

Q&A al DM 15 novembre 2011 “Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali” (Gazzetta Ufficiale n. 11 del 14 gennaio 2012).

#### Q&A 1.1

**Chiarimento relativo al titolo di studio richiesto dall’articolo 4, comma 1, lettera a) del Decreto del 15 novembre 2011: Una laurea Triennale in Infermieristica conseguita nel novembre costituisce un titolo sufficiente o è necessaria una Laurea Specialistica per poter svolgere l’attività di monitoraggio?**

Il Decreto del 15 novembre 2011 si riferisce al diploma di Laurea che, come stabilito nella Legge 19 novembre 1990, n.341 "Riforma degli ordinamenti didattici universitari" si svolgeva nelle facoltà, con una durata non inferiore a quattro anni e non superiore a sei. L’assetto formativo universitario è stato modificato dalle successive riforme per allineare il sistema universitario italiano a quello del resto dell'Unione europea e negli Stati Uniti d'America, prevedendo un gradino intermedio nell'alta formazione dei cittadini. Con le riforme Universitarie attuate con il primo DM 509/99 e successivamente con il DM 270/04 l’istruzione superiore è stata articolata su più cicli prevedendo un primo ciclo (corso di studi) al termine del quale è conseguito un titolo definito “Laurea” e un successivo ciclo che permette il conseguimento di una Laurea specialistica (Ordinamento previgente (1999) o una Laurea specialistica (Nuovo ordinamento (2004). Pertanto il “diploma di laurea” universitario a cui fa riferimento il DM 15 novembre 2011 corrisponde alle attuali Lauree specialistiche e magistrali. Per verificare l’equiparazione tra Lauree di vecchio ordinamento, Lauree specialistiche e Lauree magistrali è possibile consultare la tabella allegata al Decreto Interministeriale 9 luglio 2009.

#### Q&A 1.2

**Il Direttore scientifico/medico della CRO deve essere un dipendente o può essere anche un consulente?**

Il Direttore scientifico/medico è una figura che ha dei requisiti ben specifici (almeno 2 anni di esperienza in uno o più settori medico o scientifici di competenza della CRO) e con l’obbligo di avere 30 ore di aggiornamento ogni 12 mesi nelle tematiche relative alle funzioni ad esso attribuite. Questo significa che, oltre a dover essere presente in organigramma, deve avere una

certa continuità che non può essere assicurata con un contratto di consulenza sulla base del quale può verificarsi una presenza saltuaria.

### Q&A 1.3

**In organigramma deve essere riportato un numero minimo di CRA (dipendente e/o freelance)?**

Il numero minimo di figure di CRA non è stabilito da DM, ma deve essere, ovviamente, proporzionato al numero di studi che la CRO si ripropone di seguire.

### Q&A 1.4

**Per la figura del CRA (contract research assistant) l'art. 4, comma 1, lettera d) del DM 15 novembre 2011 recita: "almeno 4 mesi di attività [...] nei settori del controllo e/o della vigilanza sui medicinali e/o della sperimentazione clinica".**

**Le seguenti figure professionali:**

- study coordinator,
- farmacista ospedaliero,
- medical reviewer,
- clinical trials assistant (CTA),
- regulatory affair,
- project manager,
- quality assurance,
- auditor GxP,

**rispondono ai requisiti richiesti dall'articolo e, di conseguenza, possono svolgere il ruolo di CRA?**

Le figure professionali indicate nella lista svolgono attività correlate ai medicinali e possono essere considerate adeguate ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera d), ma è fondamentale che, tra le attività svolte, sia ricompresa l'attività di controllo e/vigilanza sui medicinali e/o della sperimentazione clinica e questa sia riportata nel CV. Qualunque altra figura professionale che contempra tali attività può essere considerata valida.

### Q&A 1.5

**In accordo al decreto ministeriale del 15 novembre 2011 sul CRA, una CRA (Clinical Research Associate) residente in Italia, che opera da diversi anni in altri paesi europei e vorrebbe registrarsi come CRA in Italia, cosa deve fare per poter esercitare come CRA in Italia? Quali sono i requisiti richiesti dal suddetto decreto ministeriale?**

Per esercitare l'attività di monitor in Italia è necessario rispondere ai requisiti richiamati nell'art.4 del DM 15 novembre 2011. Tali requisiti devono essere posseduti sia da un CRA che svolga l'attività come dipendente di una CRO sia da un CRA freelance, che operi sempre all'interno del sistema di qualità della CRO con cui ha un contratto.

Si fa presente che il DM 15 novembre 2011 all'art.4, comma 2 specifica che "chiunque all'entrata in vigore del DM abbia svolto le funzioni di monitor delle sperimentazioni 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". Ciò significa che chi, già svolgesse l'attività, anche se all'estero, quando non erano ancora richiesti tali requisiti, può continuare a farlo,

tenendo presente, come sopra riportato, che deve mantenere documentazione attestante tale attività.

#### Q&A 1.6

**L'art. 3 del DM 15 novembre 2011 che disciplina i requisiti minimi generali prevede al comma 1, lett. a), punto 1) "esistenza di atto costitutivo della CRO e relativo statuto, coerente con l'obiettivo della CRO stessa. Alla luce di tale previsione, nell'atto costitutivo di una CRO l'oggetto sociale deve intendersi esclusivo o è possibile anche inserire l'attività che andrà a svolgere la CRO all'interno di un oggetto sociale più ampio?**

L'art. 3 del suddetto DM prevede che l'atto costitutivo sia coerente con l'obiettivo della CRO stessa, intendendosi tale coerenza rivolta sicuramente all'attività che la CRO intenda svolgere nell'ambito del settore a cui il DM è rivolto (sperimentazione clinica) senza con ciò escludere la possibilità di coinvolgimento della CRO in altre attività di più ampia portata.

Ad ogni modo, qualunque altra attività in cui la CRO si trovi ad essere coinvolta non deve in nessun modo comportare ricadute negative sull'espletamento delle attività certificate ai sensi del DM stesso.

#### Q&A 1.7

**Quante visite di monitoraggio devono essere eseguite annualmente da un "Monitor esperto" e da un "Monitor"?**

Il DM all'art. 4, comma 5, chiarisce che un monitor si possa ritenere "esperto" quando sia in grado di svolgere attività autonoma di monitoraggio e che annualmente esegua almeno 15 giorni in visite di monitoraggio. Fermo restando il raggiungimento della qualifica di cui all'art. 4, comma 1, non vi sono indicazioni di un numero di visite minime per il monitor che non sia esperto al fine del mantenimento della qualifica di monitor. Tuttavia, al successivo comma 6 si chiarisce che, l'interruzione "giustificata" di attività non comporta perdita di qualifica né per il monitor esperto né per il monitor (che non sia ancora esperto). Lo stesso comma richiede però solo al monitor che non è esperto la necessità di effettuare almeno 2 visite di monitoraggio in affiancamento per la ripresa dell'attività autonoma.

#### Q&A 1.8

**Nel caso in cui una società operante estero, in qualità di CRO (Organizzazione di Ricerca a Contratto), debba svolgere la propria attività su territorio italiano, deve autocertificarsi presso AIFA?**

**Per poter operare, la CRO deve rispettare dei requisiti minimi, così come riportato nel D.M. del 15 novembre 2011? L'Organizzazione deve essere necessariamente certificata ISO oppure è sufficiente essere strutturati in tal senso?**

Nel caso in cui una società operante estero, in qualità di CRO, debba svolgere la propria attività su territorio italiano, la stessa deve autocertificarsi presso AIFA.

La CRO per poter operare deve rispettare i requisiti minimi generali, così come riportato nel D.M. 15 novembre 2011.

La CRO non deve essere necessariamente certificata ISO ma deve essere strutturata sulla base di quanto esposto nel suddetto decreto.

## Q&A 1.9

**Nel Decreto CRO 15 novembre 2011, si richiede che ogni CRO abbia le seguenti figure:**

- direttore scientifico/medico,
- responsabile del QA.

**Queste figure si possono trovare all'estero se si tratta di una CRO internazionale?**

**Quando diventa indispensabile che queste posizioni siano coperte anche localmente?**

L'articolo 3, comma 1 del DM 15.novembre.2011 ("Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali") stabilisce che la CRO per poter operare deve soddisfare a requisiti generali, tra i quali: la 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, la presenza di Direttore medico o Direttore scientifico e la presenza di un Responsabile QA.

L'articolo 8, comma 1 stabilisce inoltre che: "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".

Pertanto, nel caso in cui si tratti di CRO internazionale, con legale rappresentanza in uno degli Stati Membri della UE, che abbia autocertificato all'AIFA il possesso dei requisiti previsti dal suddetto decreto, le posizioni di Direttore medico/scientifico e di Responsabile QA non necessariamente debbono essere coperte a livello locale (sede italiana).

Nel decreto non sono previsti neppure casi particolari in cui si rende indispensabile che tali figure siano presenti a livello locale.

## Q&A 1.10

**Certificazione CRA - Il decreto 15 novembre 2011 relativo ai requisiti minimi delle CRO si applica anche a CRO straniere, nell'ambito di studi multicentrici in cui sono coinvolti anche centri italiani, anche quando tali CRO effettuano attività esclusivamente presso i centri NON italiani? Oppure si applica solo a CRO che svolgono tali attività presso sedi Italiane (monitoraggio o audit di centri situati in Italia)? La CRO estera che è attiva solo presso sedi estere deve certificarsi comunque? Nel caso in cui una CRO effettui attività sia in centri italiani che esteri, il rispetto dei requisiti minimi del decreto CRO previsti per Monitor e Auditor è richiesto solo al personale che svolge tale attività presso i centri italiani o a tutto il personale?**

Il decreto CRO si riferisce esclusivamente alle CRO che operano in Italia (sia italiane che straniere), non potendo una disposizione italiana regolare attività che si svolgano all'infuori del territorio nazionale.

Se la CRO non opera su centri italiani non deve autocertificarsi ai sensi del decreto CRO.

Si sottolinea che i requisiti minimi generali (articolo 3 del decreto CRO) devono essere posseduti e autocertificati da tutte le CRO, anche estere, che operano in Italia.

I requisiti previsti per l'attività di monitoraggio, auditing, analisi statistica e gestione dei dati debbono essere posseduti esclusivamente dal personale che opera in Italia (o per l'Italia).

## Q&A 1.11

**Certificazione CRA - Un candidato CRA ha lavorato con un contratto a tempo determinato per un anno e mezzo come Project Manager in una azienda farmaceutica, anche con funzioni di coordinamento delle attività dei monitor ed effettuando 5 giorni di attività di monitoraggio di cui 3 al centro, così come previsto dall'articolo 4, comma 1, lettera c). Il candidato ha più volte richiesto all'Azienda il rilascio di una certificazione che attestasse l'attività da lui espletata, quest'ultima si è però rifiutata chiedendogli invece di effettuare una autocertificazione su carta intestata dell'azienda, mettendo il nome di un referente, responsabile delle attività di monitoraggio dell'azienda stessa.**

**Tale autocertificazione, emessa quando ancora il candidato lavorava in quell'azienda, può essere considerata valida?**

Sulla base di quanto riportato dall'art. 7, comma 8 del D.M. 15 novembre 2011, le CRO, le Aziende Farmaceutiche ed 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 al DM 15 novembre 2011. Qualora il dipendente non riesca ad ottenere tale certificazione da un'azienda può produrre un'autocertificazione relativa al possesso dei requisiti che egli voglia autocertificare. Rimane in essere che ai sensi dell'articolo 7, comma 7 del suddetto decreto, **il possesso di tali requisiti, può essere oggetto di verifica da parte dell'AIFA,**