



## Le ispezioni alle strutture di fase I e relativi finding

Angela Del Vecchio

Roma 14/05/2019

# 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

**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)).

site agencies of governments in tutto il mondo ed è stato annunciato negli ultimi giorni in  
definizione del budget per la spesa farmaceutica entrato in vigore proprio  
prezzamenti e critiche.

*Continua*

18/04/2017

o fornire una sintetica panoramica delle attività connesse alla farmacovigilanza.

[Vai all'archivio »](#)

Campagna E  
novembre 20

Pubblicazioni

L'uso dei farm  
settembre 20

### e di una sanità universale

zia Italiana del Farmaco, Stefano Vella, sul Servizio Sanitario Nazionale come bene

09/04/2017

La Stampa



### La nuova sfida: il mercato unico dei medicinali

Intervista al Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Mario Melazzini, sulla candidatura di  
Milano ad ospitare l'EMA

[Rassegna quotidiana »](#)  
[Archivio notizie su AIFA »](#)

INDAGINE  
SULLE ATTIVITÀ  
DI RICERCA  
INDIPENDENTE

STRUTTURE  
DI FASE I

BANCA DATI  
FARMACI

Simposio GVP AIFA  
sulle ispezioni di  
Farmacovigilanza  
Roma, 15 Novembre 2016

AMM  
TR

IST  
DECISIONALI  
E FARMACI

Farmaci  
sottoposti a  
monitoraggio

Per TE e per ME,  
Mamma.

Segnalazioni  
reazioni avverse

LEGI  
FARMACI



Strutture di Fase I | AIFA Agenz X

www.aifa.gov.it/node/19695

AIFA Attività Pillole dal Mondo Concorsi Bandi Modulistica Open Data Position Paper News Banca Dati Farmaci Farmaci-line Intranet RAM

Cittadino Operatore Azienda Area stampa Servizi online

Home » Attività » Ispezioni » Ispezioni GCP

### Attività

- > Registrazione
- > Farmacovigilanza
- > Vaccini
- > Difetti di qualità
- > PCA - Programma di controllo annuale
- > Carenze e indisponibilità
- > Batch Release per i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue e dal plasma (umano)
- > Revoche di AIC su rinuncia del Titolare
- > Contrasto al crimine farmaceutico
- ▼ **Ispezioni**
  - Attualità
  - **Ispezioni GCP**
    - Ispezioni GCP sulle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali
    - **Strutture di Fase I**
      - Risposte ai quesiti più frequenti
      - Normativa
      - Attività dell'Ispektorato
      - Requisiti e Orientamenti per la qualità delle sperimentazioni
      - Simposio GCP - AIFA
    - Ispezioni GVP
    - Autorizzazioni officine
    - La buona pratica di fabbricazione

## Strutture di Fase I

### Strutture che conducono le sperimentazioni di Fase I: requisiti minimi

Con la Determina AIFA 890/2015 sono stati stabiliti i requisiti che devono possedere i centri clinici e i laboratori, sia pubblici che privati, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439.

Il testo affronta anche il tema delle sperimentazioni di Fase I eseguite all'estero e delle sperimentazioni eseguite in strutture non conformi.

Le sperimentazioni di Fase I eseguite all'estero i cui risultati vengono presentati all'AIFA quali parte di un dossier per l'AIC, devono essere condotte in strutture, inclusi i laboratori, con requisiti almeno equivalenti a quelli della determina.

Con la successiva Determina AIFA 451/2016 sono state stabilite le modalità che devono seguire le strutture di Fase I per notificare all'AIFA il possesso dei suddetti requisiti.

L'autocertificazione deve essere trasmessa almeno 90 giorni prima dell'inizio dell'attività del centro/unità/laboratorio di Fase I, tramite posta certificata, agli indirizzi: [ispettorato-gcp@pec.aifa.gov.it](mailto:ispettorato-gcp@pec.aifa.gov.it) , [usc@pec.aifa.gov.it](mailto:usc@pec.aifa.gov.it) .

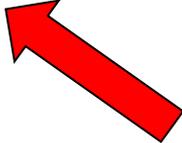
Con comunicazione successiva sul sito istituzionale dell'AIFA sarà stabilita la data da cui tali autocertificazioni dovranno essere inserite sull'Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione clinica dell'AIFA (OsSC).

- Studi di Fase I. Determina AIFA definisce requisiti e procedure per i centri che conducono le sperimentazioni (20/04/2015)
- Sperimentazioni cliniche di Fase I. Determina AIFA inerente l'autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie (04/04/2016)
- Chiarimenti sulle Determinine inerenti i requisiti delle Strutture di Fase I
- Chiarimenti sulle modalità di autocertificazione

Nelle more della pubblicazione della lista delle strutture autocertificate per le sperimentazioni cliniche di fase I su volontari sani e su pazienti tramite l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali - ai sensi dell'art. 3, comma 4 della Determina 809/2015 – si elencano le strutture autocertificate:

- Lista delle Strutture di Fase I autocertificate (aggiornamento al 26/04/2018)

Data aggiornamento: aprile 2018



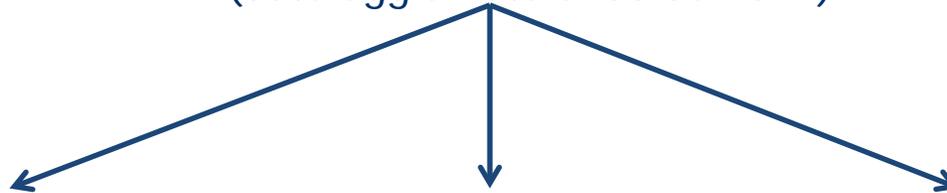
Elenco delle Strutture di Fase I Autocertificate ai sensi della Determina AIFA n. 809/2015 suddivise per Regione

Regione	Riferimento (Ospedale/IRCCS) presso il quale è collocata la struttura	Denominazione struttura di FASE I	Centro Clinico / Laboratorio di analisi	Studi clinici su pazienti / volontari sani	Città	Provincia	Data di avvio attività
Abruzzo	STABILIMENTO INDUSTRIALE DOMPE' FARMACEUTICI	CENTRO DI SAGGIO BPL DOMPE' FARMACEUTICI SPA	Laboratorio di analisi	Pazienti - Volontari sani	L'Aquila	AQ	24/10/2016
Calabria	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA "MATER DOMINI" CAMPUS UNIVERSITARIO	CENTRO SPERIMENTAZIONI DI FASE I IN ONCOLOGIA MEDICA E ONCOEMATOLOGIA - UOC ONCOLOGIA MEDICA TRASLAZIONALE	Centro clinico	Pazienti	Catanzaro	CZ	27/02/2017
	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA "MATER DOMINI" CAMPUS UNIVERSITARIO	U.O.C. BIOCHIMICA CLINICA - LABORATORIO	Laboratorio di analisi	Pazienti	Catanzaro	CZ	03/08/2017
	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA "MATER DOMINI" CAMPUS UNIVERSITARIO	U.O.C. SERIZIO DI PATOLOGIA CLINICA - LABORATORIO EMATOLOGIA	Laboratorio di analisi	Pazienti	Catanzaro	CZ	03/08/2017
Campania	A.O.U. FEDERICO II	UNITA' DI TERAPIE INNOVATIVE PER MALATTIE GENETICHE E METABOLICHE	Centro clinico	Pazienti	Napoli	NA	23/02/2017
	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "L. VANVITELLI"	UOC CLINICA OCULISTICA	Centro clinico e laboratorio di analisi	Pazienti	Napoli	NA	13/09/2017
	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI NAPOLI FONDAZIONE G. PASCALE IRCCS	PROGRAMMA STUDI FASE I SC ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE MELANOMA, IMMUNOTERAPIA E TERAPIE INNOVATIVE	Centro clinico	Pazienti	Napoli	NA	07/11/2017
	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI NAPOLI FONDAZIONE G. PASCALE IRCCS	PROGRAMMA STUDI FASE I SC SPERIMENTAZIONI CLINICHE	Centro clinico	Pazienti	Napoli	NA	07/11/2017
	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI NAPOLI FONDAZIONE G. PASCALE IRCCS	PROGRAMMA STUDI FASE I SC MEDICINA DI LABORATORIO	Laboratorio di analisi	Pazienti	Napoli	NA	07/11/2017
Emilia-Romagna	AUSL DELLA ROMAGNA	LABORATORIO DI FASE I (c/o LABORATORIO A RISPOSTA RAPIDA FORLI')	Laboratorio di analisi	Pazienti	Forlì	FC	19/06/2017
	AUSL DELLA ROMAGNA	LABORATORIO DI FASE I (c/o LABORATORIO A RISPOSTA RAPIDA RAVENNA)	Laboratorio di analisi	Pazienti	Ravenna	RA	19/06/2017
	AUSL DELLA ROMAGNA	LABORATORIO DI FASE I (c/o LABORATORIO A RISPOSTA RAPIDA RIMINI)	Laboratorio di analisi	Pazienti	Rimini	RN	19/06/2017
	AUSL DELLA ROMAGNA	LABORATORIO DI FASE I (c/o UO MICROBIOLOGIA PIEVESESTINA - CE)	Laboratorio di analisi	Pazienti	Pievesestina	FC	19/06/2017
	AUSL DELLA ROMAGNA	LABORATORIO DI FASE I (c/o UO PATOLOGIA CLINICA PIEVESESTINA - CE)	Laboratorio di analisi	Pazienti	Pievesestina	FC	19/06/2017
	AUSL DI PIACENZA	DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA - AUSL DI PIACENZA	Centro clinico	Pazienti	Piacenza	PC	20/12/2016
	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI MODENA - POLICLINICO	UNITA' OPERATIVA CLINICA DI FASE I GASTROENTEROLOGIA (COORDINATA DALL'UNITA' CENTRALE DI FASE I)	Centro clinico	Pazienti	Modena	MO	03/10/2016
	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI MODENA - POLICLINICO	UNITA' OPERATIVA CLINICA DI FASE I ONCOEMATOLOGICA (COORDINATA DALL'UNITA' CENTRALE DI FASE I)	Centro clinico	Pazienti	Modena	MO	03/10/2016

# Strutture autocertificate

**137** strutture di fase I

(dato aggiornato al 06.05.2019)



**61** centri clinici

**58** laboratori

**18** centro clinico +  
laboratorio



**78** pubbliche

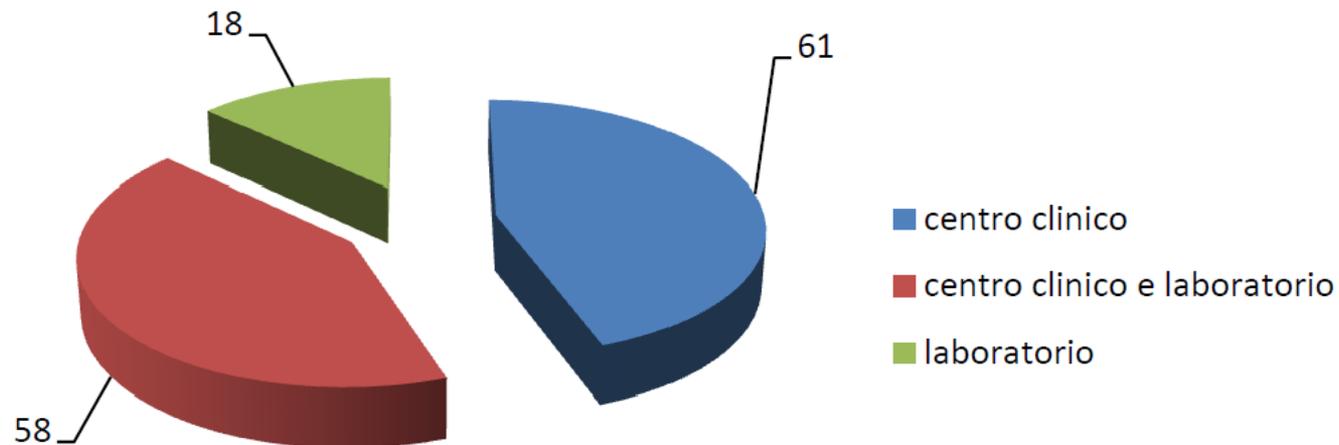
**18** private

**41** IRCCS  
pubblico/privato

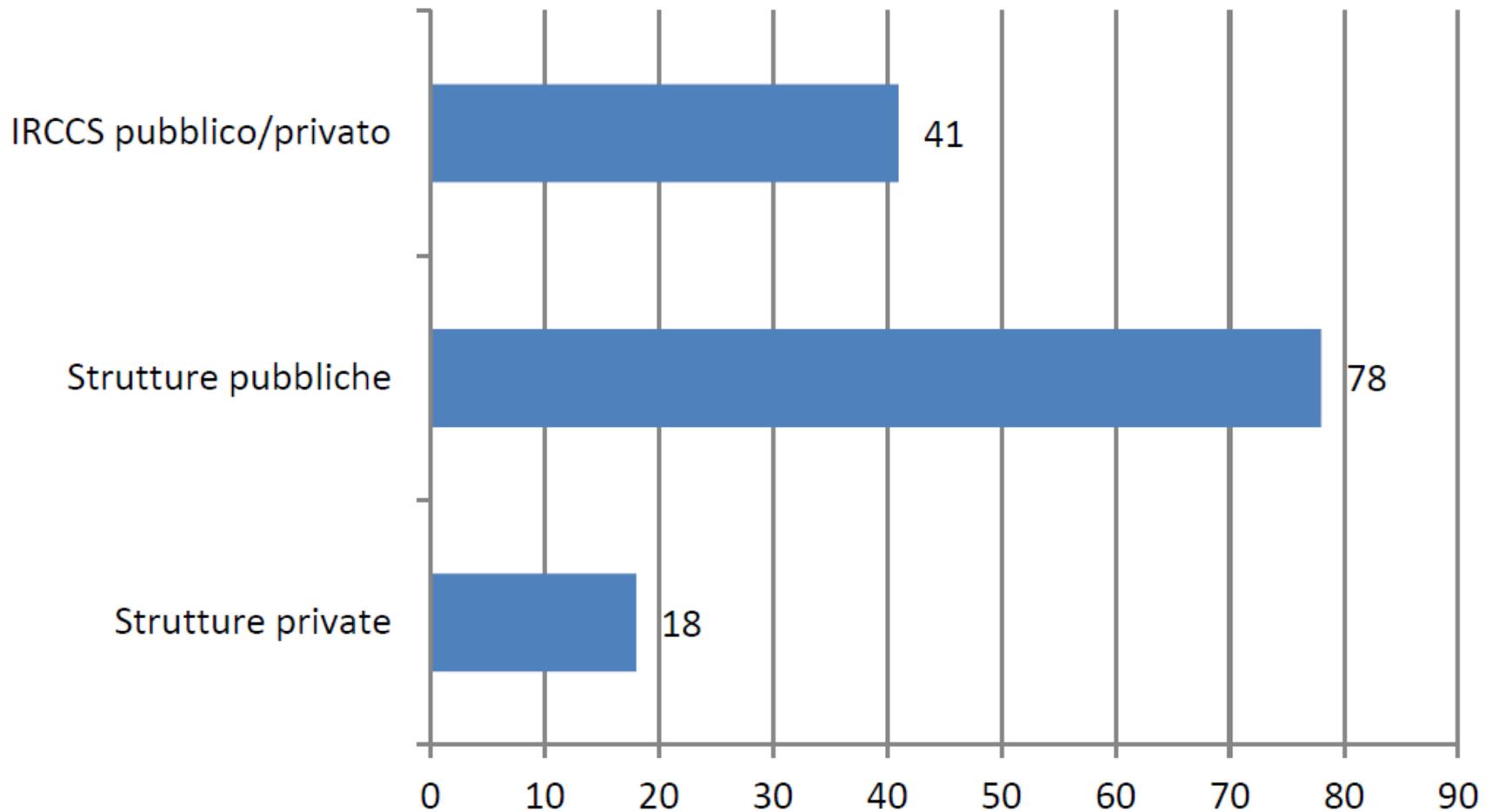
## Strutture autocertificate

# 137 strutture di fase I

(dato aggiornato al 06.05.2019)

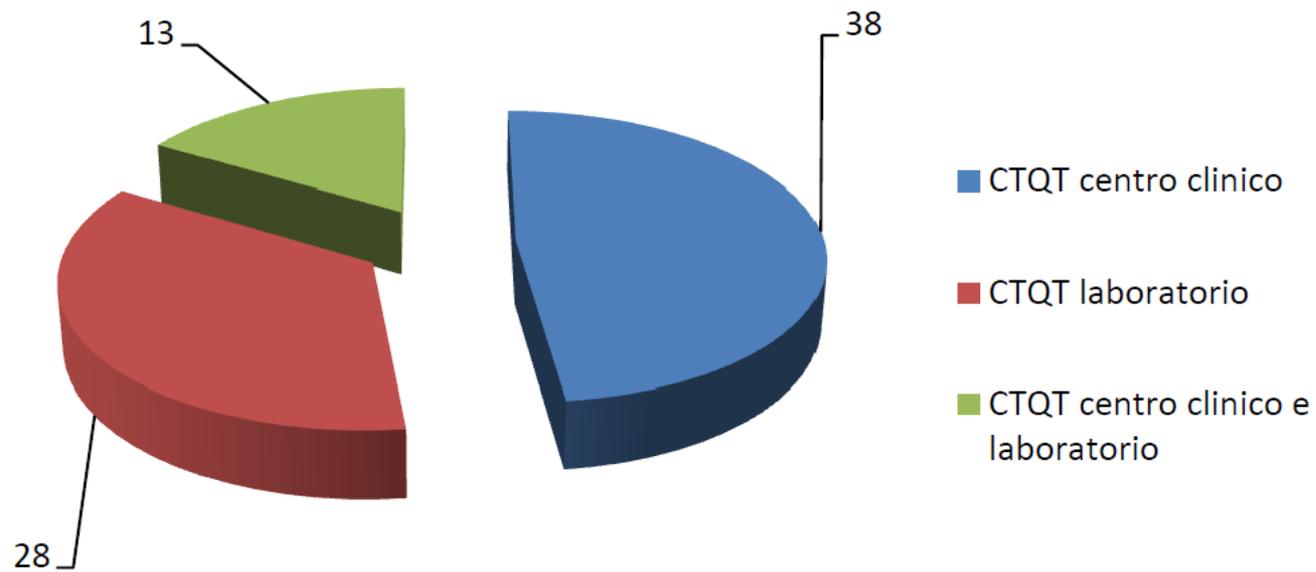


## Tipologia di strutture autocertificate



# Strutture autocertificate con CTQT

79



# Strutture ispezionate

18 strutture + 3 FUP



37 centri clinici

22 laboratori



## Strutture autosospese a seguito di ispezione



**3** strutture (di cui 1 solo per il laboratorio)  
più altre **3** della stessa  
autocertificazione

# Overview del processo ispettivo

Il processo ispettivo comprende:

1. Riunione di apertura
2. Visita ai locali
3. Revisione della documentazione ed intervista al personale coinvolto
  - Sistema di Qualità e POS
  - Gestione delle emergenze
  - Personale e formazione
4. Riunione di chiusura

# 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)*

## **Deviazione critica**

L'Unità di Fase I "Unità per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di Fase I" autocertificata in data 01/03/2018 non corrisponde con gli effettivi centri clinici presenti presso la struttura dove sono condotti gli studi di fase I

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

# Deviazioni principali

## Struttura e attrezzature

## 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 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 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, non risulta adeguato a segnalare eventuali manomissioni.

*GCP ICH E6(R2): § 2.3, 2.13, 4.1.3*

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

## Deviazione critica

Il carrello 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)*

## Deviazione maggiore

Nei carrelli posizionati presso le Unità di fase I non erano presenti i farmaci per le emergenze.

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

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

## Deviazione maggiore

Il frigorifero +2/8°C utilizzato per i medicinali delle sperimentazioni di Fase I conservati in Farmacia ospedaliera non è dotato di allarme, né di registrazione della T in continuo.

*GCP ICH E6 (R2): § 2.13, 4.1.3*

*Determina AIFA 809/2015, All. 1, App. 1, paragrafo A, punto 2, lettera f)*

## 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 fornite delle 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.

*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

## 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).*

# Deviazioni principali

## Procedure Operative Standard

## Deviazione critica

Le procedure in vigore presso l' Unità non descrivono in modo dettagliato tutte le attività svolte ed i singoli processi non sono sempre descritti in modo esauriente.

Le procedure, inoltre, non sono comprensive di istruzioni operative, né di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività.

GCP-ICH: 2.10; 2.13; 4.1.3.

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

## 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.
- Tale osservazione pone in dubbio la loro effettiva utilità e come riferimento nel regolare l'operatività dell'Unità di Fase I.
- In almeno due casi le POS contengono gravi inesattezze in netto contrasto con le GCP e la Determina AIFA

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

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

# Deviazioni principali

## 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
- il/i monitor per gli studi no-profit
- 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, punto 4, lettera b)*

## Deviazione maggiore

L'organizzazione del personale presenta le seguenti carenze:

- l'organigramma "Unità di Fase I " non permette di identificare il numero complessivo del personale coinvolto nella attività dell'Unità. Ad esempio non fornisce i nominativi di tutto il personale medico interessato (neurologi ed anestesisti) e conseguentemente non sono presenti i fascicoli (CV, attestati di corsi GCP e le job description) del personale non elencato in modo nominativo nell'organigramma;
- l'auditor risulta funzionalmente subordinato al Direttore Medico.

*GCP-ICH: 2.13*

*Determina 809/2015, All.1, App.1, cap. A, punto 4, a), b) e f)*

## Deviazione maggiore

L'organigramma del Centro clinico di Fase I non risulta essere completo: i nominativi del personale, e le relative funzioni, non sono descritti (non sono definite le relazioni tra le diverse figure professionali e il conseguente ordinamento delle responsabilità).

*GCP-ICH: 2.8; 2.10; 2.13; 4.1.1.*

*Determina AIFA n. 809/2015, All.1, App.1, cap. A), punto 4), lettera a).*

## 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)*

# Deviazioni principali

## 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 critica

Il sistema di gestione della formazione presenta le seguenti carenze:

- il personale medico, indicato in organigramma come in servizio presso l'Unità di Fase I, sulla base della documentazione fornita, non risulta che abbia ricevuto una formazione sugli standard del supporto avanzato delle funzioni vitale (ALS) sebbene l'Unità di Fase I si sia autocertificata anche per effettuare sperimentazioni con farmaci ad alto rischio che possono richiedere interventi di emergenza avanzati;
- la formazione, soprattutto quella sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), appare carente in quanto non è documentato in modo dettagliato quali aspetti siano stati, di volta in volta, approfonditi nei corsi;
- il fascicolo personale del Farmacologo non presenta l'elenco dei training effettuati.

*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 non è pianificata, infatti 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).
- 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*

# Deviazioni principali

## Laboratorio di Fase 1

## 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 la Fase I e quello fornito in fase pre-ispettiva non risulta essere completo in quanto non fa riferimento al personale del laboratorio;
- non è chiaro, né documentato in maniera univoca il nominativo del Responsabile del Laboratorio analisi di Fase I;
- non è definito se il QA del Laboratorio previsto dalla Determina sia la dott.ssa XX (già responsabile interno della qualità) o la dott.ssa YY già QA del centro clinico;
- non c'è alcuna dichiarazione che le procedure già in vigore presso il laboratorio siano applicabili anche per le attività di Fase I;
- le Job Description del personale di laboratorio coinvolto negli studi di Fase I non sono aggiornate con le attività per la Fase I;
- non sono presenti fascicoli del personale contenenti gli attestati di partecipazione a corsi di aggiornamento sulle Norme di Buona Pratica clinica (GCP-ICH);
- non è prevista una formazione del personale sugli studi di Fase I;
- non è disponibile una lista che identifichi la strumentazione utilizzata nel caso di studi di Fase I.

## **Deviazione critica**

L'autocertificazione presentata non è corretta in quanto non riporta 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 451/2015*



## Deviazione critica

- Gli organigrammi dei laboratori di Fase I non risultano essere completi: i nominativi del personale, e le relative funzioni, non sono descritti (non sono definite le relazioni tra le diverse figure professionali e il conseguente ordinamento delle responsabilità).
- Non sono presenti tutte le figure professionali previste dalla Determina AIFA 809/2015 ( es. auditor esterno in possesso dei requisiti di cui al D.M 15.11.2011).
- Non è presente per il personale una documentazione completa relativa a funzioni e responsabilità (Job description).
- Il personale non è formato sulle Norme di Buona Pratica clinica (GCP-ICH).
- Non è presente la documentazione dell'Ufficio Tecnico relativa alla manutenzione straordinaria eseguita sulle apparecchiature dei laboratori.
- 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).*

## Deviazione maggiore

Il sistema informatico utilizzato per la richiesta delle analisi dei campioni biologici e la ricezione dei relativi referti non consente di differenziare i campioni biologici in sperimentazione clinica da quelli raccolti nella normale pratica clinica.

*GCP ICH: 2.10; 2.13.*

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

# Deviazioni principali

## Clinical Trial Center

## Deviazione maggiore

Il Clinical Trial Center non è dotato di Procedure Operative Standard in accordo alle quali condurre le proprie attività. Inoltre non è dotato di monitor (con i requisiti del DM 15 novembre 2011 come richiesto dalla Determina AIFA) al fine di condurre l'attività affidatagli istituzionalmente di monitoraggio degli studi no-profit.

*GCP ICH E6(R2): § 2.13, 4.1.3*

*Determina AIFA 809/2015, All. 1, paragrafo 3*

# Deviazioni principali

## Farmacia (UFA)

## Deviazione critica

L'ambiente in cui vengono effettuate le operazioni di diluizione dei farmaci sperimentali per somministrazione parenterale, non soddisfa i requisiti microbiologici richiesti per i preparati che necessitano di sterilità.

Difatti, sebbene la cappa in dotazione, sotto cui vengono effettuate le operazioni di diluizione, sia a flusso laminare unidirezionale di grado A, tuttavia la stessa non è ubicata in un ambiente di grado B dotato di filtro con controllo particellare e microbiologico dell'aria e procedure di accesso. Sulla classificazione di tale ambiente peraltro non è stata fornita agli ispettori nessuna documentazione.

*GCP-ICH: 2.12*

*F.U. XII ed., Norme di Buona Fabbricazione in Farmacia par. 11.1.1*

*Raccomandazione n.14, ottobre 2012 del Ministero della salute "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici"*

## Deviazione critica

Gli ambienti dell'Unità Farmaci Antiblastici (UFA) circostanti la cappa a flusso laminare, dove sono preparati i farmaci antiblastici, non sono classificati secondo quanto previsto dalla Farmacopea Ufficiale italiana, XII edizione (in vigore dal 31 marzo 2009)

*GCP ICH E6 (R2): 2.12*

*F.U. XII ed., Norme di Buona Fabbricazione in Farmacia par. 11.1.1*

*Raccomandazione n.14, ottobre 2012 del Ministero della salute "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici"*

## 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

