



Aggiornamenti Ispettivi in ambito GCP

Maria Letizia Fabrizi

Ispettore Senior GCP - AIFA

26 maggio 2023

XXX Congresso Nazionale GIQAR

Galzignano Terme 24/26 maggio 2023

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

***Maria Letizia Fabrizi**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. < Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva >.

Argomenti

- Condividere gli esiti delle ispezioni allo scopo di migliorare la qualità della conduzione degli studi clinici attraverso l'analisi di alcune delle principali deviazioni riscontrate
- Illustrare i più recenti aggiornamenti regolatori in ambito GCP

Ispettorato GCP

8 Ispettori Senior

1 Ispettore Junior

1 Ispettore osservatore



Ispettorato GCP

ISPEZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA SULLE SPERIMENTAZIONI DEI MEDICINALI

STRUTTURA ISPEZIONATA	2022	2023 (oggi)
CENTRI SPERIMENTALI	43 (23 FASI I)	15 (EMA 4)
FARMACIE	30	11
COMITATI ETICI	18	8
LABORATORI	9	0
SEDE DEL PROMOTORE	3	1 (EMA 1)

Risultati ispezioni: Centri sperimentali



Invio Source documents al promotore

Conduzione dello studio

FDA Form 1572

Centri Sperimentali

Cartella clinica ambulatoriale

Gestione del farmaco sperimentale

Tracciabilità campioni biologici

SOURCE DOCUMENTS



IL PROBLEMA

- In alcune ispezioni è stato rilevato che copie di source documents pseudonimizzate erano state inviate dal Centro sperimentale al Promotore
- SCOPO:
 - revisione dei criteri di inclusione/esclusione
 - monitoraggio da remoto
- Tale comportamento era sistematico e non si trattava di casi singoli

Deviazioni

- Alcuni *source documents* sono stati inviati dallo sperimentatore al medical monitor, su richiesta del promotore, ai fini della **revisione dei criteri di eleggibilità dei pazienti**

- Alcuni *source documents* sono stati inviati dal centro al promotore, al fine di effettuare un **monitoraggio da remoto**

(GCP-ICH (R2): 2.11, 4.1.1, 4.1.3, 4.3.1)

(D.Lgs 30 giugno 2003, n.196 "Codice in materia di protezione dei dati personali")

(Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008)

(Regolamento europeo (UE) 2016/679)

RIFERIMENTI

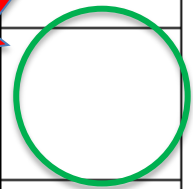
- GCP-ICH (R2)
- Q&A EMA Records of study subject data relating to clinical trials: n.2 What should be considered when transferring copies of medical records to clinical trials sponsors or their service providers?
- GDPR 2016/679
- D.P.R. 128/1969 “Ordinamento interno dei servizi ospedalieri”
- Guideline on computerised system and electronic data in clinical trials

IL QUADRO NORMATIVO: Le GCP

- Le GCP-ICH, attribuiscono in maniera esclusiva allo sperimentatore la gestione e conservazione dei documenti clinici originali (GCP-ICH § 8.3.13)
- L'utilizzo di tali documenti da parte del Promotore/CRO è limitato al solo fine di monitoraggio ed eventualmente di audit, da condurre on-site, ossia dove tali documenti sono legittimamente conservati.
- In accordo alle GCP-ICH, il Promotore/CRO raccoglie i dati dello studio tramite il sistema di (e)CRF, che costituisce la raccolta di dati a fini statistici per l'analisi dei risultati.
- Altre modalità di accesso ai dati clinici originali da parte del Promotore/CRO non sono previste dalle GCP-ICH e dalla norma vigente.

GCP-ICH R2

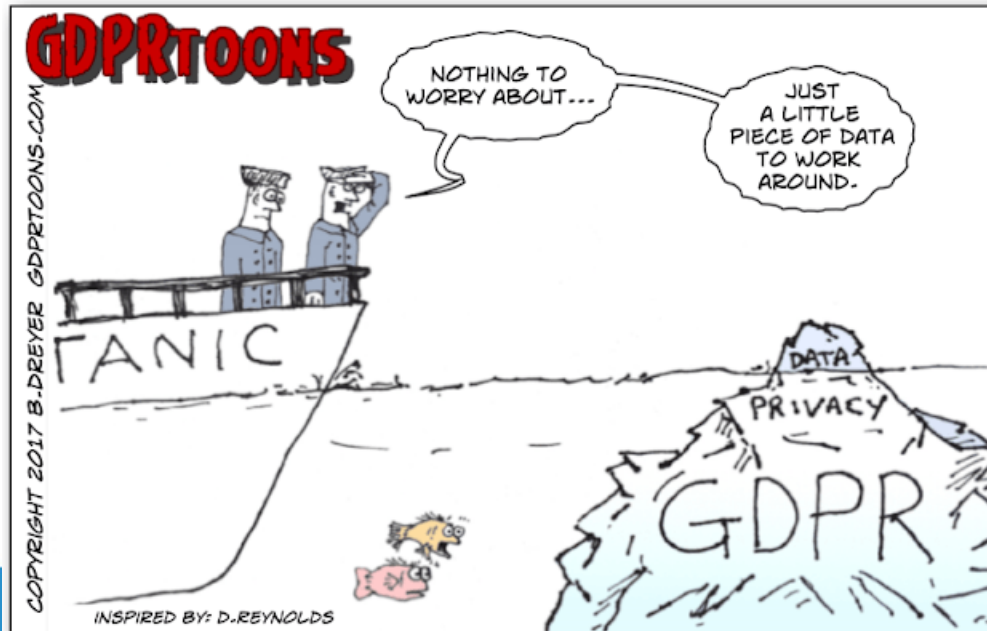
8.3.12	SIGNED INFORMED CONSENT FORMS	To document that consent is obtained in accordance with GCP and protocol and dated prior to participation of each subject in trial. Also to document direct access permission (see 8.2.3)	X	
8.3.13	SOURCE DOCUMENTS	To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected. To include original documents related to the trial, to medical treatment, and history of subject	X	
8.3.14	SIGNED, DATED AND COMPLETED CASE REPORT FORMS (CRF)	To document that the investigator or authorised member of the investigator's staff confirms the observations recorded	X (copy)	X (original)



IL QUADRO NORMATIVO: IL GDPR

- Principio di MINIMIZZAZIONE
- Principio di PROPORZIONALITÀ
- Principio di NECESSITÀ

Cioè il trattamento dei dati personali ai fini della ricerca scientifica deve essere limitato a quanto strettamente necessario rispetto alle finalità





Ufficio Ispezioni GCP

**CHIARIMENTI IN MERITO ALL'INVIO DI COPIE DI DOCUMENTI CLINICI ORIGINALI DAI CENTRI SPERIMENTALI
AI PROMOTORI/CRO**

Premessa

Nel corso delle ispezioni l'Ispettorato GCP ha osservato sempre più frequentemente la tendenza da parte dei promotori/CRO ad acquisire dai centri clinici copia della documentazione clinica di vario tipo (facente parte della cartella clinica o meno) dei partecipanti arruolati.

Questa pratica pone due ordini di problemi: il primo è in che termini e in che misura sia accettabile trasmettere copie di documenti originali al promotore/CRO; il secondo, riguarda le misure da adottare in tali circostanze, per garantire il rispetto della protezione dei dati personali dei partecipanti alla sperimentazione. A tal riguardo nel presente documento quando ci si riferisce a copie di documenti originali fornite al promotore/CRO, si intende la versione pseudonimizzata, a meno che non sia diversamente specificato.

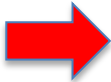
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/ispezioni-di-buona-pratica-clinica>

Conduzione dello studio



Mancata aderenza al protocollo

Studio oncologico

Protocollo  Valutazione radiologica (Screening / intervalli prestabiliti)
TAC torace
TAC/RMN con contrasto per addome e pelvi
imaging osseo e TAC/RMN cerebrale con o senza contrasto
solo se clinicamente indicato

Paziente affetto da **moderata insufficienza renale** è stato deciso di utilizzare la **RMN con gadolinio** come metodica d'elezione per *l'imaging di addome e pelvi*

Mancata aderenza al protocollo: Sperimentatore

Allo screening e in alcuni time point previsti per le rivalutazioni tumorali la RMN effettuata non ha compreso il distretto pelvico.

Paziente è stato **randomizzato**

Eleggibilità del paziente **confermata** anche dal revisore centrale indipendente.

“Lo sperimentatore principale non ha comunicato tempestivamente al promotore la problematica relativa alle valutazioni radiologiche per il paziente XXX, in modo che potessero essere intraprese per tempo le necessarie azioni correttive” (GCP-ICH (R2): 2.13; 4.5.1;4.5.2; 4.5.3)

Mancata aderenza al protocollo: monitoraggio

La mancata aderenza al protocollo in occasione della valutazione radiologica di Screening (luglio 2019) è stata segnalata dal CRA nella MV di settembre 2019, tuttavia non è stata intrapresa nessuna azione da parte dello sponsor.

La mancanza di immagini relative al distretto pelvico a diversi time point durante la fase di trattamento e di follow-up è stata segnalata solo in occasione della MV di ottobre 2021, in seguito alla quale è stata emessa una **important protocol deviation, che ha comportato** una segnalazione al CE e la messa in atto di diverse misure correttive/preventive.

"Il sistema di monitoraggio messo in atto dal promotore non ha consentito di rilevare e correggere tempestivamente la non conformità al protocollo" (GCP-ICH (R2): 1.38; 2.13; 5.18.1c; 5.18.4d)

Mancata aderenza al protocollo

Lettura indipendente centralizzata di Immagini

La deviazione ha coinvolto anche il **blinded independent central review - BICR(Vendor)**, incaricato dal promotore per le **attività di revisione centrale in cieco delle immagini** sia allo screening, sia durante il trattamento o follow up in accordo all'obiettivo primario dello studio, il quale nello specifico, come descritto nelle controdeduzioni del Promotore al verbale ispettivo e come ampiamente illustrato durante l'ispezione al Promotore stesso, avrebbe dovuto valutare le immagini e, in caso di assenza di un'immagine non trasmettere il rapporto di notifica di eleggibilità del paziente al Promotore, come invece avvenuto.

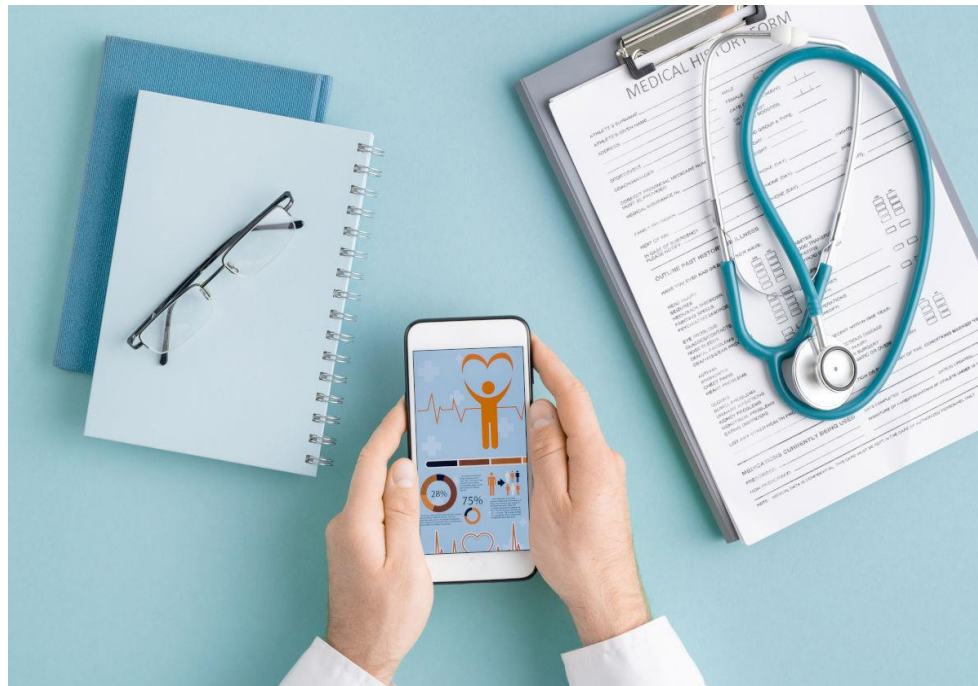
Mancata aderenza al protocollo: Sponsor

Durante **l'ispezione allo sponsor** il problema è stato approfondito ed è stata richiesta e fornita la lista delle protocol deviation legate all'arruolamento di pazienti nonostante la valutazione radiologica allo screening non fosse completa, che sono risultate essere 18 (su 545). Sono state fornite delucidazioni sulla gestione delle protocol deviation e delle relative azioni correttive

*«Il sistema messo in atto dal promotore per il controllo delle attività delegate **non si è dimostrato adeguato ad evidenziare e correggere in modo tempestivo** le deviazioni dovute all'inadempienza del vendor in base a quanto previsto dal contratto per la trasmissione del report di eleggibilità dei pazienti al promotore»
(GCP-ICH (R2): 2.13, 5.0.1, 5.1.1, 5.18)*

Adeguate valutazione delle fasi più critiche che richiedono una supervisione più attenta da parte del promotore

CARTELLA CLINICA



Cartella clinica ambulatoriale dedicata allo studio

Dlgs 200 del 6 novembre 2007 art.18

I dati originali di una sperimentazione clinica devono essere registrati e conservati in cartella clinica; qualora tali cartelle per soggetti ambulatoriali non siano previste dalla prassi della struttura o dell'ambulatorio sede della sperimentazione le stesse dovranno essere predisposte

Cartella clinica ambulatoriale: Stato dell'arte

- Ancora in molte strutture ospedaliere non è previsto uno standard di cartella clinica ambulatoriale
- Nella maggior parte dei centri clinici non sono in uso cartelle cliniche elettroniche, e anche nel caso fossero previste poche sono validate
- Si preferisce allestire per lo studio cartelle cliniche ambulatoriali cartacee

Cartella clinica ambulatoriale cartacea

1) Fogli visita

Templates redatti in word

Compilati alle diverse visite programmate

Informazioni sulle attività svolte

Stampati su carta intestata, datati e firmati (non sempre)

2) Documentazione integrativa

(esami ematochimici e/o strumentali, questionari, diari paziente etc)

Problematiche riscontrate

La redazione delle visite mediche su **file word**, successivamente stampate su carta intestata **non** rappresenta un **sistema di conservazione** dei documenti originali **adeguato** a prevenire eventuali modifiche o alterazioni delle pagine con il rischio concreto di **non garantire l'integrità dei dati:**

- I testi sono redatti spesso con la tecnica del “**copia-incolla**”, riportano informazioni molto simili se non uguali tra le varie visite e tra i diversi pazienti
- Spesso i fogli stampati sono privi di numerazione successiva
- Quando le visite sono formate da più fogli di solito è firmata solo l'ultima pagina
- In alcuni casi non riportano né la data né la firma del medico



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pz. xx

Visita 2: Guerfi

Data 17 giugno 2019

- Il paziente consegna diario visita 1 e compila questionari DLQI e VAS
- No AE, [REDACTED]
- Si valutano: PASI(14.4), BSA(20), PGA (3), DLQI, VAS del prurito
- Si consegna al paziente il diario visita successiva
- Si Ricorda al paziente la corretta assunzione del farmaco. Si ricorda al paziente di riportare le scatole con il farmaco alla V3 ed il diario paziente.

17-06-19

[REDACTED]



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE

Pz. YY

Visita 2 Marino Francesca

- Data 22 giugno 2019
- Il paziente consegna diario visita 1 e compila questionari DLQI e VAS
- No AE, h [REDACTED]
- Si valutano: PASI(2.1), BSA(2), PGA (1), DLQI, VAS del prurito
- Si consegna al paziente il diario visita successiva
- Si Ricorda al paziente la corretta assunzione del farmaco. Si ricorda al paziente di riportare le scatole con il farmaco alla V3 ed il diario paziente.

22 giugno 2019






S ERVIZIO
S ANITARIO
R EGIONALE



Pz. YY

Visita 3 

- Data 23 luglio 2019
- La paziente consegna diario visita precedente e compila questionari DLQI e VAS
- No AE, no terapie concomitanti
- Si valutano: 
- Si consegna alla paziente il diario visita successiva, la pz riporta 60 cp da 120 mg, se ne dispensano 60 cp da 120 mg
- Si Ricorda alla paziente la corretta assunzione del farmaco. Si ricorda alla paziente di riportare le scatole con il farmaco alla Visita successiva ed il diario paziente.



ADDENDUM GCP

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).

Ispettorato GCP: competenze

(Regolamento AIFA 2016)

- Ispezioni relative alle sperimentazioni dei medicinali presso le strutture coinvolte (centri sperimentali, farmacie, laboratori, sedi dello Sponsor,...etc.)
- Attività finalizzate all'equivalenza del sistema ispettivo relativo alle ispezioni di sperimentazione clinica agli standard europei
- Partecipazione a gruppi di lavoro internazionali in materia di buona pratica clinica
- Adeguamento alla disciplina tecnica e alle linee guida sviluppate in ambito europeo/internazionale relative alle GCP (Good Clinical Practice)
- Promozione di norme e linee guida relative alle GCP e sviluppo di linee guida per ispettori

Le ICH Good Clinical Practice (GCP)



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





INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE
GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)
E6(R3)

Draft version

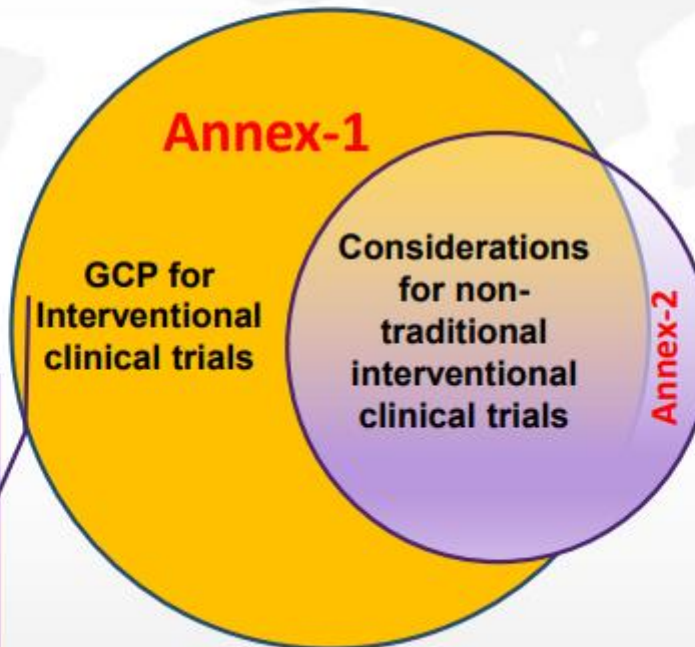
Endorsed on 19 May 2023

Currently under public consultation

ICH E6(R3) GCP Principles

Overarching Principles that Apply across the Board

Draft Principles
published in
April 2021



Annex-1
Reflects the concepts in
E6(R2) (with updates
and refinements as
needed)

Annex-2
Additional
considerations for
non-traditional
interventional
clinical trials not
addressed in
Annex-1

Clinical Trial Regulation (CTR)

27.5.2014

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 158/1

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 16 aprile 2014

sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)



All initial applications must be submitted through CTIS from **31/01/23**



Clinical trials in the European Union

This website supports the undertaking and oversight of clinical trials in the European Union (EU) and European Economic Area (EEA).

It is part of a broad initiative to transform the EU/EEA clinical trials environment in support of large clinical trials in multiple European countries, to the benefit of medical innovation and patients.

A clinical trial is a study performed to investigate the safety or efficacy of a medicine. For human medicines, these studies are carried out in human volunteers.

[Learn more about this website](#) →



Clinical Trial Information System (CTIS)

CTIS for authorities

The Clinical Trials Information System (CTIS) offers a secure workspace to support EU Member States, EEA countries and the European Commission in overseeing the conduct of clinical trials in the European Union (EU) and European Economic Area (EEA).



Le Sfide Future



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 March 2023
EMA/INS/GCP/112288/2023
Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials

Adopted by GCP IWG for release for consultation	4 March 2021
Start of public consultation	18 June 2021
End of consultation (deadline for comments)	17 December 2021
Final version adopted by the GCP IWG	7 March 2023
Date of coming into effect	6 months after publication

This guideline replaces the 'Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials' (EMA/INS/GCP/454280/2010).



**VALIDAZIONE
DEI SISTEMI
INFORMATICI**

Convalida dei Sistemi Computerizzati

Un processo per stabilire e documentare che i requisiti specifici di un sistema computerizzato sono soddisfatti in modo coerente dalla progettazione fino alla dismissione del sistema o alla transizione ad un nuovo sistema.

L'approccio alla convalida deve essere basato su una valutazione del rischio che tenga conto dell'uso previsto del sistema e della possibilità del sistema di influire sulla protezione dei partecipanti alla sperimentazione e sull'affidabilità dei risultati della sperimentazione clinica.

(ICH E6 R2 1.65)



SI APPLICA ANCHE AI CENTRI SPERIMENTALI

Le Sfide Future



RECOMMENDATION PAPER ON DECENTRALISED ELEMENTS IN CLINICAL TRIALS

Version 01, 13 December 2022

STUDI CLINICI DECENTRALIZZATI

Draft agreed by DCT project team (experts from Clinical Trial Coordination Group, Clinical Trial Expert Group, EMA scientific committees, EMA working parties, and EMA staff)	December 2022
Draft agreed Clinical Trial Coordination Group	December 2022
Draft agreed by Clinical Trials Expert Group	December 2022
Draft agreed by GCP Inspector Working Group	December 2022
Adopted by ACT EU Steering Group	December 2022

For questions related to this document, please write to secretariat of CTCG: ctcg@hma.eu

https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf



Grazie dell'attenzione

ispettoratogcp@aifa.gov.it