



# Risultati delle Attività Ispettive presso i Centri di Fase I

Workshop "I Centri di Fase I in Italia"

Roma 12/09/2019

Fabrizio Galliccia

# 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

\* **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>

# Deviazioni principali

## **Attrezzature mediche**

## Deviazione critica

L'Unità di Fase I non è ancora completamente attrezzata e manca di apparecchiature essenziali per essere avviata. Infatti non sono presenti:

- il sistema di telemetria per il monitoraggio centralizzato in continuo delle condizioni del paziente/volontario;
- l'elettrocardiografo;
- il locale medicheria è ancora privo di arredo;
- le due pompe per infusione (pompe volumetriche) non sono state ancora inserite nel sistema gestionale dell'ospedale di inventario e controllo e quindi non sono state ancora collaudate per l'utilizzo.

*GCP ICH E6(R2): § 4.1.3, 4.2.3*

*Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, punto 2, lettere c) ed e)*

## **Deviazione maggiore**

La maggior parte dei defibrillatori di cui sono dotati i carrelli di emergenza non hanno la funzione di monitoraggio elettrocardiografico e non hanno la possibilità di funzionare sia a batteria che a rete normale come richiesto dalla Determina AIFA.

*Determina 809/2015, All.1, App. 1, paragrafo A, N.3) lettera g.*

... considerata la carenza di procedura per la verifica periodica del defibrillatore, il manuale d'uso di questo apparecchio non è prontamente disponibile presso la struttura.

## Deviazione maggiore

La procedura di controllo del carrello delle emergenze non è adeguata a garantire che il carrello sia completo nel contenuto. Il sigillo, costituito da nastro adesivo applicato ai cassette, non risulta adeguato a segnalare eventuali manomissioni.

## Deviazione critica

Il carrello delle emergenze, situato in un'area non controllata ed aperta al pubblico, non è munito di sigillo.

*GCP ICH E6(R2): § 2.3, 2.13, 4.1.3*

*Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, 3, lettera g)*

... la scorta dei sigilli nuovi del carrello delle emergenze è conservata nel carrello stesso e non c'è procedura per la gestione della rottura e sostituzione dei sigillo, inclusa la verifica del contenuto del carrello stesso.



## Deviazione maggiore

Nei carrelli delle emergenze posizionati presso le Unità di fase I non erano presenti tutti i farmaci elencati nella lista del contenuto.

*GCP ICH E6 (R2): 2.10; 2.13.*

*Determina AIFA n. 809/2015, appendice 1, cap. A), punto 3), lettera g).*

### Ragioni:

- Mancato controllo
- Posizionamento dei farmaci in altro luogo senza adeguata procedura

## Deviazione maggiore

Sono state rilevate alcune carenze relative alle apparecchiature, in particolare:

- le apparecchiature in dotazione nell'area degenza, inclusa l'area dedicata agli studi di Fase I, non sono inventariate, pertanto le apparecchiature non sono identificate con le apposite etichette;
- non è previsto un programma di manutenzione ordinaria e straordinaria e di calibrazione delle apparecchiature;
- le apparecchiature non sono provviste di etichette attestanti l'avvenuta manutenzione effettuata dell'Ufficio tecnico responsabile e la data prevista per il successivo controllo.

*GCP-ICH: 2.10; 2.13.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.1, cap. A), punto 2, lettera f) e All.1, App.2, cap. A), punto 3) lettera a).*



# Deviazioni principali

## Laboratorio di Fase 1

## Deviazione critica

L'autocertificazione presentata all'AIFA non menziona tutti e 5 i laboratori coinvolti per effettuare analisi connesse con la Fase I, ma soltanto il Laboratorio di Patologia Clinica.

*Determina AIFA 809/2015 e Determina AIFA 451/2016*

*Determina AIFA 451/2016 Art.4*

*1. I requisiti di cui all'Appendice 2 della determina 19 giugno 2015 sono da considerarsi applicabili ai laboratori che eseguono analisi direttamente connesse con gli obiettivi primari e secondari degli studi di fase I. Tali laboratori devono possedere i requisiti di cui alla determina AIFA 19 giugno 2015, appendice 2 che devono essere autocertificati utilizzando il modulo allegato alla presente determina.*

# Problemi di Comunicazione



## Deviazione critica

Il laboratorio di analisi non possiede i requisiti minimi previsti dalla Determina AIFA n. 809/2015 e pertanto non poteva essere autocertificato. In particolare:

- non è disponibile uno specifico organigramma per il personale del Laboratorio coinvolto nella Fase I e quello fornito in fase pre-ispettiva non risulta essere completo in quanto non fa riferimento al personale del laboratorio;
- i ruoli del personale non sono definiti (non è chiaro, né documentato in maniera univoca il nominativo del Responsabile del Laboratorio analisi di Fase I);
- il responsabile della gestione del sistema di qualità del Laboratorio (QA) ai sensi della Determina AIFA non è identificato (non è definito se il QA del Laboratorio previsto dalla Determina sia la dott.ssa **Verdi** (già responsabile interno della qualità del Laboratorio) o la dott.ssa **Rossi** già QA del centro clinico);

... cont ...

**NB: il sistema di qualità del Lab. deve essere impostato secondo i requisiti del DM CRO (15 novembre 2011)**

## Deviazione critica

...

- non è presente per il personale del Laboratorio una documentazione completa relativa a funzioni e responsabilità (Job description).
- non è prevista una formazione del personale del Laboratorio:
  - sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP-ICH).
  - sulla sperimentazione clinica con particolare riferimento agli studi di Fase I e le relative norme vigenti
  - sui requisiti applicabili della Determina AIFA di Fase I

*GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.2, cap. A).*

## Deviazione

- le Job Description del personale di laboratorio coinvolto negli studi di Fase I non sono aggiornate con le attività specifiche per la Fase I;
- non sono presenti fascicoli del personale contenenti gli attestati di partecipazione a corsi di aggiornamento con particolare riferimento ai corsi sulle Norme di Buona Pratica clinica (GCP-ICH);

*GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.2, cap. A) numero 2).*

## Deviazione

- non è disponibile una lista che identifichi la strumentazione utilizzata nel caso di studi di Fase I.
- non è presente la documentazione dell'Ufficio Tecnico relativa alla manutenzione straordinaria eseguita sulle apparecchiature dei laboratori.

*GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.2, cap. A) numero 3).*

## Deviazione

- Le POS presenti in laboratorio non fanno alcun riferimento alla Determina AIFA 809/2015 sulle Fasi I e agli specifici requisiti applicabili al laboratorio: tale norma non è citata neppure nei riferimenti.
- Non sono presenti POS specifiche per tutte le attività svolte (es.: gestione dei prodotti non conformi, gestione della comunicazione con il promotore delle sperimentazioni e con lo sperimentatore principale, gestione della documentazione della convalida dei metodi bioanalitici adottati).

*GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.2, cap. B); App. 3, lettera a) e c).*

***NOTA: sistemi di qualità ISO necessitano di essere integrati con le specificità GCP e con i requisiti della Determina AIFA 809/2015***



## **Deviazione maggiore**

Il sistema informatico utilizzato per la richiesta delle analisi dei campioni biologici e la emissione dei relativi referti non consente di differenziare i campioni biologici in sperimentazione clinica (con particolare riferimento a quelli di Fase I) da quelli raccolti nella normale pratica clinica in modo da poter prontamente identificare il relativo protocollo clinico e gli sperimentatori anche al fine di comunicare risultati che ricadono nei criteri di allerta.

*GCP ICH: 2.10; 2.13.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.2, cap. A), punto 7).*

Dott. Fabrizio Galliccia  
Ispettore Senior GCP  
Ufficio Ispezioni GCP AIFA  
email: [f.galliccia@aifa.gov.it](mailto:f.galliccia@aifa.gov.it)

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

