

Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali. (2)

(1) Pubblicato nella Gazz. Uff. 14 gennaio 2012, n. 11.

(2) Emanato dal Ministero della salute.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto ministeriale 15 luglio 1997, recante «Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali», pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 184 del 9 agosto 2003, recante «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle norme della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico»;

Visto, in particolare, l'art. 20, comma 3, del richiamato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, che prevede che con decreto del Ministro della salute sono stabiliti i requisiti minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione connesse con la medesima, e considerato che tali organizzazioni si identificano con le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) di cui al paragrafo 1.20 dell'allegato 1 al richiamato decreto ministeriale 15 luglio 1997;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007, recante «Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali»;

Visto, in particolare, l'art. 6, comma 3, del richiamato decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, che disciplina la possibilità di delega delle proprie funzioni da parte del promotore a società, istituzioni od organizzazioni, nonché persone fisiche, in possesso dei richiamati requisiti minimi;

Visto il decreto del Ministro della salute 31 marzo 2008, recante «Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali»;

Vista la determinazione del direttore generale dell'AIFA del 23 dicembre 2008 «Autocertificazione dei requisiti minimi delle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'art. 7, commi 5 e 6, e dell'art. 8 del decreto ministeriale 31 marzo 2008»;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica del 18 novembre 2010, con il quale su conforme parere del Consiglio di Stato n. 3922/2009 è stato accolto il ricorso straordinario al Presidente della Repubblica per l'annullamento, previa sospensiva, del medesimo decreto 31 marzo 2008;

Ritenuto necessario dettare una nuova disciplina che, sostituendo integralmente quella già dettata con il decreto del Ministro della salute 31 marzo 2008, espliciti e dettagli ulteriori figure professionali e attività non previste dal precedente decreto;

Decreta:

Art. 1 Ambito di applicazione

1. Il presente decreto stabilisce i requisiti minimi di cui devono essere in possesso le organizzazioni private di cui all'art. 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, o qualsiasi altro organismo cui il promotore della sperimentazione ha affidato una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica e definite al successivo art. 2 organizzazioni di ricerca a contratto (CRO).

Art. 2 Definizioni

1. Ai fini del presente decreto si applicano le seguenti definizioni:

a) Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO): una società, un'istituzione, o un'organizzazione privata o qualsiasi altro organismo con cui il promotore della sperimentazione ha stipulato un contratto o ha stipulato altra forma di accordo, per affidare alla stessa una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica (stesura del protocollo, selezione dei centri e degli sperimentatori, selezione e utilizzazione del monitor, elaborazione dei report, analisi statistica, preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria ecc.), come previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa;

b) Norme di Buona Pratica Clinica (GCP): le norme di cui all'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997 e di cui al decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, richiamati in premessa;

c) Promotore della sperimentazione (sponsor): una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica. È altresì considerata promotore della sperimentazione una persona fisica o giuridica che, oltre ad assumersi la responsabilità sopraindicata, svolge il ruolo di sperimentatore presso le strutture di cui all'art. 1, comma 2, lettera a) del decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, limitatamente ai casi in cui si tratti di sperimentazioni a fini non industriali nell'ambito dei compiti istituzionali;

d) Monitor: la persona che valuta l'andamento dello studio presso i centri clinici, per garantire che la ricerca venga effettuata in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), delle disposizioni normative applicabili, delle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) ed è

responsabile delle attività di monitoraggio della sperimentazione come previsto dall'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997;

e) Assicurazione di qualità (QA): il complesso delle azioni pianificate e sistematiche che vengono predisposte per garantire:

1) che gli studi affidati alla CRO siano condotti e che i dati siano prodotti, documentati (registrati) e comunicati nel rispetto delle GCP e delle disposizioni normative applicabili;

2) che tutte le attività della CRO soddisfino i requisiti di qualità.

f) Verifica o auditing: il controllo sistematico ed indipendente delle attività e dei documenti pertinenti allo studio per determinare se siano state espletate le attività relative allo studio/centro sperimentale, e se i dati siano stati registrati, analizzati e accuratamente trasmessi in conformità al protocollo, alle Procedure Operative Standard della CRO e del promotore, alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alle disposizioni normative applicabili;

g) Responsabile della verifica o Auditor: la persona che assume la responsabilità e il relativo coordinamento delle attività della CRO connesse con la verifica o auditing;

h) Direttore medico o scientifico: la persona che assume la responsabilità tecnico-scientifica e il relativo coordinamento delle attività della CRO connesse con gli aspetti di carattere medico o scientifico;

i) Responsabile statistico: la persona che assume la responsabilità tecnico-scientifica e il relativo coordinamento delle attività della CRO connesse con gli aspetti di carattere statistico;

l) Monitor esperto: la persona in possesso dei requisiti di cui al successivo art. 4, comma 1 o 2 unitamente ai requisiti previsti al comma 5 del medesimo art. 4;

m) Auditor esperto: una persona in possesso dei requisiti di cui al successivo art. 5, comma 1 o 2 unitamente ai requisiti previsti al comma 5 del medesimo art. 5;

n) Sperimentazione: la sperimentazione clinica dei medicinali così come definita dalla lettera o), comma 1, dell'articolo 1 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200.

Art. 3 Requisiti minimi generali

1. La CRO per poter operare deve soddisfare almeno i seguenti requisiti generali:

a) requisiti di carattere organizzativo e strutturale:

1) esistenza di atto costitutivo della CRO e relativo statuto, coerente con l'obiettivo della CRO stessa;

2) esistenza di un elenco delle attività che la CRO si rende disponibile a compiere;

3) presenza di organigramma funzionale e organigramma nominativo nel quale siano definite le figure responsabili delle attività della CRO e le persone a tali attività attribuite;

4) presenza di direttore medico o direttore scientifico con laurea rispettivamente in medicina o in discipline scientifiche attinenti alle tematiche svolte dalla CRO, con documentata esperienza di almeno due anni in uno o più settori medico o scientifici di competenza della CRO;

5) presenza di personale qualitativamente idoneo e quantitativamente sufficiente alle attività previste;

6) dotazione di sede operativa adeguatamente strutturata per assicurare il corretto svolgimento delle attività di competenza della CRO e l'archiviazione protetta dei documenti riservati.

b) Requisiti di qualità:

1) presenza di procedure operative standard per le attività che la struttura si rende disponibile a compiere;

2) presenza di un sistema di assicurazione della qualità, impostato e definito secondo norme ISO o equivalenti, nonché messo in opera e mantenuto, e relativo manuale di qualità;

3) documentata attività di assicurazione della qualità (QA);

4) presenza di un responsabile QA, in possesso di diploma di laurea, con documentata esperienza di almeno 1 anno di attività pratica nel settore e con almeno 15 giorni, effettuati nell'ultimo biennio, di attività formativa teorica nel settore della assicurazione della qualità in generale e specifica per le attività della CRO; tale figura non è necessariamente sovrapponibile all'auditor sulle sperimentazioni di cui al successivo art. 5;

5) predisposizione e documentata attuazione di un programma annuale di formazione rivolta al personale dipendente e consulente;

6) conformità alle GCP di tutte le attività della CRO;

7) sistema di documentazione adeguato per assicurare la tracciabilità di tutte le attività della CRO.

c) Requisiti per l'aggiornamento del personale:

1) Il personale che svolge le attività di carattere tecnico-scientifico e di assicurazione controllo della qualità che la CRO si rende disponibile a compiere, nonché il personale di cui al comma 1, lettera a), punto 4), deve seguire, fatte salve diverse specifiche disposizioni, almeno 30 ore di aggiornamento ogni 12 mesi nelle tematiche relative alle funzioni ad esso attribuite. È esonerato da tale aggiornamento il personale amministrativo, finanziario, delle risorse umane e dei servizi generali.

Art. 4 Requisiti per l'attività di monitoraggio

1. Qualora la CRO svolga attività di monitoraggio, si dovrà dotare del relativo personale in possesso almeno dei seguenti requisiti:

a) possesso del diploma di laurea in discipline sanitarie/scientifiche attinenti alle tematiche da svolgere;

b) almeno 40 ore di formazione teorica effettuata nell'arco dei 12 mesi che precedono l'inizio delle attività di monitoraggio in relazione ai seguenti argomenti:

1) metodologia e normativa della sperimentazione clinica;

2) GCP;

3) norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP) con specifico riferimento al farmaco in sperimentazione;

4) farmacovigilanza;

5) sistemi di qualità e assicurazione di qualità;

6) compiti del monitor di cui al paragrafo 5.18 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997;

c) almeno 20 giorni di attività di monitoraggio in affiancamento a monitor esperti effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio. Tale affiancamento dovrà essere svolto almeno per il 50% durante le visite presso i centri sperimentali prima dell'avvio, durante l'esecuzione e dopo la conclusione di una sperimentazione; per il personale con documentata esperienza di coordinamento delle attività dei monitor, tramite specifica attività in sede svolta per almeno 6 mesi nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio, il minimo dei giorni di attività di monitoraggio in affiancamento richiesto è di 5 giorni, di cui almeno 3 durante le visite presso i centri sperimentali;

d) almeno 4 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitor, nei settori del controllo e/o della vigilanza sui medicinali e/o della sperimentazione clinica; in alternativa, ulteriori 40 giorni di attività di cui alla lettera c) effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio; in alternativa conseguimento di master universitario post laurea o scuola di perfezionamento o equivalente corso post laurea universitario in sperimentazioni cliniche o in scienze regolatorie o in discipline equivalenti, nei 36 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitoraggio;

e) formazione specifica sulla sperimentazione oggetto di monitoraggio.

2. Chiunque, alla data di entrata in vigore del presente decreto, abbia svolto le funzioni di monitor delle sperimentazioni di cui al paragrafo 5.18 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997, ed è in grado di documentare tale attività, è esentato dal possesso dei requisiti di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d) e può continuare a svolgere le proprie funzioni.

3. La CRO deve avvalersi di Monitor che, oltre ai requisiti di cui ai commi 1 e 2, seguano specifici aggiornamenti annuali di durata non inferiore a 30 ore su uno o più dei seguenti argomenti:

- a) metodologia e normativa sulla sperimentazione clinica;
- b) GCP;
- c) GMP con specifico riferimento al farmaco in sperimentazione;
- d) sistemi di qualità;
- e) farmacovigilanza;
- f) argomenti clinico-scientifici attinenti alle sperimentazioni cliniche;
- g) altri argomenti connessi con i compiti da espletare.

4. Per il monitoraggio di sperimentazioni o centri che utilizzano sistemi tecnologici avanzati, quali ad esempio schede di raccolta dati elettroniche (e-CRF) è necessario dimostrare di aver compiuto idonea formazione ed aggiornamento nello specifico settore.

5. Il Monitor esperto, come definito all'art. 2, lettera l), del presente decreto, è colui in grado di svolgere attività autonoma di monitoraggio e che annualmente esegue almeno 15 giorni in visite di monitoraggio.

6. Per il monitor e il monitor esperto, l'interruzione giustificata dell'attività non è di ostacolo alla ripresa della stessa e non comporta la perdita della qualifica. Tuttavia, per il solo monitor, nei casi di interruzione giustificata superiori a dodici mesi, prima della ripresa dell'attività autonoma di monitoraggio è necessario eseguire almeno 2 visite di monitoraggio in affiancamento a personale con la stessa qualifica e per le stesse attività.

Art. 5 Requisiti per l'attività di auditing sulle sperimentazioni o sui centri sperimentali

1. Qualora la CRO svolga attività di auditing sulle sperimentazioni o sui centri sperimentali, si dovrà dotare del relativo personale in possesso almeno dei seguenti requisiti:

- a) possesso del diploma di laurea o laurea specialistica, in discipline sanitarie/scientifiche attinenti alle tematiche da svolgere;
- b) almeno 60 ore di formazione teorica effettuata nell'arco dei dodici mesi che precedono l'inizio delle attività di auditing in relazione ai seguenti argomenti:
 - 1) sistemi di qualità e assicurazione di qualità;
 - 2) metodologia e normativa della sperimentazione clinica;
 - 3) GCP;
 - 4) norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP) con specifico riferimento al farmaco in sperimentazione;
 - 5) farmacovigilanza;

6) compiti dell'auditor di cui al paragrafo 5.19 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997;

c) almeno 20 giorni di attività di auditing in affiancamento a auditor esperti effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditor; tale affiancamento dovrà essere svolto almeno per il 50% durante le visite presso i centri sperimentali;

d) almeno 4 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditor, nei settori dell'assicurazione e/o controllo della qualità o della vigilanza sui medicinali o della sperimentazione clinica; in alternativa, ulteriori 40 giorni di attività di cui al punto c) o 60 giorni di attività come monitor effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditing; in alternativa, conseguimento di master universitario post laurea o scuola di perfezionamento o equivalente corso post laurea universitario in sperimentazioni cliniche o in scienze regolatorie o in discipline equivalenti, nei 36 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditor;

e) formazione specifica sulla sperimentazione oggetto di audit.

2. Chiunque, alla data di entrata in vigore del presente decreto, abbia svolto le funzioni di Auditor delle sperimentazioni di cui al paragrafo 5.19 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997, ed è in grado di documentare tale attività, è esentato dal possesso dei requisiti di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d) del presente articolo e può continuare a svolgere le proprie funzioni.

3. La CRO deve avvalersi di Auditor che, oltre ai requisiti di cui ai commi 1 e 2 del presente articolo, seguano specifici aggiornamenti annuali di durata non inferiore a 30 ore su uno o più dei seguenti argomenti:

a) metodologia e normativa sulla sperimentazione clinica;

b) GCP;

c) GMP per il farmaco in sperimentazione;

d) sistemi di qualità;

e) farmacovigilanza;

f) argomenti clinico-scientifici attinenti alle sperimentazioni cliniche;

g) altri argomenti connessi con i compiti da espletare.

4. Per l'auditing di sperimentazioni o centri che utilizzano sistemi tecnologici avanzati, quali ad esempio schede di raccolta dati elettroniche (e-CRF) è necessario dimostrare di aver compiuto idonea formazione ed aggiornamento nello specifico settore.

5. L'Auditor esperto, definito dall'art. 2, lettera m), del presente decreto, è colui in grado di svolgere attività autonoma di audit e che annualmente esegue almeno 12 giorni di audit.

6. Per l'auditor e l'auditor esperto, l'interruzione giustificata non è di ostacolo alla ripresa della stessa e non comporta la perdita della qualifica. Tuttavia, per il solo auditor, nei casi di interruzione giustificata superiori a dodici mesi, prima della ripresa dell'attività autonoma di auditing è necessario eseguire almeno 2 visite di audit in affiancamento a personale con la stessa qualifica e per le stesse attività.

7. Coloro che, alla data di entrata in vigore del decreto ministeriale 31 marzo 2008, essendo in possesso dei requisiti previsti dallo stesso, abbiano eseguito almeno 1 visita di audit, possono continuare tale attività anche se la laurea di cui sono in possesso non è in materie sanitarie/scientifiche.

Art. 6 Requisiti per l'analisi statistica e la gestione dei dati

1. Qualora la CRO svolga attività di analisi statistica di dati provenienti da sperimentazioni cliniche, si dovrà dotare di responsabile statistico qualificato, in possesso almeno dei seguenti requisiti:

a) laurea in una disciplina statistica o in disciplina equivalente per lo svolgimento dei propri compiti o laurea in una disciplina di tipo scientifico il cui piano di studi preveda un'adeguata formazione di tipo statistico o titolo universitario di specializzazione, di dottorato o di master in discipline statistiche di I o II livello;

b) almeno due anni di esperienza sulle tematiche di propria responsabilità;

c) aggiornamento annuale sulle tematiche di propria responsabilità.

2. Le attività di gestione dati dovranno essere svolte da personale qualificato e mediante software idonei e validati secondo quanto previsto dalle GCP.

3. Per le attività di cui al presente articolo la CRO dovrà dotarsi di strutture e di sistemi informatici adeguati a garantire la sicurezza fisica e logica dei dati.

Art. 7 Operatività e notifica dei requisiti

1. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto possono operare per sperimentazioni condotte sul territorio italiano, solo le CRO in possesso dei requisiti di cui agli articoli precedenti, fatto salvo quanto previsto dai commi successivi.

2. Chiunque, alla data di entrata in vigore del presente decreto, abbia compiuto la documentata funzione di direttore scientifico, oppure di QA, di cui all'art. 3, può proseguire lo svolgimento di tali funzioni anche se non è in possesso dei requisiti di laurea previsti dall'art. 3.

3. Chiunque, alla data di entrata in vigore del presente decreto, svolga la documentata funzione di responsabile statistico di cui all'art. 6, può proseguire nell'adempimento di tali funzioni anche se non è in possesso dei titoli universitari previsti nel medesimo art. 6, comma 1, lettera a).

4. Singoli professionisti o operatori che svolgano, nell'ambito delle proprie attività libero professionali o di consulenza e a seguito di contratto con il promotore delle sperimentazioni o con

una CRO, singole funzioni di cui al presente decreto, debbono possedere gli stessi requisiti previsti dallo stesso per l'espletamento di tali funzioni, e debbono operare nell'ambito del sistema di qualità di tali strutture.

5. Le CRO che, alla data di entrata in vigore del presente decreto, abbiano già trasmesso i propri requisiti, non sono tenute a presentarli nuovamente e possono continuare ad operare. Le CRO che, invece, si siano costituite dopo l'entrata in vigore del decreto ministeriale 31 marzo 2008, e non abbiano ancora provveduto alla registrazione nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC), per poter continuare ad operare debbono notificare, entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, il possesso dei predetti requisiti tramite autocertificazione, redatta conformemente a quanto previsto agli allegati al presente decreto, da trasmettere all'Ispettorato GCP e all'Ufficio Ricerca e Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA.

6. Nel caso di attivazione di nuove CRO successiva all'entrata in vigore del presente decreto, la notifica di cui al precedente comma 5 deve avvenire almeno 30 giorni prima dell'inizio delle attività.

7. Il possesso dei requisiti di cui al presente decreto, notificati ai sensi del presente articolo, può essere oggetto di verifica da parte dell'AIFA, nell'ambito dell'attività ispettiva prevista dall'art. 15 del decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211 e dai Capi V e VI del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200.

8. Le CRO, le Aziende farmaceutiche e i promotori di sperimentazioni cliniche devono rilasciare ai dipendenti e/o collaboratori aventi diritto e che ne facciano richiesta la documentazione attestante le attività eseguite inerenti il presente decreto.

Art. 8 Rappresentanza legale e responsabilità dei promotori

1. Le CRO con sede al di fuori dell'Italia che intendono svolgere attività nel territorio italiano devono avere legale rappresentanza in uno degli Stati Membri dell'Unione Europea e devono possedere requisiti almeno equivalenti a quelli di cui al presente decreto.

2. Il presente decreto non esonera i promotori delle sperimentazioni che affidano alle CRO una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, dalle responsabilità ad essi attribuite dalle norme vigenti in materia di sperimentazione.

Art. 9 Modalità di trasmissione delle informazioni

1. Le modalità per la trasmissione delle informazioni all'AIFA seguono quanto previsto dalla determinazione 23 dicembre 2008 citata in premessa.

Art. 10 Entrata in vigore

1. Il presente decreto sarà trasmesso alla Corte dei conti per la registrazione.

2. Il presente decreto sostituisce il decreto ministeriale 31 marzo 2008 ed entra in vigore il quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Allegato 1: omissis

Allegato 2: omissis