



"GCP e IMP"

Maria Letizia Fabrizi

07/06/2019

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	<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

***Maria Letizia Fabrizi**, 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.

Argomenti

- ❖ Le GCP e la gestione dell'IMP
- ❖ Ispezione al sito sperimentale e alla Farmacia Ospedaliera
- ❖ Esempi di deviazioni ed esperienze ispettive

- ❖ **Le GCP e la gestione dell'IMP**
- ❖ **Ispezione al sito sperimentale e alla Farmacia Ospedaliera**
- ❖ **Esempi di deviazioni ed esperienze ispettive**

Riferimenti



- GCP-ICH E6(R2) (integrated addendum) – dicembre 2016
- D.Lgs 211/2003 “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”
- D.Lgs 200/2007 “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano”
- Linee guida della Commissione Europea del 5 novembre 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano (GDP)

Principi di GCP

- **2.10. Ogni informazione** relativa allo studio clinico **deve essere registrata, trattata e conservata** in modo tale da consentire un **accurato resoconto, interpretazione e verifica**. *Questo principio si applica a tutte le registrazioni menzionate in questa linea guida, indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato.*
- **2.12. I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati** nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere **impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato**.
- **2.13. Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio**. *Tali sistemi devono essere focalizzati sugli aspetti delle sperimentazione che sono essenziali per assicurare la protezione dei soggetti e l'affidabilità dei risultati.*

GCP 4.6 Prodotto in Sperimentazione

- **4.6.1.** La responsabilità dell'affidabilità del prodotto in sperimentazione nella sede dello studio spetta allo sperimentatore/istituzione.
- **4.6.2.** Nei casi in cui sia consentito/richiesto, **lo sperimentatore/istituzione** può/deve delegare alcuni o tutti i compiti dello sperimentatore/istituzione **per la affidabilità del prodotto in studio** nella sede dello studio **ad un farmacista** o ad un'altra persona competente che sia sottoposto alla supervisione dello sperimentatore/istituzione.
- **4.6.3.** **Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista** od altra persona competente, designato dallo sperimentatore/istituzione, **deve conservare la documentazione** relativa alle **consegne** e **all'inventario del prodotto** nella sede dello studio, **all'uso del prodotto** da parte di ciascun soggetto e **alla restituzione allo sponsor** o allo smaltimento alternativo del prodotto non utilizzato.

GCP 4.6 Prodotto in Sperimentazione

- *...(continua).....* Queste **registrazioni** devono comprendere le **date**, le **quantità**, **i numeri di lotto** o di serie, **le date di scadenza** (se è il caso) ed **i numeri di codice unici assegnati** al prodotto in esame ed ai soggetti dello studio.

Gli sperimentatori devono **conservare le registrazioni** che **documentino adeguatamente** il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che **permettano la ricostruzione quantitativa** della destinazione di tutto il prodotto in studio ricevuto dallo sponsor.

GCP 5.13 Produzione, Confezionamento, Etichettatura e Codifica del Prodotto in Studio

- **5.13.1. Lo sponsor** deve assicurarsi che il **prodotto in sperimentazione** (inclusi il principio attivo di confronto ed il placebo, se applicabile) sia caratterizzato in modo appropriato in base allo stadio di sviluppo dello stesso, che sia **prodotto conformemente alle GMP** applicabili e che sia **opportunamente codificato ed etichettato** in modo da preservare l'eventuale cecità, se applicabile. Inoltre, l'etichettatura deve essere conforme alle disposizioni normative applicabili.
- **5.13.2. Lo sponsor** deve **stabilire le temperature** più adatte alla **conservazione del prodotto in sperimentazione**, le **modalità di conservazione** (ad es. proteggere dalla luce), i **tempi di conservazione**, i fluidi di ricostituzione e le procedure e gli strumenti per l'infusione se necessari. Lo sponsor deve informare tutte le parti interessate (ad es. addetti al monitoraggio, sperimentatori, farmacisti, persone responsabili della conservazione) di tali modalità.

GCP 5.13 Produzione, Confezionamento Etichettatura e Codifica del Prodotto in Studio

- **5.13.3.** Il prodotto in sperimentazione deve essere **confezionato** in modo tale da **impedire la contaminazione e qualunque deterioramento** durante **il trasporto e la conservazione**.

GCP 5.14 Fornitura e Gestione del Prodotto in Studio

- **5.14.1.** Lo **sponsor** ha la responsabilità di **fornire** allo sperimentatore/istituzione **il prodotto in sperimentazione**.
- **5.14.2.** Lo **sponsor non deve procedere alla fornitura** del prodotto in sperimentazione allo sperimentatore/istituzione **fino a quando non è in possesso della documentazione necessaria** (es. approvazione/opinione favorevole da parte dell'IRB/IEC e delle autorità regolatorie)

GCP 5.14 Fornitura e Gestione del Prodotto in Studio

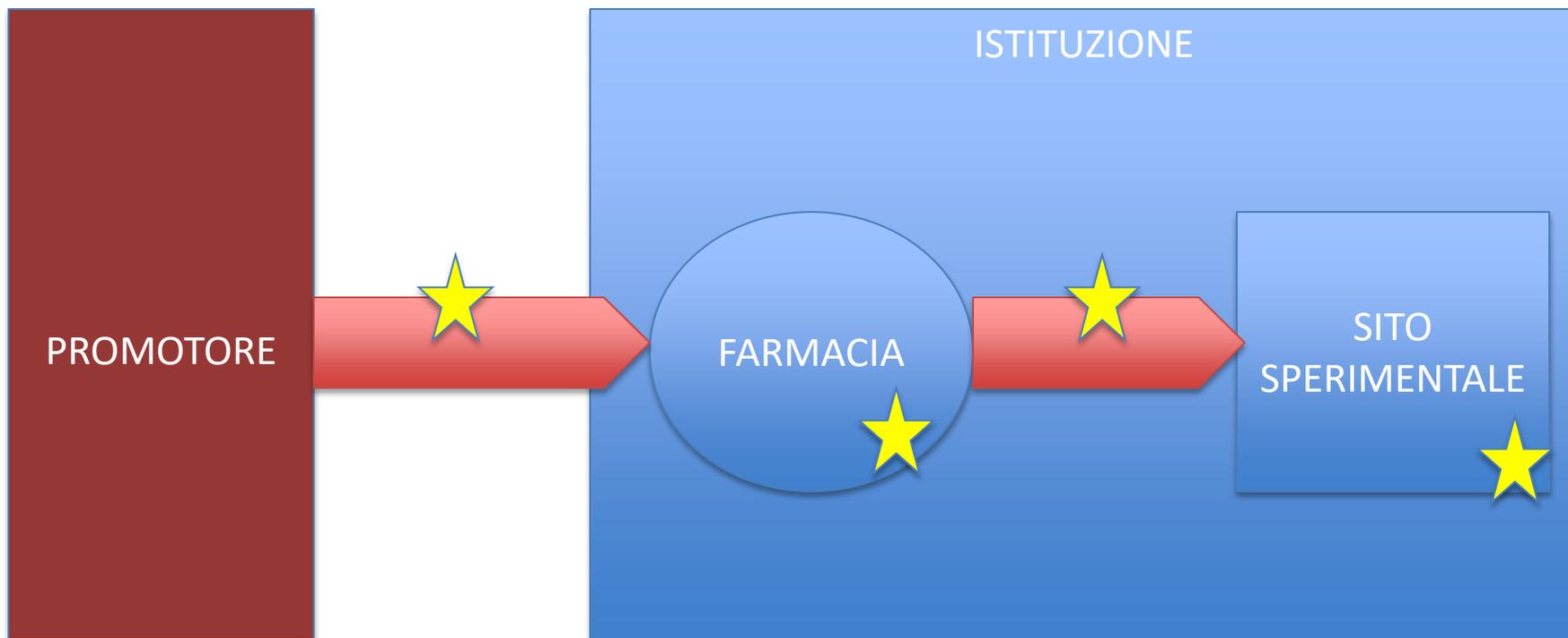
- **5.14.3.** Lo sponsor deve assicurare che le **procedure scritte** contengano le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi **per la gestione e la conservazione del prodotto in sperimentazione**, e della documentazione relativa.
Le procedure devono riguardare **un'adeguata e sicura ricezione del prodotto, la gestione, la conservazione, la distribuzione, il recupero del prodotto inutilizzato** da parte dei soggetti e la **restituzione** allo sponsor **del prodotto** in sperimentazione **rimasto inutilizzato** (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo sponsor ed in conformità a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili).

GCP 5.14 Fornitura e Gestione del Prodotto in Studio

5.14.4 Lo sponsor deve:

- a) **Garantire** la puntuale **consegna** allo sperimentatore del prodotto in sperimentazione.
- b) Conservare i documenti attestanti la spedizione, la ricezione, la sistemazione, il recupero e la distruzione del prodotto in sperimentazione (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).
- c) Mantenere un sistema per il recupero del prodotto in sperimentazione e documentare tale recupero (es. ritiro per carenze del prodotto, recupero dopo il termine dello studio, ritiro del prodotto scaduto).
- d) Mantenere un sistema per lo smaltimento del prodotto in sperimentazione inutilizzato e per la documentazione di tale smaltimento.

Ambito di possibile applicazione delle GDP



CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

- I distributori all'ingrosso devono disporre di locali, impianti e apparecchiature idonei e sufficienti allo scopo di garantire una buona conservazione e distribuzione dei medicinali

Locali

- I locali devono essere progettati o adattati al fine di garantire il mantenimento delle condizioni di stoccaggio necessarie. Essi devono essere sicuri, strutturalmente sani e di capacità sufficiente per consentire lo stoccaggio e la manipolazione sicuri dei medicinali.
- I medicinali sperimentali devono essere conservati in zone separate, chiaramente contrassegnate e accessibili unicamente al personale autorizzato.



CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

Controllo della temperatura e dell'ambiente

- Adeguate apparecchiature e procedure devono essere applicate per controllare l'ambiente in cui sono conservati i medicinali. I fattori ambientali da prendere in considerazione includono temperatura, luce, umidità e pulizia dei locali.
- Una mappatura iniziale della temperatura in condizioni rappresentative deve essere effettuata nell'area di stoccaggio prima dell'uso. I dispositivi di controllo della temperatura vanno ubicati in base ai risultati della mappatura in modo da garantire che gli strumenti di monitoraggio siano posizionati nelle aree in cui si registrano le oscillazioni maggiori. La mappatura deve essere ripetuta in base ai risultati di una valutazione dei rischi oppure ogniqualvolta vengano apportate modifiche significative alla struttura o ai dispositivi di controllo della temperatura.



CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

Apparecchiature

- Tutte le apparecchiature che incidono sullo stoccaggio e sulla distribuzione dei medicinali devono essere progettate, posizionate e mantenute ad un livello appropriato alla destinazione d'uso.
- Un programma di manutenzione deve essere in vigore per le apparecchiature essenziali per la funzionalità dell'impianto.
- Le apparecchiature utilizzate per controllare o sorvegliare l'ambiente in cui sono stoccati i medicinali devono essere calibrate a intervalli definiti sulla base di una valutazione dei rischi e dell'affidabilità.

CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

Apparecchiature (...cont...)

- La taratura delle apparecchiature deve essere riconducibile ad una norma nazionale o internazionale di misura. Adeguati sistemi di allarme devono essere in grado di generare allarmi in caso di scostamenti dalle condizioni di conservazione predefinite.



- I livelli d'allarme devono essere fissati in modo adeguato e gli allarmi devono essere regolarmente verificati per garantire un appropriato livello di funzionalità.



CAPITOLO 9 — TRASPORTO

- Indipendentemente dal mezzo di trasporto, deve essere possibile dimostrare che i medicinali non sono stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e integrità. Per la pianificazione del trasporto va applicato un approccio basato sui rischi.

Trasporto

- Le condizioni di stoccaggio richieste per i medicinali devono essere mantenute durante il trasporto entro i limiti definiti dal fabbricante o sull'imballaggio esterno.
- Nel caso di deviazioni, quali oscillazioni termiche o danni al prodotto, durante il trasporto, occorre informarne il distributore e il destinatario dei medicinali interessati. Una procedura deve inoltre essere applicata per consentire di indagare e trattare le oscillazioni termiche.

CAPITOLO 9 — TRASPORTO

Contenitori per il trasporto dell'IMP

- I medicinali devono essere trasportati in contenitori che non abbiano effetti negativi sulla qualità dei prodotti e che offrano un'adeguata protezione dalle influenze esterne, inclusa la contaminazione.
- La selezione di un contenitore deve tenere conto dei requisiti di trasporto dei medicinali; dello spazio necessario per il quantitativo di medicinali; delle temperature esterne estreme previste; del tempo massimo stimato per il trasporto dalla FO al sito sperimentale.

- ❖ Le GCP e la gestione dell'IMP
- ❖ **Ispezione al sito sperimentale e alla Farmacia Ospedaliera**
- ❖ Esempi di deviazioni ed esperienze ispettive

Tipologie di Ispezioni GCP

Le ispezioni GCP sono condotte presso:

➤ Centri Sperimentali

Comitato Etico

Farmacia Ospedaliera

Laboratori di analisi/strutture tecniche

➤ Sedi dei Promotori/CRO

PREPARAZIONE DI UNA ISPEZIONE AL CENTRO SPERIMENTALE

LETTERA DI ANNUNCIO ISPEZIONE

❖ LETTERA AL CENTRO SPERIMENTALE

Indirizzata a:

- ✓ Vertici apicali della struttura
- ✓ Sperimentatore principale
- ✓ Comitato etico
- ✓ Direttore della Farmacia Ospedaliera

❖ RIFERIMENTI NORMATIVI E SCOPO DELL'ISPEZIONE

❖ CONFERMA DELL'ISPEZIONE/ DATE ISPEZIONE

CONDUZIONE DELL'ISPEZIONE

(a) PROGRAMMA ISPETTIVO

- Riunione d'apertura
- Intervista con lo sperimentatore e lo staff di studio
- Revisione dell'Investigator's File
- Source data verification
- **Visita alla Farmacia**
- Visita all'Unità Clinica
- Visita al Laboratorio (in specifici casi)
- Riunione degli ispettori
- Riunione di chiusura



ISPEZIONE ALLA FARMACIA OSPEDALIERA

(FO)



FARMACIA OSPEDALIERA

Aspetti Generali

- ❖ L'ispezione alla Farmacia Ospedaliera è condotta durante l'ispezione al Centro Sperimentale, solitamente il secondo o il terzo giorno
- ❖ L'ispezione è **focalizzata** sulla sperimentazione clinica oggetto d'ispezione e in particolare sulla **gestione** del farmaco sperimentale
- ❖ É richiesta la partecipazione di almeno un farmacista
- ❖ Il farmacista deve essere in servizio presso la FO e deve essere a conoscenza della gestione del farmaco sperimentale.

FARMACIA OSPEDALIERA

Aspetti Generali

L'ispezione è articolata in tre parti:

1. **Riunione** con il farmacista coinvolto nella gestione del farmaco sperimentale
2. **Revisione** della documentazione relativa alla sperimentazione clinica oggetto d'ispezione
3. **Visita** ai locali della Farmacia

FARMACIA OSPEDALIERA

1. Riunione

Lo scopo della riunione è quello di:

- ✘ Illustrare i motivi dell'ispezione
- ✘ Ricevere informazioni sulla gestione del farmaco sperimentale presso la Farmacia Ospedaliera (ricevimento, conservazione, distribuzione e distruzione)

FARMACIA OSPEDALIERA

Inoltre....

... gli ispettori devono:

- ✿ Verificare se le modalità di gestione dell'IMP è in compliance con le GCP, esaminando le relative registrazioni, elettroniche o cartacee;
- ✿ Verificare se la Farmacia Ospedaliera è dotata di POS o documenti operativi;
- ✿ Confermare che ci sia un sufficiente numero di farmacisti rispetto al numero di studi clinici condotti presso la struttura ospedaliera.

FARMACIA OSPEDALIERA

2. Revisione della documentazione

Gli ispettori verificano tutta la documentazione relativa al farmaco sperimentale utilizzato nella sperimentazione clinica oggetto d'ispezione.

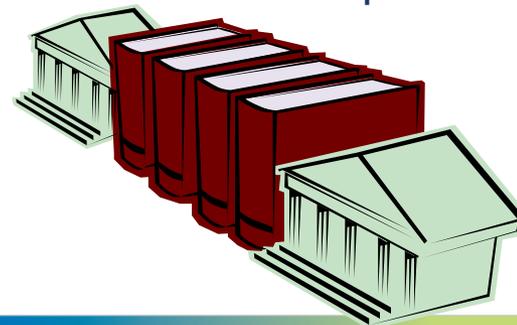
In particolare:

- **Note di invio dell'IMP da parte del promotore** con le relative ricevute di spedizione

Le note devono contenere i numeri di lotto, la data di scadenza e gli eventuali codici assegnati al farmaco (se applicabile);

- **Note d'invio dalla FO al centro sperimentale** e, se necessario, note d'invio dallo sperimentatore alla FO riguardanti l'IMP restituito dai pazienti o non utilizzato.

- Approvazioni del CE
- Protocollo di studio



FARMACIA OSPEDALIERA

2. Revisione della documentazione

❖ **Accountability form**

➡ Quantità di IMP consegnato in farmacia, quantità dispensata al centro sperimentale e, se del caso, quantità di IMP restituita alla farmacia (compresi numeri di lotto, data di scadenza e codici del prodotto)

➡ Documentazione relativa alla ri-etichettatura (se applicabile)

➡ Quantità di IMP restituita allo Sponsor, se applicabile, (compresi numeri di lotto, data di scadenza e codici del prodotto)

❖ **Documenti relativi alla distruzione dell'IMP** (se applicabile)

FARMACIA OSPEDALIERA

3. Visita alla Farmacia

Al termine della revisione della documentazione, gli ispettori effettuano una visita ai locali della FO dove è gestito il farmaco sperimentale.

Aspetti da considerare:

✿ se il farmaco sperimentale è **conservato** in un armadio **accessibile solo al personale della FO** e se è **identificato come IMP** ed è **separato** degli altri medicinali;

✿ se necessario, il **farmaco sperimentale** va **mantenuto**, separato dagli altri medicinali, **in un frigorifero o congelatore**;

✿ se la **temperatura** del frigo/congelatore è **monitorata e registrata**

CONDUZIONE DELL'ISPEZIONE

(b) Riunione di Chiusura

Alla fine dell'ispezione gli ispettori tengono una riunione di chiusura con gli ispezionati.

Lo scopo principale di questo incontro è presentare i risultati dell'ispezione agli ispezionati e garantire che i risultati dell'ispezione siano chiaramente compresi e che non vi siano fraintendimenti tra gli ispettori e gli ispezionati.

- Feedback
- Deviazioni
- Osservazioni
- Raccomandazioni per azioni correttive

VERBALE DI ISPEZIONE AL CENTRO SPERIMENTALE

❖ Indirizzato a:

- ✓ Vertici apicali della struttura
- ✓ Sperimentatore principale
- ✓ Comitato etico
- ✓ Direttore della Farmacia Ospedaliera



❖ Nel verbale è prevista una sezione dedicata a:

- VISITA PRESSO LA FARMACIA OSPEDALIERA
 - ✓ Ispezione di sistema
 - ✓ Ispezione della documentazione inerente la sperimentazione clinica oggetto di verifica

- ❖ **Le GCP e la gestione dell'IMP**
- ❖ **Ispezione al sito sperimentale e alla Farmacia Ospedaliera**
- ❖ **Esempi di deviazioni ed esperienze ispettive**

TRASPORTO DEL MEDICINALE SPERIMENTALE



Deviazioni

Trasporto

- Carenze nella documentazione di trasporto dell'IMP dallo Sponsor alla Farmacia ospedaliera
- Non è tracciato a che ora inizia il trasporto (spt per IMP a temperatura controllata)
- Non è tracciato a che ora il trasporto termina (spt per IMP a temperatura controllata)
- Non sono elencati i lotti di IMP consegnati
- Mancanza di procedure di gestione del data-logger all'arrivo in Farmacia

Deviazioni

Trasporto

- Carenze nelle procedure di trasferimento dell'IMP dalla Farmacia ospedaliera al sito sperimentale (criticità dipendente dalla distanza)
- Trasporto all'interno della struttura ospedaliera fuori controllo e/o non documentato
- Trasporto di IMP a temperatura controllata senza appositi contenitori
- Trasporto di IMP a temperatura controllata senza tracciabilità

CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE SPERIMENTALE



Deviazioni

Frigoriferi

- Frigoriferi senza etichetta identificativa
- Frigoriferi senza controllo continuo della temperatura
- Collocazione non razionale delle sonde di rilevamento temperatura (soprattutto per rilevazione di temperatura ambiente)
- Mancanza gruppo di continuità collegato a frigoriferi e condizionatori
- Mancanza di piano di azione in caso di black out e mancato funzionamento del gruppo di continuità

Deviazioni

Frigoriferi

- Mancanza allarmi
- Allarmi per fuori range di temperatura solo acustici
- Collocazione dell'IMP nei frigoriferi non documentata
- Frigoriferi senza log del contenuto e della movimentazione
- Registrazione manuale delle temperature con procedure sbagliate (es. registrazione della temperatura "puntuale" del display del frigorifero invece di usare un termometro min-max)

Deviazioni

Locali

- Mancanza di registrazioni di temperatura nei locali ove è conservato il farmaco da mantenere a temperatura ambiente (rilevante a seconda della collocazione geografica)
- Conservazione dell'IMP in maniera non segregata dal farmaco utilizzato per la normale pratica clinica

Deviazioni

Sistemi di registrazione in continuo della temperatura

- Presenza di registrazioni in continuo della temperatura ma mancanza di revisione dei tracciati
- Sistema di registrazione delle temperature non validato
- Impossibilità di accesso al sistema di registrazione delle temperature (pur essendo disponibili le stampe dei tracciati)
- Personale del sito sperimentale non a conoscenza del sistema di registrazione delle temperature (es. impossibile risalire al settaggio dei livelli di allarme, impossibile risalire all'elenco degli allarmi scattati in un determinato periodo di tempo)
- Output di tracciati di temperatura in formato Excel archiviati in modalità modificabile in cartelle senza controllo



Contatti:

MARIA LETIZIA FABRIZI

e.mail ml.fabrizi@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

