

Rapporto Ispezioni GCP 2015 - 2017

Classificazione e analisi delle deviazioni
alla Good Clinical Practice



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rapporto Ispezioni GCP 2015 - 2017

Classificazione e analisi delle deviazioni
alla Good Clinical Practice

Marzo, 2019

Citare il presente Rapporto come segue:

Rapporto Ispezioni GCP 2015-2017. Classificazione e analisi delle deviazioni alla Good Clinical Practice.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

GCP Inspection Report 2015-2017. Classification and analysis of the GCP inspection findings.
Rome: Italian Medicines Agency, 2019.

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web
www.aifa.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Generale: *L. Li Bassi*

Gruppo di lavoro AIFA del presente rapporto:

UFFICIO ISPEZIONI GCP

Coordinamento:

A. Del Vecchio

Predisposizione del database:

P. Di Basilio

Estrazione dati:

S. Cosenza, F. Menichini, A. Pollicino

Elaborazione dati, grafici e tabelle:

F. Galliccia

UFFICIO STAMPA E DELLA COMUNICAZIONE

Grafica:

I. Comessatti

Editing testi:

E. Iorio, F. Mazzeo, F. Pomponi

Fonte dei dati:

Ufficio Ispezioni GCP

1. INTRODUZIONE	9
2. IL PROCESSO ISPETTIVO	12
3. SCOPO DEL RAPPORTO	18
4. METODO	19
5. RISULTATI	22
5.1 Risultati (esclusi centri, laboratori e farmacie coinvolti nelle ispezioni ai sensi della Determina AIFA 809/2015 per le fasi 1)	22
5.1.1 Scenario	22
5.1.2 Analisi delle deviazioni	27
5.1.2.1 Deviazioni critiche	30
5.1.2.2 Deviazioni maggiori	32
5.1.2.3 Deviazioni minori	34
5.1.3 Deviazioni per tipologia di sito	36
5.1.3.1 Deviazioni al centro sperimentale	37
5.1.3.2 Deviazioni riscontrate presso la sede della CRO	38
5.2 Risultati (centri, laboratori e farmacie coinvolti nelle ispezioni ai sensi della Determina AIFA 809/2015 per le fasi 1)	40
5.2.1 Scenario	40
5.2.2 Analisi delle deviazioni	42
5.2.2.1 Deviazioni critiche	44
5.2.2.2 Deviazioni maggiori	45
5.2.2.3 Deviazioni minori	46
5.2.3 Deviazioni per tipologia di sito	47
5.2.3.1 Deviazioni al centro clinico di fase 1	48
6. CONCLUSIONI	49
7. ALLEGATI	51
7.1 Allegato 1: Lista delle deviazioni riscontrate al centro sperimentale suddivise per categoria e grado	51
7.2 Allegato 2: Lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate al centro sperimentale ordinate per numerosità	54
7.3 Allegato 3: Lista delle deviazioni riscontrate presso la sede della CRO suddivise per categoria e grado	56
7.4 Allegato 4: Lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate presso la sede delle CRO ordinate per numerosità	58
7.5 Allegato 5: Lista delle deviazioni riscontrate presso il centro clinico di fase 1 suddivise per categoria e grado	59

Premessa

In Italia, le ispezioni GCP sono iniziate a maggio del 2000, dopo un periodo di formazione degli ispettori italiani con colleghi di Agenzie Regolatorie del Nord Europa in cui le ispezioni GCP venivano svolte già da alcuni anni.

I nostri ispettori hanno dunque cominciato la loro attività negli anni tra l'implementazione delle GCP nell'ordinamento nazionale, con il DM 15 luglio 1997, e la trasposizione in Italia della Direttiva 2001/20/CE con il D.Lvo 211/2003, in un momento di grandi cambiamenti nelle regole legate alla ricerca clinica.

Dopo quasi venti anni, siamo di nuovo di fronte a un cambiamento importante nel mondo delle sperimentazioni cliniche, con il nuovo Regolamento europeo n.536 del 2014 che snellisce i processi autorizzativi e uniforma le procedure europee in materia di sperimentazione, e con la versione R2 delle GCP/ICH, che aggiorna la precedente versione delle GCP.

L'aggiornamento della normativa e degli standard di qualità GCP si è reso necessario anche per tener conto dei nuovi approcci nei disegni degli studi clinici, che hanno introdotto nei protocolli i concetti di flessibilità e "risk based approach", oltre che per tenere il passo con l'evoluzione dei processi tecnologici, che attraverso l'introduzione massiccia di sistemi elettronici hanno trasformato il mondo delle sperimentazioni, fino a pochi anni fa basato essenzialmente sulla carta. Tali sistemi hanno consentito di velocizzare la raccolta dei dati (es. e-CRF) degli studi e permesso un controllo centralizzato ma hanno introdotto nuove sfide regolatorie nel campo delle garanzie per l'integrità dei dati.

Quello che però non è cambiato negli anni è l'impegno costante e continuo degli ispettori GCP nella verifica delle sperimentazioni cliniche, con lo scopo prioritario di tutelare i diritti, il benessere e la sicurezza dei soggetti inclusi negli studi clinici e di assicurare che i dati raccolti nei centri clinici e trasferiti ai promotori delle sperimentazioni siano affidabili e reali per supportare lo scopo della sperimentazione stessa nell'ambito di una domanda alle autorità regolatorie ai fini di una nuova AIC o di una modifica della stessa. Gli ispettori hanno partecipato attivamente allo sviluppo della normativa vigente in materia utilizzando la loro esperienza per definire le regole del settore.

A livello internazionale il contributo degli ispettori GCP è cresciuto negli anni sia per una maggiore partecipazione alle ispezioni richieste dall'EMA nell'ambito di domande di nuove AIC o estensioni presentate al CHMP, sia per un crescente coinvolgimento nelle attività del gruppo europeo degli ispettori GCP presso EMA (GCP IWG) ai fini di un processo di armonizzazione delle procedure ispettive e di formazione degli ispettori, anche per quanto riguarda gli ispettorati nei Paesi in via di sviluppo. In particolare, negli anni 2014-2016 l'Ispettorato GCP è stato nominato da EMA come "GCP EU mentoring for Ghana inspectors".

Questo rapporto descrive il lavoro degli ispettori nel triennio 2015-2017, fornendo i risultati dell'attività effettuata. L'analisi potrà essere un punto di partenza per gli attori coinvolti ai fini di migliorare costantemente la qualità degli studi clinici.

*Angela Del Vecchio
Direttore Ufficio Ispezioni GCP-AIFA*

1. Introduzione

Le norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice-GCP)¹ sono state introdotte nell'ordinamento italiano come allegato al decreto del ministro della sanità 15 luglio 1997. Le GCP sono linee guida preparate dalla Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH), organismo internazionale cui aderiscono i paesi dell'Unione Europea, gli Stati Uniti d'America e il Giappone, e approvate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel 1996. Come tali perciò non hanno potere vincolante ma diventano obbligatorie solo quando recepite dalle autorità regolatorie di uno degli Stati delle tre regioni dell'ICH. In Italia, come già detto, sono obbligatorie e, come tali, devono essere seguite da tutte le parti coinvolte nelle sperimentazioni cliniche.

Scopo delle GCP è quello di fornire uno *“standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico”*.

Duplici scopo perciò, da un lato garantire la tutela dei soggetti inclusi in una sperimentazione clinica, dall'altro assicurare che i dati prodotti da uno studio siano stati ottenuti secondo procedure di qualità e pertanto siano affidabili.

Le GCP definiscono le procedure da seguire nella conduzione degli studi clinici e i ruoli e le responsabilità degli attori coinvolti negli studi clinici, cioè Comitati etici, Sperimentatori e Promotori della sperimentazione.

Nel 2016 il testo delle GCP è stato aggiornato con la versione denominata GCP E6 R2, tramite inserimento di vari addendum nel testo del 1996 (denominato GCP E6 R1), al fine di definire nuovi approcci basati sulla valutazione del rischio in diversi campi delle sperimentazioni cliniche e per rendere le GCP R1 più attuali in considerazione dei cambiamenti che si sono verificati negli ultimi anni nell'ambito del disegno degli studi clinici e nell'uso di nuove tecnologie.

Nel prosieguo del presente documento il termine GCP andrà perciò sempre inteso come GCP R2.

In Italia, la verifica dell'aderenza di uno studio clinico alle GCP e alla normativa vigente in materia è sotto la responsabilità dell'Ufficio Ispettivo GCP dell'AIFA.

Il processo ispettivo o ispezione secondo le GCP, paragrafo 1.29, e il D.L.vo 24 giugno 2003, n. 211 (Recepimento della Direttiva 2001/20/CE), art. 2, comma 1, lettera n), consiste nello “svolgimento da parte del Ministero della Salute (ora AIFA) e/o di autorità

¹ ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice-CPMP/ICH/135/95

regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazione di ricerca a contratto (CRO), oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità".

La finalità delle ispezioni GCP si identifica con lo scopo delle GCP stesse. Durante il processo ispettivo, infatti, viene valutata l'aderenza alle norme su cui si basa la sperimentazione sull'uomo e, quindi, che i dati prodotti siano affidabili e che siano rispettati i diritti dei soggetti inclusi nelle sperimentazioni cliniche.

In Italia le ispezioni GCP possono essere:

- ispezioni programmate: sono quelle inserite nel programma generale annuale dell'Ufficio Ispezioni GCP dell'AIFA;
- ispezioni richieste: possono essere eseguite su domanda dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) (nel caso di procedure di autorizzazione centralizzate dei medicinali) non avendo quest'ultima un proprio organo ispettivo. Inoltre possono essere effettuate su richieste specifiche dalla Direzione Generale dell'AIFA, su domanda di altri uffici dell'AIFA o di altri organismi esterni.

Tutte le strutture interessate da una sperimentazione clinica possono essere oggetto di ispezioni GCP e possono coinvolgere vari contesti clinico-sperimentali (es. centro dello sperimentatore, comitato etico, farmacia ospedaliera, laboratori di analisi/strutture tecniche, sede del promotore dello studio, sede delle organizzazioni di ricerca a contratto-CRO).

Durante l'ispezione presso il centro sperimentale sono ispezionati, in genere, anche la farmacia ospedaliera e il comitato etico della stessa struttura sanitaria.

Le ispezioni GCP, secondo l'articolo 24 del Decreto Legislativo 6 Novembre 2007 n. 200, possono svolgersi in una delle seguenti situazioni:

- a. prima, durante e dopo la realizzazione della sperimentazione clinica;
- b. nell'ambito della verifica delle domande di autorizzazione alla commercializzazione;
- c. nell'ambito delle verifiche successive alle autorizzazioni alla commercializzazione.

Il programma ispettivo di routine, in linea con gli obiettivi triennali dell'Ufficio Ispezioni GCP e con le priorità strategiche dell'AIFA, ha come oggetto i seguenti ambiti operativi:

- la conduzione di ispezioni GCP su studi condotti sul territorio nazionale, selezionati seguendo criteri di *risk assessment* (ad es. numerosità soggetti arruolati, strutture ospedaliere mai ispezionate, caratteristiche dei soggetti, rilevanza clinica dello studio, etc.) che sono applicati ai seguenti studi e/o strutture:

- studi presentati all'EMA nell'ambito delle richieste di autorizzazione in commercio con procedura centralizzata e non sottoposti dall'EMA a procedura ispettiva;
 - studi selezionati secondo criteri di *risk assessment* da elenchi estratti dall'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC);
 - strutture mai ispezionate selezionate dagli elenchi del Registro Nazionale dei Centri Clinici e dei Comitati etici, disponibili in OsSC;
- la verifica della compliance delle CRO al DM 15 novembre 2011 al fine di accertare, oltre alla conformità delle autocertificazioni, l'effettiva conduzione delle sperimentazioni in qualità;
 - la verifica della compliance dei Centri Clinici che effettuano studi di Fase I al fine di verificare i requisiti autocertificati ai sensi della determina AIFA del 19 giugno 2015.

2. Il Processo Ispettivo

Le attività ispettive sono dettagliate nelle corrispondenti procedure operative standard (POS) dell'Ufficio Ispezioni GCP in base alla tipologia di siti da ispezionare.

L'ispezione viene annunciata con una lettera inviata al centro sperimentale e/o al promotore/CRO a seconda della tipologia di ispezione, preceduta da una comunicazione informale tra ispettori, centro clinico e/o promotore/CRO, con la quale si indicano le date di ispezione, il team degli ispettori e si richiede la documentazione dello studio utile ai fini della preparazione dell'ispezione. Alla lettera è allegato il programma di ispezione che in alcuni casi può essere anche inviato successivamente. Segue la fase di preparazione dell'ispezione da parte degli ispettori, con l'analisi della documentazione sullo studio clinico oggetto della verifica GCP.

Il team ispettivo è costituito da un ispettore responsabile della conduzione e del coordinamento dell'ispezione (*lead inspector*) e da uno o più ispettori junior e/o senior, in funzione della tipologia di ispezione e della complessità della sperimentazione clinica oggetto di ispezione. Al team di ispettori può aggiungersi un esperto (con responsabilità limitata alle attività proprie della sua specifica competenza scientifica), un candidato ispettore junior o un ispettore proveniente da ispettorati di altri Stati in qualità di ispettore o osservatore.

Prima dell'inizio dell'ispezione viene tenuta una riunione di apertura tra gli ispettori e gli ispezionati. Il principale scopo di questa riunione è quello di chiarire l'ambito normativo nelle quali operano le ispezioni GCP, sottolineare gli scopi ed i motivi dell'ispezione, confermare il programma e acquisire le prime informazioni da parte dei soggetti ispezionati.

A livello metodologico le ispezioni GCP possono dividersi in ispezioni di sistema e ispezioni studio specifiche.

A) Ispezioni di sistema

Verificano se il sistema messo in atto della struttura ispezionata per la gestione delle sperimentazioni cliniche opera secondo norme e principi di qualità. Sono quindi rivolte ai promotori, alle CRO, al comitato etico, alla farmacia ospedaliera, al laboratorio e sono finalizzate alla verifica della presenza di procedure e la conseguente attuazione di tutti i processi inerenti gli aspetti gestionali, di garanzia e di controllo relativi alla sperimentazione clinica. Lo scopo è la valutazione del sistema di qualità stabilito dal promotore/CRO per assicurare che gli studi clinici siano condotti e i dati siano prodotti, registrati e riportati, in aderenza al protocollo, alle GCP e alla normativa vigente.

Rientrano in tale ambito anche le ispezioni ai centri/laboratori di fase 1 nel corso delle quali si verifica il sistema di qualità messo in atto per essere conformi ai requisiti

previsti dalla Determina 809/2015 e le ispezioni alle CRO per la verifica dei requisiti autocertificati ai sensi di quanto previsto dal DM 15 novembre 2011.

Per quanto riguarda i promotori/CRO, questo tipo di ispezioni che anni fa era finalizzato a esaminare il sistema di qualità *"tout court"*, negli ultimi anni è diventato di sistema studio specifico, cioè viene verificato il sistema di qualità applicato ad una specifica sperimentazione clinica.

B) Ispezioni studio specifiche

Sono le ispezioni GCP numericamente più rappresentate.

Verificano la conduzione di una specifica sperimentazione e possono riguardare il centro sperimentale, la farmacia ospedaliera, il Comitato etico, il laboratorio. Hanno lo scopo di verificare la presenza e i dettagli dei documenti essenziali previsti dal capitolo 8 delle GCP, ossia *"quei documenti che singolarmente e collettivamente permettono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti. Questi documenti servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, del promotore e del monitor agli standard di GCP e a tutte le disposizioni normative applicabili"*. La parte più significativa dell'ispezione è il controllo dei dati originali (*source data*) contenuti nei documenti originali (*source documents*) per verificare la coerenza tra essi e i dati inseriti nelle Schede Raccolta Dati (CRF) e inviati al promotore/CRO.

Tale verifica, chiamata *Source data verification (SDV)*, è essenziale per sapere se i dati raccolti dal promotore e inclusi nel Rapporto finale dello studio sono attendibili e di qualità. Poiché il rapporto dello studio può essere utilizzato ai fini di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, la verifica dell'attendibilità dei dati presentati è di fondamentale importanza per la protezione della salute pubblica.

Al termine dell'ispezione, l'ispettore responsabile effettua la riunione di chiusura alla presenza degli ispezionati durante la quale illustra le deviazioni alle GCP e alla normativa vigente, esprime un parere preliminare sull'affidabilità dei dati, ricorda le procedure per la redazione e la distribuzione del verbale e i tempi entro i quali gli ispezionati devono fornire le proprie controdeduzioni.

Successivamente viene redatto un verbale dove sono riportate le eventuali deviazioni della sperimentazione clinica rispetto alle GCP e alla normativa vigente in materia.

Per ogni deviazione infatti sono inseriti i riferimenti, normativi o a linee guida, ai quali la deviazione è riconducibile.

Nei tempi stabiliti dalle procedure interne dell'Ispettorato GCP, i soggetti interessati ricevono il verbale ispettivo con il risultato della verifica e con la descrizione dettagliata delle deviazioni che, come da classificazione in uso presso l'Ispettorato GCP e coerentemente con quanto concordato in ambito Europeo, sono suddivise in *"critiche"*, *"maggiori"* e *"minori"*. I soggetti interessati dall'ispezione devono inviare commenti al

verbale secondo i tempi indicati nella lettera di trasmissione del verbale stesso. Nella migliore delle ipotesi l'ispezione GCP richiede delle azioni correttive o preventive "*Corrective Action and Preventive Action (CAPA)*", mirate a correggere, nei limiti del possibile, le deviazioni riscontrate e prevenirne il ripetersi nel futuro. Dopo che l'Ufficio Ispezioni GCP ha accettato le CAPA, una lettera conclusiva pone termine al processo ispettivo. Quando la criticità delle deviazioni osservate è molto grave, è possibile che il processo determini l'applicazione di misure drastiche, come ad esempio la sospensione della sperimentazione o il rigetto dei dati presentati ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nei casi di frode è previsto il coinvolgimento obbligatorio dell'Autorità giudiziaria.

Nella tabella seguente è riportata la struttura di un verbale ispettivo in uso presso l'Ufficio Ispezioni GCP dell'AIFA, relativo a un'ispezione presso un centro sperimentale.

Tab.1. Indice del verbale ispettivo utilizzato dall'Ufficio Ispezioni GCP dell'AIFA per le ispezioni ai centri sperimentali

A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE
A.1. Farmaco in sperimentazione A.2. Sperimentazione clinica A.3. Struttura ispezionata A.4. Informazioni generali A.5. Date dell'ispezione A.6. Team ispettivo
B. BACKGROUND E INFORMAZIONI GENERALI
B.1. Motivo e scopo dell'ispezione B.2. Principali riferimenti normativi applicabili B.3. Riferimenti per la classificazione delle deviazioni B.4. Riunione iniziale B.5. Elenco delle persone coinvolte nello studio e contattate durante l'ispezione presso il centro
C. INVESTIGATOR'S FILE
D. CONDUZIONE DELLO STUDIO E SOURCE DATA VERIFICATION
D.1. Personale, struttura e apparecchiature D.2. Conduzione dello studio D.3. Osservazioni generali D.4. Osservazioni sui singoli pazienti
E. GESTIONE DEL FARMACO SPERIMENTALE
F. AUDIT E MONITORAGGIO
F.1. Audit F.2. Monitoraggio
G. LABORATORI E ALTRE STRUTTURE TECNICHE COINVOLTE NELLO STUDIO
H. VISITA PRESSO LA FARMACIA OSPEDALIERA
H.1. Ispezione di sistema H.2. Ispezione della documentazione inerente la sperimentazione clinica oggetto di verifica
I. INCONTRO CON I RAPPRESENTANTI DEL COMITATO ETICO
I.1. Ispezione di sistema I.2. Ispezione della documentazione inerente la sperimentazione clinica oggetto di verifica
L. SINTESI E CONCLUSIONI
L.1. Riunione conclusiva L.2. Sintesi delle deviazioni e GCP compliance L.3. Conclusioni
M. DATA E FIRMA DEGLI ISPETTORI GCP

La definizione dei gradi delle deviazioni alle Norme di Buona Pratica Clinica e alla normativa vigente in materia, suddivise in critiche, maggiori e minori, secondo la classificazione in vigore presso l'Ufficio Ispezioni GCP e in linea con quanto concordato in ambito Unione Europea, è riportata nella seguente tabella.

Tab. 2. Classificazione delle deviazioni

<p>Critiche (CR): Definizione</p> <p>Possibili Conseguenze:</p> <p><i>Nota:</i></p>	<p>Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP <u>che influiscono negativamente</u> sui diritti, la sicurezza, la salute, il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati. Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi.</p> <p>Sono richiesti rigetto dei dati (in particolare quando la sperimentazione è completata e non è più possibile correggere le deviazioni in itinere) e/o azioni legali.</p> <p><i>Un numero di deviazioni maggiori, inadeguata qualità dei dati e/o assenza di documenti originali possono costituire una deviazione critica. Le frodi sono incluse in questo gruppo.</i></p>
<p>Maggiori (MA): Definizione</p> <p>Possibili Conseguenze:</p> <p><i>Nota:</i></p>	<p>Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP <u>che potrebbero influire negativamente</u> sui diritti, la sicurezza, la salute, il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati, nonché inottemperanza ad altri requisiti normativi.</p> <p>Possono essere motivo di rigetto dei dati e/o azioni legali.</p> <p><i>Un numero di deviazioni minori possono costituire una deviazione maggiore.</i></p>
<p>Minori (MI) : Definizione</p> <p>Possibili Conseguenze:</p> <p><i>Nota:</i></p>	<p>Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP <u>che non dovrebbero influire negativamente</u> sui diritti, sulla sicurezza, la salute, il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati.</p> <p>Deviazioni classificate come minori indicano la necessità di migliorare condizioni, pratiche e processi.</p> <p><i>Molte deviazioni minori possono indicare un'inadeguata assicurazione di</i></p>

	<i>qualità e la loro somma potrebbe essere uguale ad una deviazione maggiore con le relative conseguenze.</i>
Raccomandazioni: Definizione	Dalle deviazioni possono derivare delle raccomandazioni su come migliorare la qualità e ridurre la possibilità che le stesse deviazioni accadano in futuro.

3. Scopo del rapporto

Il presente rapporto fornisce informazioni sulla categorizzazione e analisi delle deviazioni critiche, maggiori, minori incluse nei verbali delle ispezioni condotte dall'Ispettorato GCP dell'AIFA nel periodo gennaio 2015 - dicembre 2017.

Ai fini della categorizzazione delle deviazioni è stato utilizzato l'annex 1 del documento 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-INS/GCP/46309/2012) del 1 dicembre 2014, integrato con la sottocategoria archivi nella macrocategoria "generale".

La suddetta categorizzazione è applicabile alle deviazioni riscontrate presso i centri sperimentali e i promotori/CRO. È stato pertanto necessario integrarlo con nuove categorie tenendo presente la Determina AIFA 809/2015 per i centri di fase 1 e il DM 15 novembre 2011 per le CRO che operano sul territorio italiano.

4. Metodo

Sono stati considerati tutti i verbali delle ispezioni condotte nel triennio 2015-2017 dall'Ispettorato GCP dell'AIFA, sia quelle previste nel programma annuale delle ispezioni che quelle di tipo straordinario richieste da organismi terzi (EMA, WHO, ecc.).

È stato pertanto preparato un database, su foglio Excel, per l'inserimento delle deviazioni riportate nei verbali ispettivi GCP redatti negli ultimi tre anni.

Ciascuna deviazione è stata inserita nelle macrocategorie e sottocategorie riportate nella tabella 3, in linea con il database per la registrazione delle deviazioni alle GCP secondo l'impostazione EMA e l'integrazione fatta dall'Ufficio Ispezioni GCP per le fasi 1, ispezionate ai sensi della Determina AIFA 809/2015 e le CRO, ispezionate ai sensi del DM 15 novembre 2011. Nei casi in cui una stessa deviazione presentava riferimenti alle norme GCP che coinvolgevano più categorie, la scelta della categoria da considerare è stata discussa tra gli ispettori.

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
Problematiche regolatorie
16. mancanza presso il sito dell'approvazione dell'Autorità Regolatoria
17. approvazione/emendamenti/notifiche alla Autorità Regolatoria
18. autorizzazione alla produzione/importazione

Gestione degli studi (Promotore/CRO)
19. protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari
20. gestione dei dati (data management)
21. monitoraggio
22. audit
23. controllo della documentazione
24. analisi statistica
25. rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)
Sistemi informatici
26. validazione informatica
27. tracciabilità dei dati (audit trail) e accesso controllato
28. sistema di sicurezza fisica e backup
Sito sperimentale
29. aderenza al protocollo (criteri di selezione)
30. aderenza al protocollo (valutazione dell'efficacia)
31. aderenza al protocollo (segnalazioni sulla sicurezza)
32. aderenza al protocollo (altro)
33. registrazioni sulle CRF/diari
Laboratorio/strutture tecniche
34. certificazione/accreditamento
35. convalida del metodo
36. valori normali/intervalli /aggiornamenti
37. spedizione/stoccaggio/etichettatura/campioni
38. contabilità/tracciabilità dei campioni
39. analisi/registrazioni (laboratorio)
40. validazione tecnica dei risultati di analisi
Generale
41. organizzazione e personale
42. locali e attrezzature
43. qualifica/formazione
44. procedure operative standard
45. randomizzazione/cieco/codifica del farmaco sperimentale (IMP)
46. documenti originali
47. documenti essenziali
48. accesso diretto ai dati
49. archiviazione
50. contratti/accordi
DM CRO
51. requisiti generali
52. requisiti monitoraggio

53. requisiti auditing
54. data management e statistica
55. altro
Altro
FASI 1 (Centro clinico)
56. conformità all'autocertificazione
57. requisiti strutturali e organizzazione
58. attrezzature mediche e apparecchiature
59. emergenze
60. formazione generale
61. formazione emergenze
62. personale
63. Clinical Trial Quality Team (CTQT)
64. qualità
65. sistemi informatici
66. laboratorio per il processamento dei campioni
67. gestione serious breaches
FASI 1 (Laboratorio)
68. conformità all'autocertificazione
69. requisiti generali e accreditamenti
70. requisiti strutturali e organizzazione
71. personale
72. strumentazione e apparecchiature
73. materiali e reagenti
74. gestione dei campioni
75. analisi dei campioni
76. qualità
77. sistemi informatici
FASI 1 (Farmacia)
78. gestione del farmaco sperimentale

5. Risultati

5.1 Risultati (esclusi centri, laboratori e farmacie coinvolti nelle ispezioni ai sensi della Determina AIFA 809/2015 per le fasi 1)

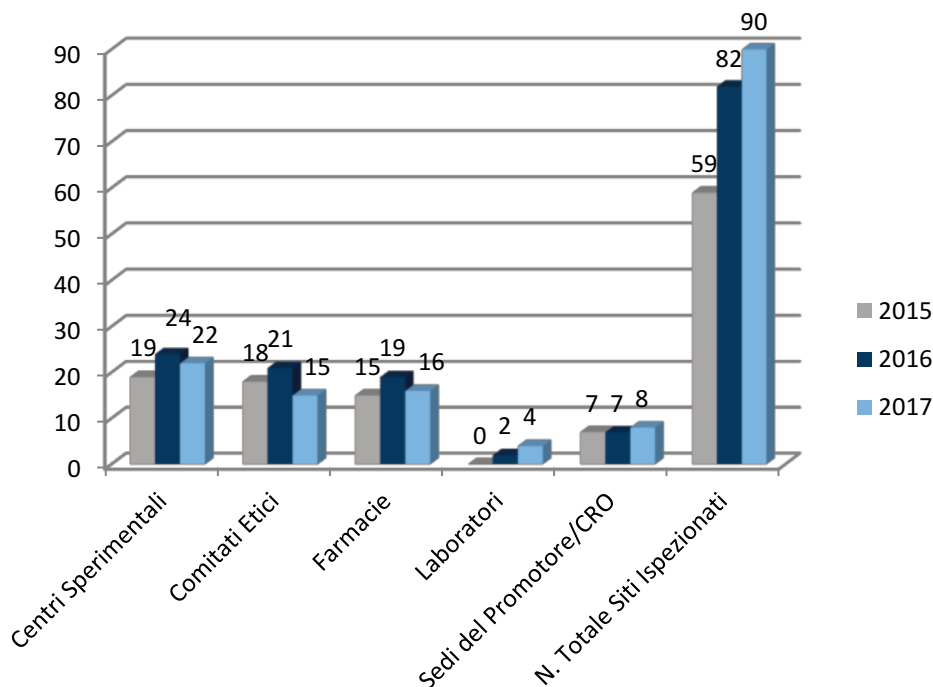
5.1.1 Scenario

Le ispezioni condotte tra gennaio 2015 e dicembre 2017 sono state 197 i verbali redatti sono stati 92.

Il numero dei verbali è inferiore poiché le ispezioni condotte presso il centro sperimentale, il Comitato etico, la farmacia ospedaliera e il laboratorio vengono riportate in un unico verbale.

Come si può notare, il numero maggiore di ispezioni riguarda i centri sperimentali (33%), seguiti dai Comitati etici (27,4%), dalle farmacie ospedaliere (25,4%), dalle sedi del promotore/CRO (11,2%, di cui il 77,33% riguarda la conformità delle CRO al DM CRO) e dai laboratori (3%).

Fig.1 Numero e tipologia di siti ispezionati per anno



Nel triennio considerato, 72 verbali hanno riguardato ispezioni nazionali e 20 ispezioni EMA.

Fig.2 Numero verbali per tipologia di programmazione

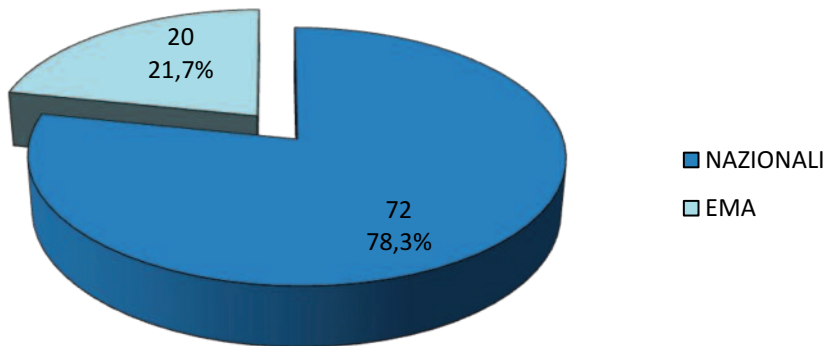
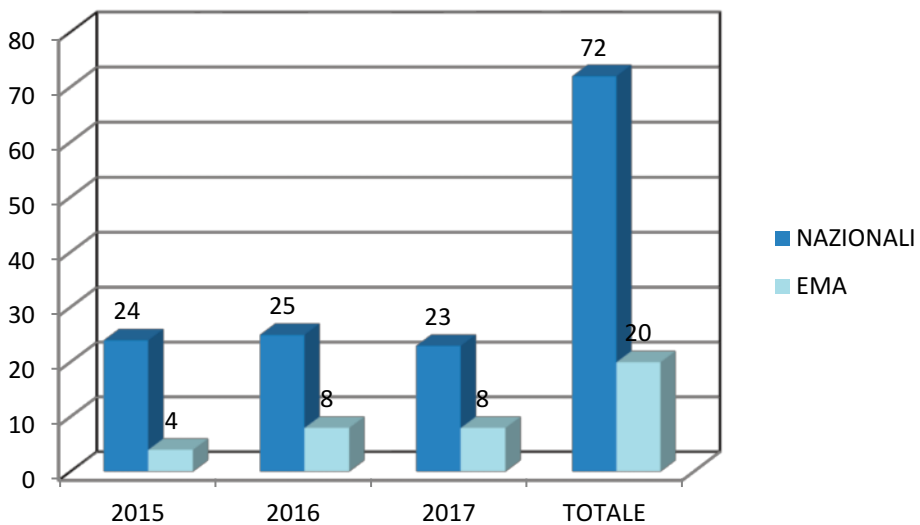


Fig.3 Numero verbali per tipologia di programmazione per anno



La Fig.4 riporta l'indicazione geografica in cui sono state condotte le ispezioni e la Fig.5 le aree geografiche italiane. Si nota un maggior numero di verbali relativi alla zona settentrionale dell'Italia (57%).

Fig.4 Numero di verbali per area geografica

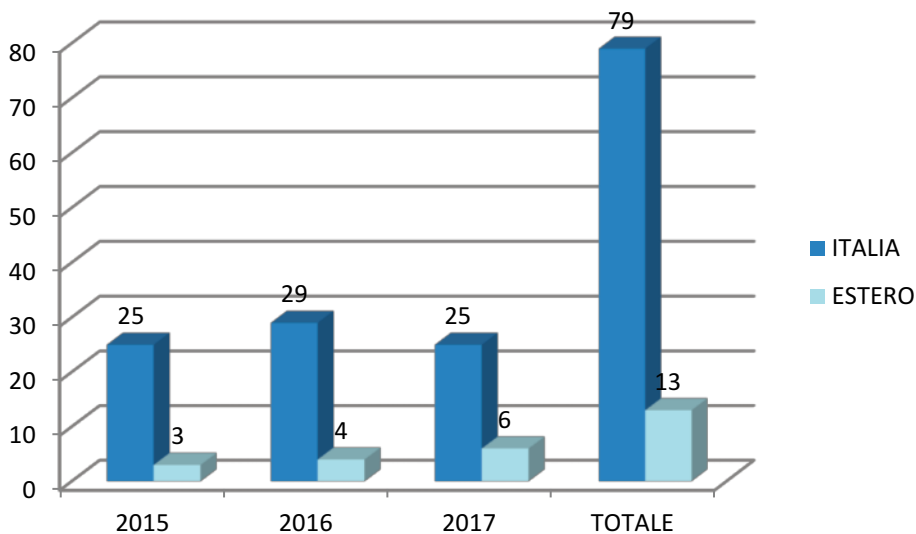
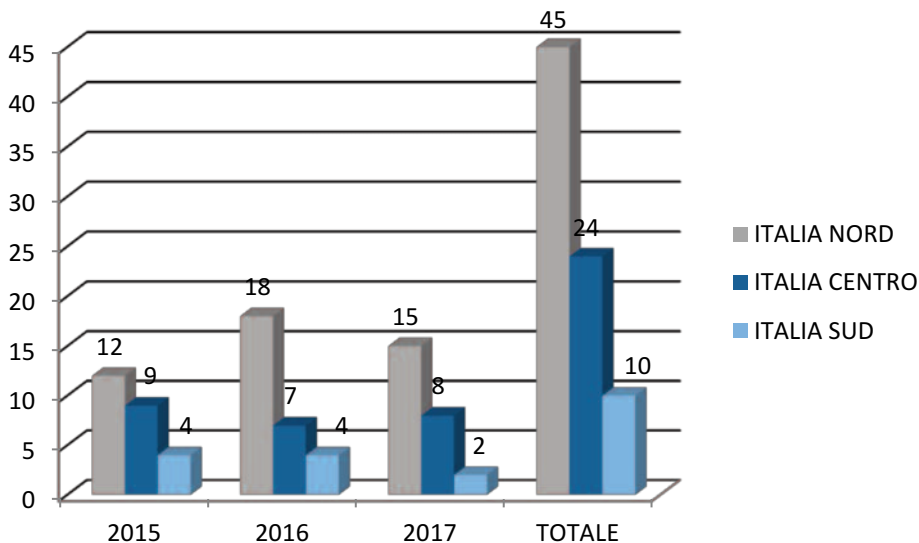


Fig.5 Numero di verbali per area geografica italiana



Per quanto riguarda la tipologia di ispezioni, sono state condotte maggiormente ispezioni studio specifiche (72,8%) (soprattutto studi profit) rispetto a ispezioni di sistema (27,2%).

Fig.6 Numero di verbali per tipologia di sperimentazione

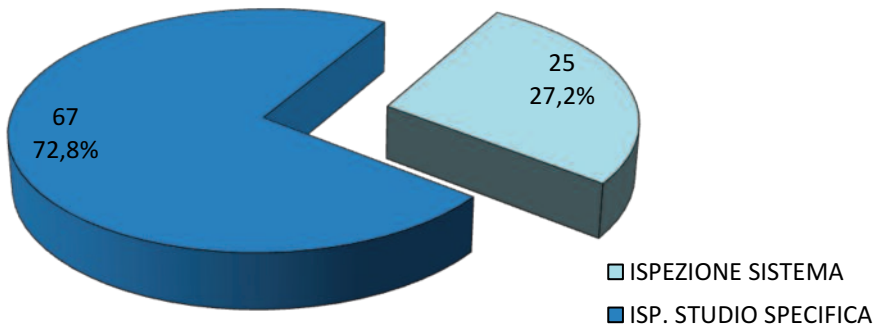
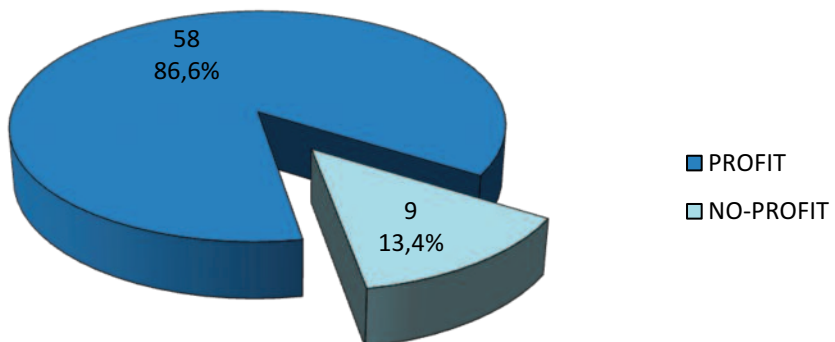
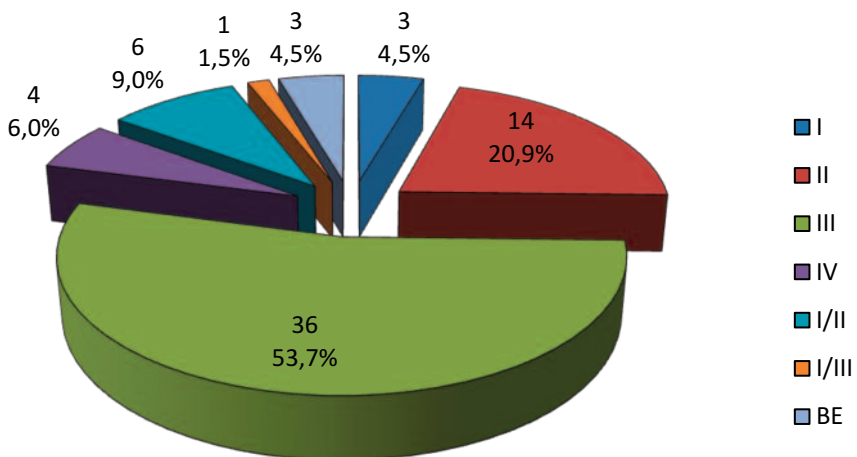


Fig.7 Numero verbali per tipologia di promotore



Nell'ambito delle ispezioni studio specifiche, le sperimentazioni di fase III sono state quelle maggiormente ispezionate (53,7%). Al riguardo, come riportato nel 17° Rapporto Nazionale AIFA sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, le sperimentazioni di fase III autorizzate, nel triennio considerato, sono state in percentuale le più numerose (43,3%).

Fig.8 Numero di verbali di ispezioni studio specifiche suddivisi per fasi



5.1.2 Analisi delle deviazioni

Durante le 197 ispezioni condotte nel triennio sono state registrate 885 deviazioni, di cui 79 critiche (8,9%), 347 maggiori (39,2%) e 459 minori (51,9%).

Fig.9 Numero e percentuale delle deviazioni per grado

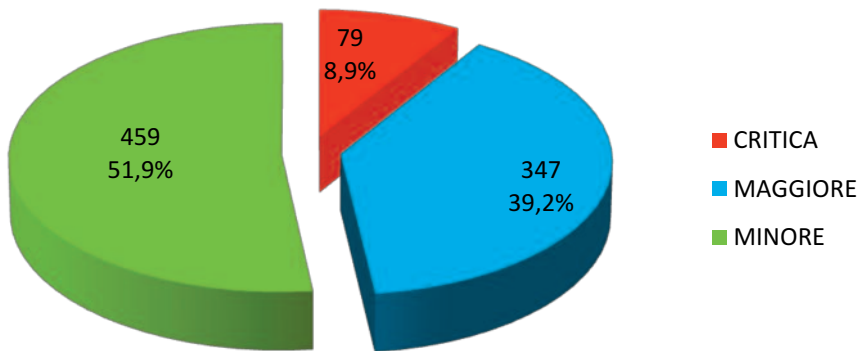


Fig.10 Numero delle deviazioni per grado e per anno

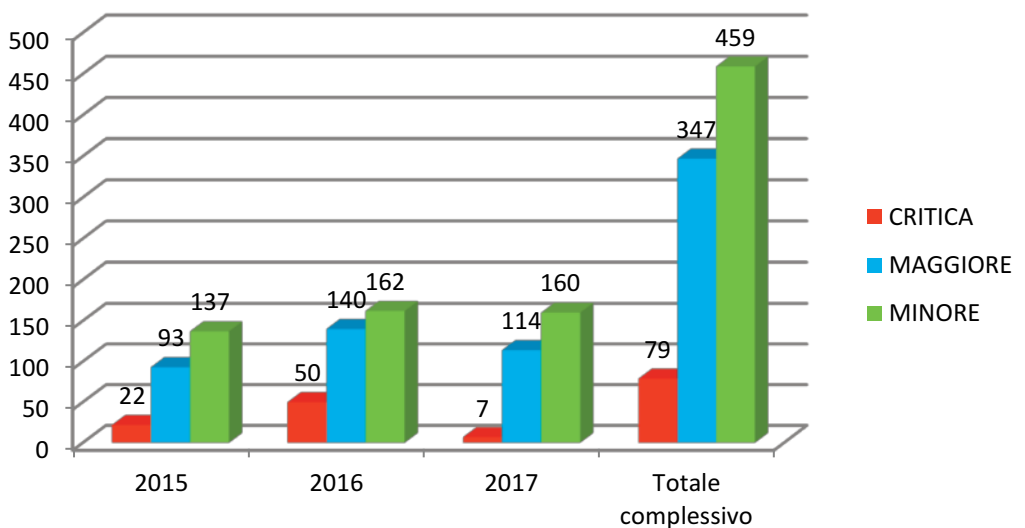
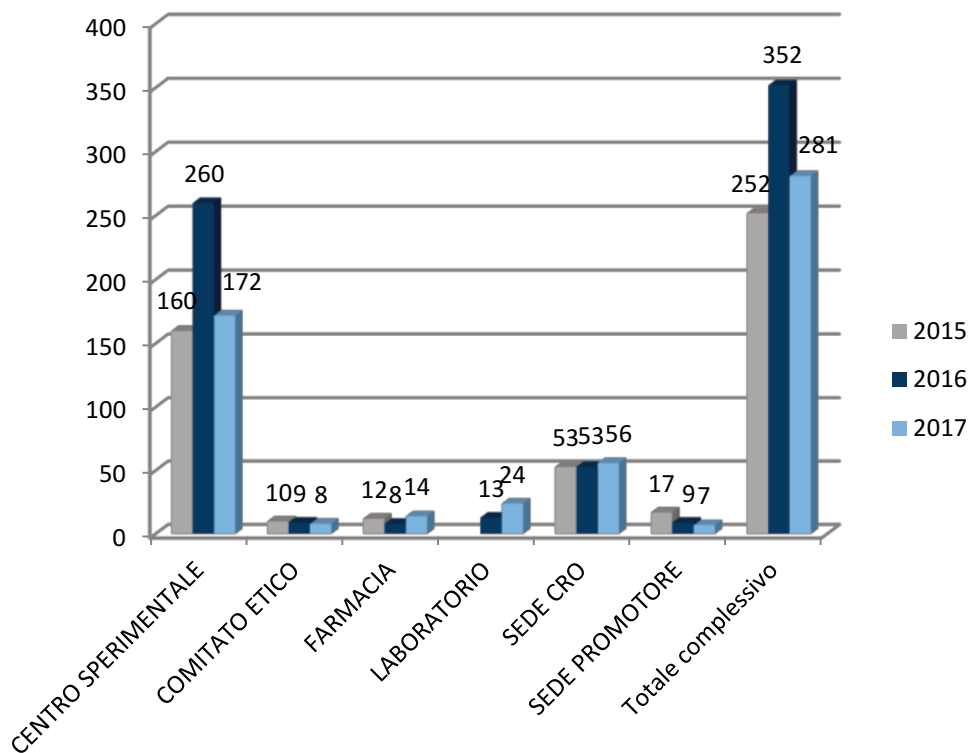


Fig.11 Numero delle deviazioni per tipologia di sito e per anno



Sul totale delle deviazioni, il 76% riguarda 4 macrocategorie (la categoria generale, la gestione degli studi da parte del promotore/CRO, la conduzione della sperimentazione presso il sito sperimentale e la conformità delle CRO al DM 15 novembre 2011).

Tab.4 Numero e percentuale di deviazioni per macrocategoria

Macrocategoria	Numero deviazioni	%
Generale	282	31,9%
Gestione degli studi (Promotore/CRO)	152	17,2%
Sito sperimentale	129	14,6%
DMCRO	109	12,3%
Laboratorio/strutture tecniche	47	5,3%
Medicinale sperimentale	41	4,6%
Consenso informato	40	4,5%
Comitato etico indipendente	30	3,4%
Sistemi informatici	23	2,6%
Problematiche regolatorie	16	1,8%
Tutela del soggetto	13	1,5%
Altro	3	0,3%
Totale complessivo	885	100%

5.1.2.1 Deviazioni critiche

Sono state rilevate 79 deviazioni critiche, pari all'8,9% del totale. Le principali macrocategorie interessate riguardano la gestione degli studi da parte del promotore/CRO, la categoria generale e la conformità delle CRO al DM 15 novembre 2011, per una percentuale superiore al 60%.

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%

Nella Tab.6 sono riportate le prime 10 sottocategorie interessate da deviazioni critiche, che rappresentano il 60,8% del numero totale di deviazioni critiche.

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%

La maggior parte delle deviazioni critiche relative ai "Requisiti Generali (DM CRO)" riguarda:

- mancanza di adeguata attività di assicurazione di qualità;
- mancanza da parte del responsabile di assicurazione di qualità dei requisiti previsti dal DM CRO.

Le deviazioni critiche sui documenti essenziali comprendono la mancanza presso il centro sperimentale di documenti necessari a rendere conforme l'Investigator's file alle GCP/ICH o di documenti relativi al data management e alle CRF elettroniche presso la sede del promotore.

La maggior parte delle deviazioni critiche relative al "CSR" riguarda la mancata redazione dello stesso e dei relativi data listing.

Nel caso della sottocategoria dei documenti originali, le deviazioni hanno riguardato la mancanza di una vera cartella clinica per i pazienti e la mancanza di referti/ECG/registrazioni nella cartella clinica.

5.1.2.2 Deviazioni maggiori

Sono state rilevate 347 deviazioni maggiori, pari al 39,2% del totale delle deviazioni.

Le principali macrocategorie interessate riguardano la categoria generale, la gestione degli studi da parte del promotore/CRO, la conduzione della sperimentazione presso il sito sperimentale e la conformità delle CRO al DM 15 novembre 2011 per quasi il 75% (74,6%).

Tab.7 Numero e percentuale di deviazioni maggiori per macro-categoria

Macrocategoria	Numero deviazioni maggiori	% sul totale delle maggiori (N=347)	% sul totale delle deviazioni (N=885)
Generale	88	25,3%	9,9%
Gestione degli studi (Promotore/CRO)	72	20,7%	8,1%
Sito sperimentale	54	15,6%	6,1%
DMCRO	45	13,0%	5,1%
Laboratorio/strutture tecniche	20	5,8%	2,2%
Comitato etico indipendente	16	4,6%	1,8%
Sistemi informatici	15	4,3%	1,7%
Consenso informato	13	3,7%	1,5%
Medicinale sperimentale	11	3,2%	1,2%
Problematiche regolatorie	7	2%	0,8%
Tutela del soggetto	5	1,4%	0,6%
Altro	1	0,3%	0,1%
Totale complessivo	347	100%	39,2%

Nella Tab.8 sono riportate le prime 10 sottocategorie interessate da deviazioni maggiori, che rappresentano il 54,8% del numero totale di deviazioni maggiori.

Tab.8 Numero e percentuale di deviazioni maggiori per le prime 10 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni maggiori	% sul totale delle maggiori (N=347)
Requisiti Generali (DM CRO)	35	10,1%
Documenti essenziali	23	6,6%
Monitoraggio	22	6,3%
Aderenza al protocollo (altro)	22	6,3%
Documenti originali	21	6,1%
Gestione dei dati (data management)	14	4,0%
Controllo della documentazione	14	4,0%
Protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari	14	4,0%
Registrazioni sulle CRF/diari	13	3,7%
Composizione, funzioni e attività del CE	12	3,5%
Totale	190	54,8%

5.1.2.3 Deviazioni minori

Sono state rilevate 459 deviazioni minori, pari al 51,9% del totale delle deviazioni.

Le principali macrocategorie interessate riguardano la categoria generale, la conduzione della sperimentazione presso il sito sperimentale, la gestione degli studi da parte del promotore/CRO, e la conformità delle CRO al DM 15 novembre 2011 per quasi l'80% (77,3%).

Tab.9 Numero e percentuale di deviazioni minori per macrocategoria

Macrocategoria	Numero deviazioni minori	% sul totale delle minori (N=459)	% sul totale delle deviazioni (N=885)
Generale	176	38,3%	19,9%
Gestione degli studi (Promotore/CRO)	68	14,8%	7,7%
Sito sperimentale	61	13,3%	6,9%
DM CRO	50	10,9%	5,6%
Medicinale sperimentale	25	5,4%	2,8%
Laboratorio/strutture tecniche	24	5,2%	2,7%
Consenso informato	23	5,0%	2,6%
Comitato etico indipendente	12	2,6%	1,4%
Sistemi informatici	8	1,7%	0,9%
Tutela del soggetto	7	1,5%	0,8%
Problematiche regolatorie	3	0,7%	0,3%
Altro	2	0,4%	0,2%
Totale complessivo	459	100%	51,9%

Nella Tab.10 sono riportate le prime 8 sottocategorie interessate da deviazioni minori, che rappresentano il 60,8% del numero totale di deviazioni minori.

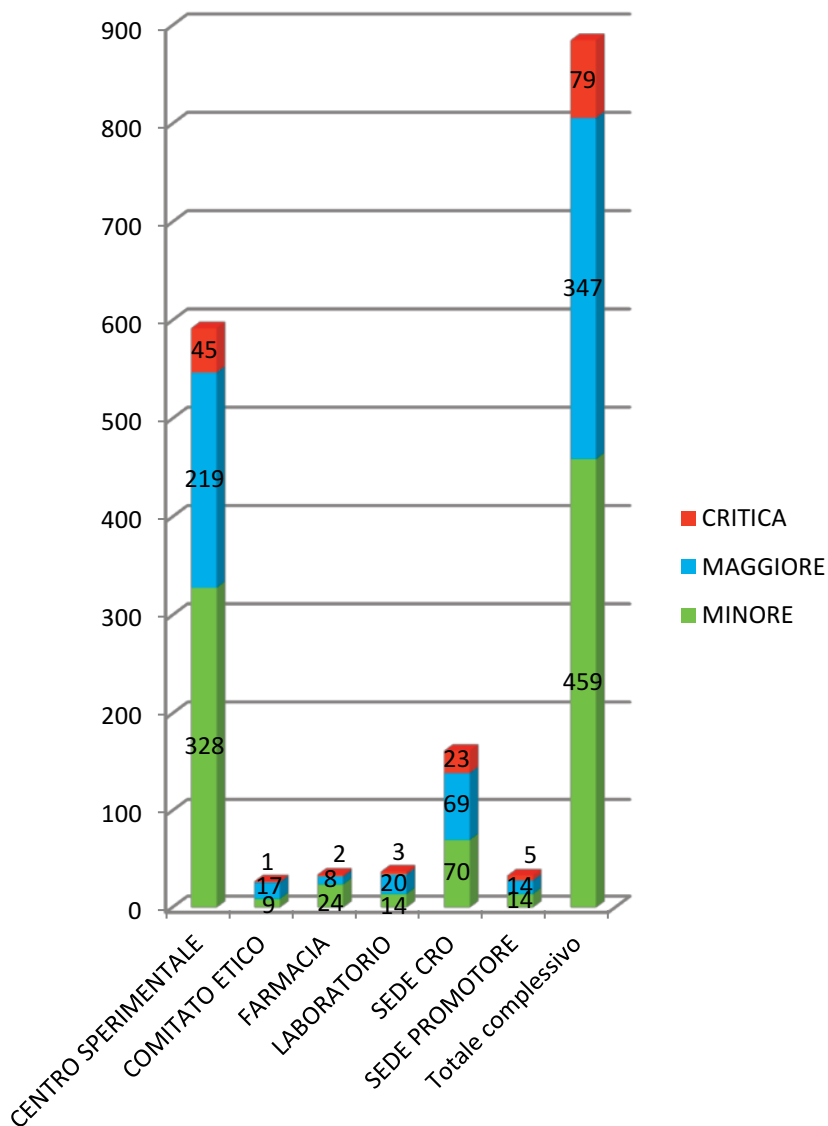
Tab.10 Numero e percentuale di deviazioni minori per le prime 8 sottocategorie

Sottocategorie	Numero deviazioni minori	% sul totale delle minori (N=459)
Documenti essenziali	69	15,0%
Requisiti Generali (DM CRO)	49	10,7%
Documenti originali	44	9,6%
Registrazioni sulle CRF/diari	41	8,9%
Controllo della documentazione	26	5,7%
Qualifica/formazione	18	3,9%
Procedure operative standard	18	3,9%
Modulo del consenso informato	14	3,1%
Totale	279	60,8%

5.1.3 Deviazioni per tipologia di sito

Nella Fig.12 sono riportate le deviazioni secondo la tipologia del sito in cui sono state rilevate. Come si può notare, la maggior parte delle deviazioni (66,9%) è stata riscontrata presso i centri sperimentali, che rappresentano il 33% delle ispezioni effettuate.

Fig.12 Numero di deviazioni per tipologia di sito divise per grado



5.1.3.1 Deviazioni al centro sperimentale

Nella Tab.11 sono elencate le prime 6 sottocategorie delle deviazioni critiche riscontrate al centro sperimentale, pari al 55,6% del totale delle deviazioni critiche al centro sperimentale.

Nell'Allegato 1 è riportata la lista delle deviazioni rilevate al centro sperimentale, suddivise per categoria e grado, mentre nell'Allegato 2 la lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate ordinate per numerosità.

Tab.11 Numero di deviazioni critiche al centro sperimentale per le prime 6 sottocategorie

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche al centro sperimentale	% sul totale delle deviazioni critiche al centro sperimentale (N=45)
Rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	5	11,1%
Documenti originali	5	11,1%
Documenti essenziali	4	8,9%
Procedura di ottenimento del consenso informato	4	8,9%
Mancanza presso il sito dell'approvazione dell'Autorità Regolatoria	4	8,9%
Monitoraggio	3	6,7%
Totale	25	55,6%

La maggior parte delle deviazioni critiche relative al "CSR" riguarda la mancata redazione dello stesso e dei relativi data listing. Benché tali deviazioni siano state evidenziate durante l'ispezione al centro sperimentale, la responsabilità è a carico del promotore. Così come nel caso di scarsa o inadeguata attività di monitoraggio, la deviazione riportata nel verbale del centro sperimentale è a carico della CRO/promotore.

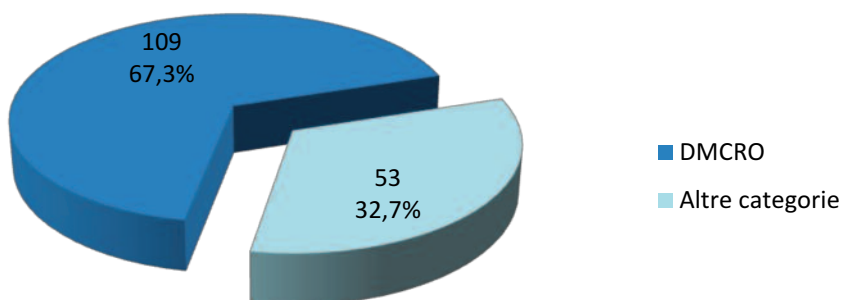
Le deviazioni critiche relative ai documenti originali riguardano l'assenza o l'inadeguatezza di cartelle cliniche e/o referti a supporto delle informazioni richieste dal protocollo di studio.

5.1.3.2 Deviazioni riscontrate presso la sede della CRO

Le ispezioni alle CRO sono state 17 e sono state condotte ai fini della verifica sia della conformità alle GCP e alla normativa vigente in materia delle attività svolte che ai fini della presenza dei requisiti previsti dal DM 15 novembre 2011.

Pertanto le deviazioni riscontrate sono state attribuite sia alla macrocategoria "DM CRO", pari al 67,3%, sia alle altre macrocategorie.

Fig.13 Deviazioni presso la sede della CRO per macrocategorie



Nella Tab.12 sono elencate le prime 5 sottocategorie delle deviazioni critiche riscontrate presso la sede della CRO, pari all'82,6% del totale delle deviazioni critiche rilevate presso tale sede, di cui il 60,9% è relativo a deviazioni al DM CRO. Nell'Allegato 3 è riportata la lista delle deviazioni riscontrate presso la sede delle CRO, suddivise per categoria e grado, e nell'Allegato 4 la lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate, ordinate per numerosità.

Tab.12 Numero di deviazioni critiche presso la sede della CRO per le prime 5 sottocategorie

Sottocategorie	Numero deviazioni critiche alla sede della CRO	% sul totale delle deviazioni critiche alla sede della CRO (N=23)
Requisiti Generali (DM CRO)	8	34,8%
Requisiti Monitoraggio (DM CRO)	4	17,4%
Procedure operative standard	3	13,0%
Data management e statistica (DM CRO)	2	8,7%
Documenti essenziali	2	8,7%
Totale	19	82,6%

Le deviazioni critiche relative ai requisiti generali previsti dal DM CRO si riferiscono all'assenza di documentata attività di assicurazione di qualità, al mancato possesso dei requisiti previsti dalla norma da parte del responsabile di QA e a un scarso impianto procedurale.

Nell'ambito della verifica dei requisiti per il monitoraggio previsti dall'art.4 del DM CRO, le deviazioni critiche hanno riguardato la mancanza di formazione sia pratica che teorica dei monitor coinvolti.

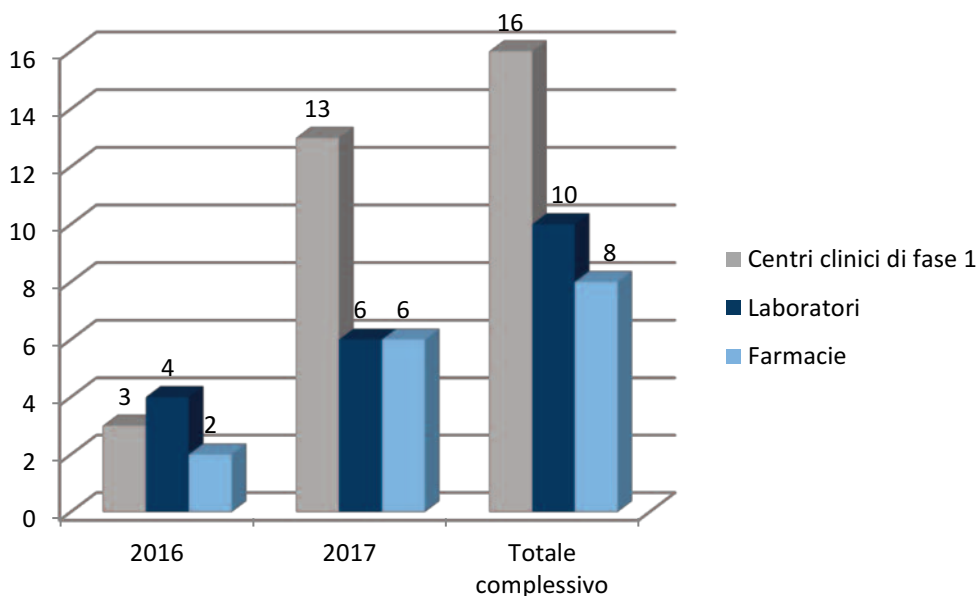
5.2 Risultati (centri, laboratori e farmacie coinvolti nelle ispezioni ai sensi della Determina AIFA 809/2015 per le fasi 1)

5.2.1 Scenario

Le ispezioni condotte tra gennaio 2016 e dicembre 2017 sono state 34, i verbali redatti sono stati 9. Nel 2015 la Determina AIFA non era ancora in vigore e pertanto non sono state condotte ispezioni.

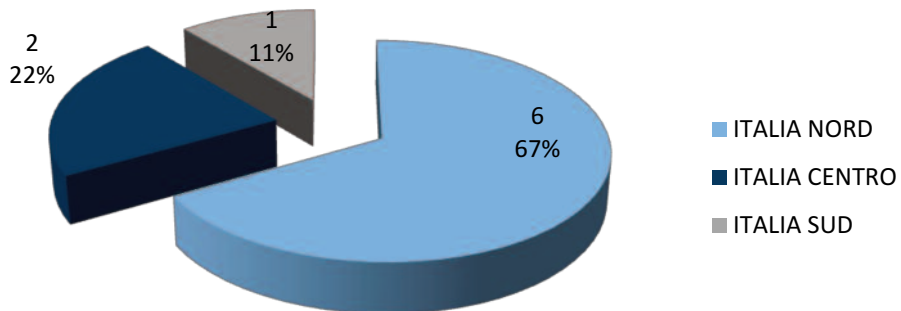
Anche in questo caso il numero dei verbali è inferiore poiché le ispezioni condotte presso i centri clinici, i laboratori e le farmacie coinvolti nella fase 1 vengono riportate in un unico verbale. Come si può notare, il numero maggiore di ispezioni riguarda i centri clinici (47%), seguiti dai laboratori (29,5%) e dalle farmacie ospedaliere (23,5%).

Fig.14 Numero e tipologia di siti ispezionati



La Fig.15 riporta l'area geografica delle ispezioni: si nota un maggiore numero di verbali relativi a ispezioni condotte nella zona settentrionale dell'Italia (67%).

Fig.15 Numero di verbali per area geografica



5.2.2 Analisi delle deviazioni

Durante le suddette 34 ispezioni, sono state registrate 103 deviazioni (di cui 16 critiche, 39 maggiori e 48 minori).

Fig.16 Numero e percentuale delle deviazioni per grado

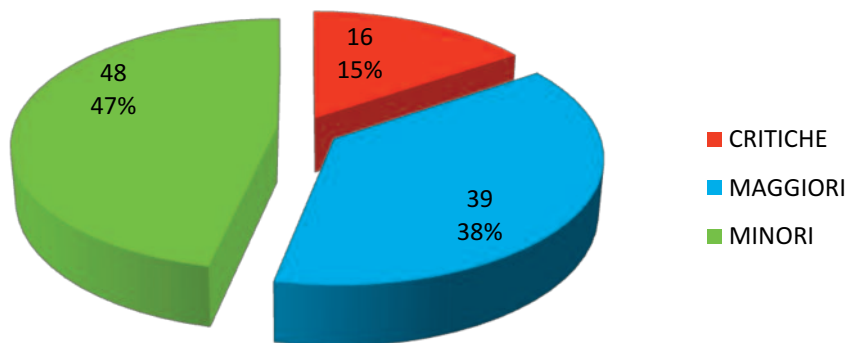
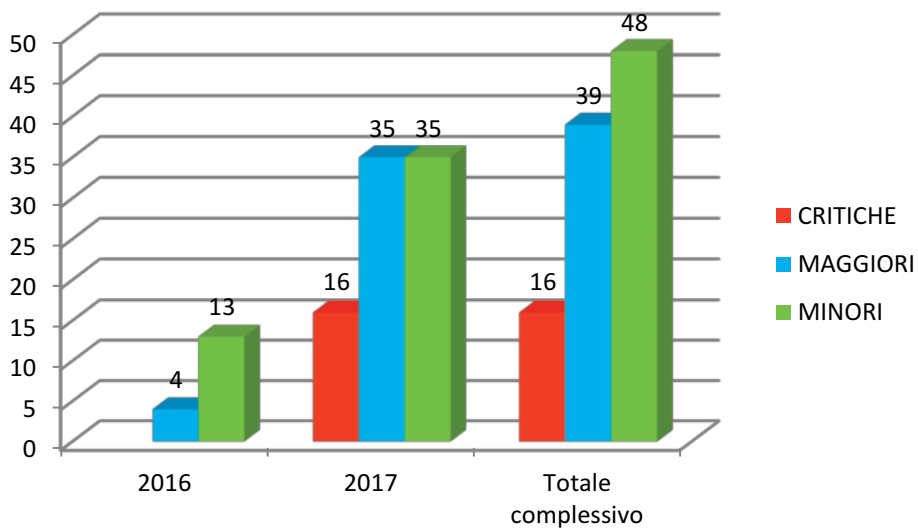


Fig.17 Numero delle deviazioni per grado e per anno



Come riportato nella Tab.13, sul totale delle deviazioni, il 69,9% riguarda 4 categorie (qualità, personale, attrezzature mediche ed emergenze).

Tab.13 Numero e percentuale di deviazioni per categoria

Categoria	Numero deviazioni	%
Qualità	37	35,9%
Personale	13	12,6%
Attrezzature mediche e apparecchiature	12	11,7%
Emergenze	10	9,7%
Formazione generale	9	8,7%
Formazione emergenze	7	6,8%
Conformità all'autocertificazione	6	5,8%
Gestione del farmaco sperimentale	6	5,8%
Clinical Trial Quality Team (CTQT)	1	1,0%
Requisiti strutturali e organizzazione	1	1,0%
Sistemi informatici	1	1,0%
Totale complessivo	103	100%

5.2.2.1 Deviazioni critiche

Sono state rilevate 16 deviazioni critiche, pari al 15,5% del totale. Le principali categorie interessate riguardano l'inadeguatezza del sistema di qualità, la conformità dell'autocertificazione e la formazione sulle emergenze.

Tab.14 Numero e percentuale di deviazioni critiche per categoria

Categoria	Numero deviazioni critiche	% sul totale delle deviazioni critiche (N=16)	% sul totale delle deviazioni alle fasi 1 (N=103)
Qualità	5	31,2%	4,8%
Conformità all'autocertificazione	4	25,0%	3,9%
Formazione emergenze	3	18,8%	2,9%
Personale	2	12,5%	1,9%
Formazione generale	1	6,3%	1,0%
Attrezzature mediche e apparecchiature	1	6,3%	1,0%
Totale complessivo	16	100%	15,5%

5.2.2.2 Deviazioni maggiori

Sono state rilevate 39 deviazioni maggiori, pari al 37,9% del totale delle deviazioni.

Le principali categorie interessate riguardano deficienze a livello del sistema di qualità e i requisiti del personale.

Tab.15 Numero e percentuale di deviazioni maggiori per categoria

Categoria	Numero deviazioni maggiori	% sul totale delle deviazioni maggiori (N=39)	% sul totale delle deviazioni alle fasi 1 (N=103)
Qualità	11	28,8%	10,7%
Personale	7	17,2%	6,8%
Emergenze	4	10,3%	3,9%
Formazione generale	4	10,3%	3,9%
Attrezzature mediche e apparecchiature	4	10,3%	3,9%
Formazione emergenze	2	5,1%	1,9%
Conformità all'autocertificazione	2	5,1%	1,9%
Gestione del farmaco sperimentale	2	5,1%	1,9%
Clinical Trial Quality Team (CTQT)	1	2,6%	1,0%
Requisiti strutturali e organizzazione	1	2,6%	1,0%
Sistemi informatici	1	2,6%	1,0%
Totale complessivo	39	100%	37,9%

5.2.2.3 Deviazioni minori

Sono state rilevate 48 deviazioni minori, pari al 46,6% del totale delle deviazioni.

Le principali categorie interessate riguardano deficienze a livello del sistema di qualità, la non idoneità delle attrezzature mediche e la gestione delle emergenze.

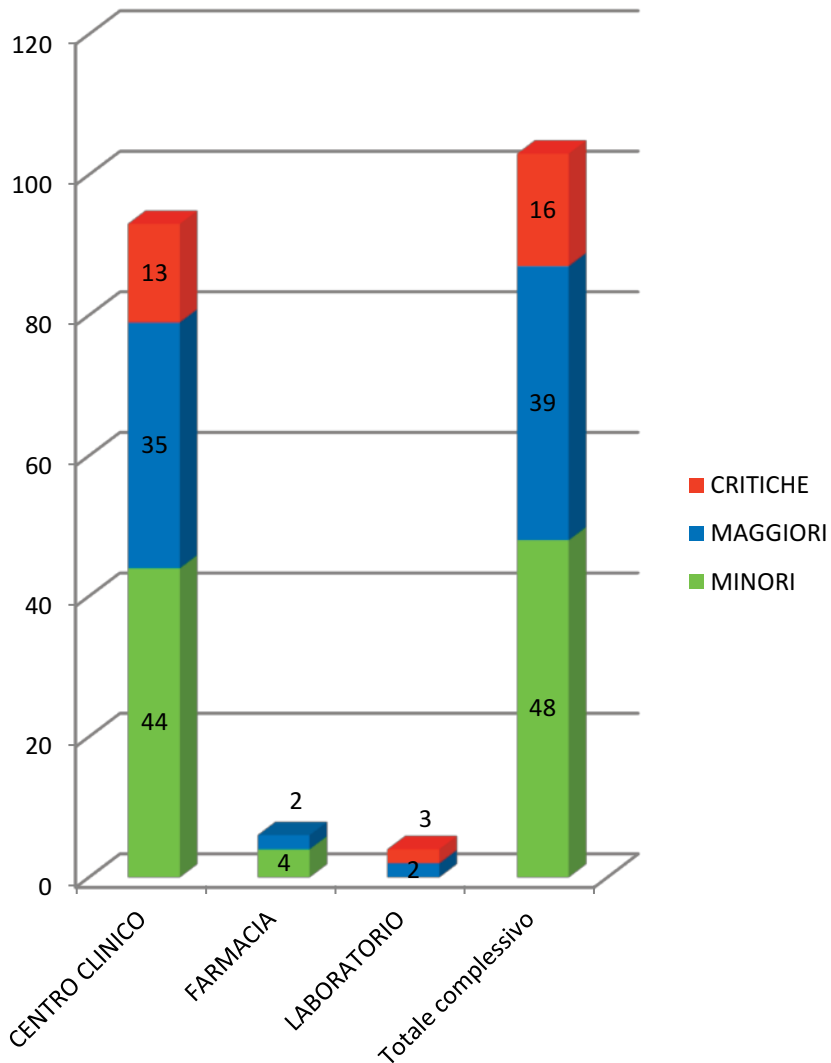
Tab.16 Numero e percentuale di deviazioni minori per categoria

Categoria	Numero deviazioni minori	% sul totale delle deviazioni minori (N=48)	% sul totale delle deviazioni alle fasi 1 (N=103)
Qualità	21	43,8%	20,4%
Attrezzature mediche e apparecchiature	7	14,6%	6,8%
Emergenze	6	12,5%	5,8%
Personale	4	8,3%	3,9%
Formazione generale	4	8,3%	3,9%
Gestione del farmaco sperimentale	4	8,3%	3,9%
Formazione emergenze	2	4,2%	1,9%
Totale complessivo	48	100%	46,6%

5.2.3 Deviazioni per tipologia di sito

Nella Fig.18 sono riportate le deviazioni secondo la tipologia di sito in cui sono state rilevate. Come si può notare, la maggior parte delle deviazioni (89,3%) è stata rilevata presso i centri sperimentali, che rappresentano il 47% delle ispezioni effettuate.

Fig.18 Numero di deviazioni per tipologia di sito divise per grado



5.2.3.1 Deviazioni al centro clinico di fase 1

Nella Tab.17 sono elencate le categorie delle deviazioni critiche riscontrate presso il centro clinico di fase 1.

Nell'allegato 5 è riportata la lista delle deviazioni rilevate presso il centro clinico di fase 1 suddivise per categoria e grado.

Tab.17 Numero di deviazioni critiche al centro sperimentale divise per categorie

Categoria	Numero deviazioni critiche al centro clinico	% sul totale delle deviazioni al centro clinico (N=92)
Qualità	4	4,3%
Formazione Emergenze	3	3,2%
Conformità Autocertificazione	2	2,2%
Personale	2	2,2%
Formazione Generale	1	1,1%
Attrezzature Mediche e Apparecchiature	1	1,1%
Totale complessivo	13	14,1%

Le deviazioni relative alla qualità riguardano l'inadeguatezza dei sistemi di qualità messi in atto dai centri clinici, mentre le deviazioni sulla "formazione emergenze" riguardano la mancata formazione del personale medico sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali, *Advanced Life Support (ALS)*.

6. Conclusioni

Lo scopo del presente rapporto è stato quello di illustrare le risultanze ispettive delle ispezioni GCP condotte nel triennio 2015-2017, analizzando le diverse tipologie di deviazioni e il relativo grado.

- ✓ Nel periodo considerato sono state condotte 231 ispezioni, di cui 197 eseguite ai fini della verifica della conformità dei siti alle GCP e alla normativa vigente in materia. Le restanti 34 hanno riguardato la verifica dei requisiti dei centri di fase 1 ai sensi della Determina AIFA 809/2015.
- ✓ Delle 197 ispezioni, la percentuale maggiore è stata condotta presso i centri sperimentali (33%), seguiti dai Comitati etici (27,4%), dalle farmacie ospedaliere (25,4%), dalle sedi del promotore/CRO (11,2%) e dai laboratori (3%).
- ✓ La maggior parte delle ispezioni nazionali è stata condotta nell'Italia settentrionale (57%), seguita dal centro Italia (30,3%) e dall'Italia meridionale (12,7%), e su studi profit (86,6%) di fase III (53,7%).
- ✓ Durante le suddette ispezioni sono state rilevate 885 deviazioni, di cui 79 critiche (8,9%), 347 maggiori (39,2%) e 459 minori (51,9%). Sul totale delle deviazioni, il 76% riguarda 4 macrocategorie "categoria generale, gestione degli studi da parte del promotore/CRO, il sito sperimentale e la conformità delle CRO al DM 15 novembre 2011".
- ✓ Sul totale delle deviazioni critiche (79), il 64,5% rappresenta deviazioni relative alle 3 macrocategorie "gestione degli studi da parte del promotore/CRO, categoria generale e conformità delle CRO al DM 15 novembre 2011", anche se, come prima riportato, la maggior parte delle ispezioni è stata eseguita presso i centri sperimentali. Si può notare come il 41,7% del totale delle deviazioni critiche sono deviazioni di responsabilità dei promotori/CRO, benché la percentuale di ispezioni alle sedi del promotore/CRO sia solo dell'11,2%.
- ✓ Nelle prime 10 sottocategorie delle deviazioni critiche, che rappresentano il 60,8% del totale delle deviazioni critiche, il 15,2% è relativo alla mancanza di conformità delle CRO ai Requisiti generali e a quelli per il Monitoraggio previsti dal DM 15 novembre 2011.
- ✓ Tra le prime 6 sottocategorie di deviazioni critiche rilevate al centro sperimentale (pari al 55,6% delle deviazioni critiche al centro sperimentale), alcune sottocategorie sono di responsabilità del promotore/CRO (preparazione del CSR, monitoraggio).
- ✓ Il 67,3% delle deviazioni riscontrate presso le sedi della CRO riguarda la macrocategoria relativa alla mancanza di conformità ai requisiti previsti dal DM 15 novembre 2011, mentre il 32,7% è relativo ad altre macrocategorie.

- ✓ Sul totale delle deviazioni critiche trovate presso le CRO per sottocategorie, il 60,9% rappresenta deviazioni ai requisiti del suddetto decreto.
- ✓ Per quanto riguarda le 34 ispezioni relative alla verifica dei requisiti dei centri di fase 1, ai sensi della Determina AIFA 809/2015, anche in questo caso la maggior parte (67%) è stata eseguita nel nord Italia.
- ✓ Il numero maggiore di ispezioni riguarda i centri clinici (47%), seguiti dai laboratori (29,5%) e dalle farmacie ospedaliere (23,5%).
- ✓ Durante le 34 ispezioni sono state trovate 103 deviazioni (16 critiche, 39 maggiori e 48 minori).
- ✓ La maggior parte delle deviazioni (89,3%) sono state trovate presso i centri sperimentali, che rappresentano il 47% delle ispezioni effettuate.
- ✓ Le deviazioni critiche rappresentano il 15,5% del totale delle deviazioni riscontrate e le principali categorie interessate riguardano la carenza del sistema di qualità, la conformità all'autocertificazione e la formazione sulle emergenze.

7. Allegati

7.1 Allegato 1: Lista delle deviazioni riscontrate al centro sperimentale suddivise per categoria e grado

Macrocategorie e sottocategorie	CRITICA	MAGGIORE	MINORE	Totale complessivo
Sistemi informatici		7	4	11
tracciabilità dei dati (audit trail) e accesso controllato		5	4	9
validazione informatica		2		2
Generale	10	62	136	208
contratti/accordi		5	4	9
documenti essenziali	4	20	59	83
locali e attrezzature		5	10	15
organizzazione e personale		2	1	3
qualifica/formazione	2	4	18	24
randomizzazione/cieco/codifica del farmaco sperimentale (IMP)		4		4
procedure operative standard		2	3	5
documenti originali	5	20	41	66
Consenso informato (CI)	4	12	23	39
modulo del consenso informato		7	14	21
procedura di ottenimento del consenso informato	4	5	9	18
Comitato etico indipendente (CE)	1	1	4	6
composizione, funzioni e attività del CE			1	1
parere/emendamenti/notifiche al CE	1	1	3	5
Medicinale Sperimentale (IMP)	2	9	18	29

copertura assicurativa/ compenso/risarcimento per i soggetti			1		5	6
pagamento ai soggetti in sperimentazione			1			1
protezione dei dati personali	1		1			2
tutela della sicurezza e del benessere del soggetto			2		2	4
Gestione degli studi (Promotore/CRO)	13		53		46	112
audit	1					1
rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	5		4		5	14
gestione dei dati (data management)			5		4	9
controllo della documentazione	2		12		23	37
monitoraggio	3		18		5	26
protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari	1		14		9	24
Totale complessivo	45		219		328	592

7.2 Allegato 2: Lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate al centro sperimentale ordinate per numerosità

Sottocategorie	Numero deviazioni	%
documenti essenziali	82	13,85
documenti originali	66	11,15
registrazioni sulle CRF/diari	55	9,29
controllo della documentazione	36	6,08
aderenza al protocollo (altro)	35	5,91
monitoraggio	26	4,39
protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari	24	4,05
qualifica/formazione	24	4,05
modulo del consenso informato	21	3,55
locali e attrezzature	16	2,70
procedura di ottenimento del consenso informato	16	2,70
aderenza al protocollo (segnalazioni sulla sicurezza)	16	2,70
aderenza al protocollo (criteri di selezione)	15	2,53
rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	14	2,36
fornitura/stoccaggio/recupero/distruzione	14	2,36
contabilità/tracciabilità dei campioni	13	2,20
approvazione/emendamenti/notifiche alla Autorità Regolatoria	11	1,86
tracciabilità dei dati (audit trail) e accesso controllato	9	1,52
contratti/accordi	9	1,52
gestione dei dati (data management)	9	1,52
spedizione/stoccaggio/etichettatura/campioni	8	1,35

analisi/registrazioni (laboratorio)	6	1,01
contabilità del medicinale sperimentale (IMP)	6	1,01
copertura assicurativa/ compenso/risarcimento per i soggetti	6	1,01
produzione/confezionamento/etichettatura	6	1,01
mancaza presso il sito dell'approvazione dell'Autorità Regolatoria	5	0,84
parere/emendamenti/notifiche al CE	5	0,84
aderenza al protocollo (valutazione dell'efficacia)	5	0,84
procedure operative standard	5	0,84
prescrizione/somministrazione/compliance	4	0,68
tutela della sicurezza e del benessere del soggetto	4	0,68
certificazione/accreditamento	3	0,51
organizzazione e personale	3	0,51
randomizzazione/cieco/codifica del farmaco sperimentale (IMP)	3	0,51
altro	2	0,34
validazione informatica	2	0,34
procedura di ottenimento del consenso informato	2	0,34
protezione dei dati personali	2	0,34
audit	1	0,17
composizione, funzioni e attività del CE	1	0,17
pagamento ai soggetti in sperimentazione	1	0,17
pagamento ai soggetti in sperimentazione	1	0,17
Totale complessivo	592	100,00

7.3 Allegato 3: Lista delle deviazioni riscontrate presso la sede della CRO suddivise per categoria e grado

Macrocategorie e sottocategorie	CRITICA	MAGGIORE	MINORE	Totale complessivo
Sistemi informatici		4	3	7
tracciabilità dei dati (audit trail) e accesso controllato		1	2	3
validazione informatica		3	1	4
DM CRO	14	45	50	109
data management e statistica	2	4	1	7
requisiti Auditing		1		1
requisiti Generali	8	35	49	92
requisiti Monitoraggio	4	4		8
procedure operative standard		1		1
Generale	6	12	12	30
archiviazione		1	3	4
contratti/accordi	1	6	3	10
documenti essenziali	2	1	6	9
organizzazione e personale		2		2
qualifica/formazione		1		1
procedure operative standard	3	1		4
Medicinale Sperimentale (IMP)	1			1
produzione/confezionamento/ etichettatura	1			1
Altro			1	1
altro			1	1

Gestione degli studi (Promotore/CRO)	2	8	4	14
rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)		1		1
gestione dei dati (data management)	1	6		7
controllo della documentazione	1	1	1	3
monitoraggio			1	1
protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari			2	2
Totale complessivo	23	69	70	162

7.4 Allegato 4: Lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate presso la sede delle CRO ordinate per numerosità

Sottocategorie	Numero Deviazioni	%
requisiti generali (DM CRO)	92	56,8
contratti/accordi	10	6,2
documenti essenziali	9	5,6
requisiti monitoraggio (DM CRO)	8	4,9
gestione dei dati (data management)	7	4,3
data management e statistica (DM CRO)	7	4,3
procedure operative standard	5	3,1
archiviazione	4	2,5
validazione informatica	4	2,5
tracciabilità dei dati (audit trail) e accesso controllato	3	1,9
controllo della documentazione	3	1,9
organizzazione e personale	2	1,2
protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari	2	1,2
altro	1	0,6
rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	1	0,6
produzione/confezionamento/etichettatura	1	0,6
monitoraggio	1	0,6
qualifica/formazione	1	0,6
requisiti auditing (DM CRO)	1	0,6
Totale complessivo	162	100,0

7.5 Allegato 5: Lista delle deviazioni riscontrate presso il centro clinico di fase 1 suddivise per categoria e grado

Categorie	CRITICA	MAGGIORE	MINORE	Totale complessivo
Clinical Trial Quality Team (CTQT)		1		1
emergenze		4	6	10
formazione emergenze	3	2	2	7
personale	2	5	4	11
qualità	4	11	21	36
formazione generale	1	4	4	9
attrezzature mediche e apparecchiature	1	4	7	12
conformità all'autocertificazione	2	2		4
requisiti strutturali e organizzazione		1		1
sistemi informatici		1		1
Totale complessivo	13	35	44	92

