

L'indagine clinica in Italia sui dispositivi medici

Dr.ssa Marcella Marletta – Ministero della Salute

Promuovere la sperimentazione clinica in Italia

IL RUOLO DEL CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI

24 febbraio 2020 - Auditorium "Biagio d'Alba"

MINISTERO DELLA SALUTE



Il Regolamento sui dispositivi medici (in applicazione dal 26 maggio 2020)

5.5.2017

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 117/1

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 5 aprile 2017

relativo ai 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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

Le finalità del Regolamento 2017/745

Stabilire un quadro normativo solido, trasparente, prevedibile e sostenibile per i dispositivi medici, che garantisca un **livello elevato di sicurezza e di salute** sostenendo nel contempo l'**innovazione**.

Garantire il **buon funzionamento del mercato interno** per quanto riguarda i dispositivi medici, 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.

Fissare **parametri elevati** di **qualità** e di **sicurezza** per i dispositivi medici garantendo, tra l'altro, che **i dati** ricavati dalle indagini cliniche siano **affidabili** e **solidi** e che la **sicurezza dei soggetti** che partecipano a tali indagini sia **tutelata**

Dalla Direttiva al Regolamento 2017/745



Direttiva

Molti degli **obblighi** dei fabbricanti, come quelli relativi alla **valutazione clinica** che nella **Direttiva** erano definiti solo negli **allegati**, sono stati **integrati** nel dispositivo del **Regolamento** per facilitarne l'attuazione.

Direttiva	Decreto legislativo di recepimento
Direttiva 90/385/CEE (AIMD)	<u>D.Lgv. 507/92</u> Allegato 7 - Condizioni per iniziare e svolgere indagini cliniche in Italia (pre-marcatatura CE)
Direttiva 93/42/CEE (DM)	<u>D.Lgv. 46/97</u> Allegato 10 – Condizioni per iniziare e svolgere indagini cliniche in Italia (pre-marcatatura CE)
Riavvicinamento legislativo delle due Direttive	
Direttiva 2007/47/CEE	<u>D.Lgv. 37/2010</u> Distinzione tra indagini cliniche pre e post – marcatatura CE

Regolamento

CAPO VI

Valutazione clinica e indagini cliniche

- ☐ 22 Articoli (da art. 61 ad art.82)
- ☐ 2 Allegati



Regolamento 2017/745

CAPO VI Valutazione clinica e indagini cliniche

- Articolo 61 - Valutazione clinica
- Articolo 62 - Prescrizioni generali relative alle indagini cliniche condotte per stabilire la conformità dei dispositivi
- Articolo 63 - Consenso informato
- Articolo 64 - Indagini cliniche su soggetti incapaci
- Articolo 65 - Indagini cliniche su minori
- Articolo 66 - Indagini cliniche su donne in gravidanza e allattamento
- Articolo 67 - Misure nazionali supplementari
- Articolo 68 - Indagini cliniche in situazioni di emergenza
- Articolo 69 - Risarcimento danni
- Articolo 70 - Domanda di indagine clinica
- Articolo 71 - Valutazione da parte degli Stati membri
- Articolo 72 - Conduzione di un'indagine clinica
- Articolo 73 - Sistema elettronico per le indagini cliniche
- Articolo 74 - Indagini cliniche relative a dispositivi recanti la marcatura CE
- Articolo 75 - Modifiche sostanziali di un'indagine clinica
- Articolo 76 - Misure correttive che gli Stati Membri devono prendere e scambio di informazioni tra Stati membri
- Articolo 77 - Informazioni da parte dello sponsor al termini di un'indagine clinica o in caso di interruzione temporanea o di conclusione anticipata
- Articolo 78 - Procedura di valutazione coordinata per le indagini cliniche
- Articolo 79 - Revisione della procedura di valutazione coordinata
- Articolo 80 - Registrazione e segnalazione di eventi avversi che si verificano durante le indagini cliniche
- Articolo 81 - Atti di esecuzione
- Articolo 82 - Prescrizioni relative ad altre indagini cliniche

Valutazione clinica e indagini cliniche – definizioni



Valutazione clinica

processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i **dati clinici** relativi a un dispositivo per verificarne la **sicurezza** e le **prestazioni, benefici clinici** compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante

Indagine clinica

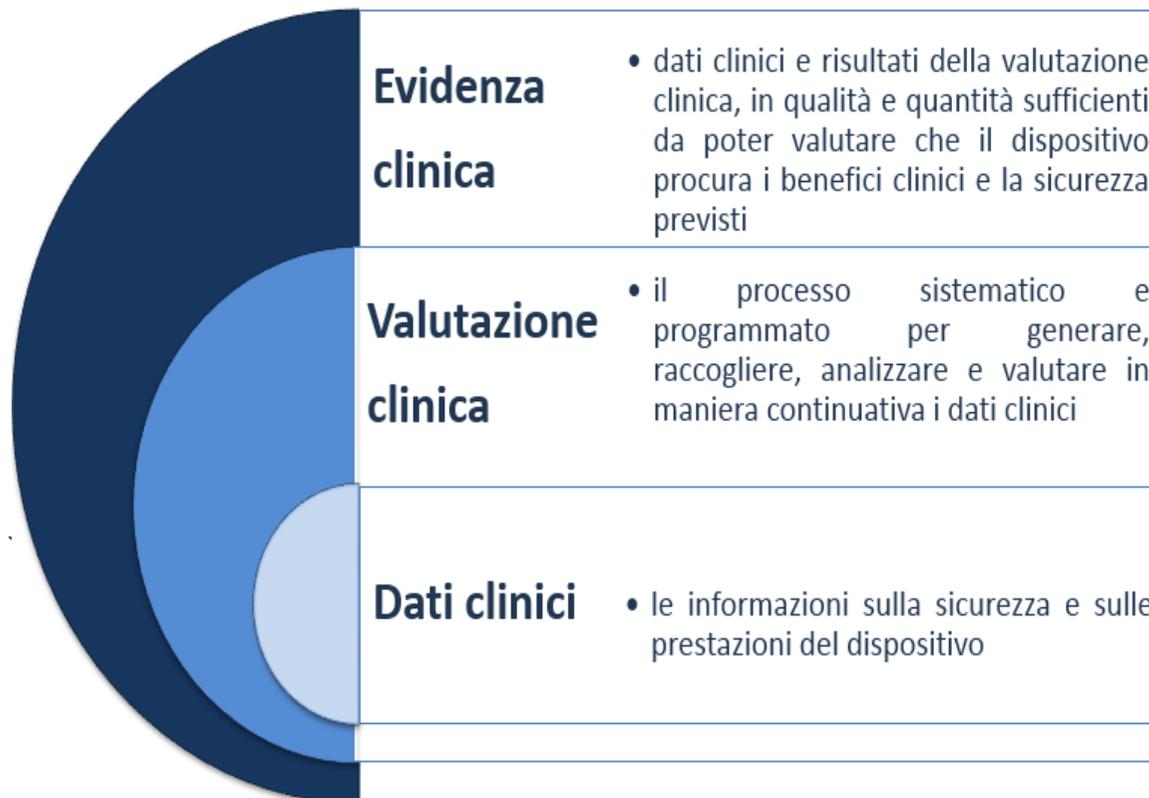
qualsiasi indagine sistematica cui partecipano uno o più soggetti umani, volta a valutare la **sicurezza** o le **prestazioni** di un dispositivo



REG. 2017/745 - CAPO VI

Valutazione clinica e indagini cliniche

La **conferma** del rispetto dei pertinenti **requisiti generali** di **sicurezza** e **prestazione** nelle normali condizioni d'uso previsto del **dispositivo**, nonché la valutazione degli effetti collaterali indesiderati e dell' **accettabilità** del rapporto rischi/benefici di cui all'allegato I (Reg. 2017/745), si basano su **dati clinici** che forniscano sufficienti **evidenze cliniche**.



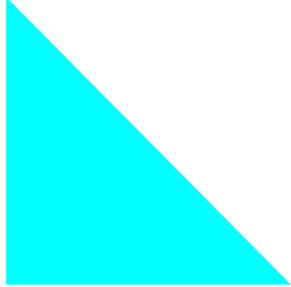
Valutazione clinica (art.61)

Il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessarie a dimostrare il rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione.

Tale livello deve essere appropriato in considerazione delle caratteristiche del dispositivo e della sua destinazione d'uso.

A tal fine i fabbricanti pianificano, effettuano e documentano la **valutazione clinica**.

Principali novità per le indagini cliniche



- Introduzione della figura dello **Sponsor**
 - Dalla notifica alla **domanda** di autorizzazione
 - Strumento informatico per una gestione armonizzata e trasparente delle indagini cliniche (**EUDAMED**) a livello europeo
 - Procedura di **valutazione coordinata** tra Stati Membri
 - Valorizzazione degli **aspetti etici** da considerare
 - Notifica delle indagini **post-market** che comportano procedure supplementari invasive o gravose
 - Rimando a **norme nazionali** per la regolamentazione di indagini cliniche non effettuate ai fini della marcatura CE
- 

Definizione di Sponsor



Stabilito nell'UE
o Rappresentante
Legale nella UE

“Sponsor”:

una **persona, società, istituzione** oppure **organizzazione** che si assume la responsabilità di **avviare, gestire e curare il finanziamento** dell'indagine clinica.



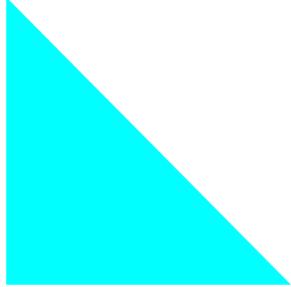
(art. 2, 49)

Le Direttive contemplavano solo fabbricanti e mandatari

Finalità delle indagini

<p>Industriale (Reg. 2017/745)</p>	<p>Indagini effettuate nell'ambito della valutazione clinica per la valutazione della conformità per uno o più dei seguenti fini (art. 62):</p> <ul style="list-style-type: none">a) stabilire e verificare che in normali condizioni d'uso il dispositivo fornisca la prestazione specificata dal fabbricanteb) stabilire e verificare i benefici clinici specificati dal fabbricantec) stabilire e verificare la sicurezza clinica del dispositivo e gli eventuali effetti collaterali
<p>Non industriale (Reg. 2017/745 + Normativa nazionale)</p>	<p>Ricerca su dispositivi medici non ai fini della marcatura CE</p>

Relazioni tra indagine e fabbricazione

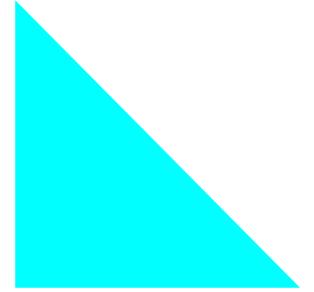


Lo sponsor di un'indagine clinica **presenta una domanda**, corredata della documentazione di cui all'allegato XV, capo II, nello Stato membro o negli Stati membri in cui sarà effettuata l'indagine clinica.

Alla domanda è **allegata una dichiarazione firmata dalla persona fisica o giuridica responsabile della fabbricazione del dispositivo** oggetto dell'indagine, specificante che il dispositivo in questione rispetta i requisiti generali di sicurezza e prestazione, a eccezione degli aspetti che formano oggetto dell'indagine clinica (per i quali sono state prese tutte le precauzioni per proteggere la salute e la sicurezza del soggetto).



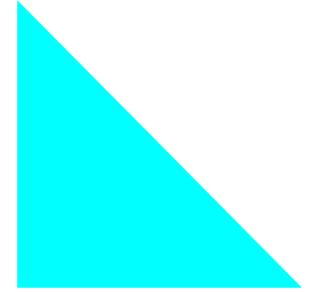
Domanda di indagine clinica (art. 70)



Dal concetto di «**notifica**» usato dalle Direttive si passa a quello di «**domanda**» di indagine clinica, oggetto di un intero articolo del Regolamento



Condizioni generali per lo svolgimento delle indagini cliniche



Un'indagine clinica può essere svolta solo se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- ✓ l'indagine clinica finalizzata alla verifica della conformità è oggetto di **un'autorizzazione rilasciata dallo Stato membro** o dagli Stati membri in cui deve svolgersi;
- ✓ un **comitato etico** indipendente, istituito conformemente al diritto nazionale, **non ha formulato un parere negativo** in relazione all'indagine clinica, che è **valido in tutto lo Stato membro** a norma della sua legislazione nazionale;
- ✓ lo **sponsor** che **presenta la domanda**, o il suo rappresentante legale o un referente, è stabilito nell'Unione;

Nelle Direttive si parlava di:

Notifica all'Autorità competente, che poteva esprimere una decisione contraria

Parere positivo del comitato etico

Fabbricanti o mandatari



Condizioni per l'avvio l'indagine clinica

	VERIFICA DELLA COMPLETEZZA DELLA DOMANDA	VALUTAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA	VALUTAZIONE ETICA
Direttive		Assenza di una decisione contraria dell'Autorità Competente	Parere positivo di ciascun Comitato Etico competente
Regolamento	Convalida della domanda da parte dell'Autorità Competente	Autorizzazione dell'Autorità Competente	Parere non negativo valido in tutto lo Stato Membro di un Comitato etico

Sistema elettronico per le indagini cliniche (Art.73)



**Numero di
identificazione
unico**



Istituzione di una banca dati europea

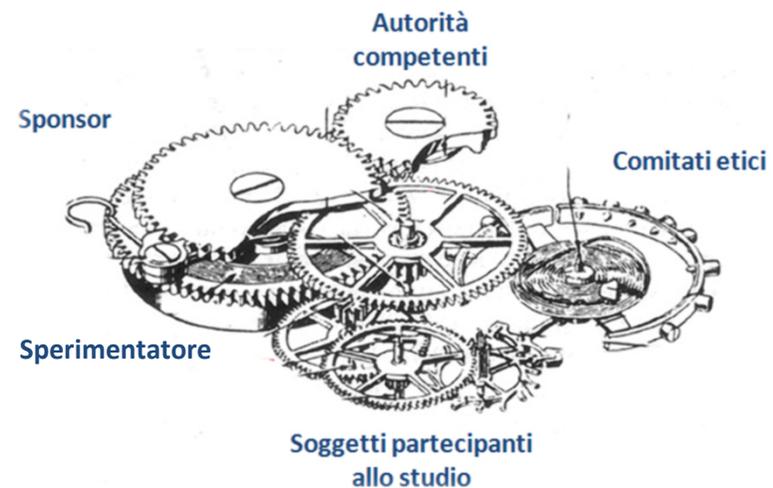
- ✓ **1 portale UE**
- ✓ **1 sportello** per la **sottomissione** della **domanda** di valutazione
- ✓ **1 piattaforma** per lo **scambio** di **informazioni** tra **Stati membri** e tra questi e la Commissione
- ✓ **1 decisione** a livello Europeo (*valutazione coordinata*)
- ✓ **1 punto di raccolta** per le **segnalazioni di eventi avversi gravi (SAE)** e di **difetti** dei dispositivi (SADE)

Sistema elettronico per le indagini cliniche (Art.73)

Il sistema elettronico **faciliterà il coordinamento** tra tutti gli **Stati membri interessati**, allo scopo di produrre una **relazione condivisa a livello europeo**.



Gestione trasparente del flusso di **informazioni** tra gli **stakeholder** coinvolti negli studi



Le **informazioni** del sistema elettronico saranno **accessibili anche al pubblico**

Procedura di valutazione coordinata per le indagini cliniche

Lo Sponsor inserisce una **domanda unica** in Eudamed e la **proposta di uno Stato Membro coordinatore**

Invio contemporaneo
a tutti gli Stati membri coinvolti nello studio



Da parte di tutti gli Stati membri
Analisi formale della domanda

Ricezione documentazione e verifica completezza della domanda
Richiesta eventuali informazioni supplementari



Stato membro coordinatore

- Comunica la designazione come coordinatore (**Data di notifica**)
- Esamina osservazioni altri Stati
- Valuta pertinenza e completezza della domanda e informa lo sponsor



Stati membri interessati

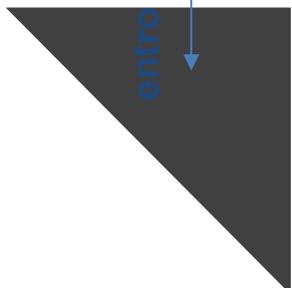
- Concordano sullo Stato coordinatore (di base lo Stato indicato dallo Sponsor)
- Presentano eventuali osservazioni
- Acquisiscono le eventuali informazioni supplementari richieste per valutare

Data di convalida

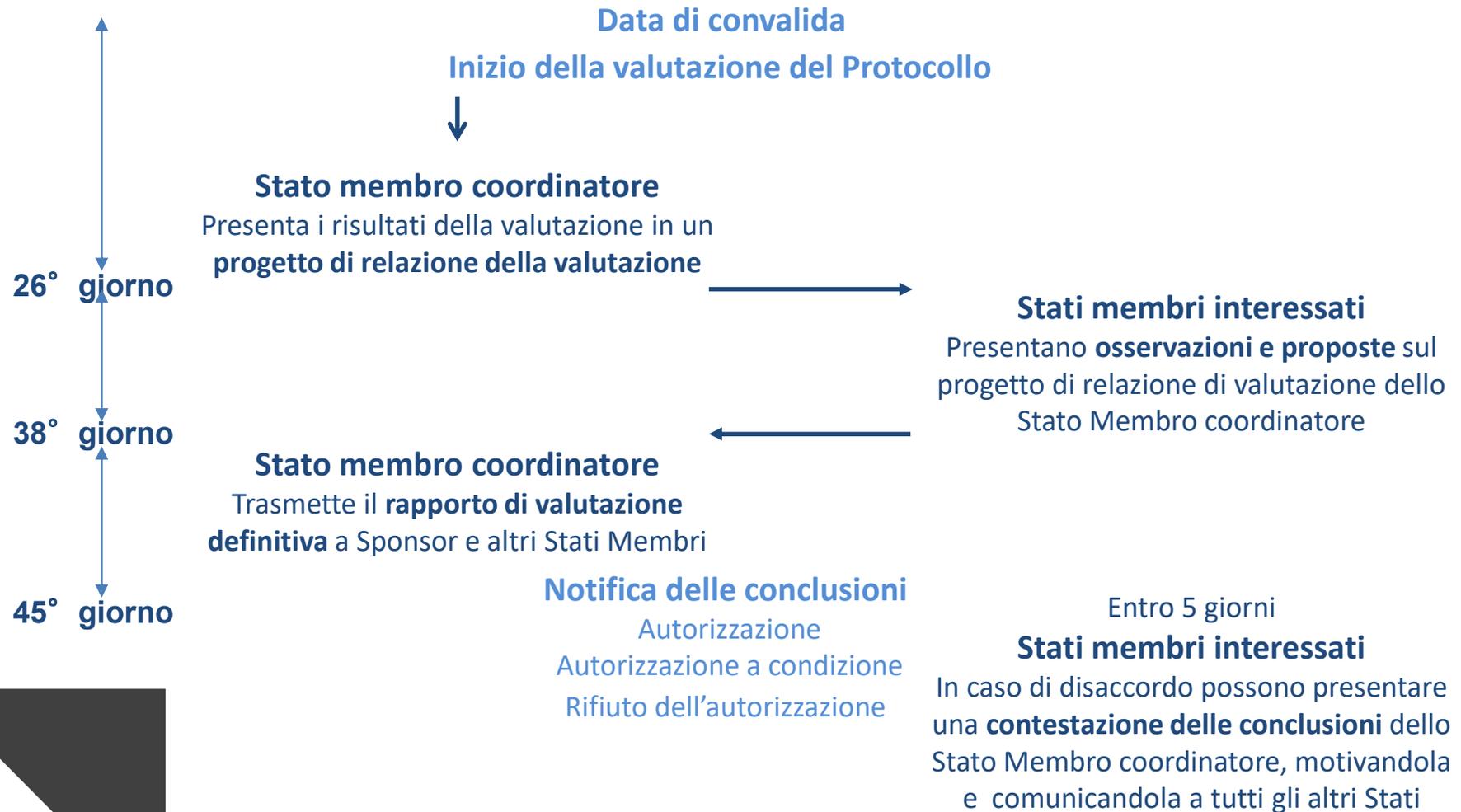
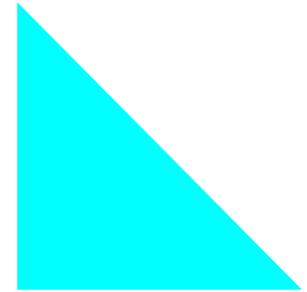
(inizio della valutazione)

entro 6 giorni

entro 10 giorni



Procedura di valutazione coordinata (art. 78)



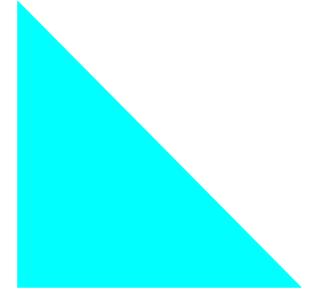
Allegato XV - Capo I - Requisiti generali

1. Principi etici

Ogni fase delle indagini cliniche



L'attenzione agli aspetti etici e alla tutela dei soggetti più vulnerabili



Il nuovo Regolamento affronta espressamente, con specifici articoli, molti **aspetti relativi alla tutela delle persone che partecipano** a indagini cliniche:

- art. 63 Consenso informato
- art. 64 Indagini cliniche su soggetti incapaci
- art. 65 Indagini cliniche su minori
- art. 66 Indagini cliniche su donne in gravidanza o allattamento
- art. 67 Misure nazionali supplementari
(per persone che subiscono limitazioni della libertà)
- art. 68 Indagini cliniche in situazioni di emergenza
- art. 69 Risarcimento danni
(a persone che hanno partecipato a indagini cliniche)



Il ruolo dei Comitati etici nel regolamento 2017/745



“Comitato etico”: un **organismo indipendente** istituito in uno Stato conformemente al diritto di tale Stato membro, con **poteri consultivi**, che tenga conto **dell'opinione dei non professionisti**, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni. (art. 2, 56)



N°91 Comitati etici istituiti ai sensi del DM 8 febbraio 2013*

*Dati AIFA aggiornati a settembre 2019

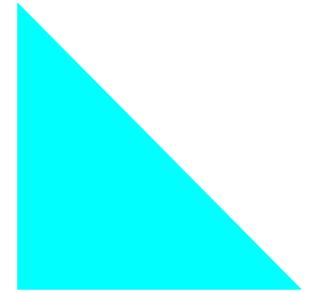


La **revisione etica** di una indagine clinica è realizzata da un Comitato etico.



Gli Stati membri garantiscono l'allineamento tra le procedure per la revisione etica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione.

Indagini cliniche relative a dispositivi recanti la marcatura CE (art. 74)



Indagine clinica finalizzata a valutare **ulteriormente**, nell'**ambito** della sua **destinazione d'uso**, un dispositivo che reca già la marcatura **CE**
Ove l'indagine clinica prevede di sottoporre i soggetti a **procedure supplementari invasive o gravose** rispetto a quelle eseguite in condizioni normali occorrono:

- Notifica all'Autorità Competente *almeno 30 giorni prima dell'inizio dell'indagine*
- Parere non negativo del Comitato Etico

N.B. gli studi con **dispositivi marcati CE** inseriti nello studio per **indicazioni diverse da quelle per cui hanno ottenuto il marchio CE** non ricadono tra le indagini PMCF .



Indagini cliniche relative a dispositivi recanti la marcatura CE (art. 74)

Indagini PMCF	Notifica all'Autorità Competente entro 30 giorni dell'inizio	Parere non negativo del Comitato etico
Soggetti sottoposti a procedure supplementari invasive o gravose		
Soggetti NON sottoposti a procedure supplementari invasive o gravose	NO	

Requisiti delle indagini cliniche non finalizzate alla valutazione di conformità (art. 82)

Indagini cliniche non eseguite ai fini della valutazione della conformità (art. 62, 1) dovranno comunque rispettare alcuni obblighi previsti:

- ✓ Parere favorevole del Comitato etico
- ✓ Sponsor stabilito nell'UE
- ✓ Protezione della popolazione vulnerabile
- ✓ Rappresentante legale per i soggetti non in grado di esprimere il consenso
- ✓ Rispetto dei diritti del soggetto relativi a integrità fisica e mentale, riservatezza e protezione dei dati personali

Requisiti delle indagini cliniche non finalizzate alla valutazione di conformità (art. 82)

Il Regolamento rimanda alla definizione di **norme nazionali** e **requisiti aggiuntivi** da parte di ogni Stato membro per la gestione delle indagini non finalizzate alla valutazione della conformità



allo scopo di proteggere i **diritti**, la **sicurezza**, la **dignità** e il **benessere** dei soggetti nonché **l'integrità etica e scientifica** di tali indagini



Grazie

