



Finding overview, Q&A e spunti per discussione

Fabrizio Galliccia – AIFA GCP Senior Inspector
Ispettore senior GCP



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

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

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

* **Fabrizio Galliccia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Principali Riferimenti

- GCP-ICH Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95) (DM 15 luglio 1997)
- EMA INS-GCP-4 Procedure for reporting of GCP inspections requested by the CHMP
- EudraLex Volume 10
- D.Lgs 211/2003
- D.Lgs 200/2007



Classificazione delle deviazioni (1/3)

<p><u>Critiche (CR):</u> Definizione</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.</p> <p>Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi.</p>
<p>Possibili Conseguenze:</p>	<p>Sono richiesti <u>rigetto dei dati</u> (in particolare quando la sperimentazione è completata e non è più possibile correggere le deviazioni in itinere) e/o azioni legali.</p>
<p>Nota:</p>	<p>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.</p>



Classificazione delle deviazioni (2/3)

<p><u>Maggiori (MA):</u> Definizione</p>	<p>Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP <i><u>che potrebbero influire negativamente</u></i> 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>Possibili Conseguenze:</p>	<p><u>Possono</u> essere motivo di rigetto dei dati e/o azioni legali.</p>
<p>Nota:</p>	<p>Un numero di deviazioni minori possono costituire una deviazione maggiore.</p>



Classificazione delle deviazioni (3/3)

<p><u>Minori (MI):</u> Definizione</p> <p>Possibili Conseguenze:</p> <p>Nota:</p>	<p>Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle <i>GCP</i> <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 <u>necessità di migliorare</u> condizioni, pratiche e processi.</p> <p>Molte deviazioni minori possono indicare un'inadeguata assicurazione di qualità e la loro somma potrebbe essere uguale ad una deviazione maggiore con le relative conseguenze.</p>
<p><u>Raccomandazioni:</u> Definizione</p>	<p>Dalle deviazioni possono derivare delle raccomandazioni su come migliorare la qualità e ridurre la possibilità che le stesse deviazioni accadano in futuro.</p>



Strutture Private (1/2)

Deviazioni

- Nella sperimentazione (a livello locale) è stata coinvolta una struttura privata (per es. laboratorio di analisi cliniche – laboratorio di diagnostica per immagini, etc.) priva dell'autorizzazione ai sensi del DM 19 marzo 1998.
- Il coinvolgimento della struttura privata non è stato sottomesso per l'approvazione al CE/AC.
- Il monitor non ha evidenziato la problematica.



Strutture Private (2/2)

Requisiti

- Riconoscimento di idoneità alla sperimentazione ai sensi del DM del 19 marzo 1998 rilasciato dalla ASL competente per il territorio (previa visita ispettiva ripetuta ogni 3 anni).
- Approvazione da parte del Comitato etico di riferimento (il CE che ha approvato la sperimentazione).
- Possesso dell'accreditamento assistenziale nel caso di cui all'art.2 DM 19 marzo 1998.



Autocertificazione CRO (1/2)

Deviazione

- La CRO ha autocertificato ai sensi del DM 15/11/2011 il possesso dei requisiti relativi all'attività [...] nonostante tale attività non fosse effettuata direttamente ma subappaltata ad altra società.

Requisito

- È necessario che i requisiti autocertificati siano direttamente posseduti dalla CRO che si autocertifica.



Autocertificazione CRO (2/2)

Rischio

- Il dichiarante ne risponde penalmente per falsità e dichiarazioni mendaci ai sensi del codice penale e dell'art. 76 D.P.R. 28.12.2000 n.445



DM CRO – Requisiti Auditor

Q&A

- Il requisito per l'attività di auditing si applica agli auditor che effettuano audit su sperimentazioni cliniche/centri sperimentali e non a quelli che fanno audit sul sistema di qualità interno della CRO o a fornitori esterni. Per quest'ultima attività tuttavia l'auditor deve dimostrare la competenza specifica in relazione all'attività del fornitore verificato.



DM CRO – Quality Assessment Visit (QAV) (1/2)

Deviazione

- Le Quality Assessment Visit (QAV), per la verifica della completezza dei documenti del TMF/ISF e la verifica della compliance alle GCP/ICH presso i siti sperimentali, sono svolte da personale che non è in possesso dei requisiti previsti dal DM 15 novembre 2011, art.5.

Commento

Le QAV, come definiti dalla relativa POS "Quality Checks and Quality Assessment Visit" appaiono come dei veri e propri audit e non come controlli alternativi. ./..



DM CRO – Quality Assessment Visit (QAV) (2/2)

Commento (...cont)

- ✓ *Le QAV sono programmate su una base di rischio*
- ✓ *Hanno come obiettivo quello di verificare l'efficacia del monitoraggio in termini di site management, le procedure specifiche per lo studio, la conduzione del trial clinico in accordo a quanto stabilito nel protocollo, la validità dei dati raccolti e la sicurezza dei soggetti che partecipano allo studio clinico*
- ✓ *È prevista la redazione di un verbale di QAV in cui devono essere descritte le deviazioni riscontrate come minori, maggiori o critiche.*
- ✓ *Le QAV inoltre sono effettuate on-site con la presenza del team di sperimentazione.*

= AUDIT



Cartelle Cliniche Ambulatoriali

Deviazione

- Il Centro sperimentale non è dotato di cartelle cliniche ambulatoriali come richiesto dal D.Lgs 200/2007 art. 18, comma 3.
- Il Monitor non ha rilevato il problema



Source Documents (1/3)

Deviazione

- Le immagini relative alle risonanze magnetiche (MRI) dei pazienti dello studio e relative all'end-point di efficacia primario dello studio (trasferite in una repository dell'ospedale per l'archiviazione a lungo termine) non sono più leggibili presso il sito sperimentale in quanto l'apparecchiatura con la quale sono state acquisite le immagini è stata dismessa e la nuova non apre i vecchi file.



Source Documents (2/3)

Deviazione

- Numerosi documenti originali (temperature logs, delegation log, diari dei pazienti, accountability log,...) del centro sperimentale sono stati lasciati al sito come copie e gli originali sono stati trasferiti alla CRO.

Commento

I documenti originali devono rimanere al sito che li ha generati. Non è ammesso che il controllo degli originali sia esclusivamente dello Sponsor/CRO.



Source Documents (3/3)

Deviazione

- I risultati dei questionari e delle scale VAS compilati dai pazienti durante le visite tramite Ipad sono stati inseriti nel database ma non sono stati forniti al sito sperimentale.

(si può applicare anche ad altri test o esami effettuati a livello centralizzato, ad es. ecg, test genetici, etc.)



Source Document Location List

Deviazione

- L'intento della Source Document Location List è stato frainteso in quanto è stata utilizzata dallo Sponsor per elencare i dati che devono essere inseriti direttamente in CRF, mentre in accordo alla GCP tali dati devono essere dichiarati nel protocollo di studio (GCP 6.4.9)



Modulo di Consenso Informato (CI)

Deviazioni

- I cambiamenti introdotti nelle versioni successive del modulo di consenso informato non sono stati evidenziati al fine di portarli rapidamente a conoscenza del paziente. In tal modo la comunicazione ai pazienti non è né chiara né efficace soprattutto in riferimento alle informazioni riguardo a nuove possibili reazioni avverse.
- Il modulo di consenso informato è troppo lungo (...pagine) per poter essere efficacemente letto e compreso dai pazienti con le caratteristiche previste dal protocollo per l'inclusione.



Firme del CI

Deviazioni

- Il medico responsabile ha firmato il CI (...giorni, 1 mese...) prima della firma del paziente.

Commento

La firma del paziente e del medico non deve essere apposta in maniera "indipendente".



Pazienti discontinuati e CI

Deviazione

- Tutti i dati dei pazienti 001 e 002 che hanno discontinuato per revoca del consenso sono stati cancellati dal database e dei loro dati è rimasta traccia solo nelle registrazioni dell'Audit trail

(Regolamento CT 436/2014 – art. 28(3))



Curricula vitae

Deviazioni

- I curricula vitae dello Sperimentatore, del Co-sperimentatore e del personale coinvolto nello studio, sono stati presentati su carta intestata della Azienda Farmaceutica Sponsor.
- Per i curricula dello sperimentatore e dello staff coinvolto nello studio è stato utilizzato un template fornito dallo Sponsor da compilare con un numero limitato di informazioni.

Commento

Sebbene sia preferibile riportare nel curriculum vitae in maniera concisa le informazioni necessarie alla valutazione professionale, tuttavia il curriculum rappresenta il documento in cui lo sperimentatore e il personale coinvolto riportano liberamente le proprie esperienze formative e lavorative.



Safety (1/3)

Deviazione

- Le informazioni inserite in CRF sulla correlazione degli AE non sono documentate in cartella clinica o in altro documento che dimostri il coinvolgimento di un medico al riguardo.

Commento

In accordo alla delegation list la compilazione della CRF è compito della Study Coordinator. È stato riferito che tali registrazioni in CRF sono state fatte consultando il medico tuttavia non vi è documentazione che possa dimostrarlo.



Safety (2/3)

Deviazione

- Non è stata fornita allo sperimentatore informazione riguardo alle SUSAR come richiesto dalla CT3 § 7.10 (109).

Commento

Le informazioni sulla safety fornite allo sperimentatore devono essere concise e pratiche, meglio in forma di line listing e con una tempistica che tiene conto della natura dello studio e del volume delle SUSAR generate (ci si aspetta una valutazione del rischio documentata). Il line listing deve essere accompagnato da un riassunto che descrive le considerazioni in merito all'evoluzione del profilo di sicurezza dell'IMP .



Safety (3/3)

Deviazione

- Presso lo sponsor non viene effettuata una valutazione periodica degli AE della sperimentazione da parte del medical monitor al fine di evidenziare eventuali segnali. Inoltre gli AE non sono stati confrontati con le concomitant medication al fine di evidenziare eventi non riportati. Diffomità di valutazione di eventi simili da parte di differenti sperimentatori non sono state rilevate e analizzate presso lo sponsor al fine di una risoluzione delle discrepanze.

Commento

La valutazione è effettuata di routine solo sui SAE. L'analisi degli AE è rimandata al momento della stesura del Clinical Study Report.



AE reporting

Deviazione

- Nel data listing degli eventi avversi (AE), allegato al CSR, non sono stati riportati gli AE verificatisi oltre i 30 giorni dall'ultima somministrazione dell'IMP, anche quando considerati correlati dallo sperimentatore.

Commento

La scelta di attuare un cut off di 30 giorni dopo l'ultima dose di IMP, porta ad un "under reporting" di eventi avversi che possono essere correlati all'IMP.



Studi PASS

Deviazione

- Il flusso di trasmissione delle reazioni avverse per lo studio PASS segue una procedura errata che rispecchia la normativa per studi clinici e non la corretta trasmissione tramite il sistema di farmacovigilanza postmarketing.



Convalida Sistema Elettronico

Deviazione

- La SOP di convalida dello Sponsor relativa ai sistemi elettronici è stata modificata senza nessuna valutazione dell'impatto di tale cambiamento e non è stata effettuata nessuna riconvalida (neanche parziale) del sistema.

Commento

La decisione dello Sponsor di non riconvalidare il sistema non è supportata da alcuna motivazione, basata su una analisi documentata del rischio.



Conservazione IMP (farmacia/centro sperim.)

Deviazione

- Il sistema di conservazione dell'IMP (T° controllata 2-8°C) non è adeguato:
 - ✓ Registrazione della temperatura puntuale sul display del frigo/uso improprio di un termometro min-max
 - ✓ Allarme: mancante/non connesso ad una procedura efficace di intervento (soprattutto nei WE)
 - ✓ Uso di dischi di registrazione non posizionati o non sostituiti correttamente
 - ✓ Responsabilità di verifica della temperatura non delegata
 - ✓ Mancata tracciabilità:
IMP→frigorifero→datalogger→tracciati T° ./. .



Conservazione IMP (farmacia/centro sperim.)

... cont

- ✓ Mancanza di un gruppo di continuità elettrico
- ✓ Cicli di defrost che periodicamente mandano la temperatura oltre i limiti di tolleranza
- ✓ Picchi di temperatura fuori limite dovuti ad artefatti al momento della rimozione della memory card dal datalogger
- ✓ Mancanza di documentazione riguardante il trasporto dell'IMP a T° controllata dalla farmacia allo sperimentatore
- ✓ Mancanza di registrazione degli orari di invio/ricevimento dell'IMP a T° controllata dallo sponsor alla farmacia e quindi allo sperimentatore
- ✓ Mancanza di procedura per situazioni di emergenza (ad es. in caso di rottura del frigorifero)



Data Entry in CRF

Deviazione

- C'è evidenza che l'inserimento dei dati in CRF è stato fatto in numerose occasioni dal monitor.

Protocollo clinico

Deviazione

- Informazioni fondamentali riguardo alla somministrazione dell'IMP (ad es. aggiustamenti della dose in accordo a caratteristiche del paziente) non sono state inserite nel protocollo ma sono state fornite ai siti sperimentali esclusivamente tramite documento separato denominato "Guida per lo Sperimentatore".



Monitoring Visit Report (MVR)

Deviazione

- Il template delle MVR sono strutturati in modo tale da non consentire una revisione agevole delle informazioni rilevanti (ad es. stesse informazioni ripetute in tutte le visite e quindi ridondanti) e non forniscono un quadro immediato degli esiti dell'attività di monitoraggio nel tempo (le problematiche risolte sono frammischiate a quelle ancora pending). Questo ha comportato una mancanza di azioni correttive presso il sito.



Monitoraggio/Follow Up letters

Deviazione

- La procedura dello sponsor relativa al monitoraggio non prevede l'invio di routine di una *follow-up letter* al fine di comunicare i risultati della visita e di richiedere le azioni correttive. La *follow-up letter* è inviata solo in caso di persistenti e significativi problemi o a discrezione del monitor se la ritiene necessaria



Comitato etico (1/3)

Deviazione

- Nella documentazione di istruttoria per il rilascio del parere favorevole alla conduzione della sperimentazione, non c'è evidenza della valutazione degli aspetti relativi alle caratteristiche no-profit dello studio come prescritto dal DM 17.12.2004



Comitato etico (2/3)

22-2-2005

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 43

	Proposte di sperimentazioni di cui all'art. 1	Proposte di sperimentazioni di cui all'art. 6
a) il promotore della sperimentazione è una istituzione pubblica o ad essa equiparata o, nel caso di associazioni o gruppi cooperativi privati, è chiaramente esplicitato nello statuto della struttura stessa la natura non a fini di lucro?	SI	SI
b) è previsto che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, alla sua esecuzione, ai suoi risultati appartengano alla struttura di cui alla lettera a) che funge da promotore?	SI	SI
c) è previsto che i risultati della sperimentazione siano pubblicati per decisione autonoma del promotore di cui alla lettera a)?	SI	SI
d) il promotore della sperimentazione è il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio?	NO	NO
e) la sperimentazione è finalizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro?	NO	NO
	Proposte di sperimentazioni di cui all'art. 1	Proposte di sperimentazioni di cui all'art. 6
f) la sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale parte integrante dell'assistenza sanitaria?	SI	NO



Agenzia Italiana del Farmaco

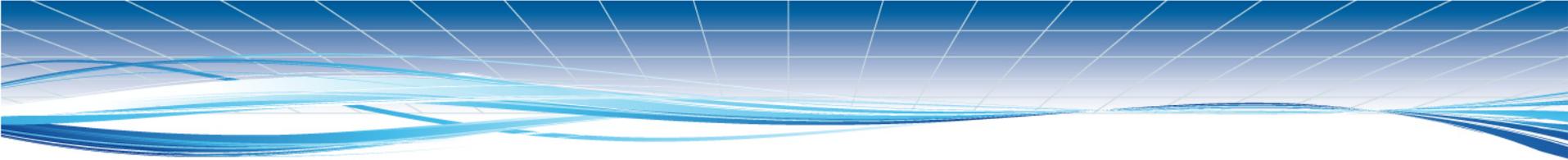
AIFA

Comitato etico (3/3)

Deviazione

- Il Comitato etico non ha evidenziato che il laboratorio privato coinvolto nella sperimentazione clinica non è in possesso del riconoscimento di idoneità rilasciato dalla ASL di competenza ai sensi del DM 19 marzo 1998.





Deviazione

- *“La localizzazione della centrifuga (in un bagno, per terra) non può, in nessun modo, essere considerata un elemento di qualità del centro.”*



CONTATTI

FABRIZIO GALLICCIA

t. 06-5978-4494

e. f.galliccia@aifa.gov.it

w. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>