

Valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici da parte dei Comitati Etici secondo il Regolamento UE 2017/745

Documento di indirizzo

Indice

1. I dispositivi medici secondo il Regolamento UE 2017/745	pag. 2
2. Classificazione dei dispositivi medici	pag. 2
3. L'indagine clinica secondo il Regolamento	pag. 3
4. Ruolo dell'indagine clinica nell'iter autorizzativo del dispositivo medico	pag. 4
5. Procedure valutative dell'indagine clinica da parte dei Comitati Etici: i principi generali	pag. 5
6. Procedure valutative dell'indagine clinica sui dispositivi da parte dei Comitati Etici: rispetto della persona e dei suoi diritti	pag. 8
7. Procedure valutative dell'indagine clinica sui dispositivi da parte dei Comitati Etici: aspetti etici e scientifici	pag. 9
8. La valutazione scientifica e metodologica affidata all'Autorità Competente	pag. 11

1. I dispositivi medici secondo il Regolamento UE 2017/745.

Il Regolamento UE 2017/745 (Regolamento) sui dispositivi medici definisce *dispositivo medico* 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: 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, 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.

Il Regolamento precisa che il software specificamente destinato dal fabbricante a essere impiegato per una o più delle destinazioni d'uso mediche indicate nella definizione di dispositivo medico si considera un dispositivo medico, mentre il software destinato a finalità generali, anche se utilizzato in un contesto sanitario, o il software per fini associati allo stile di vita e al benessere non è un dispositivo medico. La qualifica di software, sia come dispositivo sia come accessorio, è indipendente dall'ubicazione del software o dal tipo di interconnessione tra il software e un dispositivo.

Il Regolamento considera dispositivi medici anche i seguenti prodotti: i dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento; i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi.

2. Classificazione dei dispositivi medici

I dispositivi medici sono raggruppati, in funzione della loro complessità e del potenziale rischio per il paziente, in quattro classi: I, IIa, IIb, III (Annex IX della Direttiva 93/42/CE concernente i dispositivi medici). La classificazione si attua fondamentalmente tenendo conto dell'invasività del dispositivo, della sua dipendenza da una fonte di energia (dispositivo attivo) e della durata del tempo di contatto con il corpo.

I dispositivi **non invasivi** sono quelli che non penetrano in alcuna parte del corpo, né attraverso un orifizio né attraverso la cute.

I dispositivi **invasivi** sono invece quelli destinati a penetrare anche solo parzialmente nel corpo, tramite un orifizio o una superficie corporea.

I dispositivi invasivi si dividono in:

- a) dispositivi invasivi che penetrano attraverso gli orifizi del corpo;
- b) dispositivi invasivi di tipo chirurgico, che penetrano attraverso la superficie corporea sia nel contesto di un intervento chirurgico che al di fuori di esso;
- c) dispositivi impiantabili, destinati a essere impiantati totalmente nel corpo umano mediante un intervento chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento. È considerato dispositivo impiantabile anche quello introdotto parzialmente nel corpo umano mediante intervento chirurgico e destinato a rimanere in sede dopo l'intervento per un periodo di almeno trenta giorni.

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

- a) utilizzo temporaneo: se la durata continua prevista è inferiore a 60 minuti;
- b) utilizzo a breve termine: se la durata continua prevista non è superiore a 30 giorni;
- c) utilizzo a lungo termine: se la durata continua è superiore a 30 giorni.

I dispositivi **attivi** sono quei dispositivi che per funzionare necessitano di una qualche forma di energia, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità, e che agiscono convertendo tale energia.

Le regole di classificazione dei dispositivi medici sono riportate nell'Appendice 1 del D. Lgs. 24

febbraio 1997 n. 46 (Attuazione della direttiva 93/42/CE concernente i dispositivi medici). Secondo queste regole, la classe I dei dispositivi medici include i dispositivi a basso rischio, ad esempio i prodotti esterni di supporto ai pazienti; la classe IIa/b include i dispositivi a rischio medio, come i dispositivi elettromedicali; la classe III include i dispositivi ad alto rischio, come i cateteri cardiaci.

3. L'indagine clinica secondo il Regolamento

Il Regolamento definisce *indagine clinica* qualsiasi indagine sistematica cui partecipano uno o più soggetti umani volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo. L'*indagine clinica* è parte della *valutazione clinica*, cioè del 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.

Da un punto di vista regolatorio, l'*indagine clinica* nel settore dei dispositivi medici comprende due categorie di studi:

A) *Studi clinici di dispositivi non ancora marcati CE, o marcati CE ma modificati in modo sostanziale oppure marcati CE ma impiegati per una destinazione d'uso diversa da quella oggetto della marcatura (indagini pre-market).*

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 dispositivi privi di marcatura per l'uso cui sono destinati possono essere condotte anche da Università, Ospedali, Istituti di ricerca, Società scientifiche ed Istituzioni diverse dai fabbricanti.

B) *Studi clinici effettuati con dispositivi medici marcati CE, 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 (cosiddette indagini post-market).*

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 (Post-Market Clinical Follow up). Sono 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.

4. Ruolo dell'indagine clinica nell'iter autorizzativo del dispositivo medico

Il Regolamento prevede che indagini cliniche debbano essere necessariamente condotte nel caso dei dispositivi impiantabili e dei dispositivi della classe III (alto rischio), salvo che:

- a) il dispositivo sia stato progettato apportando modifiche a un dispositivo già commercializzato dallo stesso fabbricante;
- b) il fabbricante abbia dimostrato che il dispositivo modificato è equivalente al dispositivo commercializzato, e l'organismo notificato (organismo deputato ad espletare le procedure di valutazione di conformità secondo i requisiti previsti dal Regolamento) abbia approvato tale dimostrazione;
- c) la valutazione clinica del dispositivo commercializzato sia sufficiente a dimostrare la conformità del dispositivo modificato ai pertinenti requisiti di sicurezza e prestazione.

L'art. 62 del Regolamento definisce (al paragrafo 4) le condizioni che devono essere soddisfatte per lo svolgimento di un'indagine clinica finalizzata alla dimostrazione della conformità. Richiede innanzitutto un'autorizzazione rilasciata dallo Stato membro in cui deve svolgersi l'indagine clinica. La clausola "salvo disposizioni contrarie" con cui è condizionata la generalità della richiesta di autorizzazione prelude al fatto che, per l'avvio delle attività sperimentali, l'autorizzazione statale è in realtà strettamente necessaria solo per indagini a maggior rischio (dispositivi di classe III e invasivi di classi IIa e IIb) su dispositivi non marcati oppure recanti la marcatura CE ma utilizzati al di fuori della loro destinazione d'uso.

La seconda condizione richiesta per lo svolgimento di un'indagine è che un Comitato Etico, istituito conformemente al diritto nazionale, non abbia formulato un parere negativo in relazione all'indagine clinica, che sia valido in tutto lo Stato membro a norma del suo diritto nazionale.

Per tutte le tipologie di indagine è però fatta salva la previsione che richiede un Comitato Etico non abbia formulato un parere negativo valido a livello nazionale, e la medesima condizione vale anche per le indagini che non sono finalizzate alla valutazione della conformità del dispositivo (art. 82).

Per subordinare lo svolgimento di un'indagine clinica all'esito della revisione etica, il Regolamento usa l'espressione "non ha formulato un parere negativo" (diversamente da quella usata in precedenza dalle Direttive, ovvero "abbia espresso un parere positivo"). Diversi elementi fanno presupporre la necessità di un esplicito e motivato parere di un Comitato Etico:

- a) le affermazioni del Regolamento 2017/745 in merito al fatto che "le indagini cliniche sono soggette a revisione scientifica ed etica" e che "la revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto nazionale" (art. 62, par. 3, comma 2);
- b) la rilevanza delle disposizioni relative alla tutela dei soggetti che partecipano alle indagini cliniche;
- c) le previsioni della legislazione nazionale in merito alla attribuzione ai Comitati Etici della responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela (L. 189/2012, art. 12, comma 10, lett. c); D.M. 8 febbraio 2013, art. 1, comma 1, e art. 5);
- d) la necessità di un allineamento con le linee guida internazionali consolidate nel settore (come la norma internazionale ISO 14155:2020 «Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani — Buona pratica clinica») e con la dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale (WMA) sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani (considerando 64).

Per tutte le tipologie di indagine, sia nel caso di domande che richiedono un provvedimento dell'Autorità competente, sia nel caso di notifiche che non richiedono tale provvedimento, la richiesta del parere di un Comitato Etico è associata al requisito che si tratti di un parere "valido in tutto lo Stato membro a norma del suo diritto nazionale". In mancanza di disposizioni nazionali

specifiche per i dispositivi medici, è possibile basarsi sull'omogeneità di funzionamento dei Comitati Etici nel caso di indagini cliniche su dispositivi e in quello di sperimentazioni cliniche di medicinali, sulla base di quanto richiamato dall'art. 5 del D.M. 8 febbraio 2013. Si può quindi far riferimento al D. Lgs. 211/2003 e in particolare agli artt. 6 e 7. Per le indagini cliniche monocentriche il riferimento è l'art. 6 del D. Lgs. 211/2003, in base al quale si può considerare valido a livello nazionale il parere espresso dal Comitato Etico competente per l'unico centro di sperimentazione.

Per le indagini cliniche multicentriche, invece, il riferimento è dato all'art. 7 del D. Lgs. 211/2003 sul parere unico, e si potrà assumere come valido a livello nazionale il parere espresso dal Comitato Etico competente per il centro di sperimentazione a cui afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia.

I Comitati Etici operanti negli altri centri coinvolti nell'indagine clinica potranno presentare le loro osservazioni ai fini dell'elaborazione del parere unico e successivamente accettare o rifiutare in toto il parere unico espresso dal comitato etico coordinatore, fornendo un'adequata motivazione. Le procedure già utilizzate dai Comitati Etici per le sperimentazioni dei medicinali sono idonee a fornire, anche nel caso dei dispositivi medici, pareri validi a livello nazionale.

Il Regolamento non fissa il rapporto temporale tra momento della disponibilità del parere del Comitato Etico valido a livello nazionale e tempistica del procedimento con l'Autorità competente. L'Allegato XV del Regolamento prevede, al punto 4.2 del Capo II, che la documentazione della domanda di indagine includa "ove previsto dal diritto nazionale, copia del/i parere/i emessi dal o dai comitati etici interessati" e specifica anche che "qualora, in base al diritto nazionale, il/i parere/i del o dei Comitati Etici non siano richiesti al momento della presentazione della domanda, una copia del/i parere/i del o dei Comitati Etici è presentata non appena disponibile". Questa formulazione sembra ammettere uno sviluppo in parallelo dei due processi di valutazione, rinviando al diritto nazionale la scelta di stabilire una sequenza tra i pronunciamenti del Comitato Etico e dell'Autorità competente. In realtà questa formulazione, che non fa riferimento a un parere unico valido a livello nazionale né a una propedeuticità del parere rispetto al procedimento dell'Autorità competente, mal si concilia con altre richieste della norma.

Si può desumere che il parere del Comitato Etico, in ragione della sua natura consultiva, della sua obbligatorietà e dei suoi potenziali effetti interdittivi, debba essere formulato prima dell'adozione della decisione ministeriale sull'autorizzazione di un'indagine clinica o sul respingimento di una domanda o sul rifiuto di una modifica sostanziale, onde evitare che possano sorgere discordanze tra una decisione di competenza statale e un successivo parere che ad essa dovrebbe concorrere.

Si può ritenere inoltre che il parere del Comitato Etico faccia parte dei documenti da acquisire al momento della presentazione di una domanda di indagine clinica, e quindi concorra alla completezza della domanda stessa e alla sua convalida. Le condizioni di completezza della domanda dovrebbero essere le stesse per tutti i tipi di indagine, e se le domande relative ai dispositivi a minor rischio fossero convalidate come complete anche in assenza del parere del Comitato Etico si potrebbe sostenere che le relative indagini possano essere avviate immediatamente dopo la convalida (l'art. 70, par.7, lett. a).

Il contributo che il parere del Comitato Etico fornisce ai provvedimenti per l'avvio dell'indagine fa sì che sia necessario un parere non interlocutorio, perché questo, come il silenzio del Comitato, subordinerebbe le decisioni dell'Autorità competente alla risoluzione di condizioni che potrebbero avere esito anche in un successivo parere negativo, al quale il Regolamento riconosce la capacità di impedire lo svolgimento dell'indagine.

5. Procedure valutative dell'indagine clinica sui dispositivi da parte dei Comitati Etici: i principi generali

Secondo il Regolamento le regole delle procedure valutative delle indagini cliniche dovrebbero essere in linea con le linee guida internazionali consolidate nel settore, in modo da rendere più agevole l'accettazione al di fuori dell'Unione Europea (UE) dei risultati delle indagini cliniche condotte nell'UE. Nel Regolamento si menziona la norma internazionale ISO 14155 («Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani — Buona pratica clinica»), che rappresenta il Codice di buona pratica clinica, ma si richiede anche un allineamento con la versione più recente della dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale (WMA) sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani.

Sebbene non cogenti, documenti di riferimento, quali la Dichiarazione di Helsinki e il Codice di buona pratica clinica delle indagini cliniche di dispositivi medici, sono riconosciuti a livello internazionale come riferimenti basilari per la valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi.

6. Procedure valutative dell'indagine clinica sui dispositivi da parte dei Comitati Etici: rispetto della persona e dei suoi diritti

Secondo il Regolamento, gli aspetti che riguardano il rispetto della persona e dei suoi diritti che devono essere considerati dai Comitati Etici nella valutazione delle indagini cliniche dei dispositivi sono:

A. Documenti da utilizzare per raccogliere il consenso informato, compresi la scheda informativa del paziente e il documento sul consenso informato.

Il Regolamento raccomanda che al soggetto o al suo rappresentante legale designato sia concesso un periodo di tempo adeguato affinché possa soppesare la sua decisione di partecipare all'indagine clinica. Le informazioni fornite al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, al suo rappresentante legale designato al fine di ottenere il suo consenso informato devono:

- a) consentire al soggetto o al suo rappresentante legale designato di comprendere la natura, gli obiettivi, i benefici, le implicazioni, i rischi e gli inconvenienti delle indagini cliniche; i diritti e le garanzie riconosciuti al soggetto in relazione alla sua protezione, in particolare il suo diritto di rifiutarsi di partecipare e il diritto di ritirarsi dall'indagine clinica in qualsiasi momento, senza alcun conseguente pregiudizio e senza dover fornire alcuna giustificazione; le condizioni in base alle quali sono condotte le indagini cliniche, compresa la durata prevista della partecipazione dei soggetti all'indagine clinica; i possibili trattamenti alternativi, comprese le misure di follow-up qualora la partecipazione del soggetto all'indagine clinica sia sospesa;
- b) essere esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili per il soggetto o il suo rappresentante legale designato;
- c) essere fornite in occasione di un colloquio preliminare con un membro del gruppo di sperimentazione adeguatamente qualificato a norma del diritto nazionale;
- d) contenere informazioni sul sistema di risarcimento danni.

Il Regolamento raccomanda che le informazioni siano redatte per iscritto e siano a disposizione del soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, del suo rappresentante legale designato. Inoltre raccomanda che durante il colloquio sia prestata un'attenzione particolare alle esigenze di informazione di specifiche popolazioni di pazienti e dei singoli soggetti, come pure ai metodi impiegati per fornire le informazioni; che durante il colloquio debba essere verificata la comprensione delle informazioni da parte del soggetto e che il soggetto sia informato del fatto che una relazione sull'indagine clinica e una sintesi presentata in

termini comprensibili all'utilizzatore previsto saranno messe a disposizione indipendentemente dall'esito dell'indagine clinica e nella misura possibile, da quando la relazione e la sintesi saranno disponibili.

Il Regolamento lascia impregiudicato il diritto nazionale in base al quale, in aggiunta al consenso informato fornito dal rappresentante legale designato, sia preso in adeguata considerazione il parere dei minori in grado di formarsi un'opinione propria, di valutare le informazioni loro fornite e diano il proprio assenso a partecipare a un'indagine clinica.

B. *Copertura assicurativa o di indennizzo dei soggetti in caso di pregiudizio.* Il Comitato Etico deve assicurarsi che sia garantita l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione ad un'indagine clinica sotto forma di assicurazione, garanzia o di meccanismi analoghi che siano equivalenti, quanto a finalità, e commisurati alla natura e portata del rischio.

C. *Conformità alle norme applicabili in materia di tutela e riservatezza dei dati personali.* In particolare il Regolamento cita le modalità organizzative e tecniche che devono essere applicate per impedire l'accesso non autorizzato, la divulgazione, la diffusione, l'alterazione o la perdita di informazioni e dati personali trattati, le misure che devono essere attuate per garantire la riservatezza dei dati e dei dati personali dei soggetti, e le misure che devono essere applicate in caso di violazione della sicurezza dei dati, al fine di attenuare le possibili ripercussioni negative. Inoltre, è opportuno che i soggetti siano consapevoli che la tumultuosa evoluzione nel settore determina un progressivo aumento nelle potenzialità dei dispositivi.

D. *Assistenza medica prestata al soggetto dell'indagine clinica.* Il Regolamento sostiene che l'assistenza medica debba essere di competenza di un medico adeguatamente qualificato o, se del caso, di un odontoiatra qualificato o di qualsiasi altra persona autorizzata dal diritto nazionale a prestare al paziente la pertinente assistenza nell'ambito di un'indagine clinica.

E. *Assicurazione che il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legale designato, non abbia subito alcun indebito condizionamento, anche di natura finanziaria, per partecipare all'indagine clinica.*

F. *Assicurazione che il dispositivo oggetto dell'indagine rispetti i requisiti generali di sicurezza e prestazione applicabili, ad eccezione degli aspetti che formano oggetto dell'indagine clinica e che, per questi ultimi, siano state prese tutte le precauzioni per proteggere la salute e la sicurezza dei soggetti.* Esse includono, se del caso, lo svolgimento di test di sicurezza tecnica e biologica e di una valutazione pre-clinica, nonché disposizioni in materia di sicurezza sul lavoro e prevenzione degli incidenti, tenendo conto dello stato dell'arte.

G. *Assicurazione che lo sperimentatore sia una persona la cui professione è riconosciuta dallo Stato membro interessato come abilitante al ruolo di sperimentatore, data la necessità di conoscenze scientifiche ed esperienza nel campo dell'assistenza dei pazienti.* Inoltre il Comitato Etico deve accertarsi che gli altri membri del personale che partecipano allo svolgimento di un'indagine clinica siano opportunamente qualificati, in termini di istruzione, formazione o esperienza, nel pertinente campo medico e metodologia della ricerca clinica ad assolvere ai propri compiti.

H. *Assicurazione che le strutture in cui deve svolgersi l'indagine clinica siano idonee all'indagine stessa e siano analoghe a quelle in cui il dispositivo è destinato a essere utilizzato.*

I. *Assicurazione che nel caso di soggetti incapaci che non abbiano fornito, o non abbiano esplicitamente negato il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di un'indagine clinica soddisfi tutte le seguenti condizioni:* a) sia stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legale designato; b) i soggetti incapaci abbiano ricevuto le informazioni previste nel foglio informativo del consenso informato, in maniera adeguata alla loro capacità di comprenderle; c) lo sperimentatore rispetti il desiderio esplicito di un soggetto incapace in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni fornite al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dall'indagine clinica in qualsiasi momento; d) non siano riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legali designati, a eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione all'indagine clinica; e) sia essenziale che l'indagine clinica sia eseguita su tali soggetti incapaci e non è possibile ottenere dati di validità analoga da indagini cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o con altri metodi di ricerca; f) l'indagine clinica sia direttamente associata a una condizione clinica da cui il soggetto è affetto; g) vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione all'indagine clinica rechi al soggetto incapace un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri connessi.

J. *Congruità delle condizioni che consentono la conduzione di un'indagine clinica su minori.* Il Comitato Etico deve accertarsi che nella conduzione dell'indagine clinica sui minori siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni: a) sia stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legale designato; b) i minori abbiano ricevuto dagli sperimentatori o dai membri del gruppo di sperimentazione qualificati o esperti nel trattare con minori le informazioni contenute nel foglio informativo del consenso informato, in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale; c) lo sperimentatore rispetti il desiderio esplicito di un minore in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni relative all'indagine clinica al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dall'indagine clinica in qualsiasi momento; d) non siano riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto o al suo rappresentante legale designato, a eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione all'indagine clinica; e) l'indagine clinica sia finalizzata a studiare trattamenti per una condizione clinica che colpisce solo i minori oppure l'indagine clinica è sia essenziale in relazione ai minori per convalidare dati ottenuti da indagini cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; f) l'indagine clinica sia direttamente associata a una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o sia di natura tale da poter essere effettuata solo su minori; g) vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione all'indagine clinica rechi al minore un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri connessi; h) il minore partecipi alla procedura di acquisizione del consenso informato in una forma adeguata alla sua età e maturità intellettuale.

Inoltre il Comitato Etico deve accertarsi che qualora il minore raggiunga la maggiore età ai sensi del diritto nazionale nel corso di un'indagine clinica, affinché il soggetto possa continuare a parteciparvi, sia obbligatoria l'acquisizione dello specifico consenso informato.

K. *Congruità delle condizioni che consentono la conduzione di un'indagine clinica su donne in gravidanza o allattamento.* Per la conduzione di un'indagine clinica su donne in gravidanza o allattamento il Comitato Etico deve accertarsi che siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni: a) l'indagine clinica possa potenzialmente recare alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, benefici diretti superiori ai rischi e agli oneri connessi; b) qualora

la ricerca sia condotta su donne in allattamento, sia prestata particolare attenzione a evitare qualsiasi impatto negativo sulla salute del bambino; c) non siano riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione all'indagine clinica.

L. *Assicurazione che gli Stati membri possano prevedere misure supplementari in relazione alle persone che prestano servizio militare obbligatorio, le persone private della libertà, quelle che, in seguito a una decisione giudiziaria, non possono partecipare a indagini cliniche o alle persone in istituti di degenza.*

M. *Assicurazione che sia possibile acquisire il consenso informato a partecipare a un'indagine clinica in situazioni di emergenza.* Qualora il soggetto non sia in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sull'indagine clinica a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave, il Comitato Etico deve assicurarsi a) che la partecipazione all'indagine clinica sia consentita qualora vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto all'indagine clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto o nella diagnosi della sua condizione; b) non sia possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legale designato.

Nella situazione di emergenza lo sperimentatore deve certificare di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione all'indagine clinica sollevate in precedenza dal soggetto. Inoltre il Comitato Etico deve assicurarsi che a) l'indagine clinica sia direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legale designato né fornire informazioni preventive, e inoltre l'indagine clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza; b) l'indagine clinica ponga un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

7. Procedure valutative dell'indagine clinica sui dispositivi da parte dei Comitati Etici: aspetti etici e scientifici

Considerando le tecnologie di produzione, le particolari destinazioni d'uso, e i potenziali effetti collaterali dei dispositivi medici, la valutazione etica e scientifica dell'indagine clinica da parte dei Comitati Etici deve essere basata sul principio generale secondo il quale un'indagine clinica è eticamente ammissibile se si basa su metodi scientifici validi, che quindi non espone i soggetti partecipanti a rischi senza possibilità di beneficio.

Gli elementi la cui valutazione definisce criticamente l'ammissibilità etico-scientifica dell'indagine clinica sui dispositivi medici sono:

a) Valore della ricerca

Il valore della ricerca inferisce sulla possibilità che essa produca conoscenze generalizzabili e che i risultati siano condivisi. La ricerca da cui non si possono attendere risultati utili in termini di conoscenza e di applicazioni comporta uno spreco di risorse e possibili rischi per i partecipanti.

Il valore della ricerca deve essere considerato comparativamente rispetto alle conoscenze già disponibili, anche al fine di programmare le priorità nell'allocazione delle risorse.

b) Validità del disegno

In base al disegno, le indagini cliniche sui dispositivi medici si possono configurare in varie tipologie, quali studi osservazionali/non interventistici, interventistici, studi controllati/non controllati, studi randomizzati/ non randomizzati, studi in aperto o in cieco. Le procedure valutative da parte dei Comitati Etici devono considerare se il disegno possiede un'adeguata validità interna, che riguarda il numero delle osservazioni e il rischio di bias. Il numero delle osservazioni deve essere sufficiente per garantire la validità scientifica delle conclusioni. Il rischio di bias, critico principalmente nelle indagini cliniche con disegno controllato e/o randomizzato, riguarda l'adeguatezza della generazione della sequenza dei casi e del mascheramento (blinding). Una disamina dei criteri valutativi della validità interna di un trial clinico è disponibile nel manuale della Cochrane Collaboration.

c) Adeguatezza della popolazione

Un'indagine clinica eticamente accettabile deve garantire che nessuna persona, gruppo o classe di persone sopporti più della sua giusta quota gli oneri della partecipazione alla ricerca, né alcun partecipante dovrebbe essere privato della sua giusta quota dei benefici della ricerca. L'*adeguatezza della popolazione* inclusa nell'indagine clinica è valutabile dai criteri di inclusione ed esclusione della popolazione candidata all'indagine clinica. Nel protocollo dell'indagine clinica, oltre ai criteri di inclusione ed esclusione, dovrebbe essere definita la popolazione alla quale i risultati dell'indagine clinica verranno applicati; come sia stato garantito che la popolazione in studio sia rappresentativa di questa popolazione; se i centri che hanno partecipato differiscono da quelli che hanno rifiutato di partecipare; il numero e le caratteristiche dei pazienti idonei a essere inclusi che non sono stati invitati a farlo o sono stati invitati e hanno rifiutato.

d) Benefici della ricerca

I benefici della ricerca includono i benefici diretti della partecipazione così come della nuova conoscenza che la ricerca è progettata per produrre. Nella Dichiarazione di Helsinki si riconosce che "sebbene lo scopo primario della ricerca medica sia quello di generare nuove conoscenze, queste non possono prevaricare sui diritti e gli interessi dei singoli soggetti coinvolti nella ricerca". Nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina (Consiglio d'Europa) si riconosce il "primato dell'essere umano" e si stabilisce: "L'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza".

Pertanto, una domanda che il Comitato Etico deve considerare per la valutazione dell'eticità dell'indagine clinica sui dispositivi medici è se la popolazione che sopporterà i rischi della partecipazione all'indagine clinica trarrà beneficio dalle conoscenze derivate dalla ricerca.

e) Adeguatezza dell'esito

La scelta dell'esito (end-point) misurabile del dispositivo oggetto di indagine clinica è elemento critico dell'eticità dello studio e della valutazione dell'ammissibilità dell'indagine clinica da parte del Comitato Etico. Il giudizio di adeguatezza dell'esito misurato si fonda sulla conoscenza della teoria di funzionamento del dispositivo e del contesto d'uso, delle ricadute più significative sulla salute del paziente e sulla valutazione dei metodi di misura di efficacia e di rischio. Inoltre, i dispositivi medici sono spesso indirizzati a malattie complesse per le quali la valutazione dell'adeguatezza dell'esito dell'indagine clinica può essere condizionata da vari fattori di confondimento.

La scelta dell'esito rilevante da parte di chi disegna l'indagine clinica è convenzionalmente predeterminato per quanto riguarda gli studi pre-market su dispositivi a bassa complessità e basso rischio, e cioè riguarda l'entità del miglioramento dei sintomi o la comparsa di eventi avversi.

Più problematico è il giudizio di adeguatezza dell'esito per studi su dispositivi medici ad alto rischio o ad alta complessità.

Per alcuni settori d'uso dei dispositivi medici (tecnologie sanitarie digitali che utilizzano piattaforme informatiche, connettività, software e sensori per l'assistenza sanitaria; terapie digitali, uso dell'intelligenza artificiale) gli esiti clinici devono dimostrare di misurare costrutti significativi per il paziente.

In questa valutazione il Comitato Etico deve essere consapevole che i rischi e i benefici possono presentarsi in diverse dimensioni (ad esempio fisiche, sociali, finanziarie o psicologiche). Inoltre, il beneficio e il danno possono verificarsi sia a livello individuale che a livello familiare o di popolazione.

Per settori d'uso dei dispositivi medici ad alta complessità, la valutazione dell'adeguatezza dell'esito può coincidere con la valutazione delle metodologie che sono state usate da chi ha disegnato l'indagine clinica per scegliere gli esiti dello studio.

f) Adeguatezza del tempo alla risposta

Altro aspetto critico che ha impatto sul giudizio di ammissibilità della indagine clinica da parte del Comitato Etico è la adeguatezza della misura del tempo alla risposta. Il giudizio del tempo alla risposta dei farmaci deriva da considerazioni cliniche ed è spesso indicato da linee-guida prodotte dalle Agenzie Regolatorie. Il tempo alla risposta per il giudizio di efficacia o rischio dell'uso di dispositivi medici dipende dalla funzione su cui il dispositivo va ad incidere e dalle attese di rischio. Come per gli esiti clinici, per alcuni dispositivi ad alto rischio e alta complessità, la definizione più adeguata del tempo alla risposta può solo derivare da indagini dedicate.

Un Comitato Etico dovrebbe utilizzare una lista di controllo che garantisca che tutti i criteri pertinenti siano considerati durante la revisione e che, come regola generale, protocolli simili siano trattati in modo simile. La complessità della valutazione della eticità e scientificità delle indagini cliniche su dispositivi ad alta complessità pone il Comitato Etico ad orientarsi verso un atteggiamento collaborativo secondo il quale i valutatori dovrebbero lavorare con le parti interessate (sponsor, fabbricanti e loro rappresentanti) per valutare quali disegni, esiti e tempi di valutazione siano più adeguati. Questo impone che il giudizio di ammissibilità dell'indagine clinica su dispositivi medici si avvalga di esperti della tecnologia del dispositivo. Inoltre, una raccomandazione elaborata dal Regolamento è che i Comitati Etici debbano collaborare con i pazienti per stabilire l'accettabilità delle misure di esito di efficacia e sicurezza, per promuovere la trasparenza del giudizio.

8. La valutazione scientifica e metodologica affidata all'Autorità Competente

Il Regolamento, all'art. 71, definisce i compiti di valutazione degli Stati membri, ossia delle Autorità competenti, nel caso di domande di indagine clinica e di modifiche sostanziali alle indagini.

L'attività valutativa di competenza statale è finalizzata dal Regolamento a verificare che l'indagine clinica sia progettata in modo tale che i potenziali rischi rimanenti per i soggetti, dopo la loro minimizzazione, siano giustificabili tenuto conto dei benefici clinici previsti.

In tal senso viene specificato che l'Autorità competente deve esaminare la dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione applicabili, e deve verificare se per gli aspetti che formano oggetto dell'indagine clinica sono state prese tutte le precauzioni atte a proteggere la salute e la sicurezza dei soggetti partecipanti.

L'Autorità competente ha anche il compito di verificare le soluzioni di minimizzazione del rischio e l'affidabilità e la solidità dei dati, tenendo conto degli approcci statistici, della progettazione dell'indagine e degli aspetti metodologici.

I compiti di valutazione definiti dal Regolamento per gli Stati membri, nel caso di indagini su dispositivi non marcati, responsabilizzano le Autorità competenti per quanto concerne la valutazione scientifica e metodologica che determina l'autorizzazione o il rifiuto di un'indagine clinica, fermo restando che un parere negativo del Comitato Etico chiamato a esprimere il parere valido a livello nazionale può impedire l'avvio di un'indagine, anche quando è dovuto a motivazioni scientifiche o metodologiche.

Componenti del Centro di coordinamento

Carlo Maria Petrini (Presidente)

Gianni Tognoni (Vicepresidente)

Giovanni Barosi

Paolo Bruzzi

Mario Guerrieri

Tommasina Iorno

Agostino Migone De Amicis

Maria Luisa Moro

Renzo Pegoraro

Maria Platter

Patrizia Popoli

Giuseppe Remuzzi

Angelo Ricci

Franco Rossi

Antonella Eliana Sorgente