



"Validazione del ruolo dell'AI nel piano di sviluppo dei farmaci: strumenti regolatori a supporto"

Federico De Angelis, MD

Specialista in Ematologia

Ufficio Procedure Centralizzate

EMA Clinical Assessor Haematology

AIFA – Italian Medicines Agency

Email: f.deangelis@aifa.gov.it

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X facoltativo
2. Consulenza per una società	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
10. Gravi ragioni di convenienza	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Federico De Angelis**, secondo il Regolamento per la prevenzione e gestione dei conflitti di interessi all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato con Delibera CdA n.9 del 12 febbraio 2025.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Gli sviluppatori dovrebbero rispettare **gli standard regolatori** sin dalle fasi di sviluppo.

I Regolatori devono adattarsi alla **rapidità** degli aggiornamenti tecnologici.



Dialogo continuo è essenziale
Lavorare insieme per un **beneficio comune**.

Scienza Regolatoria*
Per guidare l'evoluzione regolatoria

“Una varietà di discipline scientifiche per valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti medicinali e per supportare il processo decisionale regolatorio durante l'intero ciclo di vita di un medicinale. Include sia le scienze biomediche e sociali di base sia quelle applicate e contribuisce alla valutazione degli standard regolatori esistenti, così come allo sviluppo di nuovi strumenti, metodi, principi e standard utilizzati nello sviluppo dei medicinali, fornendo al contempo indicazioni sui requisiti necessari per la loro valutazione.”

European Medicines Regulatory Network (EMRN)



National Competent Authorities
(NCA)



Supporting research
and development

Recommendations for
marketing authorisation

Pharmacovigilance

Inspection



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



- Strategic **advisory group**
- To maximise data **interoperability, exchange and use** across the EU network, the **access** to data and **generation** of evidence, and the beneficial utilisation of **AI**
- Proposals and advice to HMA and EMA MB (still the strategic decision makers), reporting at least bi-annually

Focuses on:

Regulatory data: Data submitted to, created by or controlled **within regulatory procedures** (master data essential for the network's interoperable operations and product shortage and safety monitoring, regulatory submissions, and procedure data).

Data supporting evidence on medicines: Data used **to generate evidence** on the use, safety, quality or efficacy/effectiveness of medicines (clinical trial raw data, pooled clinical trials data, real world data such as electronic health records, registry data and claims data, datasets from spontaneously reported suspected adverse drug reaction, and genomics, proteomics and metabolomics datasets. This may also include non-clinical data, chemistry, manufacturing and controls (CMC) data, and supply data).



Strategy and governance:

- Strategy
- Governance

Data analytics

AI

Interoperability

Data analytics:

- Review of advanced or innovative methodologies and of new data types for evidence generation
- Real-world data, clinical study data, EudraVigilance data, non clinical data, genomic data

Data analytics

Artificial Intelligence :

- Guidance, policy and product support
- Tools and technologies
- Collaboration and change management
- Experimentation

AI

Data interoperability:

- Data asset discovery, cataloguing and metadata management
- Data quality management
- Organisational and semantic interoperability

Interoperability

Stakeholder engagement and change management:

- Change management strategy
- Network skills and knowledge
- Stakeholder engagement and communication

Data analytics

AI

Interoperability

Guidance and international initiatives :

- Guidance
- International initiatives

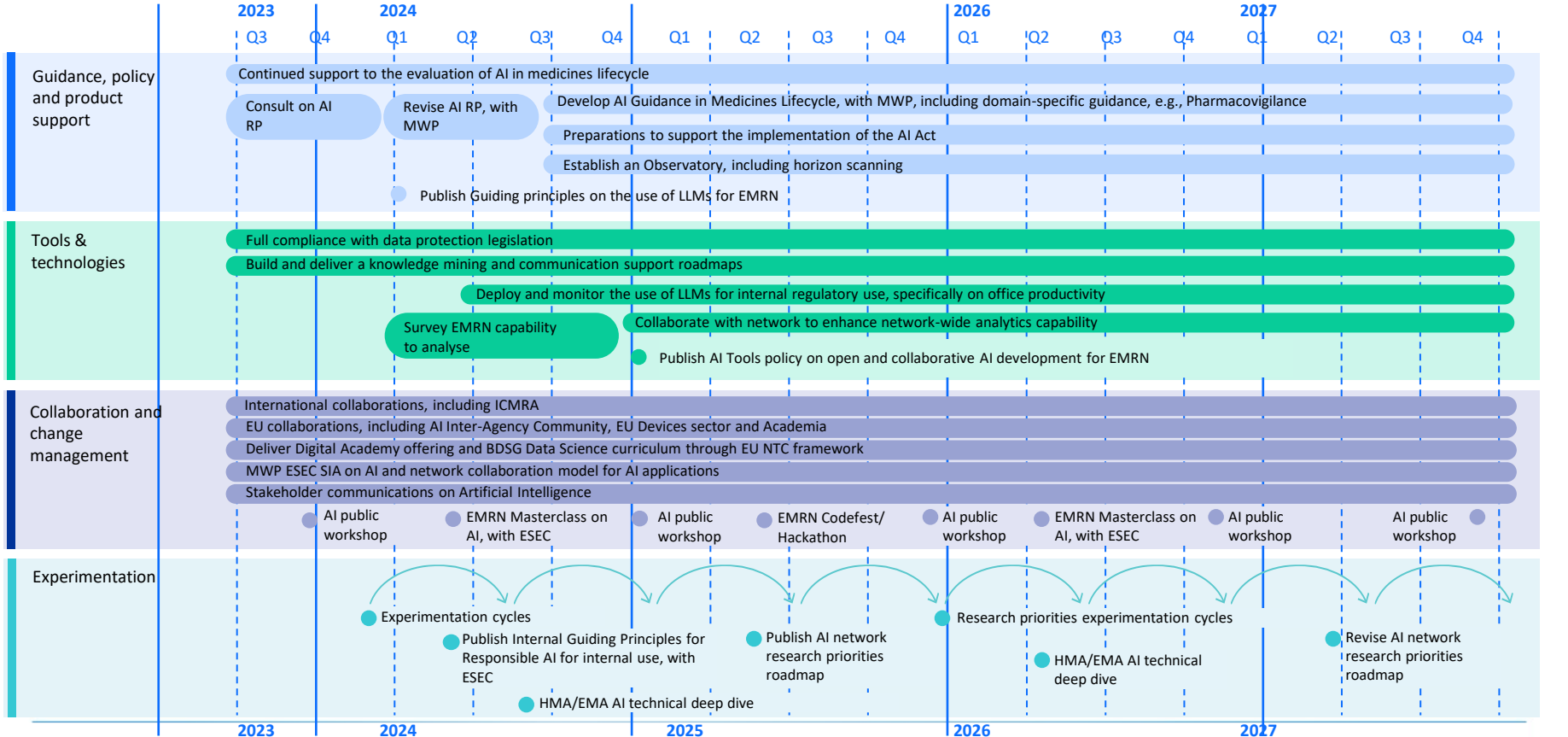
Data analytics

AI

Interoperability

NDSG: multi-annual AI workplan 2023-2028

● Events Timeframe





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search

[Medicines](#) ▾ [Human regulatory](#) ▾ [Veterinary regulatory](#) ▾ [Committees](#) ▾ [News & events](#) ▾ [Partners & networks](#) ▾ [About us](#) ▾

[Home](#) > [Human regulatory: overview](#) > [Research and development](#) > [Supporting innovation](#)



Supporting innovation



A range of services is available from the European Medicines Agency (EMA), [Heads of Medicines Agencies](#) (HMA) and European Commission to support [innovative medicines](#) and associated technology developments in the European Union (EU).

[Human](#)

[Veterinary](#)

[Regulatory and procedural guidance](#)

[Innovation](#)

[Research and development](#)

[Scientific advice](#)



- **Medicines regulation** (Dir. EC 2001/83; Reg. EC 726/2004, etc)
- **Medical devices regulation** (Reg. EU 745/2017 -MDR- & 746/2017 -IVDR)
- **AI Act** (risk-based approach)
- **Guiding principles of good AI practice in drug development**
- **EHDS** (European Health data Space)
- **Data protection** (including GDPR)
- **Cyber security** (including the Cybersecurity act)
- **Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle**

Per consultazione del contesto d'uso

- **Biotech Act**
- **Study on the deployment of AI in healthcare**

Article 1

*The purpose of this Regulation is to improve the functioning of the internal market and **promote the uptake of human-centric and trustworthy artificial intelligence (AI)**, while ensuring a high level of protection of health, safety, fundamental rights enshrined in the Charter, including democracy, the rule of law and environmental protection, against the harmful effects of AI systems in the Union and supporting innovation.*



CATEGORIA DI RISCHIO	DESCRIZIONE	OBBLIGHI PRINCIPALI	ESEMPI
Rischio inaccettabile	Pratiche che minacciano diritti fondamentali o sicurezza	Vietati	Social scoring, manipolazione comportamentale, identificazione biometrica in tempo reale
Alto rischio	Sistemi con impatto significativo su salute, sicurezza o diritti	QMS, gestione rischi, trasparenza, audit	AI in sanità, infrastrutture critiche, selezione del personale
Rischio limitato	Sistemi con impatto moderato	Obblighi di trasparenza	Chatbot, deepfake
Rischio minimo	Sistemi con impatto trascurabile	Nessun obbligo aggiuntivo	Filtri spam, videogiochi

Principali requisiti per sistemi AI ad alto rischio

REQUISITO	DESCRIZIONE
Sistema di Gestione Qualità (QMS)	Copre progettazione, sviluppo, monitoraggio e aggiornamenti
Governance dei dati	Dataset di alta qualità, rappresentativi e privi di bias
Documentazione tecnica	Architettura, log, metriche, misure di sicurezza
Trasparenza	Informazioni chiare agli utenti e registrazione nel database UE
Supervisione umana	Operatori qualificati devono poter intervenire
Robustezza e sicurezza	Test per garantire affidabilità e accuratezza
Conformity assessment	Certificazione da organismo notificato
Sorveglianza post-market	Monitoraggio continuo e gestione degli incidenti

Obiettivi del documento

Definire principi guida per un uso sicuro, etico e affidabile dell'AI nello sviluppo farmaceutico.

Innovazione e regolamentazione

Promuovere innovazione, ridurre tempi di mercato e rafforzare l'eccellenza regolatoria e la farmacovigilanza.

Collaborazioni internazionali

Armonizzare standard, creare risorse educative e sviluppare linee guida regolatorie coerenti a livello globale.

Impatto centrato sul paziente

Garantire un'adozione responsabile e trasparente dell'AI, salvaguardando qualità, efficacia e sicurezza dei medicinali.



PRINCIPIO

- 1 **Human-centric by design**
- 2 **Risk-based approach**
- 3 **Adherence to standards**
- 4 **Clear context of use**
- 5 **Multidisciplinary expertise**
- 6 **Data governance and documentation**
- 7 **Model design and development practices**
- 8 **Risk-based performance assessment**
- 9 **Life cycle management**
- 10 **Clear, essential information**



Guiding principles of good AI practice in drug development

January 2026



Basso Rischio

Drug Discovery

Sviluppo Non Clinico

Farmacovigilanza

Medicina di Precisione

Alto Rischio

Uso nei trial clinici registrati

Analisi inferenziale



Obiettivo di innovazione e competitività

Il Biotech Act mira a trasformare l'UE in un polo globale di innovazione biotecnologica competitivo e armonizzato.

Semplificazione normativa

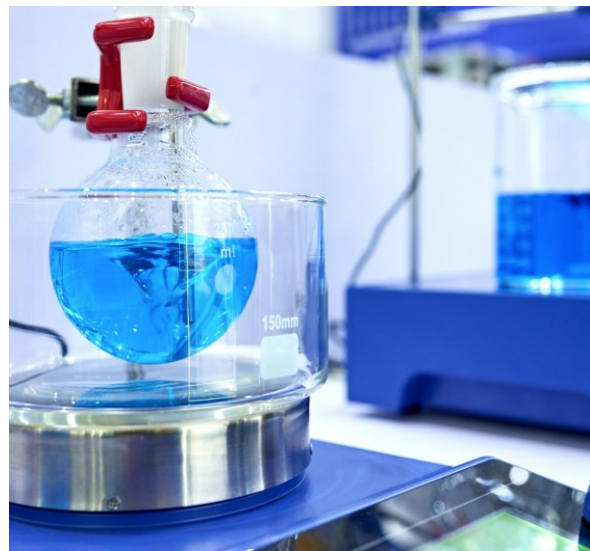
Il documento riduce la frammentazione normativa e semplifica i processi regolatori per accelerare l'accesso al mercato.

Autonomia strategica e sicurezza

Il Biotech Act rafforza l'autonomia strategica dell'UE in salute, produzione e sicurezza delle catene di approvvigionamento.

Sostegno a PMI e start-up

Promuove politiche per supportare PMI e start-up, favorendo competenze avanzate e reti europee di innovazione.



Infrastrutture di test AI avanzate

Gli AI Testing Environments combinano laboratori fisici, HPC e dataset biologici per testare modelli AI in condizioni reali.

Linee guida EMA per AI

L'EMA svilupperà linee guida per l'uso dell'AI in sviluppo, produzione, sperimentazione clinica e farmacovigilanza.

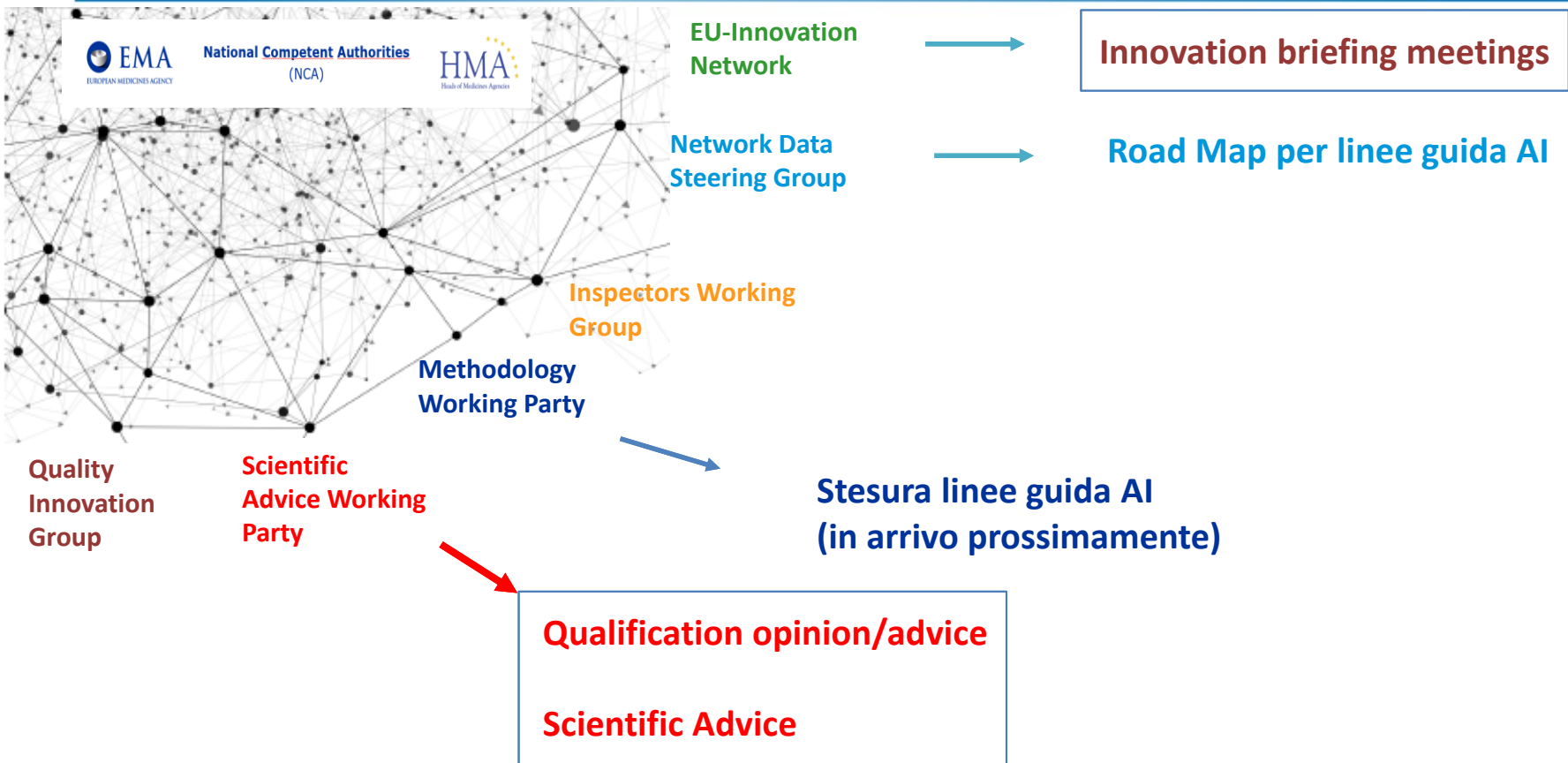
Acceleratori di qualità dati

I Data Quality Accelerators garantiscono standardizzazione e interoperabilità dei dataset per modelli AI affidabili.

Sicurezza e governance AI

Misure di biosecurity e Advisory Group monitorano l'uso responsabile dell'AI per prevenire minacce sistemiche.





Scope

Earliest entry point only for researchers and developers from the academic sector/Non-For-Profit sector to provide a bidirectional exchange on challenges and provides opportunity to discuss and support on regulatory aspects and R&D.

Exchange and discussion could aim:

- at acquainting stakeholders with the different regulatory pathways and incentives available for their developments.
- at exchanging information and views on topics mutually relevant.

What to expect

EMA experts could:

- provide recommendations on regulatory development plan, Clinical trial design development, regulatory interactions and pathways to consider
- provide support offerings for academic researchers, incentives
- identify grounds for potential collaborations
- provide feedback on regulatory development plan optimal, clinical trial design maturity to get Scientific Advice, appropriateness of PRIME or Orphan Medicines programme to the development

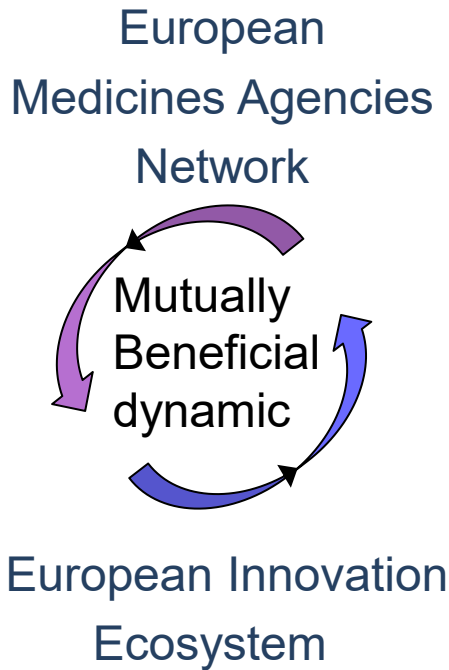
Output

Meeting minutes.



Regulatory Tool	Fees for Academia
Innovation Briefing Meeting	Free of charge
EMA Academia Briefing Meeting	Free of charge
EMA SME Briefing Meeting	Free of charge
EMA PRIME – Submission request	Free of charge
Orphan Designation	Free of charge
ATMP Qualification/Certification	Free of charge
Paediatric Investigational Plan	Free of charge
Scientific Advice	Waived

- Guarantee **timely access** to innovation for patients.
- Provide developers with **regulatory support tools** from the early stages of development.
- Facilitate innovation while ensuring **compliance with regulatory requirements**.
- Keep up with the pace of innovation by **evolving the regulatory framework and network**.
- Promote **Regulatory Science** to drive regulatory evolution.
- Enhance the regulatory network by expanding **knowledge, skills, and expertise**.



EMA/HMA **European Platform for Regulatory Science Research** (2025): brings together academic and not-for-profit researchers and regulators, as well as other stakeholders, with the overall goal to advance research in regulatory science.
<https://www.ema.europa.eu/en/events/european-platform-regulatory-science-research-meeting>

EMA Qualification Opinion:

AIM-NASH (AI-Based Measurement of Non-alcoholic Steatohepatitis Histology): tool di intelligenza artificiale (ML) finalizzato a definire il grado di compromissione epatica nella steatoepatite non alcolica sia alla diagnosi che al follow-up.

L'anatomopatologo è chiamato a rivedere il risultato e fornire ulteriori osservazioni; in ogni caso può accettare o rifiutare il risultato.

A seguito della qualificazione, AIM NASH può essere usato in tutti i trial clinici in cui è richiesta la valutazione istologica epatica, come supplemento ma non come sostituto.

**Sottomissione dati di sviluppo e
dati tecnici ed infrastrutturali**
-Giugno 2023-

Analisi del processo di sviluppo

Opinione positiva EMA
-Febbraio 2025-



**STEP 1: Analisi dello sviluppo in itinere
del processo per definire il livello di
performance**

- Model training
- Generazione degli outputs
- Revisione interna dei risultati

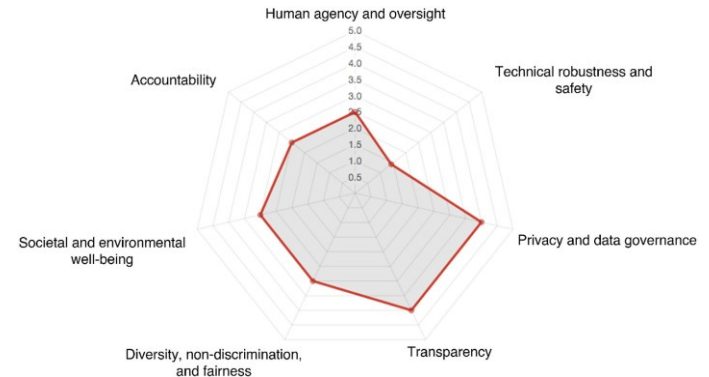
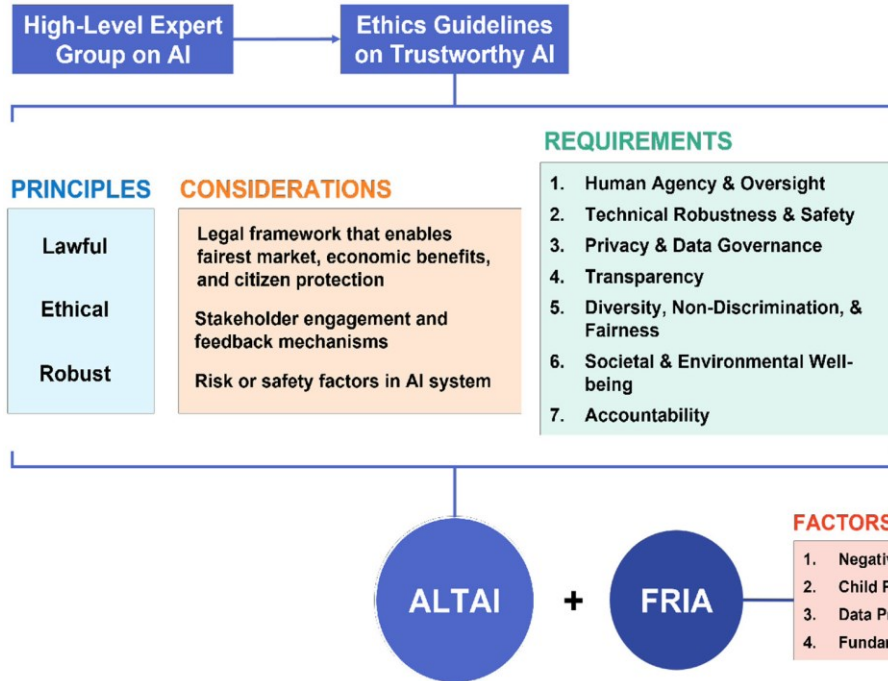
STEP 2: Analisi dell' "Internal Test Set"
con criteri di accettabilità predefiniti

**STEP 3: conferma su dati separati (non
usati per l'addestramento): "Held-out test
set"** con criteri di accettabilità pre-definiti

STEP 4: sviluppo del modello ormai
considerato definito. Blocco delle
caratteristiche identificate e successiva
validazione.

Assessment List for Trustworthy Artificial Intelligence (ALTAI) tool

Permette di effettuare un self-assessment del proprio tool di AI/ML, per permettere di valutare l'aderenza dello stesso ai "7 Principles for Trustworthy AI."



Fundamental Rights Impact Assessment (FRIA): analisi di aderenza al "Charter of Fundamental Rights of the European Union"

PUNTI DI FORZA

Operazionalizzazione della governance AI

Misurabilità e oggettività

Ampiezza di copertura

Supporto alla maturità organizzativa

CRITICITÀ

Standard unico non adattato al livello di sviluppo

Assenza di differenziazione per maturità nell'adozione dell'AI

Mancanza di valutazione del rischio relativo

Esclusione dell'impatto sui diritti fondamentali

Limiti del self-assessment e assenza di audit indipendente

Mancanza di confronto con i peer

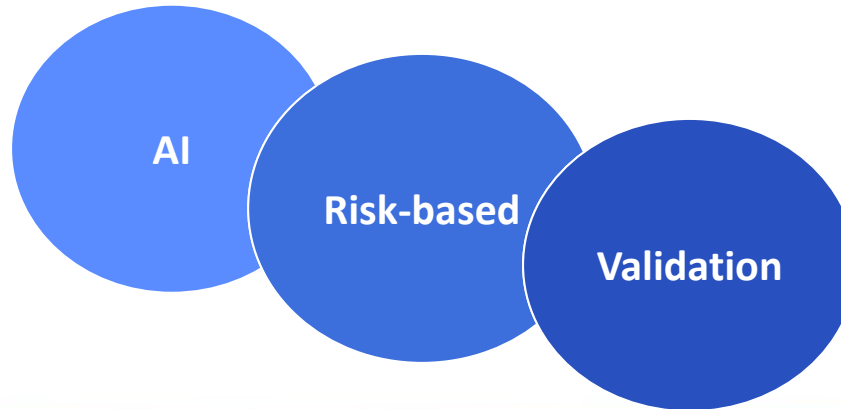
Quali metodologie operative ci suggerisce il Reflection Paper EMA

Ciclo di vita del modello AI/ML	
Sviluppo del modello	<p>Caratteristiche in termini di robustezza e generalizzabilità dei risultati a carico dello sviluppatore.</p> <p>Se modello sviluppato da terze parti: necessario avere a disposizione tutti le informazioni metodologiche legate allo sviluppo dello stesso.</p>
Acquisizione e amplificazione dei dati	<p>Documentare e dettagliare con tracciabilità: acquisizione, pulizia, trasformazione, imputation, annotation, normalizzazione e amplificazione.</p> <p>Uso dei dati sintetici permesso, rispettando il FRIA</p>
Training e Validazione	<p>Valido sia per modelli statici o dinamici su un training dataset.</p> <p>Valutazione della performance mediante hold-out test. (Se la performance del modello sui dati mai visti è non soddisfacente rispetto al training set, è necessario un nuovo training set).</p>
Valutazione della performance	<p>Necessarie metriche (indicatori usati per valutare la performance del ML) insensibili al disequilibrio delle classi. Per l'identificazione di effetti random legati alla suddivisione del train test, necessaria analisi della performance per cross-validation.</p> <p>Limiti di definizione della performance devono essere stabili a priori.</p>

Quali metodologie operative ci suggerisce il Reflection Paper EMA

Ciclo di vita del modello AI/ML	
Interpretabilità ed esplicabilità del modello	<p>Uso di modelli trasparenti sarebbe auspicabile.</p> <p>Uso di modelli black box riservato in casi specifici (necessario giustificare uso).</p> <p>Fornire tutte le informazioni a disposizione sul black box model.</p> <p>Nel caso dell'uso di modelli black box, l'uso di metriche di interpretabilità come SHAP o LIME andrebbe riportato.</p> <p>Consigliata interazione EMA</p>
Distribuzione del modello	<p>In caso di cambiamenti sostanziali del modello nell'hardware e software, è necessario ripetere la valutazione della performance.</p> <p>Instaurare precocemente un monitoraggio del modello</p> <p>Per i modelli "no human-in-the-loop", necessario elaborare una sorta di Risk Management Plan che definisca i rischi possibili di fallimento dell'algoritmo.</p>
Integrità e protezione dei dati	<p>Assicurare anonimizzazione dei dati utilizzati</p> <p>Responsabilità del MAH: trattamento dei dati in accordo con la normativa europea.</p> <p>Stati Membri: supervisione e il monitoraggio della protezione dei dati rientra nelle competenze dei singoli stati membri.</p>

- **Agenzie regolatorie come aiuto** e non come ostacolo all'innovazione
- Ruolo emergente dell'AI dello sviluppo regolatorio
- **Risk-based mindset**: il contesto d'uso guida tutto
- **Data quality & trasparenza e riproducibilità** = fondamento della validazione
- **Validazione robusta** → modelli affidabili e accettabili
- **Interazioni precoci** con i Regolatori accelerano l'innovazione



GRAZIE



Federico De Angelis, MD

Specialista in Ematologia

Ufficio Procedure Centralizzate

EMA Clinical Assessor Haematology

AIFA – Italian Medicines Agency

Email: f.deangelis@aifa.gov.it