



## Le ispezioni presso i centri Sperimentali: Laboratori e tracciabilità dei campioni biologici

Maria Letizia Fabrizi

Roma 5 Novembre 2019

*Simposio GCP 2019 - "Dalla ricerca della Qualità alla  
Qualità della Ricerca"*

# 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

\* **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>

---

**Analisi dei campioni raccolti in corso di trials clinici**



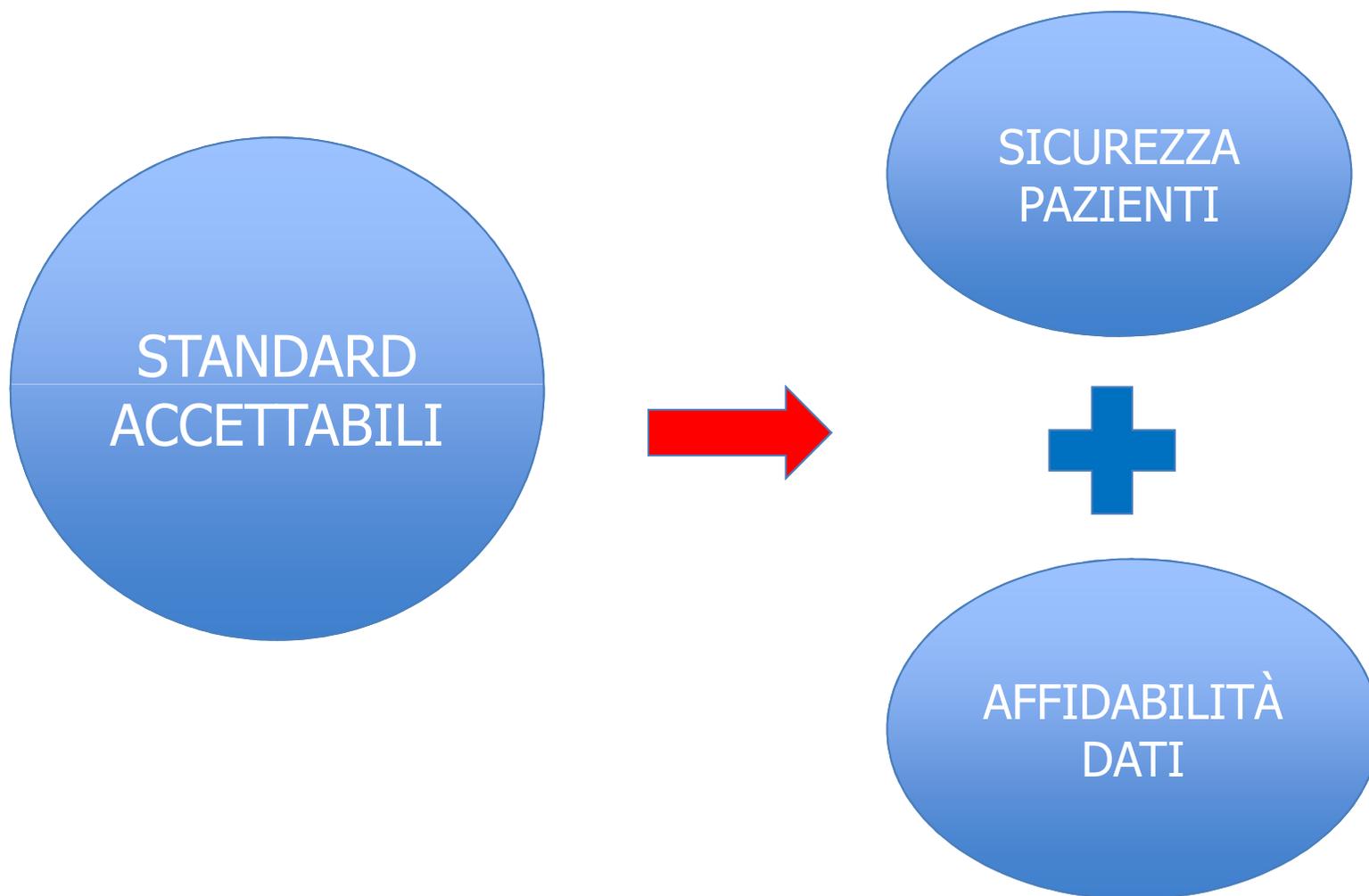
**Aspetto chiave della sperimentazione**

The word "ENDPOINT" is written in bold, red, uppercase letters and is enclosed within a dark blue oval border.

**ENDPOINT**



## Analisi dei campioni



## Riferimenti normativi

- **Guidelines on Good Clinical Practice (ICH E6 R2: Good Clinical Practice: Consolidated guideline CPMP/ICH/135/95)**
- **EMA Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples (adottata GCP IWG Feb 2012)**
- **GCLP**

## Principi di GCP

▪ **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.*

▪ **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.*

▪ **2.11** Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di **riservatezza e confidenzialità** previste dalle disposizioni normative applicabili.

▪ **2.8** Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere **l'istruzione, la formazione e l'esperienza** necessarie ad espletare le loro specifiche mansioni.

## Documenti essenziali (1)

### 8.2.12 Procedure/esami medici/strumentali/ di laboratorio:

- ❖ certificazione o
- ❖ accreditamento o
- ❖ controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o
- ❖ altre validazioni (se richieste)

**Per documentare la competenza della struttura  
a condurre gli esami richiesti e per convalidare  
l'attendibilità dei risultati**

## Documenti essenziali (2)

### 8.3.7 Aggiornamenti delle procedure/esami medici/strumentali/ di laboratorio :

- ❖ certificazione o
- ❖ accreditamento o
- ❖ controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o
- ❖ altre validazioni (se richieste)

**Per documentare che gli esami rimangono adeguati per tutto il corso dello studio**

# Verifica ispettiva



## Aree delle problematiche riscontrate

- Tracciabilità dei campioni presso il centro sperimentale
- Apparecchiature utilizzate
- Accreditamento/Requisiti nazionali/range di normalità
- Invio dei risultati delle analisi

## Tracciabilità dei campioni biologici (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), etichettatura, condizioni di conservazione dei campioni

Identificabilità della persona che ha eseguito le operazioni

Modalità di processamento dei campioni

Gestione delle aliquote

Registrazione della spedizione o distruzione dei campioni



# DEVIAZIONI sulla TRACCIABILITÀ

## Presso il Sito Sperimentale



## Deviazione (minore, maggiore o critica)

Presso il centro sperimentale manca la 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*



Predisposizione / compilazione  
di uno specifico modulo

Predisposizione di un log per  
identificare i campioni  
contenuti nel freezer

Documenti sulla  
distruzione dei  
campioni presso il  
sito sperimentale

## **Documentazione sulla tracciabilità dei campioni biologici**

Spedizione delle  
diverse aliquote dei  
campioni

Riscontro documentale da parte  
del laboratorio del ricevimento  
dei campioni

Archiviazione dei «Requisition  
form» e dei documenti di  
trasporto

## Apparecchiature utilizzate (sito sperimentale)



## GCLP (WHO)

### 11. Trial materials

#### 11.2 Chain of Custody

11.2.1 Facilities and procedures should be designed and operated to maintain trial materials identification and traceability at all times.

11.2.2 Records should be maintained to allow the reconstruction of the chain of custody of trial materials received and to allow the retrospective evaluation of material storage

11.2.3 **Trial material storage areas** should be **monitored** where **controlled conditions are required to maintain the integrity of trial materials**. Contingency plans that define the actions to be taken in the case of failure of such equipment should be in place. Such plans should ensure the integrity of the stored trial materials

# EMA Reflection paper

## Equipment maintenance

**All equipment used** to conduct clinical analysis **should be fit for its intended purpose**. As a minimum, **equipment should be regularly maintained** by suitably qualified persons **and any maintenance documented**.

**Apparatus should be periodically** inspected, cleaned, **maintained and calibrated** according to **standard operating procedures** or the manufacturer's manuals. **Records of these activities should be maintained**

## Apparecchiature utilizzate (deviazioni)

- Freezer per la conservazione dei campioni non allarmati o allarmati solo localmente
- Temperatura del freezer non monitorata in maniera adeguata
- Mancanza di un freezer di back up
- Mancata archiviazione di certificati di taratura/manutenzione, mancato inserimento delle apparecchiature in un piano di manutenzione ordinaria

# LABORATORI

**Background/accreditamento/requisiti nazionali/range**

**Invio dei risultati delle analisi**



## Accreditamento/requisiti nazionali/range

- 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 2 e 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



# DEVIAZIONI

Riscontrate presso il Sito sperimentale



## Deviazione

Per i laboratori centralizzati, non è stato archiviato nell'IF nessun certificato di accreditamento né alcuna certificazione di qualità.

*GCP ICH E6 (R2): 2.10; 8.2.12*

Non sono stati archiviati nell'IF i valori normali di riferimento del laboratorio locale.

*GCP ICH E6 (R2): 2.10; 8.2.11*



# DEVIAZIONI CRITICHE



## Deviazione critica A

I laboratori privati locali impiegati nel corso dello studio non risultano essere idonei alla sperimentazione clinica dei medicinali, in quanto non in possesso della relativa certificazione di idoneità rilasciata dalle strutture tecniche della ASL competente per territorio.

*GCP-ICH: 2.10, 2.13, 4.2.3, 5.1, 5.6.1, 5.18.4 lettera h), 5.19.1, 6.1.7, 8.2.12.*

*D.M. 19 marzo 1998, art. 2, comma 2 "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"*

## Deviazione critica B

La conduzione delle analisi XX nel paziente YY non è stata eseguita in maniera corretta:

- l'esame effettuato in data ..... è stato eseguito presso un **laboratorio di analisi privato** che **non è in possesso dell'idoneità alla sperimentazione clinica dei medicinali**, rilasciata dalle strutture tecniche della ASL competente per territorio;
- le altre determinazioni, eseguite al di fuori delle visite programmate, sono state effettuate presso **una farmacia privata**, che non poteva essere utilizzata, in quanto **non equiparata ad un laboratorio di analisi**; pertanto i fogli rilasciati dalla farmacia su cui è riportato il risultato dell'analisi non possono essere considerati di fatto come referti originali e i **dati così ottenuti non forniscono garanzia di attendibilità**.
- **il costo delle suddette analisi non è stato imputato al promotore ma è rimasto a carico del paziente**

*GCP ICH E6 (R2): 2.10, 2.13, 4.3.1, 8.2.12*

*D.M. 19 marzo 1998, art. 2, comma 2*

*D.lgs 24 giugno 2003 n. 211, art 20, comma 2*

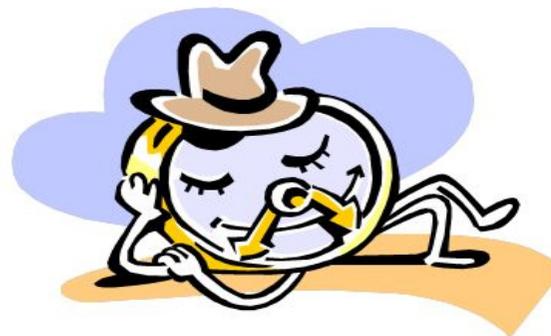
## Deviazione critica C

Il sistema di qualità messo in atto dal laboratorio 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 loro movimentazione dall'arrivo presso il laboratorio fino all'analisi/valutazione finale
- Manca completamente il referto originale : i risultati sono stati riportati su fogli excel che risultano privi di fondamentali informazioni: data di effettuazione delle analisi, codice del prelievo, unità di misura utilizzata, valori normali di riferimento, data e firma del validatore del referto
- I risultati dei biomarker non sono stati inviati direttamente al centro sperimentale ma al monitor che li trasmetteva a sua volta al centro

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

**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE!**



Dott.ssa Maria Letizia Fabrizi

Ispettore Senior GCP

tel: 0039 06 5978 4237

email: [ml.fabrizi@aifa.gov.it](mailto:ml.fabrizi@aifa.gov.it)

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

