



## Le ispezioni GCP: utilizzo dei laboratori e gestione campioni biologici - Sito sperimentale

Angela Del Vecchio

GIQAR 23/05/2019

# 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

\* **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

- **Guidelines on Good Clinical Practice (ICH E6 R2: Good Clinical Practice: Consolidated guideline CPMP/ICH/135/95)**
- Annex II to Procedure for Conducting GCP Inspections Requested by the EMA: Clinical Laboratories (INS/GCP/3/II)
- Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples (adottata Feb 2012)
- GLP
- GCLP

# GCP Principles

- **2.13** Systems with **procedures** that assure the **quality** of every aspect of the trial should be implemented.
- **2.10** All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its **accurate reporting, interpretation and verification**.
- **2.11** The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).
- **2.8** Each individual involved in conducting a trial should be qualified by **education, training, and experience** to perform his or her respective **task(s)**.

## Aree delle problematiche riscontrate

- Identificazione del/i laboratorio/i
- Background/accreditamento/requisiti nazionali/range
- Invio dei risultati delle analisi
- Apparecchiature utilizzate
- Tracciabilità dei campioni

# Identificazione del/i laboratorio/i

I contenuti di un protocollo di sperimentazione devono generalmente includere i punti indicati di seguito....Alcune delle informazioni elencate di seguito possono essere contenute in altri documenti facenti riferimento al protocollo come l'IB (GCP §6)

Nome, indirizzo del/i laboratorio/i clinico/ e altro dipartimento/i medico/i e/o tecnico/i e/o istituzione/i coinvolti nella sperimentazione (GCP §6.1.7)

# Background/accreditamento/requisiti nazionali/range

- Autorizzazioni ad operare in accordo alla normativa nazionale
- Riconoscimento di idoneità alla sperimentazione clinica (fase II e III- D.M 19 marzo 1998, fase I- Determina 809/2015 e Determina 451/2016)
- Certificazioni/accreditamento/QC esterni ed interni/altre validazioni (GCP §8.2.12-8.3.7)
- Valori normali/range per le procedure mediche/strumentali/di laboratorio e/o gli esami compresi nel protocollo (GCP §8.2.11-8.3.6)



**Monitoraggio ?**

In particolare.....

Nel caso di utilizzo di laboratori privati per fasi II e III, è necessario includere nell'IF il riconoscimento di idoneità da parte della ASL (corrente per validità) e la comunicazione inviata ad AIFA per notificare tale riconoscimento (DM 19 marzo 1998, art 4, comma 2)

Nel caso di utilizzo di laboratori privati per fasi I, è necessario includere nell'IF l'autocertificazione inviata ad AIFA per notificare la propria operatività (Determina 451/2016)

I laboratori privati non possono fare analisi per le fasi IV



**Monitoraggio ?**

# Invio dei risultati delle analisi

## Deviazione (maggiore/critica)

I risultati dei dosaggi delle analisi XX e YYY richieste dal protocollo ed effettuate dal lab centralizzato AAZZ non sono mai stati inviati al centro sperimentale

*GCP ICH E6 (R2): 2.10, 2.13, 5.1.1*

Mancato invio campioni? Mancato invio referti? Smarrimento referti inviati via email?

## Apparecchiature utilizzate

- Freezer per la conservazione dei campioni non allarmati
- Temperatura del freezer monitorata non adeguatamente
- Conservazione dei dischetti di registrazione della T per solo 1 anno
- Non presenza di un freezer di back up
- Non presenti certificati di manutenzione, né piani di manutenzione per freezer e centrifuga

# Tracciabilità

(sito sperimentale)



# Tracciabilità

## GCLP (WHO)

### 11. Trial materials

#### 11.1 Receipt

11.1.1 Procedures for the receipt, handling, storage, retrieval and management of trial materials should be designed **to prevent mix-ups and maintain their integrity**. Trial materials should be adequately identified at all times.

11.1.2 Trial materials should be checked on receipt to confirm their identification. Records of identity, source, date of arrival, and condition on arrival should be maintained

# Tracciabilità

Documentazione del prelievo (data e ora), identificazione, etichettatura, condizioni di conservazione dei campioni

Operazioni eseguite da una persona identificabile

Procedure per il processamento dei campioni

Gestione delle aliquote

Condizioni di spedizione e distruzione dei campioni



TRACCIABILITA'



# DEVIAZIONI tracciabilità

## Sito sperimentale



## Deviazione (minore, maggiore o critica)

Presso il centro sperimentale manca documentazione sulla tracciabilità dei campioni, dal momento del prelievo fino alla spedizione al laboratorio centralizzato, né c'è un feedback da parte di quest'ultimo in merito alla ricevuata dei campioni biologici.

*GCP ICH E6 (R2): 1.23, 1.51, 2.10, 2.13*

- ✓ Manca un log per la tracciabilità del campione
  - Non sono presenti tutti i «Requisition form»
  - Non sono presenti le bolle di spedizione
  - Non c'è riscontro documentale da parte del laboratorio del ricevimento campioni
  - Non è identificata la spedizione delle diverse aliquote dei campioni
  - Non sono presenti documenti sulla distruzione dei campioni presso il sito sperimentale
  - Non sono presenti dei log che identificano quali campioni sono contenuti nel freezer
  - Non è documentato il trasferimento dei campioni al freezer di back up
  - Moduli di tracciabilità forniti dal promotore/CRO e non compilati

# Deviazione critica A

La tracciabilità dei campioni (biomarker e PK) non è adeguatamente documentata:

- Non è presente un log per la tracciabilità
- Non è presente perché non inviato dal promotore un «requisition form»
- L'unico modulo presente «modulo richiesta ritiro campioni» (inviato al corriere 36h prima del ritiro) non riporta il dettaglio dei campioni ma solo il n.totale ed stato predisposto dal monitor
- I suddetti moduli e le bolle di trasporto non sono stati archiviati sistematicamente
- Il riscontro del ricevimento dei campioni manca per quelli di PK ed è parziale per gli altri (da parte del lab al monitor)

*GCP ICH E6 (R2): 1.23, 1.51, 2.10, 2.13 , 5.1.1, 5.2.1, 5.18.1, 8.3.25*

## Deviazione critica B

Il sistema di qualità messo in atto dal lab centralizzato per garantire l'affidabilità dei risultati dei biomarker è carente:

- Non è stata messa in atto una procedura per l'identificazione dei campioni e per la sua movimentazione
- Manca il referto originale: i risultati sono riportati su fogli excel che sono privi di data di effettuazione analisi, codice del prelievo, unità di misura utilizzata, valori normali di riferimento, data e firma del validatore del referto
- I risultati sono stati inviati al monitor che li ha trasmessi al centro sperimentale

*GCP ICH E6 (R2): 1.51, 2.10, 2.13, 5.1.1, 5.1.3, 5.2.1,*

		aliquota 1	aliquota2				
1 pz 186	pre-dose 8.10	64.59					
2	pre dose 2	55.75					
3	pre-dose 8.50	61.7					
4	pre-dose 4	61.4					
5	day 1 3h	62.68					
6	day 1 6h	62.53					
7	day 1 12h	61.39					
8	day 1 24h	60.73					
9	day 2 48 h	59.77					
10	day 4 72h	60.95					
11	day 30	46.89					
12 pz 191	pre-dose 8.10	42.06					
13	pre-dose 8.50	43.95					
14	day 1 3h	38.29					
15	day 1 6h	36.5					
16	day 1 12h	38.01					
17	day 1 24h	43.22					
18	day 2 48 h	43.64					
19	day 4 72h	41.08					
20	day 30	59.77					
21 pz 192	pre-dose 8.10	32.15					
22	pre-dose 8.50	31.48					
23	day 1 3h	28.25					
24	day 1 6h	29.47					
25	day 1 12h	30.45					
26	day 1 24h	37.7					
27	day 4 72h	30.18					
28 101001	-60	52.87					
29	-50	46.03					
30	-20	52.35					
31	-10	52.55	5692	5820	5756	1	
32	day 1 3h	54.01					
33	day 1 6h	52.09					

INDOSAGGIO 4/2/2016

1	101007	day 30	26.04		2291	2339	2315	
2	101008	basale 1	66.6					
3		basale 2	68.32		11393	11431	11412	
4		day 1 3h	66.45					
5		day 1 6h	64.45					
6		day 1 12h	69.05					
7		day 1 24h	67.16		10265	10157	10211	
8		day 2 48 h			8833	9002	8917.5	
9		day 4 72h	66.49		8723	8691	8707	
10		day 30	74.2		15178	15093	15135.5	

II Dosaggio

08/04/2014

1	10112	basale 1	38.9
2		basale 2	38.78
3		day 1 3h	37.26
4		day 1 6h	37.06
5		day 1 12h	36.51
6		day 1 24h	39.49
7		day 2 48 h	36.15
8		day 4 72h	39.29
9		DAY 30	40.49
10	10114	basale 1	14.14
11		basale 2	13.52
12		day 1 3h	13.56
13		day 1 6h	13.69
14		day 1 12h	14.72
15		day 1 24h	14.43
16		day 2 48 h	15.82
17		day 4 72h	13.68
18		DAY 30	12.12
19	10115	basale 1	16.32
20		basale 2	16.15
21		day 1 3h	12.9
22		day 1 6h	12.96
23		day 1 12h	14.69
24		day 1 24h	14.11
25		day 2 48 h	13.1
26		day 4 72h	16.2
27		DAY 30	17.98
28	10116	basale 1	13.45
29		basale 2	13.3
30		day 1 3h	12.34
31		day 1 6h	12.22
32		day 1 12h	13.03
33		day 1 24h	13.46
34		day 2 48 h	12.46
35	194	day 30	12.74
36	195	basale 1	9.02
37		basale 2	9.21
38		day 1 3h	9.28
39		day 1 6h	10.88
40		day 1 12h	11.08
41		day 1 24h	9.73
42		day 2 48 h	
43		day 4 72h	9.82
44	187	basale 1	26.03
45		basale 2	27.49
46		day 1 3h	24.95
47		day 1 6h	31.57
48		day 1 12h	28.25
49		day 1 24h	33.95
50		day 2 48 h	27.96
51		day 4 72h	25.3
52		day 30	28.38
53	188	basale 1	27.35
54		basale 2	26.81
55		day 1 3h	24.2
56		day 1 6h	24.72
57		day 1 12h	27.12
58		day 1 24h	28.53
59		day 2 48 h	29.6
60		day 4 72h	31.4

P			
1	4193	4147	4239
2	3956	3968	3944
3	3931	3928	3934
4	4531.5	4502	4561
5	6722.5	6609	6836
6	2184.5	2195	2174
7	1543	1538	1548
8	1173	1152	1194
9	1035.5	1030	1041
10	1263	1258	1268
11	3575	3575	
12	5068	5068	
13	2342	2342	
14	2682	2682	
15	5538.5	5420	5657
16	519.5	515	524
17	639	637	641
18	553	553	553

VI INVIO  
26/03/15

## Conclusione ispezione

Dalla verifica ispettiva sono emerse due (2) deviazioni critiche alle GCP-ICH, riguardanti la gestione dei campioni biologici e in particolare dei biomarker XXX, che hanno un impatto significativo sulla qualità e sull'affidabilità dei dati prodotti, in considerazione del fatto che i risultati dei biomarker XXX e in particolare del dosaggio della AAA sono considerati importanti ai fini di ottenere informazioni più dettagliate sulla farmacodinamica del prodotto in studio, nonché ai fini della safety.

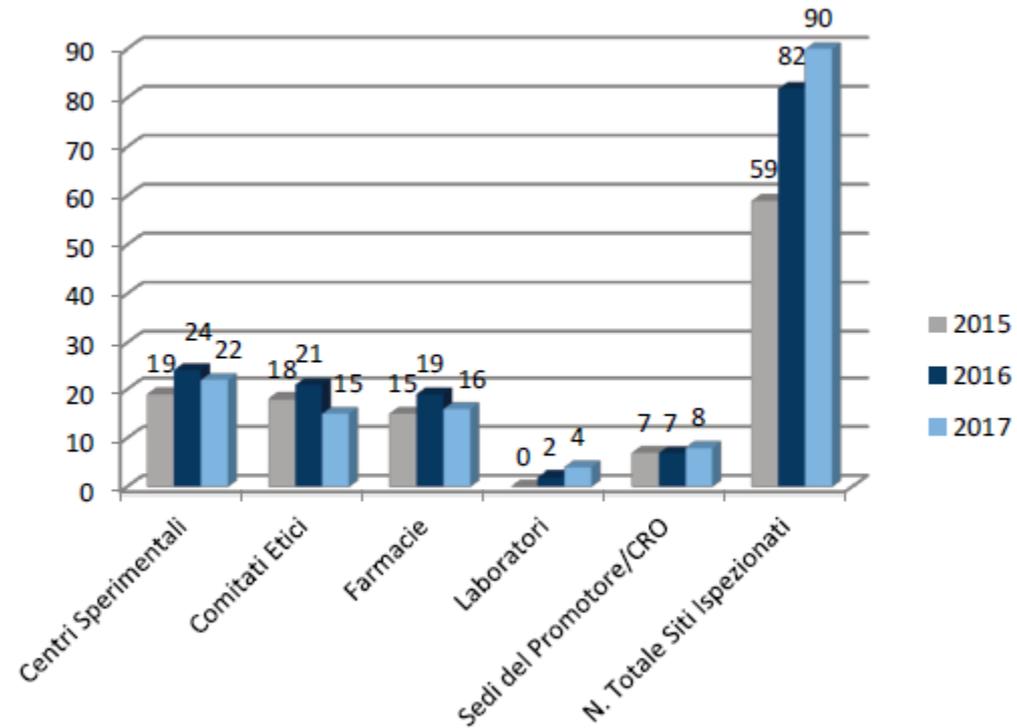
Pertanto, poiché l'intero processo di gestione dei biomarker XXX non è stato eseguito secondo standard accettabili, tali dati devono essere esclusi da parte dello Promotore nella redazione del Clinical Study Report e comunque non utilizzati per nessun altro scopo.

E' necessario inoltre che il Promotore analizzi se le deviazioni riportate nel presente verbale siano applicabili anche agli altri centri della sperimentazione e in caso positivo escluda anche tali centri dalle analisi di cui sopra.

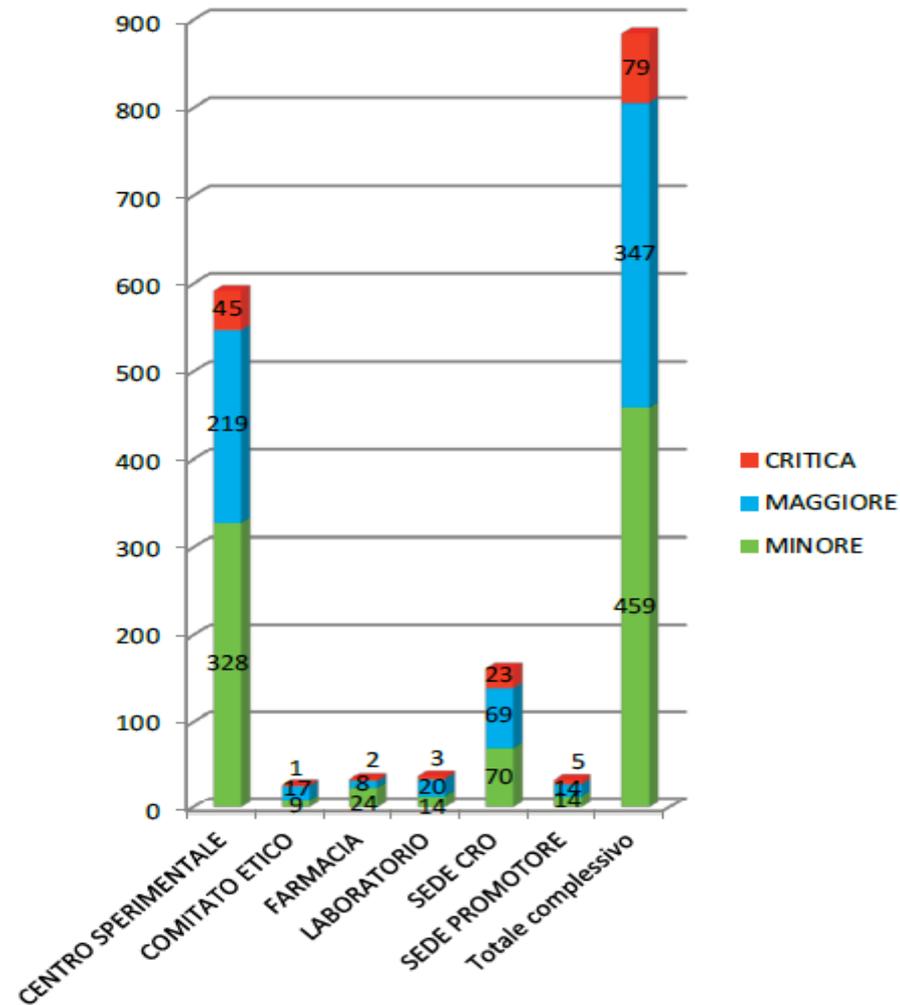
# Rapporto Ispezioni GCP 2015 - 2017

Classificazione e analisi delle deviazioni  
alla Good Clinical Practice

**Fig.1 Numero e tipologia di siti ispezionati per anno**



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



## 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
<b>Laboratorio/strutture tecniche</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>19</b>	<b>31</b>
contabilità/tracciabilità dei campioni		6	7	13
analisi/registrazioni (laboratorio)		3	3	6
certificazione/accreditamento			3	3
spedizione/stoccaggio/etichettatura/campioni	1	1	6	8
validazione tecnica dei risultati di analisi		1		1



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**

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

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

