

# 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



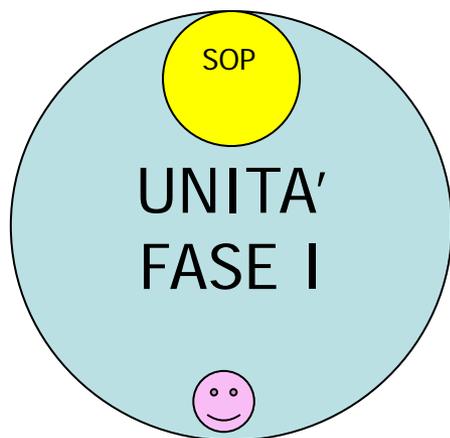
# IL PANORAMA

<b>STRUTTURE AUTOCERTIFICATE (ad oggi)</b>	<b>70 (86)</b>
<b>ISPEZIONI CONDOTTE</b>	<b>4</b>

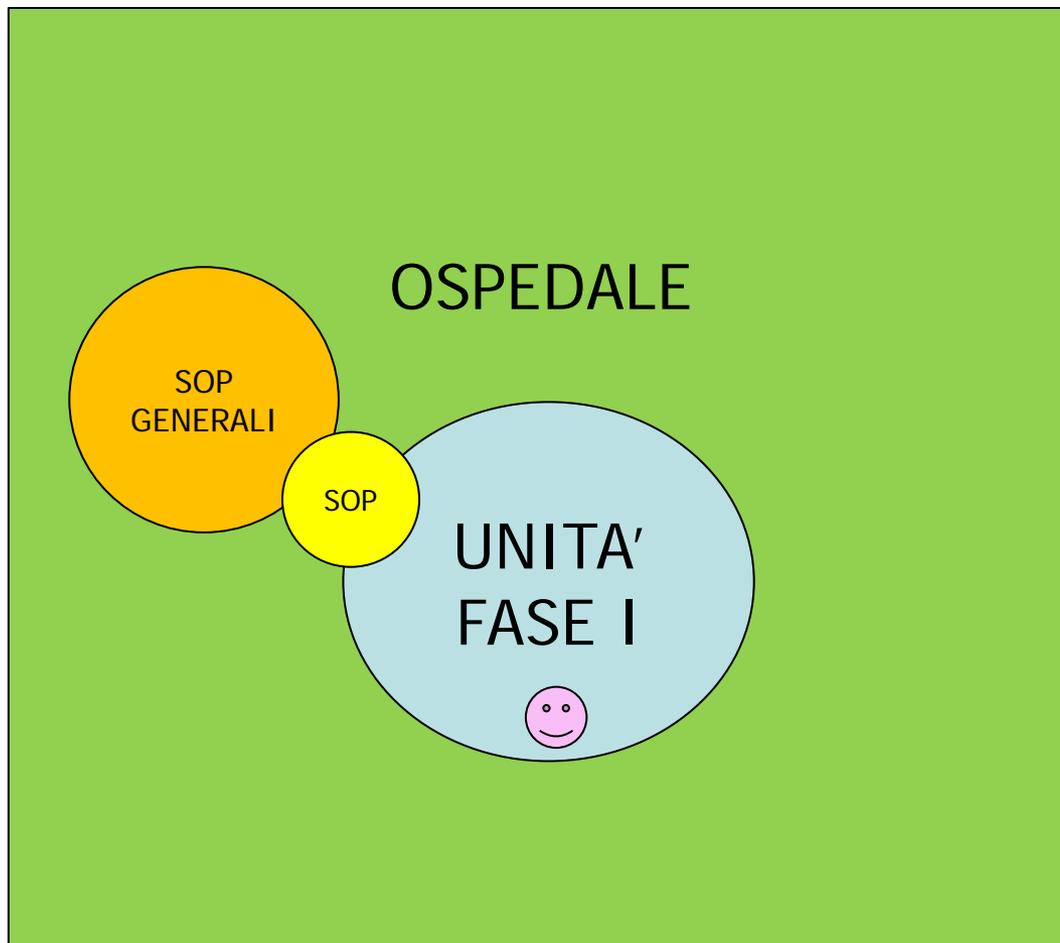
CALABRIA	2
CAMPANIA	4
EMILIA ROMAGNA	16
FRIULI VENEZIA GIULIA	1
LAZIO	7
LOMBARDIA	30
MARCHE	4
PIEMONTE	4
SICILIA	5
TOSCANA	4
UMBRIA	1
VENETO	8
<b>TOTALE</b>	<b>86</b>



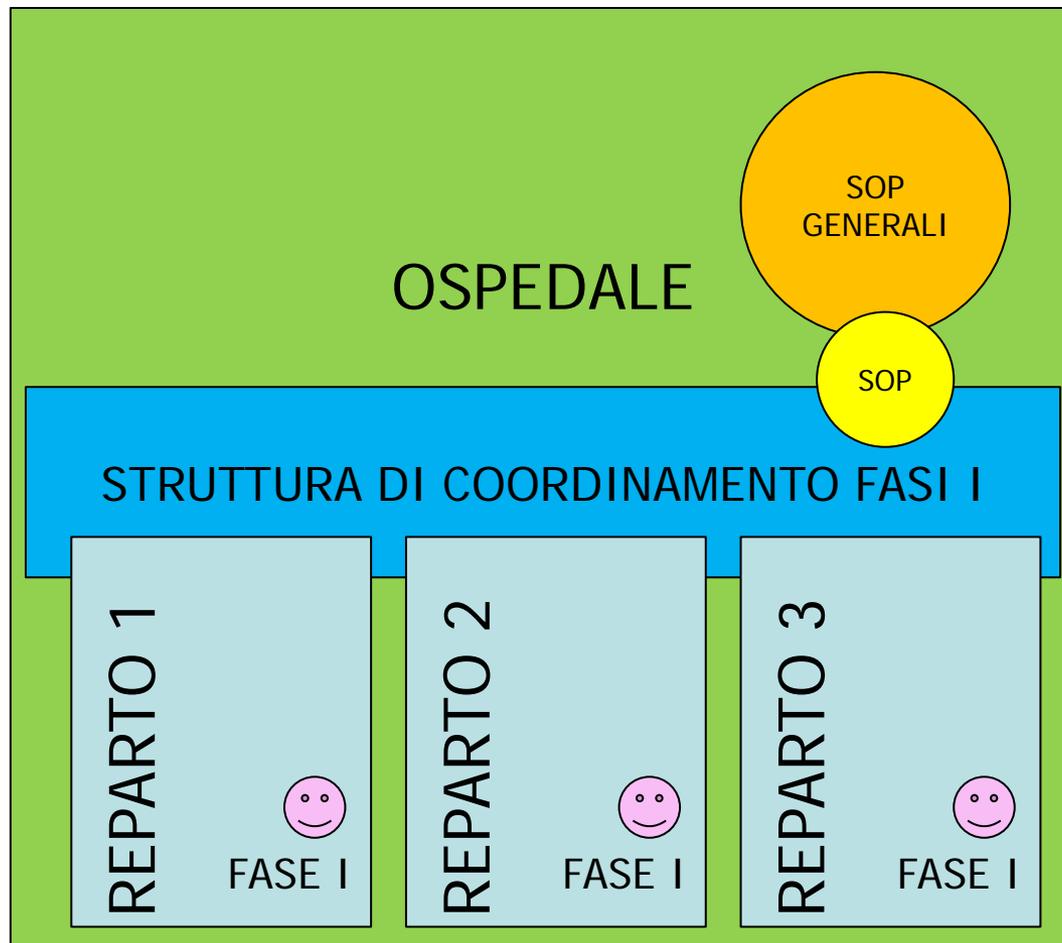
# MODELLI DI CENTRI DI FASE I



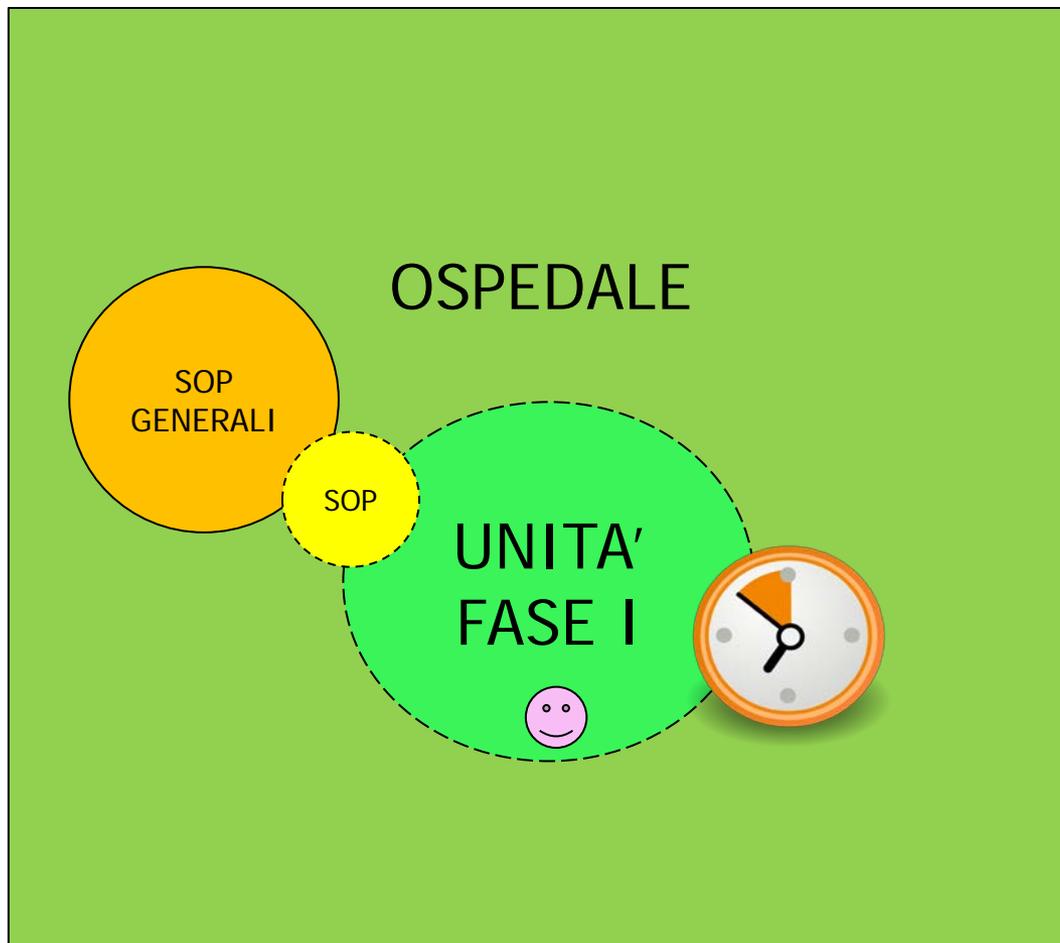
# MODELLI DI CENTRI DI FASE I



# 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 (O<sub>2</sub>, 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

