

Guida alla presentazione della domanda di autorizzazione alla Sperimentazione Clinica che preveda l'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale (AI) o di Machine Learning (ML)

AIFA Agenzia Italiana del Farmaco

Gruppo di lavoro AIFA che ha redatto la guida

Coordinamento: D. Gramaglia

Ufficio Sperimentazione Clinica: D. Gramaglia, D. A. Dri, M. Massella, N.M. Verrelli, G. Praticò

Area Pre Autorizzazione: S. Petraglia

Settore Innovazione e Strategia del Farmaco: P. Foggi, M. Di Marzo

Ufficio Innovazione e Scientific Advice EMA: E. Agricola

Elaborazione diagrammi e tabelle: D. A. Dri

Testi: D. A. Dri, E. Agricola, M. Di Marzo, M. Massella, N.M. Verrelli

Disponibile sul Portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

www.aifa.gov.it

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
2. AVVERTENZE	4
3. ELENCO ABBREVIAZIONI	5
4. GUIDA ALLA PRESENTAZIONE DI SC CHE PREVEDA SISTEMI DI AI/ML.....	6
4.1. LETTERA DI TRASMISSIONE PER LA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLA SC	6
4.2. VALUTAZIONE BENEFICIO-RISCHIO	7
4.3. INQUADRAMENTO NORMATIVO	8
4.4. TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI.....	9
4.5. CONVALIDA, VALUTAZIONE CLINICA, PRESTAZIONE.....	10
4.6. CYBERSECURITY	11
4.7. DATASET & BIG DATA.....	11
4.8. SITO ISTITUZIONALE MINISTERO DELLA SALUTE	12
4.9. ALTRE INFORMAZIONI UTILI	12
5. CONTATTI.....	12
6. RINGRAZIAMENTI	12
ANNEX I	
CT & AI/ML GENERAL SUBMISSION WORKFLOW.....	13
ANNEX II	
CASE STUDIES.....	14
CASE STUDY 1.....	14
CASE STUDY 2.....	16

1. INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni si è registrato un aumento del numero di applicazioni cliniche basate sull'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale (AI) o di Machine Learning (ML), con un conseguente impatto anche sulle attività delle Autorità Competenti (AC) coinvolte nella valutazione di Sperimentazioni Cliniche (SC).

L'applicazione di sistemi di AI o di ML può supportare un più rapido accesso a prodotti medicinali innovativi e ad una medicina personalizzata, determinando una rapida evoluzione del contesto delle SC che recepiscono, arricchendosi, gli sviluppi dell'innovazione scientifica e tecnologica. Le fonti principali di evidenza scientifica per l'autorizzazione di prodotti medicinali innovativi rimangono, sempre e comunque, robuste SC^[1].

L'Ufficio Sperimentazione Clinica (USC) ha recentemente rilevato la presentazione di domande di autorizzazione di SC che utilizzano e/o generano dati derivanti dall'applicazione di modelli di AI o ML, ovvero che risultano essere disegnate o gestite sulla base di detta applicazione e che, pertanto, vengono impattate da tali sistemi.

L'applicazione di modelli di AI o ML, tuttavia, dimostra profili di criticità nel momento di riconduzione al contesto normativo vigente applicabile alle sperimentazioni cliniche, nella misura in cui non ne sia definito un corretto inquadramento regolatorio oppure non vengano adeguatamente ed in via preliminare discussi e valutati i rischi associati. In termini di rischio, possono citarsi i seguenti esempi, generalizzati e non esaustivi: non disporre di una piena validazione dei nuovi metodi o tecniche, non garantire l'affidabilità dei datasets, non assicurare la qualità degli algoritmi, la trasparenza e la sicurezza dell'evidenza clinica generata.

Si evidenzia che, a livello europeo, sono in corso iniziative volte a promuovere l'innovazione in ambito farmaceutico e ad analizzare il relativo impatto sull'attuale quadro normativo e regolatorio con lo scopo di facilitare lo sviluppo e rendere disponibili ai pazienti le soluzioni innovative. A tal proposito, si segnala la disponibilità da parte dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) di avviare un dialogo precoce con gli sviluppatori attraverso i canali dell'Innovation Task Force (ITF) e del Scientific Advice Working Party (SAWP). L'ITF è un gruppo multidisciplinare, a cui partecipano esperti di EMA e delle agenzie regolatorie nazionali, il cui scopo è avviare un dialogo precoce sulle terapie e tecnologie emergenti e sui prodotti *borderline*, per i quali non è ancora presente una solida esperienza scientifica e/o normativa. Il SAWP, invece, fornisce *advice* specifici per metodi e strumenti innovativi per lo sviluppo di farmaci, incluse tecnologie digitali^[2].

Le tematiche legate all'innovazione tecnologica e scientifica sono inoltre approfondite dall'EU-Innovation Network (EU-IN), il gruppo europeo promosso dall' Heads of Medicines Agencies (HMA) e dall'EMA e composto dagli Uffici Innovazione Europei e dall'ITF di EMA. Scopo del network è supportare l'innovazione nelle prime fasi di sviluppo di farmaci, prodotti, tecnologie e processi innovativi, con attenzione volta anche alla realtà accademica e alle piccole e medie imprese. Compito dell'EU-IN è, dunque, quello di affrontare le problematiche regolatorie concernenti l'innovazione, al fine di incentivare la ricerca e, al contempo, rendere disponibile ai pazienti l'innovazione in maniera tempestiva, garantendone i requisiti regolatori.

Infine, alla luce della necessità di mettere in atto un approccio integrato ed efficace in materia di innovazione ed accesso precoce ai medicinali, da tre anni è stata avviata nel network europeo

¹ Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - Pharmaceutical Strategy for Europe - COM(2020) 761 final - 25.11.2020

² Questions and answers: Qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products - EMA/219860/2020 - Human Medicines Division – 1 June 2020

l'iniziativa dell'INNO-Group, che si basa sull'interazione costante e diretta e sulle discussioni integrate tra i principali gruppi di lavoro dedicati alle tematiche dell'innovazione, della ricerca e dell'accesso ai medicinali (SAWP, CTFG, EU-IN e EUnetHTA), con un approccio condiviso nella gestione delle innovazioni emergenti, per identificare i percorsi regolatori più efficienti che consentano un rapido accesso alle strategie terapeutiche innovative.

A livello nazionale, l'AIFA promuove il dialogo precoce in tema di innovazione e partecipa attivamente al processo di risposta alle esigenze e alle sfide che ne derivano, con il fine, in linea con il contesto europeo, di garantire ai pazienti l'accesso e l'utilizzo delle innovazioni tecnologiche. Pertanto, l'Ufficio Innovazione e Scientific Advice EMA (UISA) incontra gli sviluppatori nell'ambito di Innovation meeting, occasioni in cui i quesiti in materia di prodotti, tecnologie o processi innovativi vengono discussi in maniera trasversale a tutti gli Uffici dell'Agenzia competenti per la materia.

Nonostante gli sforzi per impostare un'iniziativa globale su AI/ML nell'Unione Europea (UE)^[3,4], numerose sono le criticità che il *network* regolatorio deve ancora affrontare per poter recepire la trasformazione digitale, anche in considerazione della relativa lentezza nell'aggiornamento dei processi regolatori e della carenza di standard normativi, linee guida e criteri per la validazione e utilizzo di dati sanitari dei pazienti, di AI e di ML^[5].

Nelle more della formalizzazione da parte degli organismi competenti dell'UE e/o internazionali di una linea guida dedicata a SC che prevedano l'utilizzo di sistemi di AI o di ML, l'USC ritiene necessario condividere le informazioni al momento disponibili, al fine di ottimizzare il processo di trasmissione di domande di autorizzazione di SC, già oggi impattate da AI/ML, riconoscendone l'innovazione ma, al tempo stesso, inquadrandone l'evoluzione entro la cornice regolatoria attualmente vigente e garantendo un profilo di beneficio-rischio positivo per i soggetti in sperimentazione.

A tale scopo l'AIFA, in base all'esperienza ed al confronto tra gli Uffici direttamente interessati, ha predisposto il presente documento, interfacciandosi per consultazione e revisione con alcuni degli attori potenzialmente coinvolti nel processo di valutazione e autorizzazione.

2. AVVERTENZE

Il presente documento contiene una raccolta di informazioni, raccomandazioni e riferimenti a norme, documenti e pubblicazioni, che costituiscono una guida di indirizzo generale, strumento utile agli Sponsors per ottimizzare la documentazione a supporto della domanda di autorizzazione di SC per le quali sia previsto l'utilizzo di sistemi di AI o di ML.

Esso si configura come un "documento vivo" in quanto le informazioni ivi contenute sono potenzialmente soggette a continuo aggiornamento sulla base di nuove acquisizioni scientifiche e/o pubblicazione di linee guida dedicate aggiornate e/o di modifiche normative in materia.

³ Communication from the Commission to the European Parliament, the European Council, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - Artificial Intelligence for Europe - COM(2018) 237 final - 25.4.2018 Pagina 4 di 17

⁴ Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down harmonised rules on Artificial Intelligence (Artificial Intelligence Act) and amending certain Union legislative Acts on a European approach for Artificial Intelligence - COM(2021) 206 final - 21.4.2021

⁵ European medicines agencies network strategy to 2025 - EMA/85501/2020

3. ELENCO ABBREVIAZIONI

AC: Autorità Competente

AI: Intelligenza Artificiale

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

CTFG: Clinical Trials Coordination and Facilitation Group

DGDMF: Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio Farmaceutico

EMA: Agenzia europea dei medicinali

EU-IN: EU-Innovation Network

EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment

GDPR: General Data Protection Regulation

HMA: Heads of Medicines Agencies

IMP: Investigational Medicinal Product

ITF: Innovation Task Force

IVDR: In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation

MDR: Medical Devices Regulation

MdS: Ministero della Salute

MDSW: Medical Device Software

ML: Machine Learning

RWE: Real world evidence data

SAMD: Software as Medical Device

SC: Sperimentazione Clinica

SAWP: Scientific Advice Working Party

UISA: Ufficio Innovazione e Scientific Advice EMA

Unione Europea: UE

USC: Ufficio Sperimentazione Clinica

4. GUIDA ALLA PRESENTAZIONE DI SC CHE PREVEDA SISTEMI DI AI/ML

4.1 LETTERA DI TRASMISSIONE PER LA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLA SC

Una SC può prevedere l'utilizzo od essere impattata da un modello di AI o tecnica di ML. Nel caso in cui la SC preveda l'utilizzo di sistemi di AI o di ML è necessario indicarlo nel "MODELLO DELLA LETTERA DI TRASMISSIONE PER LA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE ... (I-II-III-IV)", reperibile presso il sito istituzionale dell'Agenzia al seguente *link*: <https://www.aifa.gov.it/modulistica-sperimentazione-clinica>.

Inoltre, qualora le relative informazioni non siano già disponibili all'interno del Protocollo, nel caso in cui si rilevino una o più interazioni tra la SC e AI/ML, è necessario fornire per ciascuna di esse informazioni dettagliate in merito a:

<ul style="list-style-type: none"> • Il tipo di modello e il livello di interazione previsto con la SC
<ul style="list-style-type: none"> • Se il modello è o non è oggetto di indagine clinica nel contesto della SC (es. correlazione con obiettivi e/o endpoints della SC)
<ul style="list-style-type: none"> • L'impatto previsto dall'utilizzo del sistema di AI/ML (es. diritti, sicurezza, benessere dei soggetti, dati o risultati della SC, ecc...)

A titolo di esempio, si riportano a seguire alcuni degli utilizzi potenziali di AI/ML nel contesto di SC:

<ul style="list-style-type: none"> • <i>IMP discovery and development</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Disegno del Protocollo
<ul style="list-style-type: none"> • Conduzione della SC
<ul style="list-style-type: none"> • Eleggibilità dei soggetti in SC
<ul style="list-style-type: none"> • Segnalazione di Eventi Avversi
<ul style="list-style-type: none"> • Sicurezza e tossicità del Prodotto Medicinale
<ul style="list-style-type: none"> • Qualità e validazione dei dati
<ul style="list-style-type: none"> • Assicurazione di qualità
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Real world evidence data (RWE)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Supporto alla decisione clinica
<ul style="list-style-type: none"> • Aderenza alla terapia
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Supply chain</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Applicazione a <i>wearables</i> e app

Nel caso in cui i sistemi di AI/ML siano oggetto di indagine clinica nel contesto delle SC, per ulteriori informazioni sulla sperimentazione clinica dei dispositivi medici, si raccomanda di contattare preventivamente l'Ufficio 6 - Sperimentazione clinica dei dispositivi medici presso la Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio Farmaceutico (DGDMF) del Ministero della Salute (Mds).

In generale, affinché un software, e quindi anche un sistema AI/ML, sia qualificabile come dispositivo medico, devono sussistere le seguenti condizioni^[6]:

- 1) deve essere un programma informatico, ovvero, deve essere costituito da un set di istruzioni che prendono in ingresso dati di input e restituiscono dati di output;
- 2) deve avere uno scopo medico secondo quanto stabilito dall'Art. 2(1) del MDR, quali diagnosi, prevenzione, monitoraggio, trattamento, a prescindere dal fatto che esso sia indipendente o che partecipi all'influenza l'uso del dispositivo. Lo scopo medico viene stabilito dal fabbricante all'interno della destinazione d'uso del dispositivo stesso e deve essere confermato dall'evidenza clinica;
- 3) deve rivolgere le proprie azioni al beneficio di un singolo paziente.

4.2 VALUTAZIONE BENEFICIO-RISCHIO

Se i diritti, la sicurezza, il benessere dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, i dati o i risultati della SC risultano impattati da un modello di AI o tecnica di ML, dovrà essere presentata una specifica valutazione del beneficio-rischio associato all'utilizzo del modello di AI o di ML, qualora non sia già disponibile all'interno del Protocollo. Si raccomanda inoltre di riportare le relative informazioni nel Consenso Informato.

Dovranno inoltre essere presentati ulteriori dati e informazioni^[7,8,9,10] a supporto del modello di AI/ML, anche a conferma dei requisiti per applicazioni di AI ad alto rischio^[11] e dei principi di eticità^[12,13,14], relativamente e non limitatamente a:

• L'utilizzo previsto del modello
• Lo scopo dell'utilizzo e relativo valore aggiunto (e/o beneficio per i soggetti in SC) ascrivibile all'impiego di AI/ML
• Chi ne siano gli utilizzatori nel contesto della SC (personale sanitario, soggetti in sperimentazione, ecc...)
• La tipologia di modello con specifica dell'algoritmo/i utilizzato/i e della versione
• Eventuali precedenti utilizzi e il livello di evidenza della qualità degli studi usati per costruire il modello
• La tipologia (incluso ad esempio il formato originale dei dati, se trattasi di dati strutturati o non strutturati), l'origine e la modalità di acquisizione dei dati utilizzati, l'affidabilità,

⁶ MDCG 2019-11-Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR

⁷ Cruz Rivera S. et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. Nat Med. 2020 Sep;26(9):1351-1363. doi: 10.1038/s41591-020-1037-7

⁸ Liu X. et al. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. Nat Med. 2020 Sep;26(9):1364-1374. doi: 10.1038/s41591-020-1034-x

⁹ Vollmer S. et al. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. BMJ. 2020 Mar 20;368:l6927. doi: 10.1136/bmj.l6927

¹⁰ Norgeot B. et al. Minimum information about clinical artificial intelligence modeling: the MI-CLAIM checklist. Nat Med. 2020 Sep;26(9):1320-1324. doi: 10.1038/s41591-020-1041-y

¹¹ White paper on Artificial Intelligence - A European approach to excellence and trust - COM(2020) 65 final - 19/2/2020

¹² Ethics guidelines for trustworthy AI - High-Level Expert Group on Artificial Intelligence - 8 April 2019

¹³ EU guidelines on ethics in artificial intelligence: Context and implementation - September 2019

¹⁴ Intelligenza Artificiale e Medicina: Aspetti Etici – Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza le Biotecnologie e le Scienze della vita – 29 maggio 2020

<p>sicurezza, standardizzazione del/i <i>dataset</i>, potenziali <i>bias</i> (rappresentatività dei dati con la popolazione in studio, indicazione terapeutica, genere, ecc...) e come vengono gestiti eventuali dati mancanti e/o di bassa qualità (e/o un <i>Data Management Plan</i> comprensivo di tutte le informazioni)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Riproducibilità e trasparenza: la possibilità e le modalità di accesso ai <i>datasets</i> e al modello (da parte dell'AC, dei soggetti in SC, del pubblico, ecc...)
<ul style="list-style-type: none"> • L'<i>output</i> previsto e la correlazione con gli obiettivi ed endpoint della SC
<ul style="list-style-type: none"> • Dettagli sulla fase di <i>training</i> del modello (incluso ad esempio caratteristiche e indipendenza di <i>training</i> e <i>test sets</i>), convalida e la prestazione del modello
<ul style="list-style-type: none"> • Un <i>Risk Assessment</i>^[15] (e/o un <i>Risk Management Plan</i> comprensivo di tutte le informazioni)
<ul style="list-style-type: none"> • Nel caso si configuri quale dispositivo medico un software di supporto alla decisione, è necessario che tale condizione venga espressamente considerata in uno specifico <i>Risk Assessment</i> e che il Fabbricante alleggi alla documentazione tecnica la descrizione dettagliata dell'algoritmo, dei <i>dataset</i> coinvolti e dei cambiamenti significativi che sono previsti nel caso di sistemi che, durante il funzionamento, variano attraverso l'apprendimento (<i>learning</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Riportare il livello di trasparenza del flusso di dati e dei risultati e l'interpretabilità da parte delle AC, indicando ad esempio se sussiste la disponibilità di un metodo e/o di strumenti di interpretazione del risultato (altro software o funzionalità aggiuntiva del modello di AI), ovvero fornire spiegazione su come funzioni l'algoritmo nel prendere le decisioni, focalizzandosi sulla dimostrazione e sulla conferma che il sistema che utilizza AI/ML è sicuro e appropriato per il compito previsto^[16]
<ul style="list-style-type: none"> • Informazioni sulla eventuale marcatura CE del dispositivo
<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche di sicurezza e di prestazione del dispositivo
<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità di riprodurre i risultati e verifica della validità esterna
<ul style="list-style-type: none"> • Conformità con <i>General Data Protection Regulation</i> (GDPR)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Storage</i> dei dati e <i>cybersecurity</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Usability</i>, <i>data governance</i>, <i>hardware/interface requirements</i>, ecc...

4.3 INQUADRAMENTO NORMATIVO

Prima di inoltrare una richiesta di autorizzazione di una Sperimentazione Clinica, è necessario valutare preventivamente l'inquadramento regolatorio dei modelli di AI o metodi di ML riconducendone l'utilizzo e la valutazione all'interno del contesto normativo italiano ed europeo vigente, con corretta individuazione dell'Autorità Competente (AC) di riferimento.

Si precisa che l'AC sulle indagini cliniche dei dispositivi medici è il MdS. Inoltre, nel caso in cui si rilevi che il sistema di AI/ML sia classificabile come software dispositivo medico, si raccomanda la consultazione delle pagine web dedicate alle indagini cliniche di dispositivi medici pubblicate sul sito del MdS e di contattare preventivamente l'Ufficio 6 - Sperimentazione clinica dei dispositivi medici, presso la DGDMF del MdS.

Si segnala che un caso specifico di software dispositivo medico è il software di supporto alle decisioni per trattamenti medici (*Medication Decision Support Software*), destinato ad essere usato dagli operatori sanitari per ottimizzare il piano terapeutico di un paziente identificando possibili controindicazioni, possibili interazioni fra vari medicinali e la necessità di aggiustamenti nella dose.

Pagina 8 di 17

¹⁵ Reflection paper on risk based quality management in clinical trials - EMA/269011/2013 - 18 November 2013

¹⁶ Contribution to the discussion on the European Commission's Data Strategy and AI White Paper Report by the EIT Health Consultative Group, 31st May 2020

Tale software è usato per scopi di prevenzione, monitoraggio, trattamento o attenuazione di una malattia e, quindi, deve essere considerato a tutti gli effetti un dispositivo medico^[17].

A tale scopo si riportano a seguire alcune informazioni di utilità.

Natura di software dispositivo medico o di supporto alle decisioni

Documento	Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR
Link	https://ec.europa.eu/docsroom/documents/37581/attachments/1/translations/en/renditions/native
Documento	Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices
Link	https://ec.europa.eu/docsroom/documents/35582/attachments/1/translations/en/renditions/native
Documento	Infographic - Is your software a Medical Device?
Link	https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_mdcg_2021_mdsw_en.pdf
Documento	Proposal for a Regulation Of The European Parliament And Of The Council Laying Down Harmonised Rules On Artificial Intelligence (Artificial Intelligence Act) And Amending Certain Union Legislative Acts.
Link	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=COM:2021:206:FIN
Documento	IMDRF/CYBER WG/N60FINAL:2020 Principles and Practices for Medical Device Cybersecurity
Link	http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-200318-pp-mdc-n60.pdf
Documento	IMDRF/SaMD WG/N41FINAL:2017 Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation
Link	http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-samd-n41-clinical-evaluation_1.pdf

4.4 TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Si raccomanda di prestare attenzione alla base giuridica per il trattamento dei dati personali in accordo alla normativa vigente.

A tale scopo si riportano a seguire alcune informazioni di utilità.

General Data Protection Regulation (GDPR)

¹⁷ Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Version 1.22 (05-2019)

Documento	Regulation (EU) 2016/679 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation).
Link	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN
Documento	The impact of the General Data Protection Regulation (GDPR) on artificial intelligence
Link	https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/641530/EPRS_STU%282020%29641530_EN.pdf
Documento	Question and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation and the General Data Protection Regulation
Link	https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/qa_clinicaltrials_gdpr_en.pdf
Documento	Parere 3/2019 relativo alle domande e risposte sull'interazione tra il regolamento sulla sperimentazione clinica e il regolamento generale sulla protezione dei dati (articolo 70, paragrafo 1, lettera b))
Link	https://edpb.europa.eu/sites/edpb/files/files/file1/edpb_opinionctrq_a_final_it.pdf

4.5 CONVALIDA, VALUTAZIONE CLINICA, PRESTAZIONE

Si raccomanda di valutare preventivamente la documentazione necessaria ad attestare convalida, valutazione clinica e prestazione.

A tale scopo si riportano a seguire alcune informazioni di utilità.

Medical Device Coordination Group (MDCG) documents

Documento	MDCG 2020-1 Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software March 2020
Link	https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_1_guidance_clinic_eva_md_software_en.pdf

Standards for software development (per un elenco completo, ulteriori informazioni e/o aggiornamenti si raccomanda la consultazione del sito <https://www.iso.org/>)

Documento	ISO/UNI/IEC/EN (e.g. IEC 62304:2006: 'Medical device software - Software life cycle processes'; and relevant updates
Link	https://www.iso.org/

Documento	EC 80002-1:2009 Medical Device Software - Part1: guidance on the application of ISO 14971:2007 with reference to IEC 62304
Link	https://www.iso.org/
Documento	IEC 80001-1 Risk management aspects
Link	https://www.iso.org/
Documento	EC 82304-1:2016 Health software – Part1: General requirements for product safety
Link	https://www.iso.org/
Nota	A new standard ISO/AWI TS 82304-2. Health software - Part 2: Health and wellness apps—Quality and reliability is under development.
Link	https://www.iso.org/

4.6 CYBERSECURITY

Si raccomanda di valutare preventivamente la gestione della sicurezza informatica. A tale scopo si riportano a seguire alcune informazioni di utilità.

Documento	MDCG 2019-16 Guidance on Cybersecurity for medical devices
Link	https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_cybersecurity_en.pdf

4.7 DATASET & BIG DATA

Si raccomanda di valutare preventivamente la gestione dei *datasets* e il formato dei dati utilizzati. A tale scopo si riportano a seguire alcune informazioni di utilità.

Documento	HMA/EMA Joint Task Force on Big Data – Interim (Phase I) report
Link	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf
Documento	HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: ‘Evolving Data-Driven Regulation’
Link	https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hma-ema-joint-big-data-taskforce-phase-ii-report-evolving-data-driven-regulation_en.pdf

4.8 SITO ISTITUZIONALE MINISTERO DELLA SALUTE

Pagina istituzionale	Per ulteriori informazioni sulla sperimentazione clinica dei dispositivi medici, si raccomanda di contattare l'Ufficio 6 - Sperimentazione clinica dei dispositivi medici presso la DGDMF del Mds
Link	http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=1229

4.9 ALTRE INFORMAZIONI UTILI

Documento	Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD)
Link	https://www.fda.gov/files/medical%20devices/published/US-FDA-Artificial-Intelligence-and-Machine-Learning-Discussion-Paper.pdf
Documento	White paper from COCIR related to AI in the EU Medical device legislation
Link	https://www.cocir.org/fileadmin/Position_Papers_2020/COCIR_Analysis_on_AI_in_medical_Device_Legislation_-_Sept._2020_-_Final_2.pdf

5. CONTATTI

E' possibile contattare l'AIFA per quesiti relativi alle SC al seguente indirizzo e-mail: sperimentazione.clinica@aifa.gov.it

6. RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia per il supporto e la collaborazione tutti coloro con i quali il documento è stato condiviso per consultazione e revisione.

ANNEX II

CASE STUDIES

According to requests for authorisation of CTs received at the USC, foreseeing the use of AI/ML in CTs, we are reporting hereby a few Case Studies illustrating potential scenarios, in order to share information and optimize the CT assessment process.

Please note that these scenarios are merely examples and do not cover all possibilities, which should be evaluated individually.

CASE STUDY 1

AI/ML: A supercomputing platform (AI) was utilized to find several promising molecules able to support treatment of condition-1. Among these molecules, IMP1 was found as a promising molecule to treat condition-1 with a dual activity. IMP1 has a Marketing Authorisation (MA) for indication-0.

Protocol: The aim of the clinical trial is to assess the efficacy of two different doses of IMP1 for preventing the evolution of condition-1 towards severe and critical disease.

Discussion: AI/ML was used in order to select the IMP. IMP1 has previously obtained a MA for indication-0. Additional safety and non clinical data may be necessary due to the use of IMP1 for the treatment of condition-1 not covered by the MA for indication-0. However, there is no direct impact on the rights, safety and well being of trial subjects, data or results of the CT, due to the use of AI/ML only in the selection of the best molecule for treatment of condition-1. Therefore, relevant data and details of the AI model are not expected to be discussed in the clinical trial application.

CASE STUDY 2

AI/ML: An AI model has been built based on a standardized ML platform that also includes other algorithms and Deep Learning. Based on a retrospective analysis on a specific population, the results will serve to build an AI-based computational framework identifying potential prognostic biomarkers and molecular predictors of therapeutic response.

In the prospective part of the project, the AI model has been adopted to analyze the subject profile in order to identify good or poor responders to therapy in a prospective CT study, with the same population.

Protocol: The primary objective of the study is the assessment of the efficacy of the AI model. The allocation to the best treatment option is performed following the indication of each subject's profile as resulted from the computational framework platform based on AI. The AI guide the Investigator to choose the best therapy based on a personalized medicine approach.

Discussion: The objective of the study is not related to the safety/efficacy of the IMP but focus on the efficacy of the AI. The study cannot be assessed under the legal basis of Directive 2001/20/EC, as transposed into the Italian Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Note: Even in the case the AI/ML was not object of study in the context of the CT, it would be nevertheless used to select the best treatment option for a subject to be allocated in the CT, this would be therefore classified as a clinical decision support software.

Medical device regulatory framework needs to be consulted and medical device Competent Authority should be contacted.

