



Le ispezioni alle strutture di fase I e relativi finding

Angela Del Vecchio

Roma, 12/09/2019

Workshop I Centri di fase I in Italia: il quadro
attuale e i futuri scenari

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. Titolarietà 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

* **Angela Del Vecchio**, 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. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso>

Riferimenti normativi

Determina AIFA n. 809/2015 del 19 giugno 2015

“Requisiti minimi per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I”

Determina AIFA n. 451/2016 del 29 marzo 2016

“Modalità di autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I”

Guideline for good clinical practice E6(R2)

EMA/CHMP/ICH/135/1995, 15 December 2016 (ICH GCP E6 (R2))

DM 15 Novembre 2011

Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali

Strutture ispezionate

20 strutture + 3 FUP



38 centri clinici

23 laboratori



Overview del processo ispettivo

Il processo ispettivo comprende:

1. Riunione di apertura
2. Visita ai locali del centro clinico di fase I
3. Revisione della documentazione ed intervista al personale coinvolto
 - Sistema di Qualità e POS
 - Gestione delle emergenze
 - Personale e formazione
4. Visita presso la farmacia ospedaliera
5. Visita presso il laboratorio (se autocertificato insieme al centro clinico)
6. Riunione di chiusura

Strutture autosospese a seguito di ispezione



5 centri clinici
1 il laboratorio

Deviazioni principali



Organizzazione della struttura



Deviazione critica

La struttura organizzativa dell'Unità di Fase I con tre diversi Direttori Medici non è conforme alla Determina AIFA 809/2015. Inoltre la nomina dei Direttori Medici è stata effettuata soltanto recentemente rispetto alla data dell'autocertificazione.

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 4, lettera b)

Determina AIFA 809/2015, art.3, comma 2

Deviazione critica

L'Unità di Fase I "XYZ" autocertificata non include nel proprio organigramma il personale dei centri clinici dove sono condotti gli studi di fase I, né ha un rapporto funzionale con gli stessi.

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 4, lettera b)

Determina AIFA 809/2015, art.3, comma 2

Deviazione maggiore

Le porte dei bagni non risultano essere dotate di chiusura con serratura apribile dall'esterno, ma hanno una serratura di tipo tradizionale. La possibilità di inserire la chiave pone a rischio la sicurezza del paziente qualora dovesse verificarsi una situazione di emergenza

GCP ICH: 2.3

Determina 809/2015, All.1, App.1, paragrafo A, 1, lettera g)

Sistema Assicurazione di Qualità



Deviazione critica

Il **QA**, al tempo dell'autocertificazione dell'Unità di Fase I, **non possedeva i requisiti richiesti** in conformità al DM 15 novembre 2011, art.3, come prescritto dalla Determina AIFA. In particolare non c'è documentazione che dimostri che il QA avesse documentata esperienza nel settore di Quality Assurance per GCP e che abbia effettuato i 15 giorni di attività formativa nell'ultimo biennio sempre per il medesimo settore. Il QA non possiede, inoltre, i requisiti di cui al suddetto decreto, art.5, per svolgere attività di auditor sulle sperimentazioni cliniche come riportato nella Job description.

GCP ICH E6(R2): § 2.8, 2.1.3, 4.1.3, 4.2.3

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 4, lettera b)

DM 15 novembre 2011, art. 3 comma 1, lettera a)-4 e art.5

Deviazione critica

Non è stata rilevata una sistematica e documentata attività di assicurazione di qualità e, pertanto, il relativo sistema messo in atto dall'Unità di Fase I ispezionata è risultato non idoneo a soddisfare i requisiti di qualità previsti dalla Determina Aifa n. 809/2015.

Inoltre, la documentazione relativa all'attività formativa teorica e pratica nel settore dell'assicurazione della qualità del QA non era disponibile presso il Centro.

GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.

DM 15 novembre 2011, art. 3, comma 1, lettera b), punti 1), 3) e 4).

Determina AIFA n. 809/2015, All. 1, App. 1, cap. A), punto 4, e cap. C); All. 1, App. 2, cap. B).

Deviazione maggiore

Le convenzioni stipulate tra la società AAA e il centro clinico presentano le seguenti carenze:

- non è indicato quali siano le **attività** che l'**auditor** deve svolgere, né la **durata** né le **attività minime** che devono essere assolte nel periodo indicato;
- non è specificato **quali** siano le **POS** che l'auditor debba seguire nello svolgimento della sua attività;
- due convenzioni su tre sono **datate posteriormente** al periodo a cui fanno riferimento;
- non è indicato se l'attività di audit debba essere svolta solo presso il centro clinico o anche presso i laboratori autocertificati dalla struttura;
- non è specificato che la persona o le persone che saranno incaricate per le attività di audit debbano essere in possesso dei requisiti di cui all'art.5 del DM 15 novembre 2011;
- nelle premesse del contratto sono riportati dei riferimenti alle sperimentazioni no profit e al CTQT della struttura ospedaliera che non sono pertinenti alle attività per cui il centro si è certificato.

GCP ICH: 1.17, 2.13

Deviazione minore

Il QA non ha conoscenza delle modifiche dei documenti di qualità aziendali che esulano dalla Fase I ma che potrebbero avere una ripercussione su di essa.

GCP ICH: 2.13, 5.1.3

Determina 809/2015, All.1, App.1, paragrafo C.

Procedure Operative Standard



Deviazione critica

- Le POS sono troppo sintetiche, a volte sono imprecise e trattano troppo genericamente i processi che si svolgono nell'Unità di fase I. In processi importanti viene omesso il ruolo del Direttore Medico al quale la Determina AIFA attribuisce un indiscutibile ruolo di responsabilità e si fa solo riferimento al Responsabile CTC e allo Sperimentatore Principale.
- In almeno due casi le POS contengono gravi inesattezze in netto contrasto con le GCP e la Determina AIFA.
- Le procedure, inoltre, non sono comprensive di istruzioni operative, né di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività.

Tale osservazione pone in dubbio la loro effettiva utilità e come riferimento nel regolare l'operatività dell'Unità di Fase I.

GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.

Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.1, paragrafo C.

Deviazione maggiore (1/2)

Il sistema di gestione delle POS è carente. Di conseguenza, le procedure presentano diverse incongruenze tra di loro e inadeguatezze e necessitano di aggiornamento nel contenuto .

Ad esempio:

- la procedura di gestione delle POS non fornisce i dettagli necessari;
- le procedure non contengono riferimenti normativi o riportano quegli sbagliati;
- la procedura per la formazione del personale non prevede che esso venga formato anche in materia di sperimentazione clinica, GCP e sulla normativa vigente in materia;
- non è stata predisposta una procedura di raccordo tra il centro clinico dell'Unità di Fase I ed le altre strutture che coinvolte nelle sperimentazioni di Fase I;

2/2

- non è stata predisposta una procedura di raccordo tra il centro clinico dell'Unità di Fase I ed le altre strutture che coinvolte nelle sperimentazioni di Fase I;
- non è presente una POS con la descrizione della modalità di processamento dei campioni biologici;
- la POS per la gestione delle verifiche interne ed esterne non prevede che l'auditor invii il rapporto di audit anche al Direttore Medico dell'Unità di Fase I;

GCP ICH: 2.10; 2.13, 4.1.3

Determina 809/2015, All.1, App.1, paragrafo C., App.3, lettera a)

Personale



Deviazione critica

Nello staff dell'Unità di Fase I sono mancanti le seguenti figure, essenziali per completare la dotazione del personale in conformità alla Determina AIFA n.809/2015:

- il medico farmacologo
- l'auditor (in possesso dei requisiti di cui all'art.5- DM 15 nov 2011)
- una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata della gestione dei farmaci sperimentali

GCP ICH E6(R2): § 2.13, 4.1.3

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 4, lettera b)

Deviazione critica

L'organigramma fornito non è dettagliato per tutto il personale coinvolto nella Fase I ma al posto dei nominativi del personale sono indicati solo i Direttori dei vari reparti cui tale personale afferisce. Tale osservazione è applicabile anche al Laboratorio di Analisi Cliniche per il quale è riportato solo il nome del Direttore e all'Unità di Rianimazione e Terapia Intensiva.

In aggiunta, la lista del personale incluso nella Fase I non è stata ufficialmente formalizzata né è descritto in alcuna procedura il processo, descritto oralmente, che regola la decisione di includere determinate figure nello staff.

Conseguentemente non sono presenti i fascicoli (CV, attestati di corsi GCP e le job description) del personale non elencato in modo nominativo nell'organigramma.

GCP ICH E6(R2): § 2.13, 4.1.3

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 4, lettera a), b) e f)

Deviazione maggiore

Sono presenti discrepanze tra l'organigramma e la Deliberazione del Direttore Generale della struttura, in quanto nell'organigramma:

- non è definito il Direttore medico del centro clinico di Fase I;
- non è definito chi ha il ruolo di figura di raccordo tra l'Unità di Fase I, il promotore/CRO e le competenti autorità regolatorie;
- non sono definiti i nomi dei responsabili della gestione dei campioni biologici, né dei responsabili della gestione dell'IMP;
- non è presente altro personale identificato nella Deliberazione.

Né nell'organigramma, né nella Deliberazione sono inseriti i nomi dei farmacologi dei quali, però, è presente il fascicolo personale tra quelli raccolti per le sperimentazioni di fase I.

GCP-ICH (R2): 2.13;

Determina 809/2015, All.1, App.1, paragrafo A, 4, lettere a) e b).

Deviazione maggiore

Le job-description non sono adeguate per descrivere le mansioni del personale. Infatti sono troppo concise e non rispecchiano i reali ruoli e le responsabilità di ciascuna figura chiave, come risulta dall'organigramma dell'Unità.

GCP ICH E6(R2): § 2.8, 2.13, 4.1.3, 4.2.3

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, punto 4, lettera f)

Deviazione maggiore

Il Direttore medico non ha assolto al compito di comunicare, entro i 7 giorni previsti, all'Ufficio Attività ispettive GCP e all'Ufficio Sperimentazione Clinica dell'AIFA, il venir meno di uno dei requisiti della determina e cioè la assenza delle figure di auditor e Quality Assurance.

Determina 809/2015, art.3, comma 5.



Formazione



Deviazione critica

Il personale medico indicato in organigramma come in servizio presso l'Unità di Fase I (eccetto il medico anestesista), sulla base della documentazione fornita, non ha ricevuto formazione sul supporto immediato delle funzioni vitali (Immediate Life Support – ILS) come richiesto dalla Determina AIFA. Inoltre tale personale medico non ha ricevuto formazione sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitali (ALS) essendo stata l'Unità di Fase I autocertificata anche per effettuare sperimentazioni con farmaci ad alto rischio che possono richiedere interventi di emergenza avanzati.

GCP ICH E6(R2): § 2.8, 2.13, 4.1.3, 4.2.3

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo B, lettera c)

Deviazione maggiore

La formazione del personale presenta delle carenze:

- manca un piano di formazione che tenga conto delle esigenze specifiche anche al fine dell'aderenza ai requisiti della Determina AIFA (ad es. training per gli interventi di emergenza, per gli interventi di emergenza avanzati e training sulle GCP);
- non è stato identificato un responsabile della formazione;
- la relativa SOP è estremamente breve, generica e non contiene una pianificazione, non descrive nel dettaglio il processo con tutte le diverse tipologie di formazione ed argomenti da trattare e non prevede sistemi di verifica; inoltre non è previsto un training particolare per l'ingresso di nuovo personale nell'Unità di Fase I; la POS è limitata alla sola attività di training specifica su uno studio;
- la formazione, soprattutto quella sulle GCP, appare carente perché troppo generale e non è documentato quali aspetti dettagliati sono stati di volta in volta approfonditi nei corsi;
- i corsi di formazione sono stati tenuti per la stragrande maggioranza internamente e dalla QA stessa senza un contributo da parte di esperti esterni.

GCP ICH E6(R2): § 2.8, 2.13, 4.1.3, 4.2.3

Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 4, lettera b) e paragrafo B.

Grazie dell'attenzione!



Dott.ssa Angela Del Vecchio
Direttore Ufficio Ispezioni GCP
phone: 0039 06 5978 4357
email: a.delvecchio@aifa.gov.it

w w w . a i f a . g o v . i t

