



# Aggiornamento delle GCP/ICH E6

Simone Cosenza

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

\* **Simone Cosenza**, 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>

# Agenda

- 1. Background**
- 2. Finalità dell'Aggiornamento**
- 3. Format e Contenuti dell'Addendum**
- 4. Conclusioni**

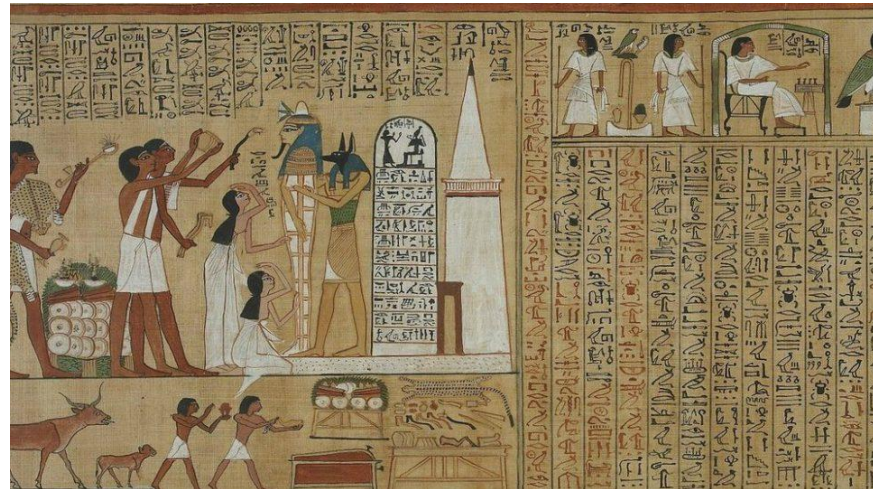
# Good Clinical Practice (GCP)

Standard internazionale di **etica** e **qualità** scientifica per *progettare, condurre, registrare e relazionare* gli studi clinici che coinvolgono soggetti al fine della

- ✓ tutela dei diritti
- ✓ tutela della sicurezza
- ✓ tutela del benessere dei soggetti

# Background: la necessità di un Aggiornamento

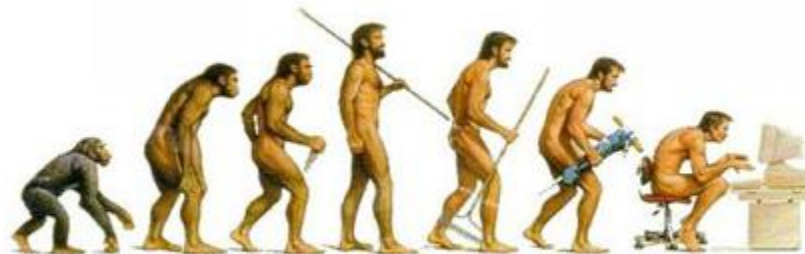
- ▶ ICH, Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1), 10 giugno 1996



- ▶ EMA, CPMP/ICH/135/95 Note for Guidance on Good Clinical Trial (gennaio 1997)
- ▶ Italia, DM 15 luglio 1997

## ❖ **evoluzione** degli studi clinici:

- complessità del disegno di studio
- costi
- tipologia di molecole studiate
- globalizzazione
- progressi tecnologici (es. sistemi di registrazione e reportistica dei dati elettronici)



# Background:

## la necessità di un Aggiornamento della ICH E6

- ❖ essere al passo con i tempi e permettere ed assicurare un uso utile ed appropriato dei nuovi strumenti tecnologici
- ❖ l'aggiornamento della lineaguida ICH E6 con l'introduzione di raccomandazioni aggiuntive permette una implementazione delle nuove metodologie

# Finalità dell'aggiornamento

incoraggiare (e definire) l'adozione di approcci **migliori** e più **efficienti** in merito al disegno dello studio clinico, alla conduzione, alla supervisione, alla registrazione e alla reportistica attraverso l'implementazione e l'utilizzo delle **nuove tecnologie**.



# Finalità dell'aggiornamento



Protezione dei pazienti



Affidabilità dei dati



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2016  
EMA/CHMP/ICH/135/1995  
Committee for Human Medicinal Products

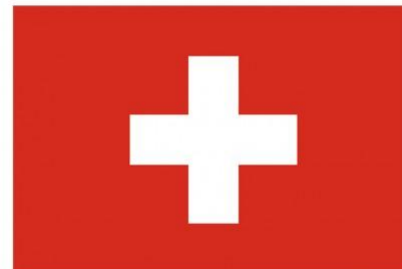
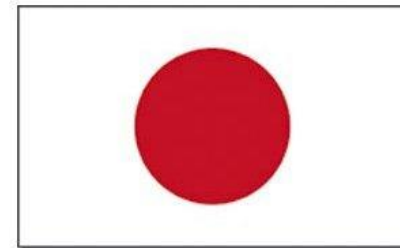
In caso di conflitto tra E6(R1) e il testo E6(R2)  
Il testo dell'addendum ha la priorità!

## Guideline for good clinical practice E6(R2)

### Step 5

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016
Final adoption by CHMP	15 December 2016
Date for coming into effect	14 June 2017

## Destinatari della GCP ICH (R2)



# Format della GCP-ICH (R2)

## ***1.61. Vulnerable subjects***

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

## ***1.62. Well-being (of the trial subjects)***

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

### **ADDENDUM**

## ***1.63. Certified Copy***

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.

## ***1.64. Monitoring Plan***

A document that describes the strategy, methods, responsibilities, and requirements for monitoring the trial.

## ***1.65. Validation of Computerized Systems***

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system. The approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration

# Contenuti dell'Addendum

Sezioni ICH E6	Revisioni
Introduction	Introduction
1. Glossary	1.63, 1.64, 1.65
2. The Principles of ICH GCP	2.10, 2.13
3. Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC)	None
4. Investigator	4.25, 4.26, 4.9.0
5. Sponsor	5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3(a), 5.5.3(b), 5.5.3(h), 5.18.3, 5.18.6(e), 5.18.7, 5.20.1
6. Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s)	None
7. Investigator's Brochure	None
8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial	8.1

# Addendum - Contenuto

## ❖ Glossario (sez. 1)

### **Copia certificata (1.63)**

Una copia (indipendentemente dal supporto utilizzato) della registrazione originale che è stata verificata (ad es. con firma datata o essendo stata generata per mezzo di un processo validato) che abbia tutte le stesse informazioni, inclusi i dati che descrivono il contesto, il contenuto e la struttura, come l'originale.

### **Piano di monitoraggio (1.64)**

Un documento che descrive la strategia, i metodi, le responsabilità e i requisiti per il monitoraggio dello studio.

### **Convalida dei processi informatici (1.65)**

Un processo, basato sul rischio, per stabilire e documentare che i requisiti di un sistema computerizzato possono essere soddisfatti a partire dal disegno del sistema o alla transizione ad un nuovo sistema.

# Addendum - Contenuto

## ❖ Principi della GCP-ICH (sez. 2)

- (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
- estensione degli standard GCP a tutte le registrazioni, indipendentemente dal supporto usato (anche quelle elettroniche)
- (2.13) devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio
- I sistemi di assicurazione della qualità devono garantire la protezione dei soggetti e l'affidabilità dei dati

# Addendum - Contenuto

## ❖ **Sperimentatore** (sez. 4)

### 4.2. Adeguatezza delle risorse

(4.2.5) **supervisione** delle attività delegate a singoli individui o parti terze a cui sono state delegate alcune attività dello studio

- piano di supervisione
- presenza alle visite di monitoraggio
- staff meetings
- revisione SAE form
- revisione dei valori di laboratorio
- documentata attività di correzione delle problematiche



assicurare la **qualifica** del personale e delle parti terze coinvolte in uno studio clinico

(4.2.6) implementare procedure per garantire l'**integrità** delle attività assegnate e dei dati ottenuti nel corso dello studio clinico



## ❖ Sperimentatore

### 4.9. Documentazione e Rapporti

(4.9.0) assicurare una adeguata e accurata conservazione dei documenti originali e delle registrazioni dello studio che includono tutte le informazioni rilevanti su ciascun soggetto in studio presso il sito

I dati originali (source data) devono essere

<b>Attribuibili</b>	→	controllo accessi (ID&PW)	}
<b>Leggibili</b>	→	no sovrascritture	
<b>Contemporanei</b>	→	registrazione orari	
<b>Originali</b>	→	dato registrato direttamente	
<b>Accurati</b>	→	validazione	
<b>Completi</b>	→	impossibilità di saltare campi	

Good Documentation Practice

# Addendum - Contenuto

- ❖ **Promotore dello studio** (sez. 5)
  - Sistema di Gestione della Qualità
  - Supervisione attività delegate (CRO)
  - Sistemi computerizzati
  - Monitoraggio
  - Non conformità

# Addendum - Contenuto

- ❑ Sistema di Gestione della Qualità (5.0)
  - implementare un sistema di gestione della qualità a copertura di tutte le fasi dello studio
  - focalizzare l'attenzione sulle **attività** necessarie a garantire la protezione dei soggetti e l'affidabilità dei risultati di studio
    - stesura del protocollo di studio
    - strumenti e procedure per la raccolta e la gestione dei dati
    - raccolta di informazioni, essenziali per il processo decisionale
  - modulare i metodi usati per il controllo della qualità delle attività dello studio in modo proporzionale ai rischi dello studio stesso e all'importanza delle informazioni raccolte
  - evitare complessità e procedure e raccolte dati **non necessarie**

# Sistema di Gestione della Qualità



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

September 2015  
EMA/CHMP/ICH/24235/2006  
Committee for Human Medicinal Products



Risk-Based  
Quality Management

## ICH guideline Q9 on quality risk management

### Step 5

Transmission to CHMP	June 2005
Transmission to interested parties	June 2005
Deadline for comments	October 2005
Final adoption by CHMP	November 2005
Date for coming into effect	January 2006

# Risk Based Approach



(5.0.1) Identificare i **processi** e i **dati** critici (protocollo)

(5.0.2) **Identificare** i rischi che sono associati ai processi e ai dati critici

Livello di sistema: attrezzature, personale, sistema di qualità, POS, sistemi computerizzati, regolatorio

Livello di studio clinico: disegno di studio, IMP, popolazione di studio, processo di acquisizione del CI, sito sperimentale, budget

(5.0.3) **Valutazione** del rischio

Probabilità che si verifichi l'errore

Capacità di rilevare l'errore

Impatto su protezione dei soggetti e integrità dei dati



# Risk Based Approach



## (5.0.4) **Controllo** del rischio

- cernita dei rischi: quali accetto? quali riduco?
  - stabilire limiti di tolleranza di qualità → CAPA
  - protocollo clinico
  - piano di monitoraggio
  - accordi tra le parti
  - formazione
- } Minimizzazione dei rischi

## (5.0.5) **Comunicazione** del rischio

- condivisione delle attività di QA con il personale coinvolto

## (5.0.6) **Revisione** delle misure di controllo del rischio

- periodica
- verifica dell'efficacia delle attività di gestione di qualità

## (5.0.7) **Reportistica** del rischio

- Clinical Study Report (§ ICH E3, sez. 9.6 Data Quality Assurance)
- riassumere le importanti deviazioni ai limiti di tollerabilità

# Addendum - Contenuto

- ❑ Supervisione delle attività delegate (5.2.2)
  - accordi scritti
  
- ❑ Sistemi computerizzati (5.5.3) (elaborazione dati e/o inserimento a distanza)
  - validazione in accordo ad un approccio basato su una valutazione del rischio
  - presenza di POS per l'utilizzo di tali sistemi  
(setup, installazione, validazione del sistema, test di funzionalità, raccolta e gestione dati, manutenzione, controllo delle modifiche, backup dati)
  - responsabilità definite (accordi) e formazione ad hoc
  - garantire l'integrità dei dati (es: cambio software, migrazione)
  
- ❑ Gestione delle non conformità (5.20.1)
  - root cause analysis e CAPA

# Addendum - Contenuto

## □ Monitoraggio (5.18)

- sistematico, valutazione delle priorità, basato sul rischio
- in situ, in situ e centralizzato, solo centralizzato (motivato)
- Piano di Monitoraggio
  - ✓ strategia, responsabilità, metodi, razionale
  - ✓ definire le policy e le procedure da seguire
- documentare l'attività di monitoraggio (report)

**!** pratiche non *routinarie* che necessitano di particolare formazione



# Addendum - Contenuto

## ❖ Documenti essenziali (sez. 8)

- Promotore e Sperimentatore devono mantenere una registrazione dell'ubicazione dei documenti essenziali

### **Source data location list**

- sito specifica (redatta dal centro sperimentale)
  - firmata e datata dallo sperimentatore principale (o delegato)
  - prima dell'arruolamento dei pazienti
  - dettagliata (es. cartella clinica - diario infermieristico; diario del paziente)
- Sistema di archiviazione adeguato: identificazione, storia delle versioni, ricerca e recupero dei documenti utilizzati

# Addendum - Contenuto

## ❖ Documenti essenziali (sez. 8)

- Lo Sperimentatore deve avere il controllo di tutti i documenti essenziali e le registrazioni generate prima, durante e dopo lo studio
- Lo Sperimentatore deve avere il controllo e l'accesso continuo ai dati inseriti nella eCRF (navigabili)
- Se si usa una copia di un documento originale, questa deve avere le caratteristiche di copia certificata

# Prospettive future





## GCP ICH (R2)

- ❖ Pubblicazione del testo aggiornato del DM 15 luglio 1997

[Ufficio Legislativo del Ministero della Salute](#)

- ❖ Prossima pubblicazione in G.U.



## ICH Reflection Paper on Good Clinical Practice (GCP) “Renovation”

ICH E8 “General Consideration for Clinical Trials”

ICH E6 “Guideline for Good Clinical Practice”

Cosa prevede la renovation?

- maggiori riferimenti alle ICH Guidelines
- maggiore flessibilità delle GCP in accordo al tipo di sperimentazione

Annex 1: Traditional Interventional Trials of investigational unapproved or approved Drugs

Annex 2: Non-Traditional Interventional Trials and/or data sources.

Annex 3: Non-Traditional Trial Designs

Tempi previsti: **2025**



# Conclusioni

GCP ICH (R2):

- sono la più importante revisione da oltre 20 anni
- necessità di modernizzare le GCP
- indicano nuovi strumenti e approcci
- permettono un uso più ampio dei dati elettronici
- facilitano l'uso di nuovi approcci negli studi clinici



la GCP è uno strumento, non un ostacolo

**Grazie per l'attenzione!**



Dott. Simone Cosenza  
Ufficio Ispezioni GCP  
Tel: 06.5978.4145  
E-mail: [s.cosenza@aifa.gov.it](mailto:s.cosenza@aifa.gov.it)

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

