



I QUADERNI DEL DAIRI-R



Num 1 / Giugno 2024

**QUADERNO PRATICO PER LA GESTIONE
AMMINISTRATIVA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE
IN REGIONE PIEMONTE**

DAIRI-R: QUADERNO PRATICO PER LA GESTIONE AMMINISTRATIVA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN REGIONE PIEMONTE

Autori:

Lucia Borsotti, Clinical Trial Unit, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Giorgia Piceni, Clinical Trial Center - Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI) - Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Alessandro Brondi, Clinical Trial Center, AOU Maggiore della Carità di Novara

Alessandra Risso, S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione, Ospedale Michele e Pietro Ferrero di Verduno, ASL CN2

Silvia Violante, Clinical Trial Center, A.O. S. Croce e Carle di Cuneo

Nadia Ponticelli, S.S. Gestione Medico Legale del Contenzioso Sanitario/S.C. Medicina Legale, ASL TO3 di Collegno e Pinerolo

Serena Penpa, Clinical Trial Center - Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI) - Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Alessia Melito, Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI) - Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Marta Betti, Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione, DAIRI-R, Azienda Sanitaria Zero Regione Piemonte

Antonio Maconi, Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione, DAIRI-R, Azienda Sanitaria Zero Regione Piemonte

Prefazione

Questo quaderno è stato pensato per i colleghi dei Clinical Trial Centers, degli Uffici Sperimentazioni, delle Clinical Trial Units, delle Direzioni Sanitarie e delle altre strutture che si occupano della gestione amministrativa delle sperimentazioni cliniche, con l'intento di creare un "manuale d'istruzioni" il più possibile fruibile e pratico.

Abbiamo lavorato unendo l'esperienza e le competenze dei componenti del Gruppo di Lavoro del DAIRI-R "Personale: il ruolo degli amministrativi della ricerca", con il prezioso coordinamento del DAIRI e cercando di toccare i temi più importanti che affrontiamo quotidianamente nel nostro lavoro.

La materia delle sperimentazioni cliniche e della Ricerca è in continua evoluzione: il nostro impegno è quello di mantenere aggiornato e completo questo quaderno nel tempo: osservazioni, commenti o proposte da condividere possono essere inviate all'indirizzo mail dairi@ospedale.al.it: ogni occasione di confronto per noi è gradita e preziosa.

Un particolare ringraziamento va al DAIRI e alle Direzioni delle Aziende in cui lavoriamo, che hanno creduto e continuano a credere nel valore intrinseco dell'attività di Ricerca

Buon lavoro,

Il GDL "Personale: il ruolo degli amministrativi della ricerca" del DAIRI-R

Sommario

ACRONIMI E DEFINIZIONI	2
1.DIFFERENTI TIPOLOGIE DI STUDI E RIFERIMENTI NORMATIVI (OSSERVAZIONALI/INTERVENTISTICI, PROFIT/NO PROFIT)	5
2. MODALITÀ DI SOTTOMISSIONE A SECONDA DEL TIPO DI STUDIO: CET, CTIS, RSO	13
3. DOCUMENTAZIONE NECESSARIA PER LA SOTTOMISSIONE DI UNO STUDIO AL CET	16
5. TIPOLOGIE DI PARERI DEL COMITATO ETICO	25
6. IL CONSENSO INFORMATO NELLA RICERCA CLINICA	29
7. L'INFORMATIVA E IL CONSENSO PRIVACY	37
8. IL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA	42
9. L'ATTO AUTORIZZATIVO AZIENDALE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA	52
10. GLI USI COMPASSIONEVOLI: COSA SONO, NORMATIVA E DOCUMENTI NECESSARI	58
11. GLI STUDI SU DISPOSITIVO MEDICO	63
APPENDICE NORMATIVA	78

ACRONIMI E DEFINIZIONI

Relativamente agli studi clinici si ritiene utile ricordare le seguenti definizioni:

- **Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**: rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di

qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale ai fini della commercializzazione dello stesso ([Autorizzazione dei farmaci | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](http://www.aifa.gov.it)).

- **Centro collaboratore/centro satellite**: centro, ove non opera lo sperimentatore

coordinatore, che partecipa ad uno studio multicentrico.

- **Centro Coordinamento Nazionale Comitati Etici (CCNCE):**

istituito presso AIFA, svolge compiti di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici demandate ai Comitati etici territoriali.

- **Centro coordinatore:** centro a cui afferisce lo sperimentatore coordinatore.

- **Comitato Etico a valenza nazionale (CEN):**

sono i 3 Comitati Etici istituiti dal Ministero della Salute con decreto del 1 febbraio 2022, ai sensi della legge 11 gennaio 2018, n. 3: “il Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (“ATMP”)”, “il Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico”, insediati nell’anno 2022 presso L’Agenzia italiana del farmaco e il “Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale” costituito presso l’istituto Superiore di Sanità.

- **Comitato Etico Territoriale (CET):** sono i 40 Comitati Etici istituiti con Decreto del Ministro della Salute del 26 gennaio 2023

competenti in via esclusiva per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici, sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV e per la valutazione di studi osservazionali farmacologici e sui dispositivi medici.

I CET possono, inoltre, esercitare le attività svolte dai Comitati Etici Locali precedentemente esistenti, relative alla valutazione delle altre tipologie di studio, siano essi su ogni altra questione sull’uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull’impiego di procedure chirurgiche e cliniche e su qualsiasi tipo di intervento diagnostico, terapeutico o preventivo, nonché le funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività di ricerca clinica e assistenziali.

- **Co-Sperimentatore/Sub-Investigator:**

è individuato dal responsabile della ricerca, designato e supervisionato dallo stesso, delegato, previo consenso, a svolgere procedure e attività previste dal protocollo dello studio e/o a prendere decisioni connesse allo studio.

- **Emendamento:** qualsiasi modifica o integrazione che viene apportata ai documenti di uno Studio sottoposto alla valutazione da parte del C.E.

- **Emendamenti sostanziali:**

emendamenti "tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della

sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio". (D.Lgs. n°211 del 24/6/2003).

- **GCP: Good Clinical Practices for trials on Medical Product in the European Community**, elaborate nel 1985 e recepite in Italia con il D.M. 15/07/1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali". Standard per la progettazione, la condotta, le prestazioni, il monitoraggio, auditing, registrazione, analisi e reporting di studi clinici che forniscano la garanzia che i dati e i risultati riportati siano credibili e accurati e che i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti dello studio è tutelata

- **Marchio CE**: marchio che attesta che il prodotto è stato valutato dal produttore e che si ritiene rispetti i requisiti previsti dall'UE in materia di sicurezza, salute e tutela dell'ambiente

- **Medicinale sperimentale**: un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica, compresi i

prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata

- **Normale pratica clinica**: il regime terapeutico normalmente adottato per curare, prevenire o diagnosticare una malattia o un disturbo

- **Promotore**: persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica

- **Sperimentatore Responsabile dello studio/Principal investigator**: persona responsabile della conduzione di uno studio clinico presso un centro di sperimentazione.

- **Segreteria Tecnico Scientifica (STS)**: Segreteria del Comitato Etico.

- **Studio clinico**: con questo termine si intendono genericamente sia studi osservazionali o non interventistici, sia sperimentazioni cliniche o interventistiche, sia sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento.

- **Studio clinico multicentrico:** studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo in più centri e, per questa ragione, condotto da più sperimentatori.
- **Studio clinico monocentrico:** studio clinico effettuato in un unico centro e condotta da un unico sperimentatore.

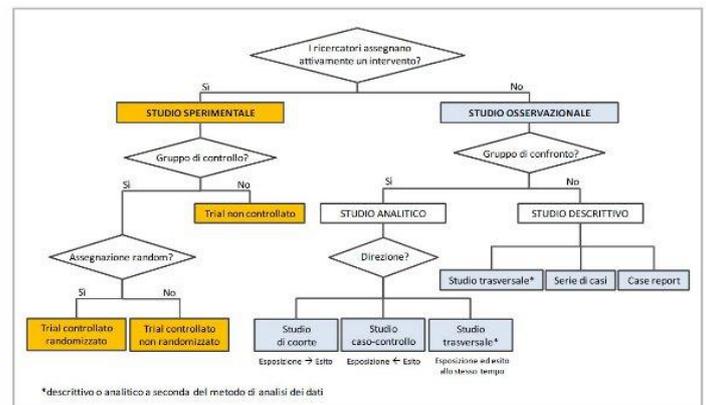
1. DIFFERENTI TIPOLOGIE DI STUDI E RIFERIMENTI NORMATIVI

*Dr.ssa Giorgia Piceni- Clinical Trial Center
- Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI) - Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria*

Uno studio clinico è una qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani sani o sofferenti di una malattia volta a ottenere una migliore comprensione delle cause, dell'evoluzione e delle modalità di trattamento della malattia stessa e con l'obiettivo finale di migliorare quantità e qualità della vita dei malati presenti e futuri.

Esistono due grandi categorie di studi:

- gli **studi osservazionali**, utili principalmente per descrivere quali siano le cause e le conseguenze delle malattie, identificare fattori che ne modificano l'andamento, valutare l'impatto di malattie o condizioni (ad esempio sulla qualità della vita)
- gli **studi sperimentali**, utili per verificare se un nuovo approccio clinico (preventivo, terapeutico o anche diagnostico) può essere più vantaggioso del miglior approccio finora disponibile o di un placebo se per la malattia non esistono altre cure.



➤ STUDIO OSSERVAZIONALE

(Decreto 30 novembre 2021)

Gli studi osservazionali prevedono l'osservazione dei soggetti e la raccolta di informazioni nella normale pratica clinica, senza alcun intervento da parte dello sperimentatore.

Questi studi possono essere classificati in diversi modi:

1. Classificazione basata sul tipo di quesito scientifico posto (studio **descrittivo vs analitico**)
2. Classificazione basata sulla sequenza temporale rispetto all'inizio della raccolta dati (studio **prospettivo, retrospettivo**)
3. Classificazione basata sulla fonte dati (**studi con dati primari o studi dati secondari**)

Studi DESCRITTIVI

Studio progettato unicamente allo scopo di descrivere la distribuzione di certe variabili, senza occuparsi dell'associazione tra queste e senza dimostrare la presenza reale di un nesso causale tra il settore in studio e la malattia. Si realizza quando si hanno poche informazioni sulla comparsa, storia naturale o determinanti di una malattia.

Generalmente sono **studi descrittivi trasversali di prevalenza** nei quali si registrano osservazioni su numerosi fattori nello stesso momento che rappresentano essenzialmente un momento del tempo («fotografia istantanea»).

Fra gli studi descrittivi vanno incluse anche le descrizioni di singoli casi clinici (**case report**) e di serie di casi (**case series**) in cui non sia possibile fare un'analisi statistica precisa.

Studi ANALITICI

Studi che cercano di rispondere a un quesito preciso riguardante un'ipotetica relazione o un ipotetico rapporto di causa ed effetto fra almeno due variabili (es. analizzare associazioni tra fattori di rischio (determinanti) e la patologia/condizione in studio). La loro struttura è più precisa e definita di quella degli studi descrittivi, e prevede un livello di controllo delle variabili

più alto, per assicurare risposte più rigorose.

Fra gli studi analitici osservazionali vanno inclusi:

Studi analitici trasversali: studi che raccolgono informazioni relative all'esposizione, ai fattori di rischio e ai loro esiti (insorgenza della patologia) nello stesso momento e sullo stesso paziente. Viene usato per studiare la prevalenza istantanea di una malattia oppure per misurare l'associazione tra il fattore di rischio di malattia/condizione e la malattia/condizione. Vengono utilizzati anche per valutare l'accuratezza diagnostica dei test. Un gruppo di pazienti con sospetto di malattia viene sottoposto, in maniera cieca e indipendente, al test diagnostico in studio e al *gold-standard*

Studi longitudinali caso-controllo: gli studi longitudinali sono studi nei quali esiste un lasso di tempo tra le distinte variabili, in modo che si possano stabilire tra esse una relazione temporale.

In particolare, uno studio caso-controllo confronta la prevalenza di esposizioni tra un gruppo di soggetti con una malattia (casi) ed un gruppo di soggetti senza la malattia in studio (controlli). È uno studio osservazionale analitico che permette di studiare la relazione causa-effetto, partendo dall'esito (malato-sano): se la frequenza di esposizione o la causa è maggiore nel gruppo dei casi della malattia rispetto ai controlli, possiamo affermare che esiste una associazione tra la causa e l'effetto.

Studi longitudinale di coorte retrospettivi: studiano una coorte, ovvero un gruppo che sperimenta un dato evento, in un periodo selezionato e ad intervalli di tempo precisi. Gli studi retrospettivi misurano eventi accaduti in un periodo precedente rispetto al disegno dello studio attraverso ricerche d'archivio su dati/osservazioni raccolte in passato.

Consistono nel confronto della diversa incidenza di un determinato fenomeno fra il gruppo esposto al fattore di rischio, ed il gruppo non

esposto permettendo di rilevare i possibili fattori di rischio di una popolazione ed il suo follow-up.

Studio longitudinale di coorte prospettico: classicamente chiamati anche studi di follow-up o di incidenza, partono con un gruppo di persone selezionate (coorte) libere da malattia, li seguono nel tempo e osservano l'incidenza di un dato evento in un determinato lasso di tempo Partendo dall'esposizione ai fattori di rischio, o meno, verificano se insorge l'esito.

Studi ambispettici (o retro-prospettici): appartengono a questa categoria studi che prevedono l'arruolamento di pazienti per cui i dati sono già stati raccolti, sia pazienti che ancora non hanno manifestato gli esiti, ma che per le caratteristiche cliniche potrebbero rientrare nella casistica di interesse.

➤ **STUDIO INTERVENTISTICO**

In uno studio interventistico i partecipanti ricevono "interventi specifici", definiti in

base al protocollo di studio. Questi interventi possono essere rappresentati da prodotti medicali (come i farmaci, i dispositivi o anche le terapie cellulari), da procedure (per esempio procedure diagnostiche o chirurgiche), o da modifiche del comportamento dei partecipanti (per esempio la dieta). Gli studi clinici confrontano un nuovo approccio ad uno standard che è già disponibile o ad un placebo che non contiene principi attivi o ad alcun intervento per valutarne l'efficacia e la sicurezza.

In questa tipologia di studi l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica e sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

La sperimentazione si articola in diverse fasi e viene effettuata prima in laboratorio e in modelli animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazione clinica).

Gli studi possono essere suddivisi in diversi modi:

Studi FARMACOLOGICI (Regolamento (UE) n. 536/2014)

Gli studi farmacologici sono sperimentazioni finalizzate a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non.

Gli studi clinici utilizzati nello sviluppo di farmaci generalmente sono classificati in fasi:

Fase I: inizio della sperimentazione del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione su sicurezza e tollerabilità del medicinale. Questi studi sono condotti in pochi centri selezionati e su un numero limitato di volontari sani per i quali è documentata l'assenza e la non predisposizione a malattie. Completata questa prima fase, i risultati vengono analizzati e sottoposti al giudizio degli uffici competenti che possono rilasciare l'autorizzazione a procedere alla

fase successiva o richiedere ulteriori controlli.

Fase II: inizia a essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. Questa fase serve inoltre a comprendere quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri (come, ad esempio, la pressione sanguigna) considerati indicatori della salute del paziente. Negli studi di fase 2 la sostanza è somministrata a soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato. Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (**studio in cieco singolo**), o medico e paziente (**studio in doppio cieco**), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato. Se medico e paziente sono a conoscenza del

tipo di trattamento somministrato lo studio si definisce “**in aperto**”.

Se anche la fase II da' esiti positivi e supera l'esame degli uffici competenti, si procede alla fase successiva.

Fase III: serve a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio. In questo caso i pazienti “arruolati” sono centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso o con nessun trattamento.

La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo **studio clinico controllato randomizzato**, uno studio in cui i pazienti sono divisi in due gruppi: al primo viene assegnato casualmente (random) il nuovo principio attivo, all'altro un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard usato per la patologia oggetto della ricerca).

Alla fine della terza fase, di nuovo i dati clinici dei pazienti studiati vengono registrati ed analizzati,

anche in relazione alla globale qualità della vita, prima e dopo il trattamento. Superata la fase III si può chiedere l'autorizzazione alla registrazione della terapia innovativa che diventa quindi pratica clinica.

Fase IV: fase della sperimentazione clinica che include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); è detta della “sorveglianza post marketing” perché viene attuata dopo l'immissione in commercio. In questa fase, che può durare qualche anno, si acquisiscono ulteriori e nuove informazioni e vengono valutate le reazioni avverse più rare, quelle che negli studi clinici non potevano emergere, ma che con l'uso di massa del nuovo farmaco possono diventare rilevabili.

Studi NON FARMACOLOGICI
(DISPOSITIVO MEDICO, PROCEDURA)

Qualsiasi indagine alla quale partecipano uno o più soggetti umani, volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo sperimentale o di una procedura diversa o aggiuntiva rispetto alla normale pratica clinica.

Possono configurarsi due tipologie di studi clinici con **DISPOSITIVI MEDICI** (Regolamento (UE) 2017/745 e 2017/746):

Indagini pre-market: possono rendersi necessarie per i DM che non hanno ancora ottenuto il marchio CE, con l'obiettivo di generare dati a supporto di efficacia e sicurezza, al fine di una immissione in commercio in conformità ai requisiti regolamentari.

Indagini post-market: studi nei quali il dispositivo medico è già dotato di marcatura CE e viene sottoposto a indagine clinica in accordo alla destinazione d'uso per conferme di diverso tipo inerenti sicurezza, prestazione, accettabilità del rapporto rischio/beneficio, identificazione dei rischi sulla base dell'impiego su larga scala o a lungo termine.

STUDI A BASSO LIVELLO DI INTERVENTO (Regolamento (UE) n. 536/2014)

Si tratta di una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

- i medicinali sperimentali, ad esclusione del placebo, sono autorizzati;
- in base al protocollo della sperimentazione clinica
 - i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati;
 - le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti

rispetto alla normale pratica clinica.

STUDI CLINICI DECENTRALIZZATI (DCT)

Il concetto di **Decentralized Clinical Trial** (DCT) prevede l'utilizzo della tecnologia digitale mobile (indossabili, ingeribili, impiantabili, ambientali) per migliorare le possibilità di inclusione e il coinvolgimento dei soggetti partecipanti per tutta la durata dello studio, misurare a distanza i loro parametri ed esiti di salute e consentire l'assegnazione in cieco di interventi randomizzati. Caratteristiche comuni di una sperimentazione decentralizzata sono lo spostamento del fulcro della ricerca presso il domicilio del partecipante e il coinvolgimento più attivo del partecipante stesso alle varie fasi della ricerca. La trasformazione digitale dei dati sanitari presenta notevoli opportunità per integrare i dati raccolti con dati provenienti da altre sperimentazioni o dal "mondo reale" e in particolare da cartelle cliniche informatizzate, dispositivi medici digitali e tecnologie che permettono il rilevamento e la gestione di dati.

STUDIO PROFIT e NO-PROFIT

In considerazione alla natura giuridica, possiamo suddividere tutti gli studi in due tipologie:

➤ **Studi PROFIT**

Ricerche a fini industriali o a fini di lucro, promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro che hanno come obiettivo primario la commercializzazione del prodotto sperimentale.

➤ **Studi NO-PROFIT** (Decreto 30 novembre 2021)

Ricerca non finalizzata allo sviluppo industriale e/o commerciale di uno o più medicinali, o comunque a fini di sfruttamento economico dei medesimi e/o dei dati e risultati della sperimentazione stessa, promossi da una struttura, un ente, un'istituzione pubblica o ad essa equiparata, una fondazione o un ente morale, di ricerca e /o sanitaria, un'associazione, una società scientifica senza fini di lucro, un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico oppure una persona fisica che sia dipendente delle suddette strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei propri incarichi lavorativi oppure un'impresa sociale che promuova la sperimentazione clinica nel contesto dell'attività d'impresa di interesse

generale esercitata in via stabile e principale.

Il promotore deve avere la titolarità dei dati e dei risultati relativi alla sperimentazione, così come di ogni decisione inerente alla loro pubblicazione; non deve essere titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) del medicinale in sperimentazione e non deve avere cointeressenze di tipo economico (anche per mezzo di diritti di proprietà intellettuale) con la persona fisica o giuridica titolare dell'A.I.C.

Gli studi "no-profit" possono essere finanziati e/o supportati da terzi (incluso aziende farmaceutiche) purché al momento della richiesta di parere, tale finanziamento e/o supporto sia chiaramente identificato e sia comunicato al Comitato Etico competente e all'Autorità Competente.

2. MODALITA' DI SOTTOMISSIONE A SECONDA DEL TIPO DI STUDIO (CET, CTIS, RSO)

Dr. Alessandro Brondi- CTC AOU Maggiore della Carità di Novara

La sottomissione degli studi al Comitato Etico Territoriale consiste nell'invio da parte del Centro del pacchetto documentale necessario per la valutazione.

Studi da presentare sul Portale del Comitato Etico.

Sono da presentare sul Portale del CET gli Studi Osservazionali con farmaco in cui l'Ente è **promotore** e gli Studi Osservazionali senza farmaco. Inoltre sono da presentare gli Studi Interventistici, quelli Biologici e quelli con Dispositivo Biomedico sia in cui si sia coordinatori che collaboratori.

La sottomissione dello Studio varia a seconda della tipologia di portale che il Comitato Etico utilizza. Il portale CE di Novara mette a disposizione dei template da scaricare e da usare.

In ogni caso i documenti che vengono richiesti sono:

- la lettera di intenti che deve essere redatta dal PI (Sperimentatore Principale) o dal Promotore (per il CET di Torino) ed indirizzata al Comitato Etico
- Consenso informato allo Studio in cui deve essere indicato sempre il nome della Struttura proponente, il

- nome dello Sperimentatore Principale e il nome del dottore.
- Curriculum vitae deve essere quello dello Sperimentatore. Non sono invece necessari i CV degli altri eventuali co-sperimentatori. Il CET di Torino richiede che il CV sia redatto secondo il modello previsto dal Regolamento Europeo 536/2014
 - Dichiarazione assenza conflitti interesse deve essere redatta e firmata dallo Sperimentatore Principale. Il CET di Torino richiede che il DOI sia redatto secondo il modello previsto dal Regolamento Europeo 536/2014
 - Dichiarazione No Profit e Dichiarazione natura osservazionale a cura del Promotore.
- Per il CET di Novara si segnala che, qualora questi documenti non fossero necessari occorrerà inserire un PDF con scritto 'non applicabile'.
- Protocollo di studio: Deve contenere l'obiettivo primario e secondario ben dettagliato, criteri di inclusione ed esclusione ben definiti, presenza di eventuali esami

biologici. Può essere redatto anche in lingua inglese.

- Sinossi : sunto del protocollo redatto in italiano. Occorre verificare comunque la congruenza con il protocollo.
- Scheda raccolta dati
- Riassunto caratteristiche prodotto : questo è principalmente richiesto nel caso di studi con dispositivo medico/farmaco;
- Modulo trattamento dati privacy : è un altro modulo su cui i CE si soffermano. Importante è inserire il titolare del trattamento dei dati dello Studio che sarà l'Ente ;
- Bozza di convenzione (ove applicabile),
- Dichiarazione dell'autorità competente che firma il documento, con cui la Direzione Sanitaria dichiara di essere a conoscenza della volontà di attivare lo studio presso il Centro, e autorizza la sottomissione.

Inoltre lo Sperimentatore dovrà inserire il modulo sperimentazione clinica che contiene un riassunto delle informazioni che sono state inserite a portale, e il documento denominato "File di Riepilogo", che contiene un riepilogo dei dati di studio e dei documenti caricati.

Una volta inserita l'approvazione DS, lo Studio passa alla valutazione del CET.

Tale Comitato Etico si esprime sullo Studio in una delle sedute che si svolgono mensilmente. Ci possono essere diverse tipologie di pareri.

Il parere FAVOREVOLE consente di poter procedere con l'atto autorizzativo.

Il parere FAVOREVOLE CONDIZIONATO prevede invece che lo Sperimentatore debba risolvere le osservazioni che il Comitato Etico ha fatto. Lo Sperimentatore quindi invierà al CET i documenti che necessitano di correzioni o le eventuali spiegazioni richieste. Il CET valuterà quindi questi documenti e si esprimerà con una presa d'atto che varrà come nuovo parere. Avuta questa sarà possibile procedere con l'atto autorizzativo.

Il PARERE sospensivo invece impone allo Sperimentatore modifiche molto invasive sullo Studio. La soluzione del parere sospensivo produrrà quindi la redazione dell'atto autorizzativo.

Studi da presentare sul Portale CTIS - Clinical Trials Information System

Dal **31 gennaio 2023**, secondo nuovo Regolamento dello Sperimentazioni Cliniche (Regolamento (UE) n. 536/2014) è fatto obbligo di presentare gli Studi clinici

Sperimentali con farmaco su piattaforma CTIS.

Per poter accedere al portale CTIS è necessario essere registrati, tramite le Credenziali EMA, sul portale SPOR (Organisations Management System). Sul portale SPOR è inoltre necessario registrare la Struttura dove si svolge la sperimentazione, a cui verrà assegnato un "ID-ORG".

Il portale CTIS si compone di due parti per la valutazione di uno studio, denominate "Parte I" e parte II: nella parte I è necessario inserire tutte le informazioni relative al protocollo e al farmaco sperimentale, nella parte II la documentazione centro-specifica per la valutazione del Comitato Etico.

Per quanto riguarda la documentazione di Parte II è obbligatorio l'utilizzo dei modelli EU, nell'ultima versione disponibile (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en) per i seguenti documenti:

- Curriculum Vitae ("CV") dello Sperimentatore Principale.
- Idoneità del sito e delle strutture
È invece obbligatorio l'utilizzo dei modelli del CCNCE, nell'ultima versione disponibile ([15](https://www.aifa.gov.it/centro-</div><div data-bbox=)

coordinamento-comitati-etici) per i seguenti moduli:

- Dichiarazione di Interessi (“DoI”).
- Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato.
- Indennità e/o rimborsi spese per i partecipanti alla sperimentazione

Possono accedere al portale CTIS solo gli Sponsor, le CRO, l’Ente nel caso in cui sia Promotore.

Il documento principale che deve fornire il Centro al Promotore/CRO per poter sottomettere uno Studio sperimentale con farmaco è la site-suitability form che è scritta in inglese e che contiene, suddiviso per piccoli capitoli, ciò che concerne lo Studio, e la conferma della fattibilità della conduzione dello stesso presso il Centro. Tale modulo va firmato dal Direttore Generale digitalmente in PADES

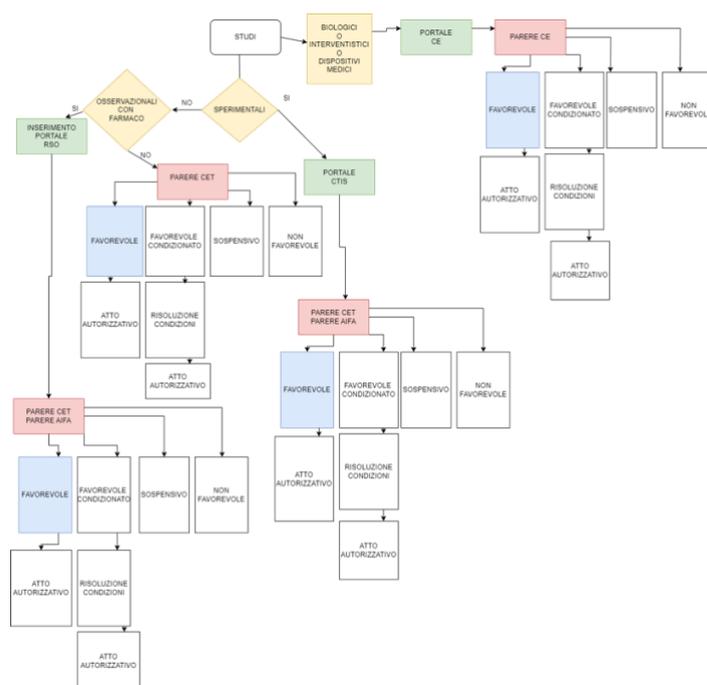
Studi da presentare sul Portale RSO – Registro Studi Osservazionali

Dal 31 gennaio 2023 è necessario inserire gli Studi osservazionali con farmaco sul portale RSO.

Anche in questo caso, solo CRO, SPONSOR/Promotore, Ente nel caso in cui siano Promotori hanno accesso al portale e possono visionare ed inserire i documenti.

Per accedere al portale RSO bisogna utilizzare le credenziali fornite da AIFA.

Sul portale RSO è necessario inserire le informazioni relative al protocollo, al farmaco in studio, al Centro Coordinatore e ai Centri Partecipanti (per cui, ai sensi dell’art.6 del D.M. 30.11.2021, sarà sufficiente il parere del Comitato Etico del Promotore se Prospettici o Ambispettici). Al Comitato Etico bisognerà trasmettere, insieme alla documentazione di studio, copia della Registrazione dello stesso in RSO.



3. DOCUMENTAZIONE NECESSARIA PER LA SOTTOMISSIONE DI UNO STUDIO AL CET

*Dr.ssa Giorgia Piceni- Clinical Trial Center
- Dipartimento Attività Integrate Ricerca
Innovazione (DAIRI) - Azienda
Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e
Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria*

La richiesta di sottomissione di uno studio clinico è corredata da una serie di documenti che si differenziano in base alla tipologia di studio che si intende svolgere.

STUDI OSSERVAZIONALI

- **lettera d'intenti** datata e firmata dal Promotore, contenente la richiesta di autorizzazione allo svolgimento dello studio, indirizzata al CET di competenza, alla Direzione Generale e allo Sperimentatore Principale;
- **protocollo** dello studio proposto, con eventuali documenti di supporto e allegati, dove sono dettagliati il razionale della ricerca, lo scopo dello studio, i criteri di eleggibilità dei partecipanti, i metodi per la raccolta e l'analisi dei dati, le considerazioni etiche, con data e versione
- **sinossi** in italiano del protocollo di ricerca, con data e versione
- **pagina delle firme del protocollo** (comprensivo di data)
- modello di **CRF** contenente le variabili da raccogliere durante lo studio
- **RCP** del farmaco (solo per studi farmacologici)
- **modulo RSO** (solo per studi farmacologici), ottenuto a seguito della registrazione dello studio da parte del Promotore sul portale AIFA
- **lettera informativa** per i soggetti, con data e versione
- modulo di **consenso informato** per i soggetti, con data e versione
- **informativa e consenso al trattamento dei dati** personali secondo Regolamento UE 679/2016 e D. Lgs n. 101 del 2018, con data e versione
- **altro materiale** per i Soggetti (questionari, diari ...), se previsto
- **Parere Unico** del centro coordinatore (solo per studi multicentrici)
- **lista dei centri** partecipanti e dei relativi responsabili (solo per studi multicentrici)
- **dichiarazione natura no profit**, se applicabile

- **dichiarazione sulla natura osservazionale** dello studio
- **curriculum vitae** dello sperimentatore principale, aggiornato e firmato
- **dichiarazione conflitto di interessi** dello Sperimentatore Principale
- **ricevuta di versamento degli oneri** di valutazione del CET (solo se profit)
- **bozza di convenzione** (ove applicabile)
- **delega** o lettera di incarico che autorizzi il richiedente a presentare la domanda di autorizzazione in nome e per conto del promotore/sponsor (se il richiedente è diverso dal promotore)
- **scheda di budget**, se applicabile

Studi osservazionali farmacologici

Gli studi osservazionali farmacologici devono essere sottomessi al CET di afferenza o CEN di riferimento, il quale esprimerà un parere valido su tutto il territorio nazionale.

In particolare, gli studi promossi da Enti pubblici di ricerca devono essere valutati dal Comitato Etico Nazionale Istituto Superiore di Sanità; gli studi in

popolazione pediatrica dal Comitato Etico Nazionale Pediatrico (AIFA); gli studi su prodotti medicinali di terapia avanzata, siano essi rivolti sia alla popolazione adulta sia pediatrica, dal Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (AIFA); tutte le altre tipologie di studio osservazionale farmacologico dal CET di afferenza.

Studi osservazionali retrospettivi

Nel caso specifico di studi retrospettivi che coinvolgono soggetti “non contattabili”, dunque soggetti che non è possibile informare oppure nel caso in cui informare gli interessati implicherebbe uno sforzo sproporzionato o ancora rischi di pregiudicare le finalità della ricerca, si potrà procedere al trattamento dei dati in assenza di specifico consenso, purché:

- il protocollo di ricerca sia stato oggetto di motivato parere favorevole del Comitato Etico competente a livello territoriale
- per il protocollo di ricerca sia stata condotta e resa pubblica una valutazione di impatto sulla protezione dei dati personali (DPIA).

(LEGGE 29 aprile 2024, n. 56 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 2 marzo 2024, n. 19, recante ulteriori disposizioni urgenti per

l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR)" (GU Serie Generale n.100 del 30-04-2024 - Suppl. Ordinario n. 19) che modifica l'art. 110 Nuovo Codice Privacy – D.lgs 196/2003 aggiornato al D.lgs 101/2018).

Nota del CET di Novara

In data 04/01/2024 il Comitato Etico Territoriale AOU Maggiore della Carità di Novara ha pubblicato una Nota con la quale comunica che lo stesso valuterà solo gli studi osservazionali farmacologici per i quali il centro afferente al suddetto CET svolge ruolo di centro coordinatore. In tal caso la documentazione dovrà essere caricata sia sul Registro degli Studi Osservazionali RSO di AIFA che sul PCE. Nel caso in cui il centro afferente al CET sia coinvolto come centro satellite il promotore dovrà individuare un unico Comitato Etico, che avrà in carico la valutazione dello studio. Il parere rilasciato dal CE individuato avrà valenza per tutti i centri partecipanti allo studio e, a seguito del rilascio del nulla osta da parte dell'Autorità Competente Locale, si potrà procedere con la predisposizione dell'atto autorizzativo.

In analogia saranno valutati gli studi osservazionali su dispositivo medico e quelli osservazionali non farmacologici.

Quanto sopra si applica agli studi osservazionali multicentrici; in caso di studi monocentrici sarà necessaria la sottomissione al CET, mediante piattaforma PCE.

STUDI INTERVENTISTICI

- **lettera d'intenti** datata e firmata dal Promotore, contenente la richiesta di autorizzazione allo svolgimento dello studio, indirizzata al CET di competenza, alla Direzione Generale e allo Sperimentatore Principale;
- **protocollo** dello studio proposto, con eventuali documenti di supporto e allegati, dove sono dettagliati il rationale della ricerca, lo scopo dello studio, i criteri di eleggibilità dei partecipanti, i metodi per la raccolta e l'analisi dei dati, le considerazioni etiche, con data e versione
- **sinossi** in italiano del protocollo di ricerca, con data e versione
- **pagina delle firme del protocollo** (comprensivo di data)
- modello di **CRF** contenente le variabili da raccogliere durante lo studio
- **RCP** del farmaco (solo per studi farmacologici)

- **modulo RSO** (solo per studi farmacologici), ottenuto a seguito della registrazione dello studio da parte del Promotore sul portale AIFA
- **lettera informativa** per i soggetti, con data e versione
- modulo di **consenso informato** per i soggetti, con data e versione
- **informativa e consenso al trattamento dei dati** personali secondo Regolamento UE 679/2016 e D. Lgs n. 101 del 2018, con data e versione
- **lettera per il Medico di Medicina Generale** contenente le informazioni dello studio
- copia del **certificato di assicurazione e della polizza assicurativa** stipulata specificatamente per la conduzione dello studio clinico
- **IB** del farmaco sperimentale o **RCP** del farmaco non oggetto della sperimentazione (solo per studi farmacologici)
- etichette dell'IMP (solo per studi farmacologici)
- **altro materiale** per i Soggetti (questionari, diari ...), se previsto
- **Parere Unico** del centro coordinatore (se studio non farmacologico)
- **Parere Unico** a valenza nazionale (se studio farmacologico o su dispositivo medico)
- **lista dei centri** partecipanti e dei relativi responsabili (solo per studi multicentrici)
- **dichiarazione natura no profit**, se applicabile
- **contratto/accordo** per la conduzione dello studio, se applicabile
- **curriculum vitae** dello sperimentatore principale, aggiornato e firmato
- **dichiarazione conflitto di interessi** dello Sperimentatore Principale
- **ricevuta di versamento degli oneri** di valutazione del CET (solo se profit)
- **bozza di convenzione**
- **delega** o lettera di incarico che autorizzi il richiedente a presentare la domanda di autorizzazione in nome e per conto del promotore/sponsor (se il richiedente è diverso dal promotore)
- **scheda di budget**, se applicabile

Studi interventistici farmacologici

Dopo il Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che ha abrogato la direttiva 2001/20/CE e che è diventato applicabile dal 31 gennaio 2022, sono stati riorganizzati i processi di valutazione e approvazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali.

Il presente Regolamento prevede che la sottomissione di tali studi avvenga da parte del Promotore utilizzando esclusivamente il Portale Europeo Clinical Trials Information System (CTIS). La valutazione avviene in due parti:

1. la valutazione della parte I (tecnico scientifica), condotta da uno Stato Membro designato dal Promotore stesso tra tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione e che si esprime a livello Europeo,
2. la parte II (etica e di fattibilità locale), condotta separatamente da ciascun Stato Membro coinvolto nella sperimentazione da un solo Comitato Etico che si esprime a livello nazionale, e che è indipendente da qualsiasi Centro coinvolto nello studio.

Relativamente alla documentazione di Parte II, è necessario utilizzare la

modulistica sviluppata ed approvata dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali (CCNCE) per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, istituito presso l'AIFA.

Studi interventistici su dispositivo medico

Per questa tipologia di studi, l'Autorità Competente è il Ministero della Salute.

Le indagini su dispositivo devono essere approvate dai CET di riferimento, che rilascerà un Parere Unico a valenza nazionale e sono soggette ai Regolamenti europei 745/2017 e 746/2017.

Per la sottomissione, ai documenti sopra elencati devono essere aggiunti:

- **scheda tecnica** del dispositivo
- **notifica al Ministero** della Salute (se studio pre-marketing)
- **certificato CE** del dispositivo (se studio post-marketing)
- **Dossier** per lo Sperimentatore
- **Istruzioni** del fabbricante
- **Manuale d'uso e sicurezza**

TIPOLOGIA STUDIO	DI	NORMATIVA RIFERIMENTO	DI	ENTE VALUTATORE
Interventistico su farmaco		Regolamento 536/2014	UE	CET (CTIS)
Interventistico non su farmaco		NA		Passaggio a multipli CET
Interventistico Dispositivo Medico	su	Regolamento 745/2017 e 746/2017		Passaggio da unico CET/CEN (in attesa EUDAMED) + Comunicazione/Richiesta al Ministero della Salute
Osservazionale su farmaco prospettico		Decreto 30.11.2021		Registrazione su RSO + passaggio da unico CET/CEN
Osservazionale su farmaco retrospettivo		Decreto 30.11.2021		Passaggio da multipli CET o da unico CEN/CET (a seconda del CET di riferimento)
Osservazionale su farmaco prospettico/retrospettivo		Decreto 30.11.2021		Registrazione su RSO + passaggio da unico CET/CEN
Osservazionale non su farmaco		DETERMINAZIONE 20 marzo 2008 (Linee Guida)		Passaggio da multipli CET o da unico CEN/CET (a seconda del CET di riferimento)
Studi su farmaco su popolazione pediatrica		Decreto 01.02.2023		CEN per le sperimentazioni in ambito pediatrico (AIFA)
Studi su terapie avanzate		Decreto 01.02.2023		CEN per le sperimentazioni relative a terapie avanzate (AIFA)

4.PORTALI DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI INTERAZIENDALI PIEMONTESI

Dr.ssa Alessandra Riso - S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione - Ospedale Michele e Pietro Ferrero di Verduno - ASL CN2

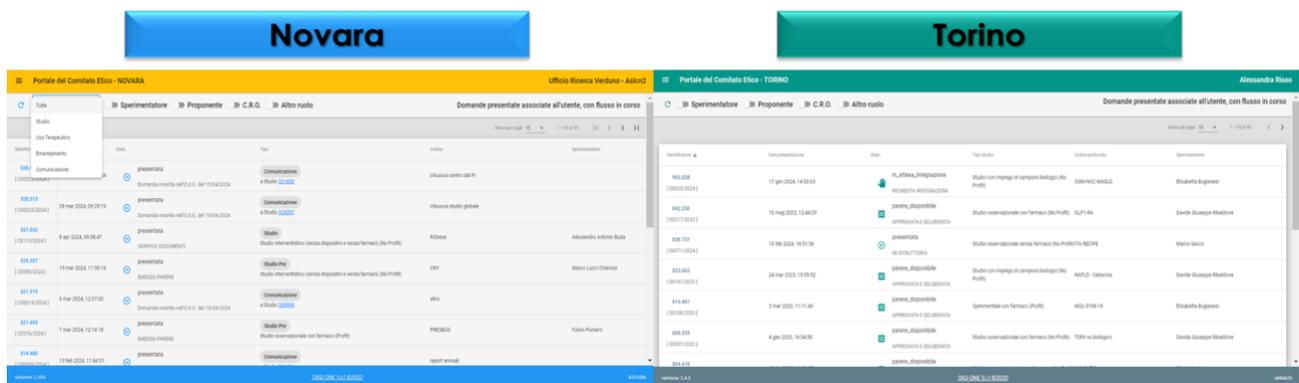
In Piemonte sono presenti 2 Comitati Etici Territoriali (CET) Interaziendali: Torino e Novara.

Entrambi i CET si avvalgono di due portali distinti, ma sostanzialmente simili tra loro.

funzionalità aggiuntive. Infatti, tramite il portale è possibile presentare, oltre agli studi, anche gli emendamenti, le

Il provider di tali portali è la DiGi ONE, un'azienda leader nel mondo dell'Information Technology (<https://www.digi-one.eu/>)

Nonostante la similitudine dei due portali, il portale di Novara presenta delle comunicazioni (ad es. inizio e fine studio, SAE, ecc...) e gli usi terapeutici. (si veda immagine sotto).



Diversamente, il portale di Torino permette la sottomissione solo degli studi, mentre per tutte le altre comunicazioni è possibile inviarle tramite pec:

protocollo@pec.cittadellasalute.to.it.

Come illustrato dall'immagine sottostante, quando si vuole creare una nuova domanda il portale del CET di Novara offre la possibilità di presentare più tipologie di domanda/comunicazioni. Per quanto riguarda le comunicazioni e gli emendamenti è

sufficiente inserire il numero della domanda principale che si genera al primo inserimento. Nel caso di studi clinici, nella pagina di "Identificazione dello studio" i campi da compilare per entrambe le pagine presentano analogie.

Novara

Portale del Comitato Etico - NOVARA

Creazione nuovo.

Studio Clinico

Uso Terapeutico (compassionevole)

Comunicazione di Farmacovigilanza

Comunicazione ad uno Studio

Enrichimento ad uno Studio

Torino

Portale del Comitato Etico - TORINO

Nuova domanda

Identificazione dello studio

Tipologia di studio

Indirizzo

Località estera

Nella pagina relativa all'Unità Operativa sul portale di Torino non è presente la figura dell'Autorità competente. Tale ruolo è l'unica figura con il cui account si può

caricare l'autorizzazione della Direzione Sanitaria nella pagina dedicata agli allegati.

Novara

Unità Operativa Proponente

Nome* OSPEDALE MAGGIORE DELLA CARITA' - [Interni]

Unità Operativa* Codice ministeriale disciplina Dipartimento*

Nome* ADU MAGGIORE DELLA CARITA' Indirizzo* Via* Telefono* Fax* PEC* Email* Data di nascita* Sesso* Reciproca* NO

Responsabile della Unità Operativa

Nome* Cognome* Titolo / Qualifica

Email* Telefono

Parere Autorità Competente

Nome* Cognome* Titolo / Qualifica

Email* Telefono

Torino

Unità operativa

Nome* A.O. Mauriziano - [Interni]

Unità operativa* Codice ministeriale disciplina Dipartimento*

Nome* Indirizzo* Località estera

Responsabile della unità operativa

Nome* Cognome* Titolo / Qualifica

Email* Telefono

Le pagine relative al Promotore, Ricercatore Principale, Protocollo e Disegno, Gestione Operativa / Amministrativa, Farmaci e Dispositivi non presentano alcuna differenza.

Infine, l'ultima pagina è dedicata agli allegati:

- L'elenco dei documenti richiesti è lo stesso per i due CET

Le principali differenze sono nell'ordine degli allegati e nell'obbligatorietà (indicata con l'asterisco*)

Per registrarsi al portale del CET è necessario inserire i propri dati e la propria mail, con la quale si potrà essere inseriti nella pratica (come PI, co-PI, Direttore di Struttura, Proponente, Cro o Promotore). Una volta che si accede alla pratica è possibile integrarla e modificarla finché la stessa non viene sottomessa al CET, momento in cui non è più possibile modificarla, ma solo visionarla.

Mentre tutte le persone registrate con accesso alla pratica (inserite nella pagina dedicata allo Sperimentatore Principale e allo staff coinvolto) possono apportare modifiche o integrazioni l'unico utente autorizzato a sottometterla al CET è il PI, tramite le proprie credenziali.

Una volta che la pratica è sottomessa, ogni volta che la segreteria CET la riapre per richiedere integrazioni o modifiche e quando viene caricato sul portale il parere per lo studio il portale invia in automatico una mail di notifica a tutte le persone registrate con accesso a quello studio.

Il parere viene caricato tra gli allegati, così che sia possibile prenderne visione e scaricarlo.

Ogni volta che è necessario inserire nuovi documenti o modificare i dati inseriti è necessario generare un nuovo "file di riepilogo", dove vengano riportati i dati aggiornati, farlo firmare al PI e caricarlo sul portale.

Le sperimentazioni cliniche farmacologiche e relativi emendamenti sostanziali devono essere sottomesse secondo quanto previsto dal Regolamento europeo n° 536/2014.

Il parere può essere formulato da un CET di cui al decreto ministeriale del 26

gennaio 2023 o da un CEN di cui al decreto ministeriale del 1° febbraio 2022.

La valutazione delle sperimentazioni cliniche si conclude con il rilascio del parere da parte del Comitato Etico competente. In Regione Piemonte, i due CET esprimono il parere all'unanimità o, in mancanza di unanimità, tramite voto di maggioranza semplice (si ha maggioranza semplice quando si raggiunge almeno la metà più uno dei votanti).

5.TIPOLOGIE DI PARERI DEL COMITATO ETICO

Dr.ssa Silvia Violante- Clinical Trial Center (CTC), A.O. S. Croce e Carle di Cuneo

Il parere deve essere motivato e può essere espresso secondo le seguenti formulazioni:

1. PARERE FAVOREVOLE;
2. PARERE FAVOREVOLE CONDIZIONATO;
3. PARERE SOSPENSIVO;
4. PARERE NON FAVOREVOLE;
5. RATIFICA DEL PARERE ESPRESSO DA PARTE DELLA "COMMISSIONE RISTRETTA".

1. Il **parere favorevole** è un documento rilasciato quando non sono previste prescrizioni. Trasmesso tramite caricamento sul portale informatico al Promotore dello studio (o, se presente, alla CRO), allo Sperimentatore Principale e al Clinical Trial Center dell'Azienda Ospedaliera cui afferisce lo Sperimentatore. Il parere favorevole è vincolante e autorizza l'Azienda a procedere con l'iter amministrativo dell'autorizzazione.

In caso venga rilasciato un parere favorevole, dunque, lo studio potrà essere avviato dallo Sperimentatore, così come presentato, previa eventuale autorizzazione da parte dell'Autorità Competente, sottoscrizione dell'eventuale accordo tra le parti e firma della deliberazione/determinazione autorizzativa.

2. Il **parere favorevole condizionato** viene rilasciato a condizione che vengano forniti i chiarimenti centro-specifici richiesti e/o effettuate modifiche e integrazioni "minori", la cui verifica di conformità e adempimento alla prescrizione è delegata alla STS del CET.

Il Comitato, quindi, rilascia un parere condizionato qualora, pur considerando positivamente la sperimentazione, reputi

necessario formulare delle richieste al Promotore/Sperimentatore che non necessitano, di norma, di una nuova valutazione da parte del Comitato. Solo nel caso in cui i relatori dello studio ravvisino, di concerto con il Presidente e la Segreteria, la necessità di rivalutare collegialmente lo studio, lo stesso verrà riportato in seduta. Si evidenzia che, di norma, modifiche/integrazioni apportate in risposta ad un parere condizionato non saranno discusse in seduta.

Lo Sperimentatore/Promotore risponderà alle obiezioni sollevate a mezzo mail indirizzata alla STS del CET delegata, per quanto di competenza, alla revisione della documentazione fornita. Alla comunicazione mail di risposta, andranno allegati i documenti modificati. Nel caso le risposte alle obiezioni risultino soddisfacenti e siano state fornite entro un tempo congruo, verranno sciolte le riserve e sarà confermato il parere favorevole precedentemente espresso. Ciascuna Segreteria CET verifica, inoltre, che i formalismi siano corretti (es. modifiche in evidenza, laddove richiesto) prima di procedere alla stesura del verbale di scioglimento delle riserve.

3. Il **parere è sospensivo** è rilasciato quando la decisione del CET è sospesa, in attesa che siano forniti chiarimenti che

dovranno essere discussi in seduta: verrà effettuato il riesame della documentazione fornita dal Promotore o suo delegato. Il CET, con un parere sospensivo, richiede delle modifiche/integrazioni “maggiori” che necessitano di essere rivalutate in una seduta successiva. Sono ammessi un massimo di due pareri sospensivi per ciascuno studio e, nel caso di chiarimenti insufficienti al secondo riesame, la pratica riceverà **PARERE NON FAVOREVOLE** motivato e sarà archiviata. Il rilascio del parere sospensivo prevede obbligo per il Promotore/Sperimentatore di sottomettere i documenti modificati/integrati sul portale informatico del CET. La documentazione modificata dovrà essere trasmessa al CET, tramite riavvio della domanda sul portale, con le seguenti indicazioni:

- a. Allegare una lettera di trasmissione/accompagnamento che contenga il riferimento ai documenti modificati come richiesto dal CET all'interno del parere sospensivo;
- b. Trasmettere i documenti con i cambiamenti debitamente evidenziati (allegare versione **TRACK CHANGES** e versione **CLEAN**);

- c. generare e caricare un nuovo documento di riepilogo firmato dal responsabile del caricamento a chiusura della domanda;
- d. ai fini di una corretta identificazione dei nuovi documenti, modificare la versione/revisione e la data degli stessi.

4. **Il parere non è favorevole** quando i contenuti della documentazione presentata sono ritenuti eticamente e/o scientificamente non giustificati. Detto parere dev'essere adeguatamente motivato. Lo studio potrà essere ripresentato tenendo in massima considerazione i rilievi verbalizzati dal CET.

5. **Pareri formulati in procedura d'urgenza** da parte della “Commissione ristretta” (gruppo di lavoro permanente che opera su delega del CET, nel caso di situazioni complesse e urgenti, per richieste di uso terapeutico di medicinale), in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 4 comma 2 del D.M. 7 settembre 2017 (disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica). La Commissione esprime in tempi brevi un parere anche tramite mail. Tale parere verrà ratificato dal CET nel corso della prima seduta ordinaria utile.

I pareri formulati in procedura d'urgenza sono dunque pareri rilasciati per richieste di autorizzazione all'uso terapeutico di medicinali, le richieste di uso terapeutico di dispositivi non marcati CE o marcati CE per altra destinazione d'uso e pareri sul suicidio medicalmente assistito.

Nuovi Emendamenti non sostanziali/Comunicazioni varie

In caso di emendamenti sostanziali il CET provvederà ad emanare il relativo parere. In caso di emendamenti non sostanziali/comunicazioni varie non verranno rilasciati pareri scritti, ma solo una comunicazione via mail di avvenuta ricezione e archiviazione da parte della STS.

Revoca o sospensione del parere

Il Comitato Etico può revocare o sospendere pareri dallo stesso precedentemente espressi, sulla base di giustificati motivi comprovati da idonea documentazione, successivamente pervenuta.

Contenuto del parere e tempi

I pareri rilasciati dal CET devono essere resi in forma scritta, adeguatamente

motivati, firmati dal Presidente e devono contenere almeno i seguenti elementi:

- a) l'indicazione del CET che emette il parere;
- b) il numero di protocollo data in cui è prevenuta la domanda;
- c) il nome di chi ha presieduto la seduta in cui si è deliberato;
- d) il nome dei componenti presenti che hanno partecipato alla formulazione del parere;
- e) le caratteristiche identificative dello studio esaminato/argomento trattato;
- f) la classificazione della sperimentazione sulla base del tipo di promotore (profit o non profit);
- g) la chiara formulazione della decisione raggiunta, corredata dalle ragioni a sostegno;
- h) il risultato della verifica in ordine alla sostenibilità economica della sperimentazione clinica da parte del promotore.

Le valutazioni sono rilasciate nei termini previsti dalla vigente normativa, da calcolarsi a far data dalla ricezione della domanda completa di autorizzazione allo svolgimento della sperimentazione/studio/indagine.

Procedura di ricorso contro il parere negativo per sperimentazioni cliniche

Il parere negativo da parte del Comitato sulla parte II del dossier di sperimentazione clinica presentata secondo il Regolamento (UE) 536/2014 comporta il diniego di svolgimento della sperimentazione su tutto il territorio nazionale, anche in caso di parere favorevole sulla parte I. In caso di ricorso contro il parere negativo da parte del Promotore per obiezioni sollevate esclusivamente sulla parte II della domanda di sperimentazione, il CET che ha valutato tale domanda è responsabile della gestione della procedura di ricorso, da gestire in accordo alla procedura prevista da AIFA. Quest'ultima dovrà essere tenuta tempestivamente informata nei termini previsti dalla procedura stessa, al fine di consentire l'eventuale revisione del parere caricato nel CTIS in caso di accoglimento del ricorso. Il Comitato partecipa altresì alla procedura di ricorso relativa ad obiezioni sollevate sulla parte I valutata congiuntamente ad AIFA.

La domanda di valutazione

Le richieste di autorizzazione dovranno essere caricate sul portale del CET in forma completa in linea con le deadline

stabilite nel Calendario Riunioni presente sul sito web del CET.

La STS effettua una verifica formale della completezza della documentazione presentata, e qualora la documentazione non risulti completa, rinvia la pratica al committente, affinché vengano effettuate le opportune integrazioni e si giunga alla presentazione della pratica nella forma richiesta entro massimo due giorni lavorativi. Qualora la documentazione integrativa non dovesse essere trasmessa entro tale scadenza, lo studio non verrà valutato nella seduta per la quale era stata richiesta valutazione.

6.IL CONSENSO INFORMATO NELLA RICERCA CLINICA

*Dr.ssa Nadia Ponticelli- ASL TO3 di
Collegno e Pinerolo – S.S. Gestione
Medico Legale del Contenzioso
Sanitario/S.C. Medicina Legale*

Il consenso informato è la primaria manifestazione di libertà di scelta e della volontà del soggetto, in questo ambito specifico, a partecipare ad uno studio.

L'informazione pertanto deve sostanziarsi in spiegazioni dettagliate e complete, adeguate al livello culturale

del paziente e con l'adozione di un linguaggio che tenga conto del suo stato soggettivo e del bagaglio di conoscenze di cui dispone.

L'informativa, all'arruolamento in un progetto di ricerca, rappresenta un momento particolarmente delicato, all'interno del quale i due attori che ne prendono parte, professionista della salute e candidato alla partecipazione allo studio (sia esso paziente, volontario sano oppure utente) interagiscono.

La firma del consenso informato è dunque **un atto di scelta libera, consapevole e partecipata**, dove la persona coinvolta è un soggetto proattivo.

Le GCP definiscono il consenso come *“Un processo attraverso il quale un soggetto conferma volontariamente la propria disponibilità a partecipare a un particolare studio clinico, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti rilevanti per la decisione di partecipare. Il consenso informato è documentato mediante un modulo scritto, firmato e datato dal paziente stesso”*.

Il consenso deve essere approvato dal Comitato Etico, così come le eventuali

revisioni successivamente intervenute (4.8.1-4.8.2 GCP).

Requisiti del “consenso informato”

I requisiti essenziali del “consenso informato” devono essere i seguenti:

- **Informato**
- **Consapevole**
- **Personale**
- **Manifesto**
- **Specifico**
- **Preventivo e attuale**
- **Revocabile**

- **Informato**

La corretta informazione deve essere:

1. Personalizzata: congrua con le condizioni psico-fisiche, con la situazione culturale, linguistica, con l'età e con la condizione di capacità dell'interessato.
2. Comprensibile: il linguaggio utilizzato deve essere semplice, ma non semplicistico; è bene, inoltre, separare i concetti in paragrafi e con uno stile e un carattere che ne permettano la massima comprensibilità. Occorre evitare acronimi, termini tecnico-specialistici, o in lingua inglese e, se usati, spiegarne il significato. Nel

caso della partecipazione di un soggetto straniero è bene prevedere la presenza di un mediatore culturale ed una valida traduzione del materiale in uso.

3. Veritiera: congrua alle effettive condizioni di salute ed implicazioni dello studio proposto, e tale da non creare false aspettative. Nel caso di studio di confronto fra diversi "trattamenti" (farmaci, dispositivi, procedure chirurgiche, ecc.), l'informazione dovrà necessariamente indicare i benefici ragionevolmente attesi, nonché i rischi potenziali così come i possibili disagi derivanti dai trattamenti e procedure previsti.

4. Obiettiva: basata su fonti validate o che godano di una significativa legittimazione clinico-scientifica.

5. Esaustiva: finalizzata a fornire le notizie inerenti allo studio proposto ed al soddisfacimento di ogni quesito specifico posto dal paziente.

In sintesi, l'informazione deve riguardare:

- natura e scopo principale dello studio proposto, sottolineando la quota d'incertezza, ed il rationale che sottende all'ipotesi di lavoro;

- obiettivi dello studio;
- i benefici potenzialmente attesi ed i possibili rischi derivanti dallo studio;
- le modalità di effettuazione;
- il professionista della salute/équipe che eseguirà la prestazione;
- le conseguenze negative previste e loro modalità di risoluzione;
- i rischi ragionevolmente prevedibili (complicanze), loro probabilità di verificarsi e di essere risolti da ulteriori trattamenti;
- le eventuali possibilità di accertamenti o trattamenti alternativi, loro vantaggi e rischi oppure l'informazione sulla inesistenza di trattamenti alternativi;
- il rationale dell'uso del placebo (se previsto)
- le conseguenze del rifiuto delle proposte di accertamento e cura;
- l'informazione sulla copertura assicurativa, se attivata dal Promotore dello studio perché dovuta e quindi specifica per lo studio stesso;

- **Consapevole**

Il consenso deve essere espresso da un individuo capace di discernere e pertanto di agire consapevolmente così come di recepire correttamente e validamente le informazioni somministrate dal Professionista.

- **Personale**

Ha titolo ad esprimere un consenso valido esclusivamente il paziente.

L'informazione a terzi (compresi anche i familiari), è ammessa soltanto con il consenso esplicitamente espresso dal paziente, dai genitori del paziente nel caso dei minorenni, o da un Rappresentante Legale del paziente, nei casi di soggetto tutelato.

- **Manifesto**

La volontà deve essere esplicita, inequivocabile, ed in forma scritta, o secondo le forme alternative previste come ad esempio la videoregistrazione.

- **Specifico**

Il consenso deve essere riferito alla specifica iniziativa di ricerca che si voglia avviare.

- **Preventivo e attuale**

Il consenso deve essere prestato prima dell'inizio della ricerca; l'intervallo di tempo tra la manifestazione del consenso e l'attuazione del primo atto di arruolamento del soggetto non deve essere tale da far sorgere dubbi sulla persistenza della volontà del paziente.

È bene che sia l'informativa che il consenso siano datati e che il consenso sia sottoscritto.

- **Revocabile**

Il paziente può revocare il consenso e rinunciare alla partecipazione allo studio in qualsiasi momento, senza dover fornire specifiche giustificazioni.

Buona pratica informativa con i soggetti vulnerabili

I soggetti cosiddetti "vulnerabili" sono quei soggetti che non sono in grado di esprimere una libera scelta, per età anagrafica o perchè impossibilitati ad acconsentire a causa di condizioni che compromettano le loro capacità di discernere così da agire in maniera consapevole.

Tra le principali novità apportate dal Regolamento rispetto al D. Lgs. n. 211/2003 vi è proprio il rafforzamento

della “protezione” dei soggetti “deboli”, in particolare là dove esso, in ossequio ai principi espressi a livello internazionale e diversamente dal D. Lgs. n. 211/2003, consente la ricerca c.d. “non terapeutica”¹ solo se il rischio sia minimo per il minore o per il soggetto comunque incapace, direttamente coinvolto nella ricerca. Mentre gli artt. 4 e 5 d. Lgs. n. 211/2003 si limitano a richiedere che le sperimentazioni cliniche sui minori e su adulti incapaci siano concepite in modo da ridurre al minimo i rischi prevedibili, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del soggetto, a prescindere dal tipo di ricerca, il Regolamento ammette invece la ricerca “non terapeutica” soltanto se potenzialmente idonea a comportare un rischio ed un onere minimi per il soggetto legalmente incapace sottoposto a ricerca clinica.

1

Più precisamente, una ricerca sperimentale si definisce “**non terapeutica**” o “pura” allorché, pur coinvolgendo una o più persone fisiche determinate non è finalizzata ad arrecare alle stesse un beneficio diretto: si pensi ad es., alla sperimentazione farmacologica nella fase I, meramente conoscitiva e “non terapeutica”. La sperimentazione “**terapeutica**”, invece, si svolge su pazienti che si suppone possano trarre beneficio diretto dall’utilizzo della terapia per la quale si procede alla sperimentazione

2 **Sperimentazione clinica e minori – BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto, n. 3/2020** - Il rappresentante non dovrebbe mai agire semplicemente al posto del minore, ma nell’interesse di questo: quindi, sebbene non si possa escludere

Informazione al minore: coinvolgimento e modalità su misura²

È opportuno, in armonia con il suo stadio evolutivo e la sua volontà di essere informato, confrontarsi con il minore quale interlocutore utilizzando modalità differenziate a seconda della fascia di età. Il soggetto deve essere informato dello studio in misura compatibile con il suo grado di comprensione (4.8.12 GCP)

- bambino/a **fino a 11 anni** (non maturo);
- e poi **dopo gli 11 anni**³ età in cui acquisisce la capacità di discernimento e consolida la personalità, per cui si inizia a considerarlo minore maturo o “grande minore”, e garantire nella documentazione scritta una sezione, più discorsiva e/o illustrata, a lui esplicitamente

totalmente la rappresentanza dei genitori (o del legale rappresentante) in quanto verrebbe meno la potestà stessa nel suo più moderno significato di potere-dovere, la si deve controllare affinché essa venga effettivamente esercitata non “al posto del” ma “per il” minore (nel miglior interesse del minore).

3 Tale soglia di età deve, tuttavia, essere considerata come indicativa: la sola età anagrafica non è infatti un criterio sufficiente, per decidere se un minore è maturo o meno. Sarà, quindi, responsabilità dello sperimentatore valutare il grado di maturità caso per caso, in ragione delle specifiche caratteristiche del minore al quale viene proposta la partecipazione;

dedicata e uno spazio nel modulo contenente la sezione di ricezione della firma per la sua firma di assenso/non assenso⁴.

È comunque necessario ottenere il consenso di entrambi i genitori. Qualora uno di essi sia assente per lontananza, impedimento o incapacità, la decisione potrà essere assunta dall'altro, ma dovrà essere fornita la prova che l'altro genitore sia effettivamente lontano, impedito o incapace.

È auspicabile il coinvolgimento diretto dell'intero nucleo familiare (genitori/tutori e figlio) durante il processo informativo.⁵

Informazione agli adulti incapaci: il Rappresentante Legale⁶

Il consenso per l'inclusione, in una ricerca, di una persona giuridicamente incapace, deve essere

espresso da un Rappresentante Legale.

Contrariamente alla normativa sui trapianti di organi, che per il prelievo da cadavere riconosce legalmente valido il consenso espresso da persone legate all'adulto incapace da una forte relazione (coniuge, padre, madre, figlio, fratello, sorella), la normativa sulla ricerca clinica non dà indicazioni chiare in merito, limitandosi a richiedere che il consenso sia stato ottenuto da un Rappresentante Legale, demandando dunque la definizione di "Rappresentante Legale" alla normativa in materia.

Gli istituti di tutela, che meritano considerazione nell'ambito trattato, sono l'interdizione, e l'amministrazione di sostegno:

- l'interdizione, che implica la nomina di un Tutore, ha un forte impatto sui diritti della

4 Sotto il profilo metodologico, il "consenso" dei genitori deve essere collegato alla situazione contingente e di fatto in cui viene espresso, distinguendo sperimentazione "non terapeutica" da quella "terapeutica", minore capace da minore incapace di discernimento.

5 **Impedimento di uno dei due genitori**

Nel caso di lontananza, di incapacità o di altro impedimento che renda impossibile ad uno dei genitori l'esercizio della responsabilità genitoriale, questa è esercitata in modo escluso dall'altro.

(Art. 317 c.c. comma 1 come modificato dall'art. 41, comma 1, let. B del D. lgs. 28 dicembre 2013 n. 154 a decorrere dal 7 febbraio 2014).

Nel caso di specie è opportuno annotare il fatto che il genitore non è contattabile, nonostante i tentativi fatti.

Se fosse contattabile, ma a distanza, può esprimere il suo consenso con un fax o una mail allegando copia di un documento di identità.

6 Dall'incapacità giuridica, va distinta l'**incapacità materiale** alla sottoscrizione "Qualora il soggetto non sia in grado di firmare il consenso informato, il consenso può essere fornito e registrato mediante appositi strumenti alternativi, ad esempio registrazioni audio o video, in presenza di almeno un testimone imparziale.

persona in quanto priva la persona della possibilità di esercitare qualunque scelta in modo autonomo;

- l'Amministrazione di sostegno⁷, che comporta la nomina di un Amministratore di Sostegno, nell'ipotesi in cui vi sia una totale compressione della capacità, permette di stabilire programmi di sostegno in ambiti specifici, preservando nella persona la possibilità di esercitare le proprie capacità residue (ad esempio, la capacità di esprimere un consenso informato, pur non essendo più in grado di compiere operazioni finanziarie)⁸.

Consenso informato alla ricerca clinica del paziente critico

La condizione tipica del paziente critico e/o incapace rende problematico l'approccio pienamente informativo e riflessivo che caratterizza la procedura di consenso nel paziente elettivo. Esempi di condizioni in cui l'ottenimento

del consenso informato è più che problematico sono l'arresto cardiaco, il politrauma, l'overdose di stupefacenti, l'ictus, lo shock cardiogeno, la grave insufficienza respiratoria.

Procedure di consenso sottoposte a valutazione e ancora in discussione, ma ad oggi non percorribili in quanto l'ordinamento giuridico italiano prevede in assenza del consenso preventivo del paziente, quello del suo legale rappresentante nominato dal giudice.

a) Nel caso di coinvolgimento di pazienti critici in protocolli di ricerca, sono state considerate percorribili soprattutto da alcuni Comitati Etici alcune modalità, quali:

- La rinuncia al consenso ("waiver of consent"). Questa modalità è stata accettata, posta come condizione irrinunciabile la presenza del potenziale beneficio diretto per il paziente e di un "minimo rischio incrementale" rispetto a quello tipico delle condizioni di emergenza.

⁷ Legge 9 gennaio 2004 n. 614

⁸ Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 12, 16 gennaio 2018.

- A tal riguardo si è anche espresso il Comitato di Bioetica con il parere del 28.09.2012. e il citato Regolamento europeo n. 536/2016 all'art. 35 ha previsto la ricerca in condizioni di emergenza, con la possibilità di un consenso "post hoc" laddove possibile.

- L'ottenimento del consenso da parte di un Rappresentante (Tutore) è raramente possibile, in condizioni di emergenza nel paziente critico, nell'ambito dell'ordinamento giuridico italiano.

- Il consenso differito è dunque un consenso prestato dal paziente (qualora riprenda la capacità di esprimere validamente il consenso) o dal suo Rappresentante Legale (se sussiste un Tutore), mentre nell'immediato si raccoglie solitamente il consenso proforma (ad esempio un infermiere o un medico non coinvolti nella ricerca, o un familiare).

Di conseguenza al paziente, che sia nuovamente in grado di recepire validamente e le cui condizioni di salute si siano pertanto stabilizzate, viene comunicata la partecipazione allo studio in un momento

successivo (differito) così da acquisire il suo consenso alla continuazione dello studio (o all'utilizzo dei dati).

b) Nel caso di pazienti coscienti ammessi alle cure, in una condizione che potrebbe diventare critica, un'opzione considerata percorribile è quella di ottenere un consenso preliminare "nel caso che" si sviluppino successivamente condizioni tali da rendere il paziente un possibile candidato allo studio.

Linee di indirizzo, per la raccolta del consenso informato, definite dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici - MODULISTICA DI RIFERIMENTO-

Il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali ha dettato le linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato; sono stati elaborati pertanto singoli moduli di informativa e rispettivo consenso. Il materiale è disponibile sul [portale dell'AIFA](#) (Agenzia Italiana del farmaco), nella pagina "Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici" accessibile dal box link correlati.

L'uso della modulistica di riferimento è fortemente raccomandato; è altresì richiesto che il foglio informativo e il modulo di consenso informato siano due documenti distinti e separati.

7.L'INFORMATIVA E IL CONSENSO PRIVACY

Dr.ssa Silvia Violante- Clinical Trial Center (CTC), A.O. S. Croce e Carle di Cuneo

Acronimi

GDPR = Regolamento europeo sulla protezione dei dati personali (in [inglese](#) General Data Protection Regulation), ufficialmente regolamento (UE) n. 2016/679, è un [regolamento dell'Unione europea](#) in materia di [trattamento dei dati personali](#) e di [privacy](#), adottato il 27 aprile 2016, pubblicato sulla [Gazzetta ufficiale dell'Unione europea](#) il 4 maggio 2016 ed entrato in vigore il 24 maggio dello stesso anno ed operativo a partire dal 25 maggio 2018.

DPO = Data Protection Officer, Responsabile della protezione dei dati

CRA = Clinical Monitor

CRO = Contract Research Organization

FDA = Food and Drug Administration

DPIA = Valutazione d'impatto – Data Protection Impact Assessment

L'informativa ha lo scopo di permettere che l'interessato possa rendere un valido consenso, se richiesto come base giuridica del trattamento. L'informativa è dovuta in base al principio di trasparenza e correttezza ed è anche una condizione di legittimità del trattamento. In osservanza del principio della trasparenza l'informativa deve avere forma concisa, deve essere chiara, facilmente accessibile ed intellegibile per l'interessato (Considerando 39, GDPR). L'informativa deve essere resa preferibilmente per iscritto o con altri mezzi (anche elettronici). Se richiesto dall'interessato, l'informativa può essere data oralmente (purché sia comprovata con altri mezzi l'identità dell'interessato). E' preferibile tuttavia fornirla in forma tale da provarne l'esistenza e per consentire alle autorità di vigilanza di verificarne la completezza e correttezza. E' ammessa la possibilità di pubblicare l'informativa su un sito web, inserendo il collegamento (*link*) a tale pagina web nella pagina principale (*home*) del sito web.

L'art. 13 del GDPR definisce le categorie d'informazioni che devono essere fornite all'interessato relativamente al trattamento dei dati personali che lo riguardano, quando i dati personali sono raccolti presso l'interessato.

L'Informativa sul trattamento dei dati personali deve contenere:

- e. l'identità e i dati di contatto del Titolare del trattamento (sempre aggiornati);

Il Centro di sperimentazione ... e l'Azienda farmaceutica promotore..., ciascuno per gli ambiti di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (D.L. 211/2003 e in attuazione del Regolamento UE-GDPR), tratteranno i Suoi dati personali soltanto nella misura in cui risultino indispensabili in

relazione all'obiettivo dello studio, altri dati relativi alla Sua origine, ai Suoi stili di vita e alla Sua vita sessuale (ecc.) (variabili da specificare a seconda delle caratteristiche dello studio)...

- f. i dati di contatto del Responsabile della Protezione dei Dati Personali (recapito telefonico e indirizzo di posta elettronica);
- g. le finalità del trattamento effettivamente perseguite nello studio clinico per il trattamento dei dati personali;

Il trattamento dei dati personali relativi a (variabili da specificare a seconda delle caratteristiche dello studio) è indispensabile allo svolgimento dello studio: il rifiuto di conferirli non Le consentirà di parteciparvi (Indicare inoltre gli eventuali dati che possono invece essere forniti facoltativamente).

- h. la base giuridica;
- i. i destinatari del trattamento, ossia la persona fisica, giuridica, autorità pubblica o organismo che riceve comunicazione dei dati personali; si può far riferimento a soggetti interni (es. CRA), o soggetti esterni che effettuano trattamenti per conto del promotore / centro di sperimentazione (es. CRO) ovvero Enti pubblici;

In ogni caso è necessario specificare almeno la categoria di riferimento dei destinatari;

- j. la natura dei dati trattati dal promotore

I dati che La riguardano raccolti nel corso dello studio, ad eccezione del Suo nominativo, saranno trasmessi all'Azienda farmaceutica, registrati, elaborati e conservati unitamente a tale codice, alla Sua data di nascita, al

sexo, al Suo peso e alla Sua statura (tutte le variabili di cui sopra da precisare secondo le specifiche dello studio).

Il Garante afferma che nelle ipotesi in cui lo studio preveda il trattamento di informazioni genetiche (ad esempio, nelle indagini farmacogenetiche o farmacogenomiche) tali elementi devono essere integrati da indicazioni chiare in ordine a profili specifici dell'utilizzo di dati genetici e di campioni biologici.

- k. la natura dei dati trattati dal promotore;
- l. l'Azienda e il promotore siano titolari autonomi del trattamento (descrizione delle reciproche responsabilità);
- m. La nomina a Responsabile esterno (ove applicabile);

La società (indicare il nome della società, CRO) dichiara di essere stata nominata responsabile del trattamento dal Promotore ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 nonché dalle disposizioni di cui al D.lgs. 30 giugno 2003 n. 196, così come modificato dal D.lgs. 10 agosto 2018 n.101 per seguire tutte le attività concernenti il Trattamento dei dati relativi all'attuazione dello Studio, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione dello Studio e comunicazione dei dati ai sensi della legge applicabile, compresa la comunicazione alle autorità e agli enti competenti a livello nazionale ed estero, inclusa FDA.

Il trasferimento all'estero di dati verso paesi terzi o organizzazioni internazionali (l'intenzione del titolare del trattamento di trasferire dati personali a un paese terzo o a un'organizzazione internazionale e

l'esistenza o l'assenza di una decisione di adeguatezza della Commissione o, nel caso dei trasferimenti di cui all'articolo 46 o 47, o all'articolo 49, secondo comma, il riferimento alle garanzie appropriate o opportune e i mezzi per ottenere una copia di tali dati o il luogo dove sono stati resi disponibili)

In particolare, le parti garantiscono che adeguate misure tecniche e organizzative siano approntate affinché il trattamento soddisfi i requisiti normativi, sia assicurata la protezione dei diritti degli interessati, i trasferimenti dei dati possano essere tracciati e le opportune misure di sicurezza possano essere documentate.

- n. il periodo di conservazione dei dati o i criteri utilizzati per determinarne il periodo, per le diverse tipologie di dati trattati (anagrafici, salute, genetici ecc.).

In proposito, le Linee Guida specificano che i dati devono essere conservati presso i soggetti esterni che eventualmente collaborano con il promotore per la gestione e l'analisi statistica, per il solo periodo di tempo non superiore a quello necessario per definire il rapporto finale della sperimentazione o pubblicare i risultati dello studio; inoltre, i promotori di uno studio clinico possono utilizzare lecitamente in future attività di studio e di ricerca i dati e i campioni biologici riconducibili a ciascuna delle persone coinvolte, anche avvalendosi dei soggetti esterni che hanno collaborato con essi per l'esecuzione della sperimentazione, a condizione che gli interessati ne siano stati previamente e adeguatamente informati e abbiano manifestato per iscritto un consenso specifico e distinto rispetto a quello manifestato per lo studio principale;

- o. i diritti dell'interessato sui dati personali: l'esercizio del diritto d'accesso e gli altri diritti in materia di dati personali nei confronti del promotore e degli altri soggetti eventualmente destinatari dei dati

In qualsiasi momento, in forza dei diritti previsti dagli articoli 15-21 del GDPR, l'interessato può far riferimento al centro di sperimentazione (indicare il nome di una persona fisica o di un ufficio responsabile e un recapito) o, per il suo tramite, all'azienda farmaceutica per poter ad esempio accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.

- p. il ruolo effettivamente svolto dal promotore riguardo al trattamento dei dati e le finalità e modalità di quest'ultimo;
- q. l'esistenza del diritto di revocare il consenso in qualsiasi momento senza pregiudicare la liceità del trattamento basata sul consenso prestato prima della revoca

Potrà interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la Sua partecipazione allo studio; in tal caso, i campioni biologici a Lei correlati verranno distrutti. Non saranno inoltre raccolti ulteriori dati che La riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

- r. il diritto di proporre reclamo a un'autorità di controllo;
- s. l'esistenza di un processo decisionale automatizzato, compresa la profilazione e, almeno in tali casi, informazioni significative

sulla logica utilizzata, nonché l'importanza e le conseguenze previste di tale trattamento per l'interessato.

Non sussiste obbligo di fornire l'informativa se il trattamento riguarda dati anonimi (es. aggregati) o dati di enti o persone giuridiche (i cui dati non sono soggetti alla tutela prevista dal regolamento europeo).

ART. 110 – 110 bis e STUDI RETROSPETTIVI DA CONDURRE IN ASSENZA DI CONSENSO

L'attuale disciplina italiana in materia di protezione dei dati personali nella ricerca medica, biomedica ed epidemiologica ha creato – per un filone essenziale della ricerca scientifica in ambito sanitario: gli studi osservazionali retrospettivi – limiti che non erano imposti dalla normativa europea a protezione dei dati personali e che rallentano e complicano la ricerca.

Nel decreto legislativo 101/2018 che ha modificato il decreto legislativo 196/2003 per adeguarlo al GDPR, il legislatore italiano ha dettato una disciplina specifica per la ricerca medica, biomedica ed epidemiologica.

L'art. 110 prevedeva che lo Sperimentatore, nell'impossibilità di informare individualmente tutti i soggetti che intendeva includere nella ricerca, e rivolgere loro una richiesta di consenso, poteva realizzare quel trattamento in presenza di un'autorizzazione specifica adottata – dietro sua istanza – dal Garante, oppure di un'autorizzazione generale, rilasciata dal Garante – anche d'ufficio – a un'intera categoria di Titolari.

Il nuovo art. 110 continua a prevedere che il consenso non è necessario quando, a causa di particolari ragioni, informare gli interessati risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare

gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca. Tuttavia, per potere realizzare questa ricerca senza informare tutti gli interessati ed avere il loro consenso, il Titolare deve:

A) adottare misure appropriate per tutelare i diritti, le libertà e i legittimi interessi dell'interessato; B) sottoporre il progetto di ricerca a preventiva consultazione del Garante ai sensi dell'articolo 36 del GDPR. E' obbligatorio redigere una Valutazione d'impatto, ai sensi dell'art. 35 del GDPR, operata dal Titolare che si rivolge al Garante: l'adozione delle misure alla lettera A) può avvenire solo dopo la Valutazione d'impatto (art. 36 GDPR), che il Titolare deve presentare al Garante il quale fornirà riscontro entro 14 settimane (silenzio-dissenso).

L'art. 110-bis disciplina il trattamento ulteriore (uso secondario dei dati), a fini di ricerca scientifica o a fini statistici, da parte di terzi (autonomi Titolari) dei dati personali raccolti ad altri fini da un altro Titolare: si riferisce più in generale a tutti i trattamenti per finalità di ricerca scientifica e scopi statistici. Si potrebbe ritenere che l'art. 110-bis legittimi gli IRCCS ad effettuare studi osservazionali retrospettivi anche su dati personali per i quali, per motivi organizzativi, informare gli interessati e chiedere il loro consenso risulterebbe impossibile o implicherebbe uno sforzo sproporzionato.

Lo scorso 23 aprile, il Senato ha definitivamente approvato il DDL n. 1110 di conversione in legge, con modificazioni, del D.L. n. 19/2024, recante ulteriori disposizioni urgenti per l'attuazione del piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR), con il quale, con l'aggiunta all'art. 44 del D.L. 19/2024 del comma 1-bis, è stato modificato anche l'art. 110 del D.Lgs. 196/2003, come modificato dal D.Lgs. 101/2008 (il "Codice Privacy"), relativo al trattamento dei dati personali nell'ambito della ricerca medica, biomedica e

epidemiologica, comportando un'evoluzione fondamentale in tale campo. Secondo la nuova formulazione, in assenza di consenso dell'interessato, i dati personali potrebbero essere trattati per fini di ricerca scientifica, a condizione che sia ottenuto il parere favorevole del competente Comitato Etico e che siano osservate le garanzie dettate dal Garante per la protezione dei dati personali. E' stato abbandonato l'approccio consensocentrico ed eliminato il requisito obbligatorio della consultazione preventiva presso il Garante, di cui all'art. 36 del GDPR, sostituito dall'adozione delle garanzie indicate dal Garante nell'ambito delle Regole deontologiche sul trattamento di dati per fini di ricerca (adottate ai sensi dell'art. 2-*quater* del Codice Privacy) che devono essere osservate nei casi in cui si può prescindere dal consenso dell'interessato. La riforma elimina dunque l'obbligo di consultazione preventiva del Garante per la protezione dei dati personali per gli studi clinici retrospettivi in cui non sia possibile ottenere il consenso, passando da un regime di autorizzazione preventiva a uno privo di autorizzazione.

Negli studi retrospettivi, come sappiamo, vengono utilizzati dati sanitari già disponibili presso i centri di sperimentazione (presenti, ad esempio, nelle cartelle cliniche o nei referti) e per i quali potrebbe rendersi necessario coinvolgere interessati ai quali sarebbe ormai impossibile (ad esempio, perché defunti o irraggiungibili) rilasciare una nuova informativa privacy e chiedere il consenso al trattamento dei dati. Ciò rientra nel concetto del c.d. uso secondario dei dati della sperimentazione clinica, delineato dall'EDPB per il quale l'autorità europea non esclude che il trattamento possa avvenire in virtù dell'informativa originariamente resa all'interessato e basarsi quindi sulla medesima base giuridica.

Permane l'obbligo dei titolari del trattamento di documentare le motivazioni per il ricorso a dati già disponibili, gli sforzi impiegati per ottenere il consenso dagli interessati e le misure di sicurezza implementate, con una disciplina volta a minimizzare gli adempimenti amministrativi.

I titolari dovranno analizzare i rischi del trattamento dei quali dovrà dare atto nella DPIA e adottare tutte le misure tecniche e organizzative volte a mitigarli.

La valutazione di impatto, con l'analisi dei rischi e delle misure attuate, con tutti i documenti che alla valutazione si allegano (es. informative, nomine a responsabile ex-art.28 per eventuali soggetti coinvolti nell'elaborazione dati, ...) assume una valenza maggiore nell'ambito dell'iter regolatorio e procedurale.

Il Provvedimento del 9 maggio 2024, doc web n. 10016146, a seguito della recente riforma dell'art. 110 del Codice Privacy, fornisce le prime garanzie da adottare per il trattamento dei dati personali a scopo di ricerca medica, biomedica e epidemiologica riferiti a soggetti deceduti e non contattabili.

Con la modifica dell'art. 110, infatti, chi effettua attività di ricerca medica - quando risulta impossibile informare gli interessati o l'obbligo implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di pregiudicare gravemente i risultati dello studio - non deve più sottoporre il progetto di ricerca e la relativa valutazione di impatto alla consultazione preventiva, essendo sufficiente rispettare le specifiche garanzie previste dal Garante.

L'Autorità ha infatti stabilito che in tutti questi casi i titolari del trattamento - oltre ad acquisire, come già previsto, il parere favorevole del competente Comitato Etico a livello territoriale sul progetto di ricerca - dovranno motivare e documentare le ragioni etiche o organizzative in base alle quali non hanno potuto acquisire il

consenso dei pazienti nonché, effettuare e pubblicare la valutazione di impatto, dandone comunicazione al Garante.

Il Garante ha precisato che sono motivi etici quelli riconducibili alla circostanza che l'interessato ignora la propria condizione o i casi per i quali l'informativa sul trattamento dei dati da rendere agli interessati comporterebbe la rilevazione di notizie concernenti la conduzione dello studio la cui conoscenza potrebbe arrecare un danno materiale o psicologico agli interessati stessi. Sono motivi di impossibilità organizzativa quelli per la numerosità di interessati da contattare, o il caso per cui gli interessati risultino al momento dell'arruolamento nello studio deceduti o non contattabili (dopo ogni ragionevole sforzo).

Nel progetto di ricerca devono essere motivate e documentate la sussistenza delle ragioni etiche o organizzative per le quali informare gli interessati e quindi acquisire il consenso risulta impossibile.

Dr.ssa Lucia Borsotti- Clinical Trial Unit dell'A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Ai sensi dell'art. 1321 del Codice Civile il contratto viene definito come *l'accordo di due o più parti per costituire, regolare o estinguere tra loro un rapporto giuridico patrimoniale*», e ai sensi del medesimo codice, art. 1372, esso *“ha forza di legge tra le parti”*.

Il CTA è un contratto Atipico, assimilabile all'appalto: in conformità alla normativa vigente in Italia, le parti hanno la massima autonomia nel definirne i contenuti. Tale autonomia trova però un limite nelle norme

In questi casi, i titolari del trattamento di dati sulla salute per finalità di ricerca medica, biomedica e epidemiologica riferiti a soggetti deceduti o non contattabili devono altresì svolgere e pubblicare la valutazione di impatto, ai sensi dell'art. 35 del Regolamento, dandone notizia al Garante. Si segnala inoltre, che con lo stesso provvedimento l'Autorità, alla luce della riforma normativa e considerato il rilevante impatto delle nuove tecnologie nelle modalità di realizzazione dell'attività di ricerca, ha promosso l'avvio della procedura per l'adozione delle nuove regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica.

8.IL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

Nell'ambito dell'attività di Ricerca e Sperimentazione clinica viene pertanto definito Contratto (o CTA- Clinical trial Agreement) l'accordo stipulato tra l'Ente e lo Sponsor per regolare la conduzione dello studio presso il Centro di Sperimentazione, e la controprestazione (anche economica) del Promotore/Sponsor.

vigenti di sperimentazione clinica, sia a livello italiano che europeo (Dlgs 200/2007, Regolamento Europeo 536/2014,...). Alle norme esistenti si aggiunge l'obbligo di rispettare le Good Clinical Practices (G.C.P.) europee, che- pur essendo delle

linee guida- hanno forza di legge, in quanto il loro rispetto è imposto dalle norme vigenti.

L'art. 2.6 della Legge 3/2018 ha incaricato il Centro di Coordinamento Nazionale Comitati Etici (CCNCE) di individuare il contenuto minimo del contratto di sperimentazione clinica, per garantire un'omogeneità di gestione della materia a livello nazionale. In attuazione di ciò il CCNCE ha pubblicato sulla pagina istituzionale AIFA un modello di contratto di sperimentazione clinica, disponibile al link <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>.

L'utilizzo di questo modello è normato dall'art.2.5 del D.M. 27.01.2023 *“Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco”*.

La presenza di modelli condivisi garantisce una revisione a monte in linea con il diritto nazionale, e un dettaglio degli aspetti che in sede di negoziazione

possono risultare particolarmente complessi, specie in presenza di sponsor esteri con normative e regolamenti diversi da quelli italiani.

Il CCNCE ha predisposto quattro diversi modelli di contratto:

- Contratto per la Conduzione di sperimentazione clinica su medicinali
- Contatto per la conduzione di sperimentazione clinica indipendente su medicinali (No Profit)
- Contratto per la conduzione di sperimentazione clinica su dispositivo medico non marcato CE oppure marcato CE ma utilizzato al di fuori dell'ambito della sua destinazione d'uso
- Contratto per la conduzione di sperimentazione clinica finalizzata a valutare ulteriormente un dispositivo medico marcato CE e utilizzato nell'ambito della sua destinazione d'uso

Non sono previsti modelli per studi osservazionali, ma quelli disponibili sono adattabili anche a tale tipologia di studio, eliminando gli aspetti non pertinenti.

È obbligatorio stipulare un Contratto per la conduzione di una sperimentazione clinica?

La stipula di un contratto è necessaria quando sono presenti prestazioni corrispettive economicamente valutabili tra le parti (e infatti la definizione dell'art. 1321 del Codice Civile parla di *Rapporto Giuridico Patrimoniale*): da una parte, per esempio, la conduzione della sperimentazione clinica da parte del Centro di sperimentazioni, e dall'altra la corresponsione di un grant economico da parte dello Sponsor, la fornitura del farmaco,...

Nel caso, per esempio di studi indipendenti/No profit non è obbligatoria la stipula di un contratto/convenzione. E' in ogni caso buona norma stipularlo, per regolamentare e precisare questioni quali la titolarità dei dati di studio e la loro gestione.

La forma del contratto di Sperimentazione Clinica

Il contratto di sperimentazione clinica deve avere forma necessariamente scritta, la cui validità decorre dalla data di ultima sottoscrizione. Può essere cartaceo (in tal caso devono essere previste almeno due

copie originali, una per il Centro e una per il Promotore), o digitale.

L'apposizione delle Firme deve rispettare la forma cartacea o meno del contratto: per cui un contratto cartaceo dovrà essere firmato a mano e timbrato, mentre un contratto digitale dovrà essere sottoscritto digitalmente con firma certificata.

Di seguito andremo a esaminare punto per punto gli articoli del contratto di sperimentazione clinica previsto dal CCNCE.

Le parti contraenti

Le parti contraenti, che quindi assumono obblighi in conseguenza dell'entrata in vigore del contratto, sono il Promotore (o la CRO, se appositamente delegata) e l'Ente, tramite il suo Legale Rappresentante (il Direttore Generale, che può a sua volta delegare una terza persona, come il Direttore Sanitario). Lo Sperimentatore Principale (PI) non è parte contraente, ma può firmare ugualmente il contratto per presa visione. In ogni caso egli non può assumere obbligazioni per conto dell'Ente.

Nel caso per esempio di Strutture Universitarie, in cui è necessario ripartire il Budget tra l'Ente e l'Università, il contratto

può essere “tripartito”, e quindi stipulato tra tre parti contraenti (Ente. Università e Sponsor/CRO).

Le parti vanno compiutamente identificate tramite l’indicazione della denominazione, indirizzo, Codice Fiscale/Partita IVA, e denominazione del Legale Rappresentante.

Le Premesse

Nelle presemesse vengono descritte le situazioni che precedono l’accordo. Anche nel caso in cui il contratto venga negoziato prima delle approvazioni regolatorie è buona norma inserire, quando conosciuti, i riferimenti del parere del Comitato Etico e l’indicazione dello stesso.

Nelle premesse è inoltre necessario precisare, secondo i nuovi modelli CCNCE ogni modifica/integrazione apportata rispetto al modello. Le modifiche devono essere giustificate dalla specificità e peculiarità della singola sperimentazione e motivate all’interno del contratto.

L’Oggetto del Contratto

L’oggetto del contratto di Sperimentazione Clinica si può qualificare come le prestazioni cui le parti sono tenute reciprocamente: conduzione dello studio

nel rispetto del protocollo e della normativa (includere le GCP), tutela dei pazienti, conservazione della documentazione, corresponsione di un grant, cessione dei dati,...

I modelli CCNCE in questa sezione chiedono l’inserimento del numero di pazienti che si intendono arruolare presso il Centro.

Quanto al periodo di conservazione della documentazione è buona norma assicurarsi che il Promotore mantenga la previsione in merito all’obbligo di comunicazione all’Ente dello spirare di suddetto termine.

Sperimentatore Principale e Co-Sperimentatori

Anche se non è formalmente parte contraente lo Sperimentatore Principale dev’essere correttamente e compiutamente indicato nel contratto (nome, cognome e affiliazione). Nel caso intervenga nel corso dello studio un cambio di PI sarà necessario procedere con un emendamento al contratto.

Medicinali sperimentali-Materiali e servizi

La normativa di riferimento per la fornitura di medicinali nell'ambito di una sperimentazione clinica è il D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I.

Il Promotore di uno studio interventistico farmacologico deve fornire all'Ente:

- IMP (Medicinale Sperimentale)
- Medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogni qualvolta oggetto di studio sia appunto l'associazione o combinazione
- Standard Terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusa, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione.

I modelli CCNCE prevedono poi all'art.4.2 una clausola in merito all'Uso Terapeutico, in base alla quale *“Il Promotore si impegna, laddove applicabile e salvo motivi in contrario da precisarsi per iscritto, a rendere disponibile il farmaco oggetto della sperimentazione clinica al termine della sperimentazione, oltre il periodo di osservazione, per i pazienti che abbiano ottenuto un beneficio clinico dal farmaco sperimentale, valutato in base al giudizio*

dello Sperimentatore principale [...] Nei pazienti con beneficio clinico la fornitura del farmaco sarà proseguita fino a quando esso non sarà reso disponibile tramite gli ordinari canali di dispensazione, in modo da garantire la continuità terapeutica”. Non sempre i Promotori accettano questa clausola: ai sensi di quanto esplicitato in merito alle premesse, nel caso in cui decidano di eliminarla, devono fornire adeguata motivazione scritta.

Altro aspetto importante è lo smaltimento dei farmaci sperimentali: esso può essere a carico del Promotore o, previa corresponsione di un grant, del Centro: è opportuno confrontarsi con la Farmacia del Centro per valutare l'opzione migliore.

Comodato d'uso

E' preferibile che tutti gli aspetti relativi alla fornitura di beni in Comodato d'Uso siano inseriti nel contratto di S.C., e non venga stipulato un accordo separato: questo per ragioni di uniformità.

Il modello CCNCE è molto esaustivo sul punto, ma fa comunque riferimento (art.5.10) alle procedure aziendali di ogni Ente: bisogna pertanto assicurarsi con le Divisioni Aziendali competenti che tali clausole siano in linea con quanto previsto

dal modello, e se così non fosse apportare ogni modifica necessaria.

E' buona norma assicurarsi che sia sempre prevista la sostituzione del bene fornito in comodato senza oneri a carico dell'Ente in caso di furto/danneggiamento irreparabile.

Corrispettivo

Il Corrispettivo deve essere interamente indicato nel contratto, in tutte le sue eventuali articolazioni, ed essere chiaramente comprensibile. E' ammesso stabilire la ripartizione dello stesso (es. per le strutture universitarie, che possono assegnare una percentuale all'Università). Il budget di studio dev'essere allegato al contratto (Allegato A), dopo essere stato revisionato e approvato dalle figure aziendali competenti.

Se previsto dal protocollo è possibile prevedere un rimborso per i pazienti e gli accompagnatori: in questa sezione, se previsto, è opportuno inserire le modalità di gestione di tale rimborso (la cui gestione generalmente è affidata all'Ente, che poi verrà rimborsato dallo Sponsor).

Durata, Recesso e Risoluzione

Come più sopra anticipato il contratto è efficace, e può pertanto produrre effetti, dalla data di ultima sottoscrizione, fermo restando il parere favorevole delle Autorità Competenti.

La durata del contratto è pari a quella della Sperimentazione (ma è comunque necessario garantire la tutela dei pazienti in sperimentazione anche in caso di recesso anticipato).

Resta salva la facoltà per entrambe le parti di Recedere dal contratto: l'Ente può esercitare tale diritto in caso di inadempimento del Promotore, o in caso di cessione da parte del Promotore di tutti o parte dei suoi beni ai creditori, o in caso di accordo con gli stessi per la moratoria dei debiti. Il Promotore può recedere dal contratto in qualunque momento per giustificati motivi. Entrambe le parti sono tenute a un preavviso scritto di 30 giorni.

La risoluzione, per completezza, è lo scioglimento del vincolo contrattuale previsto a favore della parte che, in un contratto a prestazioni corrispettive, non sia inadempiente, quando l'altra parte sia invece colpevole di inadempimento, o in caso di impossibilità sopravvenuta della prestazione, o sopravvenuta eccessiva onerosità. In caso di inadempimento la parte non inadempiente può insistere per l'adempimento, o chiedere la

risoluzione per inadempimento. Chiaramente se viene chiesta la risoluzione non è più possibile chiedere l'adempimento, ma in entrambe le ipotesi la parte adempiente ha diritto al risarcimento.

Resta chiaramente ferma in ogni caso la tutela dei pazienti arruolati nello studio, anche, come previsto all'articolo relativo alla fornitura del farmaco, per quanto riguarda la fornitura a scopo terapeutico del medicinale oggetto di sperimentazione.

Copertura Assicurativa

Il D.M. 14.07.2009 stabilisce i requisiti delle polizze stipulate per le sperimentazioni cliniche: nel contratto di sperimentazione dev'essere indicato il numero del Certificato di Polizza e la Compagnia Assicuratrice. E' opportuno verificare, tra i documenti presentati dal Promotore, la polizza stipulata e la scadenza della stessa.

Relazione finale, Titolarità e utilizzazione dei Risultati

Il Titolare dei dati di studio (sia per studi Profit che No Profit) è il Promotore.

L'Ente ha facoltà di utilizzare i dati raccolti presso il proprio Centro, di cui è autonomo titolare, esclusivamente per proprie finalità scientifiche e di ricerca, senza che ciò vada a pregiudicare la segretezza degli stessi, e in linea con le disposizioni in merito alla proprietà intellettuale del Promotore.

Segretezza di informazioni tecnico-commerciali e utilizzo dei Dati

Il contratto di sperimentazione profit ha natura commerciale: in tal senso le parti devono obbligarsi a mantenere segrete le informazioni di natura tecnica/commerciale di cui sono venute a conoscenza nel corso dello studio, se classificabili come "segreti commerciali" ai sensi della normativa vigente.

Fermo quanto sopra però il Promotore è in ogni caso obbligato a rendere pubblici i risultati dello studio, anche se negativi.

Lo Sperimentatore Principale ha facoltà di pubblicare i dati raccolti presso l'Ente, di cui è Titolare Autonomo: prima della pubblicazione del lavoro deve però trasmettere il manoscritto in revisione al Promotore, il quale ha facoltà di revisionarlo per assicurarsi della correttezza scientifica di quanto riportato,

entro un lasso di tempo previsto dal contratto.

In caso di sperimentazione multicentrica non potrà però procedere prima dell'avvenuta integrale pubblicazione dei dati dello studio, o per almeno 12 mesi dalla sua conclusione o interruzione.

Protezione dei Dati Personali

Promotore ed Ente sono, ai sensi della normativa privacy, Autonomi Titolari del Trattamento Dati.

Nel caso di Promotore stabilito in uno Stato in cui non trovi applicazione il GDPR (Regolamento Europeo 2016/679) è necessaria la stipula delle Clausole Contrattuali Standard (SSCC), separatamente o allegate al contratto.

Nel caso che il Promotore abbia sede legale in USA e rientri la le Aziende aderenti al Data Privacy Framework (<https://www.dataprivacyframework.gov/>)

non è necessaria tale stipula, in quanto a Luglio 2023 è intervenuta una decisione di adeguatezza UE.

Modifiche al contratto

Tutte le modifiche al contratto devono essere stipulate con la medesima forma del contratto principale (e quindi per

iscritto), tramite apposito EMENDAMENTO.

Nell'emendamento non sarà necessario riportare l'intero contratto già stipulato, ma solo gli articoli che andranno modificati, e specificare che, per quanto non espressamente indicato, è necessario fare riferimento al contratto principale, che rimane pienamente efficace per le parti non soggette a revisione.

Disciplina anticorruzione e per la prevenzione di reati

La *ratio* di tale articolo è garantire il rispetto, per entrambe le parti, delle disposizioni in materia di anticorruzione (e quindi, per gli Enti Pubblici, adozione del piano triennale per la prevenzione della corruzione, e per il Promotore indicazione del Codice Etico e, più in generale, rispetto della disciplina anticorruzione applicabile in Italia nell'esecuzione del contratto).

Il mancato rispetto di questa previsione andrà a ledere il rapporto di fiducia tra le parti, comportando grave inadempimento, con conseguente possibilità di risoluzione del contratto.

Trasferimento di diritti, cessione del contratto

Nel caso di cessione d'Azienda il contratto, se non ha carattere personale, viene ceduto insieme all'Azienda: questa disposizione però è derogabile, come nel caso dei modelli di contratto CCNCE, in quanto il contratto di sperimentazione ha carattere **fiduciario**.

Oneri Fiscali

Per quanto riguarda la firma vale quanto sopra riportato: salvo casi particolari in cui il contratto viene firmato in cartaceo è necessario firmare con firma digitale certificata (PDF-Pades, P7m-Cades,...).

L'apposizione dell'imposta di bollo sul contratto è sempre necessaria, e generalmente essa è a carico del Promotore (a meno che questo non sia una ONLUS/Associazione del Terzo Settore ai sensi del Dlgs 117/2017).

La registrazione del contratto invece è necessaria solo in caso d'uso (per essere acquisito agli atti presso le cancellerie giudiziarie nell'esplicazione di attività amministrativa presso Amministrazioni dello Stato), ed è a carico della parte interessata.

Legge Regolatrice e Foro Competente

Nel caso di contratti internazionali, in cui i contraenti abbiano sede legale in Stati

differenti, la legge applicabile dev'essere decisa dalle parti. E' buona regola richiedere l'applicabilità della Legge Italiana, in quanto Legge del luogo di esecuzione del contratto.

IL CCNCE ha emanato una circolare (circolare n.5/2022) con cui raccomanda, nella scelta del Foro competente per eventuali controversie in relazione all'esecuzione del contratto, l'indicazione del Foro del Promotore: è però possibile chiedere di derogare e inserire il Foro del Luogo di esecuzione del contratto, in quanto viene in ogni caso lasciata alle parti la libertà di scelta in merito a tale decisione.

Lingua del contratto

Il contratto di sperimentazione può essere redatto in versione bilingue, nel caso in cui uno dei contraenti abbia sede in una Nazione diversa dall'Italia: all'interno del testo contrattuale è però necessario indicare, in caso di difformità tra le due versioni (es. italiana/inglese) quale debba prevalere: dal momento che l'Ente ha negoziato il testo in italiano, e che l'Azienda è un Ente Pubblico con sede in Italia è buona regola prevedere la prevalenza della lingua italiana.

Gli allegati

Gli allegati (Budget, glossario relativo alla protezione dei dati personali, eventualmente protocollo,...) sono parte integrante del contratto. Essi permettono di separare gli aspetti legali veri e propri- usualmente contenuti nel testo contrattuale- da aspetti più propriamente tecnici o commerciali, che richiedono descrizioni anche complesse, e che possono essere soggetti più spesso a modifiche: in tal caso sarà possibile modificare il solo allegato invece dell'intero testo contrattuale. È chiaramente importante che gli allegati non contengano clausole in contrasto o comunque difformi da quelle del contratto, con conseguente incertezza sui contenuti dell'accordo

Il Contratto per studi osservazionali

Per questa tipologia di studi il CCNCE non ha fornito dei modelli: in linea di massima è possibile utilizzare il medesimo modello per gli studi interventistici, eliminando gli articoli e le clausole non applicabili.

Dal momento che le procedure sono "Da pratica Clinica" il Farmaco non è necessariamente fornito dal Promotore (In

ogni caso però il Promotore può decidere di fornirlo ugualmente).

Il Confidential Disclosure Agreement

Oltre al Contratto di studio sopra descritto può essere richiesta la stipula di un *Confidential Disclosure Agreement* (Accordo di non Divulgazione), un accordo con il quale le parti si impegnano a non divulgare informazioni riservate.

Generalmente ne viene richiesta la stipula da parte dello Sponsor/CRO prima dell'invio al Centro della documentazione di studio, così che i destinatari siano formalmente impegnati a non divulgare informazioni riservate e con un potenziale valore economico per lo Sponsor.

Bisogna prestare attenzione alla durata per cui viene richiesto l'impegno, vale a dire al termine (in anni) della confidenzialità (in genere si tratta di un lasso di tempo tra i 2 e i 10 anni, se viene richiesto un tempo superiore è buona norma chiederne la motivazione e inserirla nel testo dell'accordo).

Analogamente al CTA le parti contraenti sono lo Sponsor/CRO e il Direttore Generale, o suo delegato, come rappresentante dell'Ente (il PI può firmare

per presa visione, ma non può assumere obbligazioni per conto dell'Ente).

Un consiglio è chiedere sempre una versione bilingue del documento (generalmente è inviato solo in lingua inglese in caso di Sponsor esteri), per le medesime motivazioni descritte per il CTA.

9.L'ATTO AUTORIZZATIVO AZIENDALE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Dr.ssa Lucia Borsotti- Clinical Trial Unit dell'A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Le Delibere e le Determine Dirigenziali sono gli atti con cui rispettivamente il Direttore Generale o i Dirigenti (ove delegati dal Direttore Generale) esercitano le proprie funzioni di controllo e governo, e impegnano l'Azienda verso l'esterno.

L'attivazione di una sperimentazione clinica all'interno di un'Azienda Sanitaria deve pertanto essere approvata con uno di questi provvedimenti, a seconda delle procedure aziendali: con tale Atto l'Azienda si impegna formalmente, una volta terminato l'iter regolatorio, a condurre la sperimentazione nel rispetto della normativa vigente (e con cui viene eventualmente approvato il contratto di studio e stabilita la ripartizione del grant).

La struttura dell'Atto Amministrativo

Ferme restando le specifiche procedure di ogni singola Azienda il provvedimento amministrativo si compone necessariamente di:

1. Intestazione dell'Amministrazione che emana l'atto (carta intestata e compiuta identificazione del soggetto che si assume la Responsabilità di adottare il Provvedimento)
2. Preambolo/Premesse (elementi di fatto e di diritto alla base dell'atto, con indicazione delle norme di legge e degli articoli di riferimento. In questa sezione vengono utilizzati verbi quali "*Visto, preso atto, considerato, rilevato,...*")
3. Motivazione (è possibile richiamare le premesse)
4. Dispositivo (è l'atto di volontà della Pubblica Amministrazione, introdotto da verbi quali: *delibera, decreta, ordina, determina, dispone* a seconda del tipo di provvedimento e dell'autorità emanante)

Devono inoltre essere presenti, ai fini della validità formale dell'atto:

- Identificazione numerica/formale (n. delibera/determina e data)
- Indicazione formale del tipo di atto (es. Delibera/Determina)
- Oggetto (es: Autorizzazione allo Studio...con PI...")
- Sottoscrizione
- Data

Il Preambolo- la Normativa

Di seguito si riportano i principali riferimenti normativi che è opportuno richiamare, distinti per tipologie di studio:

Normativa Generale per tutte le tipologie di sperimentazione:

- Principi etici enunciati nella Dichiarazione di Helsinki - Fortaleza, Brasile, ottobre 2013 (Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani);
- D. Lgs. 24 giugno 2003 n. 211 ad oggetto "attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle

sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico";

- Regolamento 2016/679 in materia di protezione dei dati personali
- D.Lgs. 196 del 30.06.2003 così come novellato dal D.Lgs. n.101/2018 in materia di protezione dei dati personali
- Linee Guida del Garante Privacy del 24.07.2008
- D.G.R. n. 24-6629 del 21.03.2023 della Regione Piemonte, che attua i Decreti del Ministero della Salute 26, 27 e 30 gennaio, inerenti all'Individuazione, alla composizione ed al funzionamento dei Comitati Etici territoriali (CET) ed alla determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche e revoca la D.G.R. n.78-4807 del 04.12.2006, la D.G.R. n. 2-5737 del 23.04.2007 e la D.G.R. n. 25-6008 del 25.06.2013;

Normativa specifica per le sperimentazioni interventistiche con Farmaco

- Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014 con oggetto: "Sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che

abroga la direttiva 2001/20/CE”, entrato in vigore il 31 gennaio 2022;

- Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”;

Normativa specifica per gli studi osservazionali con farmaco prospettici e ambispettici

- D.M. 30.11.2021, Art. 6.2, ai sensi del quale *“[...]Gli studi osservazionali farmacologici prospettici possono essere avviati solo dopo aver ricevuto parere favorevole da parte del Comitato etico competente, valido per tutti i centri nei quali sarà svolto lo studio [...]”*

Nota Per gli studi osservazionali SOLO con riferimento alle ASR afferenti al CET Novara

- *“Procedure Operative per la sottomissione degli Studi Osservazionali”*, emanate dal

Comitato Etico Interaziendale A.O.U. “Maggiore della Carità” di Novara, secondo le quali gli studi osservazionali farmacologici, non farmacologici e/o con l’utilizzo di dispositivi medici che si intendono avviare in uno dei Centri afferenti al Comitato Etico Territoriale Interaziendale “A.O.U. Maggiore della Carità di Novara”, in qualità di Centro Satellite, a far data dal 01.01.2024 non necessitano di alcuna richiesta di valutazione (facendosi riferimento al parere espresso dal Comitato Etico di riferimento del Centro Coordinatore)

Normativa specifica per gli studi No Profit

- D.M. del 30.11.2021 “Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell’art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52” (che abroga

D.M. del 17.12.2004 per gli Studi No Profit);

Il preambolo- l'Iter Regolatorio

Indipendentemente dal tipo di sperimentazione oggetto del Provvedimento (interventistica, osservazionale, con o senza farmaco,...) è necessario ripercorrere all'interno dell'atto l'iter regolatorio che ha seguito lo studio: questo anche per certificare la correttezza della procedura che ha portato l'Azienda ad attivarlo presso le proprie strutture.

Si riportano di seguito alcuni esempi di periodi che è possibile riportare nel preambolo in merito alle diverse tipologie di studio e alle ragioni per cui è stato seguito un determinato iter regolatorio:

Studio Interventistico con farmaco

“Rilevato che, in ottemperanza al Regolamento UE 536/2014, non è necessaria l'approvazione del Comitato Etico Territoriale del Centro, in quanto lo studio è di tipo interventistico con farmaco e

prevede esclusiva ed unica valutazione da parte di un Comitato Etico Indipendente da quelli dei

Centri Partecipanti coinvolti. In particolare lo studio è stato approvato in data....dal CET....”

Studio Osservazionale senza farmaco presso Centri afferenti al CET Novara

“Rilevato che il Comitato Etico di Riferimento Territoriale per questa Azienda- Comitato Etico Territoriale A.O.U. Maggiore della Carità di Novara- ha adottato le “Procedure Operative per la sottomissione degli Studi Osservazionali”, secondo le quali gli studi osservazionali farmacologici, non farmacologici e/o con l'utilizzo di Dispositivi Medici che si intendono avviare in uno dei Centri afferenti al Comitato Etico Territoriale Interaziendale “A.O.U. Maggiore e della Carità di Novara”, in qualità di Centro Satellite, a far data dal 01.01.2024, non necessitano di alcuna richiesta di valutazione (facendosi riferimento al parere espresso dal Centro Coordinatore), e che pertanto non verrà espresso parere specifico per lo studio in oggetto”

Studio Osservazionale con Farmaco Prospettico/Ambispettico

“Ai sensi dell’art.6.2 de DM 30/11/2021 “[...] Gli studi osservazionali farmacologici prospettici possono essere avviati solo dopo aver ricevuto parere favorevole da parte del Comitato etico competente, valido per tutti i centri nei quali sara' svolto lo studio [...]”. Il parere espresso dal Comitato Etico Promotore è pertanto valido anche per il centro....incluso nell’elenco centri partecipanti”

Studio con D.M.

“Lo Sponsorha ottenuto parere favorevole all’indagine clinica dal titolo: da parte del Comitato Etico Territoriale; inoltre in data....., ai sensi del Dlgs 46/97, come modificato dal Dlgs 37/10 lo Sponsor ha trasmesso al Ministero della Salute notifica di avvio dello studio.

La Circolare del Ministero della Salute 18056 del 28/02/2023 titolata “Indicazioni per il coinvolgimento dei Comitati Etici nelle indagini cliniche relative ai dispositivi medici in conseguenza dei decreti ministeriali sulla “Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali” e sulla

“Individuazione di quaranta comitati etici territoriali” dispone che: “Analogamente a quanto avviene per le sperimentazioni di medicinali, le domande e le notifiche relative a indagine cliniche, o loro modifiche sostanziali, sono presentate dallo sponsor ad un solo Comitato Etico, che possa identificarsi in un Comitato Etico Territoriale (CET) o in un Comitato Etico Nazionale (CEN). Il parere del CET/CEN competente è unico, valido su tutto il territorio nazionale e vincolante per tutti i centri sperimentali inclusi nella domanda di autorizzazione”. Il parere espresso dal Comitato Etico Territorialeè pertanto pienamente valido ed efficace anche per il Centro.....”

Il Contratto/Convenzione di studio

Se è presente un contratto o una convenzione con il Promotore è necessario inserirlo all’interno del Provvedimento Autorizzativo, quale parte integrale e sostanziale. All’interno del dispositivo è inoltre possibile inserire le ripartizioni del grant, e indicare il conto su cui andranno introitati eventuali corrispettivi. Con la delibera/determina generalmente si approva anche il testo della convenzione.

La firma dell'atto

Per essere valida, e quindi produrre effetti, la delibera/determina deve essere necessariamente firmata dall'Autorità che emana l'atto (Direttore Generale/Dirigente), o da suo delegato.

L'atto è valido dalla data di ultima sottoscrizione, e viene pubblicato sul sito dell'Azienda (Sezione Albro Pretorio) per darne visibilità e pubblicità all'esterno dell'Azienda.

10. GLI USI TERAPEUTICI: COSA SONO, NORMATIVA E DOCUMENTI NECESSARI

Dr.ssa Alessandra Risso - S.S. Progetti, Ricerca e Innovazione - Ospedale Michele e Pietro Ferrero di Verduno - ASL CN2

Gli usi terapeutici si definiscono come:

- EMA: A treatment option that allows the use of an unauthorized medicine
- DM 7 settembre 2017 (**Art.1**): **Uso terapeutico** di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica per la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica

NORMATIVA

A livello europeo la normativa di riferimento è il **Regolamento (CE) N. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio** del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. Inoltre, la **Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio** del 6 novembre 2001 istituisce un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

A livello nazionale, il Ministero della Salute ha emanato il **Decreto del 7 settembre 2017** che disciplina l'uso terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica.

TIPOLOGIE DI USO TERAPEUTICO

Le tipologie di uso terapeutico sono:

- Expanded access, in cui è coinvolto un gruppo/setting di pazienti aventi la medesima diagnosi e caratteristiche cliniche. Tale programma è definito da un protocollo dettagliato che presenta criteri di inclusione ed esclusione. Inoltre, è presente sul registro AIFA e clinicaltrial.gov.
- L'uso Terapeutico nominale: coinvolge un singolo paziente e a supporto sono sufficienti solo le evidenze scientifiche.

Come definito dall'**Art.2** comma 1 del **Decreto del 7 settembre 2017** l'uso terapeutico può essere richiesto all'azienda farmaceutica per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della

continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

CHI PUÒ RICHIEDERLO?

Come stabilito dall'**Art. 3 del Decreto del 7 settembre 2017** la richiesta può essere presentata:

- a) **dal medico per il singolo paziente** non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico;
- b) **da più medici** operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- c) **dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica** che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'**indicazione di continuità terapeutica**, anche a conclusione della sperimentazione clinica.

In caso di malattie rare e tumori rari, la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata **dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie**

rare o il centro clinico appartenente alla Rete nazionale dei tumori rari.

COME SI RICHIEDE? QUALI SONO I DOCUMENTI NECESSARI?

Nell'**Art. 4 del Decreto del 7 settembre 2017** la richiesta per l'impiego di medicinali deve essere previamente sottoposta, da un medico responsabile, alla **valutazione del competente Comitato etico**, corredata dai seguenti documenti:

- a) motivazione clinica della richiesta;
- b) schema posologico e modalità di somministrazione;
- c) grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le sole malattie e tumori rari, la sussistenza almeno di un comune meccanismo d'azione che renda prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il medicinale;
- d) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia;
- e) modello di informazione al paziente (e informativa privacy);
- f) 'Gratuity letter' da parte dell'azienda farmaceutica;
- g) modalità di raccolta dati;

h) dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente.

RESPONSABILITÀ DELLE AZIENDE FARMACEUTICHE

Nell'**Art. 5 del Decreto del 7 settembre 2017** viene stabilito che le aziende farmaceutiche, che intendono attivare programmi di uso terapeutico in Italia, devono informare preventivamente l'AIFA sulla **data di attivazione** nonché di **chiusura del programma**, indicando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita ai sensi del presente decreto e **dichiarando il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale**.

La **comunicazione di chiusura** del programma di uso terapeutico deve essere inoltrata all'AIFA almeno **trenta giorni** prima della data di chiusura.

DATI DERIVANTI DALL'USO DEL FARMACO

Si specifica, così come previsto dall'**Art. 6 del Decreto del 7 settembre 2017** che i dati relativi all'uso del medicinale non sostituiscono i dati necessari per la procedura di autorizzazione all'immissione

in commercio, ma possono essere utilizzati come dati a supporto della suddetta procedura.

FARMACOVIGILANZA

Art. 7 del Decreto del 7 settembre 2017

1. Ai medicinali per uso terapeutico si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della Salute del 30 aprile 2015
2. I medici, e gli altri operatori sanitari, sono tenuti a segnalare al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore stesso o direttamente alla Rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il portale web dell'AIFA e al Comitato etico competente, le sospette reazioni avverse, specificando che si tratta di un medicinale utilizzato ad uso terapeutico. decreto; la segnalazione deve essere inviata **entro 24h** e, **per i medicinali di origine biologica non oltre le 36h**, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.
3. L'azienda che ha fornito il medicinale è tenuta a gestire le segnalazioni secondo le modalità previste dal decreto del Ministro della Salute del 30 aprile 2015 e a informare il Comitato Etico competente.



COMITATO ETICO TERRITORIALE DI NOVARA

Il CET di Novara prevede che la richiesta di uso terapeutico venga gestita tramite il portale.

Il portale prevede la compilazione della domanda in cui viene richiesto l'utente proponente, ossia la persona con il cui accesso si compila la domanda sul portale. Tale account può essere anche quello dell'Ufficio in supporto alla Ricerca e non deve coincidere necessariamente con il medico di riferimento.

Inoltre, vengono richieste generalità del paziente quali: iniziali, sesso, data di nascita, patologia per la quale si richiede l'uso terapeutico e la modalità di richiesta: ordinaria oppure con carattere di urgenza.

Vengono poi richieste l'Unità Operativa Proponente che ha in carico il paziente e presso cui verrà gestito il farmaco e il medico che richiede l'uso terapeutico.

Infine, vengono inserite le generalità del farmaco e il profilo dell'Autorità competente responsabile del caricamento dell'Approvazione della Direzione Sanitaria.

DOCUMENTI NECESSARI DA CARICARE SUL PORTALE

- Richiesta di parere per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
- CV e dichiarazione del conflitto di interessi del medico referente
- Protocollo dello studio
- IB (solo nel caso in cui il farmaco sia ancora in sperimentazione clinica)
- RCP (nel caso in cui il farmaco sia già registrato)
- Informativa al programma e consenso
- Informativa e consenso al trattamento dati

- Descrizione del grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche con quello/i per i quali è formulata la richiesta; stampato su carta intestata dell'Unità Operativa proponente
- Fornitura gratuita: attestazione nominale di disponibilità della Ditta alla fornitura gratuita del medicinale
- Motivazione Clinica (stampato su carta intestata dell'Unità Operativa proponente e firmato dal Responsabile e dal Medico Richiedente)
- Approvazione della Direzione Sanitaria

1. Modulo per richiesta di autorizzazione all'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
2. Richiesta autorizzazione/estensione per uso terapeutico
3. Richiesta autorizzazione/estensione per uso terapeutico nominale
4. Dichiarazione di assunzione di responsabilità del Protocollo Uso Terapeutico da parte del Medico Richiedente (D.M.07/09/2017 art.4, comma 1, lettera h)
5. Relazione clinica relativa alla richiesta di attivazione del Protocollo Uso Terapeutico per il farmaco (D.M.07/09/2017 art.4, comma 1, lettera a, b, d)
6. Dichiarazione in merito al grado di Comparabilità del paziente ai criteri di inclusione ed esclusione del Programma di Uso Terapeutico del farmaco (D.M.07/09/2017 art.4, comma 1, lettera c)
7. Modello di informazione al paziente
8. Dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale
9. Modalità di raccolta dati

COMITATO ETICO TERRITORIALE DI TORINO

Il portale non è abilitato alla presentazione della pratica, pertanto le pratiche relative alla sottomissione di richieste per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica dovranno essere inviate al seguente indirizzo PEC: **protocollo@pec.cittadellasalute.to.it** - **comitatoetico@cittadellasalute.to.it**

Elenco della documentazione richiesta a partire dal 01/02/2024:

10. Bibliografia (specificare n. articoli allegati)
11. Documentazione FV (specifiche inerenti gli AR e relativo modulo di segnalazione)
12. Accordo firmato da medico richiedente e Company

11. GLI STUDI SU DISPOSITIVO MEDICO

*Dr.ssa Serena Penpa-Clinical Trial Center
- Dipartimento Attività Integrate Ricerca
Innovazione (DAIRI) - Azienda
Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e
Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria*

Normativa di Riferimento

Nel maggio del 2017 il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno adottato un nuovo quadro normativo per immettere sul mercato i Dispositivi Medici (DM), i dispositivi impiantabili attivi e i DM per la diagnostica in vitro:

- **Il Regolamento (UE) 2017/745 sui Dispositivi Medici noto come MDR (Medical Device Regulation)** del 5 aprile 2017, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) n. 178/2002 e il

Regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le Direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.

- **Regolamento (UE) 2017/746 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR)** del 5 aprile 2017 e che abroga la Direttiva 98/79/CE del Consiglio e la Decisione 2010/227/UE della Commissione

Entrambi i regolamenti hanno modificato le norme che disciplinano il sistema dei dispositivi medici e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, tenendo conto degli sviluppi del settore negli ultimi vent'anni, con l'obiettivo di garantire un quadro normativo solido, sostenibile, con procedure trasparenti e idoneo a mantenere un elevato livello di sicurezza, favorendo nel contempo l'innovazione.

La necessità di modificare la normativa di settore nasce dall'esigenza di assicurare, anche mediante una sempre maggiore armonizzazione, il buon funzionamento del mercato interno all'Unione Europea, innalzando al contempo gli standard di qualità e sicurezza dei prodotti nel contesto di un quadro legislativo all'avanguardia, favorevole all'innovazione, che pone l'UE quale garante della salute pubblica e della salute

e sicurezza dei pazienti in riferimento al settore dei dispositivi medici

I regolamenti sono stati pubblicati nella Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea il 5 maggio 2017 ed entrati in vigore 20 giorni dopo la loro pubblicazione, il 26 maggio 2017, data in cui è iniziato il periodo di transizione dalla direttiva 93/42/CEE al Regolamento. La piena applicabilità del MDR, inizialmente prevista per maggio 2020, è stata rinviata al maggio 2021 a causa delle significative interruzioni legate alla pandemia di COVID-19, influenzando le attività regolatorie, le catene di approvvigionamento e le operazioni aziendali nel settore. Un ulteriore motivo del ritardo è stata la mancata operatività della piattaforma Eudamed, il sistema europeo di database sui dispositivi medici, il cui completo sviluppo è fondamentale per la corretta implementazione del regolamento.

Regolamento UE 2017/745

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>

Il Regolamento 2017/745 si compone di 123 articoli, suddivisi in 10 capi, e 17 allegati.

1. Capitolo I - Disposizioni generali: definizione dello scopo, dell'ambito

di applicazione e delle definizioni chiave del regolamento.

2. Capitolo II - Obblighi degli operatori economici: vengono dettagliati i requisiti e gli obblighi specifici per i fabbricanti, i rappresentanti autorizzati, gli importatori e i distributori di dispositivi medici.
3. Capitolo III - Identificazione e tracciabilità dei dispositivi sul mercato, registrazione degli operatori economici e dei dispositivi. Il capitolo si concentra su alcuni concetti chiave quali: il sistema di Identificazione Unica dei Dispositivi (UDI) per facilitare la tracciabilità lungo tutta la catena di fornitura; la registrazione di dispositivi e operatori economici secondo cui tutti i dispositivi e gli operatori economici (fabbricanti, distributori, ecc.) devono essere registrati nella banca dati Eudamed, la Banca dati Eudamed quale repository centrale per informazioni sui dispositivi medici, inclusi dati UDI, registrazioni, certificazioni e rapporti di vigilanza.
4. Capitolo IV - Notifica degli organismi di valutazione della conformità e procedure di valutazione della conformità:

- Descrive le procedure per la designazione, il monitoraggio e la valutazione degli organismi notificati che verificano i dispositivi medici.
5. Capitolo V - Classificazione e conformità dei dispositivi: Fornisce criteri e procedure per la classificazione dei dispositivi medici e per la valutazione della loro conformità.
 6. Capitolo VI - Requisiti clinici: Questo capitolo stabilisce le norme relative alla valutazione clinica, agli studi clinici e al post-market clinical follow-up dei dispositivi medici.
 7. Capitolo VII - Vigilanza del mercato: Tratta delle responsabilità delle autorità competenti nella vigilanza del mercato e delle procedure di vigilanza e controllo post-commercializzazione.
 8. Capitolo VIII - Cooperazione tra Stati membri, scambio di informazioni, procedure elettroniche: Copre i meccanismi di cooperazione e scambio di informazioni tra gli stati membri dell'UE.
 9. Capitolo IX - Riservatezza, protezione dei dati e trattamento delle informazioni: Riguarda la

protezione dei dati personali e la riservatezza delle informazioni raccolte o create sotto il MDR.

10. Capitolo X - Disposizioni finali: Include disposizioni sulle misure transitorie, le deroghe, le modifiche ai regolamenti e le procedure per l'adattamento a progressi tecnici e scientifici.

Allegati del Regolamento 2017/745

Allegato	Titolo
I	Requisiti generali di sicurezza e prestazione
II	Documentazione tecnica
III	Documentazione tecnica sulla sorveglianza post-commercializzazione
IV	Dichiarazione di conformità UE
V	Marchatura CE di conformità
VI	Informazioni da presentare previa registrazione dei dispositivi e degli operatori economici a norma dell'articolo 29, paragrafo 4, e dell'articolo 31; dati di base da fornire alla banca dati UDI unitamente all' UDI-DI a norma degli articoli 28 e 29; e sistema UDI
VII	Prescrizioni cui devono conformarsi gli organismi notificati
VIII	Regole di classificazione
IX	Valutazione della conformità basata sul sistema di gestione della qualità e sulla valutazione della documentazione tecnica
X	Valutazione della conformità basata sull'esame di tipo
XI	Valutazione della conformità basata sulla verifica della conformità del prodotto
XII	Valutazione della conformità basata sulla verifica della conformità del prodotto
XIII	Procedura per i dispositivi su misura
XIV	Valutazione clinica e follow-up clinico post-commercializzazione
XV	Indagini cliniche
XVI	Elenco dei gruppi di prodotti che non hanno una destinazione d'uso medica di cui all'articolo 1, paragrafo 2
XVII	Tavola di concordanza

Dispositivi medici

Il campo di applicazione del regolamento (UE) 2017/745, definisce «dispositivo medico» un qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere

impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- Diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie;

-
- Diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità;
- Studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico;
- Fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano,
- I prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi (Regolamento (UE) 2017/745).

Il MDR 2017/745 Non si applica invece ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, disciplinati dal Regolamento UE n. 2017/746, non si applica altresì:

- ai medicinali;
- ai dispositivi che contengono o sono costituiti da sostanze biologiche vitali;
- ai dispositivi che contengono emoderivati, plasma o cellule ematiche e gli alimenti.

Classificazione Dispositivi Medici

Il MDR 2017/745 fornisce nell'Allegato VIII la suddivisione dei dispositivi medici in:

inclusi sangue e tessuti donati, e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

- Dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento;
- **Dispositivi non invasivi:** qualsiasi dispositivo che non penetra in nessun modo nel corpo tramite orifizi dello stesso o superficie corporea;
- **Dispositivi invasivi:** qualsiasi dispositivo che penetra parzialmente o interamente nel corpo tramite un orifizio del corpo o una superficie corporea
- **Dispositivi invasivi impiantabili:** qualsiasi dispositivo destinato a:
 - essere impiantato totalmente nel corpo umano, oppure
 - sostituire una superficie epiteliale o la superficie oculare, mediante intervento

chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento.

Dispositivo impiantabile è considerato anche qualsiasi dispositivo destinato ad essere introdotto parzialmente nel corpo umano mediante intervento chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento per un periodo di almeno trenta giorni.

- **Dispositivi attivi:** qualsiasi dispositivo il cui funzionamento dipende da una fonte di energia diversa da quella generata dal corpo umano.
- **Regole speciali di classificazione:** esistono alcune categorie di dispositivi che sono oggetto di regole speciali di classificazione. Se un dispositivo medico ha più possibilità d'impiego, sarà quello più critico che determinerà la classe. Ugualmente se ad un dispositivo vengono applicate più regole per la classificazione, si utilizzeranno le regole che portano alla classificazione più elevata.

Inoltre, ogni categoria di dispositivo prevede la sotto classificazione in un sistema basato su quattro classi di rischio, tenendo conto della vulnerabilità del corpo

umano e dei potenziali rischi associati all'uso dei dispositivi:

- **Classe I:** dispositivi meno critici ed a basso rischio (quali la gran parte di quelli non attivi e non invasivi); sono i dispositivi a rischio basso, solitamente non invasivi (non penetrano nel corpo ad eccezione del cavo orale ma solo per uso a breve termine, cioè fino a 30 giorni) e non attivi, cioè per funzionare non necessitano di energia esterna al corpo umano. Esistono anche le due sottoclassi specifiche:
 - **Is:** per i dispositivi venduti allo stato sterile, come guanti in lattice sterili.
 - **Im:** per i dispositivi con funzione di misura, come ad esempio i termometri;
- 3 **Classe IIa:** dispositivi a rischio medio (quali alcuni dispositivi non attivi (invasivi e non) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera non pericolosa;)
- 4 **Classe IIb:** dispositivi a rischio medio/alto (quali alcuni dispositivi non attivi (specie invasivi) e i dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera pericolosa);

5 **Classe III:** dispositivi ad alto rischio, come quelli impiantabili a contatto con cuore, sistema circolatorio o sistema nervoso centrale, tutti quelli contenenti sostanze, dispositivi che interagiscono sulle funzioni di organi vitali, dispositivi a base di tessuti animali o derivati.

In base alla durata dell'utilizzo prevista, si distinguono dispositivi destinati a utilizzo:

- **temporaneo:** relativo a dispositivi medici destinati di norma a essere

utilizzati per una durata continua inferiore a 60 minuti

- **breve termine:** relativo a dispositivi medici destinati di norma a essere utilizzati per una durata continua tra 60 minuti e 30 giorni
- **lungo termine:** relativo a dispositivi medici destinati di norma a essere utilizzati per una durata superiore a 30 giorni

Tabella Riepilogativa

CLASSE	RISCHIO	DESCRIZIONE	Esempio di Dispositivo Medico
I	Basso	Dispositivi non invasivi, o invasivi ad uso temporaneo – con eccezioni in entrambi i casi.	Bende, sedie a rotelle, cateteri urinari per uso temporaneo, bisturi, occhiali correttivi e montature.
IIa	Medio Basso	Dispositivi invasivi per un uso a breve termine – con eccezioni.	Aghi da sutura, pinze, trapano elettrico, disinfettanti per DM non invasivi.
IIb	Medio Alto	Dispositivi invasivi a lungo termine – con eccezioni – o invasivi impiantabili; dispositivi che emettono radiazioni.	Incubatrici per bambini, strumenti per dialisi, laser chirurgici.
III	Alto	Dispositivi invasivi a breve termine se a contatto con il Sistema Nervoso Centrale o con il Sistema Cardiocircolatorio; invasivi chirurgici con effetto biologico o riassorbibili;	Suture riassorbibili, sostituti ossei e tessutali di origine animale.

dispositivi che contengono un medicinale con azione ancillare; dispositivi che contengono derivati di origine animale (...)

Indagini cliniche su dispositivi medici

«L'indagine clinica di un dispositivo medico è un processo sistematico e pianificato che contribuisce alla continua generazione, raccolta, analisi e valutazione dei dati clinici per un determinato dispositivo.» Art 2 punto 45 MDR

Le indagini cliniche sono utilizzate per valutare la conformità di un dispositivo ai requisiti di sicurezza e prestazioni e valutare i benefici clinici dello stesso dispositivo. Fondamentale per poter condurre un'indagine è il rispetto dei diritti, della sicurezza, della dignità e del benessere dei soggetti che partecipano ad

essa, nonché utilizzare un opportuno piano di indagine che preveda procedure e metodologie scientificamente valide e congrue al dispositivo in esame. Al contrario della direttiva 93/42/CEE, il Regolamento riconosce la figura dello Sponsor, cioè "qualsiasi persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e curare il finanziamento dell'indagine clinica". Tale figura si occupa quindi anche di presentare tramite il sistema elettronico la domanda di autorizzazione all'indagine clinica redatta sulla base di quanto definito nell'allegato XV – capo II ("Documentazione relativa alla domanda di indagini cliniche").

L'analisi delle domande si compone di due fasi:

- **nella fase di convalida** lo Stato membro controlla, entro 10 giorni dal ricevimento della domanda, che la stessa sia completa e rientri nell'ambito di applicazione del Regolamento,
- **nella fase di valutazione** lo Stato membro valuta il soddisfacimento delle prescrizioni del Regolamento al fine di fornire l'autorizzazione all'indagine clinica.

Le autorizzazioni vengono notificate agli sponsor entro 45 giorni dalla data di convalida, ma tale periodo potrebbe essere esteso per consultare degli esperti, o sospeso per acquisire informazioni supplementari. Nonostante ciò, per i dispositivi della classe I e per i dispositivi non invasivi della classe IIa e IIb, le

indagini possono iniziare prima del rilascio dell'autorizzazione, previa convalida della domanda e assenza di parere negativo di un comitato etico.

Secondo il MDR, dunque, uno studio si qualifica come "indagine clinica" qualora presenti i seguenti **requisiti**:

- 2 ha natura **sistematica**;
- 3 coinvolge uno o più **soggetti umani**;
- 4 ha la finalità di **valutare la sicurezza e/o la prestazione** di un DM.

Un'indagine clinica viene promossa da uno **sponsor**, ovvero da un soggetto (individuo, società, istituzione, organizzazione) che **finanzia** l'indagine clinica (art 2, punto 49 MDR).

Da un punto di vista regolatorio, possono configurarsi **due tipologie di indagini cliniche**: Pre e post-market.

➤ **Indagini cliniche Pre-market**

Le indagini cliniche **Pre-market sono necessarie al fine di una immissione in commercio** in conformità ai requisiti regolamentari.

Tali indagini vengono condotte con:

- Dispositivi medici privi di marcatura CE,
- Dispositivi medici marcati CE, ma modificati in modo sostanziale

- Dispositivi medici marcati CE, ma impiegati per una destinazione d'uso diversa da quella certificata.

Tali indagini possono essere direttamente finalizzate alla marcatura CE e alla commercializzazione o possono essere condotte per motivi di ricerca e studio.

Gli studi pre-market usualmente prevedono una **fase preliminare**, in cui il dispositivo viene testato all'interno di studi cosiddetti di fattibilità (o studi pilota) su un piccolo campione e una seconda fase caratterizzata da studi su un campione più numeroso (**studi "pivotal"**):

- Gli studi di fattibilità sono effettuati per acquisire le informazioni preliminari sul dispositivo al fine di pianificare adeguatamente ulteriori fasi di sviluppo dello stesso, comprese le modifiche di progettazione. Negli studi pilota/first in man (FIM) il dispositivo viene per la prima volta impiegato sull'uomo.
- Gli studi "pivotal" sono indagini adeguatamente pianificate e dimensionate per raccogliere i dati sull'evidenza clinica del beneficio per i pazienti, sui rischi clinici, sulla performance clinica, e su tutti gli aspetti clinici necessari alla valutazione dell'effettivo beneficio dell'impiego di

un dispositivo per la destinazione d'uso per il quale è stato progettato.

Le indagini pre-market condotte con DM privi di marcatura CE impiegati secondo indicazione d'uso possono essere condotte anche da Università, Ospedali, Istituti di ricerca, Società Scientifiche e Istituzioni diverse dal fabbricante.

➤ **Indagini cliniche Post-market**

Le indagini cliniche **Post-market vengono condotte con dispositivi marcati CE**, utilizzati **secondo l'indicazione d'uso prevista** (non modificati nelle caratteristiche e impiegati per la stessa destinazione d'uso oggetto della procedura di valutazione della conformità preliminare alla marcatura ed utilizzati secondo le istruzioni d'uso, IFU, redatte dal fabbricante), per confermare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo, l'accettabilità del rapporto rischio/beneficio, l'identificazione del rischio residuo o dell'eventuale rischio emergente sulla base dell'impiego su larga scala o a lungo termine.

Le indagini post-market sono promosse, generalmente dal fabbricante, al fine di raccogliere dati clinici per la conferma della sicurezza, del beneficio clinico e delle prestazioni cliniche del dispositivo

L'MDR richiede infatti un processo continuo di aggiornamento della valutazione clinica, definito Follow up Clinico Post Commercializzazione (**Post Market Clinical Follow up, PMCF**). Sono indagini particolarmente utili per la produzione di dati a lungo termine per i dispositivi impiantabili e di dati relativi all'utilizzo su ampio campione di pazienti selezionati, dalla cui analisi possono emergere nuovi rischi inattesi, correlati al dispositivo altrimenti difficilmente evidenziabili nella fase pre-market.

Gli studi post-market possono essere promossi anche per scopi diversi dalla conferma della marcatura, da Università, Ospedali, Istituti di ricerca, Società scientifiche ed Istituzioni diverse dai fabbricanti.

Iter regolatorio

Le domande e le notifiche relative a indagine cliniche, o loro modifiche sostanziali, sono presentate dallo sponsor ad un solo Comitato etico, (CET o CEN), il cui parere è unico, valido su tutto il territorio nazionale e vincolante per tutti i centri sperimentali inclusi nella domanda di autorizzazione.

Tale parere deve essere emesso prima che il Ministero della Salute decida

sull'accettazione o rifiuto dell'indagine clinica o di una sua modifica sostanziale.

Il Ministero della Salute ha innanzitutto il compito di verificare che l'indagine rientri nell'ambito di applicazione del Regolamento e che la domanda sia completa (fase di validazione): al fine di poter rilasciare la convalida della domanda il Ministero può richiedere allo sponsor informazioni supplementari.

Per le domande di autorizzazione di indagine clinica relative a **DM non marcati CE**:

- Classe I e di classe IIa e IIb non invasivi IIb: le indagini possono iniziare 30 giorni dopo la data di convalida della domanda, a meno che il Ministero della Salute non comunichi che la domanda è stata respinta per ragioni di tutela della salute pubblica, della sicurezza o della salute dei soggetti o degli utilizzatori.

Qui di seguito il dettaglio: [Autorizzazione all'indagine clinica relativa a dispositivi medici di classe I o di classe IIa o IIb non invasivi non recanti la marcatura CE per la destinazione d'uso prevista](https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=PRE1&flag=P)

(<https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=PRE1&flag=P>)

- Per i dispositivi medici aventi classi di rischio più alta (di classe III oppure invasivi di classe IIa o IIb) è necessaria l'autorizzazione del Ministero, che viene rilasciata, a seguito di ampia valutazione tecnico-scientifica, di norma entro 45 giorni dalla convalida. Tale termine può essere esteso di 20 giorni per la necessità di consultare esperti. La scadenza della valutazione può essere sospesa per il periodo necessario ad acquisire dallo sponsor chiarimenti e integrazioni.

Qui di seguito il dettaglio: [Autorizzazione all'indagine clinica relativa a dispositivi medici di classe IIa o IIb invasivi o di classe III non recanti la marcatura CE per la destinazione d'uso prevista](https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=PRE2&flag=P)

(<https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=PRE2&flag=P>)

Per le domande di autorizzazione di indagine clinica relative a **DM marcati CE**:

- Il Regolamento, nel trattare le indagini PMCF (art. 74), distingue al loro interno quelle **indagini PMCF che prevedono procedure supplementari invasive o gravose** rispetto alle normali condizioni di utilizzazione, perché l'introduzione di tali procedure per fini di valutazione clinica comporta che la notifica dell'indagine sia effettuata almeno 30 giorni prima del suo inizio.

Qui di seguito il dettaglio: [Notifica di indagine clinica Post Market Clinical Follow up \(PMCF\) con procedure supplementari invasive o gravose](https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=POST1&flag=P)

(<https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=POST1&flag=P>)

- Per le **indagini PMCF che non comportano procedure supplementari invasive o gravose** è necessario l'invio di una semplice comunicazione di avvio dell'indagine PMCF relativa alle sole informazioni necessarie.

Qui di seguito il dettaglio: [Comunicazione dell'avvio di indagini cliniche Post Market Clinical Follow up \(PMCF\)](https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=POST2&flag=P)
(<https://www.salute.gov.it/portale/moduliServizi/dettaglioSchedaModuliServizi.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=POST2&flag=P>)

Un dispositivo che reca già la marcatura CE deve essere invece valutato come un dispositivo non marcato, ovvero con una dimostrazione della conformità, per poter essere utilizzato al di **fuori dell'ambito della sua destinazione d'uso**.

REGOLAMENTO 2017/746

Regolamento UE 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro mira a garantire il buon funzionamento del mercato interno per quanto riguarda i dispositivi medico-diagnostici in vitro, prendendo come base un livello elevato di protezione della salute dei pazienti e degli utilizzatori e tenendo conto delle piccole e medie imprese attive in questo settore.

Definizione «dispositivo medico-diagnostico in vitro»: qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, un

prodotto reattivo, un calibratore, un materiale di controllo, un kit, uno strumento, un apparecchio, una parte di attrezzatura, un software o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante a essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente al fine di fornire una o più delle seguenti informazioni:

- a) su un processo o uno stato fisiologico o patologico;
- b) su una disabilità fisica o intellettiva congenita;
- c) sulla predisposizione a una condizione clinica o a una malattia;
- d) per determinare la sicurezza e la compatibilità con potenziali soggetti riceventi;
- e) per prevedere la risposta o le reazioni a un trattamento;
- f) per definire o monitorare le misure terapeutiche.

Anche i contenitori dei campioni sono considerati dispositivi medico-diagnostici in vitro; «contenitore di campioni»: un dispositivo, della tipologia sottovuoto o no, specificamente destinato dal fabbricante a ricevere direttamente il campione proveniente dal corpo umano e a conservarlo ai fini di un esame diagnostico

in vitro; «accessorio di un dispositivo medico-diagnostico in vitro»: un prodotto che, pur non essendo esso stesso un dispositivo medico-diagnostico in vitro, è destinato dal fabbricante a essere utilizzato con uno o più dispositivi medico-diagnostici in vitro specifici, per permettere in particolare che i dispositivi medico-diagnostici in vitro siano impiegati conformemente alla loro destinazione d'uso, oppure per assistere specificamente e direttamente la funzionalità sul piano medico dei dispositivi medico diagnostici in vitro in relazione alla loro destinazione d'uso.

La 2017/746 prevede, come per l'MDR 2017/745, la suddivisione dei dispositivi medico-diagnostici secondo un insieme di regole di classificazione contenute nell'allegato VIII, le quali si basano sulla destinazione d'uso dei dispositivi.

Classificazione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro

Nell'allegato VIII sono presenti una serie di disposizioni di applicazione che creano la base per la successiva divisione in classi dei dispositivi medico-diagnostici in vitro. Per esempio, se il dispositivo preso in considerazione è destinato ad essere utilizzato in combinazione con un altro dispositivo diverso dallo stesso, le regole

di classificazione vengono applicate separatamente a ciascuno di essi. Gli accessori per un dispositivo medico-diagnostico in vitro, inoltre, sono classificati per conto proprio, in maniera indipendente dal dispositivo in vitro con cui sono impiegati. Vengono anche citati i software che sono utilizzati al fine di controllare o influenzare il dispositivo considerato: se il software è destinato a far funzionare o influenzare l'uso di un dispositivo, allora rientra nella stessa classe del dispositivo; invece se non è connesso con nessun dispositivo è classificato per conto proprio. Se vengono applicate più di una regola di classificazione ad un solo 23 dispositivo, viene applicata quella più elevata e, allo stesso tempo, se un dispositivo presenta diverse destinazioni d'uso, esso rientra in più di una classe e viene classificato in quella più alta. La classificazione, definita nella tabella 6, consiste nella suddivisione dell'allegato in sette regole che gestiscono la divisione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro in quattro classi distinte:

- Classe A;
- Classe B;
- Classe C;
- Classe D.

Classe A

Prodotti destinati a usi generici di laboratorio, accessori privi di

caratteristiche critiche, soluzioni tampone, soluzioni di lavaggio, terreni di coltura a uso generale e coloranti per test istologici, destinati dal fabbricante a renderli idonei alle procedure diagnostiche in vitro relative a un esame specifico. Strumenti destinati specificamente dal fabbricante a essere utilizzati per procedure diagnostiche in vitro. Contenitori di campioni.

Classe B

Dispositivi per evidenziare lo stato di gravidanza, testare la fertilità e determinare il livello di colesterolo e i dispositivi per il rilevamento di glucosio, eritrociti, leucociti e batteri nelle urine. Dispositivi costituiti da materiali di controllo senza un valore quantitativo o qualitativo assegnato.

Classe C

Dispositivi per test autodiagnostici e diagnostici di accompagnamento. Dispositivi destinati alla verifica del gruppo sanguigno o tipizzazione dei tessuti, nonché di cellule, organi o tessuti. Dispositivi per la rilevazione della presenza o esposizione a un agente sessualmente trasmesso; per la rilevazione della presenza nel liquido cerebrospinale o nel sangue di un agente

(infettivo o non). Dispositivi per la determinazione dello stato immunitario delle donne in gravidanza; per la determinazione dello status infettivo o immunitario.

Classe D

Dispositivo per il rilevamento della presenza o esposizione a un agente trasmissibile nel sangue e nei suoi componenti, in cellule, tessuti o organi, o derivati. Dispositivo per il rilevamento della presenza o esposizione a un agente trasmissibile che provoca una malattia potenzialmente letale o con un rischio di propagazione elevato (o sospetto tale). Dispositivo per la determinazione del carico infettivo di una malattia potenzialmente letale ove il monitoraggio sia fondamentale nel processo di gestione dei pazienti. 24 Dispositivi utilizzati nella stadiazione delle malattie e nello screening, nella diagnosi. Dispositivi per il rilevamento di disfunzioni congenite dell'embrione o del feto o dei neonati; Dispositivi destinati a esami genetici umani e al monitoraggio del livello di medicinali, sostanze e componenti biologiche.

Studi delle prestazioni di dispositivi medico-diagnostici in vitro

La dimostrazione della conformità del dispositivo ai requisiti generali di sicurezza e prestazione comprende anche una **valutazione delle prestazioni**, un processo continuo definito e metodologicamente valido per la dimostrazione della **validità scientifica**, delle **prestazioni analitiche** e, se del caso, della **prestazione clinica** del dispositivo.

In attesa che Eudamed sia completamente operativa, le indicazioni relative agli studi delle prestazioni sono quelle indicate nelle relative sezioni del sito:

- [Studi delle prestazioni con dispositivi medico-diagnostici in vitro non marcati CE](https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/dettaglioContenutiDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano&id=5928&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione)
(<https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/dettaglioContenutiDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano&id=5928&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione>)
- [Studi delle prestazioni con dispositivi medico-diagnostici in vitro marcati CE](https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/dettaglioContenutiDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano)
(<https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/dettaglioContenutiDispositiviMedici.jsp?lingua=italiano>)

[&id=5929&area=dispositivi-
medici&menu=sperimentazione\)](#)

L'individuazione del Comitato Etico che può esprimere un parere valido a livello nazionale è affidata allo Sponsor dello studio delle prestazioni. Le domande e le notifiche relative agli studi delle prestazioni, o loro modifiche sostanziali, sono presentate dallo sponsor ad un solo comitato etico, che possa identificarsi in un comitato etico territoriale (CET) o in un comitato etico nazionale (CEN).

Il parere del CET/CEN competente è unico, valido su tutto il territorio nazionale e vincolante per tutti i centri sperimentali coinvolti.

APPENDICE NORMATIVA

*Dr.ssa Lucia Borsotti- Clinical Trial Unit
dell'A.O. Ordine Mauriziano di Torino*

NORMATIVA NAZIONALE

LEGGE n.56 del 29/04/2024 (art.44)
Modifiche al Dlgs 196 del 30.06.2003

**D.M. 30 GENNAIO 2023_ DEFINIZIONE
CRITERI PER LA COMPOSIZIONE CET**

Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei CET

**D.M. 27 GENNAIO 2023-
REGOLAMENTAZIONE DELLA
FASE TRANSITORIA**

Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco.

**D.M. GENNAIO
2023_ INDIVIDUAZIONE DEI
QUARANTA COMITATI ETICI
TERRITORIALI**

Individuazione di quaranta comitati etici territoriali.

D.M. 1 FEBBRAIO 2022

Individuazione dei Comitati Etici a Valenza Nazionale.

D.M. 30.11.2021_ STUDI NO PROFIT

Decreto ministero della Salute 30 novembre 2021 Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e

degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

D.M. 27.05.2021_CCNCE

Composizione e funzionamento del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici.

LEGGE 11 GENNAIO 2018, n. 3

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.

D.M.19 APRILE 2018

Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3

DLGS n.52 del 14 Maggio 2019

Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.

D.M. 7 Settembre 2017

Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica

Determina AIFA 451 del 04 aprile 2016

Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase 1 ai sensi dell'art.3, commi 1 e 2 della Determina 451 19 giugno 2015

Determina AIFA 809 del 10 luglio 2015

Determina inerente I requisiti necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase 1 di cui all'art.11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n.439 e di cui all'art.31, comma 3 del dlgs 200 del 06 novembre 2007.

D.M. 27 aprile 2015

Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco.

D.M.12 Marzo 2013

Limiti, condizioni e strutture presso cui è possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modificazioni.

D.M. 15 Novembre 2011

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

D.M.14 Luglio 2009

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali

Linee Guida del Garante Privacy del 24.07.2008

Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali

D.Lgs. 196 del 30.06.2003 così come novellato dal **D.Lgs. n.101/2018**

Protezione dei dati personali/privacy

D.M. 23 Dicembre 2008

Autocertificazione dei requisiti minimi delle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'articolo 7, commi 5 e 6, e dell'articolo 8 del decreto ministeriale 31 marzo 2008

D.M. 20 Marzo 2008

Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci

Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 – N 211

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

D.M. 10 Maggio 2001

Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta

D.M. 15 Luglio 1997- GCP

Recepimento delle Linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica

Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali

NORMATIVA REGIONALE

D.G.R. n. 24-6629 del 21.03.2023

Attuazione dei D.M. 26, 27 e 30 gennaio, inerenti all'individuazione, alla composizione ed al funzionamento dei Comitati Etici territoriali (CET) ed alla determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche e revoca la D.G.R. n.78-4807 del 04.12.2006, la D.G.R. n. 2-5737 del 23.04.2007 e la D.G.R. n. 25-6008 del 25.06.2013.

NORMATIVA COMUNITARIA

Regolamento (UE) n.679 del 27 aprile 2016

Regolamento relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)

Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014

Sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE, entrato in vigore il 31 gennaio 2022;

Regolamento (UE) n.745 del 05 aprile 2017

Disposizioni in materia di dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio

Regolamento (UE) n.746 del 05 aprile 2017

Relativo ai Dispositivi medico-Diagnostici in vitro, e che abroga la Direttiva 98/79 CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione

LINK UTILI

- **Centro di Coordinamento CET (CCNCE):**
<https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>
- **Eudralex/EMA (Modelli di documenti utilizzabili ai sensi del Regolamento Europeo 536/2014):**
https://health.ec.europa.eu/medicin-al-products/eudralex/eudralex-volume-10_en
- **Comitato Etico Territoriale Interaziendale AOU Città della Salute e della Scienza di Torino:**
<https://www.cittadellasalute.to.it/ind>

[ex.php?option=com_content&view=article&id=22309&Itemid=715](https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/schedeAmbitoDispositiviMedici.jsp?idAmb=SC)

- **Comitato Etico Territoriale di Novara:**
<https://comitatoetico.maggioreosp.novara.it/>
- **Registro Studi Osservazionali AIFA (RSO):**
<https://www.aifa.gov.it/registro-studi-osservazionali>
- **Portale CTIS:**
<https://euclinicaltrials.eu/ctis-for-sponsors/>
- **Garante Italiano per la Protezione dei Dati Personali:**
<https://www.garanteprivacy.it/>
- **Ministero della Salute-Dispositivi Medici:**
<https://www.salute.gov.it/portale/dispositiviMedici/schedeAmbitoDispositiviMedici.jsp?idAmb=SC>