Dal progetto alla sua realizzazione: aspetti operativi

Silvia Michelagnoli
Clinical Study Unit Head
Direzione Scientifica

Dal progetto alla sua realizzazione: aspetti operativi

- **Pratica Clinica e Ricerca Clinica**
- **Fare Ricerca Clinica**
  - ✓ **L'organizzazione del centro**
  - ✓ **La pianificazione della sperimentazione**
  - ✓ **La conduzione in qualità**
- **Audit ed Ispezioni**

Il protocollo di ricerca

- **Documento scientifico: contiene aspetti metodologici-medici-statistici**
- **Guida operativa: descrive i dettagli per la sua conduzione (GCP)**
- **Documento legale: vincola il ricercatore a seguire le procedure in esso contenute e approvate dai Comitati Etici (GCP)**

Fare ricerca clinica

- **Sia la pratica clinica che la ricerca clinica hanno alla base del loro interesse la cura ed il benessere del paziente**
- **La pratica clinica agisce secondo scienza e coscienza**
- **La ricerca clinica è guidata dal protocollo e dalle Good Clinical Practice**

Fare ricerca clinica

LA PRATICA CLINICA...	LA RICERCA CLINICA...
• per ciascun paziente il medico sceglie l'adeguato approccio terapeutico	• per tutti i pazienti il medico segue lo stesso approccio terapeutico
• scelta tra le terapie disponibili	• schema terapeutico definito
• uso dei farmaci in commercio	• uso di farmaci in sviluppo
• valutazione soggettiva dell'effetto terapeutico	• applicazione di criteri rigidi di valutazione dell'effetto terapeutico
• durata dell'osservazione variabile	• durata dell'osservazione definita
• applicazione delle procedure del centro (pratica clinica)	• applicazione delle procedure di protocollo
• la cartella clinica del paziente riporta solo alcune informazioni	• la cartella clinica del paziente deve riportare in modo completo le informazioni richieste dal protocollo

Fare ricerca clinica

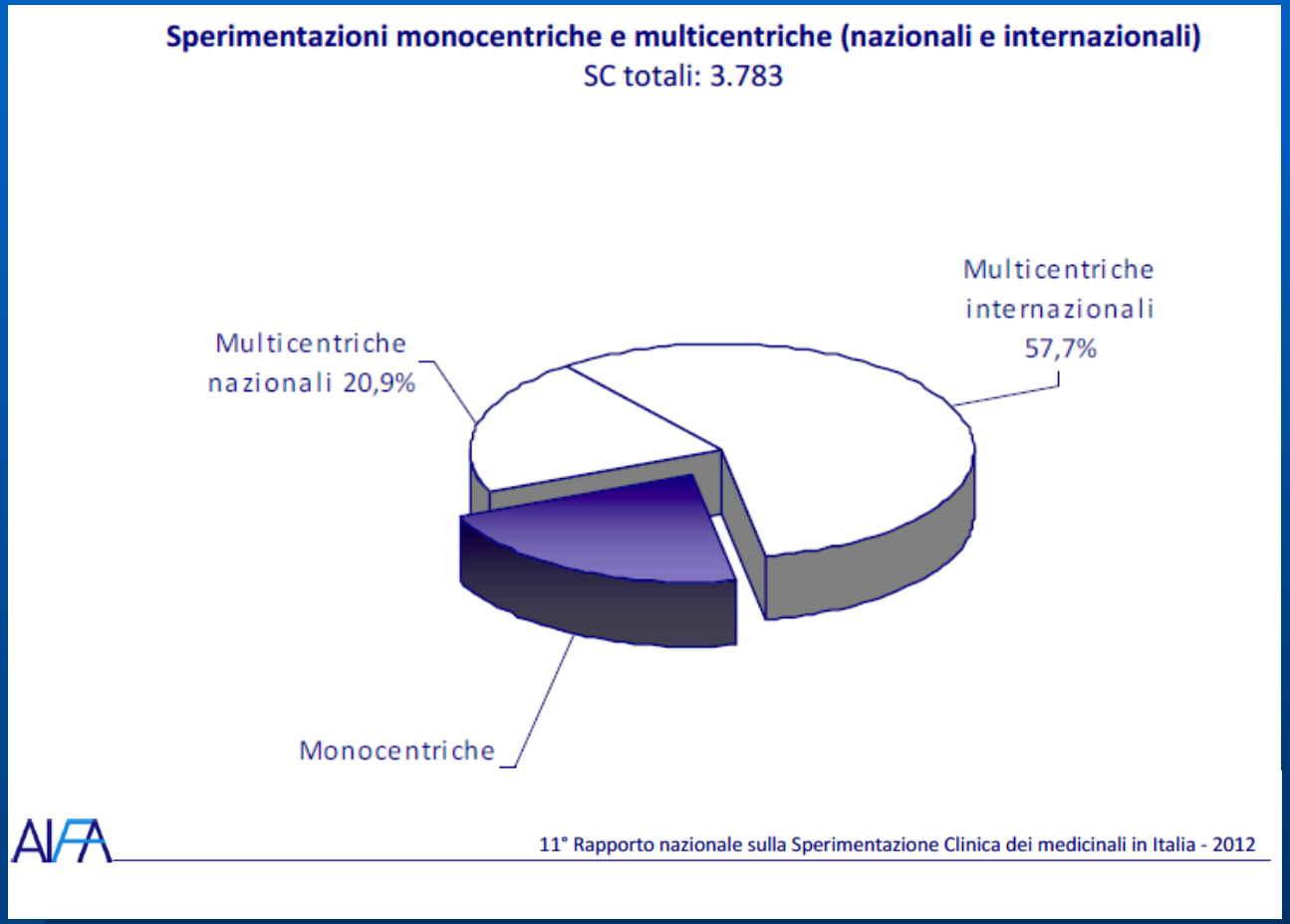
- **Partecipare ad una Ricerca Clinica prevede una maggiore responsabilità rispetto alla Pratica Clinica nell'identificazione e raccolta dei dati, in termini di quantità e qualità.**
- **Nè lo Sponsor nè le Autorità Regolatorie possono interagire con i pazienti come il ricercatore. Quindi è solo attraverso un accurato reporting, interpretazione e verifica che lo Sponsor e le autorità regolatorie possono costruire accuratamente gli eventi di uno studio clinico**
- **E' quindi essenziale, per il successo di una ricerca che il Ricercatore, così come il suo Staff, sia consapevole che si sta conducendo uno studio clinico e non si sta trattando il paziente secondo la pratica clinica**

Fare ricerca clinica

- **Le modalità con cui si conduce e si documenta una sperimentazione clinica sono cruciali per assicurare:**

  - ✓ **Il rispetto ed i diritti del paziente**
  - ✓ **L'accettabilità dei dati da parte delle agenzie regolatorie**

La ricerca clinica in Italia



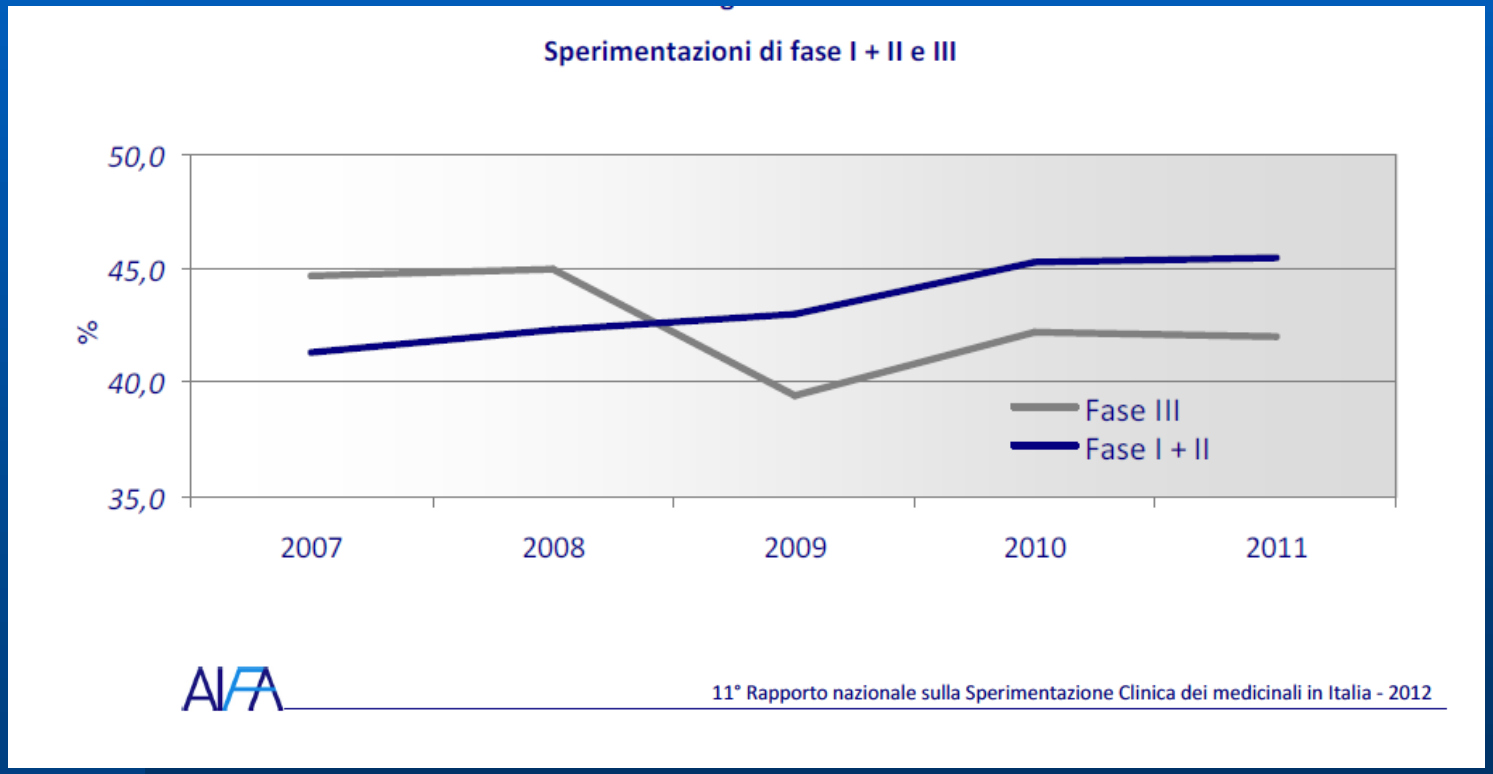
La ricerca internazionale

Sperimentazioni per anno: confronto Unione europea e Italia

Anno	SC in UE	SC in Italia	% *Italia/UE*
2007	5.028	796	*15,8*
2008	4.618	880	*19,1*
2009	4.491	761	*16,9*
2010	4.193	670	*16,0*
2011	4.127	676	*16,4*

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione europea 2007-2010, tratto da EudraCT, è ripreso dal *Concept Paper* elaborato dalla Commissione Europea in vista della revisione della Direttiva sulla sperimentazione clinica 2001/20/CE (*http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf*).
Il dato relativo al 2011 è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (EudraCT Public Web Report - December 2011 vs December 2010) (*https://eudract.ema.europa.eu/document.html*).
Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia 2007-2011 è tratto dall'OsSC.

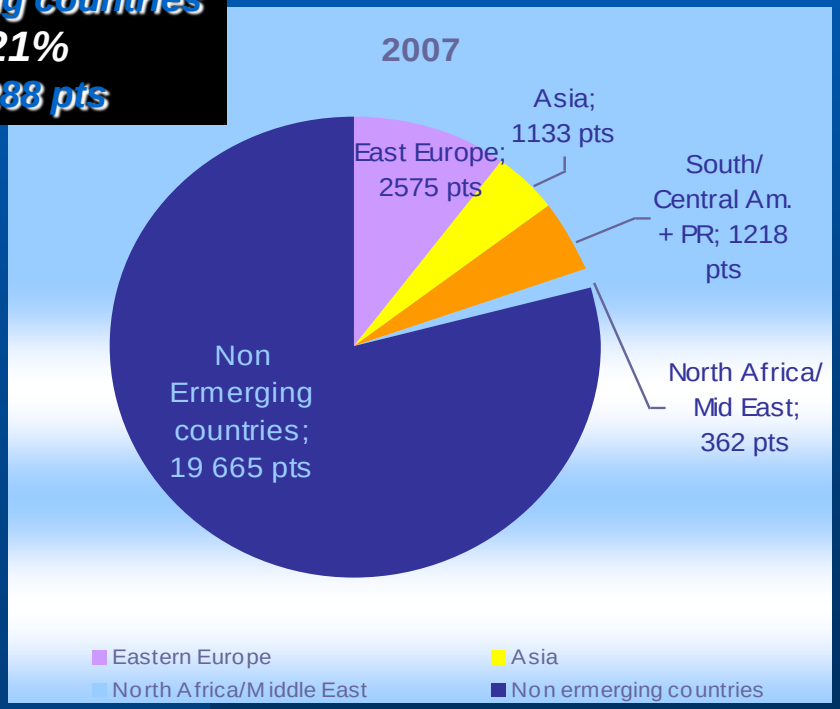
La ricerca in Italia



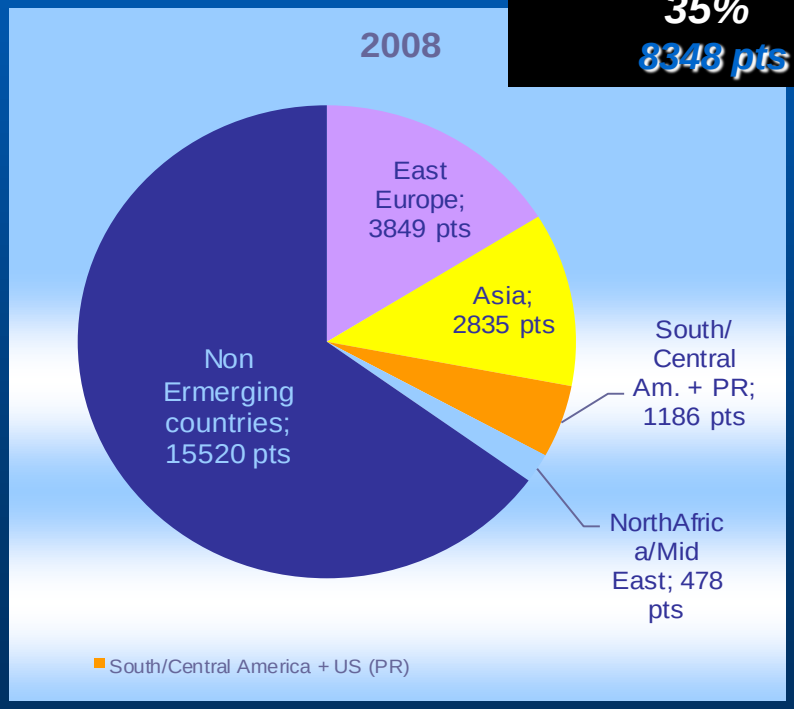
La competizione internazionale

- **Proporzione di pazienti arruolati per area**

Emerging countries
21%
5288 pts



Emerging countries
35%
8348 pts



Gli elementi chiave di un centro di eccellenza: la pianificazione

DISPONIBILITA'
della casistica

QUALITA'
dei dati prodotti

TEMPI
di esecuzione
delle ricerche

Gli elementi chiave di un centro di eccellenza: la pianificazione

Decisione di partecipare

Autorizzazioni

Arruolamento

Approfondita valutazione del protocollo

- **casistica richiesta e afferente al centro**
- **preselezione quando possibile**
- **procedure richieste**
- **staff e facilities da dedicare**
- **competizione con altri studi**

Affidabilità e rispetto dei tempi

- **Rapido ottenimento delle autorizzazioni**
- **Rispetto del numero di pazienti previsti**
- **Rispetto velocità di arruolamento prevista**

L'affidabilità di un paese (e di un centro) viene misurato in base alla capacità di mantenere gli impegni presi. Il non rispetto degli impegni può pregiudicare la partecipazione del centro e dell'Italia a studi futuri

Gli elementi chiave di un centro di eccellenza: l'organizzazione

LO STAFF DEDICATO

Ruoli, responsabilità e deleghe

I PROCESSI

Comitato Etico

Amministrazione, Altri reparti, Iter paziente

GLI STRUMENTI A DISPOSIZIONE

Adeguati, utilizzati e controllati, gli spazi adeguati

Conduzione in qualità

Cosa si intende per qualità ?

- **“Qualità significa conformità ai requisiti“**

Crosby 1979

Quali sono i requisiti per la qualità nella ricerca clinica ?

- **Protocollo clinico, GCP, normativa vigente**

Conduzione in qualità

quali sono le aree di responsabilità ed i problemi più frequenti?

Il consenso informato

- **E' un processo che ha l'obiettivo di fornire alle persone informazioni sufficienti in modo che possano fare scelte informate sull'opportunità di iniziare o proseguire la loro partecipazione alla ricerca clinica**
- **Comporta uno scambio dinamico e continuo di informazioni tra il team di ricerca e i soggetti partecipanti per tutta la durata dello studio**
- **Il consenso da firmare viene a volte considerato come l'obiettivo finale da raggiungere, in realtà esso è solo la documentazione di un intero processo, un mezzo per favorire il processo di informazione e di discussione**
- **Completezza verso chiarezza ?**
- **Verifica della comprensione ?**

Istituto Superiore Sanità 2009. La sperimentazione clinica in Oncologia: aspetti di etica nella preparazione dei protocolli di ricerca.

Il consenso informato

è un processo che richiede i seguenti passi:

- Preparae ed utilizzare un modulo di consenso redatto secondo le GCP, approvato dal Comitato Etico
- Fornire al paziente le informazioni dello studio
- Condurre una aperta discussione face to face
- Rispondere ad ogni domanda del paziente e verificarne la comprensione
- Lasciare al paziente il tempo per decidere liberamente
- Ottenere dal paziente la firma e la data del consenso
- Firmare e datare il consenso contestualmente al paziente per documentare la avvenuta discussione
- Fornire copia del documento firmato al paziente
- ***Il processo dell'ottenimento del CI deve essere documentato sulla cartella clinica (spiegazione del protocollo, data della firma del consenso, consegna di una copia, legale rappresentante, ecc).***

(ICH-GCP Sez. 4.8)

Il consenso informato

quali sono le aree critiche ?

- **IL CONSENSO INFORMATO OTTENUTO DOPO L'INGRESSO DEL PAZIENTE IN STUDIO – nessuna procedura di studio può essere effettuata prima dell'ottenimento della sottoscrizione del Consenso Informato**
- **IL CONSENSO INFORMATO DATATO PER CONTO DEL PAZIENTE**
- **IL CONSENSO INFORMATO UTILIZZATO NELLA VERSIONE NON APPROVATA / NON AGGIORNATA**
- **IL CONSENSO INFORMATO NON DISPONIBILE**

Source Documents

- **Rappresentano un processo di registrazione e raccolta accurata di tutte le osservazioni o attività, esami, referti, diari, questionari, dispensazioni di farmaco ecc, che forniscono informazioni sulle condizioni del paziente prima, durante e dopo lo studio, con lo scopo di consentire la ricostruzione e la valutazione dello studio**

La registrazione e la raccolta costante di tutto ciò che accade al paziente è la chiave per condurre uno studio in qualità:

TUTTO CIO' CHE NON E' DOCUMENTATO NON E' MAI ACCADUTO

Source Documents

devono documentare sempre

- l'esistenza del paziente
- la storia clinica
- che il paziente soffre della patologia in studio
- che i criteri di inclusione/esclusione sono stati valutati e rispettati
- Il processo di ottenimento del consenso
- che il soggetto partecipa allo studio
- gli eventi avversi occorsi
- il farmaco in studio
- le terapie e patologie concomitanti
- la data di arruolamento e le date delle visite di controllo
- Il motivo delle decisioni prese
- I parametri di efficacia e di safety
- Tutti i dati presenti in CRF

Source Documents

devono essere sempre "alcoa"

- ✓ **A**ttribuibili
- ✓ **L**eggibili
- ✓ **C**ontemporanei
- ✓ **O**riginali
- ✓ **A**ccurati

I Source Document devono essere SEMPRE disponibili per l'attività di monitoraggio e di audit da parte dello sponsor e di ispezioni e/o richieste da parte degli Enti Regolatori (AIFA, EMA, FDA)

Source Documents

quali sono le aree critiche ?

- Non completi, non contengono tutte le informazioni richieste e presenti in CRF
- Non firmati e datati, scritti da persone non delegate allo studio
- Non identificabili – il paziente non è identificabile
- Non originali ma trascritti – non contemporanei
- Non presenti o non archiviati correttamente, persi
- Non descrivono correttamente l'anamnesi e la storia clinica precedente del paziente e che il paziente è stato valutato per i criteri di inclusione ed esclusione (es. necessità di informare il partner su metodi contraccettivi)
- Non descrivono correttamente gli eventi occorsi (inizio-fine, relazione con il farmaco, il grado),
- Non descrivono correttamente i motivi di decisioni prese (modifica della terapia, interruzione studio)
- Non si evince la presa visione degli esami di laboratorio e le eventuali decisioni (referti firmati e datati)
- Non coerenti con le CRF

Le deviazioni di protocollo

L'aderenza al protocollo è essenziale per assicurare la validità scientifica di uno studio clinico

Ogni deviazione dal protocollo deve essere approvata dal Comitato Etico prima della sua implementazione

Solo le deviazione dal protocollo necessarie per assicurare la sicurezza del paziente possono essere implementate prima dell'approvazione del Comitato Etico

(ICH-GCP Sez. 4.5)

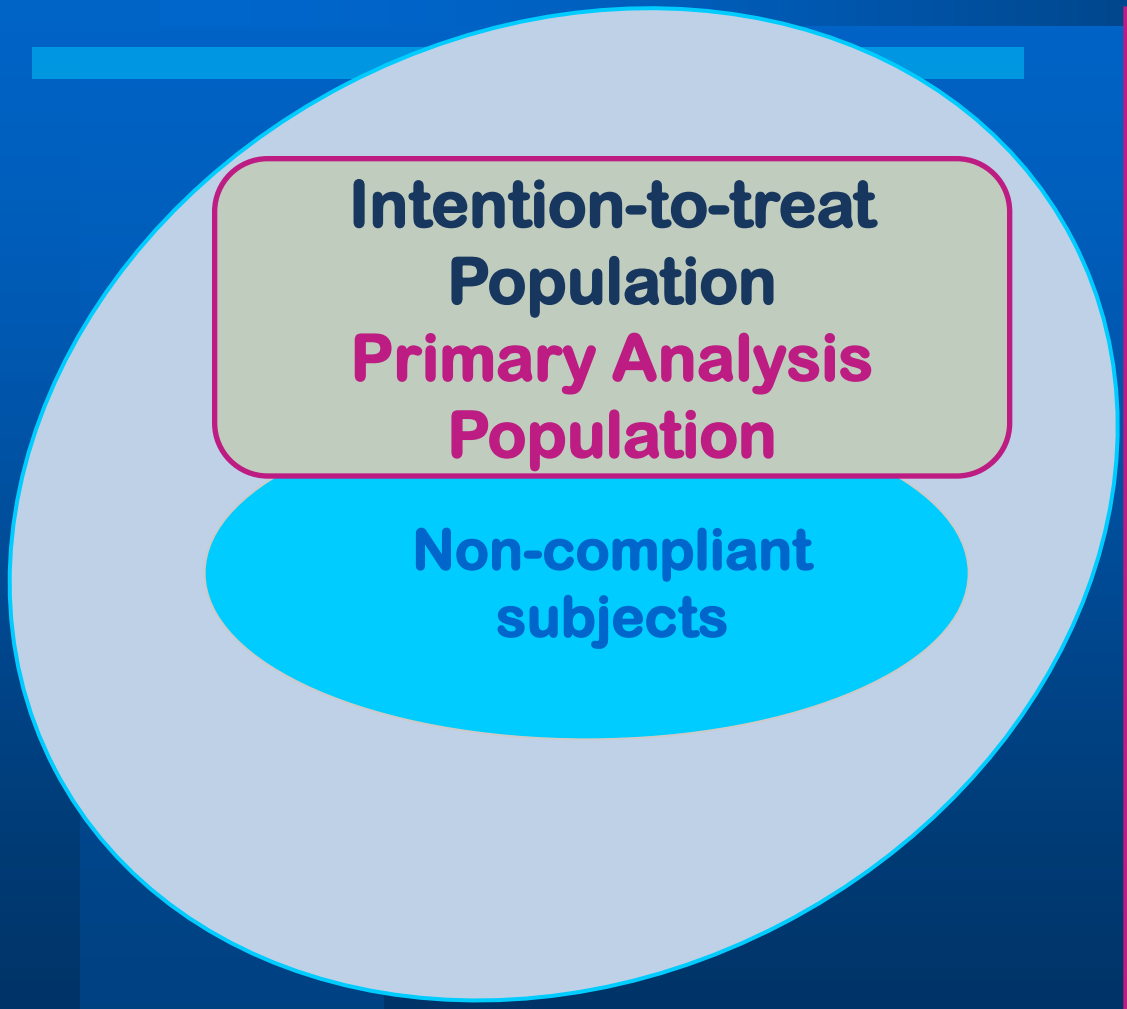
Le deviazioni di protocollo

quali sono le aree critiche ?

- **Il NON RISPETTO DEI CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE**
- **Il NON RISPETTO DELLE PROCEDURE DI STUDIO - esami strumentali e di laboratorio, riduzione dosi in caso di EA, titolazioni, rater, strumentazione**
- **LA MANCATA COMUNICAZIONE AI COMITATI ETICI DELLE DEVIAZIONI DI PROTOCOLLO (GCP 3.3.8 – 4.10)**

L'individuazione preventiva di eventuali criticità in merito ai criteri di inclusione ed esclusione o al rispetto delle procedure previste dal protocollo può aiutare a prevenire deviazioni di protocollo (es. emendamento)

Le deviazioni di protocollo



Non-compliant subjects

- Included in the ITT population
- THEREFORE, should remain in the study
  - unless their safety, rights or well-being are jeopardized
- BUT, can affect the power of the study
  - thus failing to demonstrate the study objectives

La gestione del farmaco

deve documentare sempre

- **Il farmaco ricevuto e conservato correttamente (data, quantità, lotto, treatment n, scadenza, ecc)**
- **Il farmaco assegnato ai pazienti (n° trattamento, dosaggio, date, ecc)**
- **Il farmaco restituito dal paziente, ritirato dal centro o distrutto al centro**

(ICH-GCP Sez. 4.6)

Deve chiaramente documentare che il paziente abbia ricevuto le dosi previste dal protocollo e permettere la ricostruzione quantitativa delle destinazioni di tutto il farmaco in studio ricevuto dallo sponsor

La gestione del farmaco

quali sono le aree critiche ?

- **IL FARMACO IN STUDIO NON VIENE CONSERVATO CORRETTAMENTE - deve essere conservato in area accessibile solo a personale autorizzato, la temperatura deve essere costantemente controllata**
- **IL FARMACO NON VIENE DISPENSATO CORRETTAMENTE – il farmaco deve essere utilizzato secondo quanto riportato dal protocollo**
- **IL FARMACO NON VIENE ASSUNTO CORRETTAMENTE DAL PAZIENTE – è importante che il paziente comprenda l'importanza di seguire la terapia secondo le istruzioni fornite**
- **Il FARMACO NON VIENE RESTITUITO DAL PAZIENTE**

La safety

- **Tutti gli eventi avversi, indipendentemente dal rapporto di causalità con il farmaco in studio devono essere (documentati in cartella) e riportati in CRF**

- **Tutti gli eventi avversi seri (SAE) devono essere segnalati immediatamente (entro 24 ore dall'avvenuta conoscenza) indipendentemente dal rapporto di causalità con il trattamento in studio**

- **Si definisce SAE un qualsiasi evento avverso che:**
  - ✓ **Ha esito fatale**
  - ✓ **Mette in pericolo la vita del paziente**
  - ✓ **Richiede un ricovero o ne prolunga uno esistente**
  - ✓ **Determina invalidità o incapacità gravi o prolungate**
  - ✓ **Comporta anomalia congenita o difetto alla Nascita**
  - ✓ **Viene ritenuto clinicamente significativo dallo sperimentatore**

(ICH-GCP Sez. 4.11)

La safety

quali sono le aree critiche ?

- **UNDEREPORTING degli Eventi Avversi – comunicazione di tutti gli eventi avversi e non solo degli eventi avversi correlati**
- **RITARDO NELLA COMUNICAZIONE di un Evento Avverso Serio (SAE) – devono essere segnalati entro 24 ore dall'avvenuta conoscenza**
- **MANCATO RICONOSCIMENTO DI UN SAE**
- **SEGNALAZIONE CONTENENTE L'IDENTITA' DEL PAZIENTE**

Qualsiasi evento che accade al paziente deve essere riportato, a prescindere dalla sua possibile correlazione con il farmaco. E' solo attraverso l'analisi delle singole osservazioni provenienti da tutti i centri che si può valutare il corretto valore dell'evento

AUDIT
&
ISPEZIONI
negli studi clinici

Audit & Ispezioni

Garantire la tutela dei diritti e la sicurezza dei soggetti in studio

Assicurare che i dati clinici siano credibili ed affidabili

Auditor e Ispettori

- **AUDITOR**

Dipendenti della stessa aziende che promuove il trial o una CRO, normalmente inseriti in una funzione di Clinical Quality Assurance

Devono assicurare l'avvenuto rispetto del protocollo, GCP, SOP e normative applicabili

- **ISPETTORI**

Funzionari governativi

Devono assicurare il rispetto delle normative inerenti i clinical trials e l'affidabilità dei dati clinici che sottendono all'attività e sicurezza di un farmaco

Audit & Ispezioni : quando?

Audit e Ispezioni possono avere luogo:

- In qualsiasi momento durante lo studio
- Dopo che lo studio è stato completato, prima della registrazione di un nuovo prodotto
- Le ispezioni possono avere luogo anche dopo la conclusione dello studio e la registrazione del prodotto

Audit di un centro sperimentale

Come viene selezionato un centro?

Audit di routine

- Arruolamento : Numero di pazienti arruolati. Ci si focalizza sui centri che arruolano di più e più rapidamente
- Mantenimento dei pazienti in studio : frequenza elevata di screening failure/drop-out
- Eventi Avversi : numero di EA/SAE superiore/inferiore alla media dei centri
- Importanza dello studio : pivotal per la registrazione
- Livello di coinvolgimento del centro negli studi e precedenti audit/ispezioni

Audit di un centro sperimentale

Come viene selezionato un centro?

Audit For Cause

- ✓ Dati di efficacia/sicurezza non in linea con altri centri
- ✓ Uniformità dei dati clinici dei pazienti arruolati nel centro
- ✓ Apparenti irregolarità nella gestione dei consensi informati
- ✓ Arruolamento insolitamente elevato per l'area geografica (epidemiologia)
- ✓ Visite/esami di routine condotti in giorni festivi
- ✓ Qualsiasi elemento generi sospetto di grave GCP non compliance / frode

Most Frequent Findings - Investigator Site Audits

- **2012 Investigator Site audits**
  - Quality, completeness of SD and access to SD
  - On-site organization / responsibilities i.e. investigator oversight & delegation of responsibilities a.
  - Findings related to the way tasks are delegated and monitored at the site by the PI
  - Protocol compliance
  - Safety Management (AE/SAE reporting from site to sponsor)
  - Filing issues (inspection readiness)
  - IP Management

ISPEZIONI

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Via della Sierra Nevada, 60 - 00144 - ROMA - tel. 06 5978401

Aziende farmaceutiche | Medici-operatori

18/08/2009

Homepage | Produzione e Controllo | Attività ispettive di buona pratica clinica (GCP)

- L'Agenzia
- Normativa di riferimento
- Primo Piano
- Attualità

Produzione e Controllo

Attività ispettive di buona pratica clinica

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Schema sulla verifica delle Norme di Buona Pratica Clinica presso i Comitati etici e i siti sperimentali, secondo gli orientamenti europei in materia

Per approfondimenti **http://agenziafarmaco.it**

EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE and INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals

GUIDANCE DOCUMENTS CONTAINING THE COMMON PROVISIONS ON THE CONDUCT OF GCP INSPECTIONS BY COMPETENT AUTHORITIES OF THE DIFFERENT MEMBER STATES

U.S. Department of Health & Human Services — www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration — A-Z Index — Search — go

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

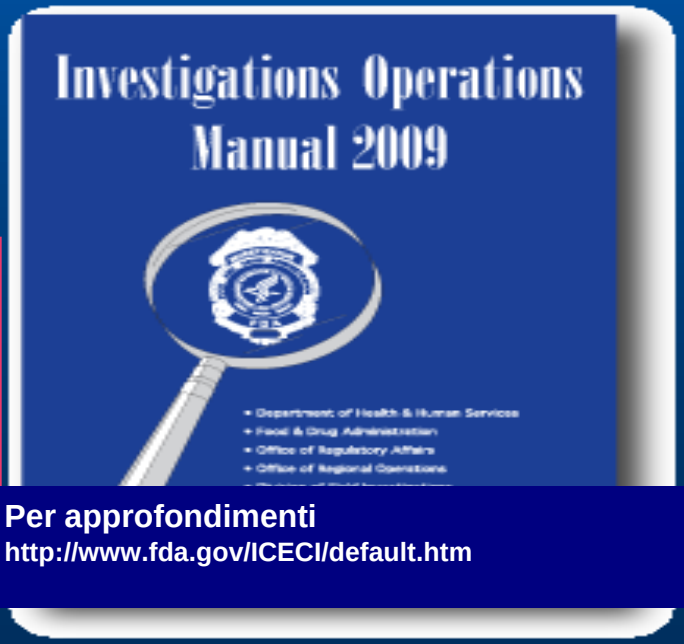
Share | Email this page | Print this page | Change Font Size

Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations

Home > Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations > Inspections

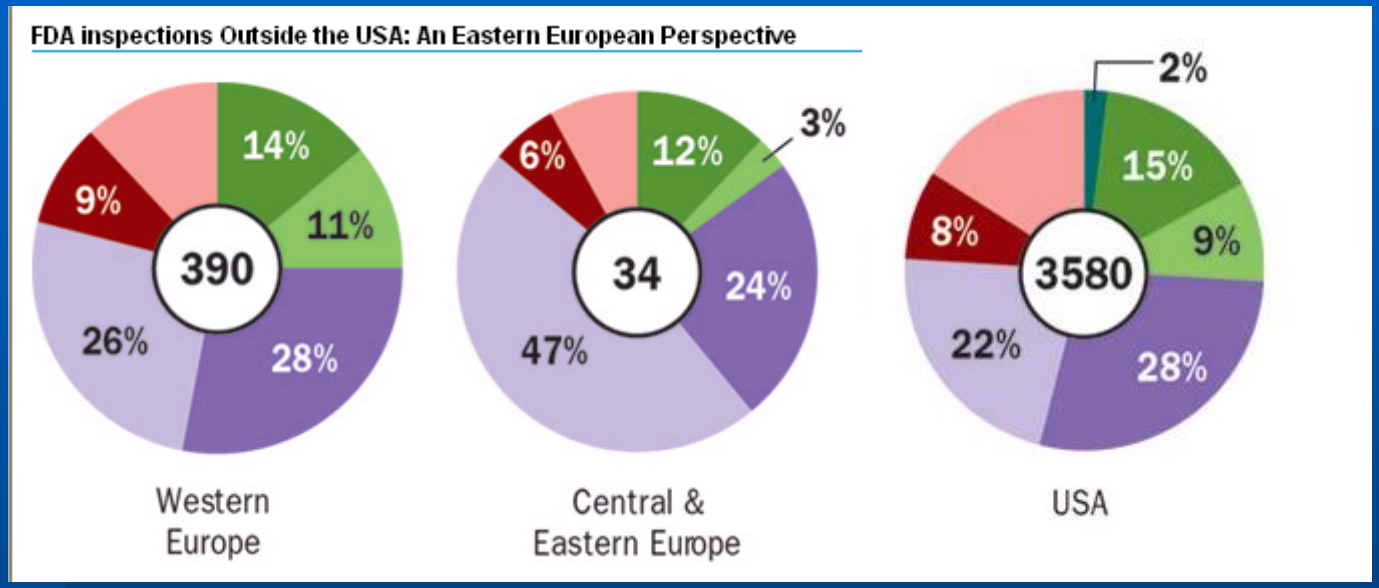
Inspections

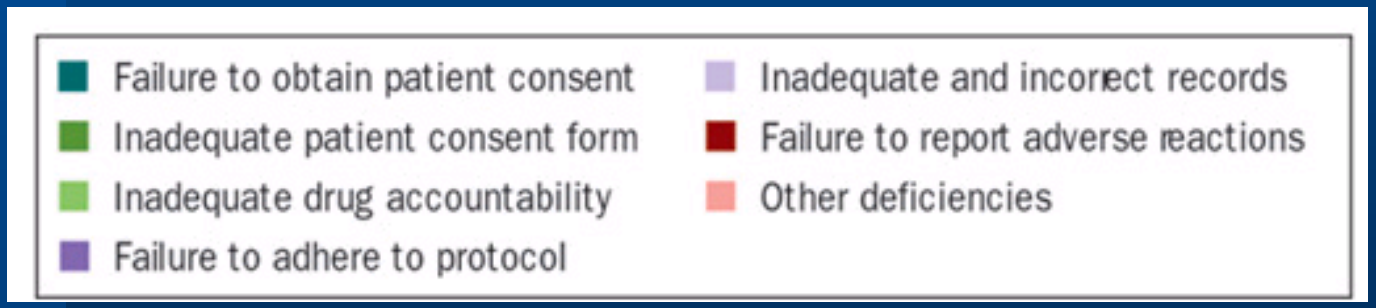
Inspection Reference, Guides & Field Activities



Per approfondimenti
http://www.fda.gov/ICECI/default.htm

ISPEZIONI FDA





ISPEZIONI FDA

- **ASSURANCE LIST** → adeguata assicurazione di futura compliance (azioni correttive)

RESTRICTED LIST deliberate e ripetute non-compliance → si accettano alcune limitazioni nella conduzione di ricerche cliniche (tipologia e/o n° di studi, programmi di training, …)

DISQUALIFIED/TOTALLY RESTRICTED LIST deliberate non-compliance e/o sottomissione di dati falsi → interdizione a ricevere farmaco sperimentale = condurre ricerche cliniche

ISPEZIONI FDA

Per approfondimenti
http://www.fda.gov/ICECI/default.htm

EMEA-FDA GCP initiative

European Medicines Agency
Press office

London, 3 August 2009
Doc. Ref. EMEA/491083/2009

PRESS RELEASE

European Medicines Agency and U.S. Food and Drug Administration (FDA) launch Good Clinical Practice Initiative

L'obiettivo di questa iniziativa include la condivisione delle informazioni sulla pianificazione delle ispezioni, le policy, gli esiti e la conduzione di ispezioni collaborative.

Audit & Ispezioni

- **Il modo migliore per affrontare un audit / ispezione è: prepararsi dal momento in cui si attiva lo studio nel centro NON dal momento in cui si riceva la notifica**

Conclusioni

La Qualità si costruisce con un costante impegno nel tempo e NON in risposta ai findings di un audit/ispezione

Una adeguata pianificazione, organizzazione e conduzione durante tutto lo studio sono le basi per fare bene ricerca clinica

L’impegno costante PREMIA