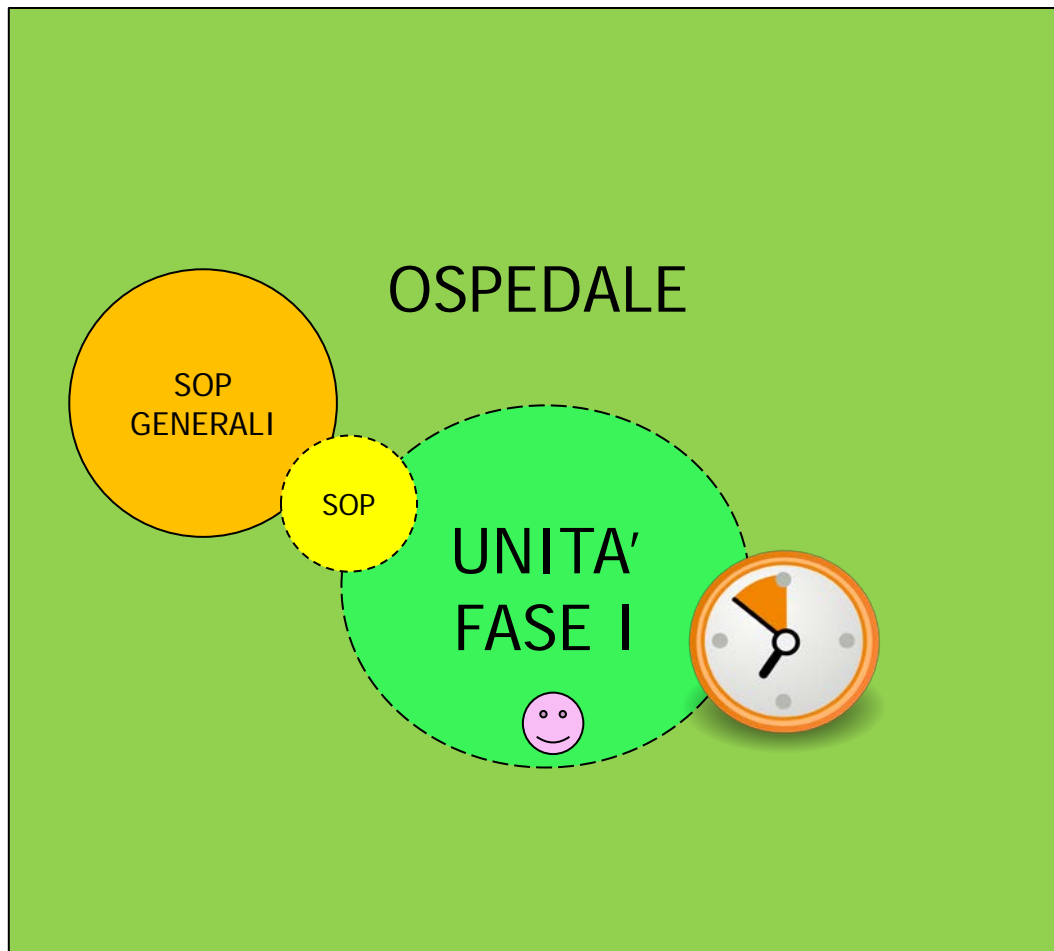
MODELLI DI CENTRI DI FASE I



MODELLI DI CENTRI DI FASE I



MODELLI DI CENTRI DI FASE I



FINDINGS

Q&A

INCONTRI



METODOLOGIA ISPETTIVA

- Le strutture di Fase I devono essere considerate il “Gold Standard” nel panorama delle sperimentazioni
- Consapevolezza della novità della Determina 809/2015
- Requisiti stringenti → grande opportunità di miglioramento
- Sicurezza dei soggetti tra le priorità





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Studi di FASE I/II



È necessario che la parte di Fase II di uno studio approvato come di Fase I/II sia condotto in una struttura con i requisiti della Determina 809/2015?



Studi di FASE I/II

La Fase II di una sperimentazione approvata come Fase I/II può essere condotta in struttura non autocertificata ai sensi della Determina 809/2015 purché la parte relativa alla Fase I sia stata conclusa e i dati siano disponibili al fine di poter iniziare, in maniera consequenziale, la parte relativa alla Fase II?



Clinical Trial Quality Team (CTQT)

All.1 ASPETTI GENERALI-3) Strutture legittimate a condurre sper. di Fase I

Nei casi di conduzione di sperimentazioni di fase I a fini non industriali meglio definite nel D.M. 17 dicembre 2004 (6), è necessario che la struttura oltre a requisiti suddetti, si doti anche di un team per la qualità delle sperimentazioni non profit (Clinical Trial Quality Team/CTQT) che abbia i requisiti e svolga i compiti di cui al documento AIFA CTQT, aprile 2008, “Requisiti minimi per la partecipazione al progetto AIFA per la qualità nelle sperimentazioni a fini non industriali”, pubblicato nel sito web AIFA, “Ispezioni GCP e di Farmacovigilanza/La qualità nelle sperimentazioni non-profit: progetto AIFA” (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-qualit%C3%A0-nelle-sperimentazioni-non-profit-progetto-aifa>), e successivi aggiornamenti. Questo Team per la qualità può essere dedicato alla Unità di fase I della struttura o potrà operare per tutte le sperimentazioni non profit della struttura ospedaliera, comprese quelle di fase I, condotte nei diversi reparti ospedalieri.



Clinical Trial Quality Team (CTQT)

SCOPO: garantire la qualità e la conformità alle GCP delle sperimentazioni non industriali

- Regolamento interno
- Organigramma con sufficiente numero di persone qualificate
- Requisiti professionali e training
- Operare in accordo a POS

ATTIVITÀ

- Revisione della documentazione (protocollo/CI/CRF)
- Preparazione del Piano di Monitoraggio e condurre il monitoraggio
- Organizzazione dell'IF
- Verifiche a fine studio (completezza documentazione/risoluzione CAPA/archiviazione/contabilità/accuratezza del report)
- Organizzare la formazione
- Promuovere attività di network con le altre strutture e i CE



Obblighi del Direttore Medico

All.1 ASPETTI GENERALI-3) Strutture legittimate a condurre sper. di Fase I

In ogni caso il direttore medico dell'Unità e/o del laboratorio, deve notificare per scritto all'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA ogni deviazione riscontrata durante la conduzione dello studio presso l'Unità stessa, che riguardi:

- deviazioni critiche dalle GCP;
- deviazioni dal protocollo di studio e successivi emendamenti;
- il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati

entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti.

Tali comunicazioni devono essere inoltrate anche al promotore della sperimentazione ed alla CRO eventualmente coinvolta.

CHIARA MENZIONE NELLA JOB DESCRIPTION!!

Comunicazione di gravi violazioni

(Art. 52, comma 2 del REGOLAMENTO UE 536/2014)

Ai fini del presente articolo, per “grave violazione” (serious breach) si intende una violazione suscettibile di ripercuotersi in misura significativa sulla sicurezza e sui diritti di un soggetto o sull’affidabilità e sulla robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

REQUISITI UNITÀ CLINICHE

App.1-A-3) Emergenze

d) L'Unità di fase I deve essere realizzata in modo da garantire l'accesso facilitato ad una ambulanza: porte, corridoi ed ascensori devono permettere il trasporto di una barella senza difficoltà.

e) L'Unità deve avere un sistema validato di gestione immediata delle emergenze (rianimazione e stabilizzazione) e di trasferimento successivo all'Ospedale di riferimento, quando necessario. Periodicamente lo staff dell'Unità deve partecipare a simulazioni dei diversi tipi di emergenze che possono verificarsi presso l'Unità stessa. Tali simulazioni devono essere documentate.



REQUISITI UNITÀ CLINICHE

App.1-A-1) Organizzazione

d) L'Unità deve avere un'area per il ricovero dei soggetti che possieda le seguenti caratteristiche:

- essere abbastanza spaziosa in modo da permettere il passaggio delle attrezzature mediche;
- letti inclinabili e adattabili per il peso;
- testate dei letti fornite di presa elettrica e campanello per chiamare gli infermieri; inoltre ogni testata deve essere munita di Unità terminali per la somministrazione di gas medicinali (O₂, vuoto e Aria Medica).

Non ammesse bombole!

g) I servizi igienici devono essere in un numero sufficiente rispetto ai soggetti ricoverati e devono essere forniti di serrature che permettano l'apertura degli stessi anche dall'esterno in caso di emergenza.



REQUISITI UNITÀ CLINICHE

App.1-A-4) Personale

- un direttore medico, abilitato alla professione, responsabile della supervisione clinica degli studi, laureato in medicina e chirurgia da almeno 8 anni, con specializzazione in area medica e con documentata esperienza internistica, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica;
- un medico farmacologo o con documentata esperienza nel settore;
- uno o più medici (laureati da almeno 5 anni) di cui almeno uno con conoscenza delle procedure di rianimazione e almeno uno, nei casi di sperimentazioni su volontari sani, con specializzazione in discipline farmacologiche o documentata esperienza nel settore;



REQUISITI UNITÀ CLINICHE

App.1-A-4) Personale

- almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci (conservazione, dispensazione, contabilità del farmaco sperimentale, altre mansioni connesse con la gestione dei medicinali sperimentali e dei farmaci per l'emergenza);
- almeno un infermiere, con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, con conoscenza e documentata formazione nelle procedure di rianimazione e nelle GCP (Infermiere di Ricerca);
- almeno una persona con laurea idonea incaricata del trattamento e della conservazione dei materiali biologici raccolti durante lo studio e della loro trasmissione al laboratorio incaricato delle analisi;
- lo sperimentatore principale deve avere esperienza clinica rilevante e specializzazione attinente alla patologia trattata; detti requisiti devono essere documentati;



REQUISITI UNITÀ CLINICHE

App.1-A-4) Personale

- un responsabile QA, in possesso di requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011 (11);

→ Art. 3

- un monitor facente parte dell'organigramma dell'Unità stessa o fornito da ciascun promotore per ogni specifica sperimentazione; tali monitor debbono essere in possesso di requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011;

→ Art. 4

- un auditor in possesso dei requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011 per una verifica (audit) almeno annuale sul sistema di qualità della struttura e almeno su una sperimentazione condotta nell'anno;

→ Art. 5

e) Qualora l'Unità svolga attività di analisi statistica e/o gestione dei dati si dovrà dotare del personale e dei requisiti previsti dall'art. 6 del D.M. 15 novembre 2011.

→ Art. 6



REQUISITI UNITÀ CLINICHE

App.1-A-4) Personale

- almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci (conservazione, dispensazione, contabilità del farmaco sperimentale, altre mansioni connesse con la gestione dei medicinali sperimentali e dei farmaci per l'emergenza);
- almeno un infermiere, con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, con conoscenza e documentata formazione nelle procedure di rianimazione e nelle GCP (Infermiere di Ricerca);
- almeno una persona con laurea idonea incaricata del trattamento e della conservazione dei materiali biologici raccolti durante lo studio e della loro trasmissione al laboratorio incaricato delle analisi;
- lo sperimentatore principale deve avere esperienza clinica rilevante e specializzazione attinente alla patologia trattata; detti requisiti devono essere documentati;



REQUISITI UNITÀ CLINICHE

Appendice 1

C) Requisiti di qualità

L'Unità deve avere un appropriato sistema di assicurazione di qualità (QA) e designare un responsabile della gestione di tale sistema; quanto sopra deve rispondere ai requisiti previsti dal D.M. 15 novembre 2011 (art. 3, comma 1, lettera *b*).

L'Unità deve avere SOP scritte, per ogni aspetto legato allo studio, di cui almeno quelle indicate in appendice 3, da integrare con SOP specifiche secondo la specificità della struttura e della sperimentazione.

Verifiche indipendenti della struttura clinica (audit) devono essere condotte per assicurare la conformità della stessa alla normativa vigente in materia e alle procedure operative standard. Rapporti degli audit devono essere preparati e conservati.



REQUISITI DEI LABORATORI

A) Requisiti di carattere generale

Il laboratorio che effettua le analisi connesse con le sperimentazioni di fasi I per svolgere la propria attività deve essere conforme ai requisiti nazionali, regionali e locali in materia (D.P.R. 14 gennaio 1997, etc.) e ottenere le relative autorizzazioni dalle autorità locali, secondo le normative vigenti in materia.

In ogni caso il laboratorio deve partecipare a programmi accreditati di controllo di qualità, interni ed esterni ed avere l'accreditamento regionale, ove previsto, o una certificazione di qualità specifica per i laboratori.

I laboratori sia pubblici che privati devono essere conformi alle Good Laboratory Practice (GLP)(7) per le parti applicabili. Questo significa che non devono essere necessariamente certificati GLP, ma devono soddisfare i requisiti previsti dalle GLP limitatamente alle attività effettuate dal laboratorio stesso. Il possesso di una certificazione GLP non garantisce di per sé l'esecuzione in GCP di sperimentazioni non legate a tale certificazione.



ALS (Advanced Life Support)



Nel caso di Centri che possano garantire interventi di emergenza avanzati è necessario che tutti i medici della struttura siano trainati sugli standard Advanced Life Support (ALS)?



ALS

Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza avanzati (App. 1, lettera B)

c) L'Unità sperimentale di fase I deve dimostrare che personale con esperienza e formato adeguatamente nel settore delle emergenze, tramite superamento, almeno ogni 2 anni, di corso di Basic Life Support (BLS/D), sia presente nei giorni di somministrazione dell'IMP. I medici in servizio presso il Centro devono essere formati oltre che sul Basic Life Support (BLS/D) anche sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali, Advanced Life Support (ALS) e devono avere esperienza nella gestione delle emergenze mediche.

È necessario che nei giorni di somministrazione dell'IMP sia garantita e documentata la presenza di almeno un medico che abbia ricevuto formazione sugli standard del supporto avanzato Advanced Life Support (ALS).

Ciascun Centro/Unità/Struttura di Fase I autocertificato potrà decidere in maniera autonoma il numero di medici da formare sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali (ALS).



CONCLUSIONI

- Le ispezioni GCP di verifica sono state una grande opportunità di confronto
- Grande coinvolgimento e dedizione di tutto il personale delle strutture
- Accresciuta consapevolezza dei ruoli del personale
- Evidente effetto positivo di crescita su tutto il resto della struttura sanitaria che comprende la struttura di fase I

