

Sommario

ASPETTI GENERALI	3
FAQ N. 1: È possibile garantire la continuità terapeutica al termine della Sperimentazione Clinica? ...	3
FAQ N. 2: Nel caso di una Sperimentazione Clinica che ha come Promotore un componente del Comitato Etico, tale studio può essere valutato dal medesimo Comitato Etico a cui il componente afferisce?	3
FAQ N. 3: Art. 26 della Dichiarazione di Helsinki e diritto del partecipante di conoscere eventuali risultati inattesi	3
FOGLI INFORMATIVI E MATERIALE PER IL PAZIENTE.....	4
FAQ N. 4: Nel caso di sperimentazioni cliniche sottomesse tramite CTIS, i Centri Clinici possono chiedere delle modifiche ai Fogli Informativi e moduli di consenso autorizzati?	4
FAQ N. 5: Nel caso di una sperimentazione clinica che abbia ricevuto parere nazionale rilasciato da un Comitato Etico valido su tutto il territorio nazionale, ove si riscontrassero nell'Informativa al Trattamento dei dati personali delle informazioni mancanti ai sensi di quanto previsto dal GDPR, com'è possibile procedere?	4
FAQ N. 6: La presentazione del "materiale per il paziente" (diari, questionari etc.) è obbligatoria?	5
FAQ N. 7: Quali aspetti vanno considerati nella predisposizione del materiale per il coinvolgimento dei partecipanti a uno studio clinico?	5
CTIS E DOCUMENTAZIONE DA SOTTOMETTERE.....	5
FAQ N. 8: Per le Sperimentazioni cliniche sottomesse tramite CTIS, è obbligatoria l'individuazione di un Centro Coordinatore?	5
FAQ N. 9: È necessario caricare in CTIS un documento con l'elenco dei Centri Clinici e il relativo numero di partecipanti da coinvolgere per ottemperare al punto M.64 dell'Allegato I del Regolamento 536/2014?	5
FAQ N. 10: Nel caso in cui un Centro Clinico si avvalga di un'altra struttura clinica per l'effettuazione di alcune procedure previste da Protocollo, è necessaria la sottomissione di due Site Suitability Form distinti?	6
FAQ N. 11: Nel caso di Modifica Sostanziale di Cambio PI, è necessario modificare anche il Site Suitability Form del Centro Clinico a cui il PI afferisce?	6
FAQ N. 12: È obbligatoria la sottomissione in CTIS e valutazione del Comitato Etico della lettera al medico di medicina generale (MMG) o al pediatra di libera scelta (PLS)?	6
FAQ N. 13: È possibile ricevere in anticipo le RFI prima della pubblicazione in CTIS?	7
TRATTAMENTO DATI PERSONALI	7
FAQ N. 14: Come può essere gestito il trattamento dei dati ai sensi del Regolamento europeo (EU) 2016/679 e delle normative nazionali?	7
FAQ N. 15: Il Comitato Etico è tenuto a compilare il modello per la valutazione d'impatto sulla protezione dei dati (DPIA) per uno studio con una parte retrospettiva che preveda la raccolta di dati in deroga al consenso?	7

DISPOSITIVI MEDICI	8
FAQ N. 16: Nel caso di studi combinati farmaco-dispositivo medico il Site Suitability Form sottomesso in CTIS può essere modificato adattandolo alla sottomissione anche per lo studio con dispositivo medico?	8
FAQ N. 17: Gli studi medici privati possono essere strutture idonee alla conduzione di un'indagine clinica con dispositivo medico?	8
ASPETTI CONTRATTUALI	9
FAQ N. 18: Alla luce della Direttiva (UE) 2022/2555 (NIS 2), recepita in Italia con il D.lgs. 138/2024, è opportuno – o necessario – prevedere una specifica clausola nei contratti CTA tra Promotore e centro sperimentale al fine di recepire gli obblighi in materia di sicurezza informatica e gestione del rischio introdotti dalla normativa NIS 2?	9
FAQ N. 19: Può un contratto di Sperimentazione Clinica essere sottoscritto direttamente da Promotore con sede extra Ue e quindi non dal suo legale rappresentante in Europa, seppure nominato? Ciò è consentito anche a una CRO con sede extra UE, a ciò delegata, e non dall'affiliata italiana o europea della CRO?	10

ASPETTI GENERALI

FAQ N. 1: È possibile garantire la continuità terapeutica al termine della Sperimentazione Clinica?

Il principio di continuità terapeutica non compare come obbligo in un decreto o regolamento specifico, ma è parte integrante delle GCP, dal momento che la Dichiarazione di Helsinki, dalla quale le GCP traggono fondamento, recita all'articolo 34: *"Prima dell'inizio di una Sperimentazione Clinica, lo Sponsor e i ricercatori devono prevedere misure post-sperimentazione che dovranno essere fornite dagli stessi, dai sistemi sanitari o dai governi a tutti i partecipanti che hanno ancora bisogno di un intervento identificato di beneficio e ragionevolmente sicuro dalla sperimentazione. Le eccezioni a questo requisito devono essere approvate da un Comitato Etico per la ricerca. Informazioni specifiche sulle misure post-sperimentazione devono essere divulgate ai partecipanti come parte del consenso informato"*. Tra gli strumenti per garantire questa continuità terapeutica possono essere compresi studi ad hoc (p.es. *expanded access* oppure *open label extension*) riservati alla popolazione che ha partecipato al trial, oppure programmi di uso compassionevole o altre soluzioni regolatorie. Nel maggior interesse del paziente, le informazioni riguardanti il modo per garantire la continuità terapeutica devono essere contenute nell'informativa e nel modello di consenso informato relativo al protocollo sperimentale e comunicate ai partecipanti in occasione della sottoscrizione del consenso informato. Laddove tali informazioni non fossero presenti, devono essere chiesti al Promotore chiarimenti in sede di valutazione della Sperimentazione Clinica, al fine di verificare eventuali condizioni legate al particolare disegno clinico che possano rendere tale continuità incompatibile con il disegno di sperimentazione in questione e la relativa integrità dei dati (per es. Terapie one-shot).

FAQ N. 2: Nel caso di una Sperimentazione Clinica che ha come Promotore un componente del Comitato Etico, tale studio può essere valutato dal medesimo Comitato Etico a cui il componente afferisce?

In base al Considerando 18 del reg. 536/2014: *"Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal Promotore, dal sito di Sperimentazione Clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento"*. Ai sensi dell'Art. 4 comma 1 del Decreto Ministeriale 30/1/2023: Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali. *"L'organizzazione e il funzionamento del Comitato Etico ne devono garantire l'indipendenza, anche rispetto al sito di Sperimentazione Clinica. Per «sito di Sperimentazione Clinica» si intendono le strutture operative afferenti ad una istituzione sanitaria coinvolte nelle attività connesse alla realizzazione, progettazione o conduzione dello studio clinico o dell'indagine clinica"*. Ai sensi dell'art. 9 Reg 536/2014: Persone incaricate di valutare la domanda 1. *"Gli Stati membri garantiscono che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dal Promotore, dal sito di Sperimentazione Clinica e dagli sperimentatori coinvolti nonché dai finanziatori della Sperimentazione Clinica, e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento"*.

Pertanto, non è consentito al Promotore dello studio, che sia componente di un Comitato Etico, sottoporre lo studio al Comitato Etico a cui afferisce.

FAQ N. 3: Art. 26 della Dichiarazione di Helsinki e diritto del partecipante di conoscere eventuali risultati inattesi

In relazione al diritto del partecipante di conoscere eventuali risultati inattesi derivanti dalla Sperimentazione Clinica cui si sottopone che non abbia ad oggetto test genetici, pur rilevando la inesistenza di specifiche previsioni normative, si segnala che l'art. 26 della Dichiarazione di Helsinki rileva come: *"Nella ricerca biomedica che coinvolge esseri umani in grado di fornire il consenso informato, ciascun potenziale partecipante deve essere adeguatamente informato su obiettivi, metodi, fonti di finanziamento, possibili*

conflitti di interesse, affiliazioni istituzionali dei ricercatori, benefici attesi e potenziali rischi dello studio, possibili disagi, disposizioni post-studio e su ogni altro aspetto rilevante della ricerca.”

Per cui si ritiene che nulla osti all’inserimento di una clausola che preveda la comunicazione di tali informazioni su risultati inattesi a beneficio del partecipante.

Si riporta a tal riguardo cosa è previsto dal documento del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) – Gestione degli “Incidental findings”: Gli estensori del documento riconoscono che questa raccomandazione è in contrasto con le norme etiche e giuridiche che tutelano l’autonomia del paziente, ma ritengono che i clinici, come pure il personale di laboratorio, abbiano un dovere “fiduciario” più cogente, quello di prevenire ogni potenziale danno (principio di beneficenza) e, pertanto, di comunicare sempre ai pazienti, anche contro la loro volontà, gli IF di potenziale interesse per la salute. Le persone che si sottopongono al test devono, inoltre, essere informate che i risultati dell’analisi possono avere importanti implicazioni per i loro familiari e che, in questo caso, è opportuno, in certe circostanze doveroso, consentire a quest’ultimi, con le dovute cautele e modalità, di venirne a conoscenza.

FOGLI INFORMATIVI E MATERIALE PER IL PAZIENTE

FAQ N. 4: Nel caso di sperimentazioni cliniche sottomesse tramite CTIS, i Centri Clinici possono chiedere delle modifiche ai Fogli Informativi e moduli di consenso autorizzati?

Gli unici organi deputati alla valutazione delle Sperimentazioni Cliniche con farmaco e delle relative modifiche sostanziali sono i Comitati Etici Territoriali così come identificati dal Decreto Ministeriale 26 gennaio 2023 ed istituiti in conformità al Decreto Ministeriale 30 gennaio 2023 e i Comitati Etici Nazionali istituiti il 1° febbraio 2022 con decreto del Ministro della Salute, in attuazione della legge n. 3 del 11 gennaio 2018 “*Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica*”. Come previsto dalla normativa, i Comitati Etici valutano e approvano la documentazione sottomessa che è valida per tutto il territorio nazionale. Le informative e il modulo di consenso informato (o ICF) che sono stati redatti in accordo con le indicazioni presenti nelle Linee di Indirizzo del CCNCE nella loro stesura, sono uniche e valide su tutto il territorio nazionale e non modificabili a livello locale; tuttavia, sarebbe auspicabile che nella stesura degli ICF fossero coinvolti gli sperimentatori e le comunità dei pazienti prima di essere sottoposti a valutazione.

Qualsiasi variazione al documento informativo, deve pervenire al Comitato Etico tramite modifica da parte del Promotore dello studio. Per la sostanzialità o meno delle modifiche, fare riferimento a quanto previsto nell’Annex IV. Classification of changes to ongoing clinical trials del documento “Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers” presente al seguente link: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

FAQ N. 5: Nel caso di una sperimentazione clinica che abbia ricevuto parere nazionale rilasciato da un Comitato Etico valido su tutto il territorio nazionale, ove si riscontrassero nell’Informativa al Trattamento dei dati personali delle informazioni mancanti ai sensi di quanto previsto dal GDPR, com’è possibile procedere?

La normativa europea, al fine di garantire l’applicazione del principio di “responsabilizzazione” (accountability), stabilisce come il titolare del trattamento debba fornire al soggetto partecipante alla Sperimentazione Clinica e i cui dati siano oggetto di trattamento, precise informazioni relative al trattamento che andrà a compiere. Ciò in aderenza agli artt. 6, 9, 12, e 13 del GDPR a mente dei quali, al fine di soddisfare gli obblighi di informazione e trasparenza, al partecipante debbono essere specificati: a) l’identità e i dati di contatto del titolare del trattamento e, ove applicabile, del suo rappresentante; b) i dati

di contatto del responsabile della protezione dei dati (o DPO, Data Protection Officer), laddove ne sia stato designato uno (nel caso delle sperimentazioni cliniche è sempre necessario). Da quanto sopra emerge la assoluta necessità che, prima di utilizzare i dati nell'ambito della Sperimentazione Clinica, il Promotore e il Centro di Sperimentazione indichino specificamente e chiaramente le precitate informazioni. In difetto sia il Promotore/Sponsor che il Centro (oltre alla persona del PI) risponderanno, ciascuno per i propri ambiti, per la non corretta e negligente informazione al partecipante. Occorre quindi che il Promotore presenti una modifica avente ad oggetto le integrazioni all'informativa privacy con i contenuti come da normativa.

FAQ N. 6: La presentazione del “materiale per il paziente” (diari, questionari etc.) è obbligatoria?

Rispetto a questo punto va preso come riferimento quanto riportato nel documento CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014 QUESTIONS & ANSWERS (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en) alla domanda “1.24 Question: How are patient facing documents expected to be submitted?”.

Nella fase di conduzione dello studio, se tali documenti sono previsti, si rammenta che dovranno essere predisposti in italiano (o, qualora opportuno a seconda delle circostanze, in altra lingua) se destinati al partecipante. Si rammenta altresì la necessità, nella predisposizione di questi documenti, di prestare attenzione alla normativa sulla protezione dei dati.

FAQ N. 7: Quali aspetti vanno considerati nella predisposizione del materiale per il coinvolgimento dei partecipanti a uno studio clinico?

Se nella fase iniziale di coinvolgimento dei soggetti per la partecipazione a uno studio clinico è prevista la predisposizione di materiale informativo come poster, brochure o altro, tali documenti devono necessariamente essere sottomessi al Comitato Etico per valutazione. Nella predisposizione di tale materiale va prestata particolare attenzione alla terminologia utilizzata che deve essere chiara e di facile comprensione. Tale attenzione deve essere posta in particolar modo nel caso di coinvolgimento di partecipanti nella fascia d'età pediatrica. Sarebbe auspicabile che nella stesura di tali documenti fossero coinvolti gli sperimentatori e le comunità dei pazienti prima di essere sottoposti a valutazione.

CTIS E DOCUMENTAZIONE DA SOTTOMETTERE

FAQ N. 8: Per le Sperimentazioni cliniche sottomesse tramite CTIS, è obbligatoria l'individuazione di un Centro Coordinatore?

Con l'applicazione del Regolamento (UE) 536/2014 non è più prevista a livello normativo l'identificazione di un Centro Coordinatore. Pertanto, per gli studi sottomessi tramite CTIS non vi è alcun obbligo di individuare un Centro Coordinatore.

Le GCP prevedono la possibilità di individuare uno Sperimentatore Coordinatore nel caso di studi multicentrici. Pertanto, sarebbe buona prassi per la gestione interna delle sperimentazioni e per coordinare i siti multicentrici la possibilità di individuare dei Centri di riferimento per lo studio, ma questi non avranno più una valenza formale di “Centro Coordinatore” come era precedentemente previsto dalla normativa.

FAQ N. 9: È necessario caricare in CTIS un documento con l'elenco dei Centri Clinici e il relativo numero di partecipanti da coinvolgere per ottemperare al punto M.64 dell'Allegato I del Regolamento 536/2014?

Per ottemperare a quanto previsto al punto M.64 dell'Allegato I del Regolamento 536/2014, che riporta “Devono essere presentati un elenco dei siti presso cui è in programma la Sperimentazione Clinica, il nome e la funzione degli sperimentatori principali e il numero dei soggetti che si prevede di coinvolgere presso i

siti di sperimentazione”, non è necessaria la predisposizione di un documento ad hoc con tali informazioni. Infatti, il "Site Suitability Form" prevede di riportare il "Planned number of trial participants at the site" e in CTIS è previsto a sistema l'elenco dei Centri Clinici e dei relativi sperimentatori principali.

FAQ N. 10: Nel caso in cui un Centro Clinico si avvalga di un'altra struttura clinica per l'effettuazione di alcune procedure previste da Protocollo, è necessaria la sottomissione di due Site Suitability Form distinti?

Qualora una struttura venga coinvolta nella sperimentazione solo per l'esecuzione di esami clinici e di laboratorio per i centri che non siano in grado di eseguirli, tale struttura non si configura come Centro Clinico partecipante alla Sperimentazione Clinica e pertanto la struttura non dovrà essere inserita nell'elenco dei centri sperimentali. Tale struttura, se privata, dovrà essere idonea alla Sperimentazione Clinica ai sensi del Decreto Ministeriale 19.03.98. Deve essere previsto un contratto tra il centro sperimentale e la struttura dove viene svolta la prestazione. Inoltre, l'assicurazione fornita dal Promotore deve chiaramente estendersi a tutti i danni anche se causati da attività dei centri clinici (a cui il paziente afferisce) delegate ovvero affidate contrattualmente ad altre strutture. Diverso il caso in cui un Centro Clinico si appoggi a una struttura clinica per effettuare parte del trattamento previsto dal protocollo non avendo al suo interno una struttura adeguata (es: trattamento con radiofarmaco in centro senza la Medicina Nucleare). In questo caso dovranno essere sottomesse due Site Suitability Form separati.

Il CCNCE raccomanda ai Promotori e ai Centri Clinici di verificare questi aspetti prima della sottomissione dello studio.

FAQ N. 11: Nel caso di Modifica Sostanziale di Cambio PI, è necessario modificare anche il Site Suitability Form del Centro Clinico a cui il PI afferisce?

Come definito dagli articoli 7 e 49 e dall'Allegato I, Sezione M, Paragrafo 64 e 65 del Regolamento 536/2014, per la valutazione dell'idoneità dello Sperimentatore è necessaria la sottomissione, nell'ambito della valutazione di Parte II, del Curriculum Vitae e della Dichiarazione di Interessi del PI. Quindi, nel caso di cambio PI, sarà necessario fornire al Comitato Etico questa documentazione per poter valutare l'idoneità del nuovo PI. Il Site Suitability Form è un documento necessario ai fini della valutazione di quanto previsto all'art. 50 e nell'Allegato I, Sezione N, Paragrafo 67 e cioè dell'Idoneità dei Siti di Sperimentazione Clinica. Di per sé il Cambio PI non va ad incidere sull'Idoneità del Centro Clinico; pertanto, a meno che non vi siano delle modifiche anche legate ad altri aspetti riportati nel Site Suitability Form, nel caso di solo cambio dello sperimentatore principale non è necessario procedere alla sottomissione anche del Site Suitability Form del Centro Clinico.

Preme infine rammentare che la modifica sostanziale di Cambio PI deve essere sottomessa quanto prima in modo da garantire la continuità della Sperimentazione Clinica secondo GCP e a tutela dei pazienti coinvolti.

FAQ N. 12: È obbligatoria la sottomissione in CTIS e valutazione del Comitato Etico della lettera al medico di medicina generale (MMG) o al pediatra di libera scelta (PLS)?

Non è obbligatoria la sottomissione in CTIS della Lettera per il MMG/PLS; quindi, non è un documento che il Comitato Etico deve valutare.

Tuttavia, anche se non è un documento previsto dal regolamento, il CCNCE ritiene auspicabile e ragionevole quanto enunciato nelle Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche: *“Se decide di partecipare alla sperimentazione, è importante informare il suo medico di medicina generale. A tal fine, abbiamo preparato (o le daremo) una lettera che potrà consegnargli, nella quale sono spiegate le procedure della sperimentazione”*. Pertanto, è sempre raccomandabile adempiere alla preparazione della lettera e consegnarla al partecipante nel momento in cui

viene consegnato il consenso informato al partecipante da portare a casa e valutare con i suoi familiari e anche con il MMG/PLS, nell'ottica di una buona pratica e di una buona relazione medico-paziente, ma soprattutto per informare il MMG/PLS che un suo assistito sta partecipando o potrebbe partecipare a una Sperimentazione Clinica.

FAQ N. 13: È possibile ricevere in anticipo le RFI prima della pubblicazione in CTIS?

L'invio delle RFI al di fuori del sistema non è consentito. La gestione extra-sistema deroga alla necessaria tracciabilità a sistema, rischiando di creare problemi in termini di confidenzialità e sicurezza informatica.

TRATTAMENTO DATI PERSONALI

FAQ N. 14: Come può essere gestito il trattamento dei dati ai sensi del Regolamento europeo (EU) 2016/679 e delle normative nazionali?

Preliminarmente occorre precisare che l'articolo 93 del Regolamento UE 536/2014 stabilisce che "[g]li Stati membri applicano la direttiva 95/46/CE [abrogata dal regolamento generale sulla protezione dei dati] al trattamento dei dati personali effettuato negli Stati membri a norma del presente regolamento" e che "[a]l trattamento dei dati personali effettuato dalla Commissione e dall'Agenzia a norma del presente regolamento si applica il Regolamento (CE) n. 45/2001 [abrogato dal regolamento 2018/1725]".

Il Regolamento (UE) n. 536/2014 nell'allegato 1, lettera R, "Fascicolo di domanda iniziale" prevede che il Promotore o il suo rappresentante presentino una dichiarazione che i dati saranno trattati conformemente al diritto dell'Unione, vigente al momento della dichiarazione, in materia di protezione dei dati. Non esiste un modello nazionale per questa dichiarazione.

Per ottemperare alla gestione del trattamento dei dati, oltre a questa dichiarazione, è necessaria la sottomissione dell'Informativa al Trattamento dei Dati Personali che deve essere un documento distinto rispetto all'ICF per la partecipazione allo studio clinico. La prestazione del consenso al trattamento dei dati personali in CTIS soggiace alle regole dettate dall'art. 6, 7 e 9 del GDPR nonché ai dettami di cui all'art. 13 (informazioni da rendere al partecipante ai fini di una esaustiva comprensione delle condizioni del trattamento dei suoi dati nell'ambito del trial).

FAQ N. 15: Il Comitato Etico è tenuto a compilare il modello per la valutazione d'impatto sulla protezione dei dati (DPIA) per uno studio con una parte retrospettiva che preveda la raccolta di dati in deroga al consenso?

Ai sensi dell'articolo 35 del GDPR, la compilazione della valutazione d'impatto sulla protezione dei dati (DPIA) non rientra tra i compiti attribuiti al Comitato Etico dato che può essere effettuata solo dal soggetto che si qualifica titolare del trattamento dei dati.

DISPOSITIVI MEDICI

FAQ N. 16: Nel caso di studi combinati farmaco-dispositivo medico il Site Suitability Form sottomesso in CTIS può essere modificato adattandolo alla sottomissione anche per lo studio con dispositivo medico?

Gli elementi informativi sottostanti alla valutazione dell'idoneità della struttura hanno, per i medicinali e per i dispositivi medici, basi legali diverse, che peraltro ricomprendono norme nazionali separate, e soprattutto differiscono nelle forme con cui sono articolati e descritti.

Anche nel caso di studi combinati, quindi, pur prevedendo un'attività congiunta, con obiettivi convergenti e modalità simili, la dichiarazione deve dar conto della rispondenza a presupposti diversi ed è funzionale a due distinte autorizzazioni.

Pertanto, è necessaria la pienezza della rappresentazione prevista per ciascuno dei due procedimenti, con il riferimento a tutti gli elementi, solo in parte comuni, valutati dal legale rappresentante della struttura per poter rendere la propria dichiarazione.

FAQ N. 17: Gli studi medici privati possono essere strutture idonee alla conduzione di un'indagine clinica con dispositivo medico?

L'idoneità delle strutture in cui deve svolgersi un'indagine clinica è prevista dal Regolamento (art. 62, par. 7), con la richiesta che tali strutture siano analoghe a quelle in cui il dispositivo è destinato a essere utilizzato. La normativa nazionale (D.M. 20 marzo 2023) ha dato seguito a tale previsione guardando innanzitutto alle indagini condotte per dimostrare la conformità dei dispositivi medici, ovvero alle indagini pre-market. Per queste sono state individuate le tipologie di strutture idonee per lo svolgimento delle indagini, e gli studi medici non rientrano tra quelle elencate (si veda l'art. 2 del decreto citato). Per le indagini su dispositivi marcati CE utilizzati nell'ambito della loro destinazione d'uso non sono state invece fissate limitazioni delle tipologie interessate, e si possono considerare applicabili solo le condizioni generali di cui all'art. 1 del decreto citato: documentata competenza in materia di studi clinici controllati, con esperienza nell'ambito specifico della sperimentazione; utilizzo consolidato e documentato nella normale pratica clinica di dispositivi medici appartenenti alla stessa tipologia e classe dei dispositivi medici oggetto dell'indagine clinica; possesso di un titolo abilitante all'esercizio di una professione sanitaria e dell'iscrizione al relativo albo professionale per gli sperimentatori.

La legislazione vigente non definisce criteri riconducibili alla natura interventistica oppure osservazionale dello studio, o a una distinzione tra finalità profit o no profit dello Sponsor, né differenziazioni legate alla proprietà pubblica o privata della struttura. Il criterio per l'applicazione dell'art. 2, che riguarda gli studi pre-market; riguarda quindi solo le indagini cliniche con dispositivi privi di marcatura CE o recanti marcatura CE ma utilizzati al di fuori della loro destinazione d'uso. Le condizioni generali di cui all'art. 1, comma 2, riguardano invece tutte le indagini cliniche. Appare utile rammentare che alcuni studi riguardanti dispositivi medici recanti la marcatura CE e utilizzati conformemente alla loro destinazione d'uso non sono qualificabili come indagini cliniche (in particolare gli studi osservazionali retrospettivi e le survey).

Occorre comunque rammentare che nel caso degli studi medici privati potrebbe venire a mancare l'apparato organizzativo e di controllo che normalmente funge da garanzia di base per la tutela dei pazienti che partecipano a un'indagine in una struttura accreditata presso il Servizio Sanitario Nazionale. Nelle indagini cliniche su dispositivi recanti la marcatura CE e utilizzati secondo normale pratica clinica assume quindi rilevanza, nella verifica dell'idoneità della struttura basata sulla sussistenza delle condizioni generali

di cui all'art. 1 del citato decreto, la presenza, desumibile dai provvedimenti che autorizzano l'esercizio, di formali riconoscimenti della possibilità di svolgere più complesse e più rischiose rispetto alle normali attività mediche, quali sono le attività sperimentali.

Qualora lo sperimentatore fosse anche coinvolto nell'attività economica dello studio privato si rileva, inoltre, una possibile criticità legata alla mancanza di separatezza, in strutture di minor complessità organizzativa, tra sperimentatore e responsabile della struttura. Il responsabile della struttura è infatti il garante del rispetto dei requisiti generali di competenza, esperienza e qualificazione degli sperimentatori, e la verifica dell'idoneità dello sperimentatore richiede maggior attenzione se quest'ultimo coincide con il soggetto che attesta l'idoneità del centro di sperimentazione.

Una criticità maggiore si riscontra però quando lo sperimentatore abbia relazioni di interesse dirette o indirette con lo Sponsor, in quanto sia anche titolare di interessi nell'attività economica dello studio medico o abbia rapporti di parentela con chi è titolare di interessi economici nell'attività dello studio.

Va richiamato, in tal senso, l'art. 11 bis legge 17 luglio 2020, n. 77 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 19 maggio 2020, n. 34, recante misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19", secondo il quale: *"gli interessi finanziari propri, del coniuge o del convivente o di parente entro il secondo grado rispetto allo studio proposto, nonché i rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con il promotore, in qualunque fase dello studio vengano a costituirsi. Il comitato etico valuta tale dichiarazione nonché l'assenza di partecipazioni azionarie al capitale dell'azienda farmaceutica titolare del farmaco oggetto di studi dello sperimentatore, del coniuge o del convivente, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, anche in momenti successivi all'inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti di interessi"*.

Il principio di indipendenza dello sperimentatore deve quindi essere valutato in relazione all'eventualità, più frequente nel caso degli studi medici privati, di rapporti economici dello sperimentatore, diretti o attraverso familiari, con lo Sponsor, che sceglie i centri di sperimentazione e con essi stipula contratti relativi all'attività sperimentale. Alla luce delle disposizioni sopra citate, la coincidenza tra sperimentatore e titolare dello studio medico privato determina un conflitto d'interessi intrinseco, in quanto la medesima persona risulta contemporaneamente sperimentatore, responsabile del centro di sperimentazione e controparte contrattuale dello Sponsor. Tale circostanza, indipendentemente dalla sussistenza delle condizioni generali e specifiche previste per l'idoneità della struttura, può determinare l'inidoneità del centro di sperimentazione alla partecipazione a un'indagine clinica con dispositivo medico.

ASPETTI CONTRATTUALI

FAQ N. 18: Alla luce della Direttiva (UE) 2022/2555 (NIS 2), recepita in Italia con il D.lgs. 138/2024, è opportuno – o necessario – prevedere una specifica clausola nei contratti CTA tra Promotore e centro sperimentale al fine di recepire gli obblighi in materia di sicurezza informatica e gestione del rischio introdotti dalla normativa NIS 2?

I template contrattuali attualmente in uso non includono una clausola specifica sulla sicurezza informatica, in quanto si ritiene che i requisiti di sicurezza rappresentino obblighi generali derivanti direttamente dalla normativa vigente. Tuttavia, si ritiene opportuno che ciascun Promotore, in base alla propria valutazione del rischio, possa inserire nei contratti CTA eventuali disposizioni aggiuntive per:

- Garantire il rispetto delle disposizioni della NIS 2.
- Regolare in modo chiaro le responsabilità in caso di incidenti informatici. Definire le modalità di segnalazione, cooperazione e audit relativi alla sicurezza.

Si richiama l'attenzione all'art 2.8 dei template contrattuali del CCNCE relativamente alla NIS 2.

FAQ N. 19: Può un contratto di Sperimentazione Clinica essere sottoscritto direttamente da Promotore con sede extra Ue e quindi non dal suo legale rappresentante in Europa, seppure nominato? Ciò è consentito anche a una CRO con sede extra UE, a ciò delegata, e non dall'affiliata italiana o europea della CRO?

Anche un Promotore extra UE può sottoscrivere direttamente il contratto, come anche una CRO extra UE a ciò delegata, e la delega può riguardare la gestione di specifici aspetti della sperimentazione, compresa la firma dei contratti con i fornitori o gli altri centri partecipanti. La rappresentanza legale europea ex art. 74 (che il Promotore deve "garantire" mediante un accordo scritto) mira soltanto a individuare una persona fisica e/o giuridica che fungerà quale punto di contatto con le autorità regolatorie europee e garantire il rispetto del Regolamento Europeo.