

Aggiornamento GCP-ICH: validazione e gestione dei sistemi elettronici di prescrizione ed allestimento delle terapie sperimentali

Fabrizio Galliccia (Ispettore Senior GCP)

Firenze, 20-21 Ottobre 2017 - PharmacOn 2017



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



Riferimenti

- GCP-ICH Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95) (DM 15 luglio 1997)
- EudraLex Volume 10 Chapter IV Inspections, Guidance for the Conduct of Good Clinical Practice Inspections, Annex III Computer Systems: PIC/S Guidance On Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GxP" Environments
- EMA Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials (EMA/INS/GCP/454280/2010)



Riferimenti

- EudraLex Volume 4 - EU GMP - Annex 11 (basic requirements on computerised system)
- EMA Reflection paper on risk based quality management in clinical trials (EMA/269011/2013)
- Reflection paper on GCP compliance in relation to trial master files (paper and/or electronic) for management, audit and inspection of clinical trials (EMA/INS/GCP/636736/2012)
- EudraLex Volume 10, Chapter V, Recommendation on the content of the trial master file and archiving (July-2006)



Riferimenti

- CDISC e-source standard requirements-CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) Version 1.0 20 November 2006.



Riferimenti

- GCP-ICH E6(R2) (integrated addendum)
- GAMP 5
- US-CRF 21 part 11
- CDISC e-source standard requirements-CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) Version 1.0 20 November 2006.



Riferimenti

- Raccomandazione Ministeriale n.7 - RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE, COMA O GRAVE DANNO DERIVATI DA ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA
- Raccomandazione Ministeriale n.14 - RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI
- Raccomandazione Ministeriale n.17 - RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA
- SIFO – Standard tecnici di Galenica Oncologica - 2017



Dati Elettronici in Sperimentazione

- e-Source
- e-CRF
- e-PRO (Patient Reported Outcome)
- Dati da Fornitori Centralizzati (lab...)
- Database
- Statistica
- AERS (Adverse Event Reporting System)
- IVRS/IWRS
- e-TMF
- Consenso informato elettronico



Dati Elettronici in Sperimentazione

- e-Source
 - Cartelle cliniche
 - Dati di laboratorio
 - Esami diagnostici TAC RMN (immagini) ECG...
 - Prescrizione e allestimento farmaco sperimentale
- e-CRF
- e-PRO (Patient Reported Outcome)
- Dati da Fornitori Centralizzati (lab...)
- Database
- Statistica
- AERS (Adverse Event Reporting System)
- IVRS/IWRS
- e-TMF
- Consenso informato elettronico



Dati Elettronici in Sperimentazione

- Privacy
- Back-up
- Archiviazione



Le nuove ICH-GCP E6(R2)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2016
EMA/CHMP/ICH/135/1995
Committee for Human Medicinal Products

Guideline for good clinical practice E6(R2)

Step 5

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016
Final adoption by CHMP	15 December 2016
Date for coming into effect	14 June 2017



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Le nuove ICH-GCP E6(R2)

2.10.

All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

ADDENDUM

This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used.



Le nuove ICH-GCP E6(R2)

4.9. Records and Reports

ADDENDUM

4.9.0.

The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., *via* an audit trail).



Le nuove ICH-GCP E6(R2)

Risk Based Approach

5. Sponsor

ADDENDUM

5.0. Quality management

The sponsor should implement a system to manage quality throughout all stages of the trial process.

Sponsors should focus on trial activities essential to ensuring human subject protection and the reliability of trial results. Quality management includes the design of efficient clinical trial protocols and tools and procedures for data collection and processing, as well as the collection of information that is essential to decision making.

The methods used to assure and control the quality of the trial should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected. The sponsor should ensure that all aspects of the trial are operationally feasible and should avoid unnecessary complexity, procedures, and data collection. Protocols, case report forms, and other operational documents should be clear, concise, and consistent.

The quality management system should use a risk-based approach as described below.



Data Integrity

- Data integrity is the degree to which data are complete, consistent, accurate, trustworthy and reliable and that these characteristics of the data are maintained throughout the data life cycle. The data should be collected and maintained in a secure manner, such that they are attributable, legible, contemporaneously recorded, original or a true copy and accurate.
- Assuring data integrity requires appropriate quality and risk management systems, including adherence to sound scientific principles and good documentation practices.

WHO Technical Report Series No. 996, 2016 - Guidance on good data and record management practices



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ALCOA (estesa)

- Accurate
- Legible
- Contemporaneous
- Original
- Attributable
- Complete
- Consistent
- Enduring
- Available when needed

Good
Documentation
Practice



ALCOA (estesa)

- Accurate → VALIDAZIONE
- Legible → NON SOVRASCRITTURE – METADATI ADEGUATI
- Contemporaneous → REGISTRAZIONE ORARI
- Original → DATO REGISTRATO DIRETTAMENTE
- Attributable → CONTROLLO ACCESSI (ID&PW)
- Complete → IMPOSSIBILITA' SALTARE CAMPI
- Consistent → CONTROLLO DEL CONTENUTO DEI CAMPI
- Enduring → BACK-UP
- Available when needed → CONSERVAZIONE NEL TEMPO



Alcuni Requisiti basilari

- Il sistema deve garantire la registrazione di tutti gli step critici del processo = DEVE ESSERE UNA ACCURATA RAPPRESENTAZIONE DEL PROCESSO
- L'accesso al sistema deve essere garantito dove il dato da registrare viene prodotto
- Gli accessi al sistema devono essere controllati (ID & PW)
- Assegnazione dei "privilegi" sulla base delle mansioni



Alcuni Requisiti basilari

- Impossibilità di cambiare il setting di data e ora
- Impossibilità di eseguire modifiche e cancellazioni non tracciate
- Possibilità di acquisizione dati (data capture) direttamente dagli strumenti (ad es. bilance)



Alcuni Requisiti basilari

Audit trail

- In un sistema elettronico ci sono più di un audit trail
- L'Audit Trail è un metadato (dato sul dato)!



Alcuni Requisiti basilari

- Back-Up e protezione da possibile distruzione (una pronta disponibilità deve essere garantita)
- Firma elettronica per gli step critici (ad esempio: prescrizione - rilascio per l'uso della preparazione)



Alcuni Requisiti basilari

- AUDIT TRAIL(S)

- Attivati ad ogni livello del sistema
- Computer-generated/automatici
- impossibilità di disattivarli o cancellare i record
- Facilità di lettura

NOTA: l'audit trail deve essere oggetto di revisione da parte del personale con la responsabilità di supervisione e del personale dell'Assicurazione Qualità



Essenziali Elementi di “Contorno”

- Sistema di Procedure (SOP) per l'uso del sistema e per i relativi controlli su di esso
- Training del personale (incluso training GCP)
- Previsione di verifiche di routine (audit) e/o self-inspection da condurre direttamente sul sistema al fine di testarlo

NOTA: verifiche esclusive sui print-out non sono considerate sufficienti



Validazione



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Le nuove ICH-GCP E6(R2)

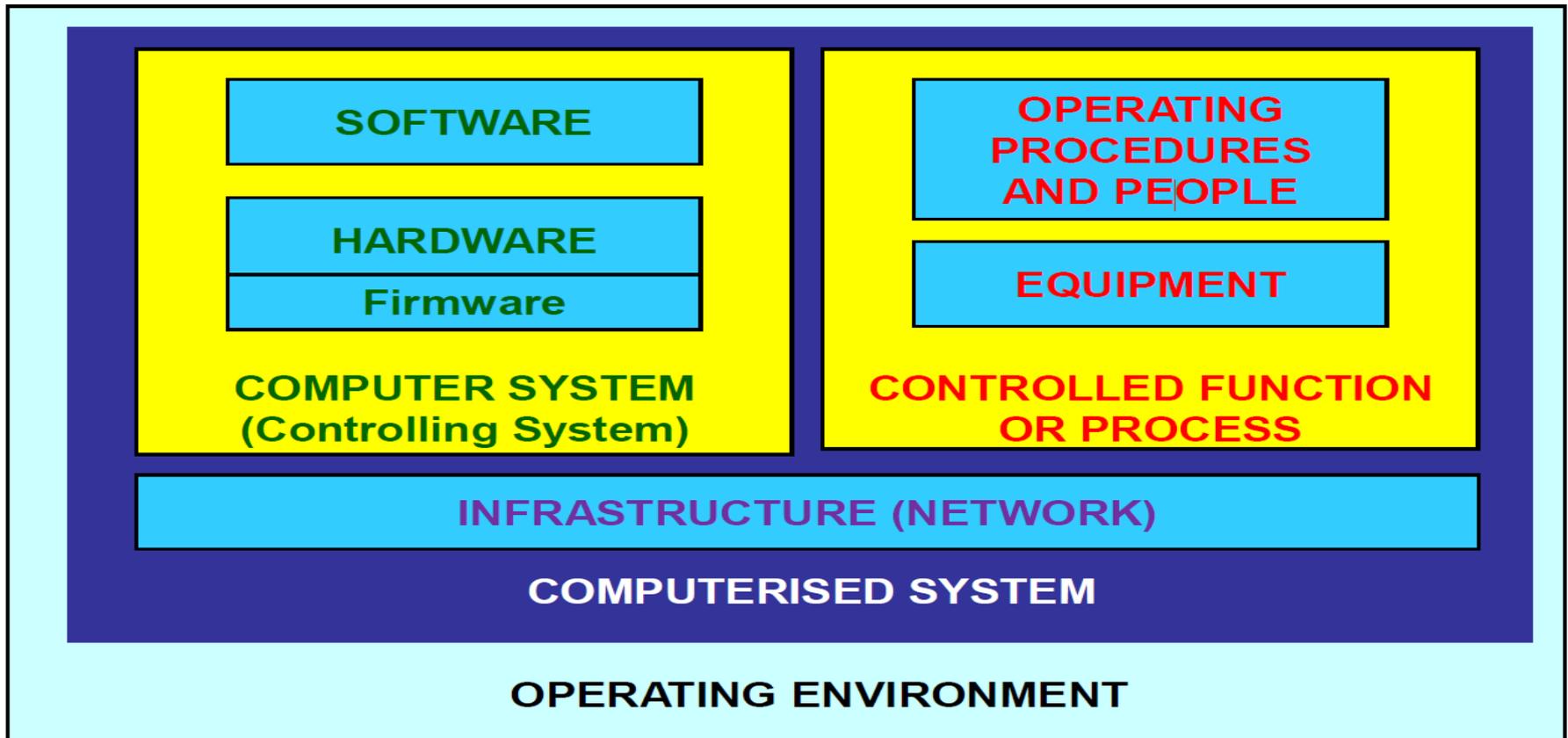
ADDENDUM

1.65. Validation of Computerized Systems

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system. The approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration



Sistema computerizzato



Approccio Basato sul Rischio

- Analisi del processo
- Individuazione dei dati e degli step critici e del potenziale impatto sulla sicurezza dei
- Prevenzione dei rischi piuttosto che correzione
- Migliore allocazione delle risorse e degli sforzi sia di convalida che di controllo

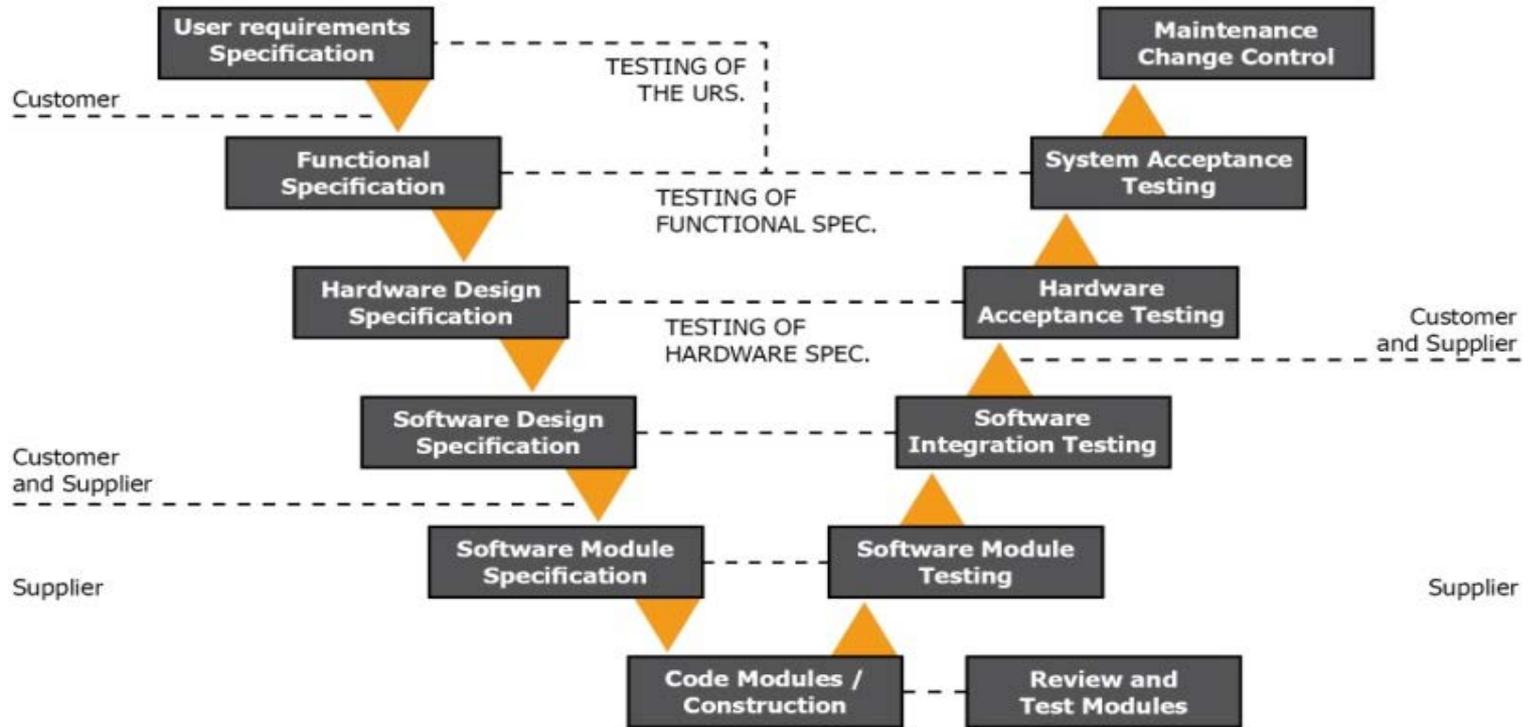
L'ANALISI DEL RISCHIO DEVE ESSERE
DOCUMENTATA !!!!

Il Ciclo di vita del Dato (Data Life Cycle)

- Creazione/registrazione
- Trasmissione
- Processamento
- Revisione e controllo
- Report (inclusa la discussione sui dati aberranti)
- Conservazione
- Recupero/disponibilità



V - MODEL



GAMP 5



Validazione

Deviazione

- Il sistema elettronico non è validato
- Mancanza di Audit Trail
- Accessi non controllati
- Controlli di qualità del sistema presentati come validazione
- Non sono stati eseguiti stress test al fine di validare adeguatamente il sistema



Validazione

Deviazione

- Il sistema elettronico non è (sufficientemente) validato
- Controlli di qualità del sistema presentati come validazione
- Non sono stati eseguiti stress test al fine di validare adeguatamente il sistema
- Report di convalida carente

La validazione è necessaria sia per gli studi
PROFIT che per quelli NO-PROFIT



Sistemi elettronici applicati all'allestimento e preparazione dei farmaci sperimentali in UFA e considerazioni di data integrity



Riferimenti

- Raccomandazione Ministeriale n.7 - RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE, COMA O GRAVE DANNO DERIVATI DA ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA
- Raccomandazione Ministeriale n.14 - RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI
- Raccomandazione Ministeriale n.17 - RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA
- SIFO – Standard tecnici di Galenica Oncologica - 2017



Le Fasi del Processo

- Magazzino (farmaci sperimentali conservati separati dagli altri medicinali)
- Prescrizione
- Elaborazione della formulazione
- Allestimento
- Controlli
- Etichettatura
- Riconciliazione, rilascio e consegna



Prescrizione

- Data della prescrizione
- Nome e Cognome del paziente data di nascita e sesso
- Protocollo clinico/Codice del paziente
- Peso e altezza del paziente e altre variabili
- Diagnosi e sede della patologia
- Nome dello schema, numero del ciclo di trattamento, numeri di cicli di trattamento previsti, numero del giorno all'interno del ciclo di trattamento
- Denominazione del principio attivo
- Indicazione della metodologia utilizzata per il calcolo della dose o indicazione degli standard di riferimento, come nel caso del calcolo della *clearance della creatinina*.



Prescrizione

- Dose per ogni farmaco presente
- Percentuale di riduzione della dose rispetto allo schema standard di base e/o ai cicli precedenti.
- Via, durata di somministrazione e diluente
- Intervalli di trattamento tra i vari farmaci somministrati nello stesso giorno del ciclo e tra i vari cicli.
- Sequenza con la quale devono essere somministrati i farmaci
- Regime di supporto appropriato (pre e post medicazioni, idratazione, fattori di crescita, antiallergici, antiemetici, soluzione ipotonica per lavaggio dei cateteri venosi centrali e periferici)
- Data prevista per la rivalutazione dello stato di malattia o numero di ciclo entro il quale provvedere alla rivalutazione della malattia.



Prescrizione

- Inserimento dei Protocolli Clinici Sperimentali (CSP) nel sistema di schemi terapeutici
- Creazione di Schemi Standard di Terapia
- Presenza di un archivio Farmaci (IMP) che contiene anche tutte le informazioni relative alla gestione dell'IMP (contenute nell'IB)
- Firma del Medico Prescrittore



Validazione della Prescrizione

- Compito del Farmacista
- Verifica della provenienza della prescrizione
- Verifica dell'appropriatezza prescrittiva
- Verifica della correttezza della procedura di allestimento
- Verifica del calcolo della dose (soprattutto se non fatta in automatico)



Foglio di Lavoro

- Identificazione del Paziente e del Reparto
- IMP/Materiali da utilizzare (Lotto e scadenze)
- Istruzioni per l'allestimento
- Calcoli (sempre controllati in doppio)
- Allestimento e residui
- Controlli
- Registrazione delle operazioni con data e ora
- Firme del preparatore
- Firme del tecnico di supporto
- Firma del Farmacista
- Eventuali Note



Etichetta

- Nome-Cognome-Data di nascita del paziente
- Codice a barre identificativo
- Cod. Protocollo/Codice del paziente in accordo alla randomizzazione/Trattamento (ad es. Ciclo 1) o visita
- Reparto di destinazione/Sperimentatore Principale
- Data e ora della preparazione
- Composizione quali-quantitativa/codici identificativi dell'IMP
- Volume finale
- Tempo previsto di infusione
- Ordine di somministrazione dei vari farmaci
- Scadenza
- Condizioni di conservazione fino all'uso



Trasporto-consegna-somministrazione

- In contenitori adeguati
- A temperatura controllata (tracciabilità e garanzia della continuità della catena del freddo)
- Documentazione di accompagnamento
- Uscita dalla Farmacia (data e ora)
- Ricezione da parte del reparto (data e ora)
- Controlli prima della somministrazione
- Somministrazione
- ...



“Original”



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Copie Certificate

GCP-ICH R2 – DEFINIZIONE 1.11.1

“A paper or electronic copy of the original record that has been verified (e.g., by a dated signature) or has been generated through a validated process to produce an exact copy having all of the same attributes and information as the original.”



Copie

- Produrre una copia di un sistema elettronico significa riprodurre tutti i dati inclusi i meta-dati, conservando anche la dinamicità del sistema e la possibilità di data-mining. Anche le informazioni relative all'Audit Trail devono essere conservate e fruibili.
- Un sistema elettronico adeguato deve essere in grado di produrre copie cartacee rappresentative dei dati essenziali o dei dati richiesti



Copie



VS



Copie

- Screenshot \neq copia per mantenimento
- Copie cartacee non possono surrogare la validazione
- Copie cartacea non possono sostituire le funzionalità dell'Audit Trail
- La revisione del QA deve includere la revisione dell'Audit Trail

