



Aggiornamento GCP – Impatto sullo Sponsor

Giulia Stabile

Centro Operativo AIEOP, Bologna



CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

ROMA, 22-24 Settembre 2025

CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Giulia Stabile

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
<i>Negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario</i>							

ICH E6(R3) Guideline

ICH HARMONISED GUIDELINE

GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE

E6(R3)

ICH Consensus Guideline

TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION	1
Guideline Scope	1
Guideline Structure	1
II. PRINCIPLES OF ICH GCP	1
III. ANNEX 1	1
1. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)	7
1.1 Submission and Communication	8
1.2 Responsibilities	8
1.3 Composition, Functions and Operations	9
1.4 Procedures	10
1.5 Records	11
2. INVESTIGATOR	11
2.1 Qualifications and Training	11
2.2 Resources	12
2.3 Responsibilities	12
2.4 Communication with IRB/IEC	12
2.5 Compliance with Protocol	13
2.6 Premature Termination or Suspension of a Trial	14
2.7 Participant Medical Care and Safety Reporting	14
2.7.1 Medical Care of Trial Participants	14
2.7.2 Safety Reporting	14
2.8 Informed Consent of Trial Participants	15
2.9 End of Participation in a Clinical Trial	19
2.10 Investigational Product Management	20
2.11 Randomisation Procedures and Unblinding	21
2.12 Records	21

II. Principles

ICH GCP E6(R3)

ICH E6(R3) Guideline

2.13 Reports	24
3. SPONSOR	24
3.1 Trial Design	24
3.2 Resources	24
3.3 Allocation of Activities	24
3.4 Qualification and Training	24
3.4.1 Medical Expertise	24
3.5 Financing	24
3.6 Agreements	24
3.7 Investigator Selection	26
3.8 Communication with IRB/IEC and Regulatory Authority(ies)	26
3.8.1 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)	26
3.8.2 Confirmation of Review by IRB/IEC	26
3.9 Sponsor Oversight	26
3.10 Quality Management	27
3.10.1 Risk Management	28
3.11 Quality Assurance and Quality Control	29
3.11.1 Quality Assurance	29
3.11.2 Audit	29
3.11.3 Quality Control	30
3.11.4 Monitoring	30
3.12 Noncompliance	35
3.13 Safety Assessment and Reporting	35
3.13.1 Sponsor Review of Safety Information	35
3.13.2 Safety Reporting	36
3.13.3 Managing an Immediate Hazard	36
3.14 Insurance/Indemnification/Compensation to Participants and Investigators	37
3.15 Investigational Product(s)	37
3.15.1 Information on Investigational Product(s)	37
3.15.2 Manufacturing, Packaging, Labelling and Coding Investigational Product(s)	37
3.15.3 Supplying and Handling Investigational Product(s)	38

III. Annex 1
3. Sponsor

ICH E6(R3) Guideline

3.16 Data and Records	39
3.16.1 Data Handling	39
3.16.2 Statistical Programming and Data Analysis	43
3.16.3 Record Keeping and Retention	43
3.16.4 Record Access	44
3.17 Reports	44
3.17.1 Premature Termination or Suspension of a Trial	44
3.17.2 Clinical Trial/Study Reports	44
4. DATA GOVERNANCE – INVESTIGATOR AND SPONSOR	45
4.1 Safeguard Binding in Data Governance	45
4.2 Data Governance Framework	46
4.2.1 Data Governance Framework	46
4.2.2 Business of Data and Metadata	46
4.2.3 Data Governance Framework	46
4.2.4 Finalisation of Data Sets Prior to Analysis	47
4.2.5 Retention and Access	48
4.2.6 Destruction	48
4.3 Computerised Systems	48
4.3.1 Procedures for the Use of Computerised Systems	48
4.3.2 Training	48
4.3.3 Security	49
4.3.4 Validation	49
4.3.5 System Release	50
4.3.6 System Failure	50
4.3.7 Technical Support	50
4.3.8 User Management	50
APPENDICES	52
Appendix A. INVESTIGATOR'S BROCHURE	52
A.1 Introduction	52
A.2 General Considerations	53

III. Annex 1
4. Data Governance

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

I. Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles

II. Informed consent is an integral feature of the ethical conduct of a trial.

III. Clinical trials should be subject to an independent review by an IRB/IEC.

IV. Clinical trials should be scientifically sound for their intended purpose and based on adequate and current scientific knowledge and approaches.

V. Clinical trials should be designed and conducted by qualified individuals

VI. Quality should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials.

VII. Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is **proportionate to the risks** to participants and to the importance of the data collected and that avoids unnecessary burden on participants and investigators.

VIII. Clinical trials should be described in a clear, concise, scientifically sound and operationally feasible protocol.

IX. Clinical trials should generate reliable results

X. **Roles and responsibilities** in clinical trials should be **clear and documented appropriately**.

XI. Investigational products used in a clinical trial should be manufactured in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) standards and be managed in accordance with the product specifications and the trial protocol.

ICH E6(R3) Guideline

ICH HARMONISED GUIDELINE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R3)

ICH Consensus Guideline

TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION	1
Guideline Scope	1
Guideline Structure	1
II. PRINCIPLES OF ICH GCP	2
III. ANNEX 1	7
1. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)	7
1.1 Submission and Communication	8
1.2 Responsibilities	8
1.3 Composition, Functions and Operations	9
1.4 Procedures	10
1.5 Records	11
2. INVESTIGATOR	11
2.1 Qualifications and Training	11
2.2 Resources	12
2.3 Responsibilities	12
2.4 Communication with IRB/IEC	12
2.5 Compliance with Protocol	13
2.6 Premature Termination or Suspension of a Trial	14
2.7 Participant Medical Care and Safety Reporting	14
2.7.1 Medical Care of Trial Participants	14
2.7.2 Safety Reporting	14
2.8 Informed Consent of Trial Participants	15
2.9 End of Participation in a Clinical Trial	19
2.10 Investigational Product Management	20
2.11 Randomisation Procedures and Unblinding	21
2.12 Records	21

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

Principio 7: Approccio basato sul rischio

“Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is **proportionate to the risks** to **participants** and to the importance of the **data collected** and that avoids unnecessary burden on participants and investigators”.

7.1 I processi della sperimentazione devono essere **proporzionati ai rischi** inerenti alla sperimentazione e all'importanza delle informazioni raccolte

7.2 L'attenzione deve essere rivolta ai **rischi per i partecipanti che vanno oltre quelli associati alle cure mediche standard**. I rischi relativi ai prodotti sperimentali che hanno un'autorizzazione all'immissione in commercio quando utilizzati nel contesto della sperimentazione clinica possono differire dalle cure di routine dei pazienti e dovrebbero essere presi in considerazione.

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

Principio 7: Approccio basato sul rischio

“Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is **proportionate to the risks** to **participants** and to the importance of the **data collected** and that avoids unnecessary burden on participants and investigators”

7.3 I rischi per i fattori critici per la qualità (**critical to quality factors**) devono essere **gestiti in modo prospettico e rivalutati** quando emergono problemi nuovi o imprevisti una volta iniziata la sperimentazione.

7.4 I processi di sperimentazione devono essere operativamente fattibili ed **evitare inutili complessità, procedure e raccolta di dati**. I processi di sperimentazione devono supportare gli obiettivi chiave della sperimentazione. **Lo sponsor non deve imporre oneri inutili** ai partecipanti e agli investigatori.

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

Principio X: Ruoli e responsabilità

“ Roles and responsibilities in clinical trials should be clear and documented appropriately”

10.1 Lo sponsor può trasferire o lo sperimentatore può delegare i propri compiti, doveri o funzioni (denominati “attività”), ma essi **mantengono la responsabilità generale** delle rispettive attività.

10.2 Gli accordi devono definire chiaramente i ruoli, le attività e le responsabilità relative alla sperimentazione clinica ed essere documentati in modo adeguato. Qualora le attività siano state trasferite o delegate a fornitori di servizi, **la responsabilità della conduzione della sperimentazione, compresa la qualità e l'integrità dei dati della sperimentazione, spetta rispettivamente allo sponsor o allo sperimentatore.**

10.3 Lo sponsor o lo sperimentatore devono mantenere un **adeguato controllo** sulle attività sopra menzionate.

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

Principio X: Ruoli e responsabilità

“ Roles and responsibilities in clinical trials should be **clear and documented appropriately** ”



10.3 Lo sponsor o lo sperimentatore devono mantenere un **adeguato controllo** sulle attività sopra menzionate.

Oversight

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

Principio VI: Qualità

“ Quality should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials “

6.1 Secondo questa linea guida, la qualità di una sperimentazione clinica è intesa come l'idoneità allo scopo (**fitness for purpose**)

6.2 I fattori critici per la qualità dello studio devono essere identificati in maniera prospettica. Tali fattori rappresentano caratteristiche di una sperimentazione fondamentali per la tutela dei partecipanti, per l'affidabilità e l'interpretabilità dei risultati e per le decisioni che si basano su tali risultati. L'approccio di **quality by design** consiste nel **concentrarsi sui fattori critici per la qualità dello studio al fine di massimizzare la probabilità che la sperimentazione raggiunga i propri obiettivi.**

6.3 Devono essere adottate strategie per evitare, rilevare, affrontare e prevenire il ripetersi di gravi non conformità alle GCP, al protocollo di studio e ai requisiti normativi applicabili.

ICH GCP E6(R3) - PRINCIPI

Principio VI: Qualità

“ Quality should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials “

Fit for purpose significa che tutto ciò che è progettato, implementato e raccolto in uno studio clinico deve essere **proporzionato, utile e sufficientemente accurato per garantire sicurezza, affidabilità e interpretabilità dei risultati.**

Quality by Design significa progettare lo studio in modo da **prevenire o minimizzare i rischi più rilevanti** per i partecipanti alla sperimentazione e per la gestione dei dati.

Cambio di approccio: da correttivo a proattivo

Fit for Purpose e Quality by Design



- **CtQF:** identificazione precoce dei fattori di rischio
- **Proporzionalità – Fit for purpose:** Adattare complessità, procedure e controlli del trial alla tipologia di studio, ai rischi e agli obiettivi
- **QbD:** Strutturare il protocollo e le procedure operative in modo da prevenire errori critici piuttosto che rilevarli solo tramite monitoraggio o ispezioni
- **Semplificazione e chiarezza:** ridurre la possibilità di ambiguità o interpretazioni diverse
- **Risk assessment:** approccio basato al rischio in tutte le fasi, dalla progettazione, conduzione, analisi e report finale
- **Coinvolgimento degli stakeholders:** integrare nella pianificazione il punto di vista di tutti gli attori coinvolti (ricercatori, promotore, pazienti, comitati etici, data manager, ecc.)

ICH GCP E6(R3)

Responsabilità del Promotore

ICH E6(R3) Guideline

3.12 Reports	23
3. SPONSOR	
3.1 Trial Design	
3.2 Resources	
3.3 Allocation of Activities	
3.4 Qualification and Training	
3.4.1 Medical Expertise	
3.5 Financing	24
3.6 Agreements	24
3.7 Investigator Selection	26
3.8 Communication with IRB/IEC and Regulatory Authority(ies)	26
3.8.1 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)	26
3.8.2 Confirmation of Review by IRB/IEC	26
3.9 Sponsor Oversight	26
3.10 Quality Management	27
3.10.1 Risk Management	28
3.11 Quality Assurance and Quality Control	29
3.11.1 Quality Assurance	29
3.11.2 Audit	29
3.11.3 Quality Control	30
3.11.4 Monitoring	30
3.12 Noncompliance	35
3.13 Safety Assessment and Reporting	35
3.13.1 Sponsor Review of Safety Information	35
3.13.2 Safety Reporting	36
3.13.3 Managing an Immediate Hazard	36
3.14 Insurance/Indemnification/Compensation to Participants and Investigators	37
3.15 Investigational Product(s)	37
3.15.1 Information on Investigational Product(s)	37
3.15.2 Manufacturing, Packaging, Labelling and Coding Investigational Product(s)	37
3.15.3 Supplying and Handling Investigational Product(s)	38

III. Annex 1

3. Sponsor

ICH E6(R3) Guideline

3.16 Data and Records	39
3.16.1 Data Handling	39
3.16.2 Statistical Programming and Data Analysis	43
3.16.3 Record Keeping and Retention	43
3.16.4 Record Access	44
3.17 Reports	44
3.17.1 Premature Termination or Suspension of a Trial	44
3.17.2 Clinical Trial/Study Reports	44
4. DATA GOVERNANCE – INVESTIGATOR AND SPONSOR	45
4.1 Safeguard Blinding in Data Governance	45
4.2 Data Life Cycle Elements	46
4.2.1 Data Capture	46
4.2.2 Relevant Metadata, Including Audit Trails	46
4.2.3 Review of Data and Metadata	47
4.2.4 Data Corrections	47
4.2.5 Data Transfer, Exchange and Migration	47
4.2.6 Finalisation of Data Sets Prior to Analysis	47
4.2.7 Retention and Access	48
4.2.8 Destruction	48
4.3 Computerised Systems	48
4.3.1 Procedures for the Use of Computerised Systems	48
4.3.2 Training	48
4.3.3 Security	49
4.3.4 Validation	49
4.3.5 System Release	50
4.3.6 System Failure	50
4.3.7 Technical Support	50
4.3.8 User Management	50
APPENDICES	52
Appendix A. INVESTIGATOR'S BROCHURE	52
A.1 Introduction	52
A.2 General Considerations	53

Responsabilità del Promotore

«La responsabilità dello sponsor comporta **l'implementazione di approcci proporzionati al rischio** per garantire i diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti alla sperimentazione e l'affidabilità dei risultati durante **tutto il ciclo di vita dello studio clinico**.»

3.1 Trial Design	3.9 Sponsor Oversight
3.2 Resources	3.10 Quality Management
3.3 Allocation of Activities	3.11 Quality Assurance and Quality Control
3.4 Qualification and Training	3.12 Noncompliance
3.5 Financing	3.13 Safety Assessment and Reporting
3.6 Agreements	3.14 Insurance/Indemnification/Compensation to Participants and Investigators
3.7 Investigator Selection	3.15 Investigational Product(s)
3.8 Communication with IRB/IEC and Regulatory Authority(ies)	3.16 Data and Records
	3.17 Reports

Responsabilità del Promotore

3.6 Agreements – 3.9 Sponsor Oversight

3.6 Contratti/Accordi

Con i centri, i providers di servizi (es. CRO, fornitori di tecnologia, ...) e altre parti

- 3.6.8 Lo sponsor deve garantire l'accesso alle informazioni e la supervisione e la revisione e aggiornamento contratti con i fornitori di servizi.

- 3.6.9 Lo sponsor dovrebbe garantire un'adeguata **supervisione delle attività** rilevanti correlate allo studio che vengono **trasferite ai fornitori di servizi**, incluse le attività ulteriormente subappaltate dal fornitore stesso.

3.9 Supervisione

- 3.9.5 Il range e l'estensione delle **misure di supervisione** dovrebbero essere adeguate allo scopo e alla complessità e alla sperimentazione e la supervisione dei sperimentatori e dei servizi sono aspetti fondamentali del **processo di oversight**. La supervisione da parte dello sponsor include i **processi di assicurazione e controllo di qualità relativi alle attività connesse allo studio svolte dagli sperimentatori e dai fornitori di servizi**.

Responsabilità del Promotore

Definizione della Governance

Costruzione del **team** multi disciplinare
Nomina del **Responsabile**
Chiarire ruoli e responsabilità

Assicurare che ci siano figure con competenze adeguate, responsabilità chiare e che lo sponsor mantenga la supervisione anche di attività delegate.

Pianificazione

Selezione dei fornitori/partner
Definizione delle metriche/KPI di performance e criteri per deviazioni

Garantire che le parti coinvolte siano competenti, e che ci siano parametri chiave per misurare il progresso e la qualità.

Definizione del piano di oversight

Stabilire le modalità di supervisione
Revisioni, audit: tempi
Gestione delle deviazioni
Documentazione dei flussi di comunicazione

Avere un **piano scritto, operativo e tracciabile che espliciti come lo sponsor controllerà le attività durante tutto lo studio**

Esecuzione

Audit e verifiche della documentazione, SOP, procedure e attività del fornitore
Revisione periodica dei rischi
Gestione delle non conformità

Garantire che lo studio si svolga come previsto, che le deviazioni vengano identificate e la qualità mantenuta

Documentazione

Registrazione sistematica delle riunioni di oversight e audit
Registro dei documenti e delle azioni intraprese
Report periodici

Avere **traccia verificabile di tutto il processo di oversight**, per trasparenza, ispezioni, ed evidenziare che lo sponsor ha adempiuto ai propri obblighi.

Responsabilità del Promotore

3.10 Quality Management

ICH GCP E6(R3) – PRINCIPI
Principio 7: Approccio basato sul rischio

Adottare i principi del RM

- I fattori critici vanno individuati in modo prospettico
- **Cambio di approccio: da correttivo a proattivo**

**Riunioni formali di
identificazione dei rischi**

Identificazione

Reporting

Revisione

Controllo

Comunicazione

Responsabilità del Promotore

3.16 Data and Records

3.16.1 Per i sistemi utilizzati o implementati dal ricercatore/istituzione:

(vi) **Valutare se tali sistemi**, se identificati come contenenti registri di origine nello studio (ad esempio, cartelle cliniche elettroniche, altri sistemi di registrazione per la raccolta di dati di origine e archivi del sito dello sperimentatore), **siano adeguati allo scopo** o se i rischi derivanti da problemi noti possano essere adeguatamente mitigati. **Questa valutazione deve avvenire durante il processo di selezione dei siti di sperimentazione clinica e deve essere documentata.**

(vii) these systems should be assessed for their fitness for purpose [...]

(viii) The assessment should be performed before being used in the trial [...]

ICH GCP E6(R3) - Annex 1, Sezione 4

ICH E6(R3) Guideline

2.13	Reports	23
3.	SPONSOR	23
3.1	Trial Design	23
3.2	Resources	24
3.3	Allocation of Activities	24
3.4	Qualification and Training	24
3.4.1	Medical Expertise	24
3.5	Financing	24
3.6	Agreements	24
3.7	Investigator Selection	26
3.8	Communication with IRB/IEC and Regulatory Authority(ies)	26
3.8.1	Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)	26
3.8.2	Confirmation of Review by IRB/IEC	26
3.9	Sponsor Oversight	26
3.10	Quality Management	27
3.10.1	Risk Management	28
3.11	Quality Assurance and Quality Control	29
3.11.1	Quality Assurance	29
3.11.2	Audit	29
3.11.3	Quality Control	30
3.11.4	Monitoring	30
3.12	Noncompliance	35
3.13	Safety Assessment and Reporting	35
3.13.1	Sponsor Review of Safety Information	35
3.13.2	Safety Reporting	36
3.13.3	Managing an Immediate Hazard	36
3.14	Insurance/Indemnification/Compensation to Participants and Investigators	37
3.15	Investigational Product(s)	37
3.15.1	Information on Investigational Product(s)	37
3.15.2	Manufacturing, Packaging, Labelling and Coding Investigational Product(s)	37
3.15.3	Supplying and Handling Investigational Product(s)	38

ICH E6(R3) Guideline

3.16	Data and Records	39
3.16.1	Data Handling	39
3.16.2	Statistical Programming and Data Analysis	43
3.16.3	Record Keeping and Retention	43
3.16.4	Record Access	44
3.17	Reports	44
3.17.1	Premature Termination or Suspension of a Trial	44
3.17.2	Clinical Trial/Study Reports	44
4.	DATA GOVERNANCE – INVESTIGATOR AND SPONSOR	45
4.1	Safeguard Binding in Data Governance	45
4.2	Data Life Cycle Elements	46
4.2.1	Data Capture	46
4.2.2	Relevant Metadata, In	46
4.2.3	Review of Data and M	46
4.2.4	Data Corrections	46
4.2.5	Data Transfer, Excha	46
4.2.6	Finalisation of Data S	46
4.2.7	Retention and Access	46
4.2.8	Destruction	46
4.3	Computerised Systems	48
4.3.1	Procedures for the Use of Computerised Systems	48
4.3.2	Training	48
4.3.3	Security	49
4.3.4	Validation	49
4.3.5	System Release	50
4.3.6	System Failure	50
4.3.7	Technical Support	50
4.3.8	User Management	50
APPENDICES		52
Appendix A. INVESTIGATOR'S BROCHURE		52
A.1	Introduction	52
A.2	General Considerations	53

III. Annex 1

4. Data Governance

Investigator and Sponsor

ICH GCP E6(R3) - Annex 1, Sezione 4

DATA GOVERNANCE – INVESTIGATOR AND **SPONSOR**

«Questa sezione fornisce indicazioni alle parti responsabili (cioè **ai ricercatori** e agli **sponsor**) sulla gestione appropriata **dell'integrità, della tracciabilità e della sicurezza dei dati**, permettendo così la corretta segnalazione, verifica e interpretazione delle informazioni relative allo studio clinico.»

La sicurezza dei partecipanti viene prima di tutto!
I dati vengono subito dopo...

ICH GCP E6(R3) - Annex 1, Sezione 4

DATA GOVERNANCE – INVESTIGATOR AND **SPONSOR**

Processi chiave devono coprire l'intero ciclo di vita dei dati con un focus sulla criticità dei dati stessi e devono essere **implementati in modo** **proporzionato e documentati in modo appropriato**



- (a) Processi per **garantire la protezione della riservatezza dei dati** dei partecipanti alla sperimentazione;
- (b) Processi per la **gestione dei sistemi computerizzati** per assicurare che siano **adeguati allo scopo e utilizzati in modo appropriato**;
- (c) Processi per salvaguardare gli elementi essenziali della sperimentazione clinica, come la randomizzazione, gli aggiustamenti di dose e il cieco;
- (a) Processi per supportare le decisioni chiave, come la finalizzazione dei dati prima dell'analisi, l'apertura del cieco, l'assegnazione ai set di dati per analisi, le modifiche al disegno dello studio clinico [...]

ICH GCP E6(R3) - Annex 1, Sezione 4

DATA GOVERNANCE – INVESTIGATOR AND **SPONSOR**

4.3 Computerised Systems

4.3.4 Validation

Quali sistemi?

Concetti chiave



Le attività possono essere delegate, le responsabilità **NO**



Pianificazione appropriata **basata sul rischio (RM e QbD)**



Gestione e **supervisione** multidisciplinare dello studio formalizzata
(**Oversight**)



Documentazione, documentazione, documentazione,...



Monitoraggio continuo che copre l'intero ciclo di vita dello studio

Impatto sul promotore no profit

Identif

Definizione della Governance

Costruzione del **team** multi disciplinare
Nomina del **Responsabile**
Chiarire ruoli e responsabilità

Assicurare che ci siano figure con competenze adeguate, responsabilità chiare e che lo sponsor mantenga la supervisione anche di attività delegate.

GCP R3 introducono sfide legate alla necessità di adottare approcci di risk-based management, con possibili **difficoltà di risorse** e competenze.



L'aumentata enfasi sulla documentazione elettronica e sulla qualità dei dati richiede **investimenti tecnologici** e organizzativi che possono risultare onerosi.

Comunicazione

Grazie

