AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Sperimentazioni cliniche e ICH GCP E6(R3)

Fabrizio Galliccia
Direttore Ufficio Sperimentazione Clinica 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	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	X	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	X	☐	☐	☐ facoltativo

* Fabrizio Galliccia secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso> oppure
< Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva>.

Reg.536/2014

CHAPTER VIII

CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL, SUPERVISION BY THE SPONSOR, TRAINING AND EXPERIENCE, AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 47

Compliance with the protocol and good clinical practice

The sponsor of a clinical trial and the investigator shall ensure that the clinical trial is conducted in accordance with the protocol and with the principles of good clinical practice.

Without prejudice to any other provision of Union law or Commission guidelines, the sponsor and the investigator, when drawing up the protocol and when applying this Regulation and the protocol, shall also take appropriate account of the quality standards and the ICH guidelines on good clinical practice.

The Commission shall make publicly available the detailed ICH guidelines on good clinical practice referred to in the second paragraph.

23 January 2025
EMA/CHMP/ICH/135/1995
Committee for Human Medicinal Products

ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)

Step 5

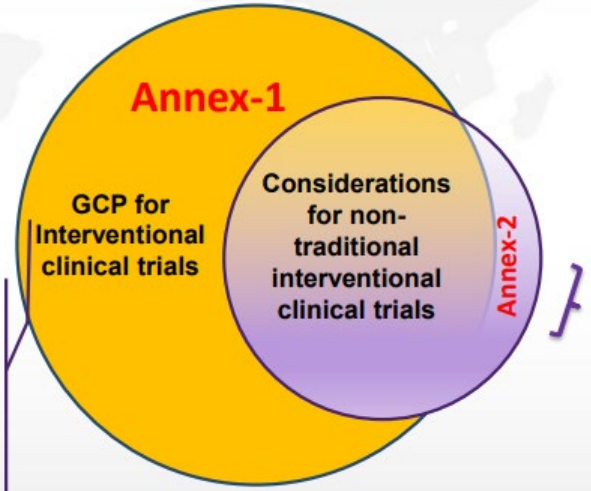
Transmission to CHMP	25 May 2023
Adoption by CHMP	25 May 2023
Release for public consultation	26 May 2023
Deadline for comments	26 September 2023
Final adoption by CHMP	12 December 2024
Date for coming into effect	23 July 2025

ICH E6(R3) GCP Principles

ICH harmonisation for better health

Draft Principles published in April 2021

Overarching Principles that Apply across the Board



Annex-1
Reflects the concepts in E6(R2) (with updates and refinements as needed)

Annex-2
Additional considerations for non-traditional interventional clinical trials not addressed in Annex-1

GCP R3 regulate all life-cycle of CT

Planning

Initiating

Performing

Recording

Oversight

Evaluation

Analysis

Reporting

Revised Structure

E6 (R3) Draft Guideline

E6 (R3) draft guideline subject to public consultation consists of parts I, II, III (composed of 4 sections), glossary, and appendices.

Open for public consultation now

- **I. INTRODUCTION**
- **II. PRINCIPLES OF ICH GCP**
- **III. ANNEX 1**
  1. Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC)
  2. Investigator
  3. Sponsor
  4. Data Governance – Investigator and Sponsor
- **GLOSSARY**
- **APPENDICES**
  - Appendix A. Investigator's Brochure
  - Appendix B. Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s)
  - Appendix C. Essential Records for the Conduct of a Clinical Trial

ICH E6(R3)

Key Considerations

- ✓ **QUALITY BY DESIGN**
- ✓ **USE OF TECH**
- ✓ **HIGH FLEXIBILITY AND FIT FOR PURPOSE**
- ✓ **RISK BASED APPROACH**
- ✓ **PROPORTIONATE APPROACH**
- ✓ **REVISED RESPONSIBILITIES**

ICH E6(R3)

Key Considerations

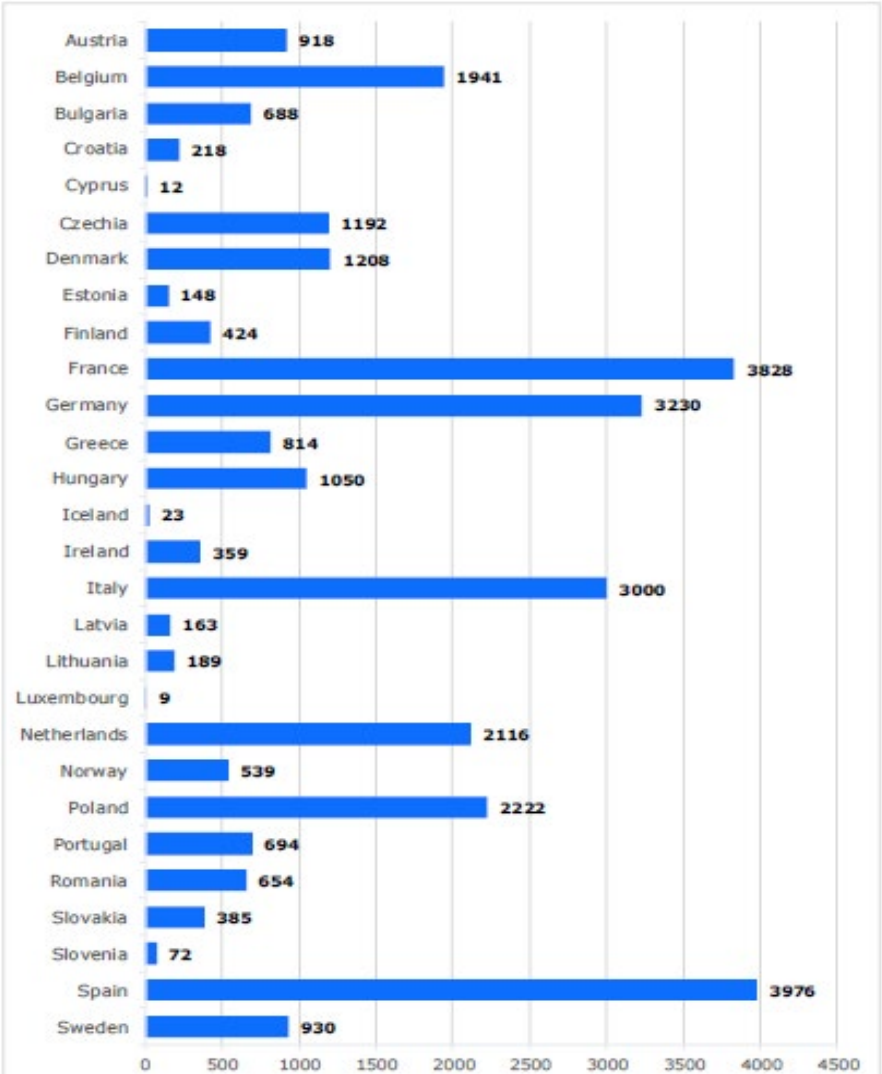
CHANGE OF PARADIGM = OPEN MINDED APPROACH

FROM PRESCRIPTIVE RULES → FLEXIBLE APPROACHES

AVOID UNNECESSARY COMPLEXITY

EMPHASIS ON PROPORTIONALITY AND EFFICIENCY

CLINICAL TRIAL AUTORIZZATI
Periodo:
gennaio 2022 – settembre 2025



Monitoring the European clinical trials environment

A deliverable of the ACT EU Priority Action 2

July-September 2025

ESTRAZIONE DATI 27 OTTOBRE 2025

	AMS Italy involved		AMS Italy involved Totale	AMS Ref		AMS Ref Totale	IN CMS		IN CMS Totale	IN Ref		IN Ref Totale	GRAN TOTALE
	Commercial	Non commercial		Commercial	Non commercial		Commercial	Non commercial		Commercial	Non commercial		
2023													
Fase 1	9	1	10	2		2	79		79	16	5	21	
Fase 2	5	1	6				119	6	125	21	25	46	
Fase 3	9	6	15	16		16	243	22	265	42	12	54	
Fase 4	1		1				7	3	10	3	12	15	
TOTALE	**24**	**8**	**32**	**18**	**0**	**18**	**448**	**31**	**479**	**82**	**54**	**136**	**665**
2024													
Fase 1	11	3	14	3		3	93	5	98	23	6	29	
Fase 2	16	9	25	7		7	150	8	158	26	61	87	
Fase 3	16	10	26	22	5	27	237	13	250	32	21	53	
Fase 4	1	6	7	1	3	4	10	4	14	1	22	23	
TOTALE	**44**	**28**	**72**	**33**	**8**	**41**	**490**	**30**	**520**	**82**	**110**	**192**	**825**
2025													
Fase 1	21	2	23	3		3	52	1	53	24	2	26	
Fase 2	18	6	24	3	1	4	154	4	158	29	59	88	
Fase 3	15	6	21	21	7	28	211	14	225	31	25	56	
Fase 4	2	4	6		1	1	6	4	10	4	33	37	
TOTALE	**56**	**18**	**74**	**27**	**9**	**36**	**423**	**23**	**446**	**88**	**119**	**207**	**763**
Totale complessivo	124	54	178	78	17	95	1361	84	1445	252	283	535	**2253**

Dati riferiti a studi sottomessi (esclusi i transitioned)

ATTENZIONE: considerare questi dati come indicativi e non ufficiali AIFA

Tra il 2020 e il 2025, in Italia si stima una riduzione della mortalità per tumore del 14,5% negli uomini e del 5% nelle donne.

Un risultato che supera di gran lunga la media europea, ferma al -3,5% per gli uomini e al -1,2% per le donne, e che batte anche i dati dei principali Paesi dell'Unione: Francia (-10,4% e -2,8%), Germania (-9,5% e -8,1%), Spagna (-7,7% e -1,8%). A trainare il miglioramento italiano sono soprattutto la diminuzione dei decessi per tumore del polmone (-24,4%) e dello stomaco (-24,3%).

Dati ESMO

IL MONDO DEI TRIAL CLINICI STA CAMBIANDO RAPIDAMENTE

Cambia l'ecosistema dove la ricerca scientifica viene condotta	Bisogno di salute
	Velocità nella disponibilità di nuove cure
	Introduzione di automazioni e di sistemi di IA
	Nuovi disegni di studi / nuova definizione di Centro Sperimentale
La competizione globale è sempre più aggressiva	Necessità di completare i contratti rapidamente
	Necessità di accelerare l'arruolamento dei partecipanti
Sta cambiando il contesto normativo	Maggiore velocità nell'approvazione dei CT
	Maggiore coordinamento tra gli Stati Membri e efficienza

Biotech Act: EFPIA e Vaccines Europe chiedono una legge coraggiosa per rinsaldare la leadership UE e far tornare gli investimenti delle Pharma

Durante la consultazione pubblica della Commissione Europea, EFPIA e Vaccines Europe formulano le priorità per ritornare in cima nel settore Life Science: regole semplici che premino l'innovazione e favoriscano la ricerca scientifica, più coordinamento tra gli Stati membri, espansione di investimenti e finanziamenti con sostegno alle PMI, massimizzazione di digitalizzazione e uso dell'AI.

13 NOV - Un Biotech Act che sia realmente chiaro, utile e di supporto alla crescita dell'Europa come leader nel campo delle biotecnologie e del Life Science. Questa la richiesta di EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries adn Associations) e VE (Vaccines Europe), formulata in risposta alla consultazione pubblica della Commissione europea.

Una presa di posizione che arriva in un momento in cui la quota europea negli investimenti farmaceutici e nelle sperimentazioni cliniche sta calando, a beneficio di altri Paesi, e in cui è urgente agire per mantenere innovazione e ricerca di alto valore in UE. Per farlo serve un'azione coordinata e un rafforzamento dell'ecosistema biotecnologico, finalizzati ad attrarre nuovi investimenti dai leader Pharma. EFPIA e VE segnalano che, in questo senso, la legge sulle biotecnologie (Biotech Act) può invertire

Il Ruolo Cardine del Farmacista

La gestione del farmaco sperimentale insieme alla gestione di tutte le terapie comprese nel clinical trial (standard of care, back ground, …) è di importanza cruciale per la tutela dei partecipanti e per produrre risultati affidabili

La figura del **farmacista di ricerca** insieme agli altri professionisti della ricerca è una figura chiave per attuare il cambiamento

IL FARMACISTA NEL CONTESTO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

RIFERIMENTO PER GLI SPERIMENTATORI E I PARTECIPANTI (PER LA PARTE DI COMPETENZA)

ESPERTO NELLA GESTIONE DEL FARMACO SPERIMENTALE

ESPERTO NELL'AMBITO DELLA CORRETTA IMPUTAZIONE DI SPESA DEL FARMACO

(COINVOLTO NEI CONTRATTI)

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia

21° Rapporto Nazionale Anno 2024

Tabella 9

Sperimentazioni per area terapeutica

SC autorizzate nel 2023: 611

	Area terapeutica	2023				
		SC	%	% cum.	Δ assoluta 2023/2022	Δ % 2023/2022
1	Neoplasie	212	34,7	34,7	-52	-5,2
2	Malattie del sistema nervoso	68	11,1	45,8	9	2,2
3	Malattie del sistema immunitario	52	8,5	54,3	5	1,4
4	Malattie del sistema cardiovascolare	38	6,2	60,6	3	1,2
5	Malattie del sistema ematico e linfatico	37	6,1	66,6	2	0,8
6	Malattie delle vie respiratorie	25	4,1	70,7	-4	-0,3
7	Malattie dell'apparato digerente	25	4,1	74,8	6	1,2
8	Malattie e anomalie neonatali	24	3,9	78,7	3	0,7
9	Malattie del metabolismo e della nutrizione	20	3,3	82,0	4	0,9
10	Malattie del sistema muscoloscheletrico	17	2,8	84,8	-5	-0,5
11	Malattie dell'occhio	14	2,3	87,1	0	0,2
12	Malattie virali	12	2,0	89,0	-16	-2,2
13	Malattie della pelle e del tessuto connettivo	11	1,8	90,8	-4	-0,5
14	Malattie del sistema endocrino	8	1,3	92,1	5	0,8
15	Infezioni batteriche e micotiche	8	1,3	93,5	0	0,1
16	Malattie dell'apparato urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	6	1,0	94,4	0	0,1
17	Segni e sintomi di condizioni patologiche	6	1,0	95,4	1	0,2
18	Disturbi mentali	5	0,8	96,2	0	0,0
19	Fenomeni del sistema immunitario	4	0,7	96,9	3	0,5
20	Diagnosi	4	0,7	97,5	4	0,7
21	Fenomeni metabolici	3	0,5	98,0	0	0,0
22	Malattie dell'apparato urogenitale maschile	3	0,5	98,5	-1	-0,1
23	Non specificato	2	0,3	98,9	2	0,3
24	Fenomeni fisiologici cellulari	1	0,2	99,0	1	0,2
25	Tecniche investigative	1	0,2	99,2	1	0,2
26	Malattie otorinolaringoiatriche	1	0,2	99,3	1	0,2

11.1.2. Gli ambienti di preparazione devono essere separati dagli altri locali di preparazione. Gli ambienti dovranno essere classificati secondo il grado di rischio del processo impiegato in conformità all'Allegato 1, Fabbricazione di medicinali sterili, delle Norme di Buona Fabbricazione.

Le preparazioni più a rischio microbiologico devono essere effettuate in una zona di lavoro a flusso laminare unidirezionale di grado A. La zona immediatamente circostante deve essere di grado B. I preparati magi-

Il Farmacista deve ampliare necessariamente le proprie competenze

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 November 2013
EMA/269011/2013
Compliance and Inspection

Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

Draft Agreed by the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) for release for consultation	31 May 2011
Draft Adopted by the Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group for consultation	14 June 20111
Start of public consultation	5 August 2011
End of consultation (deadline for comments)	15 February 2012
Agreed by the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) for publication	13 September 2013
Adopted by GCP Inspectors Working Group	12 September 2013

Keywords	Quality Management, Risk Management, Quality Tolerance Limit, Risk Control, Clinical Trial

ICH harmonisation for better health

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 January 2025
EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Corr.2
Committee for Medicinal Products for Human Use

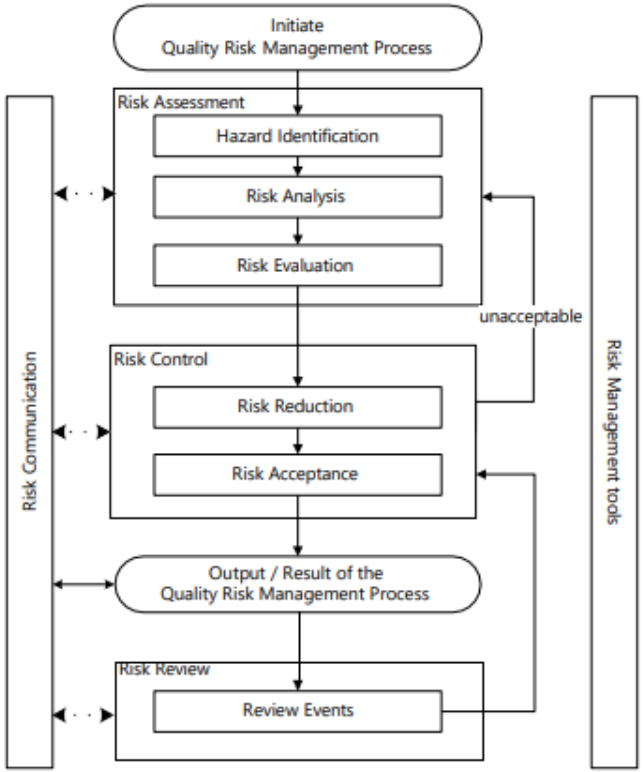
ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management

Step 5

Transmission to CHMP	06 December 2021
Adoption by CHMP	16 December 2021
Release for public consultation	16 December 2021
Deadline for comments	15 March 2022
Final adoption by CHMP	26 January 2023
Date for coming into effect	26 July 2023

La GESTIONE del Rischio è un processo che va dimostrato e documentato

Figure 1: Overview of a typical quality risk management process



ICH Q9(R1)

La GESTIONE del Rischio è un processo che va dimostrato e documentato

5. Risk management methodology

Quality risk management supports a scientific and practical approach to decision-making. It provides documented, transparent and reproducible methods to accomplish steps of the quality risk management process based on current knowledge about assessing the probability, severity and sometimes detectability of the hazards, and their associated risks. While detectability may not be a discrete factor in some quality risk management methods, detection controls are important as they can reduce the probability of occurrence of harm.

Traditionally, risks to quality have been assessed and managed in a variety of ways (empirical and/or internal procedures) based on, for example, compilation of observations, trends and other information. Such approaches continue to provide useful information that might support topics such as handling of complaints, quality defects, deviations and allocation of resources.

Additionally, the pharmaceutical industry and regulators can assess and manage risk using recognized risk management tools and/ or internal procedures (e.g., standard operating procedures). Below is a non-exhaustive list of some of these tools (further details in Annex 1 and section 8):

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.);
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA);
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA);
- Fault Tree Analysis (FTA);
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP);
- Hazard Operability Analysis (HAZOP);
- Preliminary Hazard Analysis (PHA);
- Risk ranking and filtering;
- Supporting statistical tools.

ICH Q9(R1)

Risultati di ispezioni alle Farmacie/UFA: DEVIAZIONE

Assenza di una valutazione del rischio delle preparazioni che tenga conto di tutti i fattori (tempo di utilizzo del farmaco, distanza del reparto di somministrazione, condizioni dei pazienti, caratteristiche IMP, precauzioni di preparazione etc…) che possa giustificare l'utilizzo di classificazioni di back-ground «C».

Il Risk Management

è la base per poter mettere in pratica lo spirito delle nuove GCP (R3)

Consente di prendere decisioni regolatorie basate su un razionale

Permette di attuare il principio di proporzionalità sulla base della criticità e importanza del processo

Consente di investire risorse dove realmente servono

Altri ambiti di applicazione del Risk Management

Gestione dei sistemi computerizzati in dotazione alla Farmacia

Nei Centri di Fase I: redazione del piano per i casi imprevisti (Allegato 1 alla Determina AIFA 809/2015 – capitolo *4.Emergenze*)

Sistemi di rilevazione delle temperature

Partecipare alle sperimentazioni cliniche:

- ✓ Richiede un impegno aggiuntivo e un costante aggiornamento
- ✓ Richiede di confrontarsi con un ambiente sfidante spesso internazionale
- ✓ Richiede uno sforzo per essere efficienti, veloci e precisi allo stesso tempo…

ma…

…consente di offrire ai pazienti un’assistenza di più alto livello che include molte più opportunità di cura

Grazie dell’Attenzione