

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 31 marzo 2008.

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

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto ministeriale 15 luglio 1997, «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 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 ministeriale 17 dicembre 2004, «Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria»;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 9 novembre 2007, «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 strutture in possesso dei richiamati requisiti minimi;

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, di seguito definite 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 con cui il promotore della sperimentazione ha stipulato un contratto 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, 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 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: un 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.

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, coerenti 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 alme-

no 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;

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 della CRO deve seguire, fatte salve diverse specifiche disposizioni, almeno 10 giorni di aggiornamento annuale nelle tematiche relative alle funzioni ad esso attribuite.

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 10 giorni di formazione teorica effettuata nell'arco dei dodici 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 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 30 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% nelle visite presso i centri sperimentali, prima dell'avvio, durante l'esecuzione e dopo la conclusione di una sperimentazione;

d) almeno 6 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di monitor, nei settori del controllo o della vigilanza sui medicinali o della sperimentazione clinica; in alternativa, ulteriori 60 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 in sperimentazioni cliniche o in scienze regolatorie o in discipline equivalenti;

e) formazione specifica sulla sperimentazione oggetto di monitoraggio.

2. Coloro che nei trenta mesi che precedono la data del presente decreto abbiano svolto le funzioni di monitor delle sperimentazioni di cui al paragrafo 5.18 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997, dimostrabili

con almeno 110 giorni di documentata attività di monitoraggio o di auditing, di cui almeno il 50% svolta in visite nei centri sperimentali, sono esentati dal possesso dei requisiti di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d) e possono continuare a svolgere le proprie funzioni, fatto salvo quanto previsto dal comma 4.

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 10 giorni 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.

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;

b) almeno 10 giorni 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 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 30 giorni di attività di auditing in affiancamento a auditor esperti effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditor;

d) almeno 6 mesi di attività nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditor, nei settori del controllo o della vigilanza sui medicinali o della sperimentazione clinica; in alternativa, ulteriori 60 giorni di attività di cui alla lettera c) o 60 giorni di attività come monitor effettuati nei 12 mesi precedenti l'inizio dell'attività autonoma di auditing;

e) formazione specifica sulla sperimentazione oggetto di audit.

2. Coloro che nei trenta mesi che precedono la data del presente decreto abbiano svolto le funzioni di auditor delle sperimentazioni di cui al paragrafo 5.19 dell'allegato 1 al decreto ministeriale 15 luglio 1997, dimostrabili con almeno 110 giorni di documentata attività di auditing, di cui almeno il 50% svolta in visite nei centri sperimentali, sono esentati dal possesso dei requisiti di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d) e possono continuare a svolgere le proprie funzioni, fatto salvo quanto previsto dal comma 4.

3. La CRO deve avvalersi di auditor che, oltre ai requisiti di cui ai commi 1 e 2, seguano specifici aggiornamenti annuali di durata non inferiore a 10 giorni 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.

Art. 6.

Requisiti per l'analisi statistica e la gestione dei dati

1. Qualora la CRO svolga attività di analisi statistica e di gestione di dati (Data Management) 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;

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 in Italia solo le CRO in possesso dei requisiti di cui agli articoli precedenti, fatto salvo quanto previsto dai commi successivi.

2. Coloro che alla data del presente decreto abbiano compiuto per almeno due anni la documentata funzione di direttore scientifico, oppure di QA, di cui all'art. 3, possono proseguire tali funzioni anche se non sono in possesso dei requisiti di laurea previsti dal richiamato art. 3.

3. Coloro che alla data del presente decreto abbiano svolto per almeno due anni la documentata funzione di responsabile statistico di cui all'art. 6 possono proseguire nell'adempimento di tali funzioni anche se non 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 dal medesimo decreto per l'espletamento di tali funzioni, e debbono operare nell'ambito del sistema di qualità di tali strutture.

5. Le CRO che prima dell'entrata in vigore del presente decreto siano in possesso dei requisiti ivi previsti, per poter continuare ad operare debbono notificare, prima della entrata in vigore del medesimo decreto, il possesso dei predetti requisiti tramite autocertificazione redatta conformemente a quanto previsto da apposita Determinazione del Direttore Generale dell'AIFA, emessa in pari data a questo decreto, da trasmettere all'Ispettorato GCP e all'Ufficio Sperimentazioni Cliniche dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

6. Nel caso di attivazione di nuove CRO successiva alla entrata in vigore del presente decreto, la notifica di cui al 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 di cui all'art. 15 del decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211 e di cui ai Capi V e VI del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200.

Art. 8.

Rappresentanza legale

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.

Art. 9.

Effetti sull'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I risultati di sperimentazioni per le quali il promotore abbia delegato in tutto o in parte le proprie responsabilità a CRO italiane che non abbiano i requisiti di cui al presente decreto o a CRO estere che non abbiano requisiti almeno equivalenti a quelli di cui al presente decreto non sono presi in considerazione ai fini della valutazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Il presente decreto entra in vigore il novantesimo giorno dalla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, fatto salvo il disposto dell'art. 7, comma 5 che entra in vigore il giorno stesso della pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 31 marzo 2008

Il Ministro: TURCO

*Registrato alla Corte dei conti il 20 giugno 2008
Ufficio di controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 4, foglio n. 267*

08A08765

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

DECRETO 23 ottobre 2008.

Riconoscimento, alla sig.ra Wainig Sabrina, di titolo di studio estero, quale titolo valido per l'iscrizione al ruolo degli agenti di affari in mediazione.

IL DIRETTORE GENERALE
PER LA CONCORRENZA E I CONSUMATORI

Visto il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 206, recante «Attuazione della direttiva 2005/36/CE relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali, nonché della direttiva 2006/100/CE che adegua determinate direttive sulla libera circolazione delle persone a seguito dell'adesione di Bulgaria e Romania»;

Vista la domanda con la quale la sig.ra Wainig Sabrina, cittadina austriaca, ha chiesto il riconoscimento del titolo di laurea in scienze sociali ed economiche con indirizzo in economia aziendale, conseguito presso la Karl-Franzens-Universität di Graz (Austria) per l'esercizio in Italia della professione di agente di affari in mediazione;

Visto il parere emesso dalla Conferenza di servizi di cui all'art. 16 del decreto legislativo n. 206/2007 nella riunione del giorno 29 settembre 2008, che ha ritenuto il titolo di studio posseduto dall'interessata idoneo ed attinente all'esercizio dell'attività di agente di affari in mediazione, ai sensi della legge 3 febbraio 1989, n. 39, senza necessità di applicare alcuna misura compensativa, in virtù della completezza della formazione professionale documentata;

Sentito il conforme parere dell'Associazione di categoria FIEPET Confesercenti;