Procedure Operative Standard

Angela Del Vecchio
Direttore Ufficio Attività Ispettive GCP e di farmacovigilanza

CORSO AIOM
Studi Fase I
Milano, 17 maggio 2016

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	☒	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	☒	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	☒	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	☒	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	☒	☐	☐	☐ 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. < Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

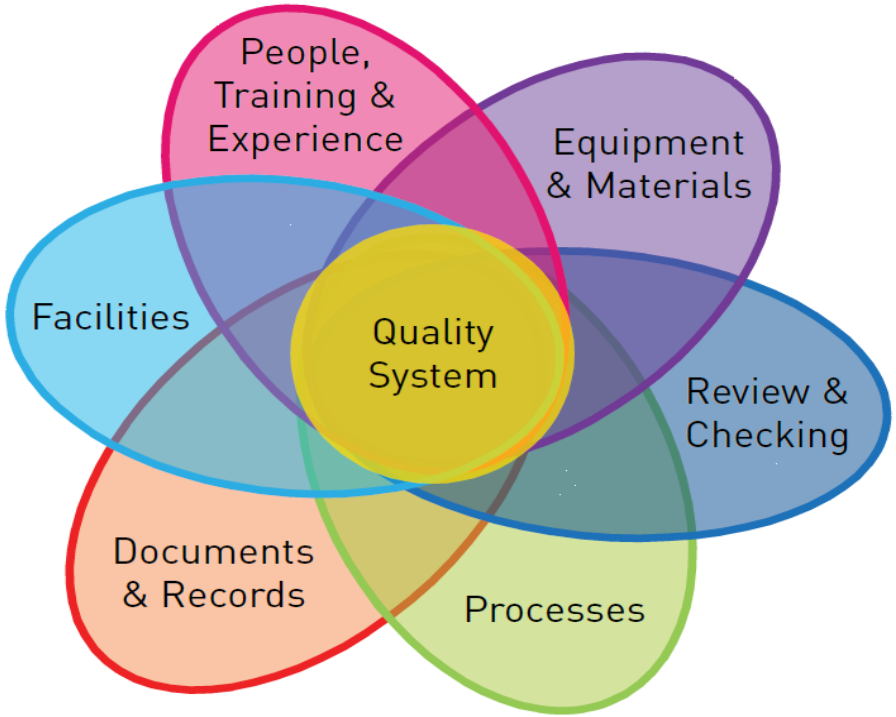
Determina AIFA 19 giugno 2015

Determinazione inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.200.

quality
quality
quality
quality
quality
quality
quality
quality
quality
quality

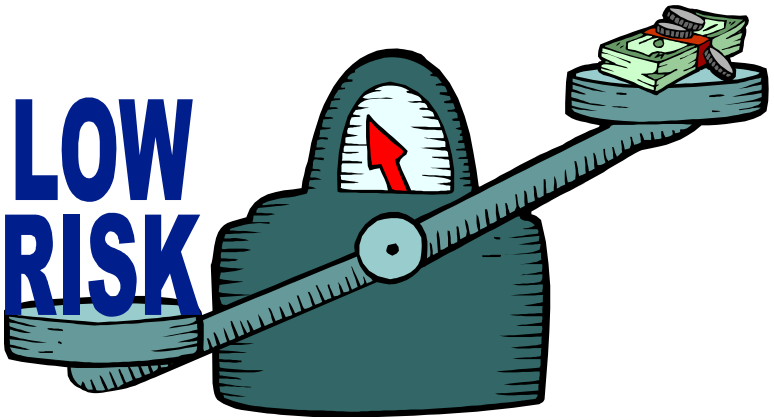
What is a Quality System?

A Quality System sets out the standards that you are working to, and how you are going to meet them. The system should define what people, actions and documents are going to be employed in order to carry out the work in a consistent manner, leaving evidence of what has happened. It may include manuals, handbooks, procedures, policies, records and templates.



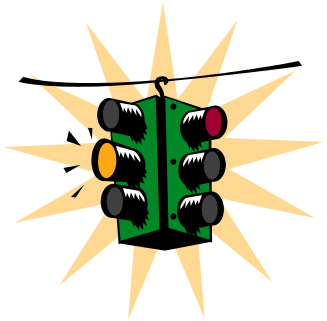
Il sistema di qualità ha lo scopo di assicurare riproducibilità e ricostruzione di quanto eseguito e garantire la compliance con gli standard stabiliti

Per verificare il raggiungimento della qualità bisogna definire uno standard

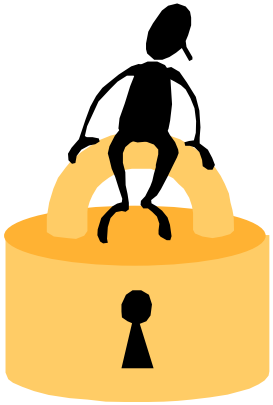


Quality assurance GCP-ICH 1.46

Tutte quelle azioni pianificate e sistematiche che sono predisposte per garantire che lo studio sia condotto e che i dati siano prodotti, documentati e comunicati nel rispetto della GCP e delle disposizioni normative applicabili



Quality control GCP-ICH 1.47



Le tecniche e attività operative realizzate nell'ambito del sistema di QA per verificare che vengano rispettati i requisiti di qualità nelle attività relative allo studio

Qualsiasi sistema di qualità è basato su SOP e su una funzione indipendente di verifica (auditing).

- Le SOPs possono avere una gerarchia:
  - ✓ SOP
  - ✓ istruzioni
  - ✓ lineee guida
  - ✓ ……

Caratteristiche "ideali" di una SOP

- semplicità
- sintesi
- attribuzione dei compiti immediata e univoca (es. con tabelle)
- lista dei moduli e/o template previsti dalla SOP

Procedure Operative Standard

definizione:

Istruzioni scritte particolareggiate, il cui scopo è quello di creare uniformità nella realizzazione di una precisa funzione (§ 1.55 GCP-ICH)

2.13 GCP-ICH

Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio

Struttura di una POS (1/2)

Informazioni da inserire nella prima pagina

- titolo: argomento descritto nella POS
- numero della POS: codice alfa-numerico che identifichi la POS stessa e la versione
- data di entrata in vigore (coincidente o successiva a quella di approvazione)
- numero e data di sostituzione: indica codice e data di approvazione della precedente POS sostituita
- data di revisione futura
- data e firma di chi redige, verifica e approva
- tracking delle revisioni (n. revisione, data della revisione, descrizione della revisione)

Struttura di una POS (2/2)

Informazioni da inserire nel corpo della POS

- tavola dei contenuti: lista di quanto incluso nella POS e relative pagine
- scopo
- campo di applicazione
- definizioni e acronimi
- riferimenti normativi applicabili
- descrizione della procedura
- ruoli e responsabilità
- modulistica allegata e/o appendici (se applicabile)

Cosa prevede la Determina AIFA? (1/2)

Requisiti di qualità dell'Unità Clinica e del Laboratorio

- ✓ Appropriato sistema di assicurazione di qualità (QA)
- ✓ Responsabile della gestione del sistema di assicurazione di qualità (§ D.M. 15 novembre 2011, art. 3, comma 1, lettera b)
- ✓ POS scritte per ogni aspetto legato allo studio
- ✓ Esecuzione di AUDIT indipendenti

Cosa prevede la Determina AIFA? (2/2)

- ✓ Elenco di procedure di cui dotarsi (Appendice 3)
- ✓ L'Unità deve dotarsi delle procedure relative alle attività che effettivamente svolge
- ✓ Nel caso in cui alcune attività svolte dall'Unità non siano elencate tra le procedure riportate nell'Appendice 3 della Determina, queste devono comunque essere oggetto di POS
- ✓ Le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli al fine di attestare l'avvenuta attività descritta nella procedura di cui sono parte integrante

c) ogni campione deve essere etichettato in modo univoco;

d) deve essere attuato un sistema di tracciabilità di ciascun campione dall'arrivo all'analisi;

e) le condizioni di conservazione dei campioni devono essere definite in istruzioni di lavoro o nel protocollo analitico, ove applicabile; il rispetto di tali condizioni deve essere controllato e documentato.

6) Analisi dei campioni

a) Il protocollo clinico dello studio, ed eventuali emendamenti, devono essere forniti al laboratorio;

b) devono essere preparate istruzioni di lavoro, concordate con il promotore della sperimentazione e/o lo sperimentatore principale, che dettaglino i metodi e le procedure per l'effettuazione delle analisi, qualora tali istruzioni non siano comprese nel protocollo clinico;

c) il laboratorio deve assicurare che deviazioni serie dalle istruzioni di lavoro siano prontamente comunicate al promotore della sperimentazione o ad un suo rappresentante; l'impatto di tali deviazioni deve essere valutato e documentato;

d) deve essere conservata documentazione attestante che le analisi sono state condotte secondo standard di qualità;

e) tutte le analisi devono essere eseguite secondo metodi convalidati con definiti i criteri di accettabilità, ove applicabile;

Appendice 3

LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

(l'Unità deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie; le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività)

***a)* Parte generale, sia per la parte clinica sia per i laboratori**

- ▶ Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
- ▶ Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro)
- ▶ Gestione della formazione del personale
- ▶ Organizzazione dei turni del personale
- ▶ Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit)

Cosa prevede la Determina AIFA

Classificazione delle procedure

a) Parte generale (sia per la parte clinica, sia per i laboratori)

b) Parte clinica

c) Parte di laboratorio

a) Parte generale

- Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
- Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro)
- Gestione della formazione del personale
- Organizzazione dei turni del personale
- Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit)
- Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali)
- Archiviazione documentazione
- Contratti con i promotori
- Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche alla GCP, deviazioni critiche al protocollo di studio e successivi emendamenti, e dell'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati, nonché di comunicazione delle relative azioni correttive
- Comunicazioni delle SUSAR via Eudravigilance Clinical Trial Module (CTM) nei casi di sperimentazioni cliniche a fini non industriali
- Conflitti di interesse del personale dell' Unità
- Indicatori di monitoraggio delle attività dell' Unità
- Gestione delle azioni correttive e preventive
- Gestione della comunicazione
- Gestione prodotti non conformi

b) Parte clinica (1/3)

- ► Valutazione della fattibilità della sperimentazione
- ► Valutazione e gestione del rischio dell'IMP
- ► Gestione del rischio delle sperimentazioni
- ► Procedura per l'incremento delle dosi
- ► Contatti con altri reparti coinvolti nella sperimentazione (laboratori, Diagnostica di Immagine ecc.)
- ► Stesura e revisione del protocollo di studio (anche ai fini non industriali)
- ► Emendamenti al protocollo
- ► Consenso informato e foglio informazioni
- ► Ottenimento del consenso informato
- ► Stesura, revisione e compilazione delle CRF (Case Report Form)
- ► CRF elettroniche
- ► Cartella clinica e ambulatoriale
- ► Investigator's Brochure
- ► Investigator's file
- ► Documentazione da inviare all'Autorità Competente (AC) per le Fasi I
- ► Documentazione da inviare al CE e all'AC per l'approvazione del protocollo e/o emendamenti
- ► Piano di Monitoraggio, esecuzione del monitoraggio (inclusa la verifica dei dati originali)
- ► Gestione del farmaco sperimentale in accordo alla GCP: locali per la conservazione, modalità di preparazione, modalità per la contabilità del farmaco, modalità di registrazione (cartacea e/o informatica), modalità di consegna alla Farmacia e da questa all'Unità di sperimentazione
- ► Preparazione lista di randomizzazione, procedure di apertura del cieco

b) Parte clinica (2/3)

- Raccolta e gestione dati clinici di sicurezza
- Stesura revisione e approvazione del report dello studio clinico
- Gestione emergenze:

a) trasferimento dei soggetti all'ospedale più vicino, nei casi di emergenza; tale SOP deve includere la previsione di come tutte le informazioni mediche importanti sul soggetto e sullo studio siano trasferite all'ospedale;

b) procedure di trattamento dei casi di emergenza in acuto;

c) formazione e mantenimento della formazione nelle procedure di rianimazione;

d) procedure di emergenza medica comune come arresto cardiaco, anafilassi, ipotensione, sincope;

e) procedure di evacuazioni dei soggetti a causa di un incendio, che tengano conto del fatto che uno studio può essere in corso (es. trasferimento di un paziente che è sottoposto da una flebo);

f) adeguata presenza dei medici durante il periodo di studio;

g) disponibilità di assistenza medica al di fuori delle ore lavorative e contatti con i promotori delle sperimentazioni;

h) conservazione dei codici di randomizzazione e procedure di apertura del cieco in emergenza;

i) procedura che assicuri che i Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) e i Serious Adverse Events (SAE) - siano comunicati senza ritardi, così che gli studi in corso, qualora necessario, possano essere emendati o interrotti;

j) procedure per l'incremento delle dosi, in condizioni di massima sicurezza

b) Parte clinica (3/3)

- Gestione generale e manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books)
- Gestione dei sistemi computerizzati utilizzati nell'Unità di fase I (convalide, audit trail, accesso controllato)
- Data base dei soggetti
- Screening e arruolamento dei soggetti
- Modalità di identificazione dei soggetti
- Coinvolgimento del medico curante dei soggetti
- Pagamento dei rimborsi spese ai soggetti
- Procedure per l'entrata e uscita dall'Unità (Vs)
- Gestione del check-in e check-out dei soggetti
- Monitoraggio clinico dei soggetti all'interno dell'Unità
- Programmazione, preparazione e fornitura dei pasti per i soggetti
- Raccolta campioni di sangue dai soggetti
- Procedure relative ai risultati di laboratorio (modalità di revisione, tempestiva comunicazione nel caso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione)
- Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di sangue dei soggetti.

c) Parte di laboratorio

- Pulizia della vetreria
- Gestione carico e scarico materiale di consumo
- Gestione sostanze chimiche, manipolazione, stoccaggio e smaltimento
- Preparazione soluzioni standard e soluzioni tampone
- Gestione campioni biologici (ricevimento, accettazione, controllo dei campioni e della documentazione di accompagnamento, procedure per la conservazione dei campioni, smaltimento)
- Analisi campioni biologici
- Gestione dei valori fuori specifica
- Spedizione campioni biologici presso altri laboratori analitici (se applicabile)
- Validazione di un metodo bioanalitico
- Criteri di accettazione batch analitici
- Integrazione dei cromatogrammi
- Elaborazioni dati di farmacocinetica
- Rianalisi dei campioni
- Identificazione delle apparecchiature del laboratorio e programmazione manutenzione e calibrazione
- Utilizzo, pulizia, calibrazione, manutenzione ordinaria e straordinaria strumenti e apparecchiature

CONTATTI

t 06-5978.4357

a.delvecchio@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA