

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 8 agosto 2024

Linea guida in materia di semplificazione regolatoria ed elementi di decentralizzazione ai fini della conduzione di sperimentazioni cliniche dei medicinali in conformita' al regolamento (UE) n. 536/2014. (Determina n. 424/2024). (24A04319)

(GU n.194 del 20-8-2024)

IL PRESIDENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come da ultimo modificato dal decreto 8 gennaio 2024, n. 3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute» e successive modificazioni, e, in particolare, l'art. 12, commi 9, 10 e 11;

Visto il vigente regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016);

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nistico' e' stato nominato Presidente del consiglio di amministrazione dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale direttore tecnico-scientifico dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il regolamento UE n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE;

Visto il documento della Commissione europea e degli Stati membri «EU Recommendation Paper on Decentralised Elements in Clinical Trials (Version 01 - 13 December 2022)»;

Viste le Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) e successivi aggiornamenti;

Visto il documento EMA GCP Q&A n. B.11 (Rev. June 2023);

Considerata l'entrata in vigore del regolamento (UE) n. 536/2014, che insieme al progresso tecnologico e all'evoluzione dei disegni degli studi ha cambiato il contesto entro il quale vengono condotti gli studi clinici in Europa, introducendo un livello di armonizzazione pressoché completo e il coordinamento nelle attività di valutazione da parte degli Stati membri;

Considerato il trattamento dei dati personali, che deve essere svolto in conformità alla normativa rilevante in materia di protezione dei dati personali, incluse le disposizioni relative ad un eventuale trasferimento dei dati verso un Paese terzo, che non fa parte dell'Unione europea, e la presenza di una delle condizioni di liceità del predetto trasferimento previste dagli articoli 44 e successivi del regolamento (UE) 2016/679;

Considerate le peculiarità a livello nazionale di alcuni aspetti organizzativi, pur in un approccio coerente con le disposizioni generali applicabili a livello europeo e con le linee guida internazionali (ICH);

Visto il decreto del Ministro della salute 13 gennaio 2023, recante l'istituzione del «Tavolo di lavoro in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano», rinnovato con il decreto del Ministro della salute 11 gennaio 2024 e ricostituito nel «Tavolo di lavoro in materia di ricerca clinica con farmaci e dispositivi medici per uso umano» (denominato, tavolo di lavoro) con il decreto del Ministro della salute del 5 aprile 2024;

Tenuto conto delle raccomandazioni del tavolo di lavoro in materia di necessità di semplificazione organizzativa per le sperimentazioni cliniche e definizione dei requisiti a livello nazionale per agevolare la conduzione delle sperimentazioni cliniche, con particolare riferimento agli elementi di decentralizzazione;

Ravvisata pertanto, alla luce della piena applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014, la necessità di chiarire le disposizioni relative ad aspetti organizzativi delle sperimentazioni cliniche per quanto attiene agli ambiti di competenza nazionale;

Determina:

Art. 1

1. È approvata la linea guida in materia di semplificazione regolatoria ed elementi di decentralizzazione ai fini della conduzione di sperimentazioni cliniche dei medicinali in conformità al regolamento (UE) n. 536/2014, di cui all'allegato 1 al presente provvedimento.

2. La linea guida di cui all'art. 1 è applicabile a tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali.

Art. 2

1. La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 8 agosto 2024

Il Presidente: Nistico'

Allegato 1

Premesse

La presente linea guida è applicabile a tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali.

Si conferma la piena applicabilità a livello nazionale delle raccomandazioni espresse dagli organismi e gruppi di lavoro del network europeo, con particolare riferimento ai documenti pubblicati sul sito della Commissione europea, di ACT EU, del CTCEG e del GCP IWG (1) in quanto espressione di attività congiunte di valutazione e redazione da parte di tutte le Agenzie regolatorie ai tavoli europei, ai quali l'AIFA partecipa attivamente.

Le disposizioni della presente linea guida rappresentano quindi dei chiarimenti e una integrazione di quanto già descritto nei documenti di guidance redatti in materia nell'ambito del network

regolatorio europeo, relativamente ad alcuni aspetti specifici applicabili a livello nazionale per quanto concerne la presentazione della documentazione di domanda e conduzione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali.

La domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica ai sensi del regolamento (UE) n. 536/2014 non esonera dalla necessita' di altre eventuali autorizzazioni previste dalla normativa vigente in materia di organismi geneticamente modificati, stupefacenti e dai requisiti in materia di radioprotezione.

Scopo

La presente linea guida, rivolta esclusivamente agli aspetti di natura organizzativa specifici per l'Italia, fornisce chiarimenti affinche' possano essere correttamente applicate a livello nazionale disposizioni contenute o non espressamente proibite in norme e linee guida europee.

Gli argomenti trattati sono i seguenti:

- utilizzo di fornitori terzi di servizi;
- rimborso spese per i partecipanti alle sperimentazioni cliniche;
- indennita' di mancato guadagno per i partecipanti alle sperimentazioni cliniche;
- consegna del medicinale sperimentale al domicilio dei partecipanti;
- attribuzione dei costi relativi ai medicinali sperimentali e ausiliari;
- sperimentazioni cliniche nelle realta' extra-ospedaliere.

Ruolo dei fornitori terzi di servizi nello svolgimento di attivita', procedure e funzioni correlate alla conduzione degli studi clinici

L'evoluzione tecnologica e scientifica, la complessita' della conduzione delle sperimentazioni cliniche possono richiedere l'assolvimento di compiti che necessitano di competenze specifiche o risorse aggiuntive, che il sito sperimentale puo' non essere in grado di fornire o sostenere. Si possono citare a titolo esemplificativo, in maniera non esaustiva, la consegna del medicinale sperimentale, l'effettuazione di procedure previste dal protocollo di studio direttamente al domicilio del partecipante, o la fornitura di personale specializzato per assolvere specifici compiti.

A tal riguardo si raccomanda che vengano utilizzate in via prioritaria le risorse e le capacita' del sito sperimentale, ferma restando la possibilita' per lo stesso di avvalersi di fornitori terzi di servizi (di seguito fornitori di servizi), che possono essere messi a disposizione anche dal promotore. I siti sperimentali possono altresì attivare contratti di affidamento di alcune parti della sperimentazione a fornitori di servizi, in base ai medesimi criteri previsti per il promotore.

Al fine di evitare che, per la mancanza di risorse specifiche da parte di potenziali siti sperimentali, una porzione della popolazione risulti esclusa dalla partecipazione alla sperimentazione clinica, si forniscono di seguito chiarimenti affinche' i suddetti siti possano usufruire del supporto messo a disposizione dai promotori, anche dopo l'inizio della sperimentazione, nel rispetto delle norme e linee guida europee e del contesto nazionale ivi incluse le disposizioni in materia di protezione dei dati personali.

In accordo alle ICH-GCP, tra le responsabilita' del promotore c'e' quella di decidere il disegno dello studio e la relativa organizzazione pratica dello svolgimento, incluso il coinvolgimento preventivo o su richiesta dei siti sperimentali, di terze parti (fornitori di servizi) che possono supportare il lavoro dei centri stessi.

Tale possibilita' non e' in contrasto con la normativa vigente, purché siano rispettati alcuni aspetti fondamentali, come riportato nella EU Recommendation Paper on Decentralised Elements in Clinical Trials e nel testo della EMA GCP Q&A B.11

(2) .

Pur raccomandando di far riferimento a tali documenti, si riportano di seguito i principali requisiti necessari:

- i ruoli e le responsabilita' del promotore e del sito sperimentale devono essere distinti e delineati riguardo alla gestione del fornitore di servizi coinvolto, ai compiti ad esso

richiesti e alla protezione e trattamenti dei dati personali, evitando situazioni di conflitto d'interessi, garantendo la tutela dei diritti e della privacy dei soggetti partecipanti ad una sperimentazione clinica, nonché l'affidabilità e la qualità dei dati;

lo sperimentatore principale deve in ogni caso mantenere la responsabilità ultima di tutte le decisioni di carattere medico riguardanti la conduzione della sperimentazione clinica, mantenendo quindi una adeguata supervisione sull'operato del fornitore di servizi, dal quale deve ricevere tutte le informazioni che occorrono per poter svolgere le proprie mansioni come stabilite dalle ICH-GCP ed, essendo intitolato ad esprimersi, decidere se il fornitore di servizi e il suo operato sono adeguati nell'ambito della conduzione della sperimentazione clinica;

il fornitore di servizi deve essere formato adeguatamente sul protocollo di studio, con particolare riferimento ai compiti da svolgere, e ricevere adeguate istruzioni dal titolare del dato in ordine al trattamento dei dati personali;

poiché in alcuni casi, in relazione al compito assegnatogli, il fornitore di servizi e il proprio personale si trovano necessariamente a trattare dati personali dei partecipanti inerenti le particolari categorie, quali quelle della salute, esso deve essere individuato come responsabile del trattamento dei dati personali da parte del titolare del trattamento, che, in base alla tipologia di attività esternalizzata, potrà essere la struttura sanitaria/sito sperimentale o il promotore. Il fornitore di servizi scelto deve fornire al titolare del trattamento garanzie sufficienti per mettere in atto misure tecniche e organizzative adeguate, in modo tale che il trattamento soddisfi i requisiti del regolamento (UE) n. 679/2016 e garantisca la tutela dei diritti degli interessati;

i compiti effettuati da un fornitore di servizi devono essere chiaramente delineati in un contratto insieme alle specifiche responsabilità delle parti coinvolte (promotore, sperimentatore principale e fornitore di servizi) e pertanto quanto sopra esposto deve essere chiaramente indicato nel contratto tra promotore e fornitore di servizi;

il contratto, o emendamenti successivi al contratto, tra promotore e struttura sanitaria di appartenenza del sito sperimentale deve necessariamente menzionare, in una apposita sezione, il coinvolgimento nella sperimentazione clinica di tale fornitore di servizi e descrivere i poteri, compiti (inclusi i ruoli in materia di protezione dei dati personali) e le responsabilità dello sperimentatore principale nel rapporto con tale terza parte. A tal fine, si rende necessario che i siti sperimentali mettano in atto modalità organizzative atte a garantire che lo sperimentatore principale sia informato con il giusto anticipo sul contenuto della bozza di contratto tra promotore e struttura sanitaria, con particolare riferimento al coinvolgimento di un fornitore di servizi;

su tali basi, i trattamenti di dati personali che il fornitore di servizi svolge per conto del titolare struttura sanitaria o promotore, a seconda dei casi, e le correlate responsabilità, devono essere disciplinati nell'ambito degli specifici contratti o altro atto giuridico, a questo scopo predisposti.

Modalità di rimborso spese per i partecipanti alle sperimentazioni cliniche

E' consentito il rimborso delle spese relative ad alloggio, vitto, trasporti, sostenute dai partecipanti alle sperimentazioni cliniche al fine di recarsi presso il sito sperimentale. Tale rimborso può essere esteso all'accompagnatore, nel caso di partecipanti impossibilitati a viaggiare da soli.

Le modalità per il rimborso spese devono essere incluse nel Fascicolo di domanda iniziale (allegato 1 del regolamento (UE) n. 536/2014 p. 70) e sottoposte alla valutazione del Comitato etico nell'ambito della documentazione relativa alla parte II del dossier di sperimentazione. Tali informazioni devono essere descritte nel contratto di sperimentazione e nel consenso informato e/o nella informativa ai partecipanti, con la raccomandazione di includere anche le informazioni sui criteri e modalità previsti per il rimborso. Il rimborso può avvenire, mediante la fornitura di titoli

di viaggio o la possibilita' di effettuare le prenotazioni, evitando al partecipante di anticipare i costi.

E' possibile che i rimborsi siano concessi o erogati tramite un fornitore di servizi contrattualizzato dal promotore o dal sito sperimentale, purché si rispettino i principi applicabili in materia di fornitori di servizi, del trattamento dei dati e il rapporto sia descritto nel contratto tra promotore e sito sperimentale.

Indennita' di mancato guadagno per i partecipanti alle sperimentazioni cliniche

E' consentito prevedere una indennita' per mancato guadagno esclusivamente nel caso di volontari sani e nei casi previsti dal regolamento (UE) n. 536/2014 (articoli 31, 32, 33). Analogamente ai rimborsi spese, i criteri di accesso alla indennita' per mancato guadagno, le rispettive modalita' di erogazione e la relativa documentazione devono essere descritti nel contratto di sperimentazione e nella informativa al partecipante e sottoposti alla valutazione del Comitato etico nell'ambito della documentazione relativa alla parte II del dossier di sperimentazione.

Per l'eventuale utilizzo di fornitori di servizi si applica quanto già previsto in materia di rimborso spese.

Fornitura diretta dei medicinali sperimentali e dispositivi al domicilio dei partecipanti

Di norma i medicinali e i dispositivi utilizzati nella sperimentazione sono inviati dal promotore alla farmacia del sito sperimentale che provvederà al loro controllo, registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

Considerando che il regolamento (UE) n. 536/2014 all'art. 51 impone la completa tracciabilità del medicinale sperimentale, ma non pone limiti in merito alla fornitura, e' possibile prevederne la consegna direttamente al domicilio indicato dal partecipante.

La consegna può essere effettuata tramite la farmacia ospedaliera, farmacia territoriale delegata, deposito o fornitore di servizi, ove giustificato, sulla base di uno specifico risk assessment (es. disegno dello studio, condizioni del partecipante, necessita' di decentralizzazione, etc.), e tipologia di farmaco, quando le condizioni, modalita' di trasporto e conservazione lo consentano.

Attribuzione dei costi relativi a medicinale sperimentale, medicinale ausiliario, dispositivi, terapie di background e altri prodotti

L'art. 92 del regolamento (UE) n. 536/2014 prevede che i costi dei medicinali sperimentali (IMP (3) previsti sia nel braccio sperimentale che di controllo), medicinali ausiliari (AxMP) (4) , dispositivi medici marcati CE (utilizzati per la somministrazione o preparazione), le soluzioni utilizzate per la diluizione dei prodotti e delle procedure specificatamente previste dal protocollo, non siano a carico del partecipante, fatte salve le competenze degli Stati membri ai fini della definizione della propria politica sanitaria e dell'organizzazione e prestazione dei servizi sanitari e assistenza medica.

Nel contesto italiano, l'espressione «non sono a carico del soggetto» deve essere interpretata in maniera estensiva, ricomprendendo la finanza pubblica e il Servizio sanitario nazionale (SSN). Pertanto, il costo di nessun medicinale sperimentale o ausiliario, dispositivo medico o procedure previste dal protocollo di sperimentazione deve essere addebitato al soggetto, al SSN o al sito sperimentale, nel rispetto del principio secondo cui nessuna spesa aggiuntiva deve essere posta a carico dei partecipanti allo studio o delle finanze pubbliche.

A tale proposito, si conferma che nell'ambito del regolamento (UE) n. 536/2014:

sono a carico del promotore i medicinali ausiliari, inclusi i dispositivi medici e le procedure non oggetto di sperimentazione, ma previsti dal protocollo, indipendentemente dallo stato di autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) in Italia e dall'utilizzo nelle condizioni di autorizzazione, che vengono somministrati ai partecipanti esclusivamente in virtù della loro partecipazione alla sperimentazione.

Rientrano in questa categoria:

a) medicinale con A.I.C. in Italia, usato secondo le

condizioni autorizzative indicate nell'A.I.C., obbligatoriamente previsto dal protocollo come trattamento necessario per la corretta realizzazione della sperimentazione (es. prodotti impiegati per valutare l'end-point in una sperimentazione, quali traccianti per indagini radiologiche o nucleari o per l'esecuzione di test funzionali), inclusi gli eventuali trattamenti previsti dal protocollo per prevenire e mitigare o curare reazioni connesse con il medicinale sperimentale (IMP), o per trattare i casi di inefficacia dell'IMP (rescue therapies);

b) medicinale con A.I.C. in Italia, ma utilizzato al di fuori delle condizioni autorizzative previste;

c) Challenge agents: sostanze utilizzate per produrre reazioni fisiologiche necessarie alla realizzazione della sperimentazione e che possono anche essere senza A.I.C., purché di uso consolidato nella prassi clinica.

Per i farmaci ausiliari, qualora dotati di A.I.C., e per il materiale necessario allo svolgimento della sperimentazione è privilegiata la fornitura diretta da parte del promotore; tuttavia, nel caso tale modalità non fosse applicabile, è consentito l'acquisto direttamente da parte del sito sperimentale, previa previsione contrattuale del rimborso da parte del promotore dei costi sostenuti a tal fine, secondo procedure che consentano una corretta distinzione di tali voci di spesa rispetto agli acquisti legati alle attività assistenziali della struttura e a carico del SSN, in modo che le stesse vengano equamente attribuite secondo le rispettive finalità di ricerca clinica o di assistenza al fine di prevenire eventuali errori di imputazione delle spese;

possono rimanere a carico dei soggetti o del SSN, a seconda del caso, i medicinali non oggetto di sperimentazione, con A.I.C. in Italia e utilizzati in indicazione o secondo usi consentiti dalle norme, incluse le procedure che comunque sarebbero state utilizzate per i partecipanti, anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione. In particolare:

a) terapie di background: prodotti utilizzati secondo le specifiche condizioni autorizzative (A.I.C.) e di ammissione alla rimborsabilità a carico del SSN o secondo usi consentiti dalle norme, somministrati indipendentemente dalla partecipazione del soggetto alla sperimentazione per il trattamento della condizione di cui lo stesso è affetto;

b) medicinali non oggetto di sperimentazione, con A.I.C. in Italia, previsti dal protocollo e che comunque sarebbero stati somministrati ai soggetti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione, per la prevenzione e la cura di reazioni avverse/effetti collaterali di terapie standard di background, come anche previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.

È opportuno che l'elenco dei medicinali sperimentali rispetto a quelli che non costituiscono costi aggiuntivi venga definito in anticipo rispetto alla definizione del contratto tra promotore e struttura sanitaria di appartenenza del sito sperimentale, al momento della finalizzazione del documento di fattibilità presso il sito.

Sperimentazioni cliniche nelle realtà extra-ospedaliere

Nell'ambito dello svolgimento di sperimentazioni cliniche relative a condizioni di salute pubblica è possibile utilizzare centri clinici, al di fuori di strutture ospedaliere, incluse le Residenze sanitarie assistenziali (RSA), o assimilabili, e istituzioni pubbliche.

(1) EudraLex	volume	10
(https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en)	-	ACT
(https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu)	-	CTCG
(https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html)	-	GCP-IWG
(https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-clinical-practice/good-clinical-practice-inspectors-working-group)		

- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>
- (3) «medicinale sperimentale»: un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica.
- (4) «medicinale ausiliario»: un medicinale utilizzato in quanto necessario nell'ambito di una sperimentazione clinica, in accordo al protocollo, ma non come medicinale sperimentale.